

任の移動を伴う紹介を「Refer (転医)」, 伴わないで特定の課題につき解決・対応してもらう紹介を「Consultation (紹介)」と呼ぶなどして紹介目的を明確化して医師間・医師患者間の信頼関係づくりに適切に配慮すべきである<sup>9)</sup>。

元来, 主治医はかかりつけ医であり, 専門医は主治医を介して, 自らの専門的知識・技能・見識を患者のために使い, したがって, 患者の生活・人生に責任を負う必要性はなく, 主治医から指定のあった課題に対してのみ責任を負えばよい<sup>9)</sup>。

日本医師会は, 患者が「かかりつけ医」を選ぶときに医師に求める役割と機能として, ①近くにいること, ②十分に説明してくれること, ③どんな病気にも対応してくれること, ④いつでも診てくれること, ⑤必要な時にふさわしい医師を紹介してくれること (振り分け機能) の5点をあげている<sup>9)</sup>。住民の望むかかりつけ医とは「病気や治療について良く説明し, どんな病気でも診てくれて, 自分の手におえない時はふさわしい専門医を紹介してくれる近くの医者」であり, また「病状が悪化した場合に適切な病院を紹介してくれる, 気軽に専門医を紹介してくれる。24時間対応してくれる」ということも求められている<sup>10)</sup>。「24時間の対応」とは「24時間の安心」を提供してくれることであり, 必ずしも24時間診察をしてくれることを指しているのではない。診察や電話相談ができない場合に備え, 連携している医師, 病院, 訪問看護師などが明示されていればよいのである。

### 3. 脳卒中の病診連携

脳卒中診療は, 脳神経外科と神経内科がチームを組み, 迅速で的確な診断と治療方針を決定しなければならず, 専門医の実力が発揮できる疾患である。しかし昨今の医療情勢の中では, 専門医が24時間自己犠牲のもとに献身的に診療を行っても診療報酬の面で十分満足できうる状況ではなくなっ

ており, 診療報酬を考慮した診療態勢構築を行わなければならない。脳卒中診療はリハの観点から, ①急性期, ②回復期, ③維持期 の3つの病期に分けられ, ①普段の健康管理 (一次予防) と再発予防 (二次予防) を行うかかりつけ医 (主治医), ②超急性期や急性期の迅速な診断 (症候, CT・MRI・超音波検査・血管造影など) と適切な治療 (早期離床・早期リハ, 感染対策・栄養管理, 薬物・外科・血管内治療など) を行う急性期病院, ③回復期リハを行うリハ専門病院, ④維持期のリハ・ケアを行う療養型病院や老人保健施設など, の4つのチームが必要である<sup>4-7)</sup> (図1)。病期に応じて患者は病棟あるいは施設を移動し, 治療/ケア担当者が変わっていく。この際, いかに関ぎ目のない医療 (シームレスケア) を実現できるかが重要な課題である。そのためには, 急性期チーム, 回復期チーム, 維持期チームの間の連携が必要である。施設内あるいは地域における各チーム間の交流を行い, 評価スケールを共通化し, 互いの診療指針の理解を図らなければならない。治療の効率化のためには施設間の機能分化は必要であると思われるが, 患者の全体像を見失わないようにするために, 今後施設間の診療情報の共有と診療指針の共通化が必要である。

熊本市内で脳神経外科と神経内科が協力して脳卒中急性期医療を行っているのは熊本大学医学部附属病院を除くと済生会熊本病院, 国立熊本病院, 熊本赤十字病院, 当院の4病院で, 年間1,300例以上の虚血性脳血管障害を診療している (出血性脳血管障害は脳神経外科が担当)。熊本市 (人口66万人) とその周辺を含む人口100万人が診療圏となっている。なお, 4施設で熊本市内の全救急車の62% (2002年) を受け入れている。少ない神経内科で数多くの救急神経疾患の診療ができるのは, リハ専門病院との連携による地域完結型の脳卒中診療態勢構築のお陰である。多くの脳梗塞

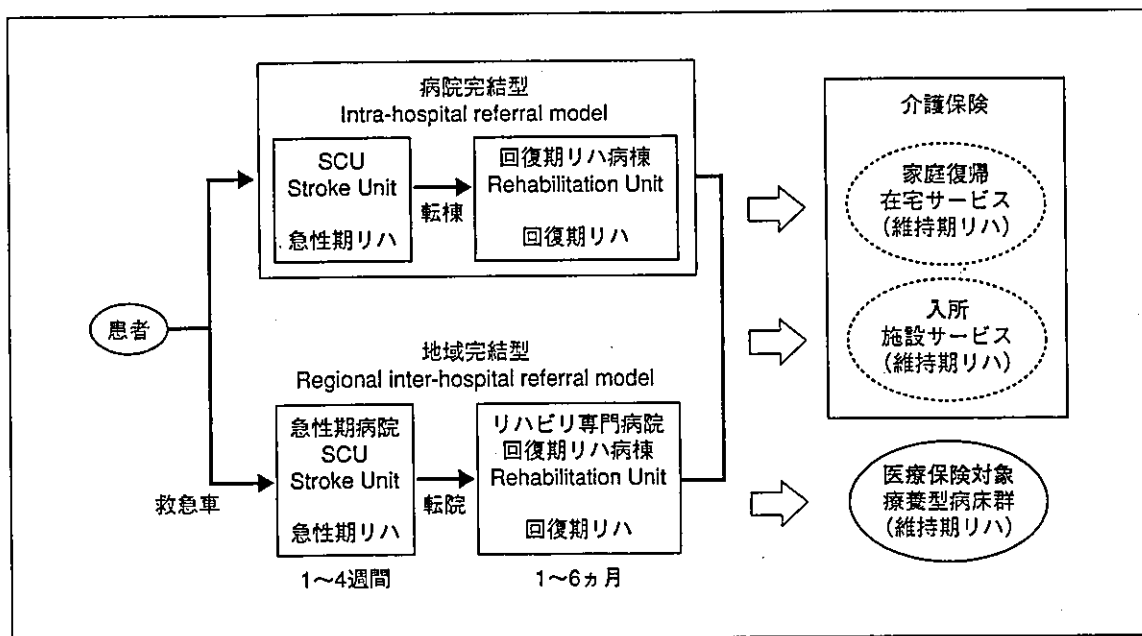


図1 脳卒中患者の流れ

上段は病院完結型、下段は地域完結型。脳卒中診療は、急性期、回復期、維持期に分けられ、それぞれに必要な治療、リハ、ケアは異なっている。急性期治療から回復期リハまでを1つの施設で行う方式が「病院完結型」、病病診連携により急性期と回復期を別の施設で連携して行う方式が「地域完結型」である。

症例は、発症から2～3週で自宅退院か、リハ専門病院へと転院している。その場合、電話予約から1週間以内に多くの症例は転院となっている。

熊本では2000年から熊本市を除く老人福祉二次医療圏に1箇所、2001年に熊本市に2箇所、計

12箇所の地域リハ広域支援センターが設置され、地域リハの充実に努めている。また1998年より難病患者地域支援対策推進事業（神経難病）として2箇所の拠点病院、13箇所の協力病院、2001年に56の後方支援病院が決まった。

## 慢性頭痛の診療

### 1. 慢性頭痛診療の問題点

わが国では、15歳以上の成人で片頭痛840万人、緊張型頭痛2,200万人、群発頭痛10万人の約3,000万人が慢性頭痛を持っているといわれ、高血圧の有病率に匹敵する。多くの頭痛患者が、どこを受診してよいか分からず市販薬で済ませており、一方で鎮痛薬の服用量あるいは服用回数が増える、効かなくなってきたといった不安感を持っている。また適切な治療がなされておらず、多くの病院・医院を何度も受診する患者も多い。専門医のいる大病院に行けば待ち時間が長いため、働き盛りの若年者では時間的ロスも大きく継続的通院

は困難である。

かかりつけ医は、①大病院志向や受診抑制で患者減、②症候性頭痛（二次性頭痛）が心配、③慢性頭痛（一次性頭痛）の的確な診断が困難な場合がある、④新薬は使いにくい、といった問題を抱えている。

専門医（神経内科や脳神経外科）のいる急性期病院（専門病院）は、救急患者や紹介患者を24時間断らずに受け入れ診療している。さらに外来では患者が集中し、外来の待ち時間が長く外来機能が麻痺している。さらに今年から研修医のスーパーローテーションが開始され、専門領域では人手不

足とならざるを得ない状況である。頭痛診療における専門医の役割として、①症候性頭痛の鑑別、②慢性頭痛（片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛）の正確な診断と治療方針決定を行わなければならない。しかし頭痛の治療においては十分な治療効果を上げられず、苦慮する場合も多い。表1に頭痛治療失敗の理由を示す<sup>11)</sup>。診療報酬面からも外来患者抑制を行い、外来診療から病棟診療へシフトしなければならぬようになってきている。しかし紹介患者や新患者の増加は必要である。

## 2. 頭痛治療推進ネットワーク熊本

熊本では脳卒中を中心とする救急神経疾患の病診連携は、ほぼ確立されている。しかし慢性頭痛は患者数が多く、市販薬のみの治療など十分な診断・治療がなされていない。2001年より脳神経外科、神経内科、精神科、救急部、麻酔科、総合診療部、発達小児科の世話人のもとに熊本頭痛研究会が年1回開催されている。また2001年から年1回、頭痛の市民公開講座も開催してきた。さらに各地域の医師会講演会や薬局薬剤師向け講演会などで頭痛の講演を行ってきた。2003年に専門医（脳神経外科医・神経内科医）とかかりつけ医の病診連携で頭痛診療の充実を図るために熊本県全体をエリアとする「頭痛治療推進ネットワーク熊本」を設立した。その設立目的は、①頭痛の診療について最新の知識を習得する、②各地域で脳神経外科医と神経内科医が中心となり頭痛治療の推進、地域のスペシャリストの研鑽、③地域スペシャリストを中心とした地域勉強会などの開催、かかりつけ医の頭痛診療の充実を図る、とくに慢性頭痛（片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛）診療の標準化、④熊本県での病診連携による頭痛治療の確立、⑤慢性頭痛治療ガイドラインの普及などである。

熊本県の10の二次医療圏ごとに病診連携の核となる脳神経外科医15名、神経内科医18名が選定

表1 頭痛治療失敗の理由<sup>11)</sup>

1. 診断が不完全ないしは不正確
  - ・症候性頭痛の見落とし
  - ・機能性頭痛の誤診
  - ・頭痛の種類、数が不明瞭
2. 重大な増悪因子の見落とし
  - ・急性頭痛治療薬やカフェインの過剰服用
  - ・ホルモン
  - ・食事やライフスタイル
  - ・心理社会的要因
  - ・そのほかの薬剤
3. 薬物治療が不適切
  - ・薬剤が無効
  - ・初期投与量が過剰
  - ・最終投与量が不適切
  - ・治療期間が不適切
  - ・他の治療法の併用が必要
  - ・吸収不良
  - ・コンプライアンス不良
4. 非薬物治療が不適切
  - ・物理的医療
  - ・認知行動療法
5. その他の要因
  - ・非現実的な期待
  - ・共存症
  - ・入院治療が必要

された。しかし専門医の偏在があり、核となる神経内科医がいない地域が3箇所、脳神経外科医がいない地域が1箇所あり、その地域には他の地域からサポートドクターを配置した（図2）。二次医療圏ごとに講演会（主に医師会講演会）を行っている。また数名单位のスモールグループ向けの勉強会もいくつか実施された。このスモールグループの勉強会には、かかりつけ医である神経内科医や脳神経外科医に行ってもらい、頭痛専門医の立場からと、同じかかりつけ医としての立場からの両面によるディスカッションなど、柔軟な意見交換の場となっている。慢性頭痛は、診療所と診療所の診診連携が可能である。

地域の核となる専門医のレベルアップも必要であり、そのために年1回、専門医向けの勉強会（coach to coach）を開催することにした。さらに各メンバーが各地の講演会で使用可能なスライドの提供、外來說明用の患者さん向けパンフレットも案文の提供も行った。

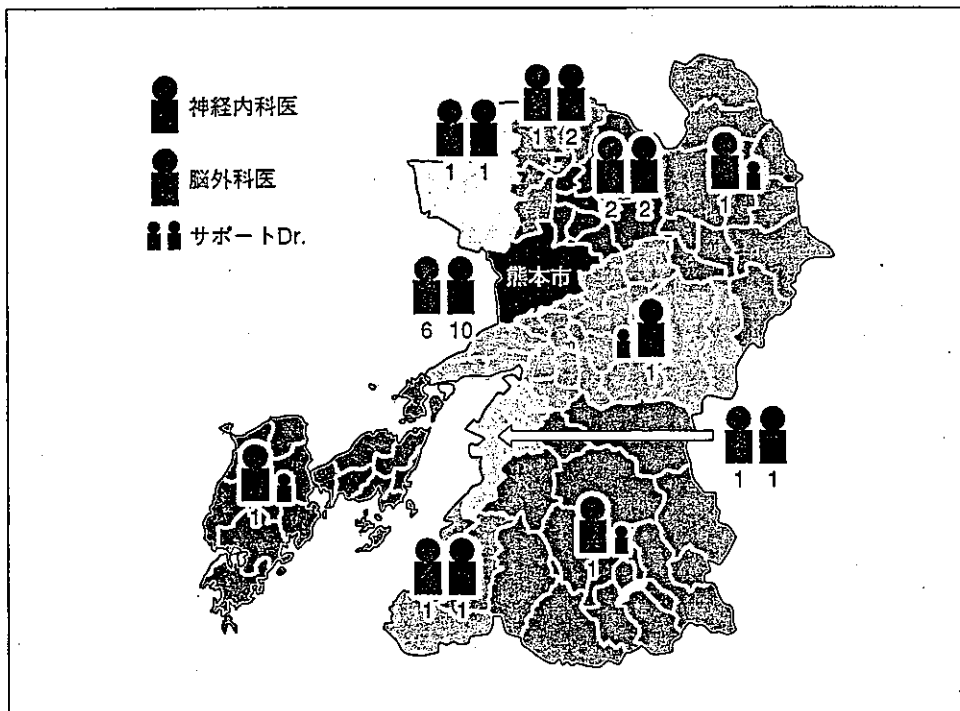


図2 「頭痛治療推進ネットワーク熊本」のメンバー配置（二次医療圏ごと）

### 3. 頭痛の病診連携の必要性

頭痛の病診連携ネットワークを構築することで、頭痛診療の問題点を解決し、慢性頭痛患者、かかりつけ医、専門医の3者の満足度を高めることができる（図3：病診連携によるtriple-win）。すなわち慢性頭痛患者にとっては、かかりつけ医と専門医の2人から診て貰えるので満足度と安心感が向上する。さらに自宅や勤務先の近くのかかりつけ医での診療が受けられるので継続受診が可能で大変便利である。かかりつけ医にとっては、必要時に専門医の指示が仰げるとともに、患者増にもつながる。専門医にとっては外来患者を抑制できるとともに、かかりつけ医の患者は患者予備軍となり、紹介率の向上、新患増につながる。かかりつけ医から専門医へ紹介し、専門医による診断・治療方針の決定がなされれば、それはかかりつけ医にとって『錦の御旗』となる。専門医がかかりつけ医へ『聖域なき逆紹介』を行えば、膨大な患者をかかりつけ医にフォローしてもらうことができ、外来患者の抑制が可能となる。すなわち、かかりつけ医は神経内科と脳

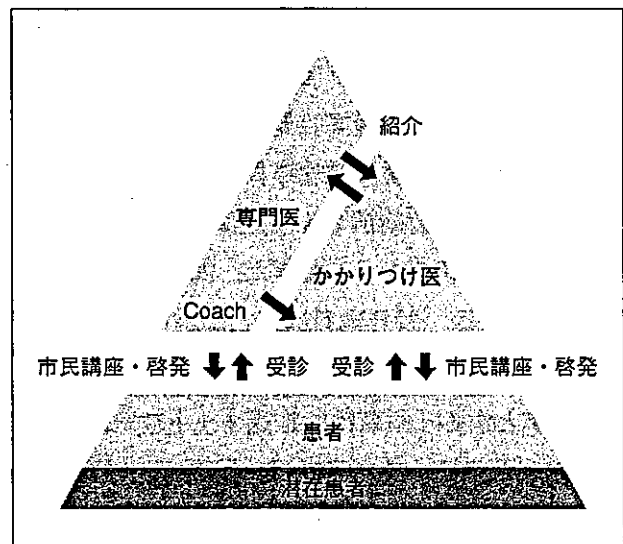


図3 頭痛の病診連携

神経外科の強力なサポーターであると考えられる。脳卒中の病診連携は、4つのチームが必要だが、頭痛の病診連携は、かかりつけ医と専門医の2者で成り立ち、比較的構築しやすい。地域全体で慢性頭痛を診断・治療できる『地域完結型の頭痛診療態勢』を構築しなければならない。

## 慢性頭痛の治療

### 1. 生活習慣の修正

医療従事者は慢性頭痛に関しては、正確な診断と的確な治療（方針の決定）を行い、頭痛治療のお手伝いをしているものである。慢性頭痛の治療で一番重要なことは、頭痛を来さないように患者自身が生活習慣を修正することである。医療者は慢性頭痛がなぜ起こるか、どうしたら軽減できるか、頭痛は自分で治すもの（軽くするもの）であることを十分患者に説明しなければならない。すなわち慢性頭痛では、頭痛の誘因となる、①心理的ストレス（緊張、不安、いらいら、うつ）、②身体的ストレス（姿勢、頸椎病変、運動不足、肩凝り）、③物理的ストレス（季節、天気、温度、湿度）、④その他の誘因（食事など）、を軽減しなければならない。一方、脳卒中では、危険因子となる、①高血圧、②糖尿病、③心疾患（心房細動など）、④高脂血症、⑤肥満、⑥喫煙、⑦多量飲酒、⑧身体不活動、⑨栄養（果物・野菜不足）、⑩薬物乱用（覚醒剤、麻薬）、に対する対策が必要である。

### 2. 受診促進

慢性頭痛患者は、①どこを受診したらよいか分からない、②薬局で薬を買った方が病院受診より便利で楽、③病院を受診するメリットがない（十分な説明、診断・治療がなされていない）、などの理由から病院を受診しないことが多い。

慢性頭痛患者が専門医への受診を推進する方策として、①病診連携の推進（かかりつけ医からの紹介）、②頭痛の市民公開講座、マスコミによる啓発活動、③薬局薬剤師向けの頭痛の講義、などがある。とくに薬局薬剤師向け講義で、市販薬の飲みすぎによる「薬剤誘発型頭痛」について知ってもらう意義は大きい。薬局で市販の鎮痛薬を買う

際、鎮痛薬の量が増えたり、効かなくなったりした場合に患者が相談する重要な相手が薬剤師であり、今後の慢性頭痛診療で大きな役割の担うものと考えられる。

### 3. 慢性頭痛の診断

慢性頭痛の診療では、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛の確実な病型診断が必要であるが、症例によってはその見極めが結構難しい場合もある。臨床的特徴による鑑別を行い積極的に治療する。

片頭痛と緊張型頭痛の鑑別のポイントは、①悪心・嘔吐があれば片頭痛、②光・音過敏があれば片頭痛、③首を振ったり、肩を動かしたり、入浴で頭痛が軽減するのが緊張型頭痛、増悪するのが片頭痛、④肩凝りがあるからといって必ずしも緊張型頭痛ではなく、肩凝りのない緊張型頭痛もあれば、肩凝りのある片頭痛も多い、⑤片頭痛と緊張型頭痛の両者を併せ持っている症例も多く、2種類の頭痛がないか聞くのもポイントである。治療に関しては、患者自身が困っている方の頭痛を優先する。

群発頭痛と片頭痛の鑑別のポイントは、①群発頭痛は、どんなに痛くても悪心・嘔吐がない、②群発頭痛は、痛みを軽減するために動き回る、片頭痛はじっとして動かない、③群発頭痛は、眼球の奥の痛みとともに結膜充血、流涙、鼻充血、鼻漏、前額部発汗、縮瞳、眼瞼下垂、眼瞼浮腫を伴う。

### 4. 慢性頭痛の治療

慢性頭痛治療ガイドラインが、日本神経学会から2002年に出された<sup>3)</sup>。片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、薬剤長期乱用に伴う頭痛について示してある。頭痛診療を行う医師は是非、一読願いたい。

表2 片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛ごとの治療

\*抗頭痛薬として保険適用のあるもの、\*\*抗片頭痛薬として保険適用のあるもの

\*\*\*群発頭痛に保険適用のあるもの、\*\*\*\*緊張型頭痛の保険適用のあるもの

①～⑦は主に頭痛急性期の頓挫療法、⑧～⑩は主に発作間欠期の予防的治療。

治療法	片頭痛	緊張型頭痛	群発頭痛
①鎮痛薬および非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) アスピリン メフェナム酸 <sup>*</sup> (ボンタール <sup>®</sup> ) アセトアミノフェン <sup>*</sup> (カロナール <sup>®</sup> ) ナプロキセン (ナイキサン <sup>®</sup> ) ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン <sup>®</sup> ) インドメタシン <sup>*</sup>	軽症例に単独で使用 前兆期にアスピリン、 ナイキサン <sup>®</sup>  アセトアミノフェンは消化性潰瘍、重篤な血液異常・肝腎障害の患者、アスピリン喘息患者に対しては禁忌だが、妊婦、授乳婦、小児、出血傾向の患者に投与可。	頭痛発作時	無効
②トリプタン系経口薬 ◆錠剤 スマトリプタン <sup>**</sup> イミグラン <sup>®</sup> 錠 (50mg) ゾルミトリプタン <sup>**</sup> ゾーミッグ <sup>®</sup> 錠 (2.5mg) エレトリプタン <sup>**</sup> レルパックス <sup>®</sup> 錠 (20mg) リザトリプタン <sup>**</sup> マクサルト <sup>®</sup> 錠 (10mg) ◆口腔内速溶・口腔内崩壊錠 ゾルミトリプタン <sup>**</sup> ゾーミッグ <sup>®</sup> RM錠 (2.5mg) リザトリプタン <sup>**</sup> マクサルト <sup>®</sup> RPD (10mg)	通常、成人には1回1錠を片頭痛の頭痛発現時に経口投与。効果不十分な場合2時間以上あけて1錠追加投与可。1日の総投与量はイミグラン、ゾーミッグは4錠まで、レルパックス、マクサルトは2錠まで。1錠経口投与で不十分であった場合、次回片頭痛発現時2錠経口投与可 (ただしマクサルトを除く)。予防的投与はしない。全く効果が認められない場合には追加投与しない。(併用禁忌・併用注意薬あり)	無効	有効例もある
③トリプタン系点鼻液 スマトリプタン <sup>**</sup> イミグラン <sup>®</sup> 点鼻液20 (併用禁忌・併用注意薬あり)	1回20mgを片頭痛発作時に鼻腔内投与。効果不十分な場合は2時間以上あけて追加投与可。1日40mg (2回) まで。		有効例もある
④トリプタン系注射薬 スマトリプタン <sup>**</sup> … イミグラン <sup>®</sup> 注3 (併用禁忌・併用注意薬あり)	頭痛発作時1アンプル (3mg) 皮下注。頭痛が軽減しない場合、1時間以上の時間間隔を置いて1アンプル (3mg) 追加投与可。1日6mgまで。	適応なし (効果なし)	頭痛発作時1アンプル (3mg) 皮下注。頭痛が軽減しない場合、1時間以上の時間間隔を置いて1アンプル (3mg) 追加投与可。1日6mgまで。
⑤エルゴタミン製剤 カフェルゴット <sup>®</sup> … クリアミンA <sup>®</sup> … クリアミンS <sup>®</sup> … ヘクト <sup>®</sup> M…	前兆期や頭痛初期に内服。効果なければ30分後にさらに1錠内服。	適応なし	発作時使用 (効果弱い)。群発期には就寝前に予防薬として内服。
⑥制吐薬 ドンペリドン (ナウゼリン <sup>®</sup> ) メトクロプラミド (プリンペラン <sup>®</sup> 、プリンペラン <sup>®</sup> 注)	NSAIDsやエルゴタミン製剤と一緒に内服 (制吐作用、薬物吸収促進作用あり) 嘔吐の強いとき静注		
⑦クロルプロマジン コントミン <sup>®</sup> ・ウインタミン <sup>®</sup>	急性期に他の薬剤が無効の場合に使用	急性期に他の薬剤が無効の場合に使用	
⑧酸素吸入			頭痛発作時 (7L/分) 15分
⑨カルシウム拮抗薬 塩酸ロメリジン <sup>**</sup> (テラナス <sup>®</sup> 、ミグジス <sup>®</sup> ) 塩酸ベラパミル (ワソラン <sup>®</sup> )	予防 (第一選択) 塩酸ロメリジン2錠 (～4錠) 2× 塩酸ベラパミル3錠 (～6錠) 3×		予防 (効果弱い) 塩酸ロメリジン2錠 (～4錠) 2× 塩酸ベラパミル3錠 (～6錠) 3×
⑩メシル酸 ジヒドロエルゴタミン <sup>**</sup> (ジヒデルゴット <sup>®</sup> )	予防		
⑪β遮断薬 プロプラノロール (インデラル <sup>®</sup> )	予防		効果なし

治療法	片頭痛	緊張型頭痛	群発頭痛
⑫ 抗うつ薬 塩酸アミトリプチリン (トリプタール®) マレイン酸フルボキサミン (デプロメール®・ルボックス®) 塩酸マプロチリン (ルジオミール®)	予防 就寝時10mg (~60mg)  50~150mg 2×	予防 就寝時10mg  50~150mg 2×  就寝時10mg	塩酸アミトリプチリン効果なし
⑬ 抗不安薬 (ベンゾジアゼピン系) エチゾラム**** (デバス®)	ストレス・不眠時に使用 頭痛発作時に内服や注射薬で眠らせる	予防・治療 (第一選択) デバス®は保険適応あり	
⑭ 筋弛緩薬 チザニジン (テルネリン®) 塩酸エペリゾン (ミオナール®)		予防・治療 (第一選択)	
⑮ 外用薬 ミルタックス® インテバングリーム® セクターローション®	肩・後頸部のこり・圧痛を合併しているときに使用	肩・後頸部のこり・圧痛の強い部分に使用	
⑯ 抗セロトニン薬 メシル酸ジメトチアジン** (ミグリステン®) 塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン®)	予防		
⑰ 抗てんかん薬 バルプロ酸ナトリウム (デバケン®)	予防 (他剤無効時) 600~1200mg		予防 (他剤無効時) 600~1200mg
⑱ ステロイド	予防 (他剤無効時) : プレドニゾン 40~60mg で開始し漸減)		予防 (他剤無効時) : プレドニゾン 40~60mg で開始し漸減
⑲ 炭酸リチウム 炭酸リチウム (リーマス®)			予防 (慢性群発頭痛) 300mg から 600~900mg へ漸増。 ステロイドと併用しない
⑳ 漢方薬	呉茱萸湯* 桂枝人参湯* 五苓散	当帰芍薬散 当帰四逆加呉茱萸生湯 半夏白朮天麻湯	釣藤散* 桂枝茯苓丸
■ その他  ◆ 器質的疾患の除外 ◆ 診断・治療方針 : 病診連携	誘発因子対策 ビタミンB2, マグネシウム ハーブ, ファーバーフェュー ボツリヌス毒素	運動療法, 指圧 マッサージ, 鍼灸 ボツリヌス毒素	群発期は アルコール中止。 (三叉神経節破壊術)
ストレス・過労を避けるよう指導 (肩凝りのない生活)。十分な説明, カウンセリング, バイオフィードバック療法, 自律訓練法, 脱水 (嘔吐などで) 強いとき補液, 頭痛発作時にペンタゾシンは極力使用せず。			

ホームページ (<http://www.neurology-jp.org/guideline/headache/index.html>) で閲覧できる。

片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛ごとの治療について以前作成したもの<sup>12)</sup>に新薬を加えて改変した(表2)。保険適用のないもの、効果が定まっていないものもあるが治療薬として可能性のあるもの

を列挙した。

頭痛の治療には頭痛発作時の治療(頓挫療法)と予防的治療の2つがある。頭痛の頻度が多く鎮痛薬の服用が多かったり、頭痛発作時の治療が十分できていない場合に予防的治療を行う。とくに鎮痛薬誘発型頭痛を起こさないように注意する。

## さいごに

片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛の治療には多くの選択肢があり、それを適切に選択すれば慢性頭痛で長年困っている患者を救うことができる。特に片頭痛や群発頭痛は日常生活が阻害されるため、治療がうまくいけば社会的損失を大きく減ら

すことができる。従来の鎮痛薬のみによる治療では「鎮痛薬→再発→鎮痛薬依存→頭痛増悪→慢性化（薬剤誘発型頭痛，慢性連日性頭痛）」という悪循環を来すので鎮痛薬に依存しない治療戦略を立てることが肝要である。

## 文 献

- 1) 粕谷潤二，橋本洋一郎，寺崎修司：激しい頭痛。medicina (増刊号)，35：148-150，1998。
- 2) 橋本洋一郎，木村和美，堂坂朗弘：頭部X線CTをキャンセルした頭痛患者。治療，78：1809-1812，1996。
- 3) 日本神経学会：慢性頭痛治療ガイドライン2002。臨床神経，42：323-362，2002。
- 4) 橋本洋一郎，平野照之，米原敏郎，他：脳卒中の診療体制—地域完結型—。脳卒中，23：364-369，2001。
- 5) 橋本洋一郎，米原敏郎，徳永 誠，他：脳卒中における地域完結型リハビリテーション。リハビリテーション医学，39：416-427，2002。
- 6) 平野照之，橋本洋一郎，米原敏郎，他：地域完結型脳卒中診療態勢—熊本市神経内科関連3施設の虚血性脳血管障害診療状況—。脳卒中，24：201-207，2002。
- 7) 橋本洋一郎，寺崎修司，米原敏郎，他：急性期病院から回復期リハ病棟への期待と注文。回復期リハビリテーション病棟 新しいシステムと運営のしかた，日本リハビリテーション病院・施設協会，全国回復期リハビリテーション病棟連絡協議会編集，三輪書店，東京，pp114-123，2003。
- 8) 信友浩一：医療経済の視点。内科臨床研修指導マニュアル，社団法人日本内科学会認定内科専門医会編集，日本内科学会，pp239-243，2001。
- 9) 日本医師会：あなたの健康を守るために。国民健康読本。日本医師会雑誌第127巻第3号付録，pp28-31，2002。
- 10) 田坂佳千：地域医療・在宅医療。内科臨床研修指導マニュアル，社団法人日本内科学会認定内科専門医会編集，日本内科学会，pp128-138，2001。
- 11) LiptonRB，Silberstein SD，Saper JR，et al：Why headache treatment fails. Neurology，60：1064-1070，2003。
- 12) 橋本洋一郎，米原敏郎，徳永 誠，他：片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛の治療。治療，82：2256-2263，2000。





# 頭痛

濱田 潤一

## ポイント

- ▶ 病歴の正確な聴取と診察所見から、かなりの確率で診断を絞り込める。
- ▶ やみくもに検査をしても診断はつかないことが多い。
- ▶ life-threatening headache を見逃さずに、迅速に診断することが最も重要である。
- ▶ 明らかな神経学的異常所見がなくても、頭部 CT を必ず一度は施行する。
- ▶ 優先度の高い(重要な)検査から実施する。

頭痛とは、頭部または頭頸部に自覚される痛みの総称で、時として顔面痛としても訴えられる症状のことである。その痛みの程度のひどさが、必ずしも疾患の重症度や予後に対応しないことに注意を払うべきである。

## まず何を考えるか

ほとんどの頭痛の診断は、詳細な問診と診察により可能である。したがって、病歴をどれだけ正確に聴取できるかが、診断につながる重要なポイント

であることを十分に認識しなければならない。頭痛の原因はきわめて多岐にわたるので、的確に情報を把握して、速やかに診断をつけなければならない(表1)。また、病歴をきちんと取らずに、各種の検査あるいは画像検査をやみくもに行っても正確に診断がつかないことが多い。

## 頭痛の分類(表1)

頭痛は、一次性頭痛(機能性頭痛)と二次性頭痛(症候性頭痛)および神経痛に大別される。注意をしなければならない疾患は、症候性頭痛に多いがくも膜下出血を除いては、頭痛の程度は予後を反映するとは限らないので注意しなければならない。

## 診断のためのアプローチ —病歴・診察・検査の選択と解釈

### 1. 病歴

以下に、頭痛の診断に必要な聴取すべき病歴と想起すべき疾患について述べる。

#### 1) 頭痛の性質

簡単に言えば、拍動性ならば片頭痛または群発頭痛、圧迫性なら緊張型頭痛、電撃性なら三叉神経痛である。他の症候性頭痛では、訴えがさまざまであり性質だけでは鑑別できない。

表1 国際頭痛学会による頭痛の分類  
(文献1より引用)

- |  |
|--|
| <p><b>I. 一次性(機能性)頭痛</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 片頭痛</li> <li>2. 緊張型頭痛</li> <li>3. 群発頭痛と他の三叉神経・自律神経性頭痛</li> <li>4. その他の一次性頭痛</li> </ol> <p><b>II. 二次性(症候性)頭痛</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. 頭部および/または頸部外傷による頭痛</li> <li>6. 頭部または頸部血管障害による頭痛</li> <li>7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛</li> <li>8. 物質またはその離脱による頭痛</li> <li>9. 感染による頭痛</li> <li>10. ホメオスタシスの障害による頭痛</li> <li>11. 頭蓋骨、頸部、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは他の顔面・頭蓋の構造物に起因する頭痛あるいは顔面痛</li> <li>12. 精神科的疾患による頭痛</li> <li>13. 頭部神経痛および顔面痛の中枢性原因</li> <li>14. 他の頭痛、頭部神経痛、中枢性あるいは一次性顔面痛</li> </ol> |
|--|

はまだ じゅんいち：慶應義塾大学医学部神経内科 ☎ 160-8582 東京都新宿区信濃町 35

## 2) 突然始まる激痛(何時何分に出現したというように明らか)

このようなときにまず考えるべき疾患は、くも膜下出血である。頭痛患者の診療にあたり最も注意を払うべき疾患であり、本疾患を除外できるかどうかは頭痛患者の初診時の最重要な課題であるといってもよい。項部硬直以外に神経学的な局所異常徴候を呈さないことが多い。出血量が少ないときには繰り返し頭痛を起こして、慢性頭痛様の病歴を示すこともある。また、脳血管障害(脳出血、脳梗塞、脳静脈洞血栓症)では、局所徴候を伴うが、頭痛の程度は軽い。

## 3) 以前より繰り返し出現する頭痛

片頭痛、緊張型頭痛、他の良性的慢性頭痛が考えられるが、耳・鼻・歯などの基礎疾患により起こることもある。また、三叉神経痛などの神経痛も考慮に入れる必要がある。

## 4) 連日同時刻頃に出現する頭痛

連日同時刻に出現し、アルコール摂取による悪化、頭痛側の流涙、鼻漏、鼻閉などを認めるときは群発頭痛が強く疑われる。

## 5) 徐々に悪化する頭痛

脳腫瘍など頭蓋内占拠性病変を有するときは、徐々に頭痛は増悪する。

## 6) 悪心・嘔吐の合併

悪心や嘔吐を伴うときは、急性の頭痛では、くも膜下出血、脳出血などを考える。亜急性もしくは慢性の頭痛では、頭蓋内圧亢進をきたす疾患(脳腫瘍、脳膿瘍、脳梗塞など)を考える。また、片頭痛の随伴症状として高率に出現するので、これも念頭に置く。

## 7) 発熱の合併

脳炎、髄膜炎、脳膿瘍などの中枢神経系感染症だけではなく、副鼻腔炎、中耳炎などの頭蓋周囲の局所性感染症、感染性心内膜炎など全身の感染症なども考慮に入れる。

## 8) 羞明感の合併

痛みに羞明感が合併するときは緑内障、また片頭痛においては光過敏として、脳出血などで頭蓋内圧亢進があるときに認める。

## 9) 精神症状(痴呆も含む)

発熱に引き続き、急性に出現すれば脳炎(髄膜炎で脳実質にも病変が及んだ場合)を強く疑う。また慢性硬膜下血腫、くも膜下出血、水頭症などでもみられることが多い。CO<sub>2</sub>ナルコーシスなどの代謝性脳症でもよく認められる。

## 10) 後頸部痛の合併

慢性的に認められるものとしては緊張型頭痛が挙げられる。しかし、解離性動脈病変(特に椎骨動脈)でも高頻度に認められるので、突発する場合には注意する。

## 11) 眼部痛

緑内障では眼痛の型で認める。拍動性の眼窩痛は群発頭痛でよくみられる。また、肥厚性硬膜炎、Tolosa-Hunt 症候群などでもしばしば認める。

## 12) 起床時の頭痛

典型的な頭痛は脳腫瘍などの頭蓋内占拠性病変でよく認められる。最近、睡眠時無呼吸症候群で高頻度に認められることが注目されている。

## 13) 服薬歴

薬物依存、薬物中毒による頭痛が示唆されることがある。

## 14) 頭痛発作時の環境

CO<sub>2</sub>ナルコーシス、溶剤中毒、CO中毒などは、作業環境などについて聴取することで、診断の助けとなる。

## 15) 外傷、手術、その他の疾患の既往

いずれも直接の原因を推測する根拠となりうる。

## 2. 身体所見・神経学的所見—診察

診察のポイントは、他の神経疾患と同様に手際よくかつ見落としがないように行うことである。問診で疾患を決めつけて、乳頭浮腫、錐体路徴候や髄膜刺激症状などのわずかな陽性所見しかない場合などの、診断上きわめて重要な所見を見逃すことのないようにする。これを防ぐためには、システムティックな神経学的診察をいつの場合にも怠らない。病歴の聴取と診察所見からでも大まかに主要な頭痛の診断は可能である(図1)。この大

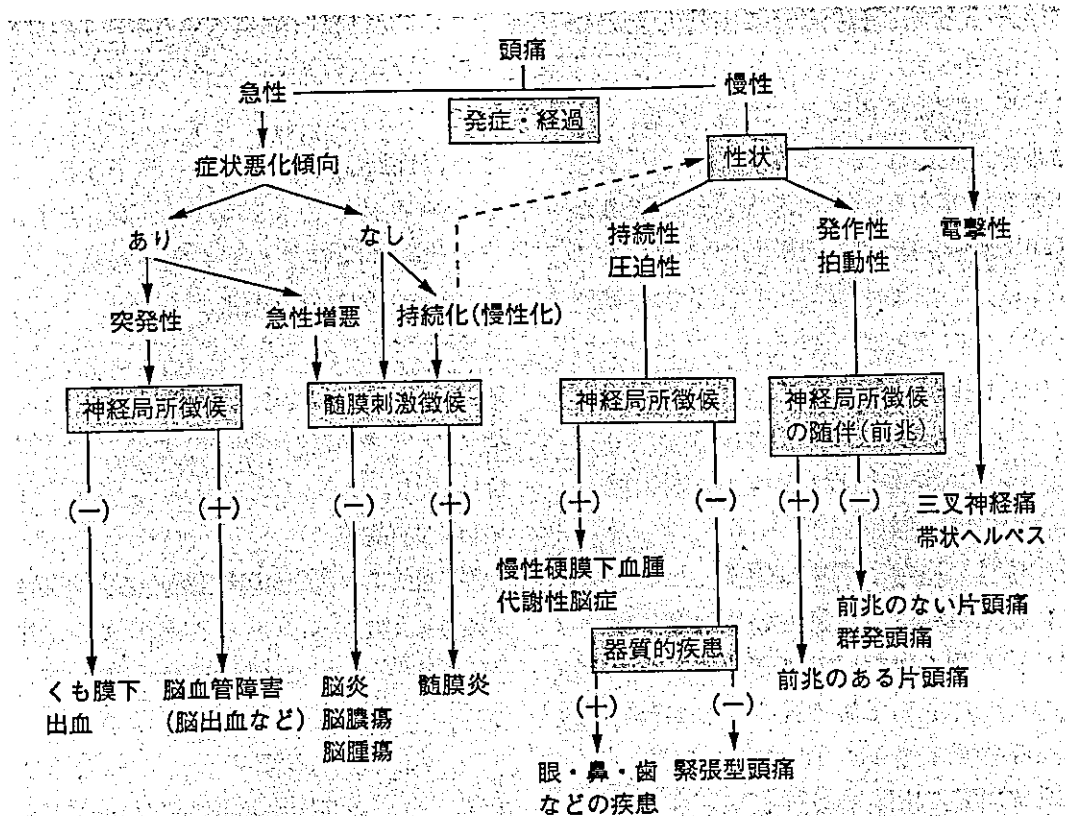


図1 病歴・診察所見からみた頭痛の鑑別診断の流れ

きな枠組みに加えて各種の画像診断を含めた補助診断を組み合わせることにより、診断を確定する。以下に危険な頭痛を把握するための診察上の要点を挙げる。

- (1) 徐脈・大きな脈圧(変化を捉えることが重要)：頭蓋内圧亢進状態。
- (2) 側頭動脈の怒張・触知：側頭動脈炎。
- (3) 血管雑音の聴取：頭頸部血管の狭窄・解離など。
- (4) 意識レベル・意識内容の変化(→精神症状)：器質的疾患の存在を疑うことが重要。脳炎、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍など。
- (5) 脳神経系：眼底の変化が重要(頻度はさほど多くない)。乳頭浮腫→頭蓋内圧亢進、網膜前出血→くも膜下出血、瞳孔・眼球運動の異常→脳内病変の進展時に変化が認められやすい。
- (6) 運動系：軽度の麻痺の有無を評価する(Barré徴候, Mingazzini徴候, 第5指徴候など)。局所性痙攣, ミオクローヌスなどの不随意

運動の有無にも注意する。

(7) 反射：左右差の有無, 病的反射。

(8) 髄膜刺激徴候：項部硬直, Kernig 徴候の有無を評価する。わずかな場合は区別が困難なときが多い→少しでも存在を疑ったら様子を見ることなく、必要な検査を実施する。筋固縮, 頸椎病変, Lhermitte 徴候などとの区別を明確にする。

### 3. 検査の進め方—優先度の高いものを速やかに実施する

問診・診察を行った後に、基礎疾患や器質的疾患の有無を検査により明らかにしなければならない。そこで、診断のための補助検査(特に頭部CTおよびMRI)が速やかに必要な頭痛を知らなければならない(「Red flag sign—見逃してはいけない注意すべき頭痛」の項参照)。

#### 1) 致命的な基礎疾患を見逃さない

予後が不良な、あるいは迅速に治療しなければ危険な疾患(critical causes)をできるだけ速やかにかつ的確に診断することである(表2)。すなわ

表2 頭痛のcritical causes

血管疾患
未破裂動脈瘤・くも膜下出血
脳梗塞および一過性脳虚血発作(TIA)ーただし頭痛を伴う場合は少ない
脳動脈解離
脳出血
慢性硬膜下血腫・硬膜外血腫
脳静脈洞血栓症
脳動静脈奇形・血管腫
脳腫瘍
特に第三脳室内腫瘍, 下垂体腺腫内への出血(下垂体卒中), gliomatosis
中枢神経感染症
髄膜炎
脳炎
脳膿瘍
全身疾患
高血圧ー特に褐色細胞腫, 甲状腺機能亢進症
代謝性脳症ーCO <sub>2</sub> ナルコーシス, 睡眠時無呼吸症候群など
側頭動脈炎
感染性心内膜炎
中毒(薬物, 溶剤など)
その他
肥厚性硬膜炎
Tolosa-Hunt 症候群
低髄圧症候群
superficial siderosis(稀)
pseudotumor cerebri(稀)

ち、機能的頭痛が強く疑われている場合でも、原因であるか関連性のある器質的疾患を正確に除外することである。このために頭部 CT を一度は行わなければならない。以前は検査の乱用の傾向が指摘されており、局所神経学的徴候あるいは頭蓋内圧亢進症状、髄膜刺激症状が認められる場合に頭部 CT を行うべきとされていた。しかし、機能的頭痛が強く疑われる場合でも、異常所見が認められる場合があるので、妊婦など特殊な場合を除いて頭部 CT を行うべきである。

## 2) 頭部 CT で異常が認められない場合

機能的頭痛は、当然異常所見を認めない。症候性頭痛では、一見正常に見えてもよく見ると異常所見があったり、後に診断がついてから見直すと見逃している場合がありうることに注意する(表3)。したがって、異常所見を認めなくても、少しでも疑いをもったら迷わずに次の段階の検査を行

表3 頭部 CT で所見が乏しいか見逃しやすい頭痛の原因疾患

血管障害
脳梗塞ー超急性期, 椎骨脳底動脈系
くも膜下出血(少量)
動脈瘤
動脈の解離
脳静脈洞血栓症
硬膜下血腫・硬膜外血腫ー小出血, 等吸収化したもの
後頭蓋窩の血管腫・動静脈奇形
腫瘍性疾患
後頭蓋窩, 頭頂部, 脳室内の腫瘍
癌性髄膜炎
下垂体腺腫・下垂体卒中
gliomatosis
リンパ腫
炎症性疾患
髄膜炎
脳炎(初期)
脳膿瘍
副鼻腔炎
肥厚性硬膜炎
Tolosa-Hunt 症候群, サルコイドーシス, 結核腫
眼・耳・鼻・歯の疾患
神経痛
三叉神経痛, 舌咽神経痛, 後頭神経痛, その他
その他
側頭動脈炎
CO <sub>2</sub> ナルコーシス
高血圧ー褐色細胞腫, 甲状腺機能亢進症など
頸椎病変
全身の感染症ー感染性心内膜炎など
薬剤・他の中毒

表4 MRIで診断が困難な(または見逃しやすい)場合

flow void の異常ー動脈瘤, 狭窄, 奇形, 解離
髄膜の異常な Gd enhancementー髄膜炎, 肉芽腫形成(硬膜炎, Tolosa-Hunt 症候群, 結核など), 低髄圧症候群
副鼻腔炎
多発性脳膿瘍・感染性心内膜炎
脳腫瘍と脳梗塞(経時的变化, 血管支配領域などを考慮)
脳出血(時期により所見が変化)
gliomatosis などびまん性進展の脳腫瘍

う。

## 3) 次に行うべき画像診断

次に行うべき画像診断検査としては MRI であるが、ペースメーカーが挿入されていたり、全身状態が不良な場合には施行が困難であり、またどこでもすぐにできるわけではないので、このような

場合は造影頭部 CT の施行も考慮する。

#### 4) MRI でも診断が困難な場合

MRI でも診断が困難な場合も、ときどき経験される(表 4)。これらの場合はさらに時間はかかるが、他の補助検査や、より侵襲的な画像検査法も施行せざるを得ない。

#### 5) 引き続き行うべき検査

さらに、画像では異常を認めないさまざまな原因疾患が考えられるので、想定される疾患に応じて下記のような検査を計画して、診断を確定する。

〈画像診断(通常の CT, MRI)のみでは診断がつかない頭痛と必要な検査例〉

- CO<sub>2</sub>ナルコーシス：動脈血ガス分析。
- 髄膜炎、脳炎、低髄圧症候群、少量のくも膜下出血：腰椎穿刺。
- 脳動脈瘤：MRA, CT 血管撮影, 脳血管撮影。
- 感染性心内膜炎：血液培養, 末梢血検査, 炎症反応, 心エコー。
- 側頭動脈炎：血液炎症反応, 側頭動脈生検。
- 睡眠時無呼吸症候群：酸素飽和度モニター, polysomnography。
- 溶剤・薬物中毒：血液と尿中の薬物または代謝産物の定量。
- 褐色細胞腫：血中カテコールアミン濃度定量。
- 甲状腺機能亢進症：血中甲状腺ホルモン定量。

### コンサルテーションのタイミング

病歴を聴取し、診察を行った後に、頭部 CT を

行う。このときに critical な頭痛の可能性が想起されたら、一般的な血液検査を施行しながらすぐに神経内科医にコンサルテーションすべきである。

### Red flag sign — 見逃してはいけない注意すべき頭痛

- 初めて出現した頭痛。
- 今までに経験したことのない激しい頭痛。
- 頻度の増加や程度が悪化傾向の亜急性の頭痛。
- 発熱、項部硬直などの徴候、悪心・嘔吐などの症状を随伴する頭痛。
- 50 歳以上で初めて自覚された(型の)頭痛。
- 前兆や随伴症状として神経症状を有する頭痛。
- 乳頭浮腫や認知機能障害を伴う頭痛。
- 急性の精神症状や亜急性進行の痴呆を伴う頭痛。
- HIV(+), 悪性腫瘍などの基礎疾患を有する場合の頭痛。

以上のような頭痛を認めたときは、速やかに検査を施行する。すなわち、病歴聴取・診察を迅速に行い、速やかに画像診断、その他の補助検査を行うことが重要であり、漫然と経過を観察することがないようにする。

### 文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. 2nd ed, Cephalalgia 24(suppl 1): 1-160, 2004

## 治療薬マニュアル 2004

監修 高久史磨・矢崎義雄  
編集 関 顕・北原光夫・上野文昭・越前宏俊

●B6 頁2208 2004年  
定価5,250円(本体5,000円+税5%)  
[ISBN4-260-10541-8]

膨大な薬の添付文書情報を分かりやすく整理し、さらに各領域の専門医による実践的な臨床解説を加えた、全医療関係者必携の薬剤データブック。本書発行直前までの新薬を含むほとんどすべての市販薬を収載し、臨床上有用な付録も満載。識別コード索引も充実している。2004年版では「輸液・栄養・電解質製剤」の章を整理してより見やすくなった。



# 片頭痛

濱田潤一

慶應義塾大学医学部神経内科

片頭痛の治療には正確な診断が不可欠であるが、最近診断基準が発表されて実際に使用されている。従来より病態の仮説として、血管説あるいは神経説が提唱されていたが、最近では合理的に現象を説明しやすい三叉神経血管説あるいは神経血管説で病態が説明されようとしている。これとともに新しい片頭痛の発作時に使用する治療薬が開発されて注目されている。臨床の現場では、多数の患者での有効性が確認されており、副作用も重篤なものは少ない。しかし、合併症の存在などにより使用できない患者も依然として存在する。また、どの薬剤も効果がない患者も経験され、薬物に依存する頭痛の発生も報告されるなど、問題も起こっている。作用機序の異なる新しい薬剤が開発され、さらに選択の幅が広がることが望まれる。

Key words migraine, serotonin, CGRP, triptan, sumatriptan

頭痛は日常臨床でよく遭遇するが、器質的な原因のない一次性頭痛は特に多い。このなかで、片頭痛は永らく血管性頭痛の範疇に含められており、経験的に治療も行われていた。しかし、致命的な疾患でないこともあり、その詳細な病態のメカニズムは不明なままであった。最近、片頭痛に対して特異的に有効な薬剤が開発され、患者たちにとり大きな breakthrough となった。これと歩調をあわせて、その病態・病因が完全とはいえないが明らかにされつつある。従来より、セロトニンと片頭痛との関連が指摘されていたが、最近では交感神経機能の低下あるいは血中のセロトニン量減少<sup>1)</sup>、あるいは一酸化窒素の関与<sup>2)</sup> など、次々と新しい知見が得られている。そこで、本稿では片頭痛の病態生理とその病態

によく整合した片頭痛治療薬について概説する。なお、治療薬剤の詳細については、日本神経学会より治療ガイドライン<sup>3)</sup>としてまとめられており、こちらを参照されたい。

## ●片頭痛の病態生理

片頭痛の治療を始めるに当たっては、その病態生理の理解が必要である。片頭痛の発症機序を説明する仮説として、①血管説、②神経説、③三叉神経血管説の3つがある<sup>2)</sup>。その詳細については紙数に制限があるので、総説<sup>2,4)</sup>を参照されたい。しかし、ここに現在の知見を簡単にまとめて述べる(図1)。

現在、片頭痛の病態は、三叉神経血管説<sup>5)</sup>を基盤として三叉神経血管系と神経系との関連で説明さ

## Migraine: Pathophysiological mechanism and treatment

Junichi Hamada

はまだ・じゅんいち 1981年慶應義塾大学医学部卒業。大学院修了後92~94年米国ペンシルバニア大学神経内科に留学。帰国後、国立埼玉病院神経内科医長を経て、2000年より慶應義塾大学医学部神経内科専任講師。現在の研究テーマは、片頭痛を中心とする一次性頭痛の病態生理の解明、自律神経疾患の生化学など。



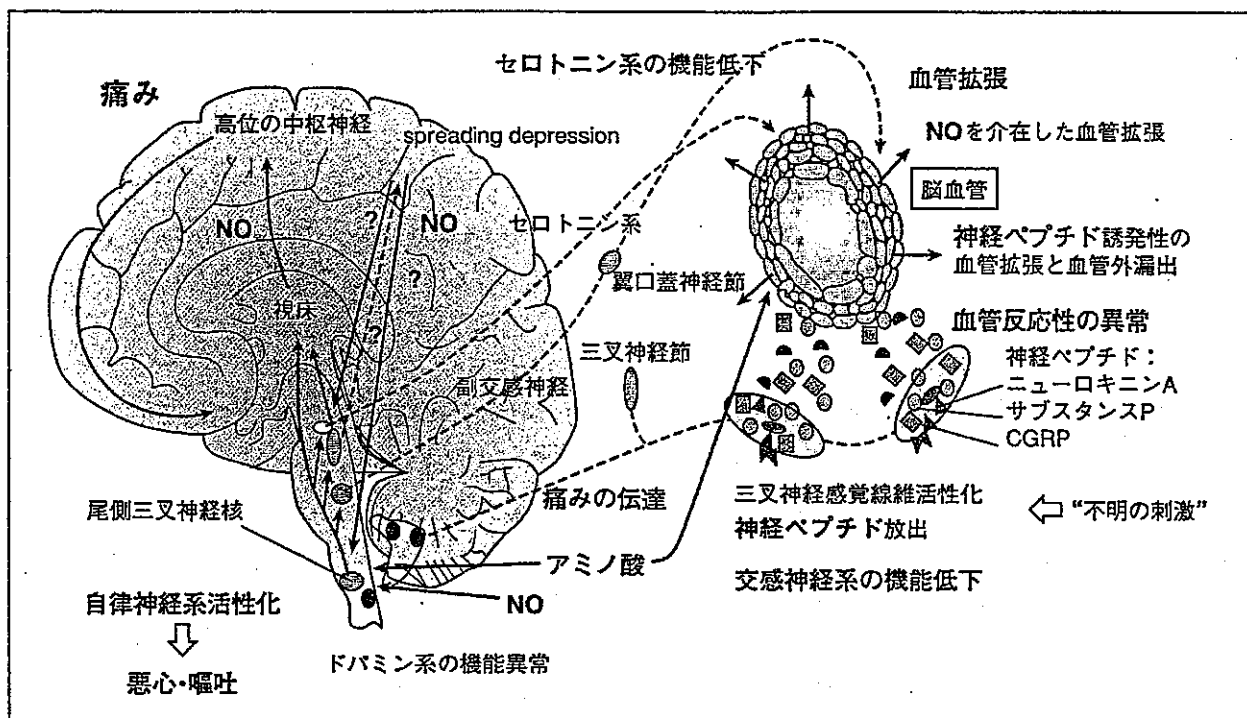


図1 三叉神経血管系を中心とした片頭痛発症のメカニズム  
(濱田潤一：神研の進歩 46, 361-75, 2002<sup>2)</sup> より改変)

れ、神経血管説という説で理解される<sup>2,4)</sup>。すなわち、発作間欠期に、イオンチャネルの異常などにより神経細胞の機能的変化がすでに存在する。このために中枢神経系においては神経細胞のhyperexcitabilityがあり、また血管では交感神経機能やセロトニン系の機能低下状態があるために、血管反応性の異常や三叉神経血管系の軽度の活性化あるいは、過敏反応性が獲得されている。ここにストレスやある種の食物などの外因や神経細胞の活性化などの内因双方の誘因が作用する。この結果、前兆がcortical spreading depression (CSD)として知られている、大脳皮質の神経活動の変動により惹起されるが、脳幹に存在するmigraine generatorとして知られる神経核(群)によっても誘発される血管あるいは神経機能の変化もこれに関与するかもしれない。

頭痛発作そのものは、硬膜動脈あるいは頭蓋内主幹動脈の異常な血管拡張によるもので、これは主として、セロトニン系やあるいは交感神経系の機能低下(収縮状態を十分に続けられず、反発して血管拡張反応が過剰に起こる)と、三叉神経の神経末端より放出される神経ペプチド〔カルシトニン遺伝子関

連ペプチド (calcitonin gene-related peptide ; CGRP), サブスタンスP, ニューロキニンAなどの血管拡張性物質)の放出による<sup>5)</sup>。あわせて、神経ペプチドによる血管周囲の神経原性炎症(血管透過性の亢進による血漿タンパク質の血管外への漏出、血管周囲のマスト細胞からの脱顆粒)が関与する。このときの順行性および逆行性の伝導による三叉神経血管系の活性化とその増幅が重要となる<sup>6)</sup>。あわせて、発作間欠期より存在した神経および血管系の機能的異常がさらに一連の変化に関与する。同時に、三叉神経核より脳幹内で線維連絡のある痛覚処理系や自律神経系に属する神経核の刺激、交感神経系やドーパミン系などの活性化により随伴症状が出現する<sup>2)</sup>。また、前兆を伴わない片頭痛や、前兆のみで頭痛を起こさない発作も存在することから、上記の変化は連続的な現象では必ずしもなく、むしろ神経系と三叉神経血管系において平行して進行する現象としてとらえたほうがよいと考えられる。

以上のように、片頭痛発作は神経系および血管系(三叉神経血管系)の作用と機能的な異常が引き起こす病態と考えられる。このような説が主張される

ようになり、従来より片頭痛との関連が推測されたセロトニン (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) の役割が解明された。この過程で、5-HTのレセプターのサブタイプの分布が明らかになり、治療薬としてトリプタン (triptan) 系薬剤が5-HTのサブタイプ特異的な作動薬として開発されるに至った。

## ●片頭痛の発作時の治療 (急性期の治療—発作を頓挫させる治療)

病態としての痛みの治療という点から、片頭痛の急性期の治療薬としてあげられるのはトリプタン系薬剤である。他の、鎮痛解熱薬などについては別著<sup>7,8)</sup>を参照されたい。スマトリプタン (sumatriptan) で代表されるトリプタン類として知られる薬剤は、レセプター選択的な5-HT作動薬であり、片頭痛に対してきわめて高い有効性を示す。現在、片頭痛の発作時〔軽症の発作、すなわち非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) がよく奏効する患者を除く〕に対して、第一選択として使用すべき薬剤となっている<sup>8)</sup>。この作用機序を理解するためには、5-HTレセプターのサブタイプについて知識が必要であり、以下にスマトリプタンを中心とするトリプタン系薬剤と関連させて述べる。

## ●セロトニンレセプターとトリプタン系薬剤

5-HTのレセプターについては、前記の三叉神経血管説が脚光を浴びようになり、その研究過程でサブタイプとそれぞれの機能的な役割、体内分布が明らかにされてきた<sup>9,10)</sup>。5-HTレセプターはその薬理学的特性によって、5-HT<sub>1</sub>より5-HT<sub>7</sub>まで7種類のサブタイプに分類され、さらに、5-HT<sub>1</sub>レセプターは作動薬・拮抗薬により、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>、5-HT<sub>1F</sub>の5つのサブタイプに分類される (表1)。また分布や作用部位も表1に示すように、サブタイプにより大きく異なることもすでに明らかにされている。動物実験の結果から、脳血管では5-HT<sub>1B</sub>と5-HT<sub>2A</sub>が血管収縮に関与していることが知られている。これらのレセプターの特性と

その分布領域に注目し、Humphreyら<sup>11)</sup>は、比較的特異的に脳血管に作用する片頭痛治療薬として、サブタイプ選択性のある5-HT作動性の薬剤であるスマトリプタンを開発した。後になって、スマトリプタンは5-HT<sub>1B</sub>レセプターと5-HT<sub>1D</sub>レセプターに選択的に結合して作動することが明らかにされ、また5-HT<sub>1F</sub>レセプターにも結合することが明らかにされている<sup>12)</sup>。これらの研究過程で、片頭痛の病態生理で現象的に不明であった点が合理的に説明できるようになり、メカニズムの解明に大きく貢献した。

5-HT<sub>1B</sub>レセプターは、脳血管中膜平滑筋およびその血管内皮細胞に存在し、5-HT<sub>1D</sub>レセプターは三叉神経および三叉神経節に存在することが知られている。5-HT<sub>1D</sub>レセプターは、その機能面では、presynaptic sideに存在するシナプス前レセプターであり、これを刺激することで神経終末に存在する血管作動性物質あるいは神経伝達物質の放出が抑制される。この5-HT<sub>1D</sub>レセプターのみを選択的に刺激することができれば、すでに述べたような血管作動性物質の遊離に伴う神経原性炎症を抑制し、脳血管収縮の如何にかかわらず片頭痛発作が抑制できると考えられる<sup>6)</sup>。しかし、現実的には5-HT<sub>1D</sub>レセプターのみ作用する薬剤の臨床試験では否定的な結果が出ている。これは、片頭痛発作の主体が5-HT<sub>1D</sub>レセプターのみで形成されるものではなく、5-HT<sub>1B</sub>レセプターを介した脳血管の収縮拡張反応、あるいは末梢 (三叉神経)・中枢神経系に分布する5-HT<sub>1D</sub>レセプターおよび5-HT<sub>1F</sub>レセプターあるいは5-HT<sub>2B</sub>レセプターが関与して1つの現象を形成しているためと思われる。実際、スマトリプタンは5-HT<sub>1B</sub>レセプターおよび5-HT<sub>1D</sub>レセプターの作動薬であり、片頭痛発作によく奏効するが作用機序として5-HT<sub>1F</sub>レセプターの作用を有する<sup>6)</sup>。

したがって、現在のところトリプタン系薬剤は、脳血管自体に対しては強力な血管収縮性の作用を有し、血管周囲の三叉神経系に対しては神経ペプチドの放出抑制と神経の伝導の抑制あるいは神経原性炎症の抑制、中枢では三叉神経核内より脳幹内へ投射

表1 セロトニンレセプターのサブタイプの変異的特徴

サブタイプ	変異	機能	薬物	特徴
5-HT <sub>1</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	神経細胞過分極, 低血圧	8-OH-DPAT, busiprone, 5-CT	WAY100135 (methiothepin (非選択性))
	5-HT <sub>1B</sub>	神経伝達物質放出抑制	CT93, I29, 5-CT	SDZ21009 (methiothepin (非選択性))
	5-HT <sub>1D</sub>	神経伝達物質放出抑制	スマトリプタン, L694247, 5-CT	GR127935 (metergoline, methiothepin (非選択性))
5-HT <sub>1E</sub>	5-HT <sub>1E</sub>	アデニル酸シクラーゼ抑制	5-HT	なし (methiothepin (弱い))
	5-HT <sub>1F</sub>	アデニル酸シクラーゼ抑制	5-HT	なし (methiothepin (弱い))
	5-HT <sub>1-IIIa</sub>	平滑筋収縮	スマトリプタン, 5-CT	なし (methiothepin (非選択性))
	5-HT <sub>2</sub>	血管収縮, 血小板凝集, 気管支収縮	$\alpha$ -methyl-5-HT, DOI	ketanserlin, cinanserlin, pirenperone
5-HT <sub>2B</sub>	5-HT <sub>2B</sub>	ラット胃底部平滑筋収縮	$\alpha$ -methyl-5-HT, DOI	SB200646 (5-HT <sub>2C</sub> にも拮抗)
	5-HT <sub>2C</sub>	ホスホインシチド代謝促進	$\alpha$ -methyl-5-HT, DOI	mesulergine (5-HT <sub>2A</sub> にも拮抗)
5-HT <sub>3</sub>	脱分極	2-methyl-5-HT, <i>m</i> -chlorophenyl-biguanide		ondansetron, tropisetron
5-HT <sub>4</sub>	消化管にてアセチルコリン放出, 頻脈, 中枢神経細胞でのcAMP増加	metoclopramide, renzapride (5-HTに比べて部分的作動)		GR113808, SB204070, tropisetron (弱い)
5-HT <sub>5A</sub>	不明	5-HT		methiosepin
5-HT <sub>5B</sub>				
5-HT <sub>6</sub>	アデニル酸シクラーゼ活性化	5-HT		methiosepin
5-HT <sub>7</sub>	アデニル酸シクラーゼ活性化	5-HT		methiosepin

5-CT : 5-carboxamidotryptamine, DOI : 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane, 8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetralin

(Hoyer D, et al : *Pharmacol Rev* 46, 157-203, 1994<sup>9)</sup> より改変)

する5-HT作動神経系への影響,あるいは痛覚情報の処理系のmodulationなどにより片頭痛発作を頓挫させるものと考えられる。さらに,最近スマトリプタンは末梢・中枢の三叉神経血管系(trigemino-vascular system)を抑制するのではなく,末梢の三叉神経血管ニューロン(trigemino-vascular neuron)と,より中枢のニューロンとの間のシナプス伝達を抑制し,中枢の痛みの処理に関与して効果を発現するという報告<sup>13)</sup>もなされた。また,作用部位についても当初考えられたような脳血管や三叉神経に限定したものではなく,脳幹などのより中枢においての作用も考えられ,当初考えられていたような単純なものではないと考えられる。

### ●トリプタン系薬剤の臨床

その後薬理的な検討がさらに進み,スマトリプタンに引き続き,いわゆる第二世代のトリプタン系薬剤として,経口投与時のbioavailabilityの改善,最高血中濃度に達するまでの時間の短縮化(速効性),有効血中濃度持続時間の延長(発作再現・再

発率の低下),血液脳関門の透過率あるいは脂溶性の改善(三叉神経および中枢神経内で投射する神経系への作用),収縮させる血管系の選択性の強化(冠状動脈など他の動脈収縮による副作用の防止)などを目標として,スマトリプタンを薬理的に改良した薬剤が開発されている<sup>14)</sup>。現在,トリプタン系薬剤としては,スマトリプタンの他にゾルミトリプタン(zolmitriptan),エレクトリプタン(eletriptan),リザトリプタン(rizatriptan),ナラトリプタン(naratriptan),アルモトリプタン(almotriptan),フロバトリプタン(frovatriptan),ドニトリプタン(donitriptan;治験中)がある。わが国では,スマトリプタン(皮下注射,点鼻,経口),ゾルミトリプタン(経口,口腔内速溶錠),エレクトリプタン(経口),リザトリプタン(経口,口腔内崩壊錠)が使用可能である。

使用法は,片頭痛発作が出現し,頭痛が感知されたときに頓用で使用するが,本格的に片頭痛発作が悪化してからでも有効性がある。このために,薬剤を常に持参さえしていれば,いつでもすみやかに服

用して効果を得ることができる<sup>15,16)</sup>。また、いろいろな状況に対応できるように、剤型として皮下注射製剤、点鼻製剤、通常の経口製剤、速溶型経口製剤などが開発されている。したがって、発作の程度や随伴症状の程度に応じて、適当な製剤を選択することが可能である（たとえば、嘔吐が著しい場合には点鼻や皮下注射、など）。効果の発現はすみやかで、皮下注射と点鼻では投与後およそ15分で効果が発現し始める。また、通常の経口製剤でもおよそ1時間で効果が認められ始める。また、1回の投与で効果が不十分な場合には、2時間後に再投与が可能なおも日常診療では大きな長所である。

各製剤ともおよそ60～70%の患者に有効である<sup>16-18)</sup>が、全例ではないことに注意しておく。すなわちトリプタン系薬剤が無効な患者もおり、また有効であっても三叉神経系を介する痛み（たとえば副鼻腔炎、クモ膜下出血など）の症例もあるので、本剤による治療的診断は妥当ではない。また、投与上の注意として、前兆のない片頭痛では頭痛の症状が発現したときに投与でよいが、前兆のある片頭痛では、前兆が発現したときに投与しても有効ではないことがある。これは、従来使用されていたエルゴタミン製剤と最も異なる点である。

トリプタン系薬剤は、片頭痛の頭痛だけではなく悪心・嘔吐、光過敏・音過敏などの随伴症状に対しても有効である<sup>18-20)</sup>。頭痛自体の改善は完全ではなくても、随伴症状が消失して患者の生活支障度の改善が著しいことはよく経験される。この点も、それ自体が悪心・嘔吐を惹起することがしばしばある、エルゴタミン製剤と大きく異なる。その反面、発作の再発率がエルゴタミン製剤や他の鎮痛薬と比べて高く、2日以内におよそ20～40%の患者に頭痛発作の再発を認めることが明らかになっている<sup>18)</sup>。この理由については、かつては半減期が短くて十分な血中濃度が長く保てないこと、中枢神経系への移行が不良で血管への作用が強いこと、代謝産物に生物学的活性がないことなどがあげられていた。しかし、第二世代のトリプタン系薬剤が発現しても、依然としてこの問題が存在するので、他に原因がある

ものと考えたほうがよい<sup>14,16)</sup>。

トリプタン系薬剤の副作用は、一般的に軽度であり持続時間も短いものがほとんどである。すなわち、胸部圧迫感・不快感、頸部や後頭部の鈍痛、めまい感、脱力感などが多い。原因として、当初は心筋の虚血が考えられたが、心電図に異常は認められず、確実な原因は不明なままである。ただ、日常臨床においてもまれに心筋梗塞などの血管障害を起こしたという報告があるので、注意が必要である。しかし、最近トリプタンの使用で脳血管障害や心筋梗塞を含む虚血性心疾患のリスクを増加させないとする報告<sup>21)</sup>があり、長期の使用でどのようなことが起こるかはいまだ不明である。使用の禁忌としては、心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、コントロールされていない高血圧、ある程度以上の肝機能障害などがある。また、一般的に高血圧患者、40歳以上で虚血性心疾患の危険因子がある患者、高齢者、に対しては十分な説明を行った後に投与を決定すべきと考える。併用禁忌薬は各薬剤により異なるが、共通なものとしてエルゴタミン製剤や24時間以内の他のトリプタン系薬剤の使用は、過剰な血管収縮を起こす可能性があるため禁止されている。

このように、トリプタン系薬剤の開発は、片頭痛の治療上大きな福音となった。しかし、使用経験が増えてきて明らかになった問題点もいくつかある<sup>14,17)</sup>。すなわち、①先に述べたように発作の再発率が高い、②患者により有効な薬剤が異なり、極端な場合はすべての薬剤が無効な患者（non-responder）がいる、③どの薬剤を選択すべきか明らかな指標がない、④長期連用で薬剤依存または薬剤誘発性頭痛が発現する、などである。今後さらなる検討が必要である。

## ●他の新しい薬剤

トリプタン系薬剤の開発以降、他の病態生理学的機序に作用する薬剤で、キニン類への拮抗薬や選択的な神経原性炎症の抑制薬などが試みられたが、いずれも有効性は証明されなかった。ところが最近、CGRPレセプターの拮抗薬（BIBN 4096 BS）が、片