

表1 片頭痛発作症状における高齢者と若年者の違い(文献3より作成)

	高齢者	若年者
片側性頭痛	少ない	多い
随伴症状 悪心・嘔吐と過敏症状	少ない	多い
顔面蒼白、回渴、食欲低下	多い	高齢に比べると少ない*

*子供や20歳代までは多い(筆者注)

側性でないこと、悪心・嘔吐や光・音過敏などの随伴症状の少ないことが挙げられた一方、顔面蒼白、口渇、そして食欲低下が多いことが報告されている。高齢者でも、片頭痛の治療方法に大きな変わりはなく、トリプタン製剤も若年者と同様に使用できるが、先にも述べたように、片頭痛のかたち自体が変容しているので、服薬タイミングなど、注意が必要である。

2) 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⁴⁾。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障害に關与することを示している⁵⁾。頭痛以外の更年期障害の症状が加わっていけば、予防療法として選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)を使用することも有用といわれている。

2. 緊張型頭痛

前述したように高齢者では、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。緊張型頭痛は、以前の分類では抑うつ性頭痛などと呼ばれていた時代もあり、老化に伴って生じる、種々の精神的変調は緊張型頭痛と似たよう

な頭痛症状を呈しやすい⁶⁾。実際、初老期うつ病などの感情障害に頭痛症状が非常に高い割合で認められることを指摘した報告も多く、このような場合の頭痛症状は、程度は軽くても繰り返し、時には心氣的に訴えられることが多く、鎮痛薬などの薬剤の過剰使用に至ることもあるので注意が必要である。不適切な治療が招いた医原病の1つでもある、2次性頭痛の薬物乱用頭痛(MOH)を中心とする難治性頭痛は、若年、壮年者のみならず、高齢者に多いことも注意が喚起されるべきことである。

治療としては、頭痛の程度が強い際には非ステロイド系抗炎症薬がやはり推奨されている。そして、特に慢性緊張型頭痛などでは、必要に応じ抗うつ薬や抗不安薬を単独使用あるいは併用するが、高齢者の場合はふらつきや転倒の原因とならないよう、少量からの投与を原則とする。非ステロイド系抗炎症薬と抗不安薬の併用は、若年かつ女性でこそ効果があると報告されている⁷⁾。

■ 高齢者における2次性頭痛

高齢者は、頭痛の訴えが強くないことが多く、その反面、慢性硬膜下血腫、脳梗塞、髄膜炎などの重大な身体疾患が隠れていることも少なくない。迅速な対応の必要な器質疾患への疑いを常にもち、診療するべきである。当然のことながらこのためには、頭痛専門医、神経内科、脳外科の専門医ではなくとも表2に示す所見に注意し診察する⁸⁾。これらの所見が認められた場合、至急専門医に相談・紹介した方がよい。

表2 所見をとるポイント

1) ハイタルサイン	体温	血圧	脈拍
2) 意識障害の有無と程度			
3) 髄膜刺激徴候の有無			
4) 神経局在徴候	片麻痺	構音障害	眼筋麻痺
5) 側頭動脈の蛇行	肥厚	圧痛	

1. 側頭動脈炎

60歳以上(50歳以上からあり得る)の高齢者に、今までなかった一側のこめかみを中心とした限局性拍動痛に、発熱、食不振、体重減少、全身倦怠感などの身体症状などが生じたら、これを考慮しなければならない。浅側頭動脈の結節、肥厚と拍動減少および頭皮の圧痛、発赤のほか腫脹咀嚼時の咬筋、側頭筋の痛みが、臨床診断のポイントとなる。検査所見として末梢白血球増多、著明な血沈亢進、CRP陽性がみられる。この疾患で最も注意しなければならないのは、同側眼が失明するおそれがあり、早期診断、ステロイド治療が必要である。

2. 脳梗塞・脳出血・くも膜下出血・硬膜下出血

初発症状として頭痛がみられる脳梗塞や脳出血は、小脳や後頭葉などの領域のことが多い。頭痛のみ、あるいは頭痛にふらつき、視野障害のみなどの例があることを知っておくべきであろう。くも膜下出血も、外来に歩いてくる患者もあり、またCTでは必ずしも明らかでない場合があることを銘記すべきであろう。

硬膜下出血は、しばしば緊張型様の頭痛を訴える。頭部外傷の既往があるとはいうが、高齢者はそれを、覚えていなかったり、実際、はっきりした既往のないことがあり、注意が必要である。

3. 急性緑内障

一側性で眼の奥の痛み、結膜充血、霧視などを認める。疑われた場合にはただちに眼科を受診させる。

4. 髄膜炎・脳膿瘍

細菌性髄膜炎は、一般に風邪として診療され

ていた患者が、治りが悪い、副鼻腔炎などの耳鼻科疾患を合併している場合で、頭痛が激しい場合注意が必要である。高齢者では肺炎球菌、大腸菌、結核菌などが問題となる。

脳膿瘍は発熱、亜急性に進行する頭痛、嘔吐、意識障害で発症する疾患で、片麻痺などの局所症状に加え、痙攣を生じることも稀ではない。髄膜炎でみられる髄膜刺激徴候(項部硬直、Kering徴候)は、膿瘍が脳室へ穿破しない限り、ほとんど認められない。膠原病関連疾患で、副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬を長期に内服している場合には、注意が必要である。やはり、中耳炎、副鼻腔炎からの直接波及による感染が多いが、先天性心疾患や、呼吸器感染症に伴う血行性伝播もある。

5. 副鼻腔炎

前頭洞炎では前頭部の圧迫感を生じ、篩骨洞炎は鼻根部の鈍痛を、上顎洞炎では上顎部の鈍痛を呈する。副鼻腔炎は、髄膜炎を発症する基盤となるばかりか、片頭痛と誤診される頻度が高いため、片頭痛様頭痛にも副鼻腔CTや頭部MRIが必要である。

6. 頭部神経痛および中枢性顔面痛

1) 三叉神経痛・後頭神経痛

頭痛の原因の1つに頭部神経痛がある。三叉神経痛は若年者の病気ではなく、60歳代をピークに50~70歳代に好発するのが本症である。1~2秒から長くても30秒程度の突き刺すような、切るような感じの痛みであり、食事や会話、顔を触ったり、物を食べたりして誘発されることが多い。痛みは一側の三叉神経領域に限られ、2,3枝に多い。カルバマゼピンが効果的である。

後頭部の痛みの原因となる神経痛には、大後頭神経のほか小後頭神経痛、後大耳介神経痛があるが、小後頭神経痛、大耳介神経痛は比較的少なく、大後頭神経痛が最も多い。また、有名な三叉神経痛と後頭神経痛の罹患数を比較すると、実は後頭神経痛の方がはるかに多い。やはり、カルバマゼピンが有効である。

■ おわりに

高齢者における頭痛・神経痛診断では器質病変による2次性頭痛が多く、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重要であると述べた。しかし、前述したようにもう1つの特徴は、頭痛にうつ症状、気分障害を伴うことが多いことである。うつ症状を合併すると発作頻度が多くなる。月7回以上の片頭痛、慢性緊張型頭痛経験者は老年期うつになりやすい⁹⁾。逆に、うつを合併している例では、頭痛の重症例が多くなるとの報告がある。また、高齢者では他の身体疾患を合併している例が多い。したがって、急性期治療薬に加え、SSRIなどの安全な抗うつ薬の併用が必要であろう。また、薬物療法だけでなく、心理学的なアプローチも必要なことがあり、特に難治性の場合、精神科や心療内科とリエゾンした治療も重要であろう。

文 献

- 1) World Health Organization and World Feder-

ation of Neurology. Atlas : country resources for neurological disorders 2004. Neurological disorders in primary care. Retrieved from the Internet : pp15-19.

- 2) Sakai F and Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 17 : 15-22, 1997.
- 3) Martins KM et al : Migraine in the elderly : a comparison with migraine in young adults. *Headache* 46 : 312-316, 2006.
- 4) 平田幸一ほか : 女性の頭痛とQOL. *総合臨床* 56 : 675-678, 2007.
- 5) 後山尚久 : 不定愁訴 片頭痛を中心に. *実験治療* 679 : 162-166, 2005.
- 6) 平田幸一 : 緊張型頭痛. *日本頭痛学会誌* 32 : 13-17, 2005.
- 7) Hirata K et al : Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. *Intern Med* 46 : 467-472, 2007.
- 8) 山田人志 : 高齢者の頭痛. *治療* 86 : 1509-1512, 2004.
- 9) Wang SJ et al : Comorbidity of headaches and depression in the elderly. *Pain* 82 : 239-243, 1999.

(執筆者連絡先) 平田幸一 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880 獨協医科大学神経内科

特集/よく診る頭痛と危険な頭痛

頭痛の薬物療法

平田 幸一 辰元 宗人 小川 知宏
中村 新 星野 雄哉

はじめに

第一線の診療において頭痛は最も多い疾患の一つで、きわめて重要な症状・疾患である。実際、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、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⁾。また、わが国で行われた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支障度の高い疾患である³⁾。その様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。

片頭痛の急性期治療薬として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、片頭痛患者に対する福音をもたらしたものとあってよい。

一方、緊張型頭痛が一次性頭痛のみならず全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。国際頭痛分類の第2版(ICHD-II)⁴⁾では頭痛の頻度が月あたり1回未満(<12日/年)の稀発型とより頻度が高く持続の長い(<15日/月)頻発型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

獨協医科大学神経内科

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、高度の障害を惹き起こす深刻な疾患であり、薬物を中心とした治療が必要となる。

さらに、1ヵ月に15日以上起こる片頭痛様頭痛、片頭痛様頭痛+緊張型頭痛様頭痛すなわち、一般にいう慢性連日性頭痛(CDH)の最も多い原因は、頭痛の急性期治療薬の乱用による薬物乱用頭痛(MOH)である。治療が結果として招いたこの頭痛は、不適切な治療が招いた医原病のひとつとしてわが国でも注目されつつある。

以上のように、頭痛薬物療法には頭痛の鑑別診断を踏まえた適切な方法をとる必要があり、本稿では患者満足のため薬物治療はどのように行うかにつき概説する。

I. 片頭痛

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1選択薬となっている⁵⁾。

なお、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²⁾。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ものはわずかに男子15.1%、女子15.0%であった⁶⁾。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。この事実は、片頭痛患者の継続受診率が10%にも満たないとの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⁷⁾。

1. 薬物によらないマネジメント

不規則な睡眠や過眠, 急激なストレス, 生理周期, 低血糖などによって影響がある。しかし, これを調整したり, 避けることができないからこそ頭痛が酷くなる人が来院するのである。したがって, その人に頭痛ダイアリーを配布記入してもらい, それを呈示しながら, オーダーメイドの対処法を一緒に考える必要がある。とくに生理の始まりや排卵日に片頭痛が多いことを実際に示せば, 患者さんも治療に協力的になる。もちろん, 赤ワインなどのアルコールやチョコレートやチーズなどの摂取は人により注意が必要であるし, 片頭痛発作は, 生活時間帯の問題や気圧, 天候にも左右されること, また週末の寝すぎが悪いことなど教えておくことは必要事項である。マネジメントの基本は, 一定の温度, 規則正しい食事, 過度のアルコールやカフェイン摂取を避ける, 睡眠時間を一定とするなど, 規則正しい, フラットな生活を守らせることにある (表1)。

表 1 片頭痛に対する非薬物アプローチ

誘因となる因子を確認し避ける
アルコール (赤ワインなど)
食事 (チョコレート, チーズなど)
空腹 (低血糖)
不規則な睡眠パターン
有機溶剤などの臭い
持続した努力
急激なストレス
ざらざら輝く光, 閃光
環境変更の試み
時間帯の変更
海拔の高い所
気圧の変化
天候の変化
生理周期との関係性を評価する

2. 薬物治療

1) 急性期治療薬

急性期の片頭痛診療は, 薬物治療のアプローチに従って行っていく (表2)⁸⁾。急性期の片頭痛薬物治療は, 片頭痛に特異的な治療薬であるトリプタン系薬剤, エルゴタミン製剤と非特異的な治療薬であるNSAIDsや制吐薬に分けられる (表3)⁹⁾。軽症かつ頻度が少ない場合に限って, NSAIDsを用いる。吐き気を伴う中等症以上の頭痛には, 経口トリプタンを使用する。吐き気か嘔吐があり, 重症な頭痛が月に2回以上ある重症には, 点鼻もしくは皮下注のトリプタンを試みる。支障度, 重症度, こじれ度がひどい場合は予防療法を考慮する。

① トリプタン系薬剤

トリプタン系薬剤はセロトニン5-HT_{1B/1D}受容体に選択的に作用し, 拡張した脳血管を収縮するのみならず, 神経ペプチドや血漿蛋白の漏出を抑制し神経原性の炎症を抑制すると考えられている。トリプタン系薬剤は, 選択的5-HT_{1B/1D}受容体作動薬で現在わが国では4種類がある。スマトリプタン (経口製剤, 皮下注製剤, 点鼻製剤), ゼルミトリプタン (経口製剤, 口腔内速溶錠), エレトリプタン (経口製剤), リザトリプタン (経口製剤, 口腔内崩壊錠) である (表4)。

投 与 法

中等度以上の片頭痛発作では, 禁忌となる状況がなければ経口トリプタンで開始する。トリプタンは, 初期には最盛期の片頭痛にも有効とされていたが, 早期服用 (発作開始30分以内) のほうが治療の効果がみられる。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¹⁰⁾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

表 2 片頭痛の薬物治療アプローチ (急性期)⁸⁾

	症 状	治 療
軽 症	時々ズキズキする頭痛 大きな機能障害はない	NSAIDs 経口トリプタン
中等症	中等か重症の頭痛 吐き気を伴う いくつかの機能障害がある	経口, 点鼻もしくは皮下注のトリプタン
重 症	重症な頭痛が月に2回以上ある 明らかな機能障害がある 吐き気か嘔吐がある	皮下注, 点鼻のトリプタン

表 3 片頭痛の急性期治療薬

薬 剤	商 品 名	使用量	1日最大投与量
5-HT ₁ 受容体作動薬			
経 口			
スマトリブタン	イミグラン®	50mg	200mg
ゾルミトリブタン*	ゾーミッグ®	2.5mg	10mg
エレトリブタン	レルボックス®	20mg	40mg
リザトリブタン**	マクサルト®	10mg	20mg
点 鼻			
スマトリブタン	イミグラン点鼻液®	20mg	40mg
皮下注			
スマトリブタン	イミグラン注®	3mg	2回
エルゴタミン製剤			
エルゴタミン配合	カフェルゴット®	1~2錠	6錠
NSAIDs			
アセトアミノフェン	カロナール®	400mg	
アスピリン	バファリン®	330mg	
制吐薬			
メトクロプラミド	プリンペラン®	10~20mg	
ドンペリドン	ナウゼリン®	30~60mg	

*口腔内速溶錠あり

**口腔内崩壊錠あり

表 4 経口トリブタンの薬理的比較

薬 剤	最高血中濃度 到達時間(hr)	半減期(hr)	服用2時間後の 頭痛の改善率(%)	
スマトリブタン	50mg	2~3	2.2	61
ゾルミトリブタン*	2.5mg	2	2.4	65
エレトリブタン	20mg	1	3.2	64
リザトリブタン**	10mg	1~2	1.6	45

*口腔内速溶錠あり

**口腔内崩壊錠あり

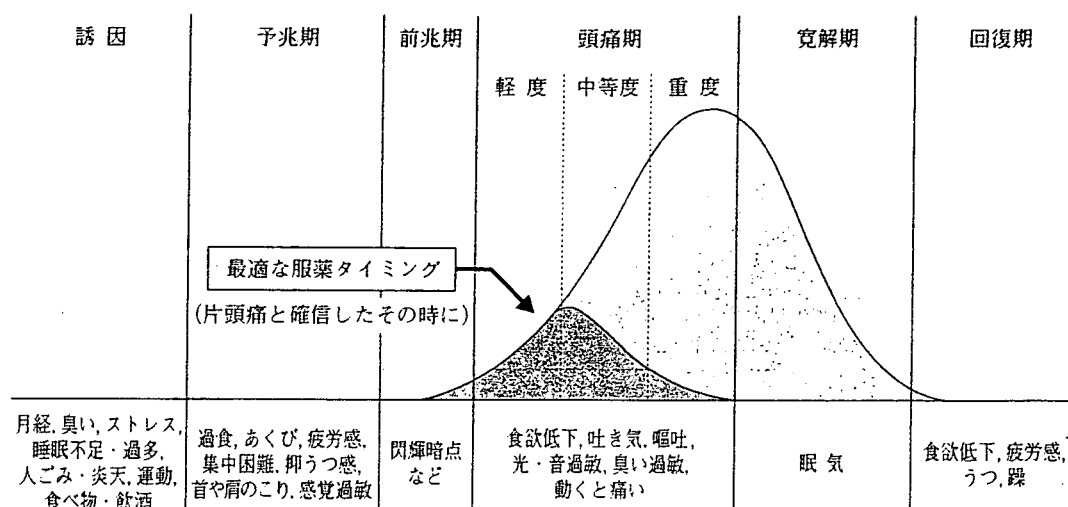
ことが示されている。一方、頭蓋内血管周囲の炎症が進んで痛みが激しく(重度)になってから服薬した有効性はわずか20%で、満足度も40%と適切に服薬指導を受けた患者のおおよそ半分に過ぎなかった。最盛期における効果が減弱する原因としては、アロディニア(異痛症)の発生が考えられている。アロディニアは、全ての知覚刺激が痛みとして感じてしまう、脳の過敏現象で、患者のQOLを著しく損なう。アロディニア片頭痛発作後まもなく(20分以内)形成されると報告されており¹¹⁾、この現象の対処法は、より早期の服薬が重要である¹²⁾(図1)。

剤形については、錠剤が標準である。皮下注は即効性があり有効率も高いが、わが国ではまだ自

己注射ができず使用が制限される。点鼻は吐き気や嘔吐がみられる患者には有用で比較的即効性もある。口腔内速溶・崩壊錠はどこでも水がなくても服用できるのが便利で服用タイミングを逸さないためには有用である。使用禁忌は、虚血性心疾患、脳血管障害の既往や末梢血管障害を有する場合などであるが、無症候性脳梗塞などでは、その投与が必要と考えられる場合もある。

副 作 用

副作用として頻度が多いものは、顔のほてり、体熱感、動悸、胸部不快感、咽頭灼熱感や異常感覚があり、どれも軽度で一過性で危険なものではない。しかし、使用する前に必ず患者に説明しておく必要がある。その他にめまい、倦怠感、血圧



・トリプタン系薬剤は、前兆期に服用しても効果はなく、頭痛発現中の服用で効果を示す
とくに軽度の時期（早期）に服用すると効果が高い

図 1

上昇, 胸内苦悶感, 息苦しさ, 頻脈, 徐脈などがある¹³⁾。

② エルゴタミン製剤

エルゴタミンは、交感神経作動性血管収縮作用により効果を有すると考えられていたが、セロトニン受容体 5-HT₁ への作動薬としての直接作用による血管収縮や神経原性炎症抑制作用による効果もある。現在では、エルゴタミン製剤は妊娠可能性のある患者に使用禁忌の問題もあり、トリプタン系薬剤が無効な場合など投与すべき患者は限られる。

投 与 法

発作時には、可能な限り早期に服用するのがよい。前兆のある発作のときには、トリプタン系薬剤と異なり、前兆の症状が出現したときに服用すると有効である。ただし、エルゴタミン製剤は、カフェインが含有されていることから薬物乱用頭痛を起こしやすいので注意が必要である。

使用禁忌の病態は、虚血性心疾患、脳血管障害の既往や末梢血管障害を有する患者などがある。さらにトリプタン系薬剤と異なる重要な点は、前述した催奇形性があり、コスト的に優位であるものの現在は非常に使いづらい薬剤となっている。

副 作 用

悪心、嘔吐、脱力感をきたすことが多いが、血管収縮による四肢末梢の冷感やチアノーゼもみられることがある。

③ 鎮痛薬および非ステロイド系消炎鎮痛薬

シクロオキシゲナーゼ阻害作用を有し、プロスタグランジン E₂ の産生を抑制することにより鎮痛効果をきたす。軽度の頭痛やトリプタン系薬剤やエルゴタミン製剤が使用できない患者に対して用いるが、トリプタン系薬剤の効果発現の遅さの補助薬として、同時投与が考慮されはじめている。特に、月経関連片頭痛ではトリプタン単独では効果が少ないことが多く、使用回数を制限したうえでの併用が重視されている。副作用として消化器症状があり、特に消化性潰瘍の既往のある場合には注意を要する。気管支喘息の患者では、アスピリン喘息の発症に注意する。

④ 制 吐 薬

メトクロプラミド、ドンペリドンなどの制吐薬は、悪心の改善作用のほかに消化管運動を高めて薬剤が小腸から吸収されるのを促進する作用、ドパミン系に作用して片頭痛の進行を抑制する効果もある。トリプタンなどの薬剤吸収速度を上げるため制吐薬の併用が有用である。

2) 予 防 薬

頭痛発作の頻度が増加してきている場合（月に5回以上）や発作の程度が重症で急性期の治療薬では効果が少ない場合、急性期の治療薬が副作用のため使用できない場合などに片頭痛予防薬の服用を検討する（表5）。治療薬の選択は、各薬剤の特徴、副作用などを検討してから用いる。予防

表 5 片頭痛の予防治療薬

薬 剤	商 品 名	使用量
カルシウム拮抗薬		
ロメリジン	ミグシス [®] , テラナス [®]	10mg/日
ベラパミル	ワソラン [®]	80~240mg/日
三環系抗うつ薬		
アミトリプチリン	トリプタノール [®]	10~30mg/日
β 遮断薬		
プロプラノロール	インデラル [®]	30~60mg/日
抗てんかん薬		
バルプロ酸	デバケン R [®]	200~1,000mg/日

薬の治療効果判定には最低2ヵ月以上の期間は必要であることを患者によく教育していく。また、予防効果はどの薬剤もそれほど高くはなく、頭痛頻度、程度を半分位まで落とせば充分という気持ちで使用する。

① カルシウム拮抗薬

現在保険適応が可能で使用されているのは、カルシウム拮抗薬であるロメリジンだけである。副作用はあまりないため使いやすい。ベラパミルも有効な薬剤であるが、Ⅱ度以上の房室ブロックや重篤な心不全には禁忌である。

② 抗うつ薬

アミトリプチリンの効果は高いが、副作用である口渇、眠気、めまいが多くみられるので使用にあたっては説明が必要である。慢性緊張型頭痛にも効果があり、臨床現場で使用しやすい。選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミン、パロキセチン、サートラリンを使用することもある。

③ 抗てんかん薬

抗てんかん薬ではバルプロ酸を用いることが多いが、副作用である肝機能障害、妊娠希望の女性には使用しづらい。これに比し、クロナゼパムは使い勝手がよく、筆者は0.5mg/日の眠前投与をししばしば行っている。

④ β 遮断薬

プロプラノロールは脳血管の拡張を抑制することにより片頭痛の予防効果を発揮するといわれており、有効性が認められている。

II. 緊張型頭痛

緊張型頭痛の数が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%

とも言われている。そして18~38%が1ヵ月に数回、10~25%が1週間に1回、そして慢性緊張型すなわち1ヵ月に15日以上TTHを呈するものは2~3%と言われている。頭痛専門外来など、専門機関には稀発型の方は、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である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、慢性緊張型の患者が多いことに気づく。実際この型は、治療に非常に反応を示さず、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ともなっていることが多い。すなわち、現在の診断基準でも慢性緊張型の位置づけは、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、後述する薬物乱用頭痛などが、厳密に規定されることとなっている。

1. 非薬物治療

古くから種々のものが試されてきたが、エビデンスが確立されたものは、鍼治療、レーザー鍼治療、physiotherapy などである¹⁴⁾。

2. 薬物治療

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において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。慢性期予防薬として確立されたエビデンスがあるのはアミトリプチリンなどの3環系抗うつ薬のみである¹⁴⁾。緊張型頭痛の治療として抗不安薬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われわれは、稀発・頻発型緊張型頭痛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($p < 0.05$)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、これを考慮したうえでの解釈が必要であるかもしれない。

Ⅲ. 難治性頭痛に対して

この多くは前述した薬物乱用頭痛(MOH)である。欧米では以前から注目されていたこの頭痛は、不適切な治療が招いた医原病のひとつとしてわが国でも注目されつつある。

この頭痛に対する治療はまず断薬であるが、この際の補助薬として、先に述べた片頭痛の予防的治療薬が必要となる。

薬物乱用頭痛は今述べたような過剰に使用された治療薬だけによるものではなく感受性のある患者の間の相互作用の結果である。薬物乱用になりやすい素因として、元来の精神疾患的傾向と薬物依存傾向を変容する前の片頭痛患者に見出している。このような片頭痛患者にはより注意深い治療計画の策定が必要であることを示したものと考えられる。

お わ り に

片頭痛の適切な治療法の基本は患者参加によるオーダーメイド治療である。患者さんの状況、そして各薬剤の長所、短所を知った上での戦略的薬

物療法が必要である。

文 献

- 1) World Health Organization and World Federation of Neurology. Atlas: country resources for neurological disorders 2004. Neurological disorders in primary care. Retrieved from the Internet. pp. 15-19.
- 2) Sakai, F., Igarashi, H.: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*, 17: 15-22, 1997.
- 3) Kelman, L.: Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache*, 46: 942-953, 2006.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*, 24(suppl)1: 1-150, 2004.
- 5) Lipton, R. B., Stewart, W. F., Stone, A. M. et al.: Stratified care vs step care strategies for migraine. The disability in strategies of care (DISC) study: A randomized trial. *JAMA*, 284: 2599-2605, 2000.
- 6) 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.
- 7) Takeshima, T., Ishizaki, K., Fukuhara, Y. et al.: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache*, 44: 8-19, 2004.
- 8) Nail, H. Raskin.: *Headache*. Harrison's principles of internal medicine, 16th ed., McGraw-Hill, New York, pp85-94, 2004.
- 9) 日本頭痛学会: 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院, 2006.
- 10) 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*, 93: 1859-1865, 2005.
- 11) Burstein, R., Cutrer, M. F., 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*, 123: 1703-1709, 2000.
- 12) Burstein, R., Collins, B., Jakubowski, M.: Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 55: 19-26, 2004.
- 13) Hirata, K.: Sumatriptan-induced chest symptoms in Japanese. *Intern Med*, 41: 599-600, 2002.
- 14) 平田幸一, 門脇太郎, 岡安美紀生: 緊張型頭痛 update. *神経内科*, 66: 230-236, 2007.
- 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*, 46: 467-472, 2007.

プライマリ・ケアにおける 片頭痛の診断・治療

～薬物治療の考え方と処方のポイント～

獨協医科大学神経内科

辰元宗人 (写真)、平田幸一



要約

片頭痛の診断基準は、国際頭痛学会により2004年に改訂された（日本語版も出されている）。その診断基準を用いて、きちんと片頭痛の診断を行う必要がある。

片頭痛の治療は、3つ（非薬物治療、急性期治療、予防療法）のアプローチに分けられる。非薬物治療とは、片頭痛の誘因となるさまざまな因子を避ける方法である。急性期治療は、頭痛が中等症以上で禁忌となる状況がなければトリプタン系薬剤を選択することが多い。

トリプタン系薬剤は、投与経路として経口（経口製剤、口腔内速溶・崩壊錠）、皮下注、点鼻の3つがあり、症状の程度に応じて使い分ける。1つのトリプタン系薬剤を用いて効果が少ない場合、診断の再考と共に種類や投与経路の変更を考慮する。

片頭痛発作の予防療法は、頻度、

程度や薬物乱用などを考慮し、患者に十分説明した上でロメリジン、プロプラノロール、バルプロ酸、アミトリプチリンなどを用いる。

片頭痛の病因・病態

片頭痛の病態生理は確定していないが、三叉神経血管系に加えて神経ペプチドが関与している報告が多数みられている。三叉神経血管系の機序は、何らかの刺激により血管に分布する三叉神経終末などが刺激され、神経ペプチドが放出されて血管拡張と神経原性炎症が惹起され、疼痛をきたすと考えられている。

神経ペプチドは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene related peptide）などが存在する。神経ペプチドの放出は、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体のなかの5-HT_{1D}受容体によって一部抑制を受ける。

片頭痛の治療薬であるトリプタン系薬剤は5-HT_{1B/1D}受容体の作動薬

で、三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体により神経ペプチドの放出を抑制し、脳内血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し血管を収縮させ、片頭痛に効果があると考えられている。

診断のポイント

頭痛の原因疾患は多いため、片頭痛と診断する前に危険な頭痛を除外する必要がある。生まれてはじめての頭痛、今までで一番痛みが強い頭痛、増悪する頭痛には特に注意をしなければならない。それらの頭痛の原因には、くも膜下出血や脳出血、脳動脈解離といった脳血管障害が含まれるからである。そういった場合には、神経学的所見とともに頭部CT、MRI、腰椎穿刺を検討し、状況により専門の施設に早急に移送すべきである。

急性の頭痛を除外してから、慢性頭痛の鑑別を行う。片頭痛の患者は、「仕事によるストレスや子育ての疲

れ」や「以前から市販薬を内服していても頭痛があまり良くなる」などの理由で外来を受診される場合が多い。受診年齢は、20～30代が多く、頭痛の発症時期は10代と答えることが多い。

10代の学生時期はストレスなど生活の制限が少ないため、頭痛によって生活に支障が起こることも少ない。しかし、上述したように仕事や子育てのような生活の変化により、頭痛のコントロールが不良となり受診のきっかけとなる。

診断にあたり、国際頭痛分類による片頭痛の診断基準を用いることは重要であるが、簡単に片頭痛が緊張型頭痛の鑑別を行うには、片頭痛スクリーナーの使用もお勧めする。日常的な動作によって頭痛がひどくなる、吐き気がする、光過敏、臭過敏の4項目の有無は、片頭痛の診断に有用である。

肩こりは片頭痛、緊張型頭痛ともにみられるが、肩こりがあるから緊張型頭痛と診断されている場合も未だにあるので注意が必要である。また、頭痛についてのプロスペクティブかつ時間的な情報を得るために、頭痛ダイアリーを初診のときにわたすとよい。

非薬物治療 (患者に対する生活指導)

不規則な睡眠や過眠、急激なストレス、生理周期、低血糖などによって影響がある。しかし、これを調整することや、避けることができない

■表1 片頭痛に対する非薬物アプローチ

●誘因となる因子を確認し避ける	●環境変更の試み
アルコール（赤ワインなど） 食事（チョコレート、チーズなど） 空腹（低血糖） 不規則な睡眠パターン 有機溶剤の臭い 持続した努力 急激なストレス ざらざら輝く光、閃光	時間帯の変更 海拔の高い所 気圧の変化 天候の変化
	●生理周期との関係性を評価する

(文献5)より)

■表2 片頭痛の薬物治療アプローチ（急性期）

	症 状	治 療
軽 症	時々ズキズキする頭痛	NSAIDs 経口トリプタン
	大きな機能障害はない	
中等症	中等か重症の頭痛	経口、点鼻のトリプタン
	吐き気を伴う	
	いくつかの機能障害がある	
重 症	重症な頭痛が月に3回以上ある	皮下注、点鼻のトリプタン
	明らかな機能障害がある	
	吐き気か嘔吐がある	

(文献5)より改変)

ため頭痛がひどくなり来院する。したがって、その患者の頭痛ダイアリーを呈示して、オーダーメイドの対処法を一緒に考える必要がある。

特に、生理の始まりや排卵日に片頭痛が多いことを実際に示せれば、患者も治療に協力的になる。もちろん、赤ワインなどのアルコールやチョコレートやチーズなどの摂取は人により注意が必要であるし、片頭痛発作は、生活時間帯の問題や気圧、天候にも左右されること、また週末の寝すぎが悪いことなど教えておくことは必要事項である(表1)。

発作時の治療

急性期の片頭痛診療は、薬物治療のアプローチに従って行っていく(表2)。

時々ズキズキする頭痛で軽症の場合には、NSAIDsもしくは経口トリプタンを用いる。吐き気を伴う中等症の頭痛には、経口、点鼻のトリプタンを使用する。吐き気か嘔吐があり、重症な頭痛が月に3回以上ある重症には、外来にて皮下注のトリプタンを試みるが、後述する予防療法も考えるべきであろう。

表3 片頭痛の急性期治療薬

薬剤	商品名	初回使用量	使用間隔	1日最大投与量
5-HT_{1B/1D}受容体作動薬				
●経口				
スマトリプタン	イミグラン®	50mg	2時間以上	200mg
ゾルミトリプタン	ゾーミッグ®	2.5mg	2時間以上	10mg
エレクトリプタン	レルボックス®	20mg	2時間以上	40mg
リザトリプタン	マクサルト®	10mg	2時間以上	20mg
●点鼻				
スマトリプタン	イミグラン点鼻液®	20mg	2時間以上	40mg
●皮下注				
スマトリプタン	イミグラン注®	3mg	1時間以上	6mg
エルゴタミン製剤				
エルゴタミン配合	カフェルゴット®	1-2錠	30分以内1錠追加	6錠(1週間10錠)
NSAIDs				
アセトアミノフェン	カロナール®	200mg	—	—
アスピリン	バファリン®	330mg	—	—
制吐薬				
メトクロプラミド	プリンペラン®	10mg	—	—
ドンペリドン	ナウゼリン®	10mg	—	—

急性期の薬物治療には、片頭痛に特異的な治療薬であるトリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤と非特異的治療薬であるNSAIDsや制吐薬に分けられる(表3)。

①トリプタン系薬剤

トリプタン系薬剤はセロトニン受容体の作動薬で、脳血管や三叉神経に多数存在する5-HT_{1B/1D}受容体を選択的に作用し、拡張した脳血管を収縮するのみならず、神経ペプチドや血漿蛋白の漏出を抑制し神経原性の炎症を抑制すると考えられている。

トリプタン系薬剤は、選択的5-HT_{1B/1D}受容体作動薬で現在わが国では4種類が使用できる。内容は、スマトリプタン(経口製剤、皮下注製剤、点鼻製剤)、ゾルミトリプタン(経口製剤、口腔内速溶錠)、エ

レクトリプタン(経口製剤)、リザトリプタン(経口製剤、口腔内崩壊錠)である。

各薬剤の薬理学的作用であるが、最高血中濃度到達時間はエレクトリプタンが最短で1時間であるが、服用2時間後の頭痛改善率では、ゾルミトリプタンが65%、エレクトリプタン64%、スマトリプタン61%と3剤では大きな差がみられない(表4)。

投与法

中等度以上の片頭痛発作では、禁忌となる状況がなければ経口トリプタンで開始する。前兆のときや発作がないときには、効果があまり期待できない。トリプタンは最盛期の片頭痛にも有効とされているが、早期服用(15分以内)のほうが治療の効果がみられる。

最盛期における有効率が低下する原因としては、アロディニア(異痛症)の発生が考えられている。アロディニアは、通常痛みを感じない程度の痛みでも痛みを感じる現象で、これがあるとトリプタンの有効率は低下する。

剤形については、錠剤が標準である。皮下注は即効性があり有効率も高いが、わが国ではまだ自己注射ができず使用が制限される。点鼻は吐き気や嘔吐がみられる患者には有用で比較的即効性もある。口腔内速溶・崩壊錠は、どこでも水がなくても服用できるのが便利で、服用タイミングを逸さないためには有用である。

使用禁忌の病態は、虚血性心疾患、脳血管障害の既往や末梢血管障害を有する場合などである。トリプタン使用中の妊娠はほぼ問題ないと考え

■表4 経口トリプタンの薬理学的比較

薬剤	最高血中濃度 到達時間 (hr)	半減期 (hr)	服用2時間後の 頭痛の改善率 (%)
スマトリプタン 50mg	2-3	2.2	61
ゾルミトリプタン 2.5mg	2	2.4	65
エレクトリプタン 20mg	1	3.2	64
リザトリプタン 10mg	1-2	1.6	45

(文献5)より

られているが、安全性が確立していないため、頭痛専門医でなければ使用は差し控えるのが無難であろう。授乳中の使用は、服用したトリプタンの母乳移行が24時間以降は皆無であることから、24時間後の授乳が推奨されている。

副作用

副作用として頻度が多いものは、顔のほてり、体熱感、動悸、胸部不快感、咽頭灼熱感や異常感覚だが、どれも軽度で一過性である。その他にめまい、倦怠感、血圧上昇、胸内苦悶感、息苦しさ、頻脈、徐脈などがある。

② エルゴタミン製剤

エルゴタミンは、交感神経作動性血管収縮作用により効果を有すると考えられていたが、セロトニン受容体5-HT₁への作動薬としての直接作用による血管収縮や神経原性炎症抑制作用による効果もある。

現在では、エルゴタミン製剤は妊娠可能性のある患者に使用禁忌の問題もあり、トリプタン系薬剤が無効な場合など投与すべき患者は限られる。

投与法

発作時には、可能な限り早期に服用するのがよい。前兆のある発作のときには、トリプタン系薬剤と異なり、前兆の症状が出現したときに服用すると有効である。ただし、エルゴタミン製剤は、カフェインが含有されていることから薬物乱用頭痛を起こしやすいので注意が必要である。

禁忌の病態は、虚血性心疾患、脳血管障害の既往や末梢血管障害を有する患者、妊娠中、授乳中などである。

副作用

悪心、嘔吐、脱力感をきたすことが多いが、血管収縮による四肢末梢の冷感やチアノーゼもみられることがある。

③ 鎮痛薬および

非ステロイド系消炎鎮痛薬

シクロオキシゲナーゼ阻害作用を有し、プロスタグランジンE₂の産生を抑制することにより鎮痛効果をきたす。キニン抑制作用もあり、片頭痛発作時の三叉神経終末の神経原性炎症を抑える目的で用いる。

軽度の頭痛やトリプタン系薬剤や

エルゴタミン製剤が使用できない患者に対して用いる。

投与法

軽い片頭痛発作や発症早期に服用すれば効果がみられる場合が多い。また、嘔気などで内服できない場合に非ステロイド系消炎鎮痛薬の坐薬は有用である。妊娠時には、比較的安全といわれているアセトアミノフェンを用いるとよい。

副作用

非ステロイド系消炎鎮痛薬はどの薬剤も消化器症状があり、特に消化性潰瘍の既往のある患者には注意を要する。気管支喘息の患者はアスピリン喘息の発症が約10%程度みられるため、使用にあたっては検討すべきである。

④ 制吐薬

メトクロプラミド、ドンペリドンなどの制吐薬は、悪心の改善作用のほかに消化管運動を高めて薬剤が小腸から吸収されるのを促進する作用、ドパミン系に作用して片頭痛の進行を抑制する効果もある。

投与法

発作治療薬（特にNSAIDs、エルゴタミン製剤）の薬剤吸収速度を上げるため、制吐薬を先に投与する。メトクロプラミドは注射薬、ドンペリドンは坐薬での使用も可能であるため、悪心、嘔吐により経口摂取が困難な場合には有用である。

■表5 片頭痛の予防治療薬

薬剤	商品名	使用量	
カルシウム拮抗薬	ロメリジン	ミグシス [®] 、テラナス [®]	10mg/日
	ベラパミル	ワソラン [®]	80-240mg/日
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン	トリプタノール [®]	10-30mg/日
β遮断薬	プロプラノロール	インデラル [®]	30-60mg/日
抗てんかん薬	バルプロ酸	デバケンR [®]	200-1,000mg/日

副作用

長期的な服用により、錐体外路症状、乳汁分泌などの症状を呈するが、短期的な副作用はあまりみられない。

予防治療

頭痛発作の頻度が増加してきている場合（月に6-8回以上）や、発作の程度が重症で急性期の治療薬では効果が少ない場合、急性期の治療薬が副作用のため使用できない場合などに片頭痛予防薬の服用を検討する（表5）。

治療薬の選択は、各薬剤の特徴、副作用などを検討してから用いる。予防薬の治療効果判定には、最低2カ月以上の期間は必要とする。予防療法の効果がみられれば、6-12カ月は継続し、その後、3-6カ月以上かけて漸減中止とする。また、予防効果はどの薬剤もそれほど高くはないことも知っておくべきである。

① カルシウム拮抗薬

現在、日本において片頭痛の予防薬で保険適応があるのは、カルシウム拮抗薬であるロメリジンだけであ

る。副作用はあまりないため使いやすいが、効果はあまり期待できない。ベラパミルは有効な薬剤であるが、Ⅱ度以上の房室ブロックや重篤な心不全には禁忌である。副作用として、心不全、房室ブロック、徐脈などがあり注意が必要である。

② β遮断薬

プロプラノロールは、脳血管の拡張を抑制することにより片頭痛の予防効果を発揮するといわれており、有効性が認められている。また、妊娠を希望する患者に予防薬を投与しなければならない場合の第一選択薬である。

③ 抗てんかん薬

抗てんかん薬ではバルプロ酸を用いることが多いが、副作用である肝機能障害などに注意しなければならないので、服用開始後の定期的な血液検査は必須である。また、催奇形性があるので、妊娠可能な女性の場合は十分な説明を要する。

④ 抗うつ薬

アミトリプチリンの効果は高いが、副作用である口渇、眠気、めま

いが多くみられるので使用にあたっては説明が必要である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミン、パロキセチンを使用することもある。

おわりに

外来に来られる患者は中等度以上の頭痛である場合が多いため、片頭痛の診断が的確になされ、トリプタン系薬剤を中心とした薬物療法が迅速に行われることが望ましい。

頭痛の治療に関しては、慢性頭痛治療ガイドラインおよび慢性頭痛の診療ガイドラインが示されているので、それぞれ日本神経学会、日本頭痛学会のホームページにアクセスし、参考にさせていただきたい。

文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia 24: 1-160, 2004
- 2) 国際頭痛分類 第2版 日本語版. 日本頭痛学会誌 31: 1-188, 2004
- 3) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会: 慢性頭痛治療ガイドライン. 臨床神経 42: 323-362, 2002
- 4) 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
- 5) Nail H Raskin: Headache. Harrison's principles of internal medicine, 16th ed by Dennis L Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S Fauci, et al. McGraw-Hill, New York, 2004 pp 85-94

辰元宗人（たつもと・むねと）

獨協医科大学神経内科講師

1995年獨協医科大学卒業。同大神経内科助手、脳神経疾患研究所附属総合南東北病院神経内科医員を経て、2007年より獨協医科大学神経内科講師。

日本神経学会専門医、日本内科学会認定医、日本頭痛学会評議員、ほか。

<解説>

慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について

竹島多賀夫¹⁾ 間中 信也²⁾ 五十嵐久佳³⁾ 平田 幸一⁴⁾
坂井 文彦⁵⁾ 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会

(日本頭痛学会誌, 34:192-193, 2007)

Key words: 慢性連日性頭痛, 鎮痛薬, 国際頭痛分類, 頭痛学会, MOH

国際頭痛学会は2004年にThe International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II)¹⁾として国際頭痛分類と診断基準第2版を公開した。同年、日本頭痛学会の新国際分類普及委員会と厚生労働科学研究班が中心となって、日本語版²⁾を作成し公開した。ICHD-IIの第1版からの重要な変更点のひとつが慢性片頭痛 (chronic migraine, CM) の導入とこれに連動する形での薬物乱用頭痛 (Medication overuse headache, MOH) の診断基準の採用であった。CMは薬物乱用が無いことが前提でありMOHの診断には乱用薬物の中止により頭痛が軽減することを確認することが要件となっている。

2006年6月に発刊された国際頭痛学会誌Cephalalgiaに国際頭痛学会頭痛分類委員会から、CMの概念を拡張する新しい基準がappendix (付録)として公表された³⁾。新しいCMの付録診断基準(表1)とMOHの付録基準(表2)が示されている。

CMの新付録基準のポイントは、トリプタンやエルゴタミ

ンが有効な症例は、現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくともよいとした点である。ただし、少なくとも過去には前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛を持っていることが必須である。これは、純粋な緊張型頭痛にトリプタンは無効であるが、片頭痛患者においては、彼らの緊張型頭痛の診断基準をみたす頭痛発作にもトリプタンがかなり有効であるとの研究成果なども論拠となっている。

MOHの新付録基準のポイントは薬物乱用があれば診断できることとし、中止による頭痛の改善を要件としなくなった点である。3ヵ月以上にわたる薬物乱用があつて、新たに頭痛が出現するか、元々の頭痛が著明に悪化した場合にMOHとする。

連日性の頭痛は頭痛診療上、重要な問題であり、しばしば治療に難渋する。ICHD-IIでは慢性連日性頭痛 (chronic daily headache, CDH)の用語および概念は採用されなかった。Silbersteinら⁴⁾が提唱しているCDHの概念は、反復性 (episodic) におこる片頭痛が慢性化する変容片頭痛と慢性緊張型

表1 慢性片頭痛の改訂基準

付録 A1.5.1 慢性片頭痛 (Appendix 1.5.1 Chronic migraine)

- A. 頭痛 (緊張型または片頭痛あるいはその両方) が月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて続く*
- B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準をみたす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者におこった頭痛。
- C. 少なくとも3ヵ月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が月に8日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある。
1. 以下のa~dのうちの少なくとも2つを満たす。
 - (a) 片側性
 - (b) 拍動性
 - (c) 痛みの程度は中程度または重度
 - (d) 日常的な動作 (歩行や階段昇降など) により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。そして、以下のaまたはbの少なくともひとつ。
 - (a) 悪心または嘔吐 (あるいはその両方)
 - (b) 光過敏および音過敏
 2. 上記C1の頭痛発作に進展することが推定される場合にトリプタン又はエルゴタミン製剤による治療により頭痛が軽減する。
- D. 薬物乱用が存在せず[†]、かつ、他の疾患によらない[‡]。

*頻繁におこる頭痛の特徴を明確にするためには、通常、少なくとも1ヶ月は日々の頭痛と随伴症状の性状を記録する頭痛ダイアリーをつける必要がある。ダイアリーのサンプルはWebから入手できる (<http://www.i-h-s.org>) (訳注:ダイアリーの日本語版サンプルは日本頭痛学会のWeb (<http://www.jhsnet.org>) から入手できる。)

[†]薬物乱用は8.2薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

[‡]病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5~12を否定できる。または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる。または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時間的に一致しない。

¹⁾鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科 (〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1)

²⁾温知会・間中病院

³⁾神奈川歯科大学附属横浜クリニック 内科学講座

⁴⁾獨協医科大学・神経内科

⁵⁾北里大学医学部・神経内科

表2 薬物乱用頭痛の改訂基準

付録 A8.2 薬物乱用頭痛の診断基準
(Appendix 8.2 Medication overuse headache Diagnostic criteria :)

- A. 頭痛は1ヵ月に15日以上存在する。
B. 8.2のサブフォームで規定される1種類以上の急性期・対症的治療薬を3ヵ月を超えて定期的に乱用している
1. 3ヵ月を超えて、定期的に1ヵ月に10日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している。
 2. 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて使用している。
- C. 頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している。

頭痛が主要なサブカテゴリで、その他、比較的稀であるが持続性片側頭痛と新規発症持続性連日性頭痛からなり、薬物乱用を伴うものと伴わないものにさらに細分されていた。CDHの用語はしばしば、CMや変容片頭痛とほぼ同義にも使用されてきた。SilbersteinのCDHの概念は日常臨床で広く使用されているが、メカニズムや頭痛発作のタイプを元に分類するICHD-IIの分類方針とはなじまない点があることも指摘されており、ICHD-IIでは前述のような基準が採択された。しかしながら、ICHD-IIの基準を実際に使用してみると、CMの診断基準を満たす患者はきわめて稀であり、慢性的な片頭痛様の頭痛でも、診断基準上は慢性緊張型頭痛と分類せざるをえないケースがあると思われる。またMOHは薬物乱用がある時点では「MOHの疑い」と診断し、中止により頭痛が改善してはじめてMOHと診断される。確定診断がなされた時点ではMOH自体は消失しているのに、「MOHに罹患していた患者」はいるが、「MOHに罹患している患者」はいないという奇異な状況があった。このような観点からこれまで多くの批判や議論がなされてきたわけであるが、これらをふまえて今回の付録基準が公開されたものである。なお、複数の急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛(#8.2.6)は乱用日数

の基準が15日であったものが、2005年の改訂⁵⁾で10日に変更されたが、2006年3月には訂正が掲載され(Cephalalgia 26(3), 360, 2006)15日と記されている。今回の付録基準でも15日と記載されている。

これらの新基準はICHD-IIの付録として追加されており、すなわちこれらは将来の科学的評価のために試験的に使用されるということを意味するが、薬剤の治験などの研究デザインに組み込んで使用することも可能であると推奨している。この付録診断基準の有用性が明確に示されれば、2010年頃に予定されているICHD-IIの改定版で正式な基準として採用されるものと考えられる。本邦の頭痛診療に携わる方々にとっても、CMとMOHの新しい付録基準の情報は重要かつ有用と思われここに解説した。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification Of Headache Disorders: 2nd Edition. Cephalalgia 24 (suppl 1): 1-160, 2004.
- 2) 国際頭痛分類第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 31: 13-188, 2004.
- 3) Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al.: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26: 742-746, 2006.
- 4) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M: Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. Neurology 47: 871-875, 1996.
- 5) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al.: The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)—revision of criteria for 8.2 Medication—overuse headache. Cephalalgia 25: 460-465, 2005.

New appendix criteria for chronic migraine and medication overuse headache: a commentary

Takao Takeshima¹⁾, Shinya Manaka²⁾, Hisaka Igarashi³⁾, Koichi Hirata⁴⁾, Fumihiko Sakai⁵⁾,
for Japanese Headache Society, ad hoc committee for ICHD-II

¹⁾Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine

²⁾Manaka Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Yokohama Medical and Dental Clinic, Kanagawa Dental College

⁴⁾Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine

⁵⁾Department of Neurology, Kitasato University

Key words: Chronic daily headache, analgesics, ICHD-II, Japanese Headache Society, MOH

コアカリ対応

よくわかる病態生理 8

神経疾患

監修 松尾 理 編集 前田正信

日本医事新報社

頭痛

(清水利彦・鈴木則宏)

- ② 頭痛の痛覚感受部位として頭蓋内血管および硬膜がある。
- ③ 片頭痛の病態は血管説、神経説、三叉神経血管説の3つの仮説で説明される。
- ④ 緊張型頭痛では頭頸筋群の緊張に加え、中枢性要素も関与する。
- ⑤ 群発頭痛では三叉神経節、翼口蓋神経節、視床下部などが病態に関与する。

頭痛の分類

頭痛の分類および診断は、現在、国際頭痛学会の頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition ; ICHD-II)に基づき行われている。ICHD-IIでは頭痛を①一次性頭痛、②二次性頭痛、③頭部神経痛および中枢性・一次性顔面痛の3部に分けている(表1-7)。一次性頭痛は慢性頭痛などとも呼ばれ、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む。二次性頭痛は器質的疾患に起因する頭痛群である。

頭痛の痛覚感受部位

脳実質は痛覚を感受しない。頭痛の主な痛覚感受部位として頭蓋内血管

表1-7 国際頭痛学会の頭痛分類

第1部：一次性頭痛(機能性頭痛)
1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
4. その他の一次性頭痛
第2部：二次性頭痛(症候性頭痛)
5. 頭頸部外傷による頭痛
6. 頭頸部血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. 物質またはその離脱による頭痛
9. 感染症による頭痛
10. ホメオスタシスの障害による頭痛
11. 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. 精神疾患による頭痛
第3部：頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛
13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛

(日本頭痛学会・厚生労働科学研究 共訳：国際頭痛分類 第2版 日本語版, 日本頭痛学会誌 31: 1, 2004)

表 1-8 頭蓋内の痛覚感受部位

1. 硬膜動脈
前硬膜動脈主幹部, 中硬膜動脈, 後硬膜動脈主幹部, 前・後篩骨動脈主幹部, 後頭動脈・椎骨動脈・上行咽頭動脈の硬膜枝主幹部
2. 硬膜その他
前頭蓋窩底部とくに嗅窩部, 蝶形骨縁・鞍背部・前床突起部, 後頭蓋窩底部
3. 頭蓋内静脈洞および流入静脈
上矢状静脈洞, 横静脈洞, 直静脈洞, 後頭静脈洞, 海綿静脈洞
4. 脳動静脈
内頸動脈, 中大脳動脈水平部 (M ₁ 部), 前大脳動脈 (A ₁ ~A ₃ 部), 椎骨動脈・後下小脳動脈, 橋動脈・内耳動脈, 中大脳静脈

(鈴木明宏: 頭痛の痛覚感受部位は, *Clinical Neuroscience* 15; 960-961, 1997, 一部改変)

および硬膜がある(表 1-8)。硬膜領域では硬膜のほか、硬膜動脈や静脈洞でも痛覚を感知する。軟膜およびクモ膜の中では、主に内頸動脈と Willis 動脈輪前半部の近傍で痛覚を感じるとされている。内頸動脈、中大脳動脈および前大脳動脈の近位部など脳底部の主幹動脈で痛みを感じるとともに、同側の眼周囲、前額、側頭部に疼痛が放散するが、脳表に分布する小動脈では痛覚を感知しない。椎骨脳底動脈、後下小脳動脈近位部も疼痛を感知するとともに、耳介後部から後頭部への放散痛が生じる。脳静脈では、中大脳静脈の海綿静脈洞付近で痛みを感じる。

このような頭蓋内の痛覚は、テント上では主に三叉神経が、テント下の硬膜、静脈洞、硬膜動脈では顔面神経、舌咽神経、迷走神経および上位頸髄神経が関与している。

二次性頭痛はこれらの部位に炎症などの化学的刺激や圧迫など物理的刺激が加わることで頭痛が誘発されると考えられている。

片頭痛の病態生理

前兆を伴う片頭痛では、その原因を頭蓋内血管の反応性の異常とする血管説がはじめに唱えられた。前兆期には脳血管が収縮し、その後さまざまな血管作動性物質の放出により血管が拡張し、血管に分布している痛覚神経が刺激され拍動性の頭痛が生ずるとするものである。

神経説は、動物実験において脳局所の神経細胞やグリア細胞の細胞膜に 30~60 秒の脱分極が生じ、その後 15~30 分間電氣的活動が抑制された状態が、約 2~3 mm/分の速さで周囲に伝播する spreading depression (拡張性抑制) という現象に基づくものである。前兆を伴う片頭痛患者の前兆期に

において後頭葉に始まった脳血流低下が徐々に前方へ移動する速度が spreading depression の伝播速度とほぼ等しいことから、閃輝性暗点などの前兆症状は血管反応性の異常によるものではなく、神経細胞の興奮性の異常によるものではないかと推測され、神経説が唱えられるようになった。

三叉神経血管説は、頭痛の病変部位を三叉神経および脳血管や硬膜血管周囲と考え、神経原性炎症により疼痛の原因を説明するものである。神経原性炎症は、硬膜の血管周囲の三叉神経の軸索に何らかの刺激が作用し、神経終末から血管反応性を有する神経ペプチドが放出されることで硬膜周囲の肥満細胞からの脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが生じ惹起されると考えられている。

片頭痛ではこれら3つの病態に加え、患者には発作が増強されやすくなるような交感神経系の機能低下や神経細胞機能の変調が存在し、頭痛の引き金となるような刺激が生じたとき健常者と異なる反応を示し、頭痛が生じる可能性が考えられている。これは一部の遺伝性片頭痛患者で Ca^{2+} チャネル異常による神経細胞機能の変調が存在することとも一致する。

片頭痛発作の引き金となる部位は片頭痛発作発生器 (migraine generator)

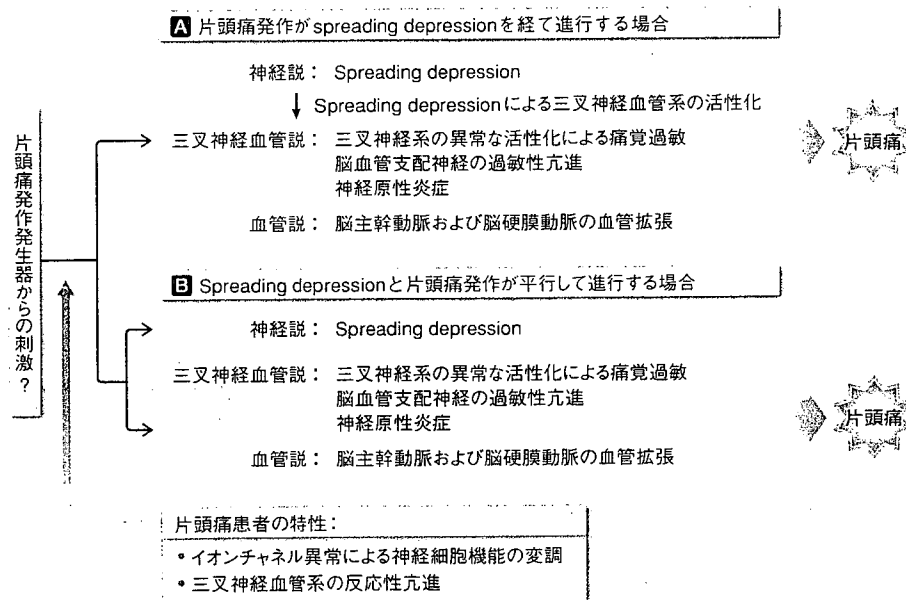


図1-27 片頭痛の病態生理

(清水利彦・鈴木則宏: 片頭痛の病態生理学. 医学のあゆみ 215: 1057-1062, 2005, 一部改変)