

中枢神経系では、cortical spreading depression や脳幹三叉神経核での *c-fos* 発現の抑制などに関係している可能性があり、このようにセロトニンは中枢および末梢神経系で片頭痛の病態に幅広く関与していると考えられている。今

後、セロトニンの片頭痛に対するさらなる機能が検討され、よりすぐれた片頭痛治療薬の開発がすすむことが期待される。

## 文献

- Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938 ; 39 : 737-63.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981 ; 9 : 344-52.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*. 1984 ; 16 : 157-68.
- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache : increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1961 ; 19 : 55-8.
- Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*. 1992 ; 72 : 165-229.
- Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999 ; 38 : 1083-152.
- 清水利彦, 鈴木則宏. 神経伝達物質. 山浦 晶, 河瀬 斌, 編. 脳神経外科学大系 1 神経科学. 中山書店 ; 2006. p.83-98.
- 下村登規夫, 村上文代, 猪川嗣朗. 片頭痛の病態と発症機序. *神経内科*. 1996 ; 45 : 95-101.
- Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain*. 1965 ; 88 : 997-1010.
- Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology*. 1960 ; 10 : 107-11.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990 ; 28 : 791-8.
- Bradley DP, Smith MI, Netsiri C, et al. Diffusion-weighted MRI used to detect in vivo modulation of cortical spreading depression : comparison of sumatriptan and tonabersat. *Exp Neurol*. 2001 ; 172 : 342-53.
- Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, et al. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*. 2006 ; 46 : 34-9.
- 清水利彦, 鈴木則宏. 片頭痛の病態生理学. *医学のあゆみ*. 2005 ; 215 : 1057-62.
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. GR 43175, a selective agonist for the 5-HT 1-like receptor in dog isolated saphenous vein. *Br J Pharmacol*. 1988 ; 94 : 1123-32.
- 清水利彦, 鈴木則宏. トリプタンの使用法. *カレントセラピー*. 2004 ; 22 : 1006-13.

## 女性外来診療マニュアル

D. 症状・症候から診断・治療へー I. 婦人科編ー

### 11. 片頭痛

*Migraine*

柴田 護 鈴木 則宏\*

SHIBATA Manoru

SUZUKI Norihiro

永 井 書 店

## 女性外来診療マニュアル

### D. 症状・症候から診断・治療へー I. 婦人科編ー

## 11. 片頭痛

*Migraine*

柴田 護 鈴木 則宏\*  
SHIBATA Mamoru SUZUKI Norihiro

国立病院機構東京医療センター神経内科  
\*慶應義塾大学神経内科学教室 教授

key words 片頭痛, エストロゲン, トリプタン, 月経時片頭痛, 国際頭痛分類第2版

- 1) 片頭痛は女性に多く, 典型的には片側性の拍動性頭痛を呈し, 光過敏や悪心などの随伴症状を認める。
- 2) 片頭痛の診断は国際頭痛学会頭痛分類第2版の診断基準に基づいて行われるが, 頭部CTやMRIによる器質的疾患の除外が重要である。
- 3) 片頭痛の急性期治療の主役はトリプタンである。
- 4) 月経に関連した片頭痛ではエストロゲン血中濃度の低下によって発作が誘発される。
- 5) 妊娠中や授乳中の発作に対してトリプタンが必要となる場合は, 原則としてスマトリプタンを使用する。

### ■ 片頭痛診療の実際

#### 1. 症候と診断

典型的な片頭痛発作時の頭痛は, 片側性の拍動性頭痛で, 日常的な動作によって増悪を認め, 悪心・嘔吐を伴う。光・音・臭いに敏感になり, そのような刺激を避けようとする。頭痛は, 4~72時間続く。これに, 前兆(aura)とよばれる一過性の(60分以内)神経刺激症状あるいは脱落症状が, 頭痛発作に先行あるいは同時に起きてくる場合は前兆のある片頭痛(migraine with aura:MWA)と呼ばれ, 前兆を欠くものは, 前兆のない片頭痛(migraine without aura:MOW)と呼ばれている。

前兆としては, 同名性に視野の一部がチカチカする現象(閃輝暗点)が最も多い。また, 前兆に先立って, 気分や食欲の変調といったような自律神経異常を思わせる症状が認められることがあり, 予兆症状(premonitory symptoms)と呼ばれる。

注意しなければいけないことは, 片頭痛様の頭痛は脳腫瘍などの頭蓋内器質的疾患によっても引き起こされうることから, 片頭痛の診断には頭部CTやMRIによるそれら疾患の除外が必須である。

表1に国際頭痛学会頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders; 2nd edition)の片頭痛の診断基準<sup>1)</sup>を示す。また, 片頭痛スクリーナー(表2)が開発されており, その簡便さから一般医家に有用と思われる。診断感度と特異性は, それぞれ74.0%と85.4%であり, 診断的中率は91.2%である。片頭痛発作の誘因には, ストレス・睡眠不足および過多・月経などがある。

#### 2. 病態生理<sup>2)3)</sup>

正確にはわかっていないが, 頭痛そのものの発現には三叉神経(とくに眼神経)の作用が重要であり, 痛覚伝達機構の活性化あるいは脱抑制が片頭痛の背景にあると考えられている。頭蓋内血管

表1 国際頭痛学会国際頭痛分類第2版による、前兆のない片頭痛と前兆のない片頭痛の診断基準（日本頭痛学会訳）  
注については省略。

<p><b>1. 1 「前兆のない片頭痛」</b></p> <p>以前に使用された用語： 普通型片頭痛 (common migraine)、単純片側頭痛 (hemicrania simplex)。</p> <p>解説： 頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4～72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で、中等度～重度の強さであり、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う。</p> <p>診断基準： A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある B. 頭痛の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合） C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす 1. 片側性 2. 拍動性 3. 中等度～重度の頭痛 4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）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 D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす 1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方） 2. 光過敏および音過敏 E. その他の疾患によらない</p>	<p><b>1. 2. 1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの</b></p> <p>解説： 典型的な前兆には視覚症状、感覚症状、言語症状がある。徐々に進展し、1時間以上持続することはない。前兆には陽性徴候および陰性徴候が混在し、完全に可逆性であり、1. 1 「前兆のない片頭痛」の基準を満たす頭痛を伴う。</p> <p>診断基準： A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない 1. 陽性徴候（例えばきらきらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状 2. 陽性徴候（チクチク感）および・または陰性徴候（感覚鈍麻）を含む完全可逆性の感覚症状 3. 完全可逆性の失語性言語障害 C. 少なくとも以下の2項目を満たす 1. 同名性の視覚症状（注1）または片側性の感覚症状（あるいはその両方） 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内 D. 1. 1 「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる E. その他の疾患によらない</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

表2 片頭痛スクリーナー

過去3カ月間にあった頭痛について、下記の4項目をお聞き下さい。

歩行や階段の昇降など日常的な動作によって頭痛がひどくなることや、あるいは

① 動くよりじっとしている方が楽だったことはどれくらいありましたか？  
□なかった □まれ □ときどき □半分以上

頭痛に伴って吐き気がしたり又は胃がムカムカすることが

② どれくらいありましたか？  
□なかった □まれ □ときどき □半分以上

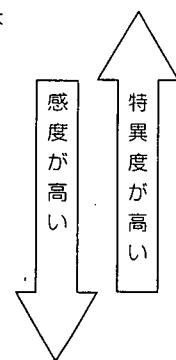
頭痛に伴ってふだんは気にならない程度の光がまぶしく感じる事が

③ どれくらいありましたか？  
□なかった □まれ □ときどき □半分以上

頭痛に伴って臭いが嫌だと感じる事が、

④ どれくらいありましたか？  
□なかった □まれ □ときどき □半分以上

4項目のうち2項目以上で「ときどき」又は「半分以上」と回答した場合の頭痛は、片頭痛の可能性が高い。（片頭痛の確定診断は、国際頭痛学会の診断基準による）



に三叉神経終末が分布しており、頭蓋内血管周囲三叉神経線維—三叉神経節—三叉神経脊髄路核は一つのシステムと捉えられて三叉神経血管系 (tri-

geminovascular system) と呼ばれている。

三叉神経終末における代表的な神経伝達物質は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) とサ

ブスタンス P であり、これらが放出された後に脳硬膜血管周囲に惹起される無菌性炎症 (neurogenic inflammation) が頭痛発生に関与するという考えもあるが、片頭痛患者で実証されていない。ただし、CGRP は片頭痛発作中に頸静脈血でその濃度上昇が認められており、CGRP 受容体拮抗薬に片頭痛発作に対する頓挫作用が認められたことから重要な分子であると認識されている。片頭痛発作中に三叉神経血管系は過敏な状態になっており、通常では痛みと感しない血管拍動が痛みとして感知されるようになる。この現象は感作 (sensitization) と呼ばれ、これに対応した臨床所見としてアロディニア (allodynia) と呼ばれる痛覚過敏状態が三叉神経支配領域や上位頸髄神経支配領域に片頭痛発作に伴って観察される。

感作は、セロトニン (5-HT) 受容体 (5-HT<sub>1B/1D</sub>) の変調や、TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1) ・カンナビノイド受容体 ・オピオイド受容体の作用などさまざまな要因によって成立していると考えられている。また、中心灰白質 (periaqueductal gray : PAG) ・縫線核 ・青斑核などは痛覚受容に重要な働きをしているが、近年 PET や functional MRI による研究からこれらの部位の片頭痛病態における役割が脚光を浴びている。

一方、前兆を説明する現象として、大脳皮質を 2 ~ 3 mm/分の速さで伝播するニューロンとグリア細胞の一過性の脱分極とその後の電氣的抑制状態である cortical spreading depression (CSD) がほぼ確実視されている。実際の患者では、PET

や functional MRI を用いて、CSD に随伴して起きる血流変化として確認されている。また、まれではあるが、片麻痺を前兆として起こす家族性の疾患があり、家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine) と呼ばれている。その一部の責任遺伝子はカルシウム・チャンネル (CACNA1A)、ナトリウム・チャンネル (SCN1A)、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (ATP1A2) であることが解明されたことから、片頭痛の根本的な病態はイオン動態異常 (ionopathy) ではないかと考えられている。

### 3. 治療

#### 1) 急性期治療

中心的な治療薬は、トリプタンと呼ばれる薬物で、本邦ではスマトリプタン (イミグラン) ・ゾルミトリプタン (ゾーミグ) ・エレトリプタン (レルパックス) ・リザトリプタン (マクサルト) の 4 剤が使用できる (表 3)。痛みが起きてから使用するが、前述のアロディニアが発現する前に服用することが望ましい。スマトリプタンにのみ注射薬と点鼻薬がある。薬効機序としては、5-HT<sub>1B</sub> 受容体刺激による頭蓋内血管収縮や、5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体を介した三叉神経終末からのニューロペプチド放出阻害や脳幹レベルでの痛覚伝達抑制作用があげられる。

軽症例では、アセトアミノフェンや非ステロイド系解熱鎮痛薬 (NSAIDs) であるアスピリン ・ナプロキセン ・イブプロフェンなどが用いられる。悪心に対しては、鎮吐薬メトクロプラミドやドンペリドンを使用する。トリプタンの出現以降、エ

表 3 本邦で使用可能なトリプタンの比較

製剤名	剤形	初回投与量 (最大量)	追加 投与量	追加 使用間隔	Tmax	2 時間後の頭痛改善率 (投与量)
スマトリプタン (イミグラン)	内服	50 (100) mg	50mg	2 時間	1.8-2.0時間	60.6% (50mg)
	注射	3mg	3mg	1 時間	0.21時間	83.3% (3mg)
	点鼻	20mg	20mg	2 時間	1.3時間	63% (20mg)
ゾルミトリプタン (ゾーミグ)	内服	2.5 (5) mg	2.5mg	2 時間	3.00時間	62% (2.5mg)
	口腔内即溶錠 (RM)	2.5 (5) mg	2.5mg	2 時間	2.98時間	63% (2.5mg)
エレトリプタン (レルパックス)	内服	20 (40) mg	20mg	2 時間	1.0-1.2時間	64% (20mg) , 67% (40mg)
リザトリプタン (マクサルト)	内服	10mg	10mg	2 時間	0.8時間	59.4% (10mg)
	口腔内崩壊錠 (RPD)	10mg	10mg	2 時間	1.3時間	80% (10mg)

ルゴタミン製剤はあまり使われなくなった。急性期治療薬を過剰に用いると、薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache) が引き起こされる可能性もあるため注意が必要である。

## 2) 予防治療

中等度以上の発作が月に2回以上ある場合は、片頭痛予防薬の使用を考慮する。本邦では、ロメリジン (テラナスあるいはミグシス) が第一選択薬である。そのほか、 $\beta$ 遮断薬プロプラノロールや抗てんかん薬バルプロ酸が用いられる。

## ■ 片頭痛とエストロゲンとの関連

疫学的な研究から、10代以降の年齢層において片頭痛の頻度は女性が男性を上回ることが明らかにされており<sup>1)</sup>、生涯を通じた片頭痛頻度は、女性では男性の約3倍 (女性25%・男性8%) であることも知られている。さらに、女性における片頭痛頻度の高さは初経後～閉経前において顕著であることは、エストロゲンの影響が大きいことを示唆している。エストロゲン補充療法や経口避妊薬が、片頭痛の頻度に影響を与えることも、それを裏付ける。エストロゲン受容体である  $ER\alpha$  および  $ER\beta$  は脳内に広く分布する<sup>5)-7)</sup>。

前述のように、片頭痛発現には5-HT系の変調が重要と考えられているが、サルを用いた動物実験の結果からエストロゲンは5-HTの産生を亢進させ、5-HTの代謝酵素であるモノアミン・オキシダーゼ (MAO) の発現を低下させるため、脳内の5-HTを上昇させることが知られている<sup>8)</sup>。このこと自体が片頭痛を引き起こすとは考えにくい。月経周期によってエストロゲン濃度が変化するのに伴って脳内5-HT濃度も変動することが考えられるため、片頭痛発生に影響を与えている可能性がある。また、エストロゲンが三叉神経核ニューロンに与える影響については、卵巣切除ラットにおいて、ニトログリセリン (三叉神経系での痛覚伝達を促進) 投与後のCGRP放出をエストロゲンが抑制することが示されている<sup>9)</sup>。それ

を裏付けるように、培養三叉神経ニューロンを用いたマイクロアレイの実験結果では、CGRP放出に促進的な作用をするブラディキニンB2受容体とインターロイキン-1 $\beta$ 受容体1 (IL-1R1) の発現をエストロゲンが低下させている<sup>10)</sup>。

このような所見から、エストロゲン濃度の変動は、三叉神経終末でのCGRP放出に大きな影響を与えることが示唆される。さらに、性周期によってガラニン (galanin) やニューロペプチド-Y (neuropeptide Y) といった痛覚と関連のある神経ペプチドの発現がマウスの三叉神経節ニューロンで大きく変動することや、やはり痛覚と関連の深い細胞内シグナル伝達系 ERK (extracellular signal-regulated kinase) をエストロゲンが活性化させるといった事象も報告されている<sup>11)</sup>。

また、エストロゲンは前述のCSD発生に対して促進的に働くという証拠が出てきているため<sup>12)</sup>、片頭痛の前兆の発生率を増加させている可能性もある。また、 $ER\alpha$ ・ $ER\beta$  はPAGや縫線核に存在することから、痛覚感受性の調節に関するエストロゲンの役割にも興味を持たれている。以上をまとめると、エストロゲンの基礎値が高いことが片頭痛素因となったり、痛覚の感受性を亢進させていると考えられ、月経周期に伴うエストロゲン濃度変動が5-HTやCGRP系の変調を介して片頭痛発生の引き金となっていることが、女性において片頭痛の多い原因と推察される。

## ■ 純粋月経時片頭痛 (pure menstrual migraine) と月経関連片頭痛 (menstrually related migraine)

これらは、片頭痛のサブフォームであり、国際頭痛学会による診断基準を表4に示す。原則としてMOWであり、通常の片頭痛発作に比べて重症で悪心・嘔吐症状が強い傾向がある。純粋月経時片頭痛は、月経前後のみにそのような発作を認め、月経関連片頭痛では月経時以外にも発作を認める。発作は月経開始日±2日に集中する。これらの片頭痛は、月経との時間的關係からエストロゲンの低下によって誘発されていることが考えられてい

たが、最近 MacGregor らは、38例の規則正しい月経周期を有する純粋月経時片頭痛および月経関連片頭痛患者において、片頭痛発作と尿中エストロン-3-グルクロニド (estrone-3-glucuronide)・プレグナンジオール-3-グルクロニド (pregnanediol-3-glucuronide)・FSH・LHの各濃度との関連を連

表4 月経に関連した片頭痛の診断基準 (日本頭痛学会訳)

<b>A 1. 1 片頭痛</b>	
<b>A 1. 1. 1 前兆のない純粋月経時片頭痛</b>	
診断基準:	
A:	月経のある女性にみられる片頭痛発作で、1. 1 「前兆のない片頭痛」の基準を満たす
B:	発作は月経(注1)開始日 (Day 1) ± 2日 (すなわち月経開始2日前から3日目まで) (注2)のみに生じ、月経周期3回中2回以上で認め、月経周期中のその他の時期には認めない。
<b>A 1. 1. 2 前兆のない月経関連片頭痛</b>	
診断基準:	
A:	月経のある女性にみられる片頭痛発作で、1. 1 「前兆のない片頭痛」の基準を満たす
B:	発作は月経(注1)開始日 (Day 1) ± 2日 (すなわち月経開始2日前から3日目まで) (注2)に生じ、月経周期3回中2回以上で認め、月経周期中のその他の時期にも認める。

注1: 本分類の目的上、正常月経周期、または混合ホルモン経口避妊薬および周期的ホルモン補充療法の場合のように外因的プロゲステゲン使用中によって生じる子宮内膜出血を月経とする。

注2: 月経初日をDay 1とし、その前日をDay - 1とする。Day 0はない。

日検討し、月経前から起こるエストロン-3-グルクロニドの低下が片頭痛発作頻度上昇と相関することを実証している (図1)<sup>13)</sup>。

治療としては、月経開始前からのNSAIDs (ナプロキセンなど) やトリプタンの予防的投与を行う。また、発作時にトリプタンを使用するのが一般的であるが、治療抵抗例が少なくない。そのような場合はエストロゲン投与が考慮されるが、血中濃度変動の少ない経皮エストラジオール製剤が好ましいとされる。

### ■ 妊娠と片頭痛

妊娠によって、片頭痛発作は一般に減少する。Sancesらの報告<sup>14)</sup>では、片頭痛が消失あるいは減少(3カ月間の発作回数が50%以下に減少)する可能性が、妊娠第1期で57.4%、第2期で83.0%、第3期で87.2%と妊娠時期が進むにつれて大きくなることを報告している。妊娠によって増悪する症例は4~8%存在するが、MWAの症例に多い。妊娠時期に発作が残存する場合の治療であるが、できればラクセーションなどの非薬物療法で対処する。妊娠中の薬物使用の安全性は表5の通りである。アセトアミノフェンは安全に使用

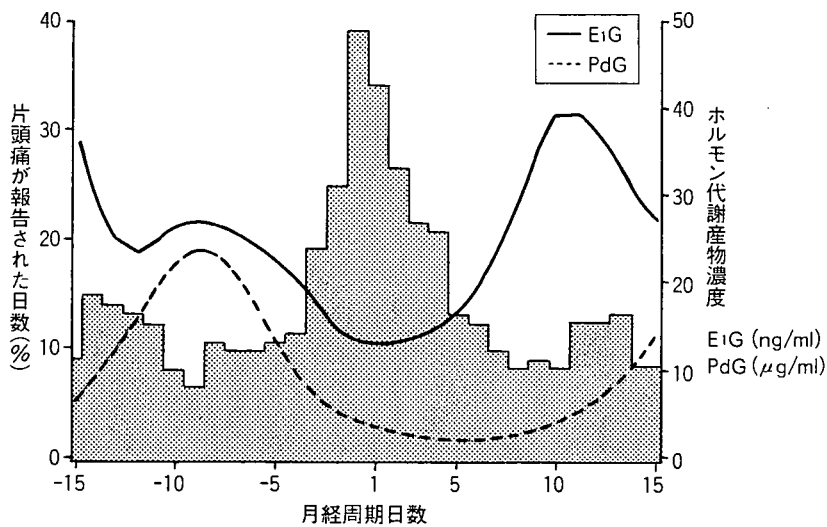


図1 月経周期における片頭痛の発生率・尿中エストロン-3-グルクロニド (E1G) とプレグナンジオール-3-グルクロニド (PdG) の関係。38人の女性から得た120回の月経周期を検討。(文献13より改変)

表5 本邦で使用される片頭痛治療薬の妊娠・授乳中における安全性

薬剤名	妊娠中の安全性 (FDA)	授乳中の安全性 (AAP)
アスピリン	C <sup>a</sup>	要慎重
アセトアミノフェン	B	使用可
カフェイン	B	使用可
イブプロフェン	B <sup>a</sup>	使用可
インドメタシン	B <sup>a</sup>	使用可
ナプロキセン	B <sup>a</sup>	使用可
メトクロプラミド	B	懸念あり
バルプロ酸	D	使用可
アミトリプテン	D	懸念あり
フルオキセチン	B	要慎重
パロキセチン	C	懸念あり
プロプラノロール	C	使用可
ベラパミル	C	使用可
トリプタン	C	スマトリプタンのみ使用可
エルゴタミン	X	禁忌

<sup>a</sup>もし妊娠第3期以降であればD

FDA: Food and Drug Agency

AAP: American Academy of Pediatrics

#### 米国 FDA 基準

カテゴリー	米国 FDA 基準
A	ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で、胎児の危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。 動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用（または出生数の低下）が証明されているが、ヒトでの妊娠期3カ月の対照試験では実証されていない。またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。
B	動物生殖試験では、胎児に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。 ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。
C	ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されるもの（例えば、生命の危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がなく、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合）。
D	動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。 ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。
X	

できる。トリプタンの安全性は確立されておらずカテゴリーCに属するが、スマトリプタンに関しては、早産や低体重児となるリスクがやや高くなるものの、胎児への影響はそれほど大きくないと

認識されている<sup>15)</sup>。エルゴタミン製剤は禁忌である。

予防薬は原則として用いないが、どうしても使用しなければならぬ場合はプロプラノロールが



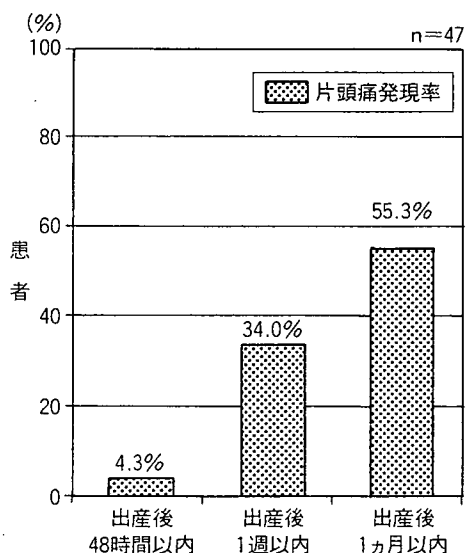


図2 出産後の片頭痛発現率 (文献14より改変)

安全とされる。なお、出産後は片頭痛の再発率が高まる (図2)。授乳中の治療では、アセトアミノフェンを用いるのが安全である。また、スマトリブタンについては投与8時間後には乳汁への分泌が少なくなることを考慮し、搾乳などの対策を講じながら用いる。

### ■ 閉経と片頭痛

Granello によると経口避妊薬使用が片頭痛を増悪させる確率は24.1%である<sup>16)</sup>。また、片頭痛は、若年女性 (45歳以下) において虚血性脳血管障害の危険因子であり (オッズ比1.9~4.3)、特にMWAにおいて顕著である。経口避妊薬自体にも、虚血性脳血管障害のリスクを上昇させる作用

があり、エストラジオール50 $\mu$ g以上の高容量を使用した場合の非使用者に対する相対リスクは4.1に達する。40歳以上・高血圧・喫煙歴などの因子が加わるとリスクはさらに増加する。なお、プロゲステロンのみを含む経口避妊薬は、虚血性脳血管障害のリスクを上昇させない。以上のことから、片頭痛患者に経口避妊薬を処方する場合は、上記のリスク要因を考慮して適応を決定し、プロゲステロンのみを含む製剤を選択するのが適切であろう。

### ■ 閉経と片頭痛

月経時片頭痛患者では、閉経前後に症状増悪を認めることがある。しかし、ほとんどの片頭痛患者では、閉経後に症状は改善をみる。この時期に問題になるのは、ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) が施行された場合に、片頭痛にどのような変化が生じるかということである。Muellerらは、120例の片頭痛患者においてHRTの影響を検討しているが、22.5%において片頭痛は増悪したが、77.5%では不変あるいは軽快をみた<sup>17)</sup>。増悪した患者には、過去に妊娠に伴って片頭痛症状が軽減した者が多く含まれていた。HRTに関しては、静脈血栓症を含む虚血性脳血管障害のリスクを高めるという報告もあるが、片頭痛は閉経後の年齢では危険因子とはならない。したがって、片頭痛患者だからという理由でHRTを控える必要はないと考えられている。HRTを行う場合は、経口よりも経皮投与の方が片頭痛を悪化させる率が少ないと報告されている。

### 文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalalgia 24: S1-160, 2004.
- 2) Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Moskowitz MA: New insights into migraine pathophysiology. Curr Opin Neurol 19: 294-298, 2006.
- 3) Bergerot A, Holland PR, Akerman S et al: Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder. Eur J Neurosci 24: 1517-1534, 2006.
- 4) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 17: 15-22, 1997.
- 5) 清水利彦: 片頭痛に性差があるのはなぜでしょうか? Clinical Neuroscience 24(10): 1183, 2006.
- 6) Martin TM, Behbehani M: Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis-Part I. Headache 46: 3-23, 2006.
- 7) Martin TM, Behbehani M: Ovarian hormones and

- migraine headache : Understanding mechanisms and pathogenesis-Part II. *Headache* 46 : 365-386, 2006.
- 8) Smith LJ, Henderson JA, Abell CW et al : Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the Raphe region of Macaques. *Neuropsychopharmacology* 29 : 2035-2045, 2004.
  - 9) Pardutz A, Multon S, Malgrange B et al : Effect of systemic nitroglycerin on CGRP and 5-HT afferents to rat caudal spinal trigeminal nucleus and its modulation by estrogen. *Eur J Neurosci* 15 : 1803-1809, 2002.
  - 10) Puri V, Puri S, Svojanovsky SR et al : Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture : implications for hormonal effects on migraine. *Cephalalgia* 26 : 33-42, 2005.
  - 11) Puri V, Cui L, Liverman CS et al : Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 39 : 409-417, 2005.
  - 12) Sachs M, Pape H-C, Speckmann E-J et al : The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissue. doi : 10.1016/j.nbd.2006.08.013
  - 13) MacGregor EA, Frith A, Ellis J et al : Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 67 : 2154-2158, 2006.
  - 14) Sances G, Granella F, Nappi RE et al : Course of migraine during pregnancy and postpartum : a prospective study. *Cephalalgia* 23 : 197-205, 2003.
  - 15) Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT et al : Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 40 : 20-24, 2000.
  - 16) Granella F, Sances G, Zanferrari C et al : Migraine without aura and retrospective life events : a clinical epidemiologic study in 1300 women. *Headache* 33 : 385-389, 1993.
  - 17) Mueller L : Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache* 40 : 189-193, 2000.

特集：高齢者の痛み①—頭痛・神経痛を中心に—

高齢者によくみられる頭痛と神経痛  
—その特徴と治療の要点—

## 4) 片頭痛

小堺 有史 鈴木 則宏

株式会社 ライフ・サイエンス

## 特集

## 高齢者の痛み①—頭痛・神経痛を中心に—

## 4

## 高齢者によくみられる頭痛と神経痛 —その特徴と治療の要点—

### 4) 片頭痛

小塚 有史\* 鈴木 則宏\*

## KEY WORD

片頭痛  
高齢者  
慢性連日性頭痛  
二次性頭痛  
心血管障害

## POINT

- 高齢者の片頭痛は稀である。したがって高齢発症の片頭痛の診断の際には、常に二次性頭痛の可能性を考えることが大事である。
- 高齢者の片頭痛の症状は非典型的であることが多くなるため、診断に注意が必要である。
- 高齢者の片頭痛の治療に当たっては、高齢者の特徴を踏まえた治療が必要になる。

0387-1088/07/4500/論文/JCLS

#### はじめに

高齢者の頭痛に占める片頭痛の割合は低い。しかしながら、高齢者人口が年々増加している近年において、片頭痛に苦しむ高齢者の絶対数も増加している。また、高齢者の片頭痛は症状が非典型的であるため診断に苦慮することが多く、また、治療に当たっても注意する点が多い。本総説では、高齢者の片頭痛の疫学、臨床症状の特徴、治療に当たっての注意点について述べる。

いると考えられている。片頭痛は10~30歳代女性に好発する良性頭痛であり、片側性、拍動性であることが多く、持続時間は4~72時間程度である。しばしば閃輝暗点などの前兆、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などの随伴症状を伴う。緊張、空腹、月経、食品などで増悪することがある。診断は、国際頭痛学会の国際頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> ed : ICHD-II)の診断基準に準拠して行う。

#### 片頭痛一般について

片頭痛は一次性頭痛の代表的疾患である。日本人における片頭痛の有病率は8.4%<sup>1)</sup>であり、日本において800万人を超える患者が罹患して

#### 高齢者の片頭痛の頻度

片頭痛の予後に関しては、年齢を経るとともに改善する傾向にあるため<sup>2,3)</sup>、高齢者の片頭痛の有病率は減少することが知られている。高齢者の一次性頭痛は緊張型頭痛が多くを占め、片頭痛は比較的稀である。わが国における全国規模の疫学調査<sup>1)</sup>では、片頭痛の有病率は8.4%で、男性が3.6%、女性が12.9%と、女性が

\*こさかい ありふみ, すずき のりひろ: 慶應義塾大学 医学部神経内科

男性の3.6倍であり、年代別には男性では20歳代、女性では30歳代が最も多く、その後徐々に減少傾向を示した(図1)。他の報告では、男女比は若・中年者が1:3であるのに対して閉経後の世代では1:2となり、男性の比率が増えるといわれている<sup>4)</sup>。

発症時期に関しては、片頭痛患者の多くは20歳代までの間に罹患し、発症のピークは男性で12歳前後、女性で15歳前後といわれている<sup>5)</sup>。高齢になるに従って片頭痛の有病率は減少するが、50歳を超えてから片頭痛を発症することも決して稀ではない。女性の片頭痛患者のうち、19%が50歳を超えてから発症したとしている報告もある<sup>6)</sup>。しかしながら、60歳を超えてから片頭痛を発症するのは稀であるとされている<sup>7,8)</sup>。

## □ 高齢者の片頭痛の症状の特徴と診断の注意点

高齢化とともに片頭痛の病像は典型的でなくなることが多くなるため、診断に注意が必要になる。高齢者の片頭痛の特徴として、頭痛が軽くなり、左右差や拍動性といった特徴や随伴症状もはっきりしなくなってくる傾向があり、ICHD-IIの診断基準に合わない患者がでてくる。また頭痛は持続性になり、慢性連日性頭痛の様相を呈してくることもある<sup>9)</sup>。Bigalらの大規模スタディ<sup>10)</sup>では、70歳以上の片頭痛患者は18~29歳の片頭痛患者に比べて、片側性である患者が54% vs 60.3%(オッズ比0.78)、拍動性である患者が65.7% vs 83.1%(オッズ比0.37)、片頭痛が重症である患者が63% vs 78.3%(オッズ比0.47)、体動で悪化する患者が36.0% vs 57.9%(オッズ比0.41)と少なくなるという結果が出た。また随伴症状については、光過敏が74.1% vs 78.7%(オッズ比0.75)、聴覚過敏が67.6% vs 76.9%(オッズ比0.62)と減少するが、前兆を伴う患者は41.0% vs 13.2%(オッズ比4.64)と、逆に増加するという結果になった。また、月に10~14日発作が起こる患者は41.0% vs 12.5%(オッズ比4.8)と増加した。

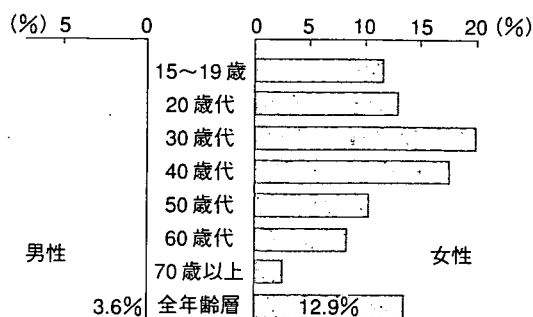


図1 片頭痛の有病率(文献1より改変引用)

このように高齢者の片頭痛は症状が典型的でなくなることが多くなり、しばしば診断が難しくなる。また、前述のように60歳を超えてから片頭痛を発症することは稀であり、したがって60歳を超えてから発症する片頭痛様の頭痛については他の頭痛、特に二次性の頭痛である可能性を強く疑わなければならない<sup>11)</sup>。鑑別すべき二次性頭痛としては、慢性硬膜下血腫、巨細胞性動脈炎、くも膜下出血、脳腫瘍、ホメオスターシスの障害による頭痛(低酸素、高炭酸ガス、透析、高血圧、甲状腺機能低下)、急性緑内障などによる頭痛などがある。また、高齢者に投与されているニトログリセリン、エストロゲンなどでは片頭痛様の頭痛を引き起こすことがある。高齢者の二次性頭痛には、生命の危険に関わる頭痛も存在するため注意が必要である。

## □ 高齢者の片頭痛の治療

片頭痛の治療としては、急性期の治療としてはトリプタン、エルゴタミンなどの特異的治療、鎮痛薬、制吐薬などの非特異的治療、予防のための治療として、カルシウム拮抗薬、β遮断薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体阻害薬などがある。

高齢者では生理学的、病理学的に変化を伴うため、治療薬の選択に注意が必要になる。特に虚血性心疾患、脳血管障害など血管系の合併症を持ち合わせている頻度が高くなり、治療方針

に影響が出る。また、頭痛の程度が軽減するため、若年者では効果がないことの多いアセトアミノフェン、NSAIDsの効果がしばしばみられるようになる。高齢者の片頭痛に対する治療の注意点を以下に述べる。

### 1. 急性期の治療

エルゴタミン製剤は受容体選択性が低く、このため副作用が出やすい。冠動脈疾患、脳血管障害、末梢血管障害による閉塞性血管疾患、重症の高血圧の患者への投与は禁忌である。高齢者へのエルゴタミン製剤の使用は避けるべきである。トリプタン製剤に関しては、虚血性心疾患、脳血管障害、重症の高血圧などがある場合の投与は禁忌となっているものの、高齢者に対しては心血管系の問題がなければ一般的には使用されている<sup>12,13)</sup>。しかしながら、最近行われた大規模スタディでは、虚血性心疾患や様々な動脈硬化の危険因子をもっている高齢者においても、トリプタン製剤の使用で脳梗塞、虚血性心疾患、死亡率などの増加はなかったと報告されている<sup>14)</sup>。NSAIDsに関しては、服用による消化管出血、穿孔が増加し、内服による腎機能障害の危険が多くなるので注意を要する。

高齢者では片頭痛の重症度が低くなり、一般的な鎮痛薬も効果が出るようになってくるため、Haanらは、高齢者の急性期治療において、第一選択はアセトアミノフェン、第二選択はトリプタン製剤を使用することを推奨している<sup>15)</sup>。

### 2. 予防のための治療

高齢者の片頭痛の予防薬としてはカルシウム拮抗薬、特に脳血管選択性が高くエビデンスの多い塩酸ロメリジンは、高齢者でも安全に使うことができる。また、ACE阻害薬であるリシノプリル、ARBであるカンデサルタンも片頭痛の予防に有効であることがわかっている。ACE阻害薬、ARBは副作用が少なく忍容性に優れた薬剤であるが、高齢者では腎機能障害を伴っていることが多く、投与に注意が必要である。三環系抗うつ薬、β遮断薬は、高齢者において薬の血中濃度や代謝物の濃度が高くなるこ

とが多いため<sup>16)</sup>、それぞれ抗コリン性副作用、不整脈などの副作用が起きやすくなり<sup>16,17)</sup>、使用は制限される。バルプロ酸も高齢者では肝臓の体積減少、肝血流量の低下のため、肝機能障害、骨髄抑制などの副作用が出やすいので使用に注意が必要である。

### おわりに

高齢者の片頭痛は症状が非典型的であることがあり、診断には注意が必要となる。また、治療を行う際には高齢者の生理学的、病理学的な特徴を踏まえた薬剤の選択が必要である。

### 文 献

- 1) Sakai F et al : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 17(1) : 15-22, 1997.
- 2) Monastero R et al : Prognosis of migraine headaches in adolescents : a 10-year follow-up study. *Neurology* 67(8) : 1353-1356, 2006.
- 3) Lyngberg AC et al : Prognosis of migraine and tension-type headache : a population-based follow-up study. *Neurology* 65(4) : 580-585, 2005.
- 4) Lisotto C et al : Headache in the elderly : a clinical study. *J Headache and Pain* 5 : 36-41, 2004.
- 5) Goadsby PJ et al : Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med* 346(4) : 257-270, 2002.
- 6) Rasmussen BK et al : Migraine with aura and migraine without aura : an epidemiological study. *Cephalalgia* 12 : 221-228, 1992.
- 7) Pascual J et al : Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 1255-1257, 1994.
- 8) Bruining K : New onset migraine in the elderly. *Headache* 42 : 946-947, 2002.
- 9) Bigal ME et al : Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. *Neurology* 65 : 1556-1561, 2005.
- 10) Bigal ME et al : Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 67(2) : 246-251, 2006.
- 11) Biondi DM et al : Geriatric headache. How to make the diagnosis and manage the pain. *Geriatrics* 55 : 40-50, 2000.

- 12) Gladstone JP et al : Migraine in special populations. Treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med* 115 : 39-50, 2004.
- 13) Landy SH et al : Migraine treatment throughout the lifecycle. *Expert Rev Neurotherapeutics* 5 : 343-353, 2005.
- 14) Hall GC et al : Triptans in migraine. The risk of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 62 : 563-568, 2004.
- 15) Haan J et al : Migraine in the elderly : a review. *Cephalalgia* 27(2) : 97-106, 2007.
- 16) Chutka DS et al : Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 79 : 122-139, 2004.
- 17) McLean AJ et al : Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 56 : 163-184, 2004.

---

(執筆者連絡先) 小堺有史 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部神経内科

# Medical Practice

2007 vol. 24 no. 8 別冊

実地医家のための神経疾患の薬物治療へのアプローチ  
その2

## 頭痛

基本的分類に基づいた治療薬の使いかた

柴田 護・鈴木則宏

東京 文光堂 本郷



# 実地医家のための神経疾患の薬物治療へのアプローチ その2

## 頭痛

### 基本的分類に基づいた治療薬の使いかた

柴田 護・鈴木則宏\*

国立病院機構東京医療センター神経内科・\*慶應義塾大学医学部神経内科/しばた・まもる すずき・のりひろ

#### はじめに

現在、頭痛疾患の分類は国際頭痛分類第2版 (The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition: ICHD-II) に準拠して行われている(表1)。この分類は頭痛を大きく機能性疾患(一次性)と器質性(二次性)に分類し、それぞれをさらに細分化している。本稿では、機能性頭痛の治療を中心に述べるが、そもそも機能性頭痛の診断は器質性疾患の除外の上に成り立っているため、後者の鑑別診断における重要なポイント

についても解説する。

#### 片頭痛

##### 1. 診断

典型的な片頭痛は、片側性の拍動性頭痛で悪心・嘔吐や光・音過敏を伴う。頭痛に先行して、一過性(原則として1時間以内)の閃輝暗点や感覚障害などの神経学的症状がみられるものを前兆のある片頭痛 migraine with aura (MWA) と呼び、それを欠くものは前兆のない片頭痛 migraine without aura (MOA) と呼ばれる。ICHD-

表1 国際頭痛分類第2版 (The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition: ICHD-II)

第1部：一次性頭痛(機能性頭痛)(the primary headache)
1. 片頭痛(migraine)
2. 緊張型頭痛(tension-type headache)
3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛(cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias)
4. その他の一次性頭痛(other primary headache)
第2部：二次性頭痛(症候性頭痛)(the secondary headaches)
5. 頭頸部外傷による頭痛(headache attributed to head and/or neck trauma)
6. 頭頸部血管障害による頭痛(headache attributed to cranial or cervical vascular disorder)
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛(headache attributed to non-vascular intracranial disorder)
8. 物質またはその離脱による頭痛(headache attributed to a substance or its withdrawal)
9. 感染症による頭痛(headache attributed to infection)
10. ホメオスタシスの障害による頭痛(headache attributed to disorder of homeostasis)
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(headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures)
12. 精神疾患による頭痛(headache attributed to psychiatric disorder)
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(cranial neuralgias, central and primary facial pain and disorder headaches)
13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛(cranial neuralgias and central causes of facial pain)

- 片頭痛の診断においては内頸動脈解離などの器質性疾患の除外が重要である。
- 中等度以上の片頭痛発作に対してはトリプタンの有効性が確立している。
- トリプタンの服用は頭痛開始早期に行われることがのぞましい。

IIの片頭痛の診断基準を表2に示すが、確定診断には複数回の頭痛発作の確認と器質性疾患の除外が必要である。鑑別すべき器質性疾患としては、内頸動脈解離・動静脈奇形(AVM)・Willis動脈輪付近の動脈瘤からのminor leak・脳腫瘍が重要である。第三脳室のコロイド嚢胞は間欠的に閉塞性水頭症を起し、片頭痛発作様の症状を呈する。まれに、CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy)やミトコンドリア脳筋症であるMELAS(mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)の部分症状として片頭痛が認められることがある。

## 2. 治療

### a. 急性期治療

軽度の発作では、アセトアミノフェン(300 mg)やNSAIDsで対処可能である。NSAIDsの中では、アスピリン(660 mg)・イブプロフェン(200 mg)・ナプロキセン(300 mg)が片頭痛治療薬としてエビデンス・レベルが高い。悪心・嘔吐の抑制にはメトクロプラミドを併用すると効果的である(5 mg)。市販の解熱鎮痛薬は、無水カフェインやプロムワレリル尿素などとの複合薬になっていることが多いので使用させないほうが好ましい。

中等度以上の発作では、セロトニン受容体5-HT<sub>1B/1D</sub>作動薬であるトリプタンが用いられる。現在本邦では4種類のトリプタンが使用可能であ

る(表3)。スマトリプタンがその原型であり、経口薬のほか点鼻や注射薬(皮下注)があるため消化器症状が強くて経口投与困難な患者や即効性を期待したい場面でも有用である。また、安全性に関するデータが蓄積されているので、妊娠や授乳中の患者にも使用が許容されている。その一方で、生物学的利用率の低さや中枢の受容体に作用できないといった短所もある。第二世代トリプタンであるゾルミトリプタン・エレトリプタン・リザトリプタンはそれらの点が改善されている(表3)。

さらに、エレトリプタンとリザトリプタンはスマトリプタンより薬効がすぐれていることが、直接比較によって証明されている。しかしながら、これまでトリプタンを用いたことのない片頭痛患者を前にしてまずどのトリプタンを選択すべきかに関しては明確な答えがない。血管収縮作用があるので虚血性心疾患の既往のある患者に用いてはならず、肝臓で代謝されるため重症肝障害の患者にも禁忌である。また、前兆として運動麻痺や眼球運動障害を呈する症例ではそれらの症状を増悪させる可能性があるため用いない。投与のタイミングが早いほど有効率が高い。一部の患者では、頭痛とともに三叉神経や上部頸髄神経の支配領域に痛覚過敏(allodynia:アロディニア)が出現するが、それが起こらない段階で投与することが望ましい。MWAでは前兆が終わってから服用する。経口薬とスマトリプタン点鼻の場合は、追加投与は2時間後以降に行うが、トリプタンの種類

表2 ICHD-IIによる片頭痛の診断基準(日本頭痛学会, 訳)

1. 「前兆のない片頭痛」の診断基準

1.1 「前兆のない片頭痛」の診断基準

- A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は4～72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
  - 1. 片側性
  - 2. 拍動性
  - 3. 中等度～重度の頭痛
  - 4. 日常的な動作(歩行や階段昇降などの)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
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
  - 1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
  - 2. 光過敏および音過敏
- E. その他の疾患によらない

2. 典型的な前兆に片頭痛を伴う片頭痛の診断基準

1.2 「前兆のある片頭痛」の診断基準

- A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
  - B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
  - C. その他の疾患によらない
- 1.2.1 「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準  
(1.2 「前兆のある片頭痛」の診断基準を満たすことが前提)
- A. B～Dを満たす頭痛発作が2回以上ある
  - B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
    - 1. 陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
    - 2. 陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
    - 3. 完全可逆性の失語性言語障害
  - C. 少なくとも以下の2項目を満たす
    - 1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
    - 2. 少なくとも一つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
    - 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
  - D. 1.1 「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
  - E. その他の疾患によらない

- トリプタンを処方する際には最大1日投与量などの情報を患者によく説明する。
- トリプタンが十分な効果を示さない場合には他のトリプタンへの変更を考慮する。

表3 トリプタンの薬理学的性質の比較

薬剤名	剤形	Tmax (h)	半減期 (T <sub>1/2</sub> ) (h)	生物学的利用率	血液脳関門通過	代謝産物の活性
スマトリプタン	注射	0.21	1.46		—	—
	点鼻	1.30	1.87		—	—
	錠剤	1.8	2.4	14%	—	—
ゾルミトリプタン	錠剤	3.00	2.4	39%	+	+
	口腔内速溶錠	2.98	2.9	38%	+	+
エレトリプタン	錠剤	1.0	3.2	36.4%	+	+
リザトリプタン	錠剤	0.8	2.3	45%	+	+
	口腔内崩壊錠	1.0	1.6	48%	+	+

(文献5)より)

表4 トリプタンの種類と投与量・薬効比較

薬剤名	剤形	初回投与量 (最大量) (mg)	追加投与量 (mg)	追加使用 間隔 (h)	最大1日 投与量 (mg)	2時間後の頭痛改善率 (% (投与量 : mg))
スマトリプタン	内服	50 (100)	50	2	200	60.6 (50)
	注射	3	3	1	6	83.3 (3)
	点鼻	20	20	2	40	63 (20)
ゾルミトリプタン	内服	2.5 (5)	2.5	2	10	62 (2.5)
	口腔内速溶錠	2.5 (5)	2.5	2	10	63 (2.5)
エレトリプタン	内服	20 (40)	20	2	40	64 (20)、67 (40)
リザトリプタン	内服	10	10	2	20	59.4 (10)
	口腔内崩壊錠	10	10	2	20	80 (10)

(文献5)より)

によって1日最大投与量が異なるので注意が必要である(表4)。スマトリプタン皮下注は1時間以上の間隔をあけて1日2回まで投与可能である。ゾルミトリプタン口腔内速溶錠とリザトリプタン口腔内崩壊錠は水なしで服用できる利点がある。経口薬の場合は、投与約30分後から効果が現れ

る。最も遭遇する副作用はめまいや胸部不快感である。あるトリプタンを用いて奏効しない場合には、他のトリプタンに変更すると有効な場合がある。

エルゴタミン製剤としては、カフェインとの合剤であるカフェルゴット®1錠(エルゴタミン1