

Figure 2. Top: VAS for headache decreased from 5.69 ± 2.36 to 2.36 ± 2.09 in the NSAID-ET group (N-E) ($p < 0.01$), and from 5.40 ± 2.07 to 2.67 ± 2.15 in the NSAID group (N) ($p < 0.01$). However, there was no significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. Bottom: VAS for shoulder pain decreased from 6.10 ± 2.29 to 3.67 ± 2.45 in the NSAID-ET group, and from 6.00 ± 2.37 to 4.02 ± 2.52 in the NSAID group ($p < 0.01$). However, there was no significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. Data are mean \pm SD.

Table 1. Background of Participating Subjects and Change in VAS

	NSAID + Etizolam (n=65)	NSAID (n=64)
Age (median)	40.3 \pm 14.2* (37)	39.6 \pm 14.4* (37)
Sex (male)	17	17
Drug intake (packs)	4.6 \pm 0.7*	4.6 \pm 0.7*
VAS for headache		
Before	5.7 \pm 2.4*	5.4 \pm 2.1*
After	2.4 \pm 2.1*†	2.7 \pm 2.2*
VAS for shoulder pain		
Before	6.1 \pm 2.3*	6.0 \pm 2.4*
After	3.7 \pm 2.4*†	4.0 \pm 2.5*†

*Data are mean \pm SD.

† $p < 0.01$, compared with before treatment.

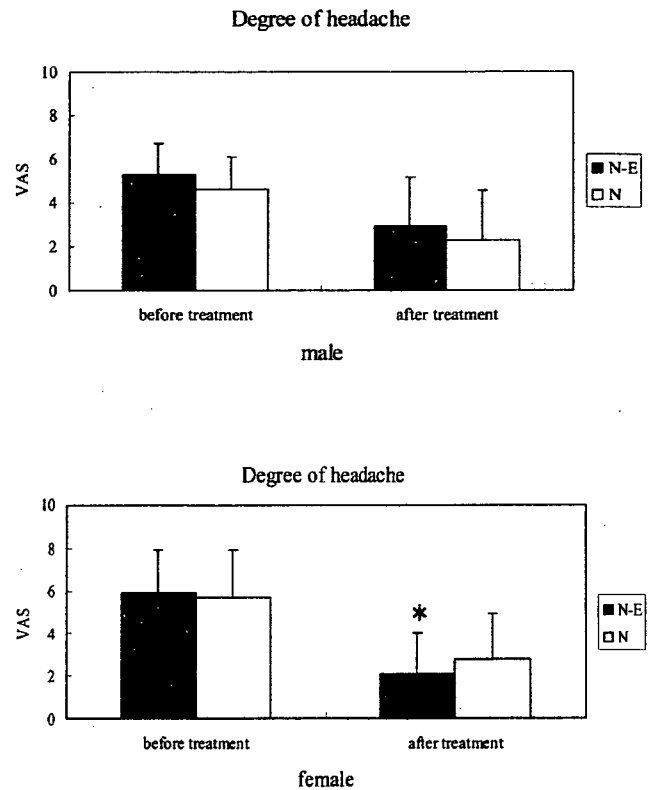


Figure 3. Headache improved significantly in the female patients ($*p < 0.05$), of the NSAID-ET group (N-E). Data are mean \pm SD.

All data are expressed as mean \pm SD. Differences between groups in pre- and post-VAS changes were analyzed using repeated-measures analysis of variance (ANOVA). A P value of less than 0.05 denoted the presence of a statistically significant difference.

Results

Although 144 patients were included in the study, complete follow-up was possible in only 129 patients: 15 patients dropped out during the treatment period (Fig. 1). The mean and median age of subjects was 39.9 and 37 years, respectively, so we divided the participants into a "young" and "old" groups based on age less or greater than 39 years. There were no significant differences in age, sex, or number of subjects within the two treatment groups. The mean drug intake (packs) after administration was 4.6 ± 0.7 packs in the NSAID-ET group, and 4.6 ± 0.7 packs in the NSAID group (Table 1).

The VAS for headache decreased from 5.7 ± 2.4 to 2.4 ± 2.1 in the NSAID-ET group ($p < 0.01$), and from 5.4 ± 2.1 to 2.7 ± 2.2 in the NSAID group ($p < 0.01$, Table 1, Fig. 2). For shoulder pain, VAS decreased from 6.1 ± 2.3 to 3.7 ± 2.4 in the NSAID-ET group, and from 6.0 ± 2.4 to 4.0 ± 2.5 in the NSAID group ($p < 0.01$, Table 1, Fig. 2). On the other hand, there was no significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups in terms of overall efficacy for headache

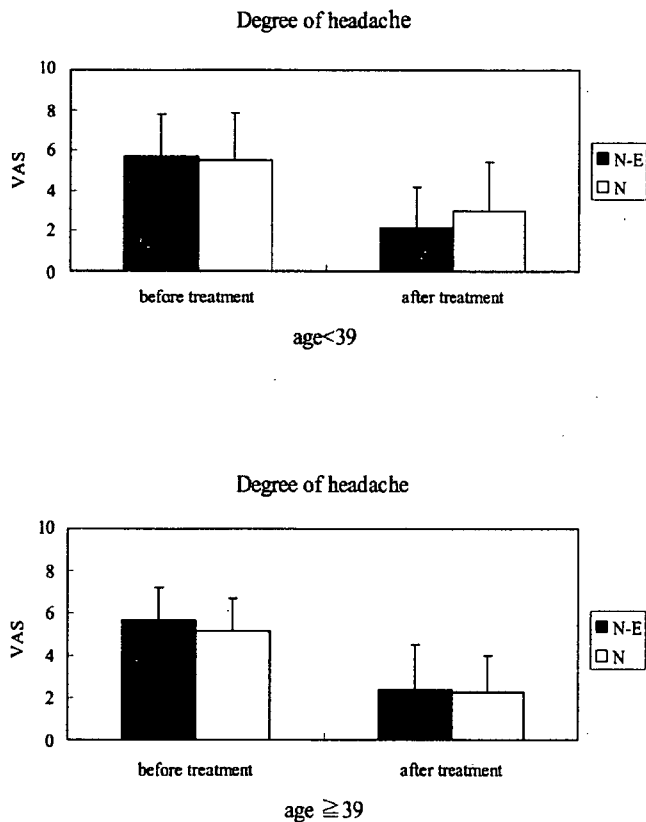


Figure 4. There was no significant difference in degree of headache between young and old patients. Data are mean \pm SD.

and shoulder pain. However, headache was improved significantly in female patients ($n=88$, $p<0.05$; Fig. 3), and no difference in young and old patients (Fig. 4). Shoulder pain was significantly improved in females ($n=88$, $p<0.05$; Fig. 5) or in young patients ($n=73$, $p<0.04$; Fig. 6) in the NSAID-ET group. Side effects were observed in 24.4% of patients, with sleepiness being the most common in the NSAID-ET group, however, no patient dropped out due to side effects (Table 2).

Discussion

The most widely used evidence-based acute treatment for management of TTH is with NSAIDs. The analgesic agents [acetaminophen (3-7), aspirin (3, 6), ibuprofen (5, 7-13), ketoprofen (6, 12, 13), and naproxen (4, 12)] are all effective as analgesics in TTH.

The underlying pain mechanisms in TTH are highly dynamic and both central and peripheral mechanisms seem to be important (23). The exact contributions of the peripheral mechanism (muscle contraction) and central mechanism in TTH are still unclear. Benzodiazepines are commonly used for TTH treatment, as agents that address both the central and peripheral mechanisms (15-18). The efficacy of the benzodiazepine compound alprazolam has been confirmed for chronic TTH (19). In addition, a long-term protocol of relaxation exercises combined with diazepam is reported to

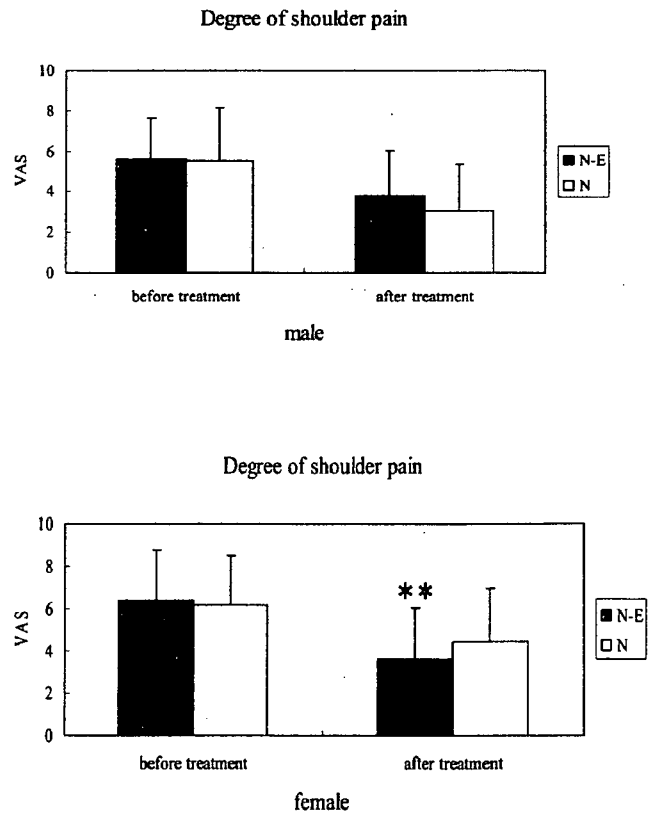


Figure 5. Shoulder pain improved significantly in the female patients (** $p<0.04$) of the NSAID-ET group (N-E). Data are mean \pm SD.

produce the best long-term results in decreasing muscle tension and reducing pain complaints, as found by Lavallee et al in chronic anxiety patients (24). However, few RCTs have assessed objectively the efficacy of the drugs. Comparison of the relative efficacy of drugs, including analgesics, in TTH is complicated by the self-limiting nature of this indication and a high placebo response rate (25). In order to improve the quality of controlled trials in TTH, RCTs are needed.

Caffeine is known to have analgesic adjuvant activity, as reviewed by Laska et al (26), in a variety of pain conditions. In this study, we investigated the analgesic adjuvant activity of etizolam. Although the present study demonstrated no significant decrease of headache and shoulder pain overall in the subjects, there was a significant reduction of symptoms in young or female patients receiving NSAID-ET. The reason that etizolam exerted an apparent adjuvant effect only in young or female patients is not clear at present. However, we speculate the following mechanism. Boggards and ter Kuile reported in their meta-analysis that 78% of the general population is reported to have experienced a TTH during their lifetime, and that TTH is reported more frequently by women (88%) than by men (69%) (2). Treatment effects were unrelated to duration and transfer of treatment. Treatment outcome was related to all patient characteristics studied: younger patients improved more than did older patients, and studies with a higher percentage of female patients and

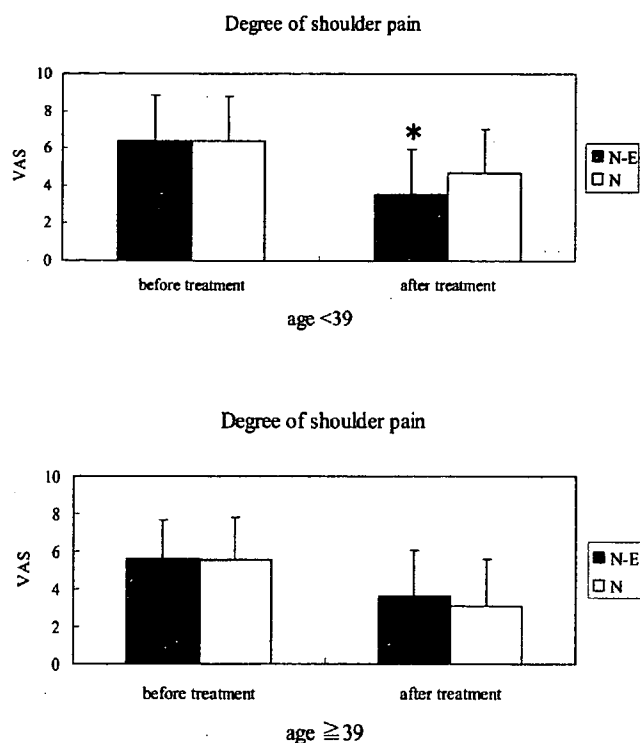


Figure 6. In young patients, shoulder pain improved significantly (* $p < 0.05$) in the NSAID-ET group (N-E). Data are mean \pm SD.

self-referred patients tended to have better results (2). The mean age of the sample was interrelated and negatively related to treatment outcome: patients with more chronic TTH and those who were older had less benefit from treatment (2). Furthermore, very minor osteoarthritis of the neck

Table 2. Incidence of Adverse Events

Adverse effects	NSAID + Etizolam (n=65)	NSAID (n=64)
	n (%)	n (%)
sleepiness or fatigue	6 (9.2)	0
dizziness	2 (3.1)	1 (1.5)
nausea	0	1 (1.5)
diarrhea	0	1 (1.5)

or shoulder may exist in some of aged patients. Such a skeletal problem may reduce the adjuvant effect etizolam.

Although we observed some side effects from etizolam (sleepiness or fatigue in 9.2% of patients of the NSAID-ET group), no patient dropped out due to a side effect. This result suggests that etizolam in combination with NSAIDs is well tolerated for treatment of ETTH.

Although patients in both the NSAID and NSAID-ET groups showed significant decreases in VAS for headache and shoulder pain, etizolam in combination with an NSAID was effective for headache and shoulder pain treatment in young and female patients. The present study indicates that combination treatment with NSAID and etizolam is useful in young and female patients.

Acknowledgments and Funding: This study was supported in part by a Health and Labour Science Research Grant (14220901).

References

- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 44: 1147-1157, 1991.
- Bogaards MC, ter Kuile MM. Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clin J Pain* 10: 174-190, 1994.
- Peters BH, Frain CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 74: 36-42, 1983.
- Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 27: 362-396, 1987.
- Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 36: 1120-1125, 1996.
- Dahlof CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 16: 117-123, 1996.
- Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 23: 206-210, 1983.
- Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle contraction headache [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 33: 199, 1983.
- Ryan RE. Motrin—a new agent for the symptomatic treatment of muscle contraction headache. *Headache* 17: 280-283, 1977.
- Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of bupropfen in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 28: 471-474, 1988.
- Lange R, Lentz R. Comparison of ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 21: 89-96, 1995.
- Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 18: 38-43, 1998.
- Packman B, Packman E, Doyle E, et al. Solubilized ibuprofen: Evaluation of onset, relief and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 40: 561-567, 2000.
- Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 3: 129-134, 1983.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH, Eds. *Principles of Neurology*. Sixth ed. McGraw-Hill, 1997.
- Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 42: 1236-1239, 1964.
- Weber MB. The treatment of muscle contraction headaches with diazepam. *Curr Ther Res Clin Exp* 15: 210-216, 1973.
- Paiva T, Nunes JS, Moreira A, Santos J, Teixeira J, Barbosa A. Effects of frontalis EMG biofeedback and diazepam in the treatment of tension headache. *Headache* 22: 216-220, 1982.

19. Shukla R, Nag D, Ahuja RC. Alprazolam in chronic tension type headache. *J Assoc Physicians India* **44**: 641-644, 1996.
20. Fracasso C, Confalonieri S, Garattini S, Caccia S. Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **40**: 181-185, 1991.
21. Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* **3**: 129-134, 1983.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* **8** (suppl 7): 1-96, 1988.
23. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol* **13**: 285-289, 2000.
24. Lavalley YJ, Beausejour R, Lamontagne Y, Annable L. Subjective effects of electromyographic feedback training in patients with chronic anxiety. *Union Med Can* **106**: 1530-1533, 1977.
25. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* **68**: 312-319, 2000.
26. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* **251**: 1711-1718, 1984.

© 2007 The Japanese Society of Internal Medicine
<http://www.naika.or.jp/imindex.html>

Social and educational status in primary headaches
A study in an academic outpatient neurology clinic in Japan

Hisatake Iwanami, Muneto Tatsumoto, Eisei Hoshiyama, Koichi Hirata

<原 著>

Social and educational status in primary headaches

A study in an academic outpatient neurology clinic in Japan

Hisatake Iwanami, Muneto Tatsumoto, Eisei Hoshiyama, Koichi Hirata

We investigated the characteristics of primary headache among patients who visited a single neurological outpatient clinic. All consecutive new patients who visited our neurological outpatient clinic between August 2005 and June 2006 were asked to fill in a questionnaire on headache characteristics. Total numbers of the new patients were 782 during this period. The number of effective respondents was 561. A total of 319 patients had some form of primary headache: 30% migraine (22% migraine without aura, 8% migraine with aura), 27% tension-type headache (TTH). The well-educated patients of migraine headache were 48% in male and 31% in female ($p < 0.05$). Analysis of different occupations of headache sufferer showed individuals with service occupation are more to have migraine (24%) than TTH (9%) ($p < 0.05$). These data suggest the aggravating factors of migraine may be related with occupation based on high education and stressful situation in Japanese society.

(日本頭痛学会誌, 34: 185-188, 2007)

Key words : headache, migraine, occupation, education

Introduction

Recently, an enlightenment action for diagnosis of the headache and therapeutic improvement becomes active, and the classification of the disease of the International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)¹⁾ was widely used and utilized. Despite the high prevalence of migraine—a primary headache—and its impact on the daily life of the patient, it is known that the number of patients with migraine who visited clinic is limited is low. From the studies that have been conducted thus far, it is reported that this rate is greater in 20-30 year-old individuals who were employed than in high school and university students²⁾. In addition, another report³⁾ suggested that the frequency of any form of headache including migraine was increased in groups comprising individuals with low education level and those with low income. There is immense social handicap due to decreased work efficiency that occurs as a result of a migraine. In Japan especially in neurology clinic, however, the possible involvement of occupation and educational level of a patient with headache have not been clarified. Despite a genetic predisposition, stress and irregularity in sleep/meals are known to trigger the migraine attacks⁴⁾. To know most common occupations of a migraineur may be very important because with it's information to educate patients regarding adequately provide a suitable career and feedback and personnel affairs to an industrial physician in a company or organization. Therefore, from amongst several outpatients with varied initial diagnoses in our clinic, we investigated those with primary headache and examined their occupation

and education histories.

Materials and methods

All consecutive new patients who visited our neurological outpatient clinic in Dokkyo Medical University Hospital, Tochigi Prefecture, Japan between August 2005 and June 2006 were asked to fill in a questionnaire on headache characteristics. None of the patients suffered from disturbances of consciousness, and patients with dementia and with neuropsychological disorders, such as aphasia, were excluded from this study.

We distributed a self-report questionnaire comprising 17 items including information that could be used for classification of headaches according to ICHD-II (Fig. 1), and collected their responses. The items included questions pertinent to the presence or absence of headache, its frequency, localization, characteristic, duration, degree of a pain, aggravating factors of pain, symptoms except headache, prodrome or aura of headache, family history, influences of headache on studies, influences of headache on daily life except studies, influences of headache on a family and a friend, self care for headache, consultation to a doctor, occupational history (agriculture, construction industry, employed by companies, service occupation, school-teacher, housewife, student, public administrator, and unemployed) and educational history (high education level: > 13 years of education; low education level: ≤ 12 years of education). Based on the responses obtained from the questionnaire and examination by a specialist, the headaches were classified according to the ICHD-II. For the statistical analysis, chi-square (χ^2) test was performed

to compare the different distributions. The study protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Dokkyo Medical University and a signed consent form was obtained from each patient.

Results

There were 561 outpatients including 259 male patients and 302 female patients participated in the study. The mean ages of the male and female patients were 45.4 years and 47.3 years, respectively. There were 361 patients of 561 outpa-

tients with previous headache experience, and the prevalence was 64%. Of these, there were 149 male patients and 212 female patients. The number of female patients was greater than that of male patients. There were 122 patients (22%) who had migraine without aura; on the other hand, there were 47 patients (8%) who had migraine with aura. The numbers of the patients with TTH, and other headaches were 150 (27%), and 42 (7%), respectively. Of these, the numbers of patients who visited to the hospital with the chief complaint of headache, i. e., those with migraine and TTH were 117 (69%) and 95 (63%), respectively. As to the reason for visiting clinic, there was a difference between the patients with migraine and those with TTH; 79 patients (47%) with migraine underwent medical examination due to the fear of an organic disease, and 68 patients (45%) underwent medical examination to ascertain the diagnosis/treatment of their condition (Table 1). Analysis of the responses of the outpatients with chief complaints other than headache revealed that the patients with migraine chiefly complained of unidentified vagueness and vertigo or dizziness, whereas those with TTH complained of numbness and vertigo.

As to the gender-specific prevalence, 60 patients (11%) of the male and 109 patients (19%) of the female had migraine and 68 patients (12%) and 82 patients (15%) had TTH, respectively.

Occupation-specific distribution of primary headache revealed that 40 patients (24%) with migraine engaged in service occupation and 43 patients (29%) with TTH were housewives (Table 1). Among many occupations, service occupa-

1. Headache history
2. Frequency of headache
3. The location of headache
4. The characteristic of headache
5. Duration of headache (when not taking a medicine)
6. Degree of a pain (when not taking a medicine)
7. Aggravating factors of pain
8. Symptoms except headache
9. Prodrome or aura of headache
10. Family history of headache
11. Influences of headache on studies
12. Influences of headache on daily life except studies
13. Influences of headache on a family and a friend
14. Self care for headache
15. Consultation to a doctor
16. Occupational history
17. Educational history

Fig. 1 The items of the Questionnaire

Table 1 The data of patients with primary headaches and no headache

	Migraine (MWA+MWOA)	MWA	MWOA	TTH	Other headaches	No Headache
Patients, n (%)	169 (30)	47 (8)	122 (22)	150 (27)	42 (7)	200 (36)
Sex, M/F	60/109	13/34	47/75	68/82	21/21	110/90
Median age (range)	32 (9-80)	33 (9-75)	32 (14-80)	45 (13-86)	37 (19-83)	57 (13-93)
<i>Consultation motive</i>	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Chief complaint of headache	117 (69)	41 (87)	76 (62)	95 (63)	34 (81)	0 (0)
For headache treatment	38 (22)	13 (28)	25 (20)	68 (45)	21 (50)	0 (0)
For headache examination	79 (47)	28 (59)	51 (42)	27 (18)	13 (31)	0 (0)
Another chief complaint	52 (31)	6 (13)	46 (38)	55 (37)	8 (19)	200 (100)
<i>Occupation</i>						
Agriculture	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	2 (5)	6 (3)
Construction	4 (2)	1 (2)	3 (2)	7 (5)	4 (10)	8 (4)
Companies	51 (30)	13 (28)	38 (31)	51 (34)	13 (31)	60 (30)
Service occupation	40 (24)*	11 (23)	29 (24)	14 (9)*	4 (10)	21 (11)
School-teacher	4 (2)	1 (2)	3 (2)	2 (1)	2 (5)	3 (2)
Housewife	27 (16)	10 (21)	17 (14)	43 (29)	9 (21)	38 (19)
Student	23 (14)	6 (13)	17 (14)	7 (5)	3 (7)	12 (6)
Public Administration	5 (3)	3 (6)	2 (2)	7 (5)	2 (5)	10 (5)
Unemployment	13 (8)	2 (4)	11 (9)	17 (11)	3 (7)	42 (21)
<i>Education level</i>						
High-education level (> 13 years)	63 (37)	18 (38)	45 (37)	49 (33)	13 (31)	49 (25)
Low-education level (< 12 years)	106 (63)	29 (62)	77 (63)	101 (67)	29 (69)	151 (75)

MWA = migraine with aura, MWOA = migraine without aura, TTH = tension-type headache

*. $p < 0.05$

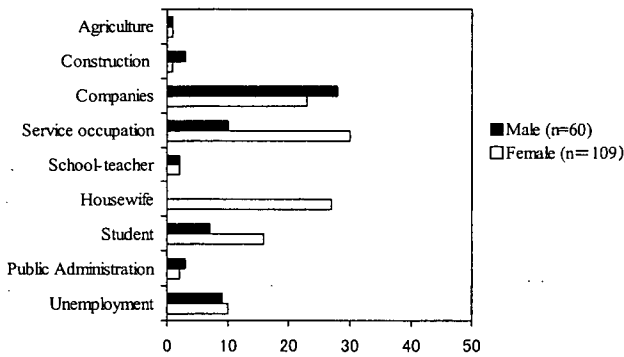


Fig. 2-1 Migraine : gender comparison according to occupation

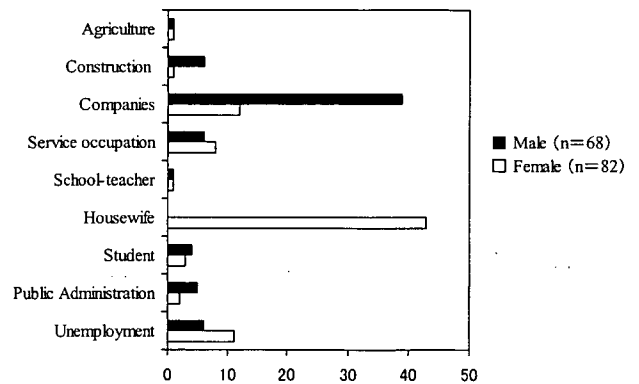


Fig. 2-2 Tension type headache : gender comparison according to occupation

Table 2 The data of the education level

	Total	Male	Female
	n (%)	n (%)	n (%)
Migraine	169 (100)	60 (100)	109 (100)
High-education level	63 (37)	29 (48) **	34 (31) **
Low-education level	106 (63)	31 (52)	75 (69)
Tension-type headache	150 (100)	68 (100)	82 (100)
High-education level	49 (33)	26 (38)	23 (28)
Low-education level	101 (67)	42 (62)	59 (72)
No headache	200 (100)	110 (100)	90 (100)
High-education level	49 (25)	25 (23)	24 (27)
Low-education level	151 (76)	85 (77)	66 (73)

** , $p < 0.05$

tion is much more prevalent in migraine (24%) than in TTH (9%) ($p < 0.05$) (Table 1).

Regarding the sex-specific distribution of headache among different occupations, it seems to be that females engaging in service occupation as well as those employed with companies suffered from migraine (Fig. 2-1); meanwhile, housewives suffered from TTH (Fig. 2-2). Not surprisingly, males seem to be engaged as employees in companies suffered from both types of headache.

With regard to the educational history of the outpatients, it was observed that 63 patients (37%) with high education level and 106 patients (63%) with low education level suffered from migraine. On the other hand, 49 patients (33%) with high education level and 101 patients (67%) with low education level suffered from TTH (Table 2). Regarding the sex-specific differences in headache among outpatients with varied educational histories, it was observed that 29 male patients (48%) and 34 female patients (31%) with high education level suffered from migraine ($p < 0.05$) (Table 2). These results revealed that the number of male patients with high education level who suffered from migraine were significantly higher than those with female.

Discussion

In this study, the total prevalence of migraine, TTH, and other forms of headache were 30%, 27%, and 7%, respectively. Comparing our results with those of the Japanese nationwide study²⁾, it was observed that the prevalence of TTH was similar; however, our study showed a higher frequency with regard to the prevalence of migraine. This may be attributed to the fact that several patients with migraine who visited the neurology clinic experienced severe disturbance.

In addition, we examined the occupations of the outpatients, and it was thought that male patients with migraine who were engaged as employees in companies. With regard to females, it was thought that several service occupations were associated with migraine. According to the results of a nationwide survey conducted in France, there was a high prevalence of migraine in school teachers and nurses⁵⁾; however, we did not observe such results. At first, we assumed a high prevalence of migraine in school teachers and nurses in Japan due to the high levels of associated stress. However, we believe that their visiting rate to clinic was low because it is difficult for them to remain absent from work, in addition, there is a basically little number of teacher in comparison

with number of service trade. A study conducted by Nadaoka et al⁶⁾ using questionnaire reported a high prevalence of migraine in female nurses, especially those aged between 20 and 40 years, and in their period from 2 years to 9 years after starting the work. According to their report, there were no disturbances due to headache during their school age. However, it started causing disturbances few years after they began working, and the authors speculated it was related to work stress. It would be difficult to educate such individuals regarding headache during their school days because they are not affected by any form of primary headache including migraine. However, we should bear in mind that primary headache eventually leads to social and individual damage in these patients because of their inability to undergo prompt medical examination once their job commences in the event of worsening of their headache.

According to the Japanese nationwide survey, the number of females with migraine was 2.7 times more than the number of males²⁾. In our study, since the ratio of the number of males undergoing medical examination to that of females was relatively high, the number of females was 1.8 times more than that of males. In addition, the number of males with high education level was greater than that of females. It may be speculated that male patients with high education level obtained employment in a suitable but heavy responsible occupation, and they needed to undergo special medical service as the migraine affected their work immensely. Hagen et al³⁾ reported that regardless of their generation, individuals with an educational history that was less than 10 years and those belonging to a low social class had high prevalence of chronic headache. The authors speculated that the reasons for not being able to receive appropriate treatment at specialty clinics were related to their low income and low education level; additionally, they pointed out that occupational and socio-economic factors (for example, stress, food, and medication) had an impact on the presence of headache. In addition, Atasoy et al⁷⁾ examined the effects of income and educational history on patients with medication-overuse headache and reported that a migraineur with low income/low education level was easily vulnerable to medication-overuse headache. On the other hand, Merikangas et al⁸⁾ reported that there were no differences between a migraineur and a one without migraine with regard to social class, education history, and income. Moreover, Evans et al reported that migraine is much more prevalent among neurologists than in the general population⁹⁾. The present study is the first to report that males with high education level suffer from migraines. In addition, it is suggested that the differences in results were due to the differences in the levels of work-related stress in different countries and races and the associated differences between medical administration sys-

tem and social insurance systems. Stated simply, the differences were suggested as an outcome of the different factors underlying aggravation of migraine.

In the present study, we have reported that male outpatients with high education level suffered from migraine. These patients were employed in companies, and they should have undergone medical examination because of the amount of work-related stress depending upon their position in the company. On the other hand, there were several female migraineurs who were engaged in service occupation, and it was considered that the stress was the resultant of contact with several individuals. Our results may indicate the aggravation factor of migraine in Japanese society. We should bear in mind that primary headache eventually leads to social and individual damage in these patients because of their inability to undergo prompt medical examination once their job commences in the event of worsening of their headache. The abovementioned findings necessitate an education regarding the appropriate career choice for the patients, personnel affairs, and a primary physician in a company to provide support to these patients.

References

- 1) The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia* 24 : 9—160, 2004.
- 2) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15—22, 1997.
- 3) Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al : Low socioeconomic status is associated with increased risk of frequent headache : a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia* 22 : 672—679, 2002.
- 4) Wöber C, Holzhammer J, Zeithofer J, et al : Trigger factors of migraine and tension-type headache : experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 11 : 188—195, 2006.
- 5) Henry P, Michel P, Brochet B, et al : A nationwide survey of migraine in France : prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 12 : 229—237, 1999.
- 6) Nadaoka T, Kanda H, Oiji A, et al : Headache and stress in a group of nurses and government administrators in Japan. *Headache* 37 : 386—391, 1997.
- 7) Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, et al : Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache* 45 : 25—31, 2005.
- 8) Merikangas KR, Angst J, Isler H : Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 849—853, 1990.
- 9) Evans RW, Lipton RB, Silberstein SD : The prevalence of migraine in neurologists. *Neurology* 61 : 1271—1272, 2003.

症例報告

長期指圧マッサージにて発症した 頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞

岩波久威* 小鷹昌明 平田幸一

Bilateral Cerebellar Infarction Caused by Intracranial Dissection of the Vertebral Artery after Long Periods of "Shiatsu"

Hisatake Iwanami*, Masaaki Odaka, Koichi Hirata

Abstract

For five years, a 56-year-old woman had undergone "Shiatsu" (a technique that uses fingers and the palm of the hand to apply pressure to particular sections of the body's surface to correct neck stiffness and body imbalances in order to maintain and promote health). She suddenly developed neck pain, dizziness, dysphagia, and speech and gait disturbances during treatment. A neurological examination detected bradyphasia and truncal and mild bilateral limb ataxia of the cerebellar type. Diffusion-weighted brain MRI showed multiple hyperintense signal lesions at the bilateral cerebellar hemisphere in the posterior inferior cerebellar artery territory. Three-dimensional computed tomographic angiography (3D-CTA) revealed irregular stenosis of the intracranial right vertebral artery (string sign). Dissection of the intracranial portion of the vertebral artery owing to trauma is rare. Physicians need to be aware of patients who have acute dissecting infarction after long periods of repeated trivial pressure such as "Shiatsu". 3D-CTA is a very useful diagnostic procedure for arterial dissection.

(Received: August 7, 2006, Accepted: November 1, 2006)

Key words : intracranial vertebral artery dissection, shiatsu, cerebellar infarction

はじめに

脳梗塞の原因の1つとして脳動脈解離は重要であり、近年MRI画像の発達により診断される症例が増加している¹⁾。スポーツや激しい咳、転落や自動車事故、ヨガ、トランポリン、アーチェリー、カイロプラクティスなどの外傷に伴う急激な頭部の後屈や回旋によって誘発される椎骨動脈解離は、頭蓋外に発生する場合が多い。一方、特発性の場合には頭蓋内が多い²⁾。

5年間指圧マッサージを受けていた症例において、指圧中に突然の頭痛とめまいで小脳梗塞を発症し、three-dimensional computed tomographic angiography (3D-CTA)の所見から頭蓋内椎骨動脈解離と診断した。軽微

な圧迫においても、繰り返されることにより誘発される頭蓋内動脈解離の危険性を強調したいので報告する。

I. 症 例

患 者 56歳，女性，主婦

主 訴 後頭部痛，めまい，ふらつき

現病歴 51歳から，接骨院にて肩凝りに対し定期的に指圧マッサージを受けていた。両肩と首の凝りが増強したために，2004年12月某日17時頃に後頸部を中心に指圧マッサージを受けた。指圧中に，突然後頭部の激しい痛みと非回転性めまい，悪心を自覚した。帰宅後臥床していたが，唾液が飲み込めないことに気づき，20時に発語困難が出現した。歩行時のふらつきを伴ってきたため，

* 獨協医科大学神経内科 [〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880] Department of Neurology, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi Mibu, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan

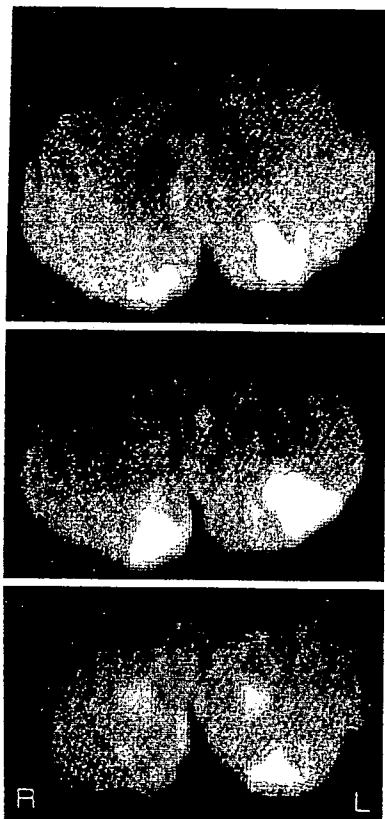


Fig. 1

Diffusion-weighted brain image (1.5 Tesla, TR 2,500 ms, TE 83 ms, axial view) shows multiple high signal intensity lesions in the bilateral posterior inferior cerebellar artery (PICA) territories.

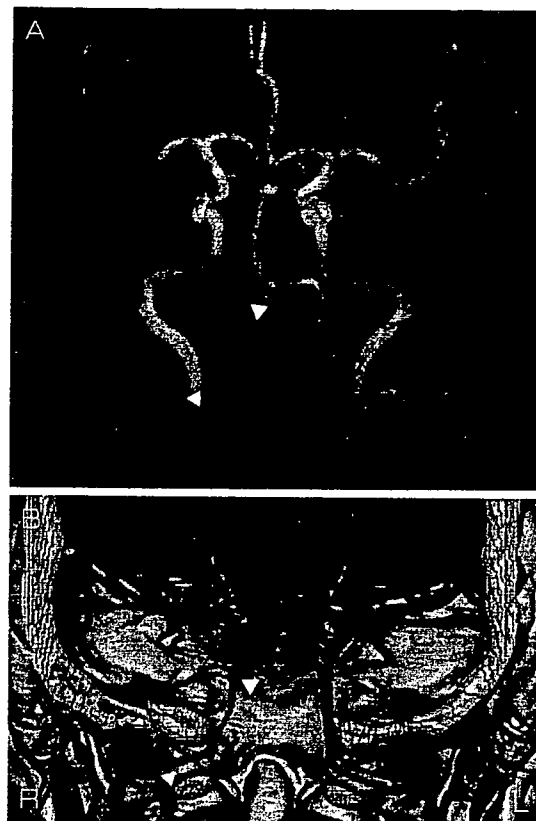


Fig. 2

A: MRA reveals stenosis of the right vertebral artery (arrowheads). B: Three-dimensional computed tomographic angiography (3D-CTA) clearly shows irregular intracranial stenosis of the right vertebral artery from the foramen magnum to the beginning of the basilar artery (string sign) (arrowheads).

当院救急外来を受診した。

入院時現症 血圧 145/90 mmHg, 脈拍 70/分・整, 体温 36.7°C。しめつけられるような後頭部痛を自覚した。頸部血管雑音と胸部心雑音は聴取しなかった。神経学的所見では、意識清明。項部硬直と Kernig 徴候は陰性であった。脳神経領域では異常はなかったが、発語は不明瞭で言語緩慢であった。四肢筋力低下はみられなかった。腱反射では、両側上腕二頭筋反射と膝蓋腱反射が軽度亢進していたが、病的反射は陰性であった。両側の反復拮抗運動障害を認めたが、指鼻試験と膝踵試験では運動分解や測定障害はなかった。起立は保持できたが、Mann 試験は陽性であった。開脚で歩行できたが、動揺がみられた。継ぎ足歩行と片足立ちは不可能であった。感覚系に異常はなく、Romberg 徴候も陰性であった、自律神経系に異常はなかった。

入院時検査所見 末梢血や一般生化学、血液凝固線溶検査、膠原病関連検査に異常はなく、心電図に心房細動

はなかった。大動脈脈波伝播速度(PWV)に異常はなく、頸椎症の所見もなかった。入院日に撮影した脳 MRI では、拡散強調画像において両側小脳半球の後下小脳動脈領域に一致する散在性の高信号域を認めた (Fig. 1)。脳底動脈内に intimal flap や double lumen は描出されなかった。Magnetic resonance angiography (MRA) では、頸部の両側椎骨動脈に狭窄はなかったが、頭蓋内椎骨動脈では右側にて血流低下を認め (Fig. 2 A)、頸動脈エコーにおいて、後下小脳動脈分岐後の症候性閉塞が疑われた。椎骨動脈狭窄の病因を検索する目的で、第3病日に脳 3D-CTA を施行した。右椎骨動脈は、大孔を通過した部位から脳底動脈の吻合部まで連続する鋸歯状の狭窄像を認めた (string sign) (Fig. 2 B)。

入院後経過 脳 MRI 所見から塞栓機序による両側小脳梗塞を考え、直ちにアルガトロパンの点滴を開始した。脳 3D-CTA 所見により、頭蓋内椎骨動脈解離による後下

小脳動脈領域の小脳梗塞と診断した。第4病日にめまいと感覚障害は消失し、第5病日には後頭部痛も消失した。第6病日、運動失調は改善し、歩行に動揺を認めなくなった。急性期の終了した後から、2次塞栓予防を目的にワルファリンカリウムによる抗凝固療法を行った。その後も再発はみられなかったが、3カ月後に施行した3D-CTA、頸動脈エコーでは血管狭窄の改善はなかった。

II. 考 察

解剖学的に椎骨動脈は、環椎から軸椎の高さで彎曲して頭蓋内に入るため、頸部回旋によって発症する外傷性動脈解離の場合、血管が伸展、回旋しやすい第1、第2頸椎付近に好発する³⁾。臨床症状としては、突然の頸部から後頭部にかけての疼痛とその直後または遅延して生じる椎骨脳底動脈系の虚血症状が特徴的である。

本症例は、指圧中に後頭部痛とめまい、緩徐言語、運動失調を呈し、脳MRIにおいて小脳半球に梗塞巣がみられた点では典型的な椎骨動脈解離であったが、外傷性にもかかわらず頭蓋内椎骨動脈に広範な解離が生じたことと、左椎骨動脈では狭窄所見がないにもかかわらず、梗塞巣は両側小脳に及んでいたことが特徴的であった。椎骨動脈は第6頸椎から横突孔に入り、以降この孔内を固定された状態で上行し頭蓋内に至る。椎骨動脈の血管構築は、組織学的に硬膜外と硬膜内とで異なり、硬膜外動脈に比し硬膜内動脈は筋層が薄く弾性線維が少ない⁴⁾。中膜の厚さは硬膜穿通部から急に薄くなるため、頭蓋内椎骨動脈の中膜は解離を起こしやすい特徴を有している。

キックボクシングを趣味にもち、頭蓋内椎骨動脈瘤によるくも膜下出血を呈した例が報告されている⁵⁾。この症例では、繰り返す頭頸部の過伸展が原因で、外傷の基点部位より上位の頭蓋内血管に解離性動脈瘤を生じさせたと推測している。

本症例は、指圧や首の回旋により第1、第2頸椎付近の椎骨動脈に外傷が生じたものの、頭蓋外では解離に至らなかった。しかしながら、伸展された血管は頭蓋内にも波及し、筋層が薄く弾性線維の少ない頭蓋内動脈のみに解離を生じたと考えられた。MRAと3D-CTAにおいて、左椎骨動脈には有意な狭窄像は捉えられなかったが、長期に及ぶ指圧の影響は両側椎骨動脈に及んでいたことが推測される。このため、左後下小脳動脈の分岐部周辺

に局限した動脈解離により、左小脳半球にも梗塞をきたした可能性が考えられた。

後頸部指圧は緊張型頭痛に対してしばしば用いられる非薬物治療であり、実際施術されている患者も多いと考えられる。日本神経学会慢性頭痛治療ガイドライン⁶⁾においても、本症例のような重篤な副作用がみられることがあると警鐘を鳴らしている。頸椎症や頸椎の奇形がなくても、軽微な外傷が長期間に及ぶことで頭蓋内の椎骨動脈解離を発症することに留意する必要がある。カイロプラクティスや指圧マッサージを受けている患者がめまいや頭痛などで受診した場合、有意な血管狭窄がなくとも脳梗塞を発症する危険性があることを強調したい。

本症例ではMRAを入院日に行い椎骨動脈の血流低下を推測できたが、3D-CTAを用いて確定診断を得た。3D-CTAはすでに臨床応用されつつあり^{7,8)}、将来的には、さらに簡便で有用な診断法として確立されるであろう。

文 献

- 1) 片岡 敏, 廣瀬源二郎: 特殊な脳梗塞の診断と治療: 脳動脈解離. 現代医療 33: 593-597, 2001
- 2) 山浦 昌, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査: 第2報. 脳卒中の外科 26: 87-95, 1998
- 3) Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL, Robinson TG: Carotid and vertebral artery dissection syndromes. Postgrad Med J 81: 383-388, 2005
- 4) Wilkinson IMS: The vertebral artery: extracranial and intracranial structure. Arch Neurol 27: 392-396, 1972
- 5) Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Philip M, Meyers PM, et al: Endovascular treatment of a ruptured intracranial dissecting vertebral aneurysm in a kickboxer. J Trauma 48: 143-145, 2000
- 6) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会: 日本神経学会治療ガイドライン. 慢性頭痛治療ガイドライン2002. 臨床神経 42: 348-354, 2002
- 7) Kurokawa Y, Yonemasu Y, Kano H, Sasaki T, Inaba K: The usefulness of 3D-CT angiography for the diagnosis of spontaneous vertebral artery dissection: report of two cases. Comput Med Imaging Graph 24: 115-119, 2000
- 8) Iwamuro Y, Nakahara I, Tanaka M, Higashi T, Watanabe Y, et al: Occlusion of the vertebral artery secondary to dissection of the subclavian artery: case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 45: 97-99, 2005

特集 頭痛診療の進歩

緊張型頭痛update*

● 平田幸一** / 門脇太郎** / 岡安美紀生**

Key Words : International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II), central pain mechanism, drug treatment, alternative medicine

はじめに

片頭痛の病態の解明, 診断, そして治療の進歩に比べ緊張型頭痛 (tension-type headache : TTH) のそれは遅々として進まないような感があるのは誰もが思うことであろう。しかし, TTH に罹患している方の数は, 一次性頭痛のみならずすべての頭痛のなかでもっとも多いものであり, その最新知識を得ることは, 神経内科医のみならずすべての医師が必要としていることであろう。実際には, TTH の概念は国際頭痛分類の第2版 (ICHD-II)¹⁾への改訂から大きく変貌した。かつてこれが筋緊張性頭痛といわれていた頃から, そして, ICHD-IIへの改訂があるまでは, この頭痛は社会的, 精神的, 口腔・歯科的な障害によるものなどを包含した, いわばなんでもありの頭痛であった。最近の進歩の第一はまずここにある。そして, TTH の病態生理の解明, 効果的な治療についての研究がこれに伴い進歩しつつある。本稿ではとくに, 日本神経学会作成の慢性頭痛治療ガイドライン, ICHD-II, 日本頭痛学会作成の慢性頭痛の診療ガイドライン²⁾を踏まえた上でTTHに関する最新のトピックスを

中心に述べる。

診 断

ICHD-II分類¹⁾においても, TTHは重要な位置を占めており, 大項目のうちの2番目に分類されている。

ICHD-IIでは, かつての反復性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache : ETTH) を, 頭痛の頻度が月あたり1回未満 (<12日/年) の稀発型 (2.1 Infrequent episodic tension-type headache : IETTH) と, より頻度が高く持続の長い (<15日/月) 頻発型 (2.2 Frequent episodic tension-type headache : FETTH) にさらに細分類した (表 1-A)。稀発型が個人に及ぼす影響はごくわずかなもので, ある意味では日常生活のストレスに対する生理的な反応の範囲内と理解される。一方, 月あたり15回以上 (≥15日/月) の慢性緊張型頭痛 (2.3 Chronic tension-type headache : CTTH) に分類される頭痛は, 生活の質 (QOL) を大きく低下させ高度の障害をひき起こす深刻な疾患であり, 治療は必要となり, しかも頻繁に罹患することにより時として高価な薬剤や予防治療薬が必要となる。

後述するが, 本分類では病態生理につき, うつなどの精神的要素の関与を示唆するよりも生理学的な中枢性要素 (感作) の関与がクローズアップされていることも特徴の一つであり, 国際頭

* Tension-type headache—update.

** Koichi HIRATA, M.D., Ph.D., Taro KADOWAKI, M.D. & Mikio OKAYASU, M.D.: 獨協医科大学神経内科 (〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880) ; Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi 321-0293, Japan.

表 1 緊張型頭痛の細分類

A	<p>2. 緊張型頭痛Tension-type headache (TTH)</p> <p>2.1 稀発反復性緊張型頭痛Infrequent episodic tension-type headache</p> <p>2.2 頻発反復性緊張型頭痛Frequent episodic tension-type headache</p> <p>2.3 慢性緊張型頭痛Chronic tension-type headache</p> <p>以上の3型はそれぞれ頭蓋周囲の圧痛を伴うものと伴わないものに分類される。</p> <p>2.4 緊張型頭痛の疑いProbable tension-type headache</p>
B	<p>以前に使用されていた用語：緊張性頭痛 (tension headache), 筋収縮性頭痛 (muscle contraction headache), 精神筋原性頭痛 (psychomyogenic headache), ストレス頭痛 (stress headache), 通常頭痛 (ordinary headache), 本態性頭痛 (essential headache), 特発性頭痛 (idiopathic headache) および心因性頭痛 (psychogenic headache)</p>
C	<p>消滅した緊張型頭痛の項目〔国際頭痛分類第1版 (ICHD-I) 分類；緊張型2.3〕</p> <p>0. 原因不明</p> <p>1. 下記の2~9の因子の二つ以上</p> <p>2. 口・顎部の機能異常</p> <p>3. 心理社会的ストレス</p> <p>4. 不安</p> <p>5. うつ</p> <p>6. 妄想や妄想概念としての頭痛</p> <p>7. 筋性ストレス</p> <p>8. 緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取</p> <p>9. 他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪</p>

痛分類第1版 (ICHD-I)³⁾にあった、心理社会的ストレス、不安、うつなどを原因項目として含む2.3上記分類に属さないTTHの項目が消滅した (表1-C)。これは以前に使用されていたTTHを表す用語 (表1-B) との決別を示唆したものとみえる。

今回の分類のもう一つの特徴として、頭痛の表現型がTTHに類似している片頭痛患者を除外することを期待し、先に述べた精神的要因などの関与を含めTTHに対する診断基準を厳格化する試みが行われている。たとえば、TTHの疑いという項目が新たに加えられたのもそれを表したものと考えられるが、このことにより診断基準の感度を損なう結果になりかねず、かえって診断が困難なこともありうる。

また、この診断基準を適応するにあたり、一次性頭痛か、二次性頭痛か、またはその両方が存在するのかという問題にしばしば直面するが、TTHの特徴を有する頭痛が初発し、頭痛の原因となることが知られている他疾患と時期的に一致する場合には、原因疾患に応じて二次性頭痛としてコード化し、他の疾患による緊張型様頭痛は当該疾患にコード化するのが原則とされて

いる。また、以前から存在するTTHが、頭痛の原因となることが知られている他疾患と時期的に一致して悪化する場合には二通りの可能性があり、このような患者の診断は、TTHのみとすることも、あるいはTTHと他疾患に応じた二次性頭痛の両者として診断することも可能となる。

二次性頭痛の診断を追加する際の裏づけになる要素としては、原因疾患と時期的によく一致していること、TTHの著しい悪化のあること、原因疾患がTTHを惹起するか悪化させたという確実な証拠のあること、最終的に原因疾患軽快後のTTHの改善または消失があることが重要な根拠となる。

TTHの細分類方法として、初版で示唆されているような表面筋電図または圧痛計の使用は実用的ではないので、これからは触診、望ましくは圧力を調節した触診のみを用いてよいとしている。さらに、触診は治療戦略に関する有用な手引きとなるだけでなく、患者への説明をさらに価値あるものにし、医師-患者関係をより良いものにするという記載がされており、その重要性を強く肯定している。

病 態

前述したようにCTTHに分類される頭痛は、生活の質(QOL)を大きく低下させ高度の障害をひき起こす。その成因に中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしていることは比較的古くから考えられていたが、2003から2004年、とくに2004年以降、中枢性メカニズムに対する研究が進んだ。

ストレスや精神的緊張が頭痛の促進因子であることはよく知られた事実であるが、それはTTHでも片頭痛でも同様に認められる。診断基準で精神疾患との明確な鑑別を基本としたことと矛盾するが、CTTHでより共存症としてうつや不安が圧倒的に多く認められる⁹⁾。かつてETTHではこれらの精神的疾患の共存は頭痛にひき続き生じる二次性のもと考えられていたが、Bendtsenら¹⁰⁾は、頻回に生じる頭痛患者においてうつが中枢感作をより促進することを証明し、CTTHと精神的疾患が双方向性に成り立っていることを示した。

伝統的には、中枢性の要素より筋緊張をはじめとする末梢要素がTTHの発症メカニズムに関係があると考えられてきたが、近年の研究では、筋膜由来の末梢からの求心性刺激の増大は痛み物質の放出促進するとの結果があり、これはさらに末梢感覚入力の興奮と感作をきたすと考えられている。Ashinaら¹¹⁾は、単なる実験的に得られた筋、筋膜痛では中枢へ侵害受容するグルタミン酸の放出が生じないことを示したが、一方Morkら¹²⁾は、僧房筋へ内因性物質を注射し、ETTH患者では正常者に比べより頭痛の強度が増すことを報告した。以上の近年の結果をまとめると、TTHでは、筋膜とくに頭蓋周囲の筋の痛み感受性が増しており、そこからの末梢感覚入力の侵害受容増加が中枢の感覚過敏に関与しているといえる。

中枢性要素がCTTHでより大きな役割を担っていることは繰り返して述べた。ETTHでは、圧、電気、そして温度による痛みの感受性閾値は正常であるにもかかわらず、CTTHではそれが低下していることが報告されている⁹⁾。頭蓋周囲にかかわらず皮膚、筋の刺激閾値上での感覚受容の増

加がCTTHで認められる。痛覚過敏はそのもっともよい例であるが、これは中枢の知覚に対する異常な認知処理の結果である。とくに頭蓋周囲からの持続する侵害受容知覚は上部頸髄後根、三叉神経核を感作し、二次的に脊髄より高位の知覚感作、たとえば視床や感覚野を刺激する。これに伴い中枢の感覚過敏過敏が増強されていく。CTTH患者では薬物乱用頭痛(medication-overuse headache : MOH)¹³⁾に比べMRIで脳幹の中心灰白質での脳量の低下が報告¹⁰⁾されているが、これはCTTHでは末梢感覚入力の侵害受容増加・持続が招いた結果であるとの推察がある。また、2000年の報告ではあるが、中枢性感作と精神医学的共存症の存在のひとつの推察として、外刺激性受容刺激を「記憶」に変換するメカニズム異常が根底にあり、この受容知覚変容は、疼痛の慢性化、難治性化気分、睡眠、発動性、リビド、記憶・集中力、ストレス耐用性を障害し、最終的にうつを招くとする概念がある¹⁴⁾。以上の概略を図1に示す。

治 療

ETTHの数は、非常に高いことはよく知られている。その生涯罹患率はある報告によると89%ともいわれている。そして、18~38%が1カ月に数回、10~25%が1週間に1回、そしてCTTH、すなわち1カ月に15日以上TTHを呈するものは2~3%といわれている。頭痛専門外来など、専門機関にはETTH、とくに現在の分類における稀発型、すなわちIETTH型はあまり来院されることは少ない。なぜなら、前述したようにとくにこの型が個人に及ぼす影響はごくわずかなもので、たとえ支障のある場合でも市販薬(OTC)である非ステロイド系鎮痛薬(NSAID)などにより治療されて事足りるからである。この反対に頭痛専門外来診療では、CTTHの患者が多いことに気づく。先に述べたが、FETTHからCTTHへの進展は推察されるものの、少なくともIETTHはCTTHと病態生理学的にも異なった疾患であることが推測されている。実際、CTTHは難治で、このためもあり薬剤が過剰投与され、そして重度であり、神経心理学的な種々の症状を伴っていることが多い。すなわち、現在の診断基準で

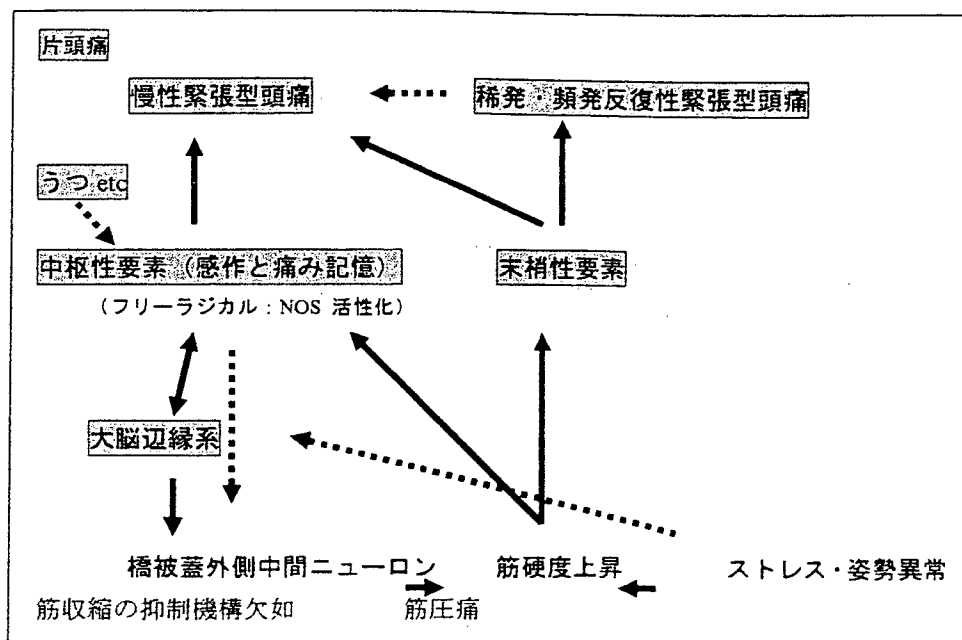


図1 緊張型頭痛において推定される病態生理

表2 最近の治療の進歩

	治療法	効果	注意点
薬物治療	OTCや病院の約束処方が多い合剤治療 Indomethacin + prochlorperazine + caffeine Mefenamic acid + etizolam	あり 若年・女性のみあり	MOH誘発, すなわち頓用のみ
	新NSAID 選択的COX-2阻害薬 (lumiracoxib)	あり	
	大後頭神経ブロック ボツリヌス毒素 (BTX)	なし 用量, 部位選択によりあり	用量, 部位選択
	鍼治療 レーザー鍼治療	あり? あり	
非薬物治療	Physiotherapy ラテックスバンドにより頸部屈曲(牽引)	あり	
	指圧	なし	
	口腔内装具	あり	
	補完的医療, 代替医療	補完効果, 来院効果あり?	

もCTTHの位置づけは、とくに病前の性格、共存症の存在からは必ずしも明確なものではなく、これをより確固たるものにする努力として、MOHなどが厳密に規定されることとなった。

TTHの治療の最近の進歩

2002年の神経学会慢性頭痛治療ガイドライン¹²⁾では、EBMの立場からTTHの治療をETTHとCTTHに分けず記載したが、後者に対する治療は非常に難しいことから、近年はCTTH治療法に関する報告が圧倒的に多い¹³⁾。近年の報告を薬物治療、非薬物治療に分けて述べ、表2にその概要を示す。

薬物治療

前述の「神経学会慢性頭痛治療ガイドライン」および日本頭痛学会・編「慢性頭痛の診療ガイドライン」でもRCTにより十分に有効性が証明されている治療法は、鎮痛薬、NSAIDである。病型や病態に則した治療薬の選択が望まれていたが、治療薬の使い分けに関するエビデンスは少なかった。これに対し近年、OTCも含め鎮痛薬以外の配合パターンの検討がなされ、わが国のOTCや病院の約束処方が多い合剤と単剤投与の比較報告がなされている。Indomethacin (25mg), prochlorperazine (2 mg), caffeine (75mg)の組み

合わせ(合剤群)とnimesulid(100mg)の比較には、多施設RCT試験による報告がある。54名のETTH患者を対象に頭痛発作時に経口投与し8時間後の頭痛を評価したところ、内服2時間後、4時間後に完全に頭痛が消失した患者数は合剤群がnimesulid群より、より有意に多かった。頭痛の強度変化などの指標でも、合剤群が統計学的に有意に優れていた。全般的な臨床的效果については、2群間の差は統計学的な有意差には至らなかったが、合剤群の有用性が高い傾向があったと結論している¹⁴⁾。TTHの治療として抗不安薬はわが国の実地臨床でしばしば使用されている。しかし、EBMに立脚した検討としてはalprazolamが慢性期治療に有用との記載があるのみで、批判に耐える検討は少ない。実際に処方される状況に即し抗不安薬の効果を検討するために、われわれは、ETTH 144例を対象に消炎鎮痛薬(mefenamic acid)へ追加投与されることが多いetizolamのTTHに対する重畳効果に関するRCT研究を行った。この結果、全体としての効果は有意でないものの、女性や若年者では、etizolam併用群は頭痛、肩こりに対し有意な効果があった($p < 0.05$)¹⁵⁾。ただ、合剤、とくにcaffeine配合については近年MOH誘発の危険性が高まることが警告されており、これを考慮した上での解釈が必要であるかもしれない。

通常の鎮痛薬には反応しない症例や、効果が不十分なために乱用に移行する危惧がある場合の薬剤選択がとくに重要である。近年、選択的COX-2阻害薬が疼痛性疾患全体で注目されているが、lumiracoxibを用いたETTHにおけるRCTが報告されている。ETTHにおいて、頭痛発現後1時間以内に1回量200mgまたは400mgのlumiracoxib、またはプラセボを服薬3時間までの有効性を評価した。完全無痛の発現までの時間は、プラセボに比し200, 400mgともに有意に短縮した¹⁶⁾。

局所麻酔薬筋肉注射や後頭神経ブロックによるTTHの治療は、経験的治療法として、EBMのないまま、わが国でも多くなされてきた。これに対しCTTH患者において、50mgのprilocaineと4mgのdexamethasoneで両側大後頭神経同時ブロックの効果を検討した報告が発表されている¹⁷⁾。

この研究の病態生理学的背景には、頭部脊髄の三叉神経尾側核を大後頭神経(C2)の求心路が通過するという解剖学的特性があり、一次性頭痛の患者はしばしば頭部や後頭部痛が発現し、この経路の調節が一次性頭痛の治療上有用であるとの考えがある。本研究では、15例中11例の患者では頭痛の強度は不変で、大後頭神経ブロックはCTTHの治療には無効であることが結論づけられている。

ボツリヌス毒素(BTX)に関しては、数多くの有用であるとの論文があったことは周知の事実である。しかし、2005年のメタアナリシスの結果では、CTTHに対する検討で片頭痛とは異なり効果が明らかでなく、注射量、部位を検討すべきとの厳密な検討があった。一方その後、2006年にSilbersteinらは、BTXをプラセボ、50U、100U、150Uを、前頭筋、胸鎖乳突筋、前側頭筋、棘上筋、僧帽筋に厳密に注射する、多施設、二重盲検、RCT試験を行った。この結果では、一次エンドポイントである注射後90日後に50%以上の改善効果がみられるという結果は達成できなかったものの、150U使用群では、60日後に有意に改善し、1カ月に頭痛がみられる日数がプラセボ4.8に対し2.8日となったという¹⁸⁾。

これらの結果を総合すると、CTTHに対するBTX使用は比較的大容量で、注射部位を限定して使用すればある程度の効果は得られると結論づけられる。

非薬物治療

鍼治療は広く実施され、以前からEBMに基づいた報告が多かった。近年の報告も多い。Melchartら¹⁹⁾は、鍼治療を科学的に検証した報告を行っている。ETTHとCTTH270例(女性74%、平均年齢43歳)で、①通常の鍼治療群、②シャム処置、③無治療で12週間を治療期間として比較した。頭痛日数の50%以上の減少者の割合は、鍼治療群46%、シャム治療群35%、無治療(待機患者)群4%で、鍼治療は待機患者よりは大きな改善を示したが、シャム群とは有意差がなかったと報告している。一方Ebnesahidiら²⁰⁾(2005)は、レーザー鍼治療を用いたRCTを行っている。CTTH患者50例を、治療群とプラセボ群にランダ

ムに割り当て、4カ所のツボに低出力レーザー鍼を行った。プラセボ群には、出力をゼロにして同じ処理を行った。頭痛日記を用い、頭痛強度(VAS)と頭痛日記を指標として、治療3カ月後まで評価した。レーザー鍼治療群で、プラセボと比較して有意な頭痛強度の改善と頭痛日数の減少が得られた。

Physiotherapyを含めた頭痛治療のための体操はRCTが困難であるとされていた。しかし近年、EttekovénとLucas²¹⁾は、81名を対象としたphysiotherapyと頸部・肩・頭部をラテックスバンドにより屈曲(牽引)する治療によるRCTを報告している。6カ月の追跡の結果、治療群では頭痛頻度・持続・重症度の軽減のみならずSF36で測定したQOL,精神的苦痛についても有意な軽減をみた。

一方、指圧に関する論文もひきつづき報告されている。以前は、効果があるという報告も多かったが、Fernandez-de-Las-Penasら²²⁾のシステマティックレビューの結果ではRCT研究の数はきわめて限られたものであり、脊椎指圧が総合評価レベル3,軟部組織指圧が総合評価レベル4と効果を検証できなかったとしている。

変わったCTTHの治療法として口腔内装具による治療法が報告された。この研究の背景には口腔内装具を用いることにより咬筋緊張を制御し、最終的に頭蓋周囲筋の痛み感受性を下げることが病態生理学的背景としている。この報告はRCTではないが口腔内装具による18名のCTTH患者への治療効果をamitriptyline投与と比較、レーザー痛み刺激誘発電位とTTSによる客観評価を行っている。この結果、レーザー痛み刺激誘発電位はamitriptyline投与でのみ、TTSは口腔内装具でのみ改善し、前者は中枢性要素を、後者は末梢性要素を改善すると結論している²³⁾。

最後に、CTTHに対する補完的医療、代替医療の役割について述べる。Rossiら²⁴⁾は、すべての薬物治療以外の治療を頭痛クリニック経済の立場から検討している。この研究における補完的医療、代替医療とは、鍼治療、マッサージ、カイロプラクティック、指圧、ヨガ、運動などのほかサプリメントなどの食事療法など、考えられるほとんどすべてのものを包含している。こ

の研究結果では、補完的あるいは代替医療は41.1%で頭痛の改善に有用であった。また、これらの治療を好む患者は、医師をより多く訪れ、本人が高収入である一方、精神医学的共存症をもつ率が高く、予防薬治療を好まないことが判明した。彼らは、この結果を患者が勝手に行う医療費の無駄遣いと結論しているが、これをわが国の医療事情からどう解釈するかは種々の議論があるであろう。

おわりに

緊張性頭痛(TTH)の最新の知識について述べた。病態解明の進歩が進み、薬物療法のみならず、代替医療などをはじめとして広く、多くの検討が短時間のうちになされているが、不思議なことに、つきつめればつきつめるほど、かつての国際頭痛分類第1版(ICHD-I)にある消滅したTTHの項目(表1)、すなわち、社会的、精神的、口腔・歯科的な障害などがその病態・治療の鍵を握っていることが明らかになりつつあり、臨床的分類との一線を隔した理解、そして、さらなる研究が必要となろう。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 1-160.
- 2) 日本頭痛学会. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2006.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. of headache. Cephalalgia 1988; 8 Suppl 7: 1-96.
- 4) 平田幸一. 緊張型頭痛: 分類と診断基準と病態. 日本頭痛学会誌 2005; 32: 13-7.
- 5) Peatfield RC, Edmeads JG. General approach to treatment of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 707-10.
- 6) Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache, the

- most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006 ; 19 : 305-9.
- 7) Ashina M, Jorgensen M, Stallknecht B, et al. No release of interstitial glutamate in experimental human model of muscle pain. *Eur J Pain* 2004 ; 9 : 337-43.
 - 8) Mork H, Ashina M, Bendtsen L, et al. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia* 2004 ; 24 : 466-75.
 - 9) Bendtsen L, Treede RD. Sensitization of myofascial pain pathways in tension-type headaches. In : Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005. p. 635-9.
 - 10) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005 ; 65 : 1483-6.
 - 11) Rome HP Jr, Rome JD. Limbically augmented pain syndrome (LAPS) : kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain Med* 2000 ; 1 : 7-23.
 - 12) 日本神経学会治療ガイドライン. 慢性頭痛治療ガイドライン2002. *臨床神経* 2002 ; 42 : 348-54.
 - 13) 竹島多賀夫, 井尻珠美, 中島健二. 機能性疾患の治療の進歩. *神経治療* 2006 ; 23 : 411-9.
 - 14) Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache : a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol* 2005 ; 12 : 759-67.
 - 15) Hirata K, Tatsumoto M, Araki N, et al. Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. *Intern Med* 2006 ; in press.
 - 16) Packman E, Packman B, Thurston H, et al. Lumiracoxib is effective in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2005 ; 45 : 1163-7.
 - 17) Leinisch-Dahlke E, Jurgens T, Bogdahn U, et al. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 704-8.
 - 18) Silberstein SD, Gobel H, Jensen R, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache : a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 790-800.
 - 19) Melchart D. Acupuncture in patients with tension-type headache : randomised controlled trial. *BMJ* 2005 ; 13 : 376-82.
 - 20) Ebneshahidi NS, Heshmatipour M, Moghaddami A, et al. The effects of laser acupuncture on chronic tension headache—a randomized controlled trial. *Acupunct Med* 2005 ; 3 : 13-8.
 - 21) van Etteken H, Lucas C. Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache ; a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 983-91.
 - 22) Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado M, et al. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache? : A systematic review. *Clin J Pain* 2006 ; 22 : 278-85.
 - 23) de Tommaso M, Shevel E, Pecoraro C, et al. Intra-oral orthosis vs amitriptyline in chronic tension-type headache : a clinical and laser evoked potentials study. *Head Face Med* 2006 ; 25 : 15.
 - 24) Rossi P, Di Lorenzo G, Faroni J, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with chronic tension-type headache : results of a headache clinic survey. *Headache* 2006 ; 46 : 622-31.

* * *

最新の頭痛診療

—頭痛の全てが分かる—

慢性頭痛診療の実際

緊張型頭痛の病態・治療の最近のトピックス

平田 幸一 岩波 久威

Key Words

中枢性疼痛メカニズム
ボツリヌス毒素
代替医療
口腔内装具

・ 獨協医科大学神経内科

はじめに

緊張型頭痛 (tension-type headache: TTH) が一次性頭痛のみならずすべての頭痛のなかで最も多いものであることは、誰もが推察していることであろう。しかし、かつてこれが筋緊張性頭痛といわれていた頃から、そして国際頭痛分類の第2版 (ICHD-II)¹⁾への改訂があるまで、この頭痛は社会的、精神的、口腔・歯科的な障害によるものなどを包含した、いわば何でもありの頭痛であった。これらを除き除外し明確にしたものが、ICHD-IIであった。そして、緊張型頭痛の病態生理はどのようなものか、効果的な治療はどんなものかを追及・探求した研究がまさに最近の病態・治療のトピックスと考えてよい。本稿では特に、日本神経学会作成の「慢性頭痛治療ガイドライン」、ICHD-II、日本頭痛学会作成の「慢性頭痛の診療ガイドライン」²⁾以降のトピックスを中心に治療の実際とノウハウの進歩を述べる。

病態

ICHD-IIでは、かつての反復性緊張型頭痛

(episodic tension-type headache: ETTH) を、頭痛の頻度が月当たり1回未満 (< 12日/年)の稀発型 (2.1 infrequent episodic tension-type headache: IETTH)^{*}とより頻度が高く持続の長い (< 15日/月) 頻発型 (2.2 frequent episodic tension-type headache: FETTH) にさらに細分類した。稀発型が個人に及ぼす影響はごくわずかなもので、ある意味では、日常生活のストレスに対する生理的な反応の範囲内と理解される。一方、月当たり15回以上 (≥ 15日/月) の慢性緊張型頭痛 (2.3 chronic tension-type headache: CTTH) に分類される頭痛は、生活の質 (QOL) を大きく低下させ、高度の障害を引き起こす深刻な疾患であり、治療が必要となる。しかも頻繁に罹患することにより、時として高価な薬剤や予防治療薬が必要となり、結果として経済的負担を伴う。その成因に中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしていることは比較的古くから考えられていたが、2003～2004年、特に2004年から中枢性メカニズムに対する研究が進んだ。

ストレスや精神的緊張が頭痛の促進因子であることは、よく知られた事実であるが、それは緊張型頭痛でも片頭痛でも同様に認めら