

頭痛発作に対して有効なことが報告<sup>22)</sup>された。CGRPは、脳血管拡張や神経原性炎症の誘発、痛みの伝達を促し、片頭痛発作に密接に関与すると考えられており<sup>2, 22)</sup>、CGRPの拮抗薬はこれらの作用部位で抑制作用があるものと推測されている。BIBM 4096 BS 2.5 mgの静脈内投与で66%の有効性が示されている。もし、経口で投与可能であれば、セロトニン作動性のトリプタン系薬剤とともに、この領域

で有力な治療薬となりうる。

片頭痛の現在の治療薬について、病態に即したものとしてトリプタン系薬剤を中心に述べた。片頭痛の予防薬もあるが、作用機序の詳細は不明なままであり、紙幅の制約で省略した。今後、病態生理のより詳細な解明と、これに伴いさらに有効性が高い薬剤の開発が望まれる。

## 文献

- 1) 濱田潤一. 片頭痛の病態生理と治療—最近の進歩. *神経治療* 18, 457-61 (2001)
- 2) 濱田潤一. 片頭痛の病態仮説. *神研の進歩* 46, 361-75 (2002)
- 3) 日本神経学会慢性頭痛診療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会診療ガイドライン 慢性頭痛診療ガイドライン 2002. *臨神経* 42, 330-62 (2002)
- 4) Goadsby PJ, Lipton RB & Ferrari MD. Migraine—Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346, 257-70 (2002)
- 5) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16, 157-68 (1984)
- 6) Goadsby PJ & Hoskin KL. Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascular stimulation through a 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor: A central action in migraine? *Ann Neurol* 43, 711-8 (1998)
- 7) 濱田潤一, 福内靖男. 片頭痛の診断と治療. *ペインクリニック* 21, 665-75 (2000)
- 8) 濱田潤一, 福内靖男. 外来でみる頭痛の診断と治療の実際. 片頭痛. *臨と研* 79, 1718-24 (2002)
- 9) Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 46, 157-203 (1994)
- 10) Saxena PR & Ferrari MD. From serotonin receptor classification to the antimigraine drug sumatriptan. *Cephalalgia* 12, 187-96 (1992)
- 11) Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. GR43175, a selective agonist for the 5-HT<sub>1</sub>-like receptor in dog saphenous vein. *Br J Pharmacol* 94, 1123-32 (1988)
- 12) Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA & Johnson KW. 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in acute migraine treatment: A hypothesis. *Cephalalgia* 23, 776-85 (2003)
- 13) Levy D, Jakubowski M & Burstein R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 4274-9 (2004)
- 14) 濱田潤一. Triptanによる片頭痛の治療. *神経内科* 54, 217-25 (2001)
- 15) Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. Pharmacological management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headaches. *Ann Intern Med* 137, 840-9 (2002)
- 16) Gladstone JP & Dodick DW. Acute migraine. Which triptan? *Pract Neurol* 4, 6-19 (2004)
- 17) Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: Detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 22, 633-58 (2002)
- 18) May A & Goadsby PJ. Pharmacological opportunities and pitfalls in the therapy of migraine. *Curr Opin Neurol* 14, 341-6 (2001)
- 19) Tfelt-Hansen P, De Vries P & Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 60, 1259-87 (2000)
- 20) Goadsby PJ. The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 62, 509-25 (2000)

- 21) Hall GC, Brown MM, Mo J, et al. Triptans in migraine. The risk of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 62, 563-8 (2004)
- 22) Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 350, 1104-10 (2004)

癌研究は遺伝子からゲノムへ!!

Molecular  
Medicine  
Vol.39 臨時増刊号

# 癌ゲノム学



編集

西條長宏  
(国立がんセンター中央病院薬物療法部)  
横田 淳  
(国立がんセンター研究所生物学部)  
吉田輝彦  
(国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部)

大好評  
発売中

B5判/並製/336頁/写・図・表約200点

定価 **9,800** 円 (本体9,333円)

—ゲノムのアプローチは、すべての癌が完全に克服されるまで、今後の癌研究のなかで不可欠の方法論として、ますますその重要性を増していこう。癌研究に有用もしくは有望なゲノムのアプローチにはどのようなものがあり、それぞれ何が可能で何ができないのか、どのような開発・応用段階にあるのか、ほかのゲノムの・非ゲノムのアプローチとどのように連結するのか、などについて、state of the artを全体像として把握しておくことが、現在の癌研究者にとって必須である。— (概論より)

中山書店

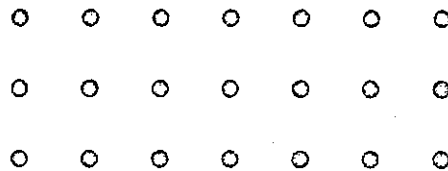
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14  
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

TEL : 03-3813-1100  
FAX : 03-3816-1015



# 脳血管障害と頭痛

濱田潤一 慶應義塾大学医学部神経内科 講師



## SUMMARY

- ・血管障害に伴う頭痛のうち代表的なものがクモ膜下出血である。このように放置すると、生命を脅かす危険な頭痛を見逃さないことが重要である。
- ・通常の脳梗塞では、頭痛を伴うことは少ない。しかし、もし強い頭痛に神経症状を伴う脳梗塞の例では、動脈解離などの基礎疾患を検索すべきである。
- ・臨床的な典型的な片頭痛や群発頭痛が疑われても、脳動静脈奇形や囊状動脈瘤その他の血管障害に伴う頭痛のことがある。したがって、どんなに典型的な頭痛でも CT や MRI など基礎疾患あるいは他疾患の可能性について検討する必要がある。

## はじめに

脳血管障害の患者では、症状として頭痛が代表的なものと考えられがちであるが、クモ膜下出血を除くと、診療の実際の現場においては頭痛を伴う脳血管障害に遭遇することは一般に考えられているより少ない。しかし、頭痛患者の診療の主たる目的の1つはクモ膜下出血のような生命を脅かす頭痛 (life-threatening headache) の診断または除外につきると言っても過言ではない。頭痛を来す血管障害としては、クモ膜下出血を代表として様々な病態がある (表1) が、これらにつき概説してみたい。

## ① 脳梗塞または一過性脳虚血発作

明らかな基礎疾患を除けば、一般的には通常の脳血栓や脳塞栓により頭痛は出現するが、その頻度は10~30%とあまり多くはない<sup>1-3)</sup>。とくに日常遭遇することの多い、ラクナ梗塞やあまり大きくない (おおむね3cm以下) 梗塞巣では、頭痛が主訴となることはまれである<sup>2)</sup>。しかし、原因疾患を問わなければ一過性脳虚血発作 (TIA) や脳梗塞では16~65%の患者に頭痛を認めるといわれており、その病型や発症した病変部位により頭痛の頻度はかなり異なるものと思われる。また、椎骨脳底動脈系の病変のほうが頸動脈系の病変よ

表 1 血管障害と頭痛

|  |  |
|--|--|
| 6.1 Headache attributed to ischaemic stroke or transient ischaemic attack<br>脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作による頭痛  | 6.4.2 Headache attributed to primary central nervous system (CNS) angitis<br>原発性（一次性）中枢神経系血管炎による頭痛         |
| 6.1.1 Headache attributed to ischemic stroke (cerebral infarction)<br>虚血性脳血管障害（脳梗塞）による頭痛   | 6.4.3 Headache attributed to secondary central nervous system (CNS) angitis<br>続発性（二次性）中枢神経系血管炎による頭痛       |
| 6.1.2 Headache attributed to transient ischaemic attack (TIA)<br>一過性脳虚血発作による頭痛   | 6.5 Carotid or vertebral artery pain<br>頸動脈あるいは椎骨動脈の痛み   |
| 6.2 Headache attributed to non-traumatic intracranial haemorrhage<br>非外傷性頭蓋内出血による頭痛  | 6.5.1 Headache or facial or neck pain attributed to arterial dissection<br>動脈解離による頭痛、顔面痛あるいは頸部痛            |
| 6.2.1 Headache attributed to intracerebral haemorrhage<br>脳出血による頭痛   | 6.5.2 Post-endarterectomy headache<br>内膜剥離術後の頭痛  |
| 6.2.2 Headache attributed to subarachnoid haemorrhage<br>クモ膜下出血による頭痛   | 6.5.3 Carotid angioplasty headache<br>頸動脈血管形成術による頭痛  |
| 6.3 Headache attributed to unruptured vascular malformation<br>非破裂性血管奇形による頭痛   | 6.5.4 Headache attributed to intracranial endovascular procedures<br>頭蓋内血管内操作による頭痛                         |
| 6.3.1 Headache attributed to saccular aneurysm<br>嚢状動脈瘤による頭痛   | 6.5.5 Angiography headache<br>血管造影による頭痛  |
| 6.3.2 Headache attributed to arteriovenous malformation (AVM)<br>動静脈奇形による頭痛  | 6.6 Headache attributed to cerebral venous thrombosis<br>脳静脈血栓による頭痛  |
| 6.3.3 Headache attributed to dural arteriovenous fistula<br>硬膜動静脈瘻による頭痛  | 6.7 Headache attributed to other intracranial vascular disorder<br>他の頭蓋内血管障害による頭痛                          |
| 6.3.4 Headache attributed to cavernous angioma<br>海绵状血管腫による頭痛  | 6.7.1 CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) |
| 6.3.5 Headache attributed to encephalotrigeminal or leptomeningeal angiomatosis (Sturge weber syndrome)<br>脳三叉神経あるいは脳軟膜血管腫症 (Sturge Weber 症候群) による頭痛 | 6.7.2 MELAS (Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)                       |
| 6.4 Headache attributed to arteritis<br>動脈炎による頭痛   | 6.7.3 Headache attributed to benign angiopathy of the central nervous system<br>中枢神経系の良性アンギオパチーによる頭痛       |
| 6.4.1 Headache attributed to giant cell arteritis (GCA)<br>巨細胞性動脈炎による頭痛  | 6.7.4 Headache attributed to pituitary apoplexy<br>下垂体卒中による頭痛  |

(文献 1) より著者訳

り頭痛を起こしやすいと言われている<sup>4,5)</sup>。

脳梗塞に伴う頭痛では通常局所神経徴候を有するが、頭痛が脳梗塞の部位を示唆することはまれである。また、頭痛の性状や程度についても様々であり臨床的な意味付けは困難である。病変の性質をも反映しないが、もし局所神経徴候に加えて中程度以上の頭痛を有する場合は、動脈解離や血管炎などの基礎疾患の存在を考えるべきである<sup>2)</sup>。一過性脳虚血発作に伴う頭痛が伴う例では、前兆のある片頭痛との鑑別が問題になるが、いわゆる positive phenomenon (閃輝性暗点など) の存在があれば、片頭痛の可能性を考えた方がよい。

頭痛発症のメカニズムとしては、ある程度大き

な梗塞の場合には脳浮腫に伴う脳圧亢進や周辺組織の牽引による可能性が考えられる。また虚血部位の周辺の側副血行をもたらし動脈の拡張、閉塞血管自体の著明な拡張、血管平滑筋の虚血、急性の局所の血圧変化などが考えられるが、詳細は不明である<sup>4,5)</sup>。一方、重症の大梗塞のときは意識レベルが低下して、頭痛を訴えないことも多い。治療は、脳梗塞急性期の治療自体が主体となり、脳圧亢進に対して抗脳浮腫剤を使用する。

## ② 脳出血

脳梗塞などの虚血性病変と比べ、脳出血では頭痛を伴うことが多く (約 60%)、症状も重症であ

表2 頭痛を来す血管炎の分類

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| 多発動脈炎のグループ                    | 原発性中枢神経系血管炎  |
| 結節性多発動脈炎                      | 脳肉芽腫性血管炎     |
| 顕微鏡的多発動脈炎                     | 巨細胞性動脈炎のグループ |
| アレルギー性肉芽腫性動脈炎 (Churg-Strauss) | 側頭動脈炎        |
|                               | 高安動脈炎        |
| 過敏性血管炎のグループ                   | 結合織疾患        |
| 過敏性血管炎 (Zeek)                 | 全身性エリテマトーデス  |
| 薬剤誘発性血管炎                      | 慢性関節リウマチ     |
| クリオグロブリン血症を伴う血管炎              | 強皮症          |
| 感染症関連の血管炎                     | 混合性結合組織病     |
| 傍腫瘍性血管炎                       | シェーグレン症候群    |
| 肉芽腫症のグループ                     | コーガン症候群      |
| Wegener 肉芽腫症                  | ベーチェット病      |
| リンパ腫様肉芽腫症                     | 傍腫瘍性血管炎      |
| 致死的正中性肉芽腫                     |              |

(文献9) より著者訳

やかにMRI + MRAで嚢状動脈瘤の有無について検索すべきである。また、前述のようにこのような雷鳴頭痛はクモ膜下出血のwarning signとなることがあり、CTなどで血管奇形などの明らかな異常が見つからない場合も、より詳細な動脈瘤の検索が必要である。古典的には、片側の散瞳を有する動眼神経麻痺と眼窩後部の痛みは、後交通動脈と内頸動脈の分岐部に存在する動脈瘤の存在が示唆されるが、嚢状動脈瘤に限定したものではない。治療としては、できるだけ早く脳外科医にコンサルテーションして手術的な治療を行う必要がある。

#### b. 脳静脈奇形

脳動静脈奇形(AVM)は、それ自体が頭痛を起こし、しかも前兆のある片頭痛、群発頭痛、慢性片側性頭痛(chronic paroxysmal hemicrania)などの様々な型の頭痛を来しうることより注意が必要である<sup>1,2)</sup>。また、片頭痛との合併も経験されるので、片頭痛または近縁の発作の患者にはCTまたはMRIを必ず行うべきである。

#### c. その他

硬膜動静脈瘻については、当初より頭痛を認めることはなく、耳鳴を伴った拍動感として症状を認める。しかし、その後静脈灌流量の減少や静脈

表3 頭痛を伴う血管炎の診断に必要な検査

|   |
|---|
| 血液検査  |
| 末梢血、血沈、血液生化学(CK含む)、免疫系(抗核抗体、C3、C4、リウマトイド因子、クリオグロブリン、免疫電気泳動、c-ANCA、p-ANCA) |
| HIV-1   |
| 画像検査  |
| MRI + MRA, MRV, SPECT, PET, 脳血管造影   |
| その他の補助検査法   |
| 脳波、筋電図、髄液検査   |
| 病理組織学的検査  |
| 筋または神経生検  |
| 側頭動脈生検  |
| 髄膜または脳生検  |

(文献9) より著者訳

洞血栓症により脳圧が亢進すると、頭痛や嘔吐を認める。外科的な治療が必要である。

頻度は少ないが、海綿静脈洞やSturge-Weber症候群でも頭痛が起こる。しかし、これらの頭痛は出血が出現した時に起こることが圧倒的に多いことが知られており、CTやMRIを行うことで、診断は可能である。

## ⑤ 脳血管炎

頭痛を伴う疾患として、脳動脈の血管炎は頻度はそれほど高いものではないが、診断がついた時、迅速に治療を行わなくてはならないものもあり、その可能性を念頭に置いて診察に当たらなければならぬ<sup>9)</sup>。ここに頭痛を伴う中枢神経系の血管炎を分類して示す(表2)。表でわかるように全身疾患あるいは他の炎症性疾患などの関与もあるので、鑑別診断を行うのに、神経系ではなく全身の検索(表3)も必要となる。また種類により疾患の過程で比較的早期に頭痛が出現するものと、後期になり出現するものがあるのでこれらも考慮に入れる(表4)。

#### a. 巨細胞性動脈炎

巨細胞性動脈炎は、側頭動脈炎の別名があるごとく浅側頭動脈の怒張と圧痛を認める。炎症反応

る。また、嘔吐と頭痛の組み合わせで出現しやすいことも以前よりよく知られている<sup>45)</sup>。しかし、より重症例では意識レベルが低下することから、頭痛の訴えはむしろ少ない。多くは突発発症の神経局所徴候とともに出現する頭痛である。頭痛の部位により病巣の場所は推測できないが、頭痛側と病変の存在する側は同一のことが多く、両側性の頭痛を認めることも多い。クモ膜下出血と類似の激しい頭痛として発症することもある。頭痛は視床や尾状核などの深部の出血より脳表に近い出血の方が程度は強い。また、小脳出血では激しい頭痛とともに、回転性めまいや嘔吐が出現する。鑑別診断にはさほど苦勞することはなく、CT（またはMRI）を行えばほぼ100%診断は可能である。

頭痛発症のメカニズムは、脳圧亢進による周辺組織の牽引に加えて、クモ膜下腔に出血が及ぶことがあることとの関与、髄液の流れが妨げられること、脳圧のさらなる亢進などが重畳することなどによる。

治療として、抗脳浮腫剤の使用が有効であるが、小脳出血の症状進展例もしくは意識レベルの低下例、水頭症の進展例などは手術が必要である。

### ③ クモ膜下出血

頭痛を来す脳血管障害として最も代表的なものであると同時に、最も注意しなければならないのがクモ膜下出血である。頭痛の診療とは極言すれば、まずクモ膜下出血を正確に診断するかあるいは正確に除外することといえる。これはクモ膜下出血が、致命的な経過をとる疾患であり、早期に診断できれば救命可能なことによる。

クモ膜下出血の頭痛は、突発性に出現し、「今までに経験したことがないような」とたとえられる激しい性状である。頭痛の部位は、当初は片側

性・限局性のこともあるが、両側で頭部全域に認め、頸部に放散して痛みを感じることもある<sup>67)</sup>。脳出血と異なり、髄膜刺激徴候を除く神経局所徴候を認めないことも多い。悪心や嘔吐、意識障害、発熱や不整脈、痙攣を合併することもある。また、より大きな出血の前触れとして軽度の頭痛を繰り返すことさえある（minor leak または動脈瘤の急速な拡大：warning sign）ために、慢性型の片頭痛などと誤ることがある。実際、救急外来受診のクモ膜下出血には50%以上に、より軽い頭痛を以前に認めている<sup>46)</sup>。したがって、程度の差はあっても、突発発症の頭痛あるいは雷鳴頭痛（thunderclap headache）を認める患者では、クモ膜下出血を疑ってCTあるいはMRIを可能な限り速やかに行う必要がある。早期のクモ膜下出血を誤診した場合の73%はCTを施行していなかったとする報告<sup>48)</sup>があり現在では初発の頭痛には必須の検査と考えられる。また、これらの画像検査では異常所見がなくても、クモ膜下出血が疑われて禁忌がなければ、腰椎穿刺を行うべきである。治療は、多くは動脈瘤の破裂によるので外科的に行う必要があるが、頭痛に対してはopioidなどで対症的に治療する。

### ④ 血管奇形

血管奇形による頭痛は、多くは破裂による出血が起こり、脳出血またはクモ膜下出血を起こした時に出現する。しかし、表1にあるような、嚢状動脈瘤や血管奇形などが未破裂の時にも頭痛の原因となりうることに注意する。

#### a. 嚢状動脈瘤

未破裂の嚢状動脈瘤では、およそ18%に頭痛を認めるとされる<sup>49)</sup>。その大部分は、非特異的であり診断に寄与することは少ない。その中でも注意すべきは、雷鳴頭痛に加えて動眼神経麻痺が出現し、3日以内に自然に軽快する場合であり、速

表4 出現時期から見た頭痛と血管炎

| 経過の早期より頭痛を呈する血管炎           | 経過の後期に頭痛を呈する血管炎 |
|----------------------------|-----------------|
| 側頭動脈炎                      | 結節性多発動脈炎        |
| 高安動脈炎                      | 顕微鏡性動脈炎         |
| 脳肉芽腫性血管炎                   | アレルギー性肉芽腫症      |
| 過敏性血管炎                     | Wegener 肉芽腫症    |
| 感染症関連の血管炎                  | リンパ腫様肉芽腫症       |
| 帯状ヘルペス                     | 致死性正中性肉芽腫       |
| 梅毒                         | 全身性エリテマトーデス     |
| ライム病                       | 慢性関節リウマチ        |
| 真菌感染 (アスペルギルス、カンジダ、ムコールなど) | 強皮症             |
| リケッチア                      | 混合性結合組織病        |
| 細菌性髄膜炎                     | シェーグレン症候群       |
| 結核                         | ベーチェット病         |
| 薬剤誘発性血管炎                   | 傍腫瘍性血管炎         |
| コーガン症候群                    |                 |

(文献9)より著者訳

高値とともに多発性の筋痛などの全身症状に加えて、頭痛と一過性黒内障や虚血性視神経炎・失明の視覚症状、その他の脳血管障害による症状が認められる。年齢は60歳代以降であり、これらの症状が出現した時に動脈を生検して病理組織学的に診断が確定される。とくに視覚障害が頭痛に伴って急速に出現した場合には、本疾患の可能性も考えて早急に検査を行う。副腎皮質ステロイド剤が著効を呈することから、早期に疑うことが重要な疾患である。巨細胞性動脈炎で見られる頭痛も急性から慢性まであらゆる程度で出現し、非特異的である。しかし、顔面痛や頸部痛、とくに側頭部から頸部に拍動性に痛みが出現して、浅側頭動脈に一致して圧痛や動脈の怒張を認めるような時は、本症を強く示唆する<sup>4)</sup>。治療は副腎皮質ステロイド剤をできるだけ早急に投与することである。

b. 原発性中枢神経系血管炎

原発性中枢神経系血管炎 (または孤発性中枢神経系血管炎: isolated CNS angiitis) では、50~80%に頭痛を合併することが知られているが、この頭痛でも特異的な性状・程度・局在などは認めない<sup>9)</sup>。その成因は、炎症や出血・梗塞、

脳圧亢進症状、ごくまれにはクモ膜下出血などを合併して起こすので単純なものではない。特徴は頭痛とともに意識障害や精神症状、痙攣、神経局所徴候などのいわゆる脳炎の徴候を認めることである。CTやMRIでも単純な脳血管障害あるいは脳炎類似の所見を有するだけである。したがって、通常脳血管障害を起こしにくい患者 (例えば若い女性) に、これらの症状が起きた時に可能性を考慮しなければならない。診断上脳脊髄液所見で単核球の増加を認めることが役立つことがある。頻度はまれであるが、もし疑ったときには脳血管撮影を行わなければならない。可能なら病理組織学的に血管を検索する。治療は、副腎皮質ステロイド剤が使用されるが、確実な効果があるかについては明確ではない。

c. その他の血管炎

二次性の中枢神経系血管炎もほとんど同様の臨床症状であるが、原因疾患として各種の感染症、膠原病、薬剤、中毒、悪性腫瘍などによるものが知られている。頭痛を同様に認めるが、臨床症状では一次性の血管炎と鑑別はできない。治療も当然原疾患の治療が原則となる。

⑥ 動脈解離—頸動脈または椎骨動脈により出現する頭痛

頸動脈や椎骨動脈そのものに由来する痛みもしばしば、頭痛として感知される。様々な手技によっても、痛みが起こる<sup>2)</sup>。代表的なものとしては、診断手技によるものとしては脳血管撮影がある。これは、カテーテルの機械的な刺激や造影剤による化学的な刺激により起こる。一過性で、手技を行った血管領域に合致した部位に痛みを感知する。また、灼熱感を同時に感じることも特徴的である<sup>1)</sup>。

治療手技によるものとしては、頸動脈内膜剥離術後、脳血管内治療中または後、血管形成術後などがあげられる。これらは、機械的あるいは化学



的な刺激が局所的に加わるために起こる。特異的な頭痛の性状はない。

従来、比較的まれであると考えられていたが、最近かなりの患者が存在することがわかったものとして、頸動脈または椎骨動脈の解離（解離性動脈瘤と記載されることもある）がある。咳、水泳、運動中の頸部の回旋、歯科治療や整容などで頸部の過伸展、カイロプラクティックなどで出現することが知られる。動脈解離は、脳梗塞の患者にMRAを行った時に特有の所見を認めたり、また脳梗塞の患者でかなり強い頭痛または頸部痛を呈する場合検索により明らかになるといったように経験される。したがって脳梗塞を対象にした古典的な報告では、動脈の解離によるものが含まれていることが推測される。頭痛は顔面痛または頸部痛といった型で出現する（50～100%）ことが多く<sup>2)</sup>、局在性であることも多い（頭痛とは訴えないこともある）。頭痛が初発の症状であることもしばしばである。解離の進展により血管の走行にたがって痛みが放散することもある（顔面と頸部両方の痛みが存在することもある）。通常は急性の発症（突発性に近い）であり解離と同側の痛みである。血管の解離に伴い、脳梗塞を発症することがあり、これに伴い自覚的神経症状（めまい、片麻痺など）や神経局所徴候を呈する。特徴的な症状として、突発する痛みを伴うHorner症候群や、痛みを伴う突発性の耳鳴りは、頸動脈系の解離を示唆するといわれている。また椎骨動脈の解離によるWallenberg症候群はよく知られている。しかし、顔面痛または頸部痛のみが症状であることも多く、注意が必要である。痛みは、通常1週間ほど持続した後に徐々に軽快する。片側性と突発性の発症という点から、片頭痛、群発頭痛およびその近縁疾患、（基礎疾患のない）雷鳴頭痛などの一次性頭痛との鑑別が必要である。また、原疾患を有する頭痛として最も鑑別に注意を

要するのはクモ膜下出血である。三叉神経痛を初めとする神経痛と誤られることもある。したがって、本症の診断には、先に述べたクモ膜下出血を中心としたlife-threatening headacheを除外する過程を経ることが不可欠なことが理解できる。また、椎骨動脈の解離により実際クモ膜下出血が起こることも知られており注意が必要である。診断は、突発性の頭痛とそれに引き続く神経症状の型で発症する時も含め、MRIおよびMRAその後必要ならCT-angiographyを行うことで可能であり、脳血管撮影が必要なことは最近少なくなった。治療は、evidenceとして確立されてはいないが、出血がなければヘパリン投与が試みられる。引き続きその後warfarin投与が行われるが、抗血小板薬の使用も含めてその使用の是非にはまだ議論がある。

## ⑦ 静脈・静脈洞血栓

脳の静脈あるいは静脈洞血栓症（以下静脈洞血栓症で包括する）は、それほど頻度の高いものではないが、動脈の血栓（すなわち脳梗塞）と異なり頭痛が初発症状となることが多く80%以上に認める<sup>4)</sup>ので、頭痛の臨床では注意を要する疾患の1つである。静脈洞血栓では頭痛はほぼ全例で存在し、また経過のごく早期より認めることがほとんどである。しかし、頭痛の性状と程度については特異的なものはない。一般的には、比較的急性の発症で、進行性かつ著明な頭部全域にわたる頭痛を初期に認める。この前後に脳圧亢進による他の症状（うっ血乳頭が50%程度に認められる）、痙攣、神経局所徴候を伴う<sup>10)</sup>。時に突発性に発症して、嘔吐などの随伴症状を認めることから、片頭痛など、あるいはクモ膜下出血と区別できないような例もある。頭痛の激しさに比べて、神経症状は軽度であることも多いが徐々に進行する。また、血栓の存在部位により出現する神経症状は異

なる（例えば、上矢状静脈洞血栓：対麻痺、海綿静脈洞血栓：眼球運動障害、顔面の感覚異常など等）が、頭痛の部位には差が認められない。頭痛出現の機序は、主として脳圧亢進とそれに伴う周辺組織の進展によると考えられるが、その他の要因も関与する。比較的急速に発症する頭痛で、軽度ではあっても進行性の神経症状を呈する患者には、本症を疑ってMRIおよびMRA（静脈系）またはCT angiographyを行うことで比較的診断はつけやすいが、まず本症の可能性を考慮に入れることが重要である。また、感染症（とくに敗血症、感染性心内膜炎など）、抗リン脂質抗体症候群、脱水、ネフローゼ症候群、ベーチェット病、

外傷、妊娠、女性のピル服用など凝固系の異常（prothrombic state）につながるような背景のある場合には静脈洞血栓症が起きやすいことが知られているので、この点も重要である。治療はヘパリンの持続的な静注に引き続いてwarfarinによる抗凝固療法を行う。これに伴い、頭痛は徐々に軽快することが多い。

## ⑧ その他

その他の血管障害に関与する比較的まれな疾患があり、片頭痛などの発症機序を検討する上で興味深い。また、ウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病）にも片頭痛のような頭痛を伴うことがある。

### おわりに

以上、血管障害と頭痛につき主に臨床的な面に的をしぼって概説した。何よりも重要なのは、(1) 生命に危険を及ぼす頭痛・予後不良な頭痛を見逃さないこと、(2) まれな疾患であっても、頭痛の性質と経過・他の神経症状を的確に把握し

て、可能性を念頭に置いた上で必要な検査を行うこと、である。MRIなど検査手段の進歩により、従来まれと考えられてきた疾患がより早期に発見され、治療が可能となってきた。今後さらなる進歩が期待される。

### (参考文献)

- 1) International Headache Society : The international classification of headache disorders. 2nd edition. Cephalalgia, 24 (Suppl 1) : 1-160, 2004.
- 2) Bousser MG, Good J, Kittner SJ, et al. : Headache associated with vascular disorders. In Wolff's headache and other head pain. 7th ed, Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ ed, Oxford University Press, Oxford and New York, 349-392, 2001.
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ : Headache associated with vascular disease : migraine and stroke. In Headache in clinical practice. 2nd ed, Martin Dunitz, London and New York, 215-234, 2002.
- 4) Rothrock JF : Headaches due to vascular disorders. Neurol Clin, 22 : 21-37, 2004.
- 5) Mitsias P, Ramadan NM : Headache in ischemic cerebrovascular disease. Part1 : clinical features. Cephalalgia, 12 : 269-274, 1992.
- 6) Staehelin T, Gorelick PB : Headache associated with ischemic stroke and intracranial hematoma. In The headaches, 2nd ed., Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 781-787, 2000.
- 7) van Gijn J, Rinkel GJE : Subarachnoid hemorrhage : diagnosis, causes and management. Brain, 124 : 249-278, 2001.
- 8) Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al. : Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. JAMA, 291 : 866-869, 2004.
- 9) Younger DS : Headaches and vasculitis. Neurol Clin, 22 : 207-228, 2004.
- 10) Bousser MG Einhaupl : Cerebral venous thrombosis. In The headaches, 2nd ed., Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 815-818, 2000.



特集 妊娠・分娩の神経学

## 妊娠中(時)における片頭痛\*

● 濱田潤一\*\*

Key Words: migraine, pregnancy, postpartum, estradiol, CGRP

### はじめに

片頭痛は、若年女性すなわち妊娠可能な年齢層の女性によく見られる疾患である。片頭痛の発症機序が最近徐々に明らかになっているが、女性に多い原因など、まだ臨床的な事実を十分に説明できない点も多い。また、最近使用が可能となった新しい片頭痛の治療薬、すなわちトリプタン系薬剤は片頭痛の治療面で大きな進歩となったが、妊娠時の安全性については検討が十分ではなく、妊娠中の治療については不明な点が多い。

そこで、本稿では妊娠中(時)における片頭痛について、そして、治療法についても概説したい。

### 妊娠時における片頭痛

一般的には、片頭痛患者が妊娠すると、発作は出現しなくなるか、またはその発作頻度は明らかに減少し、また、症状も軽度になることが多数報告されている。およそ70%の片頭痛患者が妊娠時に片頭痛発作は改善しており、その多くは月経に関係した病型であるとされている<sup>1)~3)</sup>。さらに比較的妊娠早期に改善が認められることも多く、これはestradiolのレベルが高値となり、

妊娠中はそのまま維持されているためと考えられている。また、分娩後(とくに1週間以内)に発作が再発することも多く、およそ60%に出現するという。また、授乳による片頭痛に対する影響は明らかではない<sup>4)</sup>。他方、少数ながら片頭痛の新たな出現を認めることがあるが、その機序については未だに解明されていない<sup>5)</sup>。

一般臨床においての疫学的調査についてみると、Maggioniら<sup>6)</sup>は430名の妊婦に対して妊娠前と妊娠中の頭痛について出産3日後に質問紙法により調査を行っている。これによれば、81名の前兆のない片頭痛と12名の前兆のある片頭痛の患者がおり、およそ80%が完全に片頭痛発作がなくなるか発作の頻度が50%以上減少したという。また、症状の軽快は妊娠初期3カ月が過ぎたところで明らかになった。また、妊娠中に新たに片頭痛発作が出現した患者は1名にすぎなかった。また、複数の出産を経験したグループでは、1回目の妊娠時に頭痛発作の軽快が認められた場合、約50%では次の妊娠時には同等の改善はあるが、さらに良くなることはなく、残りの50%では、2回目以降にむしろ頭痛の改善の程度は不良(発作回数の増加)であったとしている。また、片頭痛が妊娠継続や出産、あるいは新生児に悪影響はもたらすことはなかったとしている。この結果、妊娠中には薬物投与はより限定的な使用となるとしている。

一方、Granelloら<sup>9)</sup>により、100例の前兆のある

\* Pregnancy and migraine.

\*\* Junichi HAMADA, M.D.: 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); Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan.

片頭痛患者と200例の年齢をマッチさせた前兆のない片頭痛に対するretrospective case control studyが行われている。これによると、両病型に対して妊娠は良い影響があるが、前兆のない片頭痛のほうが、前兆を有するものに比べ寛解あるいは改善率は高かったという(前兆なしの76.8%に対して前兆ありでは43.6%)。このように、片頭痛は妊娠時には発作が起こりにくくなるが、前兆の有無により差があるものと考えられる。さらにSancesら<sup>7)</sup>は、産科を受診・登録した女性に対して片頭痛を有する49例(前兆のある片頭痛2例、前兆のない片頭痛47例)に対して頭痛日記を使用してprospective studyを行った。これによると、前兆のない片頭痛では妊娠初期の3カ月に46.8%の患者に改善を認め、妊娠中期、妊娠後期にそれぞれ改善率は83.0%、87.2%となったとしている。また、完全に発作を起こさなくなる率は、妊娠前期、中期、後期でそれぞれ10.6%、53.2%、78.7%であった。また、出産後片頭痛の再発作は、出産後1週以内に34.0%、1カ月以内で55.3%に出現した。なお、この検討においては妊娠時に片頭痛の改善が見られない状態として、妊娠前に月経に関連した片頭痛があげられ、とくに妊娠前期および後期の片頭痛の改善が不良であった。また、妊娠中期の悪阻やなんらかの異常を有する妊娠では、やはり改善が困難であったという。また、乳児に対する授乳は、分娩後の片頭痛の再発を起こしにくいという。

以上をまとめると、片頭痛は妊娠中には発作の回数の減少または発作の程度が軽度になり、改善することは明らかである。そして、分娩後は再び以前の片頭痛発作を起こすことが多いが、時に起こりにくくなることもある。また、授乳により片頭痛発作は改善傾向を示すという報告もあるが、未だ不定の要素が多い。また、より広く慢性の頭痛に関しては妊娠により発作の起こり方・パターンが変化することが多く経験される。

### 妊娠中に出現する頭痛と鑑別診断

妊娠中または出産直後に、良性の頭痛が始まったり、またはその性質を変えて出現することはあり得ることであり、既に述べたように、妊娠

中もしくは出産直後に片頭痛と同様な激しい頭痛を認めることがある<sup>8)</sup>。しかし、性状がまったく異なったり程度が重症である時には、妊娠の有無にかかわらずさらなる検討が必要である。とくに、より重篤な疾患を片頭痛と誤診しないように手を尽くすことが重要である。すなわちこのような場合は、通常の頭痛患者に対する診療方針と同様で、まず生命を脅かす危険のある器質的疾患を可能な限り速やかに除外することが重要である。妊娠中または出産後に出現する片頭痛に類似の頭痛をきたす疾患として、以下のような状態を考慮しなくてはならない。まず最初に、くも膜下出血と脳静脈洞血栓症は非妊娠時より妊娠時に起こりやすいことが知られているので、これらの可能性を除外する。これらの場合、MRIの妊娠母胎(胎児)に対する安全性が、従来のCTなどの放射線学的検査手技に比べて優れていることが知られており、よく使用される。また、子癇または前子癇が妊娠時に特有の疾患としてあげられ、蛋白尿や高血圧が出現する前に頭痛として発症することがあり、注意が必要である。その他によく遭遇することのあるものとして、脊髄麻酔に伴う低髄圧症候群、特発性頭蓋内圧亢進症、髄膜炎などを念頭に置く。くれぐれも妊娠中であつたり、産褥期であるがゆえに診断が遅れることのないように注意する。

### 片頭痛はなぜ妊娠中に改善するか

既に述べたように、妊娠で片頭痛の発作が変容したり、発作回数の変化がなぜ起こるかについては、未だに不明な点が多い。その機序について述べる。

片頭痛の発症のメカニズム<sup>9)</sup>についての知識が必要なので以下に述べておく(図1)。発作間欠期に、イオンチャンネルの異常などに伴う神経細胞機能の変化により、神経細胞の過敏状態の獲得あるいは交感神経機能やセロトニン系などの機能低下が既に存在する。この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・過敏状態が存在する。ここに、不定ではあるがおのおのに特有の内因性または外因性のストレスがかかり、発作の誘因となる。前兆は皮質拡

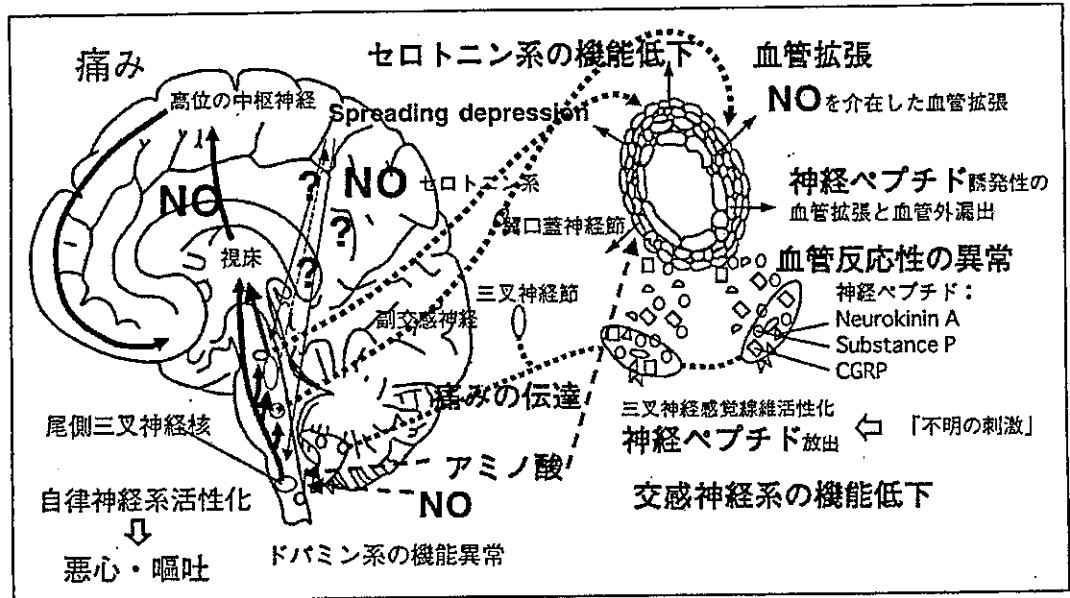


図1 三叉神経血管系を中心とした片頭痛発症のメカニズム(文献<sup>9)</sup>による, 著者改変)

延性抑制(cortical spreading depression)のような病態で惹起されると考えられるが, この変化は, いわゆるmigraine generatorとして知られる脳幹神経細胞の活動性変化と関係があるかもしれない。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過剰な血管拡張によるもので, 同時に血管周囲に出現する神経原性炎症も関与すると考えられる。この時に, 血管周囲に分布する三叉神経が過剰に活性化され, 血管拡張を増幅させるとともに, 脳幹内あるいはより上位の神経系に痛みの情報を伝えると同時に自律神経系の活動性にも影響する。このように, 片頭痛発作は神経と血管系の相互作用とその過剰な反応により, 神経系と血管系双方において同時進行性の変化が起こることで出現する症状と考えられる。以下に, 妊娠が影響しうる可能性のある, 神経性因子, 血管性因子, 心理的因子に分けて述べる。また, 妊娠に伴うestradiolの上昇を中心とするhormonal factorが上記の病態に関与する可能性が大きいといわれている<sup>9)</sup>ので, これと関連づけて述べる。実際, 生理的な月経周期に伴うestrogenの変化により片頭痛発作への影響が指摘されている<sup>10)</sup>。また, 妊娠中に初発する片頭痛としては, 前兆のないもの比べて前兆のある片頭痛が多いということも知られているが, これもなんらかのヒントになるかもしれ

ない。

#### 1. 神経性因子

痛みに対する閾値が性別により異なり, 実験的には男性に比べて女性では痛みの閾値が低く, 耐性も低いことが明らかにされている。したがって, 鎮痛薬の使用も多いし, 慢性の痛みに対しても持続・重症度・頻度が多く訴えられることが多いとされる<sup>11)</sup>。また, 痛みの閾値は女性ホルモンと関係していることが知られており, 生理周期のうちestrogenの上昇時に痛みの閾値が上昇していることが明らかにされている。妊娠中のホルモンレベルの変化でとりわけ著明なのはestradiolの上昇である。すなわち, これが痛みの閾値に関与する神経伝達物質の明らかな変化につながるものと考えられる。また, estradiolの受容体は脳幹のカテコールアミン受容体に近接していることが知られ, さらにestradiolがセロトニンやGABA, enkephalinやdopamineなどのレベルを神経系で変化させることも知られており, 抑制性あるいは興奮性にかかわらず神経伝達物質レベルを変化させることにより, 脳内の痛みの受容レベルを変え, この結果, 片頭痛発作は起こりにくく, また, 起こっても症状が軽度になるものと考えられる。

一方, 片頭痛の発生機序の重要な因子としてcentral sensitizationの存在がある<sup>12)</sup>。すなわち,

mechanosensitivityの過敏性が、ごく軽度の脳圧などの生理的な変化を激しい頭痛と感知させやすいことが推測されている。この痛みの調節系のcentral sensitizationにもestradiolの影響することが知られている。

これらをまとめると以下ようになる。すなわちestrogen(またはestradiol)の神経系への影響が、痛みの閾値やcentral sensitizationに通常状態で既に関与している。妊娠によりestradiolが著明に増加することにより、神経伝達物質のレベルが変動し、この結果痛みの閾値は上昇するとともにcentral sensitizationの状態が変化して、片頭痛のactivityは低下するものと考えられる。そして出産後は、上昇していたestradiolが平常化するに従ってこれらの効果は薄れて再び同様の片頭痛が起こる。

## 2. 血管性因子

血管性の因子として、片頭痛発作時の血管拡張に関与する重要な物質としてcalcitonin gene-related peptide(CGRP)が知られている<sup>9)13)</sup>。CGRPは、三叉神経末端から放出され、血管を拡張するとともに神経原性炎症のmediatorとしても作用する。CGRPのレベルはestradiolにより変動することが知られている。すなわち、estradiolは動物実験で、CGRP濃度を上昇させることが明らかにされている<sup>14)</sup>。ヒトでは、CGRP濃度は妊娠中は上昇しており、出産により減少することも明らかにされている。したがって、CGRPの高値により血管因子はむしろ拡張側に向いている。しかし、この状態でむしろ片頭痛を起こしにくいという事実は、おそらくは、通常はCGRPの比較的低値によりCGRPに対するdenervation hypersensitivityの存在する状態が、長時間の高濃度のCGRPの存在により改善されることによる可能性が考えられる。

## 3. 心理的因子その他

ホルモンレベルの変動が心理学的な変化を惹起することは広く知られている。これらの心理的あるいは情緒的な因子は痛みの感受系と密接に関与している。すなわち、うつ状態、不安、その他の社会的な役割の変化などによる妊娠時の心理的な変動が、片頭痛発作の軽症化につながるかもしれない。

表1 FDAのカテゴリ-

|  |
|--|
| A: コントロールされたヒトの検討でリスクがない                 |
| B: 人体へのリスクを有した事実はないが、コントロールされた検討は行われていない |
| C: 人体へのリスクは除外できない                        |
| D: ヒトまたは動物実験で人体へのリスクの事実がある               |
| X: 妊娠時は禁忌                                |

(文献<sup>9)</sup>による)

他に、estradiolが血小板の凝集能や血小板機能に影響を与えるという可能性があるが、未だに議論が多い<sup>5)</sup>。

以上のように、妊娠時に片頭痛が改善する原因は解明されつつあるが、さまざまな系が同時に変動するために結論は未だに出ていない。また、動物実験では明らかにできないヒトに固有の事実も存在するために、今後さらに患者の臨床的分析を重ねて検討すべきである。

## 妊娠時における片頭痛の治療

妊娠時における片頭痛の治療を行うときには、通常の治療と異なることを理解しなければならない。すなわち、片頭痛発作自体と治療が胎児に及ぼす影響双方を勘案して、治療を選択しなければならない。表1にFDAの妊娠時使用に関する5つのカテゴリーを示す。とりわけ、薬物療法を選択すべき時には、薬物の胎児への影響を考慮すると、薬物の選択はかなり限定的なものとならざるを得ないということである。多くの妊婦では妊娠初期に片頭痛は軽快傾向を示す。したがって、薬物療法ではない方法、すなわちbiofeedback, 安静, マッサージ, アイスバックなどを使用することが多い。しかし、中には重症の発作を起こしたり、発作の頻度が変わらずに起こる場合、随伴症状(悪心、嘔吐など)が激しい場合などでは、患者自身の状態が不良で正常な妊娠が維持できなくなったり、胎児に対しても悪影響が予想されるときも少なからず遭遇する。このようなときに第一選択となるのがアセトアミノフェンである<sup>15)</sup>。また、アスピリンやイブプロフェンは、妊娠後期の使用を避け、連用しなければ比較的安全といわれる。エルゴタミン製剤は妊婦には禁忌である。また、中等症以上の片頭痛発作に使用され、有効率の高いト

表2 急性期に頓用する薬物の例とFDAカテゴリー

|                | FDAカテゴリー |
|----------------|----------|
| ・単純な鎮痛薬やNSAIDs |          |
| アスピリン          | C(D)     |
| アセトアミノフェン      | B        |
| イブプロフェン        | B(D)     |
| インドメサシン        | B(D)     |
| ナプロキセン         | B(D)     |
| (カフェイン         | B)       |
| ・エルゴタミン製剤      |          |
| エルゴタミン         | X        |
| ジヒドロエルゴタミン     | X        |
| ・トリプタン系薬剤      |          |
| スマトリプタン        | C        |
| ゾルミトリプタン       | C        |
| エレトリプタン        | C        |
| リザトリプタン        | C        |
| ・ベンゾジアゼピン系薬剤   |          |
| ジアゼパム          | D        |
| ・制吐剤           |          |
| メトクロプラミド       | B        |
| クロロプロマジン       | C        |
| ハロペリドール        | C        |
| ・その他           |          |
| ブレドニゾロン        | B        |
| デキサメサゾン        | D        |
| フェノバルビタール      | D        |
| ビタミンB6         | B        |

(文献<sup>9)</sup>による)

リプタン系薬剤は、当初妊婦に対しての使用は禁忌とされていた。しかし、その後の検討で、妊娠中のsumatriptanの使用でbirth defectの出現率は通常と差はなかったとされている<sup>16)</sup>。ただ、現時点ではこのリスクの増加に関する十分なデータがなく、使用は慎重であるべきと考えられる。また、制吐剤(ドパミン拮抗薬など)としては、メトクロプラミドの使用が比較的安全と考えられており<sup>4)15)</sup>、安全な鎮痛薬あるいはNSAIDsと組み合わせて使用する(表2)。また、発作の頻度と重症度によっては、予防薬を使用しなければならない(表3)。一般的にはβブロッカーであるプロプラノロールは比較的安全といわれており、使用されることが多いが、胎児への影響が皆無というわけではないので注意する。他の薬剤についても、十分に胎児への影響または催奇形性については検討がなされていないので、治療法を選択につきメリットとデメリットともに十分に説明し、患者および配偶者が納得した上で治

表3 予防療法として使用する薬物の例とFDAカテゴリー(ただし投与量は常用量の範囲とした場合)

|                     | FDAカテゴリー |
|---------------------|----------|
| ・βブロッカー             |          |
| プロプラノロール            | C        |
| チモロール               | C        |
| アテノロール              | C        |
| メトプロロール             | B        |
| ナドロール               | C        |
| ・抗うつ薬               |          |
| アミトリプチリン            | D        |
| ノルトリプチリン            | D        |
| パロキセチン              | C        |
| ・抗てんかん薬             |          |
| (Divalproex sodium) | D)       |
| (Gabapentin)        | C)       |
| ・カルシウム拮抗剤           |          |
| ベラパミル               | C        |
| (ロメリジンについてはない)      |          |
| ジルチアゼム              | C        |

(文献<sup>9)</sup>による)

療を行わなくてはならない。

### おわりに

妊娠時における片頭痛について述べた。通常の片頭痛発作時には治療の選択が広くなり、evidenceに基づいた治療が可能となってきたが、妊婦に対しては十分な検討はなされておらず、未だに治療は困難なことも多い。今後さらに妊娠時の片頭痛の病態が明らかにされ、より適切な治療法が確立するときも近いと考える。

### 文 献

- 1) Cupini LM, Metteis M, Troisi E, et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15: 140-4.
- 2) Von Wald T, Walling AD. Headache during pregnancy. *Obstetr Gynecol Surv* 2002; 57: 179-85.
- 3) Granella F, Samces G, Pucci E, et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20: 701-7.
- 4) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. 2nd ed. London and New York: Martin Dunitz; 2002. p. 257-67.
- 5) Evans RW, Loder EW. Migraine with aura during



- pregnancy. *Headache* 2003 ; 43 : 80-4.
- 6) Maggioni F, Alessi C, Maggino T, et al. Headache during pregnancy. *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 765-9.
  - 7) Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003 ; 23 : 197-205.
  - 8) 濱田潤一. 片頭痛の病態仮説. *神経進歩* 2002 ; 46 : 361-75.
  - 9) 濱田潤一. 片頭痛の病態生理と治療—最近の進歩. *神経治療* 2001 ; 18 : 457-61.
  - 10) MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 354-61.
  - 11) Hellstrom B, Lundberg U. Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men. *Integr Physiol Behav Sci* 2000 ; 35 : 132-41.
  - 12) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000 ; 47 : 614-24.
  - 13) Lassen LH, Haderslev PA, Jacobson VB, et al. CGRP may play a causative role on migraine. *Cephalalgia* 2002 ; 22 : 54-61.
  - 14) Gangula PRR, Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Pregnancy and sex steroid hormones enhance circulating calcitonin gene-related peptide concentrations in rats. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 949-53.
  - 15) Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy. What are the safest treatment options? *Drugs Safety* 1998 ; 19 : 383-8.
  - 16) Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy. A review of the data so far. *CNS Drugs* 2003 ; 17 : 1-7.

\* \* \*

## 日本語版片頭痛用 quality of life 調査書の言語的妥当性の検討

日本語版MSQ作成委員会

濱田 潤一\*      清水 利彦\*      福内 靖男\*.\*\*\*\*\*  
 坂井 文彦\*\*      岩田 誠\*\*\*      西村 周三\*\*\*\*

〔要約〕 筆者らは、海外で汎用されている片頭痛に特異的な health-related quality of life (HRQoL) 評価尺度である、「片頭痛用クオリティーオブライフ (生活の質) 調査書 (migraine-specific quality of life questionnaire ; MSQ)」の日本語版の開発に着手した。その開発過程のうち、言語的妥当性を検討するための MAPI 法と呼ばれる手法を用いて、オリジナル版 (アメリカ英語) から翻訳する作業を行い、暫定日本語版 MSQ を完成させた。なお、言語的妥当性を検討する中で、5例の片頭痛 (IHS の診断基準による migraine with or without aura) 患者を対象とした患者テストを行った結果、質問項目の表現などについて若干の訂正を行ったが、HRQoL 評価尺度として内容的 (content validity) に、表面的 (face validity) に妥当であり、質問内容も本邦の文化に適した表現になっていることが確認された。以上のことから、暫定日本語版 MSQ は、言語的妥当性に優れた片頭痛に特異的な HRQoL 評価尺度であると考えられた。さらに筆者らは、完成した暫定日本語版 MSQ を用いて別途大規模な患者調査を行い、その計量心理学的特性を評価することで日本語版 MSQ ver. 2.1 を完成させた。

(神経治療 21 : 443-447, 2004)

Key Words : migraine, quality of life, linguistic validation

## はじめに

MSQ<sup>®</sup> は、1990年に英国グラクソ・ウエルカム社 (現グラクソ・スミスクライン社) で開発された片頭痛に特異的な生活の質 (quality of life ; QoL) 評価尺度である。1996年に MSQ ver. 1.0 の計量心理学的特性の評価を目的とした臨床試験<sup>®</sup> が行われ、質問の再定義化、回答フォームの標準化、および計量心理学的特性の

再確認が行われた。その結果、2000年に MSQ ver. 2.1<sup>®</sup> が開発され、片頭痛患者の QoL 評価尺度として、臨床試験などで汎用されるようになった。

その MSQ ver. 2.1 は、全部で 14 問の質問項目で構成されており、「日常役割機能の制限 (role function-restrictive ; 7 項目)」、「日常役割機能の妨害 (role function-preventive ; 4 項目)」、および「感情的機能 (emotional function ; 3 項目)」の三つの下位尺度で、片頭痛患者の HRQoL を評価するように作成されている。なお、MSQ ver. 1.0 および ver. 2.0 は、ver. 2.1 より 2 問多い 16 問の質問項目から構成されている。また、MSQ は現在日本語版を含めて 13 言語に翻訳されている。

本邦において片頭痛患者は、全人口の約 8.4% が罹患

\* 慶應義塾大学医学部内科  
 \*\* 北里大学医学部内科  
 \*\*\* 東京女子医科大学脳神経センター  
 \*\*\*\* 京都大学大学院経済学研究科  
 \*\*\*\*\* 現 足利赤十字病院  
 (2003年10月17日受付 / 2004年2月5日受理)

していると国内の疫学調査<sup>4)</sup>で報告されている。片頭痛は、その片側性で拍動性の痛みや随伴症状のために、患者の社会活動や家庭生活に悪影響を及ぼしHRQoLが著しく低下しているといわれていることから、HRQoLの改善が治療ゴールの一つになっている。2001～2002年には経口triptan系薬剤 (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan) が、そして2003年6月には本邦で初めての点鼻製剤 (sumatriptan) が市販されたことで、患者にとって大きなHRQoLの改善が期待されている。このように、片頭痛治療のあらゆる場面で、HRQoLの定量化が求められるようになってきているが、本邦ではこれまで臨床の場で適当な片頭痛に特異的な評価尺度がなかったこともあり、片頭痛患者のHRQoLの測定も十分に行われてこなかった。

このような背景から筆者らは、前出のMSQに着目し、海外と同様に本邦においても片頭痛患者のHRQoLの低下や薬剤によるHRQoLの改善を定量的に測定が行えるよう、日本語版MSQの開発に着手した。

本稿では日本語版MSQ開発過程のうちの第一段階として、日本語版MSQの言語的妥当性の検討を行い、別稿<sup>5)</sup>で報告している計量心理学的特性の評価を行う前段階の暫定日本語版MSQ (16問から構成) を完成させたので以下に報告する。

## 方 法

### 1. 暫定日本語版MSQの作成手順

今回日本語版MSQを開発するに当たって、「言語的妥当性の検討 (本稿)」および「計量心理学的特性の検討<sup>5)</sup>」という二つの手順を踏んで行った。言語的妥当性を検討するためにはFig. 1に示す作業を行った。その方法は、MAPI Research Institute社 (フランス リヨン)<sup>\*</sup>が開発したMAPI法<sup>6)</sup>と呼ばれ、QoL質問票の言語学的妥当性を検討する方法として汎用されている。

まず、MSQ ver. 1.0を用いて、独立した二人の翻訳者によりオリジナル版の言語 (アメリカ英語) から日本語に翻訳し、それらを比較検討、統合した日本語版1を作成した。それを、先の二人の翻訳者とは別の翻訳者が、オリジナル版の言語に再度翻訳した。オリジナル版、日本語版1およびオリジナル版の言語に再翻訳したものを比較検討し、日本語版2を作成した。日本語版2をさらに校正して出来上がった日本語版3を用いて実際に、少数例の片頭痛患者に回答してもらう患者テストを実施した。このテストの結果を基に、さらに日本語版3

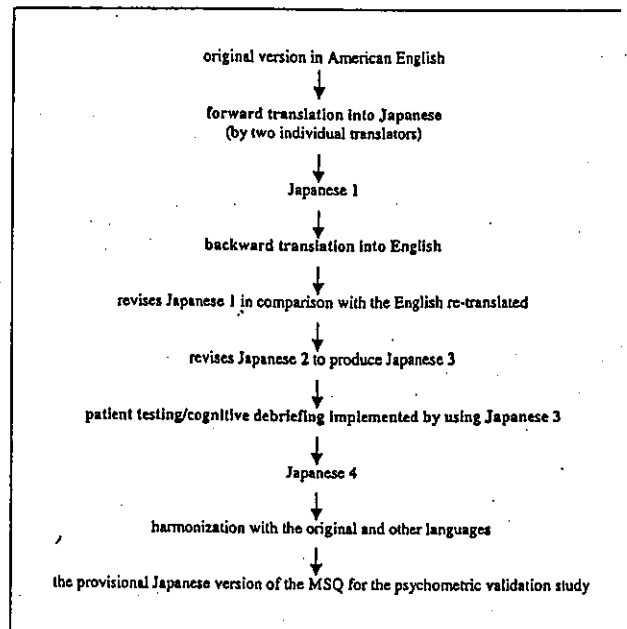


Fig. 1 Procedure of linguistic validation for the provisional Japanese version

を校正し日本語版4を作成した。MSQは多くの言語で汎用されているため、次に日本語版4を他の言語と比較し、調和を図ることでその内容を統一する作業を行い、暫定日本語版MSQを完成させた。

### 2. 片頭痛患者を対象とした患者テスト

片頭痛患者を対象とした患者テストは、作成委員会のうち慶應義塾大学病院内科 (責任医師: 福内靖男, 分担医師: 清水利彦, 濱田潤一) が担当し、1999年7月～11月に行った。各患者に対する患者テストの手順をFig. 2に示す。

国際頭痛学会 (International Headache Society: IHS) の片頭痛診断基準で片頭痛 (migraine without or with aura) と診断された5例の患者に対して、責任医師あるいは分担医師は、あらかじめ文書による同意を取得し、患者テストへの登録を行った。前項の過程を経て出来上がった日本語版3を患者に配布し、その場で回答してもらった。回答終了後各患者に対して、あらかじめMAPI社で訓練を受けたインタビュアーが面接し、日本語版3全体や各質問項目に対する印象を尋ねた。そして、その面接の内容を患者毎の報告書にまとめた。

なお、調査を実施した医療機関および面接を担当したインタビュアーは、「ヘルシンキ宣言 (1996年10月, 南アフリカ・ケープタウン改訂)」および「医薬品の臨床試験の実施に関する省令 (厚生省令第28号, 平成9年3月27日付け) の精神に準拠し、患者のプライバシー保護には十分配慮した。

\* HRQoL評価やアンケート用紙の開発を主業務とする世界最大級の治験業務受託機関

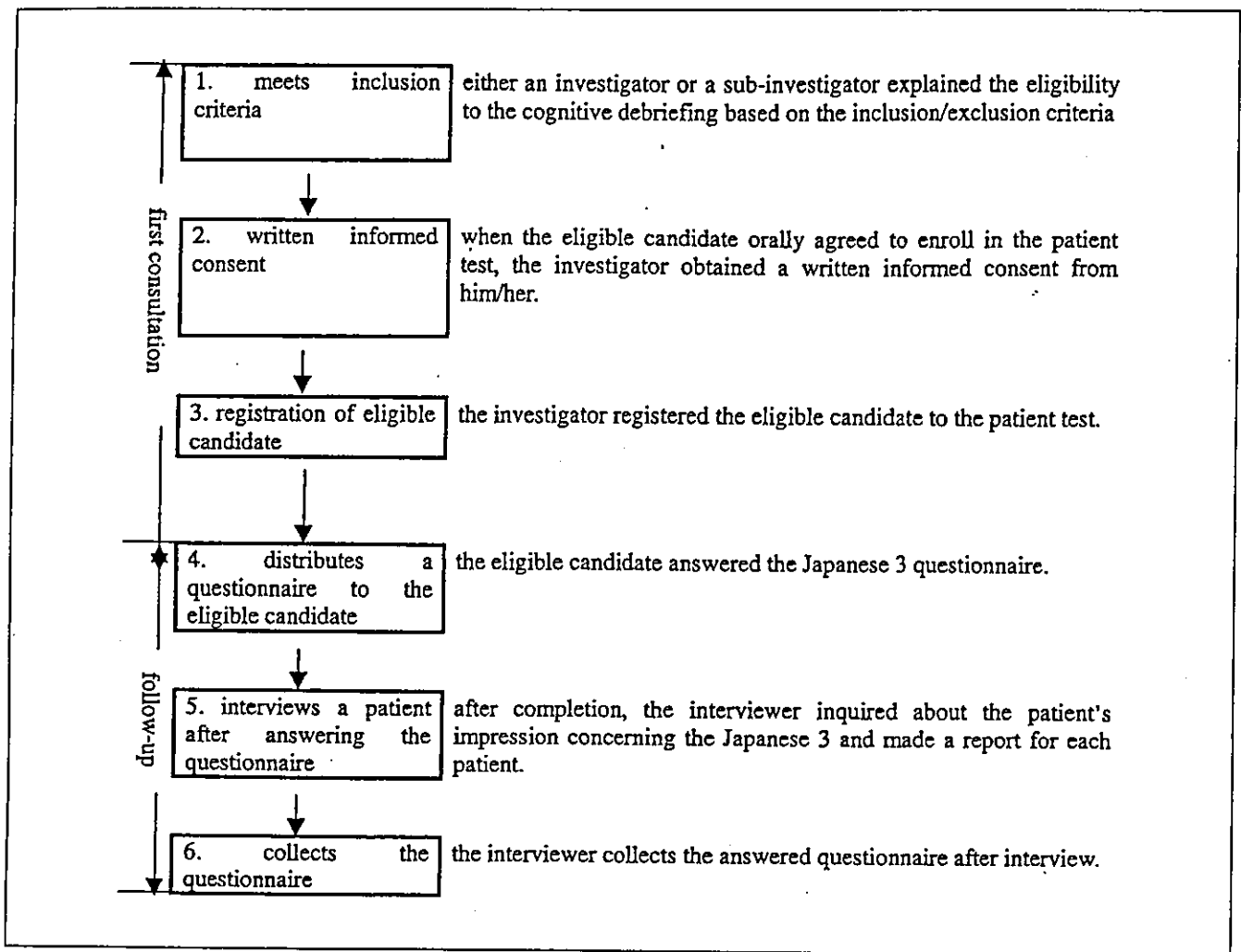


Fig. 2 Procedure of the patient test

## 結果

### 1. 片頭痛患者を対象とした患者テスト

患者テストに参加した5例の片頭痛患者の背景を、Table 1に示す。参加した患者は、全員女性で、平均年齢 ( $\pm$ SD) は35.6歳 ( $\pm$ 10.3)であった。また、患者の職業は、パートタイマーが2例、会社員が3例であった。診断名としては、with auraが3例、without auraが2例であった。いずれの患者も、HRQoL評価に影響を及ぼす重篤な合併症の罹患、および過去3ヵ月以内のtriptan系薬剤 (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptanなど) の投与は認められなかった。

患者テストの結果、日本語版3の回答にかかる時間は、5~7分 (平均回答時間: 6分)であった。また、全体として患者にとってわかりやすいという回答を得た。

### 2. 暫定日本語版MSQの作成

患者テストの結果に基づき、MAPI社とコアメッド株式会社との共同作業により、文化的および言語的視点か

ら考察を行い、誤字の修正も含めて、日本語版3の表現を6箇所修正し、日本語版4を作成した。さらに、日本語版4と他の言語版MSQとの調和を図るために、レイアウトもオリジナル版と整合性を図った。このような過程を経て、暫定日本語版MSQ (オリジナル版MSQ ver. 2.0に相当) を完成させた。

Table 1 Demographic data of the eligible migraineurs

| Item                 | Demographics                                       |
|----------------------|--|
| Gender (male/female) | 0/5  |
| Age ( $\pm$ SD)      | 35.6 yrs ( $\pm$ 10.3)                             |
| Occupation           | part-time job : 2 cases<br>office worker : 3 cases |
| Diagnosis            | with aura : 3 cases<br>without aura : 2 cases      |

SD : standard deviation