

- 中等度以上の片頭痛発作が月に2回以上ある場合は発作予防薬の投与を考慮する。
- トリプタンを含む急性期頭痛薬の乱用による薬物乱用頭痛の発生に注意する。

mg, カフェイン 100 mg)の経口投与が用いられるが、トリプタンが奏効しない症例などに適応が限られている。30～60分ごとに追加投与が可能で1日6錠まで使用可である。服用タイミングは、頭痛が起こる直前(患者は予兆症状から認識できることが多い)である。常用量の経口投与では脳血流に有意な影響を与えないことから、前兆のある場合にも使用できる。悪心などの副作用が強いことに加えて耐性が生じやすいため1日使用したら3日は投与を控えるなどして連用を避ける。また、エルゴタミン製剤使用後24時間以内にはトリプタンを用いてはならない。

b. 発作予防薬

発作が月に2回以上あると適応が考慮される。急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活に支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合は発作予防薬の適応がある。本邦では、塩酸ロメリジン(1回5 mg, 1日2回)のみが保険適用の承認を得ているが、表5に示すようにアミトリプチリン・バルプロ酸・プロプラノロールはエビデンス・レベルが高いため実際には使用されている。ただし、リザトリプタンとプロプラノロールは薬物相互作用の関係から併用しない。近年高血圧治療の主役となっているアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)にも有効性が確認されており、カンデサルタン4 mg(朝食後)やバルサルタン40 mg(朝食後)といった低用量で有意な血圧低下なしに抗片頭痛作用を示す。前兆として運動

麻痺を呈する片麻痺性片頭痛 hemiplegic migraine では、しばしば前兆が遷延するため発作予防薬投与が望ましいが、この場合はベラパミルのエビデンス・レベルが高い。生理に関連した片頭痛では、生理開始数日前からトリプタンの予防投与を行うと有効である。

c. 片頭痛発作重積 status migrainosus

通常の治療がなされたにもかかわらず日常生活に支障をきたす発作が72時間以上続いた状態である。くも膜下出血や動脈解離などの器質性疾患について十分な検索を行う。静脈ルートを確認して、メトクロプラミド(10 mg)あるいはプロクロルペラジン(5～10 mg)で鎮吐・鎮静をはかりながらスマトリプタン皮下注射を行う。それでも不応の場合はドロペリドール(2.5 mg)筋注やデキサメタゾン(4～10 mg)静注を試みる。

d. 慢性片頭痛への対処

反復発作性の片頭痛から、月に15日以上(緊張型頭痛が混在しても可)の頭痛を3ヵ月以上にわたって呈するようになった状態でMWOの患者に多い。まず、薬物乱用がないかを確認する。あまり知られていないが、片頭痛や緊張型頭痛の患者が急性期頭痛薬を乱用すると薬物乱用頭痛と呼ばれる難治性の慢性頭痛が生じる。ICHD-IIの最新版診断基準を表6に示す。これを満たせば、乱用薬物の中止と反跳頭痛への対処を行う。後者は、アセトアミノフェンやNSAIDs乱用が原因であればトリプタンを使用し、トリプタン乱用が

表5 各種片頭痛予防薬の有効性

| Group 1 (有効) | Group 2 (ある程度有効) | Group 3 (経験的に有効) | Group 4 (有効, 副作用に注意) | Group 5 (無効) |
|--|---|--|---|---|
| アミトリプチリン バルプロ酸 プロプラノロール Timolol | 抗てんかん薬 Topiramate Gabapentin β遮断薬 アテノロール メトプロロール ナドロール 抗うつ薬 Fluoxetine Ca拮抗剤 ロメリジン ベラパミル NSAIDs アスピリン ケトプロフェン ナプロキセン ACE阻害薬/ARB リシノプリル カンデサルタン その他 Feverfew マグネシウム製剤 ビタミンB ₂ | 軽度～中程度の副作用 フルボキサミン イミプラミン ノルトリプチリン パロキセチン スルピリド トラゾドン ミアンセリン クロミプラミン ジルチアゼム イブuproフェン ロキソプロフェンナトリウム エナラプリル | Flunarizine Methysergide ジヒドロエルゴタミン | カルバマゼピン クロナゼパム クロニジン インドメタシン ニフェジピン アセプトロール ビンドロール アルプレノロール オキシプレノロール |

(文献1)より一部改変)

- 薬物乱用頭痛の予防にはアミトリプチリンの有効性が確立している。
- 妊娠・授乳中の片頭痛発作には非薬物療法やアセトアミノフェンで可能な限り対処する。
- 群発頭痛発作には100%酸素投与やスマトリプタン皮下注が有効である。

表6 ICHD-II付録に収載されている薬物乱用頭痛の最新版診断基準(日本頭痛学会, 訳)

| |
|--|
| <p>A. 頭痛は1ヵ月に15日以上存在する</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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日以上の頻度で3ヵ月を超えて使用している</p> <p>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</p> |
|--|

* エルゴタミン、トリプタン鎮痛薬、オピオイド、複合薬物が相当

原因であればNSAIDsを用いる。さらに、アミトリプチリン(10~20 mg 就寝前)で予防治療をする。慢性頭痛をきたす器質性疾患については後述する。それらの疾患が否定され薬物乱用がなければ慢性片頭痛と診断されるが、その対処法はカフェイン過剰摂取・ストレス・睡眠不足などの増悪因子があれば是正し、アミトリプチリンなどの片頭痛予防薬を投与する。

e. 妊娠・授乳期における治療

急性期治療においては、リラクゼーション療法などの非薬物療法で可能なかぎり対処する。アセトアミノフェンは安全に使用できる。また、イブプロフェン・インドメタシン・ナプロキセンは器

官形成期を除いた妊娠前半期には使用可であるが、アスピリンは用いない。トリプタンの中では、スマトリプタンのみ使用しても大きな問題がないというエビデンスがある。授乳期には、スマトリプタン投与後約8時間は乳汁に分泌されることを銘記する。予防療法は原則的に行わないが、プロプラノロールの使用が許容されている。

群発頭痛

1. 診断

夜間に起きることが多く、片側の眼窩付近のえぐられるような激痛(非拍動性)が15~180分間持続する。また、結膜充血や鼻閉などの副交感神経機能亢進症状やHorner症候群を疼痛側に合併する。患者は、発作中にじっとしているのが困難で動き回ることが多い。このような頭痛発作が連日みられる群発期と発作のない寛解期に分けられる。

ICHD-IIの診断基準を表7に示す。本疾患は中年男性に多く、飲酒によって誘発される。同様の発作は、下垂体腫瘍やトルコ鞍近傍の髄膜腫などの器質性疾患によっても起こるため注意が必要である。

2. 治療

a. 急性期治療

まずは、100%酸素投与を試みる。具体的には7l/分を15分間投与するのが標準的である。発作早期に治療を開始すると約80%の症例で有効で

- 群発頭痛の予防にはベラパミル、エルゴタミン製剤、ステロイドが用いられる。
- 慢性群発頭痛にはリチウムが有効な場合がある。

ある。それでも軽快しない場合は、スマトリプタン皮下注射を行う。スマトリプタン点鼻やゾルミトリプタン経口投与はセカンド・ラインの薬剤として用いられる。4～10% リドカインや10% コカインを病側の鼻腔内投与する方法もあるが、有効性を疑問視する報告もある。エルゴタミン製剤は本邦では経口投与のみしかできないために有効性は期待できず、NSAIDsも一般に無効である。ソマトスタチン・アナログであるオクトレオチド皮下注射(100 μg)が有効との報告もある(保険未承認)。本疾患は中年男性に多いことから虚血性心疾患の合併に注意を払う必要があるが、オクトレオチドは血管収縮作用がない点でトリプタンより安全性の面ですぐれている。

b. 発作予防治療

非常に疼痛が強いことから群発期には発作予防対策が必要である。

1) ベラパミル

現時点で最もエビデンス・レベルが高い。240～360 mg/日が海外の研究において有効であると実証されているが、徐脈や低血圧などの循環器系の副作用や便秘やめまいが問題になる。日本人の体格を考慮すると120～240 mg/日(毎食後)が現実的な投与量である。

2) エルゴタミン製剤

就寝前にカフェルゴット® 1～2錠服用する。厳密にプラセボとの二重盲検法で有効性が確認されてはいないが、しばしば効果を発揮する。

表7 ICHD-IIによる群発頭痛の診断基準(日本頭痛学会、訳)

| |
|---|
| A. B～Dを満たす発作が5回以上ある |
| B. 未治療で一側性の重度～きわめて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか一つ以上の部位に、15～180分間持続する |
| C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う |
| 1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方) |
| 2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方) |
| 3. 眼瞼浮腫 |
| 4. 前頭部および顔面の発汗 |
| 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方) |
| 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子 |
| D. 発作頻度は1回/2日～8回/1日である |
| E. その他の疾患によらない |
| 3.1.1 反復性群発頭痛 |
| 群発頭痛発作が7日～1年間続く群発期があり、群発期と群発期の間には1ヵ月以上の寛解期がある |
| 3.1.2 慢性群発頭痛 |
| 群発頭痛発作が1年間を超えて発現し、寛解期がないかあっても1ヵ月未満である |

3) ステロイド

難治性の場合には、プレドニゾロン0.5 mg/kgを1日量として毎食後服用させることがある。1週間程度投与してから漸減する。消化性潰瘍や易感染性に留意する。

4) その他

リチウム(600 mg/日、朝夕食後)は特に慢性群発頭痛に有効といわれているが異論もある。バルプロ酸・ガバペンチン・トピラマート(topiramate)などが有効との報告もある。大後頭神経ブ

- 群発頭痛と発作性片側頭痛の鑑別は重要である。
- 発作性片側頭痛にはインドメタシンが有効である。

表8 群発頭痛と発作性片側頭痛の鑑別点

| | 群発頭痛 | 発作性片側頭痛 |
|------------|--|----------------|
| 性差(男女比) | 男性に多い (5:1) | 女性に多い (1:2) |
| 持続時間 | 10分～2時間 | 2～30分 |
| 好発時間 | 夜中 | 昼夜を問わない |
| 発作頻度 | 1～3回/日 | 2～40回/日 |
| 群発期と寛解期の区別 | 明瞭 | 不明瞭 |
| アルコールによる誘発 | あり | まれ |
| 自律神経症状 | あり | あり |
| 治療 | 100% 酸素吸入 スマトリブタン皮下注 ソマトスタチン・アナログ(オクトレオチド) | インドメタシン |

ロックや翼口蓋神経節ブロックは、特殊な難治例でのみ試される。

**群発頭痛以外の三叉神経自律神経性頭痛
trigeminal autonomic cephalalgias (TAC)**

群発頭痛のように三叉神経領域の疼痛と自律神経症状が同側に起こる疾患をTACと総称している。群発頭痛の次に頻度が高いのは発作性片側頭痛 paroxysmal hemicrania である。痛みの性状は群発頭痛に類似するが、女性に多いことと発作の持続時間が短く頻度がより高い点が異なる(表8)。また、発作は夜間に限らず昼間にも起こる。インドメタシン(25 mg)が有効である。SUNCT

表9 ICHD-IIによる緊張型頭痛の診断基準(日本頭痛学会, 訳)

「頻発反復性緊張型頭痛」の診断基準

- 3ヵ月以上にわたり、平均して1ヵ月に1日以上、15日未満(年間12日以上180日未満)の頻度で発現する頭痛が10回以上あり、かつB～Dを満たす
- 頭痛は30分～7日間持続する
- 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
 - 両側性
 - 性状は圧迫感または締めつけ感(非拍動性)
 - 強さは軽度～中等度
 - 歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない
- 以下の両方を満たす
 - 悪心や嘔吐はない(食欲不振を伴うことはある)
 - 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ
- その他の疾患によらない

症候群(short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)は5～250秒という短時間の神経痛様の痛みが結膜充血と流涙に合併して認められる。カルバマゼピン(200 mg/日、朝夕食後)やガバペンチン(400～600 mg/日)が有効である。TACに類似したものに一過性の穿刺様(グサグサ・ズキズキしたなどと表現される)疼痛を三叉神経領域に認めるものの自律神経症状を欠く一次性頭痛があり、一次性穿刺様頭痛 primary stabbing headache という。半数以上の例でインドメタシンが有効である。

- 緊張型頭痛の治療では鎮痛のコントロールと同時に頭痛体操の指導といった非薬物療法も行うことが重要である。
- 慢性頭痛の患者では画像診断による器質性疾患の除外が重要である。

緊張型頭痛

ICHD-IIによる診断基準(稀発反復性)を表9に示す。鎮痛に関しては、アセトアミノフェン・アスピリン・メフェナム酸・イブプロフェン・ナプロキセンが有効である。ただし、月に15日以上3ヵ月を超えて用いると薬物乱用頭痛が起きるので過剰投与にならないように留意する。また、筋弛緩薬であるチザニジン(3~6 mg/日、毎食後)やベンゾジアゼピン系のフルジアゼパム(0.5 mg/日、朝夕食後)などを用いて予防する。うつ症状のある患者には、アミトリプチリンも用いられるが、抗コリン作用があるため前立腺肥大のある患者などには注意が必要である。しかし、薬物療法にあまり頼らずに頭痛体操・頸部指圧などを指導することが重要である。

慢性頭痛の鑑別診断における器質性疾患の除外

上述のように機能的(一次性)頭痛の診断は、器質性疾患の除外の上に成り立っている。くも膜下出血などの急性頭痛をきたす器質性疾患よりも、慢性頭痛をきたす器質性疾患の方が見逃されやすく、慢性片頭痛や緊張型頭痛と誤診されやすい。ここでは、そのような器質性疾患の鑑別をする上で重要な点について解説する。

問診では、次第に増強してきている頭痛や起床時に感じる頭痛、いきみなどによって増強する頭

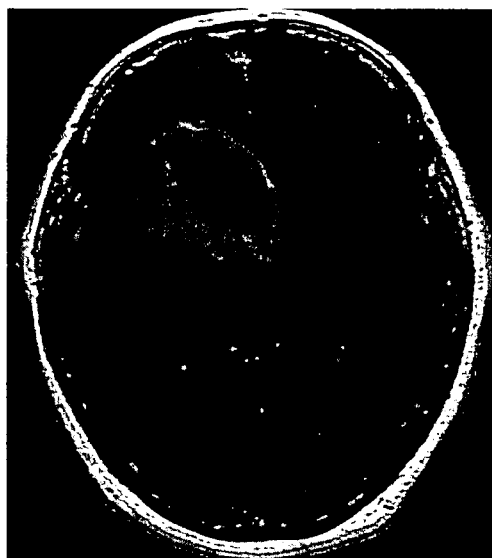


図1 多形性髄芽腫(Gd-DTPA増強によるMRI T1強調画像)数ヵ月間の次第に増強する頭痛を訴えて来院した。リング状の増強効果が認められる。

痛では頭蓋内占拠性病変(脳腫瘍など)を念頭におく(図1)。頭部外傷歴(しばしば患者自身は忘れてい)やアルコール多飲歴などがあれば慢性硬膜下血腫を考慮する。これらの疾患の診断には、頭部MRIやCTが有用であるが、亜急性~慢性に経過した血腫はCT上しばしば脳実質と等信号を示すため注意が必要である(図2)。慢性髄膜炎の原因としては、結核性髄膜炎や癌性髄膜炎があるため、髄液所見に加えて肺病変についての検索が重要である。その他、サルコイドーシスや

- 慢性硬膜下血腫は CT 上不明瞭な場合があるので要注意である。
- 側頭動脈炎は高齢者に多く，失明の危険があるため見逃さない。

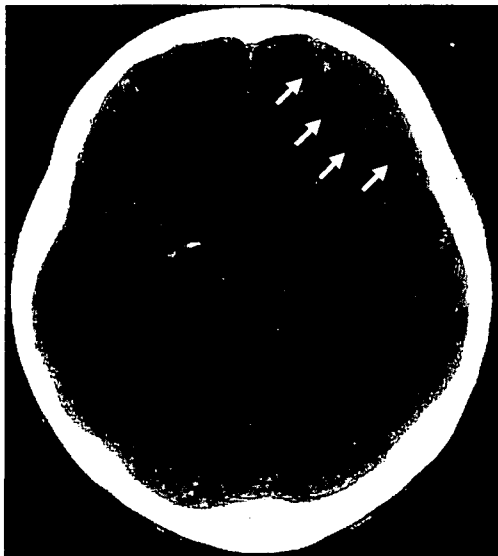


図2 CT上等信号を呈する慢性硬膜下血腫
矢印に示すように，左前頭部に慢性硬膜下血腫を認める。

Behçet 病などの慢性炎症性疾患の部分症状の可能性もある。慢性髄膜炎においては，項部硬直や Kernig 徴候などは必ずしも陽性率が高くないことに注意が必要である。結核性髄膜炎は脳底部病変を起こしやすいため，視神経や動眼神経などの障害を示す所見も参考になる。

比較的に見逃されやすい疾患として静脈洞血栓症がある。

Behçet 病・中耳炎などの頭蓋内炎症・凝固異常症・悪性腫瘍に伴う凝固能亢進などの基礎疾患についての問診や検査を行うが，特発性のものが

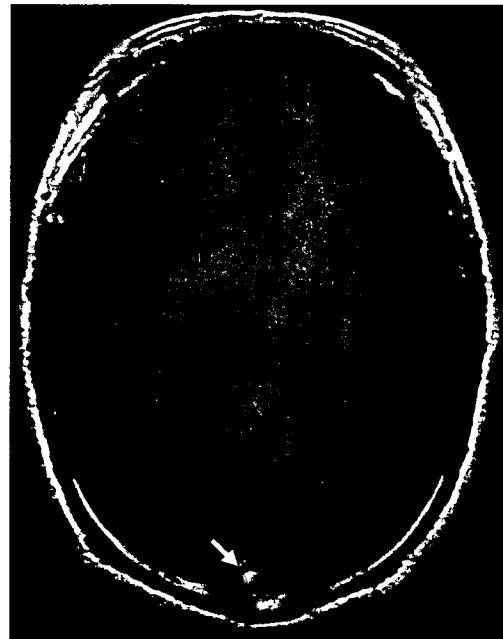


図3 上矢状静脈洞血栓症 (MRI T1 強調画像)
数ヶ月間の頭痛を主訴に来院。上矢状静脈洞に高信号を呈する血栓を認めた。血流のうっ滞のみでも同様の所見を呈しうるので注意が必要である。

少なくない。造影 CT による empty delta sign の検出や MRI の T1 強調画像における上矢状静脈洞の高信号が診断の参考になる(図3)。ただし，確定診断には血管造影が必要である。起立時に増強して，臥床で軽快する頭痛は低髄圧症候群を考える。造影 MRI で硬膜がびまん性に増強効果を受ける。副鼻腔炎も慢性頭痛の原因となるが，ま

-
- 上部頸髄レベルの病変でも頭痛の原因になりうる。

れに腫瘍が合併していることがある。側頭動脈の怒張や圧痛があれば側頭動脈炎を考え、赤沈をチェックする。見逃すと失明のおそれがあるため重要である。治療には低用量ステロイドを用いる。Arnold-Chiari 奇形 I 型でも慢性頭痛が認められ、特に咳によって増強する特徴がある。このほかの慢性頭痛の原因としては、顎関節症や眼精疲労などもあるため、顎関節の圧痛や視力(メガネの度が合っているかも含めて)に関しても注意をはらう。また、後頭部を支配する後頭下神経や大後頭神経はそれぞれ第 1, 2 頸髄神経由来なので、上部頸髄頸椎疾患によるこれらの神経の圧迫などによって慢性後頭部痛が引き起こされうる。

文 献

- 1) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究班 (主任研究員：坂井文彦)：慢性頭痛の診療ガイドライン，2005
- 2) Olesen, J. et al. ed. : The Headaches, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006
- 3) Tfelt-Hansen, P. A. : Review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine. *Cephalalgia* 26 : 1265-1274, 2006
- 4) Manjit, S. et al. : Subcutaneous octreotide in cluster headache : Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 56 : 488-494, 2004
- 5) 柴田 護 : トリプタン製剤による片頭痛急性期の治療. *Progress in Medicine* 27 : 27-31, 2007



特集◇頭痛・めまいの発症機序と診断・治療

■頭痛

頭痛の診断

小堺 有史・清水 利彦・鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科

Key words : 国際頭痛学会頭痛分類第2版, 一次性頭痛, 二次性頭痛

はじめに

日常診療において頭痛は遭遇する機会の非常に多い症状であるが、症状の原因となる疾患は多岐にわたり、治療を行うにあたって正確な診断が必要とされる。本稿では頭痛の診断の進め方、注意すべき点などについて概説する。

I. 頭痛診療の進め方

頭痛を主訴として来院した患者については、いわゆる頭痛持ちの頭痛（一次性頭痛あるいは慢性頭痛）と、くも膜下出血、脳出血、脳腫瘍、髄膜炎、副鼻腔炎などの頭蓋内外の器質性疾患に随伴する頭痛（二次性頭痛あるいは症候性頭痛）の鑑別が重要である。二次性頭痛の鑑別、除外は重要であり、その中でも生命に危険なくも膜下出血、髄膜炎などを鑑別することには特に注意を払う必要がある。その後、その頭痛が一次性頭痛に分類されている場合は一次性頭痛の鑑別診断を行っていく。頭痛の診断は国際頭痛分類第2版 (International Classification of Headache Disorders 2nd edition : ICHD-II)¹⁾²⁾に準拠して分類、診断されるべきである。ICHD-IIの詳細については他稿に譲る。二次性頭痛を疑うのは、①突然の頭痛、②今までに経験したことのない頭痛、③いつもと様子の異

なる頭痛、④頻度と程度が増していく頭痛、⑤50歳以降に初発の頭痛、⑥神経脱落症状を有する頭痛、⑦癌や免疫不全の病態を有する患者の頭痛、⑧精神症状を有する患者の頭痛、⑨発熱、項部硬直・髄膜刺激症状を有する頭痛、である³⁾。頭痛の診断に際しては、詳細な問診の後、身体・神経学的診察、必要に応じてCT・MRIなどの画像検査を行う。しかし、多くの場合臨床検査や画像などによっても異常が検出できず、患者本人からの頭痛に関する問診のみが診断の拠り所となる。したがって、頭痛は、診断と治療に患者とのコミュニケーションが極めて重要な疾患であるといえる。問診のいくつかのポイントを以下に記す。

1. 頭痛の性状

典型的な片頭痛は拍動性で、「ズキンズキンと脈打つような頭痛」と表現されることが多い。緊張型頭痛では頭を締め付けられるような頭痛、群発頭痛では目の奥の痛みを多くの患者で訴える。くも膜下出血は、突然後頭部をバットで殴られたような頭痛、今まで経験したことのないような強い頭痛と表現される。

2. 頭痛の起こり方

「何月何日何時から始まった」など頭痛発症時期を正確に答える患者の場合は、くも膜下出血や髄膜炎による頭痛の可能性を考える。何を

していた時に頭痛が発症したかも大切で、トイレでいきむなど腹圧を上げる行為のあと頭蓋内圧が上昇したため出現する頭痛は、くも膜下出血のほかに脳腫瘍なども原因疾患として考えられる。

3. 頭痛の持続、頻度、出現時間

持続性か反復性かを質問する。さらに持続性の頭痛には、脳腫瘍による頭痛のように徐々に増強してくるものと、緊張型頭痛のように年余にわたり変化しないものがある。片頭痛は数週から数年とさまざまな周期で出現し、発作は半日から3日間持続する。群発頭痛では24時間ごとに数十分の疼痛発作が繰り返され、三叉神経痛では数分の発作を1日数回から数十回認めることが多い。出現時間として群発頭痛は夜間、緊張型頭痛は夕刻、脳腫瘍は早朝起床時が多いとされている。

4. 頭痛の部位

頭痛がいつも同一部位に出現するか、または異なった部位に出現するかを質問する。群発頭痛では常に同側に頭痛が出現することが多く、片頭痛では一側性または両側性に出現することがあり、三叉神経痛、舌咽神経痛では同じ部位に出現する。

5. 随伴症状

片頭痛には閃輝暗点のような前兆や光過敏、音過敏を伴うものがある。群発頭痛では発作時頭痛側の流涙、鼻閉、発汗を認め、髄膜炎やくも膜下出血では髄膜刺激症状や意識障害、脳腫瘍では局所神経症状、うっ血乳頭、てんかん発作などが出現することがある。

6. 増悪・寛解因子

片頭痛は緊張、空腹、月経、食品などで増悪することがある。

頭痛の性状について前記のような点に注意しながら質問するとともに、痙攣、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、原田病、ベーチェット病、外傷、交通事故、頭部手術、頸動脈手術、髄膜炎、脳炎、視力障害、聴力障害、開口障害、鼻の障害、帯状疱疹などの既往歴を

確認する。さらに、最近血管造影や髄液検査を施行したかについても質問する。現在内服中の薬剤（ビタミンA、ペニシリン、イブプロフェン、免疫グロブリン投与）、アルコール摂取量、多量に内服している薬剤の有無なども確認する。血液検査で一般採血の他に、問診などから必要と判断した場合、血沈、CRP、抗核抗体、膠原病に関する抗体、下垂体ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎から分泌されるホルモンなどを測定する。神経学的診察を行うにあたっては、軽度の意識障害、髄膜刺激症状、巣症状、側頭動脈の怒張に注意を傾けることは重要であり、また、眼底検査でうっ血乳頭の有無を確認することも大事である。これらの所見が認められる場合は二次性頭痛を考える。二次性頭痛を疑う随伴症状を認めない場合でも神経徴候に乏しい二次性頭痛はまれではあるが存在するため、頭痛の性状、既往歴、頭痛を起こした状況などからこれらを疑った場合には、必要に応じて頭蓋X線、頭部CT、頭部MRI、脳波、髄液検査などの施行を考慮する。

II. 頭痛診療のアルゴリズム

これまで頭痛診療について述べてきたが、頭痛診療を効率的に行うためのいくつかのスクリーニングやアルゴリズムが作成されている。日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン」に記載されている2つのアルゴリズムを紹介する。

1. 危険な頭痛の簡易診断アルゴリズム

(図1)

生命予後に重大な影響を及ぼす可能性もある二次性頭痛を危険な頭痛と位置づけ、鑑別するアルゴリズムが英国頭痛診療のガイドラインに記載されており、日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン」にも記載されている⁴⁾⁵⁾。このアルゴリズムは、危険な頭痛が、①小児(5歳未満)または比較的高齢(51歳以上)の発症、②これまで経験したことがないほどの頭痛、③6カ月未満の経過で神経脱落症状を伴う、④5分以内に最強度に達する、⑤発疹、嘔吐、

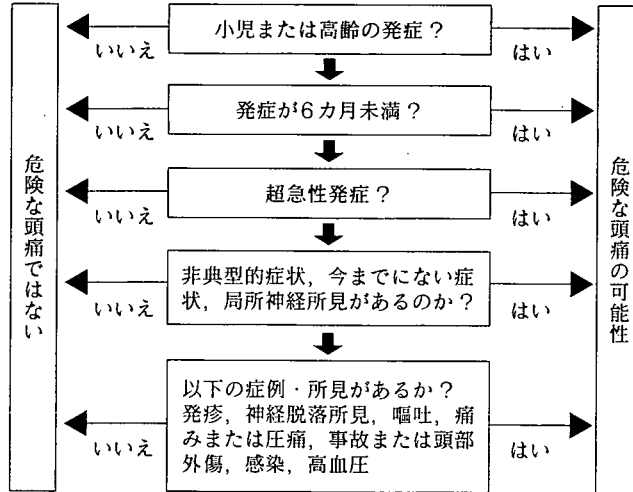


図1 危険な頭痛の簡易診断アルゴリズム (文献⁴⁾⁵⁾より引用)

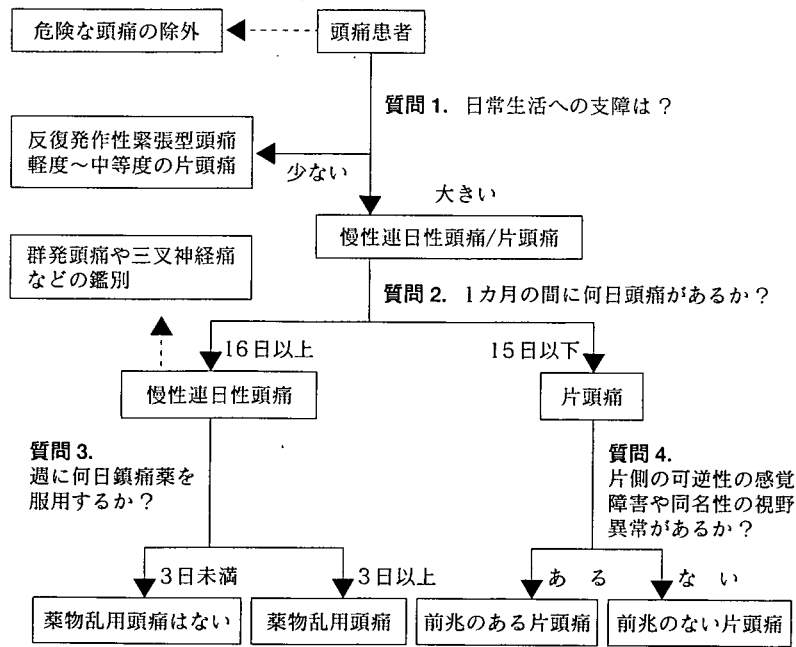


図2 慢性頭痛の簡易診断アルゴリズム (文献⁴⁾⁵⁾より引用)

痛みまたは圧痛, 事故または頭部外傷, 感染, 高血圧などを伴う, ⑥頭痛のないときや消失後も神経学的な異常が改善しない, などの性質を有することに基づいている。

2. 一次性頭痛 (慢性頭痛) の簡易診断アルゴリズム (図2)

頭痛による日常生活などの支障度と発作の頻度にポイントを絞り, 4つの質問から構成される英国頭痛診療のガイドラインのアルゴリズムを日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライ

ン」で紹介している⁴⁾⁵⁾。

[質問1. 日常生活への支障度]

頭痛が日常生活や活動(仕事, 家事, 社会活動)にどれだけ支障を及ぼしているかが重要な質問になる。高度である場合は, 片頭痛か慢性連日性頭痛, 軽度である場合は反復発作性緊張型頭痛, または軽度から中等度の片頭痛と判定される。

[質問2. 頭痛の頻度]

次に頭痛頻度を質問し, 1カ月に16日以上あれば慢性連日性頭痛, 15日以下では片頭痛と判定される。これらの頭痛を診断する際, 群発頭痛や三叉神経痛などの短時間持続性頭痛についての鑑別も要する。

[質問3. 鎮痛薬服薬の頻度]

慢性連日性頭痛に対し1週間に何日薬を服用するかが問題になる。3日以上は薬物乱用頭痛, 3日未満は薬物乱用頭痛ではないと, このアルゴリズムでは判断している。

[質問4. 前兆の有無]

片頭痛については, 発作が片側の可逆性の感覚障害や同名性の視野症状を伴うか否かの質問でそのサブタイプを診断する。

以上の質問項目を慢性頭痛の診断についてアルゴリズムに用いている。

III. 主な頭痛とその特徴

これまで診療に有用なアルゴリズムを含む頭痛診療の進め方について説明してきたが, 次に, 主な頭痛の特徴について紹介する。

1. 一次性頭痛

1) 片頭痛

日常生活に支障をきたすほどの一側性の激しい拍動性の痛みを主徴とし, 悪心・嘔吐, 光過敏・音過敏などを伴う。片頭痛には, 前兆のある型とない型があり, 国際頭痛分類第2版の診断基準に基づいて診断するが, 臨床像の特徴を簡便にまとめると次のようになる。①10歳代後半から40歳代の女性に多い。②拍動性疼痛。③頭痛は片側性のことが多い。④強い痛みが数時間から3日間持続し, 寝込むなど日常

生活に支障をきたす。⑤体動や, いきみで痛みがひどくなる。⑥悪心・嘔吐を伴う。⑦光, 音, 匂いに過敏になる。⑧前兆のある型においては, 発作前30分から1時間の間に, 閃輝暗点が出現する。⑨頭痛は月2~3回から, 年に数回発現する。⑩週末やストレスから解放されたとき, あるいは月経の前後に発症することが多い。典型的な前兆を伴う例では比較的診断は容易であるが, 非典型例では1~2回の診察で確定診断に至るのが困難なことが多い。ただし, わが国では, 特に動作による悪化・悪心・光過敏・臭過敏のうち2項目以上が頻繁にみられる場合は, その患者の持つ頭痛が片頭痛である可能性が極めて高いことが調査により明らかにされている。

2) 緊張型頭痛

一次性頭痛の中で最も多く, 性差はなく中年にも多くみられる。頭を締め付けられるような頭痛が毎日のように起こる持続性の頭痛であるが, 日常生活への著しい支障はなく, 体動による悪化や悪心・嘔吐がみられることも少なく, 光・音過敏も少ないのが特徴である。ストレスにより惹起されるが, 精神的ストレス(対人関係など)・身体的ストレス(不自然な姿勢など)いずれもが原因となる。また, 緊張型頭痛には, 肩こり, 首筋のこり, 目の疲れ, 全身倦怠感, 非回転性めまいなどが随伴症状としてみられることが多い。

3) 群発頭痛

有病率約0.07~0.09%とまれな頭痛であるが, ある一定の期間(多くの場合1~2カ月間), 連日しかも夜間, 明け方のほぼ一定の時間に起こる激しい頭痛で, その起こり方が群発性のためこう呼ばれている。群発期は, 年に1~2回のこともあり, また数年に1度のこともある。激しい頭痛は1~2時間続きその後自然に軽快するが, 主に睡眠中に発症する。片頭痛が女性に多いのと対照的に, 群発頭痛は20~30歳代の男性に圧倒的に多いことが特徴である(男:女=5:1)。群発期と寛解期を示すepisodic type(反復性群発頭痛)が全群発頭痛の85%を

占めるが、残り15%は寛解期の認められない chronic type (慢性群発頭痛) である。慢性群発頭痛の2/3は発症時から寛解期のない型であるが、1/3は発作型から変化したものである。群発頭痛の症状は、片側の目の奥に出現する激しい痛みで、多くは「キリでえぐられるような痛み」と表現することが多い。さらに同側の Horner 症候群、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を合併することが特徴である。

2. 二次性頭痛

1) くも膜下出血

これまで経験したことのない激しい頭痛が突然発症、持続し、悪心・嘔吐、意識障害などを伴うことが一般的には知られている。しかし、脳動脈瘤破裂による本格的な出血の前の微小出血 (minor leak) などでは、頭痛も重篤ではなく一過性であることに注意が必要である。くも膜下出血の際には頭部硬直がみられることがあるが、なかにはみられない例もあるので注意が必要である。頭部 CT にて診断を行うが、時には全く異常所見がみられないこともある。米国の American Heart Association のガイドラインによれば、CT でのくも膜下出血の24時間以内の検出率は92%と高率ではあるが、8%は偽陰性である。くも膜下出血を疑った場合は CT で否定されても、臨床的に疑われれば腰椎穿刺を行うべきである。くも膜下出血は生命に関わる二次性頭痛であり、特に救急外来での頻度が高く、可能性を常に念頭に置かなければならない。慶應義塾大学病院救急外来 (1997年1月~1999年12月) の例をみると頭痛急患のうちくも膜下出血は8.1%であった⁶⁾。

2) 脳出血、脳梗塞

巣症状を伴い、頭部 CT、MRI で診断する。脳梗塞での頭痛は少ないが、脳動脈解離には頭痛を伴い、比較的若年で突然激しい頭痛を訴える患者をみた際には常に鑑別に挙げる必要がある。椎骨脳底動脈系の動脈解離では後頭部から後頭部の痛み、頸動脈系では前頭部から側頭部に痛みを生ずることが多い。痛みは解離の直後

に激しい痛みが出現、数日かけて収まっていく。

3) 脳静脈洞血栓症

頭蓋内静脈が閉塞することにより静脈還流が障害され、頭蓋内圧亢進による強い頭痛をきたす。症状は血栓形成部位により異なるが、巣症状、意識障害、てんかん発作、嘔吐などを伴うことがある。眼底検査でうっ血乳頭を認めることがあり、頭部画像検査では脳の腫脹、出血性梗塞を認めることがある。頭部造影 CT で empty delta sign, gyral enhancementなどを認めることがある。診断は頭部 MR venography, 脳血管造影などで行う。経口避妊薬使用、凝固能異常、炎症性疾患 (ベーチェット病など)、感染 (副鼻腔炎、乳様突起炎など) などが原因となる。

4) 慢性硬膜下血腫

軽微な頭部外傷後1~2カ月で発症するが、受傷の既往がはっきりしないものも20~30%みられる。頭痛を訴えることもあり、巣症状、頭蓋内圧亢進症状、意識障害を伴うことがあるが、特に高齢者では頭痛がなく認知症で発症する例があるので注意が必要である。

5) 脳腫瘍

多くは腫瘍周囲の浮腫による頭蓋内圧亢進による頭痛で、咳嗽時などいきんだ時に増悪するが、初期には一般に軽いことが多い。ただし、脳室内腫瘍や中脳水道狭窄をきたす松果体腫瘍、後頭蓋窩腫瘍などによる水頭症の頭痛は激しい頭痛となることがあり、速やかに外科的治療が必要である。

6) 髄膜炎

後頭部から頭全体にかけての両側性で程度の重い頭痛で、一般的な鎮痛薬で改善がみられないことが多い。悪心、嘔吐、羞明、頸部硬直感を伴うことが多い。これらの症状を発熱とともに認める場合に髄膜炎を疑う。頭痛が軽度な場合は感冒などによる頭痛と鑑別が必ずしも容易ではない。診察上は髄膜刺激症状を認めるが、所見がない場合もある。特に細菌性髄膜炎や単純ヘルペスウイルスによる髄膜炎の治療は一刻を争うため、髄膜炎を疑った場合は速やかに腰

椎穿刺を行う。

7) 側頭動脈炎

比較的高齢者に発症する，側頭部・後頭部の拍動性・持続性の激しい頭痛で，発熱，食思不振，体重減少などが生じる。一過性の視力低下を認めることがあるが，重篤な合併症として失明などがみられることがあるので早期の診断・治療が必要である。側頭動脈の圧痛・怒張，蛇行を認めれば本症を疑う。末梢血白血球増多，著明な血沈亢進，CRP陽性を認める。

8) 急性緑内障

眼内圧が急激に上昇し，一側性の眼痛，結膜充血，霧視，頭痛，嘔吐を伴った視力障害を呈する。眼痛よりも頭痛や嘔吐が症状の前景に立つこともあり，診断が遅れて眼科に紹介するタイミングが遅くなり失明することもあり得るので注意を要する。

おわりに

頭痛診療には問診が非常に重要となる。本稿では問診のポイントを中心に述べた。問診，症状から特に緊急性を要する二次性頭痛を疑った

際は，速やかに適切な検査，治療が必要となる。本稿が少しでも頭痛診療の役に立てば幸いである。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 24(Suppl 1): 9-160, 2004.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会: 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II). 日本頭痛学会雑誌 31: 13-188, 2004.
- 3) I-2 一次性頭痛と二次性頭痛はどう鑑別するか. 慢性頭痛の診療ガイドライン (日本頭痛学会編集), pp6-7, 医学書院, 東京, 2006.
- 4) I-8 アルゴリズムをどう使用するか. 慢性頭痛の診療ガイドライン (日本頭痛学会編集), pp17-19, 医学書院, 東京, 2006.
- 5) Dowson AJ, Sender J, Lipscombe S et al: Establishing principles for migraine management in primary care. Int J Clin Prac 57: 493-507, 2003.
- 6) 横山雅子, 堀進悟, 青木克憲 他: 救急搬送患者における頭痛. 日本頭痛学会雑誌 28: 4-5, 2001.

* * *

女性と片頭痛

Migraine in women

清水 利彦 鈴木 則宏*

SHIMIZU Toshihiko

SUZUKI Norihiro

永 井 書 店

特集 女性の疼痛とその対策

女性と片頭痛

Migraine in women

清水 利彦 鈴木 則宏*

SHIMIZU Toshihiko

SUZUKI Norihiro

慶應義塾大学医学部神経内科 専任講師 *教授

片頭痛は女性に多く、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。診断は国際頭痛学会頭痛分類第2版の診断基準に基づき行う。女性に多い理由としてはエストロゲンが三叉神経血管系に影響を及ぼすとされているが詳細は不明である。急性期治療の主役はトリプタン系薬剤である。妊娠時期に片頭痛発作が残存する場合、リラゼーションなどの非薬物療法で対処することが望ましい。頓挫療法を行う場合、妊娠時期において安全性が確立されている薬剤としてアセトアミノフェンがある。

Key Words ■ ■ ■ 片頭痛, エストロゲン, トリプタン

■ ■ ■ はじめに

片頭痛は、悪心、嘔吐および光過敏や音過敏などを伴う拍動性の頭痛である。わが国における片頭痛の15歳以上の有病率は約8.4%で、うち男性が3.6%、女性が13.0%と報告され¹⁾、その傾向は欧米諸国でも同様で女性が男性に対し約3倍多い割合となっている。片頭痛が女性に多い原因は明らかにされていないが、女性ホルモンが関与している可能性を示すいくつかの臨床的知見があげられている。本稿では片頭痛について解説するとともに、片頭痛が女性に多い原因について主に病態生理の面から概説する。なお、女性と片頭痛に関しては本誌の2007年度増刊号²⁾についても参照されたい。

■ ■ ■ 片頭痛の分類と診断

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)に基づき行われる³⁾⁴⁾。ICHD-IIでは頭痛を一次性頭痛、二次性頭痛および頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛(表1)の3部に分けており、そのなかで片頭痛は一次性頭痛に分類される。一次性頭痛には片頭痛のほかに緊張型頭痛、群発頭痛などが含まれている。二次性頭痛は器質的疾患に起因する頭痛群であり、一次性頭痛を診断する過程でも二次性頭痛の可能性を除外するようになっている。

片頭痛では片側性・拍動性で、中等度から重度の強さをもつ頭痛が4~72時間持続する。頭痛は動作により増悪し、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏をもつ。さらに片頭痛は前兆のないものとあるものとに大きく二分され、表2および表3にそれぞれ示したような診断基準が設けられている。前兆は通常5~20分にわたり徐々に伸展し、かつ持続時間が60分未満の可逆性脳局在神経症状で典型的な前兆としては視覚症状、感覚症状、言語

表1 国際頭痛学会の頭痛の分類 (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004³⁾, 日本頭痛学会・厚生労働科学研究共訳, 2004⁴⁾)

| |
|--|
| <p>第1部：一次性頭痛（機能性頭痛）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>第2部：二次性頭痛（症候性頭痛）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. ホメオスター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 <p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> 13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛 |
|--|

表2 「前兆のない片頭痛」の診断基準 (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004³⁾, 日本頭痛学会・厚生労働科学研究共訳, 2004⁴⁾)

| |
|--|
| <p>診断基準</p> <p>A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある</p> <p>B. 頭痛の持続時間は4～72時間（未治療もしくは頭痛が無効の場合）</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪心または嘔吐 2. 光過敏および音過敏 <p>E. その他の疾患によらない</p> |
|--|

表3 「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準 (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004³⁾, 日本頭痛学会・厚生労働科学研究共訳, 2004⁴⁾)

| |
|--|
| <p>診断基準</p> <p>A. B～Dを満たす発作が2回以上ある。</p> <p>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</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>C. 少なくとも以下の2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同名性の視覚異常（注）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分以上で6分以内 <p>D. 「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</p> <p>E. ほかの疾患による頭痛が否定できる。</p> |
|--|

(注) 中心視野に視覚消失または霧視が追加的に起こる場合がある。

症状がある。

■ ■ ■ 片頭痛発生の病態生理

片頭痛の発生を説明する病態として血管説、三叉神経血管説および神経説の3つの機序が考えられている。これらのおおのの学説は片頭痛の病態の一面をうまくとらえており、現在ではこれらの病態が相互的に働くことにより片頭痛発作が生じるのではないかと考えられている。

1. 血管説

片頭痛の病態の中心を脳血管におく考え方である。片頭痛の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伴い、血管の異常な拡張が起こり、血管に分布している痛覚神経が刺激された結果、拍動性の頭痛が生ずるのではないかと説明する説である⁵⁾。しかし、血管反応性の異常のみで片頭痛の病態を説明するより、次に述べる三叉神経血管説のほうが片頭痛の病態をより明確に説明しているのではないかと推察されてきている。

2. 三叉神経血管説

硬膜血管や脳血管には三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し、頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。また三叉神経節を実験的に刺激すると、これらの神経を介して逆行性に刺激が伝わり、硬膜の血管拡張および神経原性炎症が生じることが知られている⁶⁾。三叉神経血管説は血管反応性の異常に加え、このような三叉神経を介した脳硬膜における神経原性炎症が関与し、頭痛を起こしていると考えられるものである。

なお、セロトニン5-HT_{1B/1D}受容体のアゴニストであるトリプタン系薬剤は、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するとともに、頭蓋内血管平滑筋に存在する5-HT_{1D}受容体を介し、血管を収縮させ片頭痛に対し効果を示すと考えられている。

また最近、片頭痛発生器と呼ばれる片頭痛発作

の trigger となる部位の存在が考えられ、脳幹の縫線核、青斑核および中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray matter : PAG) などが想定されている⁷⁾。とくにPAGは前頭葉や視床下部から入力を受け、三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射する下行性痛覚抑制系の神経回路を形成する一部であり、高解像度MRIにより片頭痛患者でPAGにおける鉄含有量の増加が認められたことと合わせ注目されている⁸⁾。

3. 神経説

片頭痛では神経細胞の活動性変化がまず生ずるとする考え方で、血管の関与を中心に考える前2説とは異なるものである。神経説が考えられたのは1944年Leãoにより、ウサギの脳を用いた実験で報告されたspreading depressionという現象と関係する⁹⁾。この現象は脳局所に存在する神経細胞やグリア細胞の細胞膜に起こる脱分極と、その後15分～30分間生ずる電氣的活動の抑制で約2～3mm/分の速さで周囲に伝播する。またspreading depressionに伴い脳血流は一過性に上昇し、その後数時間の血流低下を示すことが動物実験において明らかにされている。前兆を伴う片頭痛患者でも同様の速度で前方に拡大していく脳血流低下が観察され、片頭痛発生の機序として神経説が考えられるようになった。

■ ■ ■ 女性と片頭痛

このような特徴をもつ片頭痛であるが、女性に多い原因は明らかにされていない。そのようななかで女性ホルモンが関与している可能性を示すいくつかの臨床的知見があげられている。

1. ライフステージによる片頭痛の頻度の変化

年齢別に有病率の性差を比較すると、思春期以前において男女比はほぼ同数であるが、以後閉経年齢まで年齢が増すに従って女性の割合が増加している。また、片頭痛は妊娠中に55～90%の症例で改善し、出産後30～40%の症例で再発が認めら

れることが報告されている¹⁰⁾。さらに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）する可能性を妊娠のステージにより検討すると、妊娠第1期57.4%、第2期83.0%、第3期87.2%と妊娠の時期が進むにつれて大きくなることが報告されている¹¹⁾。また経口避妊薬の内服は30~40%の症例で片頭痛を改善させている。閉経直前で片頭痛は悪化するが、閉経後約2/3の症例では改善が認められている。さらに閉経後ホルモン補充療法を行うと多くの症例は片頭痛の悪化が認められている¹⁰⁾。

このように妊娠、経口避妊薬内服、閉経などのライフステージで片頭痛の出現頻度が変化することはエストロゲンが片頭痛に大きな影響を及ぼしていることを示唆しており、片頭痛が女性に多くみられる理由の一つと考えられている。

2. 女性ホルモンと片頭痛の病態生理

このような知見からエストロゲンなど卵巣ホルモンに注目し、前述したような片頭痛発生の病態との関連についていくつかの基礎的研究が行われている。

三叉神経脊髄路核および三叉神経節ではエストロゲン α および β 受容体の発現が雌において有意に多く発現しており、さらに雌の性周期中ではエストロゲンの多い発情前期にこれらの受容体が増加することが報告されている¹²⁾¹³⁾。またエストロゲンを三叉神経節に投与すると、痛覚の情報伝達に関する mitogen-activated protein kinase 系酵素の一つである extracellular signal-regulated kinase が誘導されることから、エストロゲンが侵害刺激の伝達を促進させる可能性が示唆されている⁶⁾。さらに、エストロゲンにより三叉神経節の痛覚に関係する神経伝達物質である galanin の mRNA の上昇や¹⁴⁾、多機能をもつオレキシン系ペプチド ghrelin mRNA の上昇が認められることからエストロゲンが神経ペプチドを介する痛覚の伝達にも関与している可能性が考えられている¹⁵⁾。

中枢神経系に対して、エストロゲンは前述した spreading depression の発生に対して促進的に働

くという報告がされていることから、片頭痛の前兆の発生率を増加させている可能性も考えられる¹⁶⁾。また、エストロゲン α および β 受容体は片頭痛発生器の可能性のある PAG や縫線核に存在することから、痛覚感受性の調節や片頭痛の trigger などに関するエストロゲンの役割にも興味もたれている。なお、これらエストロゲンの片頭痛の病態生理への関与の可能性については図1に記した。

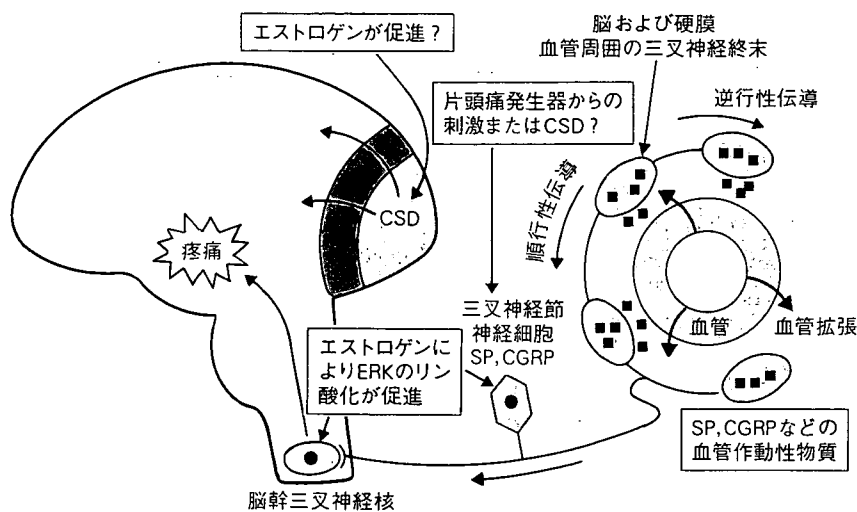
3. 遺伝的要因

片頭痛が女性に多くみられる原因として遺伝的要因も考えられている。片頭痛の特殊型である家族性片麻痺性片頭痛は、第19番染色体短腕(19p13)の P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル α_{1A} サブユニット遺伝子(CACNA1A)のミスセンス変異を有し、常染色体優性の遺伝形式を示すことが知られている。しかし、それ以外の病型では遺伝形式が明らかにされておらず、遺伝には多数の複合的要因が関連していると考えられている。

そのような状況下で遺伝子の連鎖解析より原因遺伝子が chromosome Xq24-28 に存在していると考えられるオーストラリアの片頭痛2家系が報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。この家系ではX染色体性優性遺伝の遺伝形式をとっており、片頭痛が女性に多い原因の一つになるのではないかと考えられている。

■ ■ ■ 片頭痛の治療

片頭痛の治療には日本頭痛学会により2006年に作成された「慢性頭痛の診療ガイドライン」を参考に行う¹⁹⁾。急性期治療としては、トリプタン系薬剤または鎮痛薬および非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)が有効とされている。中等度以上の片頭痛発作で、虚血性心疾患や血管障害などの既往など禁忌となる状況がなければトリプタン系薬剤の経口投与が勧められる(表4)。本邦で使用可能なトリプタン系薬剤はスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタンおよびリザトリプタンの4種類である。なお酒石酸エルゴタミン



■: SP, CGRP, ヒスタミンなどの血管作動性物質

図1 三叉神経血管説を中心とする片頭痛の発生機序およびエストロゲンの影響
 硬膜血管周囲の三叉神経の軸索に何らかの刺激が加わり、 substance P (SP) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) などが遊離され、血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞からのヒスタミンの遊離などにより神経原性炎症が生じる。三叉神経終末の刺激が順行性に伝えられると三叉神経核に至り、大脳に至り痛みとして自覚される。三叉神経系の活性の trigger として cortical spreading depression (CSD) や片頭痛発生器からの信号などの可能性が示唆されているが、現在詳細は不明である。
 エストロゲンは CSD の促進や三叉神経節および三叉神経脊髄路核で、 mitogen-activated protein kinase 系酵素の一つである extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化の誘導による侵害刺激の伝達促進の可能性も示唆されている。
 中枢神経系レベルでは CSD を促進させ、末梢の三叉神経のレベルでは侵害刺激の伝達を促進させる可能性が示されている。

表4 本邦で現在使用可能なトリプタン系薬剤の用量および用法 (日本頭痛学会編集, 2006¹⁹⁾, 清水利彦ほか, 2004²⁰⁾, 清水利彦ほか, 2006²²⁾)

| 一般名 | 商品名 | 用量・用法 |
|-------------------|-----------------|---|
| コハク酸 スマトリプタン | イミグラン®錠 50 | 成人 1回50mg 200mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 |
| | イミグラン®注3 | 成人 1回3mg 6mg/日以内 追加投与間隔 1時間以上 |
| | イミグラン®点鼻液 20 | 成人 1回20mg 40mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 |
| ゾルミトリプタン | ゾーミッグ®錠 2.5mg | 成人 1回2.5mg 10mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 |
| | ゾーミッグ®RM錠 2.5mg | 成人 1回2.5mg 10mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 |
| 臭化水素酸 エレートリプタン | レルパックス®錠 20mg | 成人 1回20mg 40mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 次回発作以降 1回40mg 投与可 |
| 安息香酸 リザトリプタン | マクサルト®錠 10mg | 成人 1回10mg 20mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 |
| | マクサルトRPD®錠 10mg | 成人 1回10mg 20mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 |

RM: 口腔内速溶, RPD: 口腔内崩壊