

れる。しかし、CTTHの方が共存症としてうつや不安が圧倒的に多く認められる³⁾。かつてETTHではこれらの精神的疾患の共存は頭痛に引き続き生じる二次性のものと考えられていたが、Bendtsenら⁴⁾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。

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伝統的に考えられてきたが、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結果であり、これは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⁵⁾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。一方、Morkら⁶⁾は僧帽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、特に頭蓋周囲の筋膜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先に述べた。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⁷⁾。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。痛み過敏はその最もよい例であるが、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。特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 hea-



図1 最近考えられている緊張型頭痛のメカニズム

dache:MOH) に比べ MRIにて脳幹の中心灰白質での脳量の低下が報告⁸⁾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・持続が招いたものとの推察がある。また、近年の報告ではないが、中枢性感作と精神医学的共存症の存在の一つの推察として、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、リビドー、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との概念がある⁹⁾。以上の概略を図1に示す。

治療

いわゆるETTHの数は、非常に高いことが知られている。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か月に数回、10～25%が1週間に1回、そしてCTTHすなわち1か月に15日以上緊張型頭痛を呈するものは2～3%といわれている。頭痛専門外来など、専門機関にはETTH、特に現在の分類における稀発型、すなわちIETTH方は、来院されることが少ない。なぜなら、前述したように特にこ

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（NSAIDs）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、治療にあまり反応を示さず、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、現在の診断基準でもCTTHの位置づけは、特に病前の性格、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のである。

緊張型頭痛の治療の最近の進歩

2002年の日本神経学会「慢性頭痛治療ガイドライン」では、EBMの立場から、緊張型頭痛の治療を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¹⁰⁾。近年の報告を薬物治療、非薬物治療に分けて述べ、表1のその概要を示す。

1. 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ETTHにおいてランダム化比較臨床試験（RCT）において有効性が十分に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

表1 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 メフェナム酸+エチゾラム	あり あり	MOH誘発のため頓用のみ
新NSAID 選択的COX-2阻害薬 (lumiracoxib)	あり	
大後頭神経ブロック	なし	
ボツリヌス毒素 (BTX)	用量、部位選択によりあり	用量、部位選択
非薬物治療		
鍼治療 レーザー鍼治療	なし あり	
Physiotherapy ラテックスバンドにより頸部屈曲	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?	

で多い合剤と単剤投与の比較報告がなされている。Indomethacin (25 mg), prochlorperazine (2 mg), caffeine (75 mg) の組み合わせ (合剤群) と nimesulid (100 mg) の比較を、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。全般的な臨床的効果については、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¹¹⁾。緊張型頭痛の治療として抗不安薬が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アルプロゾラムが慢性期治療に有用との記載があるだけで、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筆者らは、ETTH 144 例を対象に消炎鎮痛薬 (メフェナム酸) へ追加投与されることが多いエチゾラムの緊張型頭痛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、女性や若年者ではエチゾラム併用群は頭痛、肩こりに対し有意な効果があった ($p < 0.05$)¹²⁾。ただ、合剤、特に 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、これを考慮したうえ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特に重要である。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 200 または 400 mg 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, 400 mg とともに有意に短縮した¹³⁾。

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、50 mg の prilocaine と 4 mg 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¹⁴⁾。この研究の病態生理学的背景には、頸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頸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 年のメタアナライシスの結果では CTTH に対する検討では、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 年の Silberstein らの BTX をプラセボ、50 U、100 U、150 U 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、2 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、150 U 使用群では 60 日後に痛みが有意に低下し、1 か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¹⁵⁾。

これらの結果を総合すると、CTTH に対する BTX 使用は比較的大用量で、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。

2. 非薬物治療

鍼治療は広く実施され、以前よりEBMに基づいた報告が多かった。近年の報告も多い。Melchartら¹⁶⁾は、鍼治療を科学的に検証した報告を行っている。ETTHとCTTH 270例(女性74%、平均年齢43歳)で、①通常の鍼治療群、②sham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%、最小鍼治療群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、sham群とは有意差がなかったと報告している。一方、Ebnesahidiら¹⁷⁾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か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か月後まで評価した。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、van Ettehovenら¹⁸⁾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する治療によるRCTを報告している。6か月の追跡の結果、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、効果のあるという報告も多かったが、Fernandez-de-la-Penasら¹⁹⁾のシステマティックレビューの結果では、RCT研究の数は極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との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、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アミトリプチリン投与と比較、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アミトリプチリン投与でのみ、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²⁰⁾。

最後にCTTHに対する非薬物治療をRossiら²¹⁾は薬物治療以外の治療を全て補完的医療、代替医療として包括し、頭痛クリニック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%にのみ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、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、これをわが国でどう解釈するかは別の問題であろう。

おわりに

緊張型頭痛の病態生理、治療のトピックスについて述べた。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、つきつめればつめるほど、かつての国際頭痛分類第1版

表2 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)

0. 原因不明
1. 下記の2~9の因子の2つ以上
2. 口・顎部の機能異常
3. 心理社会的ストレス
4. 不安
5. うつ
6. 妄想や妄想概念としての頭痛
7. 筋性ストレス
8. 緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取
9. 他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪

(ICHD-I)にある消滅した緊張型頭痛の項目(表2),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 Committee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (suppl1): 9-160, 2004
- 2) 日本頭痛学会 (編): 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 2006
- 3) Peatfield RC et al.: General approach to treatment of tension-type headaches. In: Olesen J et al. (eds), *The Headaches*. 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 707-710, 2005
- 4) Bendtsen L et al.: Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 19: 305-309, 2006
- 5) Ashina M et al.: No release of interstitial glutamate in experimental human model of muscle pain. *Eur J Pain* 9: 337-343, 2005
- 6) Mork H et al.: Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia* 24: 466-475, 2004
- 7) Bendtsen L et al.: Sensitization of myofascial pain pathways in tension-type headaches. In: Olesen J et al. (eds), *The Headaches*. 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 635-639, 2005
- 8) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 65: 1483-1486, 2005
- 9) 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*; 1: 7-23, 2000

- 10) 竹島多賀夫・他: 機能性神経疾患の治療の進歩. *神経治療学* 23: 411-419, 2006
- 11) 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* ;12: 759-767, 2005
- 12) Hirata K, Tatsumoto M, Araki N, et al.: Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. *Intern Med* 2007; in press.
- 13) Packman E, Packman B, Thurston H, et al.: Lumiracoxib is effective in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 45: 1163-1167, 2005
- 14) Leinisch-Dahlke E, Jurgens T, Bogdahn U, et al.: Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia* 25: 704-708, 2005
- 15) Silberstein SD 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* 26: 790-800, 2006
- 16) Melchart D et al.: Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 13: 376-382, 2005
- 17) Ebneshahidi NS, Heshmatipour M, Moghaddami A, et al.: The effects of laser acupuncture on chronic tension headache--a randomized controlled trial. *Acupunct Med* 3: 13-18, 2005
- 18) van Ettehoven H et al.: Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache: a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 26: 983-991, 2006
- 19) 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* 22: 278-285, 2006
- 20) de Tommaso M et al.: Intra-oral orthosis vs amitriptyline in chronic tension-type headache: a clinical and laser evoked potentials study. *Head Face Med* 25: 15, 2006
- 21) Rossi P et al.: Use of complementary and alternative medicine by patients with chronic tension-type headache: results of a headache clinic survey. *Headache* 46: 622-631, 2006

著者連絡先

(〒321-0293)
 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
 獨協医科大学神経内科
 平田幸一
 [E-mail: hirata@dokkyomed.ac.jp]

女性の頭痛と QOL

Headache in female and it's quality of life (QOL)

平田 幸一*
HIRATA Koichi

渡邊 由佳
WATANABE Yuka

星山 栄成
HOSHIYAMA Eisei

頭痛診療の実際

Key words 片頭痛 月経 妊娠 閉経 育児

頭痛は経験したことがない人がいないくらいありふれた症状であり、一般日常診療で診る疾患のうち最も多いものの一つである。一次性頭痛の罹病率は30%とも40%ともいわれているが¹⁾、このなかで支障度の高い片頭痛の罹病率は、若年女性を中心に男性の3倍以上となる。これは女性に特有なホルモン変化・月経などの影響であることが知られている²⁾。そして、たださえ支障度の高い片頭痛であるのに20代30代の女性では出産、育児そして、仕事の両立によりその支障度は飛躍的に増大し QOL (quality of life) を大きく阻害する。また中年以上の女性では、更年期・閉経などに伴う生理的な変化とともに頭痛の質が変化してゆく³⁾ため、若年の時と異なった支障が生じる。本稿ではこのような女性の頭痛と QOL について概説する。

頭痛患者の支障度と QOL

Benassi らの報告(1986)では、頭痛患者の7.5%が頭痛のために仕事を休んだことがあるとしており、Linnet ら(1989)は、全頭痛患者の11.6%、片頭痛患者の27.5%、緊張型頭痛の10.5%が仕事あるいは学校を休んだことがあると報告している⁴⁾。Sakai と Igarashi¹⁾のわが国における検討では、合計8.4%が片頭痛患者であったと報告しているが、彼らによる片頭痛の重症度がもたらす生活への影響に関する検討では、74.0%が片頭痛によって多大な日常生活の障害を受けているとしており、さらに、片頭痛によって安静を余儀なくされ生活に重大な影響を受けている数は34%であった

獨協医科大学神経内科学教室 *教授

としている。

Lipton らは12項目よりなる短い質問紙により、片頭痛患者では健康に関連した QOL の低下が精神的健康(メンタルヘルス)および肉体的健康の側面から認められるとの報告を行っている⁵⁾。このなかでとくに重要な点は、メンタルヘルスの観点から、片頭痛患者ではうつ病の罹患率が47%と健常者の17%に比べ有意に多いだけでなく、たとえうつ状態がない場合でも、健康に関連した QOL (HR QOL) の低下が認められるということにある。また、片頭痛の発作回数が多い患者ほど、より健康に関連した QOL が低いと指摘している。さらに、Terwindt ら⁶⁾は同様に SF-36 を用い片頭痛患者の QOL を検討しているが、彼らの検討においても、片頭痛の発作回数と QOL は逆相関したと報告している。また、片頭痛患者の健康関連

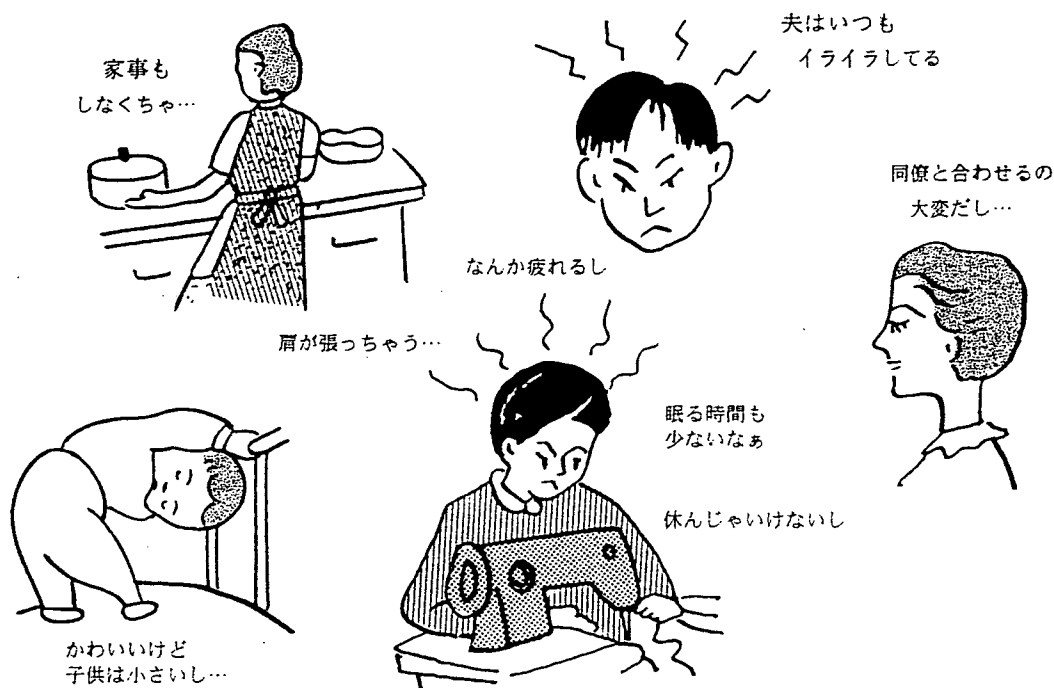


図1 女性の頭痛とQOL

女性特有のホルモン変化：月経、更年期・閉経そして妊娠・出産に加えてこのような多くの問題に取り囲まれている。

QOLの低下は、同じ慢性疾患である高血圧や糖尿病患者よりも大であるばかりか、慢性疼痛を持つ神経・筋疾患患者よりも高いと報告しており、片頭痛患者のQOLの低さを強調している。片頭痛の影響は発作のときだけではなく、発作のないときにも個人に影響を与える。片頭痛患者では、発作のないときでも、正常者に比べ全般的健康感低い、同様に発作のないときでも健常者に比べて片頭痛患者のQOLは有意に低下していることが知られている⁷⁾。

片頭痛は患者個人に影響を及ぼすだけでなく、患者家族にも少なからず悪影響を与える。Edmeadsら⁸⁾の検討では、約50%の患者が頭痛が家族に悪影響を与え、35%は社会生活にも影響があると考えている。また、頭痛による欠勤は男性で1年に0.8~3.8日、女性で1.1~8.3日と女性に多いと報告されている⁹⁾。

ハンガリーにおける神経内科外来の調査では、訪れる頭痛患者の片頭痛患者の割合は42%で、そのうち84%が女性と報告されており¹⁰⁾、QOLの障害をきたすことが多い片頭痛患者の主体を占め

るのは女性であることを示していると考えられる。これは、QOL障害度が大きい女性の多さを示唆している証拠であると思われる。

なぜ女性の頭痛はQOL低下に大きく関与するのか？

1. 一生を通じた特有のホルモン変化と女性の社会的立場

そもそも女性は男性に比べ痛み感受性が高いといわれているが¹¹⁾、さきにも述べた女性に特有なホルモン変化は、女性の生涯における頭痛の頻度・支障度を男性より大きなものにしていく。すなわち、初潮、月経開始に伴い片頭痛は女性で飛躍的に多くなり¹²⁾、20代30代の女性では出産に伴うホルモン変化に加え、育児そして、仕事の両立による外因性の悪化要因、さらに経口避妊薬の使用などによる影響が加わる。また、中年以上の女性では更年期・閉経などに伴う生理的なホルモン変動、近年ではホルモン補充療法の影響も懸念される。

2. 月経と片頭痛

女性の片頭痛は月経周期、とくに月経時に悪化する。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)では前提となる月経期間の定義は月経開始2日前から3日目までと示された¹³⁾。純粹月経時片頭痛は月経時のみにみられるのに対し、月経関連片頭痛は月経時のみでなく月経周期中その他の時期にもみられるものをいう。片頭痛女性の60%は月経時片頭痛があるといわれており、小川によれば頭痛の頻度は月経開始日(day1)と翌日(day2)がもっとも多いという²⁾。月経時の片頭痛発症の機序として、血中エストロジオールの変動が大きいと考えられているが、プロゲステロンさらにはセロトニン代謝の変動なども関与している可能性がある。MacGregor(2004)は月経時の片頭痛の特徴として、月経開始日±2日の片頭痛発作はその他の時期と比較して吐き気、嘔吐を伴いやすく、発生リスクは2.5倍で、重度発作の発生リスクは3.4倍に増大すると報告し、これはQOLに大きな影響を及ぼすと考えられる。

3. 妊娠・授乳と片頭痛

片頭痛が少なくなるのは妊娠中期と後期の6ヵ月といわれている。とくに、片頭痛発作が月経に伴って起こる女性では、改善が著明であることが報告されている¹⁴⁾。また、妊娠により約70%が軽快あるいは消失することが報告されている。しかし、一部の患者では改善がみられず、とくに前兆のある片頭痛の場合には悪化することもあり、妊娠悪阻と相まってQOLを大きく阻害する。妊娠中にはエストロゲンとプロゲステロンが高値であるため頭痛が起こりやすく、エストロゲンとプロ

ゲステロンが急激に低下する分娩後には頭痛が悪化することも知られているが、妊娠初期に片頭痛が一時的に悪化する例では、妊娠により、セロトニンの代謝が変化すること、また妊娠中期および後期においてもエンドルフィンの血中濃度が高まることも示唆されている。さらに、産後ではエストロゲンの低下のみならず、プロラクチン濃度上昇も片頭痛の誘発因子になるという考えもあり、授乳・育児を行いながらの片頭痛発作のくり返しで、QOLの阻害は大きなものとなる。

4. 更年期・閉経と片頭痛

閉経後は約67%の患者で片頭痛が改善するとの報告があるが、更年期では血中エストロゲンの低下などホルモンの変動で頭痛が増悪する患者や、この時期に起こる家庭生活や社会生活の変化(子供の成長、親の介護、夫の社会的地位の変化)などのストレスが誘因で頭痛が悪化することもある。一方、中高年女性の不定愁訴例にみられる症状のうち、頭痛は気分障害(うつ病)の症状として23.2%、仮面うつ病の症状として40.1%を占めている。また、エストロゲン失調性不定愁訴では15.2%が頭痛を訴えていることは、比較的多くの中高年女性が日常的に頭痛を感じており、QOL障害に関与することを示している³⁾。



おわりに

たださえ支障度の高い片頭痛は女性に多く¹⁵⁾、出産、育児そして、仕事の両立に直面する女性の頭痛のQOLについて、医師のみならず、社会全体としての理解と援助が必要であろう。

文 献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997.
- 2) 小川果林: 女性の片頭痛. *医学のあゆみ* 215: 1213-1216, 2006.
- 3) 後山尚久: 不定愁訴 片頭痛を中心に, 実験治療 679: 162-166, 2005.
- 4) 平田幸一: 頭痛医療の現状と今後. *日本内科学会雑誌* 90: 574-580, 2001.
- 5) Lipton RB, et al: Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 55: 629-635, 2000.

- 6) Terwindt GM, et al : The impact of migraine on quality of life in the general population : the GEM study. *Neurology* 55 : 624-629, 2000.
- 7) 岡安裕之 : 片頭痛の個人・社会に及ぼす影響. *Prog Med* 21 : 30-33, 2001.
- 8) Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, et al : Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use : a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 20 : 131-137, 1993.
- 9) Von Korf M, Stewart WF, Simon DJ, et al : Migraine and reduced work performance : a population-based diary study. *Neurology* 50 : 1741-1745, 1998.
- 10) Gesztelyi G, Bereczki D : Primary headaches in an outpatient neurology headache clinic in East Hungary. *Eur J Neurol* 11 : 389-395, 2004.
- 11) 高田真一, 山本樹生 : 性差医療の実際 痛みの性差. *総合臨牀* 55 : 264-268, 2006.
- 12) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人ほか : 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経* 45 : 717-723, 2005.
- 13) Headache Classification Committee of the International headache Society : The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1) : 1-150, 2004.
- 14) 平田幸一 : トリプタンの妊婦における使用. *医学のあゆみ* 204 : 479-482, 2003.
- 15) Warshaw LJ, Lipton RB, Silberstein SD : Migraine, a woman's disease? *women health* 28 : 79-99, 1998.

片頭痛患者が求める理想的な治療薬の選択

Hirata Koichi
平田 幸一*

はじめに

世界保健機構(WHO)が世界神経学連盟と協力して行った神経疾患の診療実態に関する調査結果によると、プライマリーケアで多く遭遇する神経疾患は世界的に頭痛がトップ(73.5%)であり、本邦を含む西太平洋地区でも同じく頭痛(87.5%)がトップとなっている¹⁾。また、本邦で行われた15歳以上を対象とした全国疫学調査からは、55.6%が反復性の頭痛を有していることが報告されている²⁾。その中でも片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患であり、中等度~重度の強い発作が4~72時間も持続し、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴である。また、片頭痛の54.3%は1日の時間帯に関係なく、いかなるときにも頭痛発作を起こし、48.1%の患者は片頭痛の発作から1時間以内に頭痛のピークを迎えることが多く、随伴症状として悪心・嘔吐、めまい、光過敏、音過敏、臭い過敏などを伴うことから、多くの患者は日常生活や社会生活に多大な支障を来している³⁾。

そのような片頭痛の発症機序については未だに不明な点が多いが、セロトニン(5-HT)と片頭痛の関連性が明らかにされている。5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1B}受容体が脳血管に、5-HT_{1D}受容体が脳幹の三叉神経末端に分布することが明らかになっており、片頭痛発症に深く関与していることが知られている。

片頭痛の臨床現場にトリプタン系薬剤が登場して久

しい。トリプタン系薬剤は、片頭痛発作に関与する5-HT_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体に対する作動薬であり、第1世代と第2世代のトリプタン系薬剤が存在する。末梢において脳血管壁の神経原性炎症の抑制、異常拡張した頭蓋内血管の収縮を主な作用とする第1世代と異なり、ゾルミトリプタンをはじめとする第2世代のトリプタン系薬剤は中枢神経系の過敏性も抑制する。日常生活への支障度が高い片頭痛の治療において、中枢と末梢へのデュアルアクションをもつ第2世代のトリプタン系薬剤による頭痛改善が大いに期待されることから、改めて片頭痛の治療実態、ゾルミトリプタンの臨床的特性および片頭痛治療における位置づけを整理した。本総説が片頭痛患者全体に対する治療効果、ならびに患者満足度の向上を得るための参考となれば幸いである。

片頭痛患者の治療実態

片頭痛の急性期治療薬として、軽症例では非特異的な鎮痛薬やNSAIDsも勧められているが、中等度以上の片頭痛発作には経口トリプタン系薬剤が第一選択薬となっている⁴⁾。本邦で使用可能なトリプタン系薬剤を表1に示す。

片頭痛は生活に多大な支障を与える疾患にもかかわらず、実際の医療機関への受診率は非常に低く、69.4%の片頭痛患者は医師の診療を受けていないと報告されている⁵⁾。また、われわれの行った高校生における一次性頭痛に関する調査においても、医療機関を受診したことがある者はわずかで男子15.1%、女子15.0%であっ

*獨協医科大学神経内科教授

0287-3648/07/¥500/論文/JCLS

表1 片頭痛急性期のトリプタン系薬一覧

トリプタン系薬	商品名	剤形ならびに 投与方法	用法・用量および備考
スマトリプタン	イミグラン注	3 mg 皮下注	24時間以内に起こった再発作時は、前回より1時間以上あける。1日2回まで
	イミグラン点鼻液	20 mg 点鼻	追加投与は、前回から2時間以上あける。最大1日40 mg
	イミグラン錠	50 mg 経口	追加投与は、前回から2時間以上あける。最大1日200 mg (50 mgで効果が不十分な場合)次回片頭痛発現時から100 mg投与が可能
ゾルミトリプタン	ゾーミッグ錠	2.5 mg 経口	追加投与は、前回から2時間以上あける。最大1日10 mg
	ゾーミッグRM錠 (口腔内速溶錠)	2.5 mg 経口	(2.5 mgで効果が不十分な場合)次回片頭痛発現時から5 mg投与が可能
エレクトリプタン	レルボックス錠	20 mg 経口	追加投与は、前回から2時間以上あける。最大1日40 mg (20 mgで効果が不十分な場合)次回片頭痛発現時から40 mg投与が可能
リザトリプタン	マクサルト錠	10 mg 経口	追加投与は、前回から2時間以上あける。
	マクサルトRPD錠 (口腔内崩壊錠)	10 mg 経口	最大1日20 mg

(添付文書より作成)

表2 片頭痛患者の受診状況(鳥取県大山町調査)

調査結果	前兆のある片頭痛 (n=41)	前兆のない片頭痛 (n=301)
受診したことがない	61.0	71.8
1回のみ受診	9.8	7.0
複数回受診	22.0	15.9
定期受診	7.3	5.3

表中数字は%.

(文献6より一部改変)

た⁵⁾。その原因としては、頭痛で受診しても正しく片頭痛と診断されなかったり、的確な治療法が患者に提供されなかったりするため、患者が医療機関に失望している可能性が考えられる。また、そのことは、片頭痛患者の継続受診率が10%にも満たないとの調査結果(鳥取県大山町調査)からも示唆され、多くの患者が片頭痛に苦しみながら我慢している実態がうかがわれる(表2)⁶⁾。

頭痛を主訴として受診する患者の最大の希望は、頭痛を早急に、そして完全に消失させて欲しいということである。欧米の5カ国で行われた調査(n=5,553)では、片頭痛患者は治療薬に対して、頭痛消失効果が高いこと(39%)と頭痛が速やかに消失すること(33%)を

強く希望している。また、その他の希望としては、頭痛発作時にいつでも服薬できること、効果が確実であること、1回の服薬(1錠)で有効であることなどがあつた(図1)⁷⁾。このように、治療に関する患者の希望は世界万国共通であり、医療を提供する医師もこれら患者の希望に応えるための診療が重要になると考える。

トリプタン系薬剤による早期治療と1錠で発作をコントロールすることの重要性

片頭痛治療においては、発作後できるだけ早くトリプタン系薬剤を服薬することで、高い効果が引き出せることが知られており、早期治療の可否が効果を決め

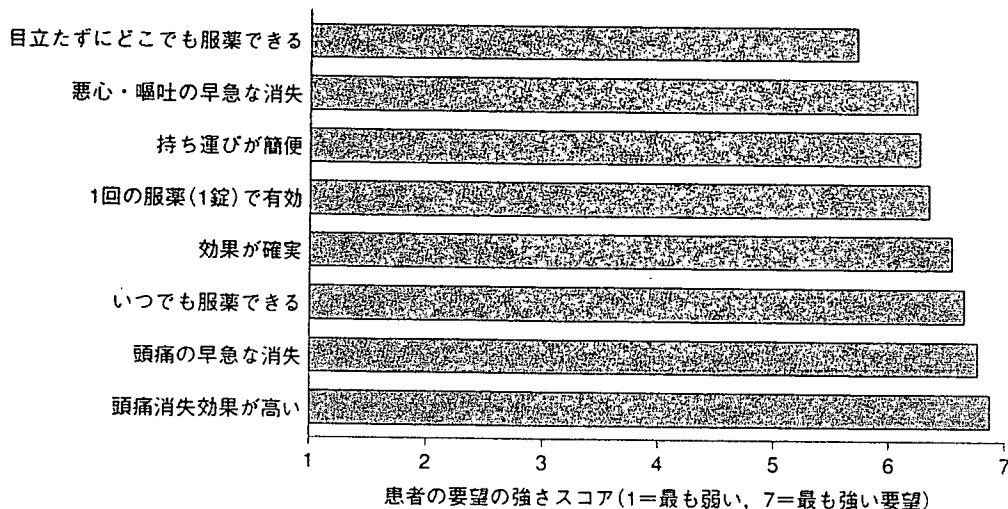


図1 片頭痛治療薬に対する患者の主な要望

(文献7より引用)

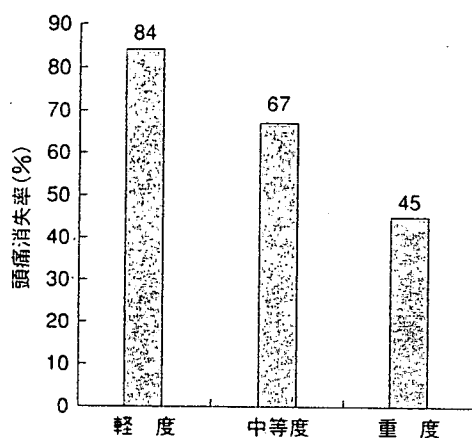


図2 片頭痛発作に対するゾルミトリプタン2.5 mg 投与の重症度別頭痛消失効果(1年間)

(文献8より引用により一部改変)

るといっても過言ではない。12カ月間にわたるゾルミトリプタン2.5 mg投与の重症度別の片頭痛発作に対する2時間後の頭痛消失率はそれぞれ軽度で84%、中等度で67%、重度で45%であった(図2)⁹⁾。この結果からも、トリプタン系薬剤を片頭痛が軽度のうちに服薬、言い換えれば、早期治療を行うことで、より高い治療効果を引き出せることが示唆された。よって、すべての患者に対して早期治療は行われるべきであり、そのための服薬指導が強く推奨される。

服薬指導による「早期服薬の有効性」と「患者の満足度」に関するアンケート調査⁹⁾によれば、トリプタン系薬剤の早期服薬で2時間以内に頭痛が消失した患者の割合は80%以上で、しかも患者の満足度も80%に達していることが示されている。一方、頭蓋内血管周囲の炎症が進んで痛みが激しく(重度)なってから服薬した

有効性はわずか20%で、満足度も40%と適切に服薬指導を受けた患者のおよそ半分に過ぎなかった(図3)。

このように、片頭痛発作の早期(軽度)にトリプタン系薬剤を服薬することで頭痛改善効果を高め、患者の満足度も向上することが示されているが、治療効果に影響を与える要因として片頭痛発作時に発現するアロディニアが近年注目されている。アロディニアは異痛症ともいわれる症状であり、この現象は片頭痛発作後間もなく(20分以内)形成されると報告されている¹⁰⁾。トリプタン系薬剤の効果はこのアロディニアの出現により大きく影響され、服薬2時間後の頭痛消失率を検討した試験では、アロディニアのない患者では93%の頭痛消失率が得られたのに対して、アロディニアのある患者では15%の頭痛消失率しか得られていない¹¹⁾。このことから、片頭痛発作から20分以内の早期(軽度)に服薬するよう患者に指導することが、治療効果および患者満足度を向上させるのに重要と考えられる。また、治療効果を高める早期治療を実現するためには、時と場所を問わず水なしで服薬可能な口腔内速溶錠の使用も服薬指導の一環として考慮するべきである。

また、前述したように患者の治療薬に対するニーズとして、効果のほかに、1回の服薬(1錠)で有効というものがある。1回の発作に対して複数錠服薬するよりも1錠のみで発作をコントロールしたいという患者ニーズを満たすことで、患者満足度も高まり、治療への信頼度も高まると考える。片頭痛患者(n=94)が発作時に必要とした各トリプタン系薬剤の錠剤数を検討した調査研究では、ゾルミトリプタン2.5 mg 1錠で頭痛の改善がみられた患者の割合は、スマトリプタン 50

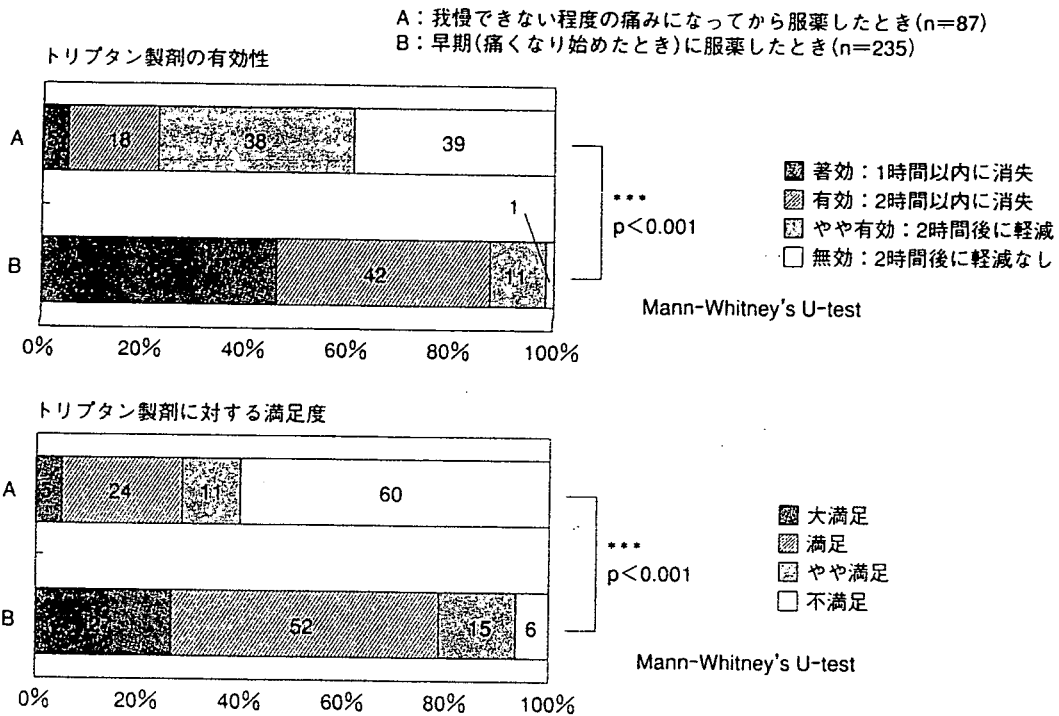


図3 服薬のタイミング別のトリプタン製剤の有効性と患者満足度

(文献9より引用)

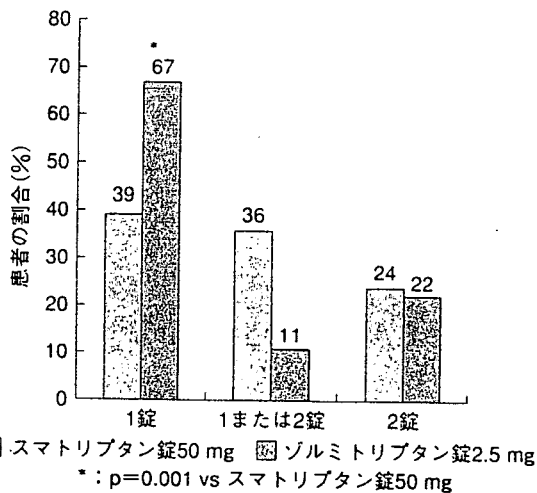


図4 片頭痛発作時の治療に1錠あるいは複数錠を必要とした患者の割合

(文献12より引用)

mg 1錠を処方された患者と比較して有意に高かったという報告がある(67% vs 39%, $p = 0.001$) (図4)¹²⁾. このことは、ゾルミトリプタンは1回の発作に対して1錠でより確実にコントロールできる可能性が高いため、患者は早期に普段の日常生活を取り戻すことができ、薬剤費負担、複数錠服薬による副作用リスクの発現を高めないという観点からもメリットがあると考えられる。これらのことから、ゾルミトリプタンは患

者ニーズに合致した薬剤であると考えられる。

患者嗜好に基づいた治療の重要性

片頭痛治療は発作時に患者自身が頭痛を判断し、適切に服薬する患者本位の治療であるため、患者の薬剤に対する嗜好も治療薬を決める選択肢の1つである。この患者の嗜好度評価の観点から、ゾルミトリプタン口腔内速溶錠とスマートリプタン錠を比較検討した試験が報告されている。対象の片頭痛患者($n = 168$, 中等度~重度)は、過去3カ月間に中央値で5回(3~30回)の頭痛発作を経験し、前兆ありの発作が37.1%、ときどき前兆ありが31.7%であった。また、随伴症状としては、悪心の発現率は93.0%、嘔吐は61.3%であった。その結果、片頭痛患者の28.0%は随伴症状を伴う場合にも服薬しやすい、水なしで服薬できる剤形を希望しており、片頭痛患者の多くは、通常のスマートリプタン錠50mg(39.9%)よりゾルミトリプタン口腔内速溶錠2.5mg(60.1%, $p = 0.013$)を選択した。交差試験でもゾルミトリプタン口腔内速溶錠を好ましいとした患者の割合は、スマートリプタン錠を好ましいとした患者より多い傾向にあった。有効性についても、ゾルミトリプタン口腔内速溶錠が有意に高かった(77% vs 63%, $p = 0.0063$)。ゾルミトリプタン口腔内速溶錠を選択した

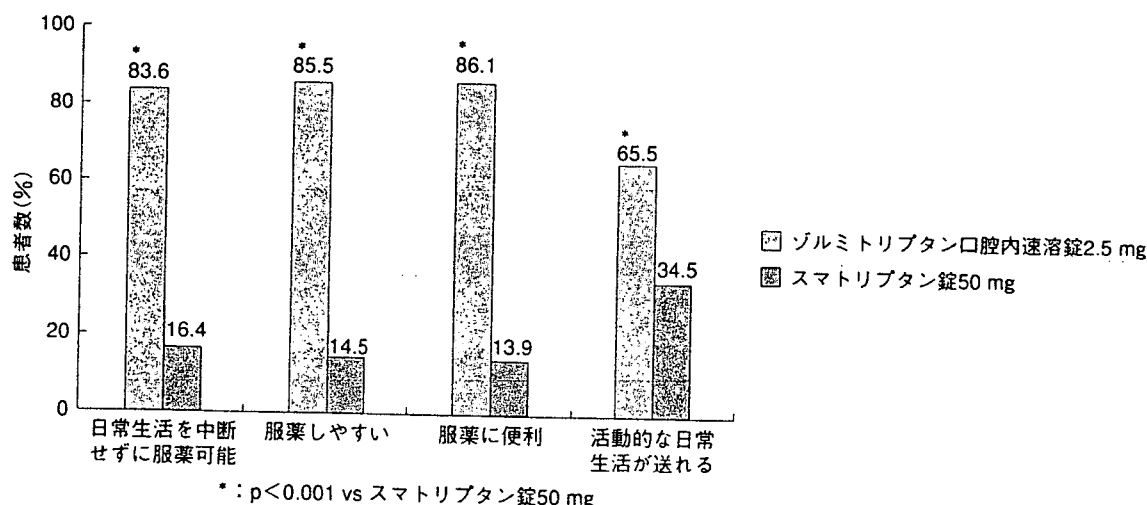


図5 ゾルミトリプタン口腔内速溶錠2.5 mgとスマトリプタン錠50 mgに対する患者の評価 (文献13より引用)

理由は、日常生活を中断せずに服薬可能(83.6% vs 16.4%)、服薬しやすい(85.5% vs 14.5%)、服薬に便利(86.1% vs 13.9%)、活動的な日常生活が送れる(65.5% vs 34.5%)という点でスマトリプタン錠より有意に優れている(それぞれ $p < 0.001$)との回答であった(図5)¹³⁾。

また、ゾルミトリプタン口腔内速溶錠を服薬した患者は、服薬しやすい(90%)、片頭痛発作の早い段階で服薬できる(99%)のほかに、味が良い(91%)などの感想をもち、多くの片頭痛患者がゾルミトリプタン口腔内速溶錠をぜひ処方して欲しいという報告もある⁷⁾。これらのことから、ゾルミトリプタン口腔内速溶錠は患者の嗜好とも合致した製剤といえる。

さらに、欧州での6カ月間の臨床試験でも、患者がゾルミトリプタン口腔内速溶錠 2.5 mgを引き続き服薬したいとした理由($n = 380$, 複数回答)は、有効性(93.2%)、服薬しやすい(80.8%)、痛みの消失が速い(78.4%)、早期の服薬が可能(66.3%)、および副作用が気にならない(65.3%)であり、効果面の高さとともに、服薬に適した剤形的な面が評価されている。実際、有効性に関しては、ゾルミトリプタン口腔内速溶錠 2.5 mg服薬 2 時間後で80.4%の患者で頭痛が消失したと報告されている¹⁴⁾。

まとめ

本邦の片頭痛患者は推定840万人とされるが、実際に医療機関を受診するのはそのほんの一部である。現状わずか10%にも満たない低い継続受診率を高めるには、片頭痛患者に対する的確な診断と処方に加えて、

早期治療実現のための服薬指導が大切である。さらに、治療薬に対する患者嗜好も考慮し、発作時に患者自身が頭痛を判断し、適切に服薬する患者本位の治療が望まれる。また、時や場所に関係なく発生する片頭痛発作をコントロールする上で、水を必要としないゾルミトリプタン口腔内速溶錠をはじめ、簡便に服薬できる剤形に対する患者の満足度は高く、1錠で片頭痛発作をコントロール可能な点も患者にとって大きなメリットである。

また、片頭痛患者に対する的確な診断と処方に加えて、複数のトリプタン系薬剤を取り揃えることも、片頭痛患者の反応性を考慮し、全体の治療効果を上げることができると考える。

ゾルミトリプタン口腔内速溶錠は、片頭痛発作に対するデュアルアクションと早期服薬により高い有効性が得られること、1回の服薬(1錠)でより確実に片頭痛発作をコントロールできること、口腔内速溶錠であるため服薬タイミングを逸さないことなどから、今後の片頭痛治療における第一選択薬として大いに期待される。

文献

- 1) World Health Organization and World Federation of Neurology: Atlas: country resources for neurological disorders 2004. Neurological disorders in primary care [retrieved on 2006-12-05]. Retrieved from the Internet: pp. 15-19.
- 2) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 1997; 17: 15-

- 22.
- 3) Kelman L : Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache* 2006 ; 46 : 942-953.
 - 4) Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al : Stratified care vs step care strategies for migraine : the Disability in Strategies of Care (DISC) study : a randomized trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 2599-2605.
 - 5) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人ほか : 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経* 2005 ; 45 : 717-723.
 - 6) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44 : 8-19.
 - 7) MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A : Migraine prevalence and treatment patterns : the global migraine and zolmitriptan evaluation survey. *Headache* 2003 ; 43 : 19-26.
 - 8) Tepper S, Ryan R, Rapoport A, et al : Efficacy of oral zolmitriptan 2.5 mg in mild, moderate, and severe migraine : results of treating more than 20,000 attacks. *Neurology* 2002 ; 58 : A417.
 - 9) 立岡良久 : 片頭痛患者への服薬指導の重要性—トリプタン製剤服薬の最適化を目指して—. *診断と治療* 2005 ; 93 : 1859-1865.
 - 10) Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D : The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000 ; 123 : 1703-1709.
 - 11) Burstein R, Collins B, Jakubowski M : Defeating migraine pain with triptans : a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 19-26.
 - 12) Pascual J, Munoz R, Leira R : An open preference study with sumatriptan 50 mg and zolmitriptan 2.5 mg in 100 migraine patients. *Cephalalgia* 2001 ; 21 : 680-684.
 - 13) Dowson AJ, Charlesworth BR : Patients with migraine prefer zolmitriptan orally disintegrating tablet to sumatriptan conventional oral tablet. *Int J Clin Pract* 2003 ; 57 : 573-576.
 - 14) Shapero G, Dowson A, Lacoste JP, et al : Improved migraine management in primary care : results of a patient treatment experience study using zolmitriptan orally disintegrating tablet. *Int J Clin Pract* 2006 ; 60 : 1530-1535.

適切な片頭痛治療が求められる バックグラウンドとそこに潜むリスク

平田 幸一*¹⁾ 高嶋 良太郎* 相場 彩子*

はじめに

若年女性の片頭痛罹病率は男性の3倍以上となる¹⁾。しかも女性の片頭痛は男性のそれに比べ支障度が高い。これは女性に特有なホルモン変化・月経などの影響であることが知られている²⁾。そして、ただでさえ支障度の高い片頭痛であるのに20歳代、30歳代の女性では出産、育児そして、仕事の両立によりその支障度は飛躍的に増大しQOL(quality of life)を大きく阻害する。また中年以上の女性では更年期・閉経などに伴う生理的な変化とともに頭痛の質が変化してゆく³⁾ため、若年のときと異なった支障が生じる。本稿ではこのような女性の片頭痛とその治療の注意点、とくに治療において必要なバックグラウンドとそこに潜むリスクについて概説する。

頭痛患者の支障度とQOL

頭痛患者の7.5%が頭痛のために仕事を休んだことがあること、頭痛患者の11.6%、とくに片頭痛患者の27.5%が仕事あるいは学校を休んだことがあるとの報告がある⁴⁾。SakaiとIgarashiのわが国における検討では¹⁾、合計

8.4%が片頭痛患者であったとの報告は有名であるが、このなかで、74.0%が片頭痛によって多大な日常生活の障害を受けていること、そしてこれによって安静を余儀なくされ生活に重大な影響を受けている数は34%であったとしている。

精神的健康(メンタルヘルス)および肉体的健康の側面からの検討では、片頭痛患者では健康に関連したQOLの低下が認められるとの報告がある⁵⁾。とくに重要な点は、片頭痛患者ではうつ病の罹患率が47%と健常者の17%に比べ有意に多いだけでなく、たとえうつ状態がない場合でも健康関連QOLの低下が認められるということにある。また、片頭痛の発作回数が多い患者ほど、より健康関連QOLが低いと指摘されている。さらにQOL尺度であるSF-36を用いた片頭痛患者の検討では、片頭痛の発作回数とQOLは逆相関したとの報告がある⁶⁾。また、片頭痛患者の健康関連QOLの低下は同じ慢性疾患であり疼痛に苛まれる神経・筋疾患患者よりも高いと報告されており、片頭痛患者のQOLの低さを強調している。片頭痛の影響は発作のときだけではなく、発作のないときにも個人に影響を与える。片頭痛患者では、発作のないときでも、正常者に比べ全般的健康感は低く、同様に発作のないときでも健常者に比べて片頭痛患者のQOLは有意に低下していることが知られている⁷⁾。

* 獨協医科大学神経内科 1) 教授

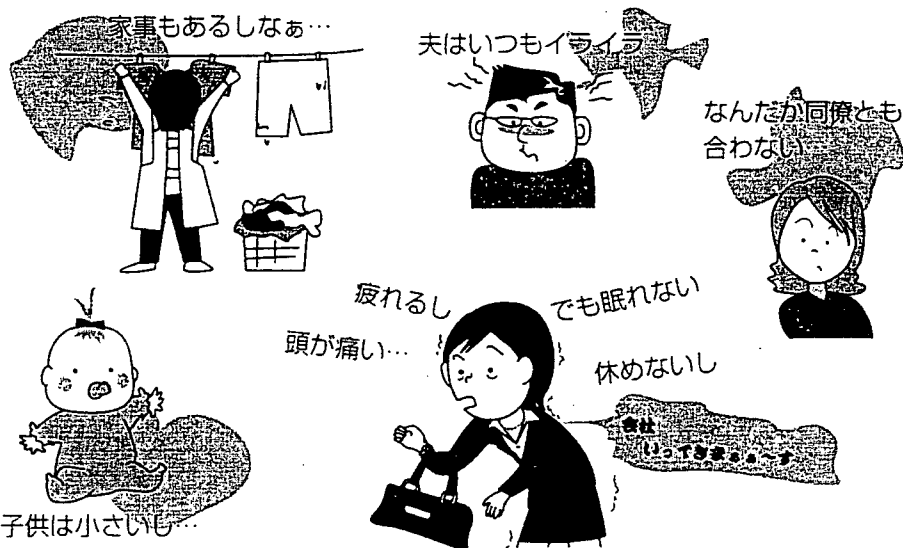
① 女性特有のホルモン変化と社会的立場

そもそも女性は男性に比べ痛み感受性が高いといわれているが¹¹⁾、先にも述べた女性に特有なホルモン変化は女性の生涯における頭痛の頻度・支障度を男性より大きなものにしてている。すなわち、初潮、月経開始に伴い片頭痛は女性で飛躍的に多くなり¹²⁾、20歳代、30歳代の女性では出産に伴うホルモン変化に加え、育児、そして仕事の両立による外因性の悪化要因、さらに経口避妊薬の使用などによる影響が加わる(図1)。さらに、中年以上の女性では更年期・閉経などに伴う生理的なホルモン変動、近年ではホルモン補充療法の影響も懸念される。

片頭痛は患者個人に影響を及ぼすだけでなく、患者家族にも少なからず悪影響を与える。約50%の患者で頭痛が家族に悪影響を与え、35%は社会生活にも影響があるとの検討がある⁸⁾。実際、頭痛による欠勤は男性で1年に0.8~3.8日、女性で1.1~8.3日と女性に多いと報告されている⁹⁾。

ハンガリーにおける神経内科外来の調査では、訪れる頭痛患者の片頭痛患者の割合は42%で、そのうち84%が女性と報告されており¹⁰⁾、QOLの障害をきたすことが多い片頭痛患者の主体を占めるのは女性であることを示していると考えられる。これは、QOL障害度が大きい女性の多さを示唆しているとの証拠であると思われる。

図1 女性の頭痛と QOL



女性は月経、更年期・閉経そして妊娠・出産に加えてこのような多くの問題に取り囲まれている

2 月経と片頭痛

女性の片頭痛は月経周期、とくに月経時に悪化する。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)では月経期間の定義は月経開始2日前から3日目までと示された¹³⁾。純粹月経時片頭痛は月経時のみにみられるのに対し、月経関連片頭痛は月経時のみでなく月経周期中その他の時期にもみられるものをいう。片頭痛女性の60%は月経時片頭痛があるといわれており、頭痛の頻度は月経開始日と翌日をもっとも多いという²⁾。月経時の片頭痛発症の機序として血中エストロジオールの変動が大きいと考えられているが、プロゲステロンさらにはセロトニン代謝の変動なども関与している可能性がある。月経時の片頭痛の特徴として、月経開始日±2日の片頭痛発作はその他の時期と比較して吐き気、嘔吐を伴いやすく、発生リスクは2.5倍で、重度発作の発生リスクは3.4倍に増大すると報告され、これはQOLに大きな影響を及ぼすと考えられている。

3 妊娠・授乳と片頭痛

妊娠により約70%が軽快あるいは消失することが報告されている。とくに、片頭痛発作が月経に伴って起こる女性では改善が著明であることが報告されている¹⁴⁾。しかし、一部の患者では改善がみられず、とくに前兆のある片頭痛の場合には悪化することもあり、妊娠悪阻と相まってQOLを大きく阻害する。妊娠中にはエストロゲンとプロゲステロンが高値であるため頭痛が起こりやすく、それらが急激に低下する分娩後には頭痛が悪化することも知られているが、妊娠初期に片頭痛が一時的に悪化する例では、妊娠により、セロトニンの代謝が変化すること、また妊娠中期

および後期においてもエンドルフィンの血中濃度が高まることも示唆されている。産後ではエストロゲンの低下のみならず、プロラクチン濃度上昇も片頭痛の誘発因子になるという考えもあり、授乳・育児を行いながらの片頭痛発作の再発で、QOLの阻害は大きなものとなる。

4 更年期・閉経と片頭痛

閉経後は2/3の患者で片頭痛が改善するとの報告があるが、更年期では血中エストロゲンの低下などホルモンの変動で頭痛が増悪する患者や、この時期に起こる家庭生活や社会生活の変化(子供の成長、親の介護、夫の社会的地位の変化)などのストレスが誘因で頭痛が悪化することもある。一方、中高年女性の不定愁訴例にみられる症状のうち、頭痛は気分障害(うつ病)の症状として23.2%、仮面うつ病の症状として40.1%を占めている。また、エストロゲン失調性不定愁訴では15.2%が頭痛を訴えていることは、比較的多くの中高年女性が日常的に頭痛を感じており、QOL障害に関与することを示している³⁾。

不適切な治療とバックグラウンドに潜むリスク

欧米では、片頭痛は若年者、とくに女性若年者の脳梗塞の重要なリスクであるとされており、若年性脳梗塞の原因の約1/4を占めるとする報告もある。最近の虚血性脳血管障害と片頭痛に関するメタアナリシスの結果によれば、片頭痛の相対リスクは2.16であり、前兆のある片頭痛では2.27で、前兆のない片頭痛においても1.83と有意に高いことが示されている。近年、MR画像診断を用いた検討では、片頭痛患者においては対照群に比べて脳

白質病変の異常，脳質周囲や白質の無症候性病変，後頭葉領域の無症候性虚血病変が有意に多くみられるという報告がある¹⁵⁾。さらに，これらの白質病変や無症候性病変に関して，血管収縮作用を有する片頭痛治療薬トリプタンの影響である可能性は乏しいこと，認知障害との関連性はないとの報告もなされている¹⁶⁾。前述したように経口避妊薬の使用により片頭痛が悪化することが知られているが，脳梗塞の発症要因にもなり，リスクが重畳する懸念から，その使用にあたっては十分な注意が必要と考えられている。

また，まだ推測の域をでないが，トリプタンや片頭痛予防薬などによる適切な片頭痛管理・治療が，これら脳梗塞をはじめとした脳血管障害の低減化に役立つことが期待されている。

おわりに

ただでさえ支障度の高い片頭痛は女性に多く，出産，育児，そして仕事の両立に直面する女性の頭痛のQOLとそこに潜む背景，そして適切な薬物治療についての知識が必要であろう。

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia*, 17 : 15-22, 1997
- 2) 小川果林 : 女性の片頭痛. *医学のあゆみ*, 215 : 1213-1216, 2006
- 3) 後山尚久 : 不定愁訴 片頭痛を中心に. *実験治療*, 679 : 162-166, 2005
- 4) 平田幸一 : 頭痛医療の現状と今後. *日本内科学会雑誌*, 90 : 574-580, 2001
- 5) Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB et al : Migraine, quality of life, and depression : a population-based case-control study. *Neurology*, 55 : 629-635, 2000
- 6) Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhuis M et al : The impact of migraine on quality of life in the general population : the GEM study. *Neurology*, 55 : 624-629, 2000
- 7) 岡安裕之 : 片頭痛の個人・社会に及ぼす影響. *Prog Med*, 21 : 30-33, 2001
- 8) Edmeads J, Findlay H, Tugwell P et al : Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use : a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci*, 20 : 131-137, 1993
- 9) Von Korff M, Stewart WF, Simon DJ et al : Migraine and reduced work performance : a population-based diary study. *Neurology*, 50 : 1741-1745, 1998
- 10) Gesztelyi G, Bereczki D : Primary headaches in an outpatient neurology headache clinic in East Hungary. *Eur J Neurol*, 11 : 389-395, 2004
- 11) 高田眞一, 山本樹生 : 性差医療の実際 痛みの性差. *総合臨床*, 55 : 264-268, 2006
- 12) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人ほか : 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経*, 45 : 717-723, 2005
- 13) Headache Classification Committee of the International headache Society : The international classification of headache disorders, 2nd edition, *Cephalalgia*, 24 (Suppl 1) : 1-150, 2004
- 14) 平田幸一 : トリプタンの妊婦における使用. *医学のあゆみ*, 204 : 479-482, 2003
- 15) 飯嶋 睦, 内山真一郎, 吉澤浩志ほか : 脳梗塞を併発した片頭痛 7 症例の臨床的検討. *脳卒中*, 28 : 385-390, 2006
- 16) 古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二 : 片頭痛と脳梗塞 : comorbidity の観点から. *内科専門医会誌*, 18 : 318-322, 2006

*

*

*

高齢者における頭痛・ 神経痛診断の現状

平田 幸一*

星野 雄哉*

岩波 正興*

新島 悠子*

KEY WORD

2次性頭痛
側頭動脈炎
三叉神経痛
気分障害

POINT

- 高齢者では頭蓋内器質病変による2次性頭痛が若年者より多いため、直接生命に関わるような頭痛を見逃さないことである。
- 注意深い診察、頭部CT・MR検査などの画像診断を含めた迅速な診断が重要である。
- 片頭痛は高齢者においてもみられるが、症状が変容しており、緊張型頭痛との鑑別がより重要である。

0387-1088/07/500/論文/JCLS

はじめに

第一線の診療において頭痛は最も多い疾患の1つで、極めて重要な症状・疾患である。実際、世界保健機関(WHO)が世界神経学連盟と協力して行った神経疾患の診療実態に関する調査結果によると、プライマリーケアで多く遭遇する神経疾患は世界的に頭痛がトップ(73.5%)であり、わが国を含む西太平洋地区でも同じく頭痛(87.5%)がトップとなっている¹⁾。同様に頭痛は高齢者にとっても最も多い主訴の1つであり、65歳以上において約半数は頭痛をもつといわれている。すなわち、少子高齢化社会を迎えたわが国では、頭痛は最も一般的な症状・疾患としてさらに重要視されることになる。高齢者の頭痛の特徴として、若年性に比して硬膜下血腫、側頭動脈炎、脳腫瘍などの器質病変による2次性頭痛が多いことが挙げられる。したがって、

高齢者の頭痛の診療に当たっては、治療が遅れると不可逆性のものとなったり、直接生命に関わる可能性のある頭痛を見逃さないことが肝要である。

高齢者における1次性頭痛

高齢者では、片頭痛の数が減ることにより、相対的に緊張型頭痛が多い。また、群発頭痛は稀といってよい。

1. 片頭痛

1) 高齢者片頭痛の特徴

片頭痛は若年の疾患との認識があり、実際、Sakaiらの調査²⁾でも特に若年女性に多いことが報告されているが、高齢者においても数は減るもののみられることは事実である。Martinsら³⁾は、60~70歳の144名の片頭痛患者を対象として、20~40歳の対照との比較を行っている(表1)。その結果、片頭痛の頻度は両者に差はなかった。高齢者の片頭痛の特徴として、片

*ひらた こういち、ほしの ゆうや、いわなみ まさお
き、にいじま ゆうこ：獨協医科大学神経内科