

とカフェインの配合剤などの併用禁忌薬に注意が必要である。

その他、酒石酸エルゴタミンとカフェインの配合剤（カフェルゴット® 1～2錠/回，1日最大6錠まで，1週間10錠まで，クリアミンA® 1錠/回，1日2～3回，1週間10錠まで）を用いることもあるが，トリプタン系薬剤とは併用禁忌であるので注意を要する。

予防療法として，カルシウム拮抗薬である塩酸ロメリジン（テラナス®またはミグシス® 10mg/日分2朝夕食後，1日20mgまで）の投与が用いられるほかに，β遮断薬，抗てんかん薬や三環系抗うつ薬を使用することもある。

妊娠時期に片頭痛発作が残存する場合，リラク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。急性期の頓挫療法としてアセトアミノフェンの安全性が確立されている。トリプタン系薬剤の安全性は確立されておらずカテゴリーCに

属し，スマトリプタンについては妊娠初期の使用が催奇形の危険性を大幅に増加させるものではなかったとの報告もあるが，軽度の危険性の増加を否定するのに十分なエビデンスはないため，積極的な使用は慎重に行うべきであると認識されている¹⁹⁾²⁰⁾。エルゴタミン製剤は子宮収縮作用があり，早産の危険があるため禁忌である。予防薬は原則として使用しない。授乳中の場合アセトアミノフェンを用いるのが安全であるが，トリプタン系薬剤を使用した場合は使用して12時間経過したあとに授乳させることが推奨されている¹⁹⁾。

■■■ おわりに

以上，女性と片頭痛についてその病態生理を含めて概説した。本稿が診療の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997.
- 2) 柴田 護, 鈴木則宏: 片頭痛. *産婦人科治療* 94: 734-741, 2007.
- 3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II). *Cephalalgia* 24: 1, 2004.
- 4) 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.
- 5) Graham JR, Wolff HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 39: 737-763, 1938.
- 6) Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 16: 157-168, 1984.
- 7) Weiller C, May A, Limmroth V, et al: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1: 658-660, 1995.
- 8) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 41: 629-637, 2001.
- 9) Leão AAP: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 78: 359-390, 1944.
- 10) Bousser MG: Estrogens, Migraine, and Stroke. *Stroke* 35: 2652-2656, 2004.
- 11) Sances G, Granella F, Nappi RE, et al: Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 23: 197-205, 2003.
- 12) Bereiter DA, Cioffi JL, Bereiter DF: Oestrogen receptor-immunoreactive neurons in the trigeminal sensory system of male and cycling female rats. *Arch Oral Biol* 50: 971-979, 2005.
- 13) Puri V, Cui L, Liverman CS, et al: Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides* 39: 409-417, 2005.
- 14) 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, 2006.
- 15) Puri V, Chandrala S, Puri S, et al: Ghrelin is expressed in trigeminal neurons of female mice in phase with the estrous cycle. *Neuropeptides* 40: 35-46, 2006.
- 16) Sachs M, Pape H-C, Speckmann EJ, et al: The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissue. *Neurobiol Dis* 25: 27-34, 2007.
- 17) Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, et al: Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. *Hum Mol Genet* 7: 459-463, 1998.
- 18) Nyholt DR, Curtain RP, Griffiths LR: Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. *Hum Genet* 107: 18-23, 2000.
- 19) 日本頭痛学会編集: 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医

- 学書院, 東京, 2006.
- 20) Loder E: Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs* 17: 1-7, 2003.
- 21) 清水利彦, 鈴木則宏: トリプタンの使用法. *カレント* テラピー 22: 1006-1013, 2004.
- 22) 清水利彦, 鈴木則宏: 20. 頭痛, 神経疾患最新の治療 2006-2008 (小林祥泰, 水沢英洋 編), pp135-139, 南江堂, 東京, 2006.

正 誤

本誌9月号 (Vol. 95 No. 3) に掲載の武田 理ほか著「子宮頸部腫瘍に対する光線力学的療法」中の写真4 (p. 294) は杏雲堂病院HPからの出典ではなく, 著者の教室で撮影されたものでした。お詫びかたがた訂正致します。

慢性骨髄増殖性疾患：診断と治療の進歩

III. 薬物副作用による神経・筋障害

5. 薬物乱用頭痛

柴田 護 鈴木 則宏

日本内科学会雑誌 第96巻 第8号別刷

2007年8月10日

トピックス

III. 薬物副作用による神経・筋障害

5. 薬物乱用頭痛

柴田 護 鈴木 則宏

要 旨

薬物乱用頭痛は日常臨床で稀ならず遭遇する疾患であり、鎮痛薬を服用している慢性頭痛患者を診察する際には、服用回数や服用量の詳細な聴取が必要である。診断には画像診断による器質性疾患の除外を慎重に行う。起因薬剤の中止により頭痛は軽快するか薬物乱用前のパターンに戻る。治療に際しては起因薬剤中止後の初期に起こる反跳頭痛への対処法や再度薬物乱用に陥らせないための方策を知っておくことが肝要である。最近の動向としてトリプタンによる薬物乱用頭痛の増加が問題になっている。

〔日内会誌 96：1634～1640, 2007〕

Key words：薬物乱用頭痛，片頭痛，トリプタン，NSAIDs，反跳頭痛

はじめに

慢性の頭痛は神経内科医が最もよく遭遇する主訴の1つであるが、患者は受診前にすでに何らかの鎮痛薬を服用していることがある。ノルウェーにおける一般人19,000人を対象にした疫学研究では、男性の28%と女性の13%が鎮痛薬を使用しており、そのほとんどが頭痛に対して用いられていたという結果であった。薬物乱用頭痛（medication-overuse headache：MOH）は、片頭痛や緊張型頭痛などの患者が急性期頭痛薬を乱用することにより、頭痛頻度や持続時間が増加して慢性的に頭痛を呈するようになった状態と定義される¹⁾。薬物乱用が是正されないかぎり頭痛は持続し、カルシウム拮抗薬やβ遮断

薬などの頭痛予防薬は効力を発揮しない。しかし、いったん起因薬剤の使用が中止されれば頭痛は消失するか、少なくとも薬物乱用発生以前のパターンに戻る。したがって、正しい診断と治療が非常に重要であり、服薬の適切化の指導は患者に福音をもたらすばかりでなく、医療資源の有効活用にもつながる。憂慮すべきことに、MOHの概念は一般臨床医の間に充分浸透していないのが現状と思われる。本稿では、MOHの基本的な項目について解説したい。

1. 疫学

一般に慢性頭痛の有病率は2～5%とされている。MOHの有病率は疑い例を含めると1%と推測され、3番目に多い頭痛疾患である。頭痛を主訴に神経内科を受診する患者の5～10%がMOHに相当することが知られ、年齢層に関しても成人のみならず思春期や小児期の患者も認められることから、日常臨床でしばしば遭遇する疾患

しばた まもる：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
すずき のりひろ：慶應義塾大学神経内科

表 1. ICHD-IIに記載されているMOHのサブフォーム (日本頭痛学会訳)

8.2.1	エルゴタミン乱用頭痛
8.2.2	トリプタン乱用頭痛
8.2.3	鎮痛薬乱用頭痛
8.2.4	オピオイド乱用頭痛
8.2.5	複合薬物乱用頭痛
8.2.6	急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛
8.2.7	その他の薬物乱用頭痛
8.2.8	薬物乱用頭痛の疑い

といえる。また、男女比1:3.5と片頭痛有病率における女性優位性を考慮しても、MOHは女性により頻度の高い疾患である。乱用される頭痛薬は、NSAIDsなどの鎮痛薬・エルゴタミン・トリプタン・オピオイド・複合薬物があり、国際頭痛学会頭痛分類第2版(The international classification of headache disorders, 2nd edition: ICHD-II)ではそれぞれの薬剤に対するMOHのサブフォームが記載されている(表1)。このうち、オピオイドによるMOHは本邦では通常問題にならない。世界的にトリプタンの使用が増えていることに対応して、近年トリプタンによるMOHの頻度が高まっている点は注目すべきことである。薬物乱用の目安を表2に示す。

2. 病態生理

MOHは片頭痛あるいは緊張型頭痛を基礎疾患に有する患者に起こりやすい。特筆すべきは、同じ一次性頭痛でありながら群発頭痛の患者に起こることはまれであり、群発頭痛にMOHを合併した17例を詳細に検討した最近の研究では、既往歴あるいは家族歴に片頭痛を有する患者がそのうちの大部分を占めていることが明らかにされた²⁾。さらに、関節リウマチなどの大量に鎮痛剤が使用される疾患においてMOHが問題となることも極めてまれなことから、片頭痛や緊張型頭痛の病態そのものが、MOHを引き起こしや

表 2. 薬物乱用の目安

基本的には月に10日以上(単剤鎮痛薬の場合は15日以上)、3カ月以上にわたって連用している。	
アスピリン・アセトアミノフェン	1,000mg/日以上
複合鎮痛薬(カフェイン・バルビツール酸含有)	3錠/日以上
オピオイド	1錠/日以上
経口エルゴタミン	1mg/日以上
坐薬エルゴタミン	0.55mg/日以上
トリプタン	データなし

すい素因となることが推察できる。また、トリプタンによる5-HT_{1B/1D}受容体の慢性的な刺激が、同受容体のdownregulationを引き起こすことが動物実験によって明らかにされているが、トリプタンに関連したMOHでは、血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を通過しないスマトリプタンよりも、BBB透過性の高いゾルミトリプタンやリザトリプタンの方がMOHの成立が早いという臨床的な証拠があるため、薬剤による中枢性の受容体発現や受容体機能発現機構の変調がMOH発症に重要であることも推測できる。NSAIDsによるMOHにはシクロオキシゲナーゼの発現変化が背景に存在すると考えられるが、トリプタンに関連したMOHの方が出現時期は早い。このことは、5-HT_{1B/1D}受容体のようなG蛋白共役受容体(G protein-coupled receptor)の細胞膜上へのtraffickingが非常に動的なプロセスによって制御を受けている事実とよく符合する。いずれにせよ、MOHの病態生理には、薬剤使用が引き金となって痛みに対する感受性の亢進(感作)が成立することが重要と考えられており、片頭痛に合併した場合には、中脳水道周囲灰白質(periaqueductal grey)や縫線核など侵害受容に対する調節機能を行う部位での機能異常が重視されている。なお、Calabresiら³⁾は線条体や前頭前部・辺縁系の機能異常を想定したモデルを提唱している(図)。このモデルは鎮痛薬乱用と麻薬などの薬物中毒の類似点を強調したものであり、現時点で必ずしも一般的に受け入れられ

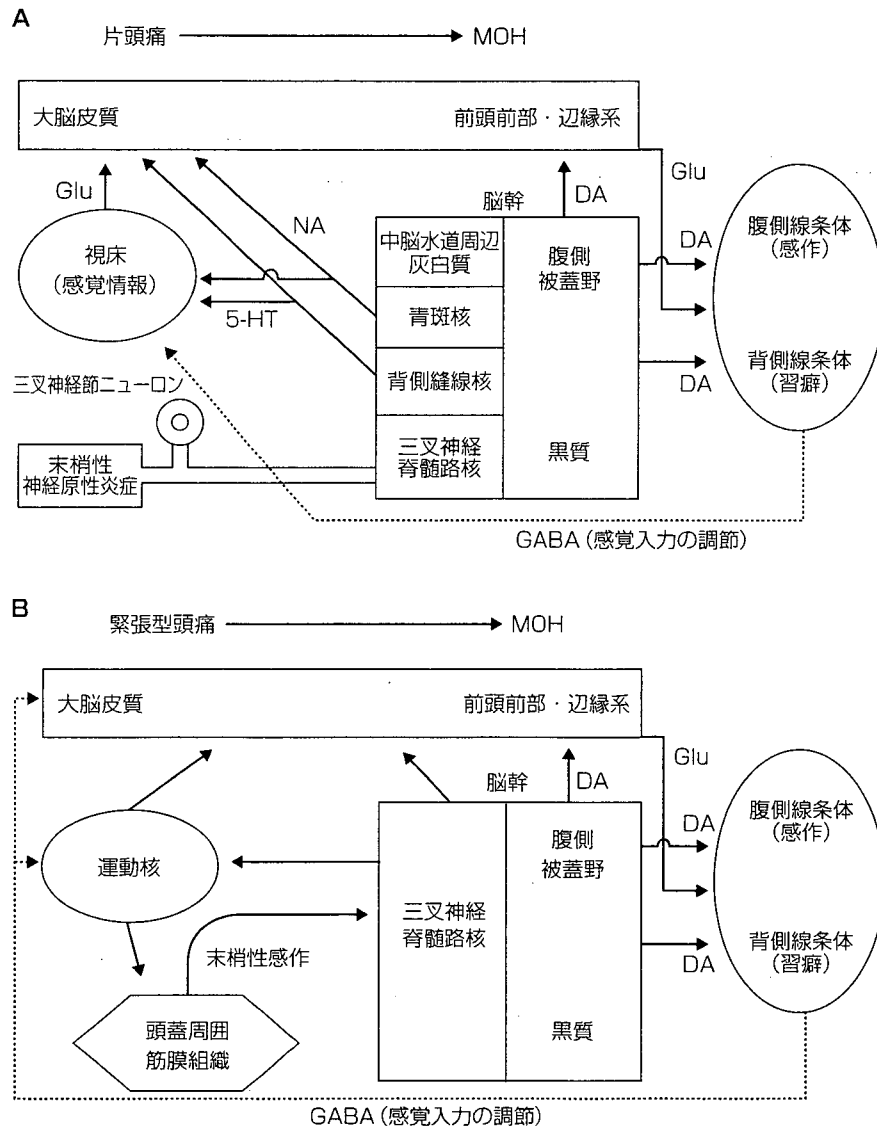


図. (A) 片頭痛における MOH の病態生理 (Calabresi³⁾ らを一部改変)

急性期頭痛薬の過剰投与によって腹側被蓋野からのドーパミン (DA) の放出が異常に促進され、腹側線条体で感作が生じる。背側線条体の刺激は薬剤服用の習癖形成に関与すると考えられる。前頭前部・辺縁系からのグルタミン酸 (Glu) 作動ニューロンを経由した系もそれらの線条体機能に影響を与えている。さらに、線条体からの GABA 作動ニューロンの変調によって視床での痛覚受容も異常を来たしている。

(B) 緊張型頭痛における MOH の病態生理

頭蓋周囲の筋膜組織において末梢性感作が生じると同時に、腹側被蓋野や黒質からの DA の放出によって (A) の場合と同様に感作や習癖形成が行われている。線条体からの GABA 作動ニューロンの変調によって、運動核や大脳皮質への抑制系に変調を来し筋緊張が抑制されない。NA: ノルアドレナリン Glu: グルタミン酸 DA: ドーパミン

ているものではない。しかし、最近¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたPETによって片頭痛を基礎疾患とした16人のMOH患者の脳代謝を調べたところ、眼窩前頭部皮質(orbitofrontal cortex)の代謝低下が高い再現性で認められた⁴⁾。同部位における代謝低下は、アルコールを含めた薬物中毒患者においてもしばしば認められるため、この所見はCalabresiらのモデルの妥当性を支持するものと考えられる。

薬剤使用によるMOHの原因薬剤には、コデイン(肝臓で脱メチル化されてモルヒネに変換される)やバルビツール酸やカフェインが含まれる場合があり、これらの成分に対する退薬症状や身体的依存がMOH発症へ向かわせる寄与因子となりうる。

3. 症状

片頭痛や緊張型頭痛の特徴を持つ頭痛が、ほぼ毎日のように起こり薬剤に抵抗性である。頭痛の性状・強度・部位は一定しないことが多く、わずかな知的あるいは身体的活動によって増強されるため日常生活と社会的活動は大きな制限をうける。無力症・悪心などの消化器症状・不安・集中力低下・記憶力障害がしばしば合併し、特にエルゴタミン製剤によるMOHでは、四肢の冷感・頻脈・異常感覚・脈拍微弱・高血圧・立ちくらみ・四肢筋痛・下肢筋力低下・うつなどの症状を認めやすい。近年増加しているトリプタン乱用によるMOHでは、従来からある片頭痛の重症化や頻度の増加として現れることも多い。さらに、エルゴタミン製剤や鎮痛薬に比べて少ない服用回数で(トリプタン18回/月、エルゴタミン製剤37回/月、鎮痛剤114回/月)、かつ早く(トリプタン1.7年、エルゴタミン製剤2.7年、鎮痛剤4.8年)MOHに至りやすい傾向があるのも特徴である⁷⁾。NSAIDsを乱用している患者では消化性潰瘍や腎機能障害などが認められることもある。

表3. 市販解熱鎮痛薬でカフェインを含有するもの(*アリルイソプロピルアセチル尿素あるいはプロムワレリル尿素を含有するもの)

イブA錠*
エキセドリンA錠
エキセドリンカプセル
グランドール
グレランエース錠
サリドンA
サリドンエース*
歯痛・頭痛ヒロリン*
シペラEV*
新セデス錠*
シンピリンA錠
新リングル*
ストナ解熱*
スパシンS*
スパミロンエース*
セデス・ハイ*
大正トンプク*
ナロンエース*
ナロン顆粒*
ナロン錠*
ノーシン(類薬全て、ノーシンピュアのみ*)
ハッキリエース
バファリンエル*
バファリンプラス*
ヘルピック鎮痛薬
ベレタック顆粒
ミグソフト
メリドンEV錠*
メリドンA*
リングルピレナ
リングルAP
ルッケル解熱鎮痛錠
ロベラエース*

4. 診断

最も重要なのは本来の頭痛疾患の正確な診断と頭痛治療薬の種類・服用量・服薬期間の詳しい聴取である。市販解熱鎮痛薬を乱用している場合も多いが、そのような薬の多くはカフェインを含有しており、さらにその一部では鎮静作

表4. ICHD-IIの付録に収載されているMOHの診断基準最新版（日本頭痛学会訳）

A. 頭痛は1カ月に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カ月を超えて定期的に乱用している
1. 3カ月を超えて、定期的に1カ月に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日以上の頻度で3カ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

用を有するブロムワレリル尿素などを含んでいる（表3）。既に述べたように原疾患としては片頭痛と緊張型頭痛が多い。Dienerらによるメタアナリシスによれば、MOHの患者のうち、片頭痛と緊張型頭痛の内訳はそれぞれ65%と27%であった¹⁾。MOHの患者は、頭痛薬を多剤服用していることが多いため原因薬剤の同定はしばしば困難である。さらに、患者は服薬している全ての薬剤を申告しないこともあり、他科からバルビツール酸系の鎮静薬やコデインなどが処方されていないかどうかチェックする必要がある。カフェインを含む薬剤の服用やコーヒーなどの多飲についても問診する。起因薬剤はほぼ連日服用されている。MOHを引き起こしうる薬剤の服用量と頻度は表2に示した通りである。鑑別診断としては脳腫瘍・静脈洞血栓症・副鼻腔炎・巨細胞性動脈炎などがあり、MRIなどの画像検査による検索が必要である。機能的頭痛の一種である持続性片側頭痛（hemicrania continua）も鑑別の対象となるが、自律神経症状の出現やインドメサシンが著効する点が異なる。最近になって改定されたICHD-IIのMOHの診断基準を表4に示す。

5. 治療

治療の大きな柱は、①起因薬剤の中止、②薬

表5. MOHの外来治療・入院治療をするかの判断基準

①外来治療でもよい場合
●患者が治療に対して高いモチベーションを有しており、自己管理能力のある場合。
●トリプタンあるいは単剤の薬物のみを使用している患者で、バルビツール酸や鎮静薬あるいは異なるいくつかの薬剤を含む複合薬を使用していない場合。
●麦角剤による副作用や消化性潰瘍・睡眠障害を認めないこと。
●うつや不安といった精神症状を認めないこと。
②入院治療が望ましい場合
●患者が既に外来によるMOHの治療を受けたことがある場合。
●バルビツール酸・鎮静薬・複合薬を使用している場合。
●麦角剤による副作用・消化性潰瘍・下痢・貧血などの症状を認める場合。
●うつや不安を認める場合。

表6. ICHD-IIによる反跳頭痛の診断基準（日本頭痛学会訳）

A. 両側性および・または拍動性の頭痛で、CおよびDを満たす
B. 3カ月にわたる定期的な急性期頭痛治療薬*のどれかの乱用が中断ないし保留されている
C. 急性期頭痛治療薬の最終服用の後、頭痛は48時間以内に出現する
D. 急性期頭痛治療薬中止またはオピオイド離脱後、頭痛は7日以内に消失する

*：エルゴタミン、トリプタン、鎮痛薬、オピオイド。

剤投与中止後の反跳頭痛に対する治療、③頭痛の予防薬投与の3点に集約できる。治療を行う際にまず問題になるのは、外来で治療可能なのか、あるいは入院が必要なのかの判断である。本邦に明確な指針はないが、表5にDienerとSilbersteinによる判断基準を示す¹⁾。MOHの治療が成功するかの要因には、患者本人のモチベーションの高さや忍耐強さも含まれるが、これらをうまく維持させるように働きかけることも医師の大切な役割の1つである。

1) 起因薬剤の中止

基本的には、起因薬物は即時的に中止させる。これに伴って、頭痛の増悪のみならず悪心・嘔吐・血圧低下・頻脈・睡眠障害などが引き起こ

される。症状が強い場合には、輸液を行いながら鎮吐薬（メトクロプラミドなど）や鎮静薬（プロクロルペラジンなど）の経静脈的投与が必要である。

2) 起因薬物投与中止後の反跳頭痛に対する治療

表6に急性期頭痛治療薬乱用中止後の反跳頭痛の診断基準を記す。反跳頭痛は、当然のことながら起因薬物以外の薬物を用いて治療する。鎮痛剤やエルゴタミン製剤の場合はトリプタンを、トリプタンの場合はナプロキセンなどのNSAIDsをそれぞれ用いる。これらの治療に不応の場合は、ステロイド投与も考慮される。反跳頭痛や退薬症状は、薬剤中止後2～10日間続く。トリプタンによるMOHでは、それらの症状が比較的早く消退するのが特徴である。

3) 予防薬

予防薬の効果は乱用薬物からある程度離脱した段階にならないと発揮されない。三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンの有用性はプラセボを用いた二重盲検試験で証明されている。バルプロ酸もよく用いられ、片頭痛が基礎疾患である場合にはカルシウム拮抗薬ロメリジンやβ遮断薬プロプラノロールも有効である。チザニジン（ α_2 作動薬）の有効性も認められており、特に緊張型頭痛をベースにして起きたMOHに有用である。本邦でも治験が始まろうとしているトピラマート（topiramate）は、最近の報告によれば、片頭痛とMOHが合併した症例において、頭痛を呈する日数を有意に減少させたことから、同薬は将来的に予防薬として重要な位置を占める可能性がある。作用機序は多岐にわたり、電位依存性ナトリウムあるいはカルシウム・チャネルの抑制作用に加えて、GABA_A受容体の機能亢進作用やAMPA型グルタミン酸受容体の抑制作用、さらには炭酸アンヒドラーゼ活性阻害作用が実証されている。また、最近本邦でてんかん治療に認可されたガバペンチンも片頭痛を基礎疾患にした症例に対して有効な予防薬として

使用されると思われる。

予防薬の投与と同時に、頭痛薬の使用量や使用回数の制限を徹底させる。エルゴタミン製剤は、発作1回あたりの総量を4mgにとどめて、1週間に2回まで、1カ月使用量20mgが目安である。トリプタンは1カ月に10回以下の使用を目標にする。

6. 自験例提示

59歳女性。20歳代より拍動性の片側頭痛が月に数回程度あり、時に閃輝暗点が先行した。50歳代になって閉経を機に頭痛発作頻度が上昇した。仕事に差し支えるため市販鎮痛薬セデス®を服用するようになり、次第に服薬頻度が増していった。これと平行して拍動性と絞扼感の両方の要素を持つ頭痛が起床時から連日起こるようになり、セデス・ハイ®を毎日服用する以外にノーシン®も使用するようになった。近医受診し、片頭痛としてリザトリプタンが処方された。頭痛時に同薬を使用し症状改善を認めたが、胸部絞扼感もあり服用をためらうようになった。当科を紹介されたが、頭部MRI・MRA所見に異常なく、片頭痛を基礎疾患とするMOHと診断した。病態を説明し乱用薬物の即時中止を勧告するも、仕事継続が困難になるという理由で拒否したため、まずノーシン®を中止するように指示した。その後、エレクトリプタンを処方しながら、セデス・ハイ®も減量することに成功した。アミトリプチリンを頭痛予防薬として導入し、当科受診3カ月後には薬物乱用はなくなり、頭痛頻度と強度も減少している。

<解説>閉経によって約2/3の症例で片頭痛は軽減するが、本例のように増悪する例もまれに存在する。市販鎮痛薬の服用量増加と頭痛増悪との間には悪循環が生じていることがわかる。乱用されている鎮痛薬はアセトアミノフェンやエテンザミドであり、無水カフェインの影響も考えられる。上述のように乱用薬物の即時服用

停止が原則であるが、本例のような困難例は少ない。乱用薬物の使用減少を目的にトリプタンを導入したが、リザトリプタンは薬効に優れるものの副作用出現がやや多いという短所がある。筆者らが使用したエレクトリプタンは耐用性が高く、コンプライアンスを得られやすいという利点がある。さらに、予防薬としてエビデンス・レベルの高いアミトリプチリンを用いることで治療は一定の効果がみられた。

7. 予後

頭痛の起きる日が50%以上減少したことを成功と定義すれば、退薬治療の成功率は1~6カ月の期間で70%程度である。しかしながら、MOHはしばしば再発するため、決して長期予後は良くない。最近のKatsaravaらの報告では、96例を4年にわたって経過観察しているが、MOHの再発率は6カ月で31%、1年で41%、4年で45%であったという⁴⁾。このデータから言えることは、最初の1年間での再発が多く、それ以降は再発のリスクが減るということである。治療後、早

い段階での服薬についての徹底した教育とモニタリングの重要性をうかがわせる。緊張型頭痛と片頭痛では、再発率がそれぞれ73%と22%となっており、前者が3倍以上高い。また、MOHの原因薬剤がオピオイドやバルビツール酸を含む複合鎮痛薬の場合に再発率が高いことも明らかとなっている。他方、薬剤の乱用期間・病期の長さ・予防薬の使用などは再発率に有意な影響を与えないことが知られている。

文 献

- 1) Diener H-C, et al: Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 3: 475-483, 2004.
- 2) Paemeleire K, et al: Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 67:109-113, 2006.
- 3) Calabresi P, et al: Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 26: 62-68, 2005.
- 4) Fumal A, et al: Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 129: 543-550, 2006.
- 5) Katsarava Z, et al: Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 25: 12-15, 2004.
- 6) 柴田 護: 薬物乱用頭痛. 診断と治療 95: 593-598, 2007.

頭痛と概日リズム

清水利彦 鈴木則宏

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 10 2007年10月1日発行

中外医学社

頭痛と概日リズム

清水 利彦 鈴木 則宏

はじめに

頭痛の中にはその発現が睡眠や季節の周期と変動するものがあることから、概日リズムとの関連が示唆されている。概日リズムの関与が考えられている頭痛は、国際頭痛学会の頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed; ICHD-II)¹⁾では一次性頭痛に分類されるもので、片頭痛および群発頭痛が主なものである。本稿ではこれらの頭痛と概日リズムについて概説する。

概日リズムと頭痛に関与する領域

概日リズムは視床下部の視交叉上核が主な中枢となり、光刺激を受容する網膜および松果体との線維連絡により調節を受けている²⁾。さらにこの系は、大脳辺縁系や睡眠調節に関与するとされる縫線核や青斑核とも線維連絡により神経細胞の活動がコントロールされている。

睡眠は、non-rapid eye movement sleep(non REM 睡眠)およびrapid eye movement sleep(REM 睡眠)の2つに大きく分類される。REM 睡眠は明け方に多く、脳幹のコリン作動性の背側外側被蓋核や脚橋被蓋核のほか、縫線核や青斑核により調節されている。REM 睡眠期に縫線核における一部の神経細胞の活動が低下し、片頭痛患者でも発作と発作後に縫線核の活動性が低下することから片頭痛と睡眠との関連が示唆されている³⁾。

このほか、視床下部からの刺激は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している一部の中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray matter; PAG)に影響し下行性痛覚抑制系を抑制し痛みを増悪させることも知られている。

このような、視床下部を中心とした大脳辺縁系や脳幹の神経核との連絡は、ストレス、ストレス後の疲労、月経、

閃光、騒音、におい、低血糖、不慣れな運動、性行為、時差や夜勤など睡眠-覚醒パターンの変化などが頭痛の要因となることとも一致している。

概日リズムと片頭痛

片頭痛は、中等度から重度の強さをもつ拍動性頭痛が4~72時間持続するもので、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏をもつ。本邦における有病率は8%前後で、さらに男女別の有病率は男性が3.6%、女性が12.9%と女性が男性に比較し3.6倍多くなっている。片頭痛は、前兆のあるものとなないものに大きく二分される。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、感覚症状および言語症状などがある。

概日リズムとの関連では、片頭痛は1日のうちでは午前4~9時⁴⁾、1年のうちでは春(3~6月)に多く⁵⁾、さらに北極領域では白夜の夏に多いことが報告されている⁶⁾。また片頭痛患者では日照によりメラトニン分泌が著しく抑制されるとの報告もあり⁷⁾、メラトニン分泌障害を含む視床下部-松果体系の機能異常の存在も考えられている。

片頭痛は、血管説、三叉神経血管説および神経説によりその病態が説明されている。血管説は原因を頭蓋血管の反応性の異常によるものとするもので、三叉神経血管説は、血管反応性異常のほか、脳血管周囲や硬膜血管周囲に分布する三叉神経を介した神経原性炎症によるものとするものである。神経説は、大脳皮質にspreading depressionのような神経細胞の活動性変化がまずおこり、その後頭痛が生じてくるものとする考え方で、これらの病態がお互いに関連しながら片頭痛発作を誘発、増強していくと考えられている⁸⁾。またこれらの反応を開始させる部位として片頭痛発作発生器の存在が考えられている⁹⁾。片頭痛発作発生器の部位には、視床下部との連絡のある脳幹の縫線核、青斑核およびPAGなどが候補としてあげられており解剖学的な面からも概日

しみずとしひこ 慶應義塾大学専任講師/神経内科
すずきのりひろ 同 教授

リズムとの関連が示唆される。

概日リズムと群発頭痛および TAC

群発頭痛およびその近縁疾患は、短期持続性の一側頭痛と流涙・鼻漏などの自律神経症状を伴うのが特徴であり、ICHD-II では三叉神経・自律神経性頭痛(cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias; TAC) という概念が導入されている(表)。

1. 群発頭痛

群発頭痛は片側の眼窩周囲や眼窩に生じる疼痛で、ある一定の期間(多くの場合 1~2ヵ月間)、夜間または明け方のほぼ一定の時間に連日生じる激しい頭痛で、頭痛と同側に流涙・結膜充血・鼻閉・鼻汁などの副交感神経亢進症状や Horner 徴候などの自律神経症状を伴うのが特徴である。激しい頭痛は 1~2 時間続きその後自然に軽快する。そのおこり方が群発性であるために群発頭痛と呼ばれている。群発期は、年に 1~2 回、また数年に 1 回のこともあるが、その時期を過ぎると頭痛は消失する。群発頭痛の有病率は約 0.07~0.09%とされており片頭痛と比べると少ない。また男性における有病率は女性の 3~4 倍とされている。

群発頭痛は、その約 50%が夜間に発症し片頭痛と同様に冬至および夏至付近に発作頻度のピークがあり、その後、春分および秋分の日にかけて減少するため光刺激時間の変化と視床下部の体内時計の関係が示唆されている¹⁰⁾。また群発頭痛患者では夜間のメラトニン分泌のピークが減弱すること、メラトニンの分泌を抑制させることが知られる体温上昇(入浴、高温、運動など)で頭痛が促進することからも視床下部の関与が考えられている。

治療薬の面からも視床下部の関与が示唆される。群発頭痛の予防に用いられることがあるリチウムはトリプトファンの吸収を促進しセロトニン合成に働き、視床下部の機能を調節するセロトニン作動性ニューロンに作用し効果を表すと考えられている⁹⁾。メラトニン自身は群発頭痛の予防に有効との報告もあるが、エビデンスは得られていない。さらに群発頭痛の発作中に施行した functional MRI において、島回や視床など痛覚に反応する部位のほかに視交叉上核を含む視床下部の後部の活性がみられたことも、視床下部が群発頭痛発作の generator となっている可能性を示している^{3,10)}。

- 3.1 群発頭痛発作性片側頭痛(Cluster headache)
 - 3.1.1 反復性群発頭痛(Episodic cluster headache)
 - 3.1.2 慢性群発頭痛(Chronic cluster headache)
- 3.2 発作性片側頭痛(Paroxysmal hemicrania)
 - 3.2.1 反復性発作性片側頭痛(Episodic paroxysmal hemicrania)
 - 3.2.2 慢性発作性片側頭痛(Chronic paroxysmal hemicrania: CPH)
- 3.3 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing: SUNCT)
- 3.4 三叉神経自律神経性頭痛疑い(Probable trigeminal autonomic cephalalgia)
 - 3.4.1 群発頭痛疑い(Probable cluster headache)
 - 3.4.2 発作性片側頭痛疑い(Probable paroxysmal hemicrania)
 - 3.4.3 SUNCT の疑い(Probable SUNCT)

2. 発作性片側頭痛

発作性片側頭痛(paroxysmal hemicrania)は群発頭痛と同様に持続時間の短い片側性の頭痛で眼瞼結膜の充血と流涙を呈する疾患であるがその頻度は極めて低い(1万人あたり7人)。発作持続時間は群発頭痛より短く2~30分程度であるが発作頻度は高いとされている。また男性より女性に多く認められインドメタシンが効果を示す。頭痛発作は夜間に多く、睡眠ポリソムノグラフィー検査ではREM睡眠と関連する報告があるが、functional MRIで発作期に視床下部や脳幹の活性化の確認や発作予防に対するリチウムやメラトニンの有効性が示された報告はない⁹⁾。

3. 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)

一側性および短期持続性(5~240秒)の痛みからなる発作を特徴とする。発作持続時間はその他のTACよりはるかに短く、顕著な流涙および同側眼の充血(いずれか一つの場合もある)を伴うことが極めて多い。発作頻度は3~200回/日またこれ以外の頭部自律神経症状(鼻閉、鼻漏、眼瞼浮腫など)が認められる場合もある⁹⁾。最近SUNCTではfunctional MRIで島回や視床など痛覚に反応する部位のほかに視交叉上核を含む視床下部の後部の活性がみられたことから、群発頭痛と同様に視床下部-松果体の関与が考えられている^{11,12)}。

睡眠時頭痛(hypnic headache)

睡眠時頭痛は夜間就寝中に繰り返しおこり決まった時間に生ずる頭痛のため起床することを特徴とするもので、

ICHD-IIではその他の一次性頭痛に分類されている¹³⁾。初老期以降にみられることが多く、有病率は0.07%程度と低い。出現時間は夜間の1~3時に多く、患者は常に疼痛のために覚醒するため目覚し時計頭痛とも呼ばれている。群発頭痛でみられるような自律神経症状は伴わず、頭痛は通常数10分から数時間のうちに自然軽快する。頭痛頻度は週に1~6回とさまざまで、通常週の後半に多く長年にわたり繰り返す。心拍変動概日リズムの変化と、TRH 負荷試験時によるプロラクチン過剰反応が報告されており、睡眠時頭痛では、視床下部下垂体系の関与が示唆されている¹⁴⁾。また、背側縫線核と青斑核の活動性の低下によるREM睡眠の障害が原因となっている可能性も考えられている。また群発頭痛と同様に炭酸リチウム内服が有効なことも視床下部の障害を示唆していると考えられている。

頭内爆発音症候群(exploding head syndrome)

頭内爆発音症候群は睡眠中に頭部で爆発がおこったような雑音を感じ突然覚醒するものである。頭痛は認められないが、雑音が激しいため罹患者はくも膜下出血がおこったのではないかと心配する場合もある。雑音は、大きな爆発

音、ショットガンまたは爆弾の爆発などと記載され、約10%の症例では閃光を伴うことが報告されている³⁾。発症年齢は睡眠時頭痛と同じように初老期以降が多く、数週間から数ヵ月の間かなりの頻度で発作が続くが、その後は良好な経過をとる例が多い。睡眠ポリソムノグラフィー検査ではREM睡眠を含むすべての睡眠ステージで出現しており、覚醒から睡眠に移る時期に脳幹網様体の一部の領域において活動性を減弱させる機能の遅れがこの症候群の基礎になっている可能性が考えられている¹⁵⁾。

むすび

以上、概日リズムの異常が一つの原因となっている可能性のある頭痛について概説した。片頭痛や群発頭痛などの病態生理について明らかにされてきている部分も多いが、頭痛をおこす引き金となる部分についてはいまだに明らかにされていない。頭痛における概日リズムは、この問題を解析するにはきわめて重要な着目点と思われる。今後これまで述べてきたような概日リズムと頭痛に関する臨床データをもとに、基礎的な研究を行い片頭痛や群発頭痛のトリガーが解明されることが期待される。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed (ICHD-II). Cephalalgia. 2004; 24 suppl 1: 1.
- 2) Deshmukh VD. Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches. Med Hypotheses. 2006; 66: 1146-51.
- 3) Cohen AS, Kaube H. Rare nocturnal headaches. Curr Opin Neurol. 2004; 17: 295-9.
- 4) Fox AW, Davis RL. Migraine chronobiology. Headache. 1998; 38: 436-41.
- 5) Alstadhaug KB, Salvesen R, Bekkelund SI. Seasonal variation in migraine. Cephalalgia. 2005; 25: 811-6.
- 6) Salvesen R, Bekkelund SI. Migraine, as compared to other headaches, is worse during midnight-sun summer than during polar night. A questionnaire study in an Arctic population. Headache. 2000; 40: 824-9.
- 7) Claustrat B, Brun J, Chiquet C, et al. Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. Cephalalgia. 2004; 24: 128-33.
- 8) 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.
- 9) Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995; 1: 658-60.
- 10) Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. Lancet Neurol. 2002; 1: 251-7.
- 11) May A, Bahra A, Buchel C, et al. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. Ann Neurol. 1999; 46: 791-4.
- 12) Sprenger T, Valet M, Platzer S, et al. SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. Pain. 2005; 113: 422-6.
- 13) Raskin NH. The hypnic headache syndrome. Headache. 1988; 28: 534-6.
- 14) 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 他. 睡眠時頭痛(hypnic headache)の本邦3症例. 臨床神経学. 2006; 46: 148-53.
- 15) Evans RW, Pearce JM. Exploding head syndrome. Headache. 2001; 41: 602-3.

特集/よく診る頭痛と危険な頭痛

頭痛診療の実際—亜急性頭痛

慢性硬膜下血腫

木村 浩晃 清水 利彦 鈴木 則宏

はじめに

硬膜下血腫による頭痛は、国際頭痛分類第2版 (The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition: ICHD-II)¹⁾によると、第2部: 二次性頭痛 (症候性頭痛) に分類されており診断基準も設けられている (表1)。なお、同分類では急性硬膜下血腫と慢性硬膜下血腫に分けられていない。慢性硬膜下血腫は、成因に関して未だ不明な点もあるが、軽微な外傷などを契機に脳硬膜とくも膜の間に出血が生じ、血腫が緩徐に増大する病態である。通常は外傷から3週~3ヵ月後より症状を呈してくるが、患者に外傷性との自覚がないこともあり、血腫の増大に伴って頭痛が増強してから医療機関を受診することも多い。患者の10~20%に頭部打撲の既往が確認できない非外傷性の例もみられる。高齢者に好発し、患者の平均年齢はおおむね65~72歳である。男性に多くみられ (約90%)、大酒家に多い傾向がある。

I. 発 生 機 序

慢性硬膜下血腫は硬膜とくも膜の間の dural cell layer と呼ばれる層を内層 (内側被膜) と外層 (外側被膜) に分けるように発生すると考えられている。本層は細胞間結合が疎であり細胞外腔が無構造の基質で満たされており外力に対して脆弱である²⁾。脳皮質を走行する架橋静脈が静脈洞に流入する部分ではこれらの静脈が dural cell layer を貫通しているが、外傷などの外力が加わった際には、この部分でずれ応力が発生しやすく架橋静脈の損傷を招きやすいと考えられている。高齢者では脳萎縮のため、脳と頭蓋骨との間隙が若年者に比較し大きくずれが強く生じやすいことが高齢者に多い事実を説明していると思われる。

慶應義塾大学医学部神経内科

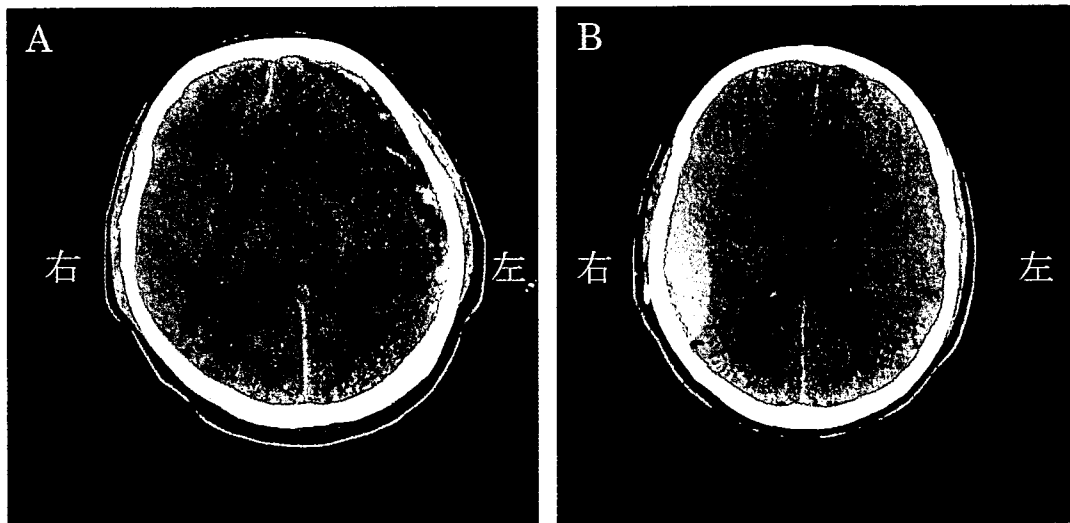
また、血腫腔内では凝固系と線溶系が過剰に活性化していることや組織プラスミノゲンアクティベーターの発現が亢進していることが血腫の凝固するのを阻害し新たな出血を誘発する仮説と考えられている³⁾。

II. 症 状

頭痛、精神症状、麻痺、尿失禁などが単独またはは組合わさって出現してくる。発症年齢により症状の出現の仕方が異なり、若年者では頭痛が多く、高齢者では精神症状、麻痺が多いとされている⁴⁾。高齢者では正常圧水頭症、脳血管障害などの鑑別が必要である。頭痛の成因として、血腫の増大に伴う頭蓋内圧亢進症状に加え、硬膜や架橋静脈に存在する感覚神経の偏位や伸展の関与も考えられている。頭痛の性質についての明確な記載はなく、頭重感やズキズキする痛みなど一定の傾向はなく、程度もごく軽度のものからかなり強いものまで様々であり、症状のみで慢性硬膜下血腫と診断するのは困難である。頭痛の進行は緩徐であり、また頭部を振盪すると感覚神経の偏位、伸展が強まるため症状が増強される。また、併存する病態として高血圧、糖尿病、アルコール乱用、抗血小板療法、抗凝固療法、心血管疾患、悪性腫瘍、髄液シャント術後、くも膜嚢胞、凝固異常、慢性腎

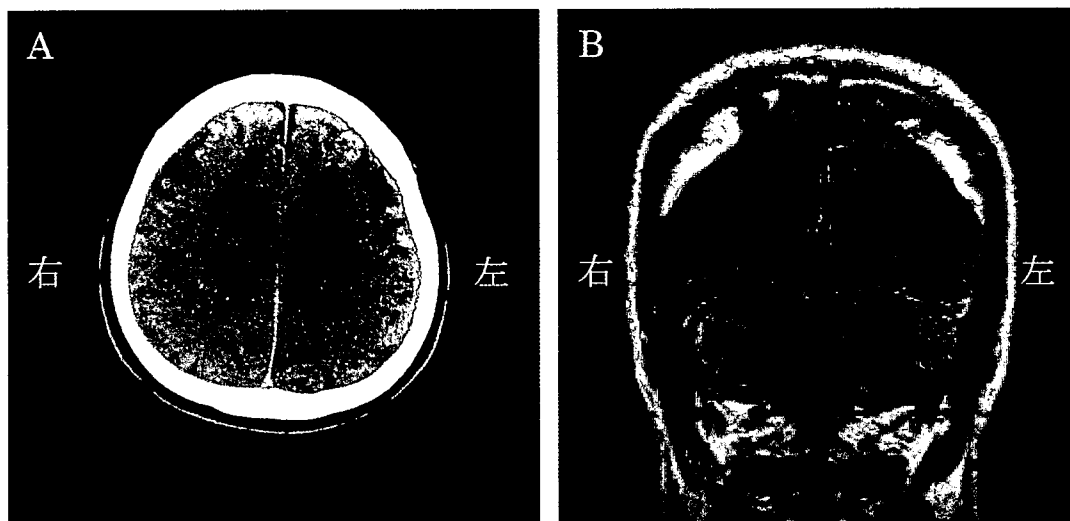
表 1 硬膜下血腫による頭痛の診断基準 (文献¹⁾より引用)

A	CおよびDを満たす急性または進行性の頭痛で、頭痛の性状に特有なものはない
B	硬膜下血腫の神経画像所見
C	頭痛は血腫発現後、24~72時間以内に出現する
D	以下の項目のうちいずれか1項目を満たす 1 頭痛は血腫除去後、3ヵ月以内に消失する 2 頭痛は持続しているが、血腫除去から3ヵ月は経過していない



A：低吸収域の中に高吸収域が混在している。正中構造の右への偏位や左側脳室の狭小化を認める。
 B：両側に等～高吸収域の血腫を認める。

図 1 慢性硬膜下血腫の頭部単純 CT 画像



A：頭部単純 CT 画像。両側の等吸収域の血腫がかろうじて診断される。
 B：同一症例の頭部 MRI FLAIR 画像。冠状断で観察すると血腫は容易に確認される。

図 2 慢性硬膜下血腫の頭部 CT および MRI 画像

不全などが指摘されており⁵⁾これらの因子を背景に持つ患者では、慢性硬膜下血腫の発生を常に念頭に置く必要がある。高齢者では、心疾患、腎疾患の合併が多く、薬剤治療を受ける頻度が高く、脳萎縮も進行するために慢性硬膜下血腫の頻度が高くなると考えられる。

Ⅲ. 画 像 診 断

診断は一般的に頭部 CT によりなされる。血腫は頭蓋骨に接する三日月型あるいは凸レンズ型を呈し、血腫の性状、時間経過により脳実質と比較

し低吸収域、等吸収域、あるいはやや高吸収域を示す。その他、低吸収域の中に新しい出血による高吸収域や液面形成を伴った混合吸収域を呈する場合もある(図1)。等吸収域のものは、正中構造偏位、患側側脳室の狭小化や消失のみが認められ、血腫そのものの存在や脳表との境界は不明瞭である。両側性に発生する頻度も15~32%あるが、その場合正中構造の偏位も少なく、ことに病巣が頭頂部に存在する場合はCTでは診断が困難であるが、その際は頭部MRIが有用である(図2)。血腫の性状にもよるが、概してT1, T2強調画像

とも高信号域を示す。T1強調画像では血腫のメトヘモグロビンによる緩和時間の短縮効果により高信号域を呈するため、CTでは硬膜下水腫のように見えてもT1強調画像で血腫と水腫の鑑別は容易である。さらに、冠状断での撮影により両側等吸収域血腫や頭頂部血腫の存在診断も容易である。以上より慢性硬膜下血腫を疑う患者にはまず頭部CTを撮影し、CTにより診断がつく場合が多いが、疑わしい症例には頭部MRIを追加するというのが現実的と思われる。

IV. 治 療

一般的には、局所麻酔での穿頭血腫洗浄術が広く行われている。両側性の場合、一期的に両側の血腫除去を行う。本術式にて、通常血腫被膜を摘除せずとも治癒させることが可能である。本法での再発率は3~12%程度あり⁶⁾、術後数週間以内での再発が大半を占めるのでドレーンは術後CTで血腫が無くなるのを確認してから抜去する。術後しばらくはもとの血腫腔に洗浄水や空気が残存するが次第に吸収され消失する。頭痛を含めた症状は術後早期に改善する場合がほとんどである。非観血的治療としてベッド上安静、マンニトールなどの高張液やステロイド投与などで血腫が消失したとの報告もあるが⁷⁾、入院期間が長期になることや、手術が低侵襲であり合併症もまれであるため、無症候性、ごく小さな血腫、あるいは手術におけるよほどの禁忌項目がない限り年齢等によらず積極的に手術が考慮される。

お わ り に

慢性硬膜下血腫は比較的緩徐な臨床経過を示すが、治療の時機を逸すると重篤な後遺症を残す場合もある。今回のテーマとは外れるが、本疾患に罹患した高齢者が単なる加齢に伴う認知症として放置されている可能性がある。本疾患は画像検査にて比較的容易に診断可能で、治療成績も良好であり treatable dementia として以前より強調されている。頭痛に付随し精神症状や麻痺といった多彩な臨床症状を示す特に高齢の患者には、積極的に本疾患を念頭に置いて診療にあたる必要がある。

参 考 文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia, 24(Suppl.1): 1-160, 2004.
- 2) Haines, D., Harkey, H., Al-Mefty, O.: The "subdural" space: a new look at an outdated concept. Neurosurgery, 32: 111-120, 1993.
- 3) Murakami, H., Hirose, Y., Sagoh, M. et al.: Why do chronic subdural haematomas continue to grow slowly and not coagulate? Role of thrombomodulin in the mechanism. J Neurosurg, 96: 877-884, 2002.
- 4) Gelabert-González, M., Iglesias-Pais, M., García-Alut, A. et al.: Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1,000 cases. Clin Neurol Neurosurg, 107: 223-229, 2005.
- 5) Raymond, M., Marbet, G., Radies, E. et al.: Aspirin as a risk factor for hemorrhage in patients with head injuries. Neurosurg Review, 15: 21-25, 1992.
- 6) Suzuki, K., Sugita, K., Akai, T. et al.: Treatment of chronic subdural hematoma by closed-system drainage without irrigation. Surg Neurol, 50: 231-234, 1998.
- 7) Parlato, C., Guarracino, A., Moraci, A.: Spontaneous resolution of chronic subdural hematoma. Surg Neurol, 53: 312-317, 2000.

Annual Review 神経 2008

2008年1月25日発行

中外医学社

1. 薬物乱用頭痛

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科准教授 竹島多賀夫

同 講師 佐久間研司

同 教授 中島 健二

key words medication overuse headache (MOH), chronic migraine (CM), chronic daily headache (CDH), periaqueductal gray matter (PAG), prefrontal cortex

要 旨

薬物乱用頭痛 medication overuse headache (MOH) の悲劇は頭痛治療に使用した薬剤が頭痛を悪化させている点である。MOHは一次性頭痛患者が急性期治療薬を乱用した場合に発症する連日性頭痛で、急性期治療薬の効果は短時間かつ限定的である。有病率は約1.5%で女性に多い。頭痛専門クリニックの受診患者はMOHが多く米国では50～80%にのぼる。2004年に国際頭痛分類と診断基準第2版 (ICHD-II) が公開され、同年日本語版も刊行された。MOHでは片頭痛発作中の中枢感作過程と同様のプロセスが慢性的に起こっていると考えられている。三叉神経背側核、中脳水道周囲灰白質 (PAG) や縫線核などの脳幹核および前頭前野の関与が重視されている。

MOH治療には多面的なアプローチが必要で、原因薬剤の中止と中止後に起こる頭痛への対処、さらには予防薬の投与によるMOH再発の防止が重要である。

動 向

片頭痛は元来、反復性の頭痛発作が中心の慢性脳疾患であるが、加齢や急性期頭痛治療薬の過剰使用 (乱用) によりしばしば連日性に頭痛が起こ

るようになる。頭痛が概ね1カ月に15日以上起こる場合を連日性頭痛として取り扱うが、その名称や概念には諸説あり、いまだ完全には整理されていない。MathewやSilbersteinら米国の研究者は慢性連日性頭痛 chronic daily headache (CDH) とこの下位分類としての変容片頭痛 (transformed migraine)、これに薬物乱用 (過剰使用) を伴うものと、伴わないものに細分類する考え方を主張している¹⁻³⁾。慢性片頭痛 chronic migraine (CM) もほぼ同義に使用されてきた。一方、Olesenら、欧州の研究者は薬物の過剰使用があれば、薬物乱用頭痛 medication overuse headache (MOH) として取り扱い、薬物乱用のない場合にのみCMとして扱う立場で、国際頭痛分類と診断基準第2版 The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II)⁴⁾ はこの方針で構成されている。この純粋なCMはまれな疾患とされている⁵⁾。MOHは、二次的に新規の頭痛を発症したとの考えからICHD-IIでは二次性頭痛に分類されている。原因薬剤には鎮痛薬、トリプタン、エルゴタミンなどがある。

鎮痛薬の過剰使用が新規に頭痛を発生させるのか、あるいは、頭痛患者において鎮痛薬の過剰使

用が頭痛を変化させ、急性期治療薬の効果を減弱させているのかは一つの論点であった。現在では、片頭痛や緊張型頭痛を有する患者が急性期頭痛治療薬を過剰使用した際に発生し、一次性頭痛がない患者が急性期治療薬を多用してもMOHは起こらないと考えられている。

その病態は片頭痛における中枢感作と同様のメカニズムが推定されており⁶⁾、また、精神疾患の共存が病態を複雑化させる要因として注目されている。

治療の原則は原因薬物の中止である。離脱のための治療プロトコールが提案されている。

ICHD-IIが公開された2004年以前の文献やその後も研究者によっては薬物乱用がある例も含めてCMに包括して記載がなされているので注意を要する。本稿の一部では原著の記述にそってこの広義のCMも用いている。

A. 歴史と疫学

1950年代にエルゴタミン乱用頭痛が詳細に記載され、その後1980年代には、他の急性頭痛治療薬の乱用でも頭痛頻度を増加させることが広く認識されるようになった。Boesら⁷⁾は、慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の記載についてシステマティックな文献レビューを行っている。古くは1672年にWillisのCMに関する記載がある。エルゴタミン乱用頭痛については、1934年のLennoxの記載が古く、1951年にはPeters & Hortonが詳細に記載している。特記すべきことは、慢性片頭痛の概念は数世紀にわたり記述されているが、MOHに関する記述はここ数十年に限られていることである。

以前は反跳性頭痛 rebound headache, 薬物誘発頭痛 drug induced headache, 薬物誤用頭痛 medication-misuse headache, 鎮痛薬誘発性頭痛 analgesics induced headacheなどの用

語が使用されていた。MOHの訳語は薬剤連用性頭痛なども使用されていた。

一般集団におけるMOHの有病率は、約1.5%である⁸⁻¹¹⁾。男性0.19%、女性2.6%で、女性に多く、40歳代の女性では5%と報告⁸⁾されている。29研究、2,612例のMOHのメタ解析では一貫して女性の有病率が高く、男女比は3.5倍(2.5~5.8倍)、頭痛診断時の平均罹病期間は20.4年、薬物乱用の期間は平均10.3年で、連日性頭痛の罹患期間は平均5.9年であった⁶⁾。また、地域の調査において、慢性緊張型頭痛やCMの患者の急性頭痛治療薬の乱用は、おのおの18%、32%であった⁶⁾。

MOHは欧米ばかりでなく、アジアでも高頻度である。台湾では地域住民の3.2%に連日性頭痛がありその34%に薬剤乱用があったと報告¹²⁾されている。中国でも同様の調査¹³⁾がなされている。本邦にはpopulation-baseのMOHの疫学検討のデータはない。

頭痛専門クリニックやセンターの受診患者におけるMOH有病率はきわめて高く、ヨーロッパでは4~10%、米国では50~80%の患者がMOHを罹患している^{6,14)}。

成人ばかりでなく小児や青年期の若年者においても鎮痛薬乱用やMOHが問題になることが指摘されはじめた^{9,15)}。6歳で発症したMOHの報告¹⁵⁾がある。ノルウェーの調査¹⁶⁾(13~18歳, n=5,471)では、MOHが男児0.2%、女児0.8%、総計0.5%、台北の調査¹⁷⁾では(12~14歳 7,900例)、女児2.4%、男児0.8%、総計1.5%に連日性の頭痛がありその20%に薬物乱用があった。

経年変化の検討はNew Yorkの頭痛センターの過去15年4時点(2005, 2000, 1995, 1990年)のMOH患者、総計1,200例についての解析¹⁸⁾がある。頭痛患者のうち、MOHは約60%で大きな変動はなかった。原因薬剤別にみると、1990年と2005年の比較で、エルゴタミン乱用頭痛の