

## 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—

## 8) 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)

竹島多賀夫\* 今村 恵子\* 楠見 公義\*\* 中島 健二\*

## KEY WORD

顎跛行  
(jaw claudication)  
血小板増多  
頭痛  
サイトカイン  
Langhans 多核巨細胞

## POINT

- 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎, GCA)は, 高齢者に好発する原因不明の血管炎である.
- 60歳以上の患者に最近始まった頭痛が持続している場合, 頭痛を伴う反復性一過性黒内障発作では GCA を疑って検索する必要がある.
- 適切なステロイド治療により失明を未然に防ぐことが肝要である.

0387-1088/07/¥500/論文/JCLS

## はじめに

巨細胞性動脈炎(Giant Cell Arteritis : GCA)は, 高齢者の側頭動脈に好発する原因不明の血管炎である. 以前は側頭動脈炎(Temporal Arteritis)の病名が用いられていた. 最も古い記述は10世紀まで遡る<sup>1)</sup>. 1930年代にHortonが生検所見を含めて詳しく報告したので, Horton病と記載されることもある<sup>1-3)</sup>. 側頭動脈の肥厚, 発赤があり頭痛がほぼ必発である. 組織像は炎症細胞の浸潤と巨細胞を含む肉芽腫を認め, 血管の炎症と閉塞による組織虚血の結果, 様々な症状が惹起される. ステロイドが奏効する. 適切な治療を行い, 失明を未然に防ぐことが肝要である. 近年, リウマチ性多発筋痛症(poly-

myalgia rheumatica : PMR)との関連が注目されている<sup>1,4)</sup>.

## 疫学

50歳以上の高齢者に多い. 若年者に多い高安動脈炎とは対照的である. 欧米の有病率は, 50歳以上の人口10万人当たり約18名と報告されている<sup>1)</sup>. 本邦では比較的稀で, 1998年の全国疫学調査<sup>5)</sup>では, 受療推定患者数は年間約690名(95%信頼区間400~980)で, 人口10万人当たり0.65名とされている. 男女比は1:1.7でやや女性に多く, 発症年齢は平均71.5歳で, 60歳後半から70歳代にピークがある. 原因不明であるが, HLA-DR4と相関するとの報告や, HLA-DRB1\*04(遺伝子アリル)と関連するとの研究などがある<sup>4,6)</sup>. また, ウイルス感染との関連を示唆する報告が散見されるが, 研究により結果が一致しておらず, さらに検討が必要である<sup>3)</sup>.

\*たけしま たかお, いまむら けいこ, なかしま けんじ : 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科

\*\*くすみ まさよし : 山陰労災病院神経内科

表1 巨細胞性血管炎(GCA)の臨床症状のメタ解析(文献3より改変引用)

症状/所見/検査	研究数	患者数	陽性尤度比	(95%CI)	陰性尤度比	(95%CI)
頭痛	19	3,909	1.217	(1.037~1.429)	0.748	(0.553~1.012)
顎跛行(Jaw claudication)	19	3,834	4.026	(2.384~6.799)	0.766	(0.684~0.859)
リウマチ性多発筋痛症	11	1,632	1.265	(0.786~2.035)	0.914	(0.769~1.086)
側頭動脈痛	8	714	2.259	(1.139~4.480)	0.639	(0.446~0.916)
側頭動脈異常(触診)	11	1,802	3.083	(1.812~5.247)	0.486	(0.341~0.693)
視覚症状	18	3,323	1.301	(1.028~1.647)	0.917	(0.842~0.999)
複視	6	1,512	1.99	(1.289~3.071)	0.955	(0.930~0.981)
頭蓋圧痛	7	1,875	1.696	(0.969~2.969)	0.903	(0.767~1.063)
体重減少	10	2,125	1.3	(1.130~1.495)	0.923	(0.852~1.249)
食思不振	6	1,495	0.949	(0.629~1.433)	1.032	(0.852~1.249)
発熱	13	1,381	1.377	(1.056~1.796)	0.905	(0.833~0.984)
筋痛	6	756	1.245	(0.726~2.134)	0.798	(0.503~1.266)
関節痛	8	582	1.139	(0.905~1.435)	0.992	(0.991~1.117)
ESR<50 mm/h	3	179	0.551	(0.227~1.342)	1.581	(0.756~3.308)
ESR 50~100 mm/h	3	179	1.095	(0.608~1.970)	0.963	(0.592~1.567)
ESR>100 mm/h	3	179	2.466	(0.726~8.373)	0.775	(0.514~1.169)
貧血	8	1,025	1.221	(0.596~2.499)	0.923	(0.718~1.185)
血小板増多	5	1,748	5.982	(1.445~24.771)	0.656	(0.371~0.861)

CI:信頼区間 ESR:赤沈

GCAが疑われた患者の症状を複数の研究・症例報告から収集し尤度比を算出している。

陽性尤度比が高い項目は、その項目が陽性の場合にGCAである可能性が高いことを意味する。

顎跛行、側頭動脈の異常、血小板増多の陽性尤度比が高いことが注目される。

## 病態

大血管と中血管に、T細胞とマクロファージが浸潤し、しばしば肉芽腫を形成する。血管腔の狭小化を伴いやすく、そのため支配組織が虚血に陥る<sup>6)</sup>。浅側頭動脈、眼動脈、後毛様体動脈、椎骨動脈が侵されやすい<sup>3)</sup>。網膜中心動脈や側頭動脈以外の外頸動脈の分枝は、比較的障害されにくい。視神経、咬筋、および中枢神経の後方循環の虚血が重要である。

## 臨床症状

初発症状は、頭痛、側頭動脈痛が多い。頭痛は、拍動性、片側性で、夜間に悪化する傾向がある。肥厚した側頭動脈が触知される。約4割に発熱、体重減少などの全身症状を認める。眼症状には眼痛、一過性黒内障、複視(動眼神経障害)、幻視、不可逆的視力障害(視神経障害、網膜中心動脈閉塞、虚血性脈絡膜障害)などが

ある<sup>7)</sup>。失明は最も深刻な合併症である。筋肉痛や関節痛を伴う例もある。咀嚼や会話により顎の痛みが生じて咀嚼、会話が不能となるが、しばらく休むと可能となる状態を繰り返すことがあり、顎跛行(jaw claudication)として重視されている<sup>1,3)</sup>。この他、うつ状態、不安感、記憶力低下、聴力障害などの合併も報告されている。脳梗塞など虚血性脳疾患や認知症のリスクもあるとされている<sup>8)</sup>。PMRの併発が約30%に認められ、四肢近位筋の疼痛を呈する。大動脈にも炎症が波及して、間欠性跛行や解離性大動脈瘤が起こり得るとの報告がある。表1にGCAの特徴的な症状、所見、検査データを一覧<sup>3)</sup>で示した。

## 検査所見

赤沈亢進、CRP陽性、白血球増多、貧血、血小板増多を認める。血小板増多はGCAにおける血中のIL-6上昇の結果と考えられ、診断

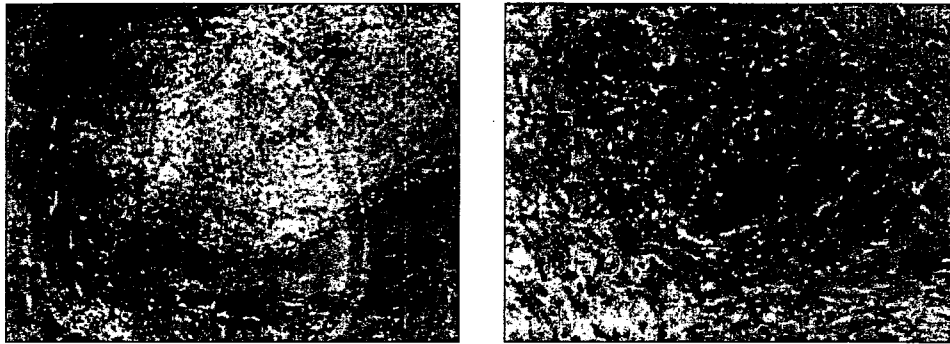


図1 側頭動脈の生検像(HE像)

左：弱拡大，血管内膜の肥厚，線維化，細胞浸潤，中膜断裂像がみられる．血管内腔は狭くなっている．

右：強拡大，多核のLanghans巨細胞を認める．

上重視されている<sup>3)</sup>．通常，抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(MPO-ANCA)などの自己抗体は陰性で<sup>7)</sup>，筋原性酵素(CK，アルドラーゼなど)は動かない．眼底検査で，視神経乳頭の虚血性変化，網膜綿花様白斑や小出血が認められる．血管撮影で頸動脈の狭窄・閉塞を認めることがある．側頭動脈の生検により巨細胞性動脈炎を証明すれば診断が確定する．病変は必ずしも連続性でない(skip lesion)ので，側頭動脈を2～3cm程度の長さで生検し，複数部位の連続切片で観察する必要があると強調されている．側頭動脈の超音波検査も有用で，duplex scanningで動脈壁肥厚が軸横断面を囲む量として観察することができ，生検部位の選択にも有用である．

## 症例呈示

自験例を呈示する．症例は80歳，男性．主訴：頭痛．病歴：某年7月，右後頭部の非拍動性頭痛が出現．数時間の持続で，午後～夕方に多い．近医で処方された鎮痛薬は無効であった．脳画像検査，頸椎写では異常を指摘されなかった．中等度の頭痛がほぼ毎日あったが我慢していた．動作による頭痛の増悪なし．8月末には自然に頭痛が軽減したが，9月中旬より再び同様の頭痛が出現し，痛みが増強してきたため当科受診．両側の浅側頭動脈の腫張を認めた．そ

の他身体所見，神経所見に異常なし．血液一般：WBC 9,800/mm<sup>3</sup>↑，RBC 4.44×10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>，Hgb 13.1 g/dL，Hct 39.3%，血小板 396×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>↑，赤沈 98 mm/hr↑．血清電解質，尿素窒素，クレアチニン，AST，ALT，γ-GTP，LDH，CK(CPK)，血糖，異常なし．PR3-ANCA，MPO-ANCA陰性．CRP 4.31 mg/dL↑．側頭動脈の生検組織像(図1)では，炎症細胞の浸潤と内腔の狭小化を認めた．

## 診断

米国リウマチ学会の診断基準<sup>9)</sup>が広く用いられている(表2)．GCAに伴う頭痛は，国際頭痛学会のICHD-II<sup>8)</sup>では二次性頭痛の，code 6.4.1に掲載されている(表3)．60歳以上の患者に最近始まった頭痛が持続している場合は，GCAを疑う必要がある．また，頭痛を伴う反復性一過性黒内障発作は，GCAを強く示唆するので緊急検査を行うべきである<sup>8)</sup>．前述の顎跛行を主訴として，歯科・口腔外科を受診するケースもある．PMRが前景に出ているケースでも，GCAの可能性も考慮して検索すべきである．

鑑別診断：感染症，頸部脊椎関節症，結合織病(SLE，多発性筋炎，関節リウマチ)，全身性血管炎(結節性多発性動脈炎，ウェジナー肉芽腫)，線維性筋痛症，多発性骨髄腫，スタチン

表2 巨細胞動脈炎の診断基準(米国リウマチ学会 1990年, 文献9より引用)

下記3項目以上で巨細胞動脈炎と診断する(感度93.5%, 特異度91.2%)

1. 50歳以上の発症
2. 新規発症の頭痛
3. 側頭動脈異常(圧痛, または拍動の減弱)
4. 赤沈の促進(ウェスターグレン法で50 mm/h以上)
5. 異常な動脈生検所見—単核細胞浸潤または肉芽腫性炎を伴う壊死性血管炎

表3 6.4.1 巨細胞性動脈炎(GCA)による頭痛(ICH D-IIの診断基準<sup>8)</sup>)

- A. 新規の持続性頭痛で, CおよびDを満たす
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす
  1. 赤血球沈降速度(ESR)またはC反応性蛋白(CRP)上昇(あるいはその両方)を伴う頭皮動脈の腫脹および圧痛がある
  2. 側頭動脈生検で巨細胞性動脈炎が示される
- C. 巨細胞性動脈炎のその他の症候と時期的に一致して頭痛が出現する
- D. ステロイド大量療法により3日以内に頭痛が寛解するまたは著明改善する

治療に伴う筋痛症, 筋融解, 骨関節炎, アミロイドーシス, malignancy, 三叉神経痛, 副鼻腔疾患, 歯科疾患などが挙げられる<sup>1,7)</sup>.

## □ 治療

副腎皮質ステロイドホルモンが奏効し, 適切な治療により視力障害を予防できる例が多い。通常, プレドニゾロンで1日0.5~1 mg/kgを経口投与する。失明の危険が逼迫している場合には大量投与を行う。パルス療法が行われるケースもある。

## □ 予後

未治療であれば約50%が失明する<sup>10)</sup>とされており, 片眼の失明からもう片眼の失明までの期間は通常1週間未満との記載<sup>8)</sup>もある。ステロイドが著効し, 数年以内に寛解状態になる例が大多数である。脳血管や大血管に障害が起らなければ, 生命予後は良好である。

## □ PMRとの関連

PMRはしばしばGCAと共存する。PMRは頸部, 肩甲帯および腰部部の疼痛と朝のこわば

りが特徴である。赤沈が40 mm/h以上に促進する。うつ状態や体重減少を伴う場合もある。GCAで見られる炎症細胞の浸潤や, 血管閉塞による虚血症状は通常みられない。GCAより高頻度で, 50歳以上では130名に1名程度が罹患している。サイトカインやT細胞の活性化パターンの検討がなされており, その差異がGCAとPMRの表現形を変化させている可能性も指摘されている。GCAでは, インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )が高値であるほど, 内膜肥厚が著しく, 虚血病変に相関することが示されている<sup>6)</sup>。また, PMRを併発したGCAではInterleukin-2が高値でIFN- $\gamma$ が低く, 血管腔の閉塞所見が少ないタイプの血管炎像を呈しており, 典型的なPMRのパターンに類似しているとの報告もある。通常, PMRはGCAよりも低用量のステロイドで十分な治療が可能である。両疾患はしばしば共存しているが, 病因的にどのように相関しているのかなど, まだ多くの議論があり興味深い。今後の研究の進展が待たれる<sup>3)</sup>。

## 文 献

- 1) Unwin B et al: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Am Fam Physician* 74: 1547-1554, 2006.

- 2) Boes CJ : Bayard Horton's clinicopathological description of giant cell (temporal) arteritis. *Cephalalgia* 27 : 68-75, 2007.
- 3) Carroll SC et al : Giant cell arteritis. *Clin Experiment Ophthalmol* 34 : 159-173, 2006.
- 4) Salvarani C et al : Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 347 : 261-271, 2002.
- 5) 難治性血管炎に関する調査研究班：側頭動脈炎。難病情報センター Web サイト (<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/064.htm>) .
- 6) Weyand CM and Goronzy JJ : Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 139 : 505-515, 2003.
- 7) Rahman W and Rahman FZ : Giant cell (temporal) arteritis : an overview and update. *Surv Ophthalmol* 50 : 415-428, 2005.
- 8) 国際頭痛分類第2版日本語版。6.頭頸部血管障害による頭痛。日本頭痛学会誌 31(1) : 84-94, 2004.
- 9) Hunder GG et al : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 33 : 1122-1128, 1990.
- 10) Gaini SM et al : The headache in the Emergency Department. *Neurol Sci* 25(Suppl 3) : S196-S201, 2004.

---

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

## 機能性疾患の治療の進歩

竹島多賀夫, 今村 恵子, 佐久間研司, 中島 健二

神経治療学 第24巻 第4号 別刷

平成19年7月25日発行

Reprinted from *Neurological Therapeutics*, Vol. 24, No. 4, p. 467-471, July 2007

## 機能的疾患の治療の進歩\*

竹島多賀夫\*\*

今村 恵子\*\*

佐久間研司\*\*

中島 健二\*\*

**Key Words** : headache, migraine, cluster headache, medication overuse headache, epilepsy

### I. 片頭痛

片頭痛は有病率が高く、日常生活に支障をきたす疾患である。急性期治療薬や予防薬により片頭痛医療は進展しているが未解決の問題も多く残されている。

セロトニン作動薬、triptanは片頭痛の特異的治療薬で、成人における有用性はすでに確立しているが、小児における有用性のエビデンスは不十分であった。

6～17歳の小児、思春期片頭痛患者におけるrizatriptanの有効性がプラセボ対照2重盲検試験で検討<sup>1)</sup>された。体重40kg未満には5mg、40kg以上には10mgのrizatriptanを投与し、2時間後の頭痛改善度で評価した。96例が登録され、服薬1、2時間後の比較でrizatriptanはプラセボより有意に頭痛を軽減した。深刻な副作用は観察されなかった。経口rizatriptanは小児片頭痛治療において効果的かつ忍容性が高いことが示されている。

鎮痛薬は片頭痛治療薬として、もっとも広く使用されている。acetaminophen (500mg) + aspi-

rin (500mg) + カフェイン (130mg) 合剤 (AAC処方) と ibuprofen (400mg, IB群) の効果をプラセボを対照として多施設二重盲検法で比較研究<sup>2)</sup> がなされた。AAC群669例、IB群666例、プラセボ対照群220例の合計1,555例が解析された。AAC群、IB群ともに疼痛軽減と片頭痛随伴症状の改善において偽薬より有意にすぐれており、AACはIBよりも疼痛改善に要する時間が短かった。AACおよびIBは安全かつ費用対効果がすぐれた片頭痛治療法であると結論づけられている。

抗ドパミン薬、神経遮断薬は片頭痛治療においてしばしば制吐薬として併用されている。慢性頭痛の診療ガイドライン<sup>3)</sup> では prochlorperazin と metoclopramide の併用薬としての有用性が強調されている。エビデンスは必ずしも十分ではないが、救急室における重度片頭痛発作の救済法として神経遮断薬が使用されている。重度片頭痛発作の救済に haloperidol 静注療法の有効性と安全性を、プラセボを対照として二重盲検で評価した結果が報告<sup>4)</sup>された。

生食又は haloperidol 5mg をランダムに点滴静注して、点滴前、1時間後、3時間後に疼痛の程

\* Review/Advances in Neurological Therapeutics (2006). Functional Disorders.

\*\* 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科 Takao TAKESHIMA, Keiko IMAMURA, Kenji SAKUMA, Kenji NAKASHIMA : Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine

度を visual analogue scale (VAS) により評価した。プラセボを投与された患者で頭痛が改善しなかった場合はオープン試験として haloperidol 入りの輸液が追加投与された。

治療後の VAS 平均点は haloperidol 群 2.2 点で、プラセボ群の 6.3 点より有意な軽減を示した。haloperidol 静注療法群の有効率は 80% で、プラセボ対照の 15% より有意に高い改善率であった。副作用は鎮静と静坐不能が認められ、特に後者は問題であった。結論として、haloperidol 5mg 静注は片頭痛に関連した疼痛の軽減に効果的で、他の薬剤で救済が困難な場合にはよい適応である。片頭痛の再発は稀であるが、副作用は高頻度に見られるので考慮する必要がある。

片頭痛患者の一部は処方薬による予防を好まず代替療法を希望するものがある。

松樹皮エキスと抗酸化ビタミン合剤の片頭痛治療効果<sup>8)</sup>を検討した報告がある。抗うつ薬、抗てんかん薬、ベータ遮断薬など標準的な片頭痛治療に反応しない難治性片頭痛患者 12 例において、松樹皮エキス 120mg、抗酸化ビタミン、Vit C 60mg、Vit E 30IU のカプセルを 1 日 10 カプセル、3 ヶ月投与し、MIDAS (片頭痛による支障度スコア) によって片頭痛の重症度の変化を評価した。3 ヶ月間の治療により MIDAS は 50.6% に改善し、頭痛日数は 3 ヶ月あたり平均 44.4 日から 26.0 日に有意に減少し、頭痛の重症度は 10 点中 7.5 から 5.5 まで減少した。抗酸化薬による慢性片頭痛治療の研究は有望であるとしている。

Taylor<sup>9)</sup> は Headache 誌において質問への回答の形式で、サプリメントや代替療法の有用性について肯定的にレビューした。

feverfew (tanacetum parthenium, ナツシロギク)、petadolex (petasites hybridus, butterbur, 西洋フキ)、magnesium、riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>)、Coenzyme Q10 の片頭痛予防効果のエビデンスはよく見積もってグレード B に留まる。すなわち、1 件の randomized controlled trial (RCT) による限定的なデータ、ランダム化されていない trial、あるいは、矛盾する RCT の結果が報告されているかのいずれかである。melato-

nin に関してはほとんどデータが無い。従って、現時点では、メタアナリシスを実施することはできないが、エキスパートオピニオンとして、petadolex ≥ magnesium > feverfew > riboflavin > coenzyme Q10 >> melatonin の順に有効性があるとしている。これは本邦におけるエキスパートオピニオンともほぼ合致していると考えられる。

高ケトン食は難治性てんかんの治療法として実施されているが、体重コントロールの目的で医学的管理のもと高ケトン食を実施した例で、難治性の片頭痛がほぼ完全に消失したとの報告<sup>7)</sup>があり興味もたれる。

Diener ら<sup>8)</sup> は片頭痛の鍼治療に関して大規模な多施設共同 RCT を実施した。1,295 例の片頭痛患者をスクリーニングし、960 例を 3 つの治療群に無作為割付けして検討した。1 ヶ月に 2~6 回の片頭痛発作がある患者を verum 鍼治療群 (実治療群, n=313)、sham 鍼治療群 (偽治療群, n=339)、標準的な薬物治療群 (n=308) にランダムに割り当てた。6 週の薬物治療または 10 回の鍼治療セッションを受け片頭痛日数の変化を評価した。頭痛日数は、鍼治療群は 2.3 日 (95% CI 1.9~2.7)、sham 鍼群 1.5 日 (1.1~2.0)、標準的な薬物治療群 2.1 日 (1.5~2.7) の減少が得られた。3 群に有意差はなかったが、いずれの群も治療前のベースラインよりは有意に頭痛日数が減少していた。sham 鍼の設定に関する問題と困難さがあるが、ベースラインより改善しているのいずれも有用であると著者らは結論づけている。

片頭痛の共存症は様々な疾患が報告されているが、最近、卵円孔開存 (PFO) が注目されている。脳血管障害の既往がない 5 例の PFO を有する重度片頭痛患者にカテーテルによる PFO 閉鎖術を施行し全例で片頭痛が軽減したとの報告<sup>9)</sup>がなされている。

## II. 緊張型頭痛

慢性緊張型頭痛 (CTTH) はしばしば難治で生活の質 (QOL) を阻害する疾患で、日常生活の支障が大きい例が少なくない。標準的な治療とし



て amitriptyline が使用されているが、忍容性と効果発現に時間を要する事が問題である。18例のCTTH患者において、オープン試験で、筋弛緩薬 tizanidine の併用効果が検討<sup>10)</sup>されている。1) amitriptyline 単独 (20mg/日) 3カ月の治療プロトコールと、2) amitriptyline (20mg/日) 3カ月 + tizanidine (4mg/日) 開始時3週併用のプロトコールを、頭痛の頻度、程度、持続時間およびQOLスコア (HIT) を評価項目として比較検討している。amitriptyline + tizanidine の組合せが、amitriptyline 単独よりも早く頭痛とQOLを改善した。

### III. 群発頭痛

群発頭痛は眼窩周囲の激痛発作を繰り返し、眼充血や流涙などの自律神経症状を併発する三叉神経自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalgia, TAC) の一つである。

数週から数ヶ月にわたり頭痛発作が群発する反復性群発頭痛が大部分であるが、1年以上にわたり寛解期がない慢性群発頭痛はきわめて治療が困難な疾患である。

難治性疼痛に対する深部脳刺激法の応用は1950年代に始まった。一部の患者において、中脳水道周囲灰白質の刺激により片頭痛様頭痛が誘発されたことより、一次性頭痛における疼痛調節機構の関与が注目されるようになった。

さらに神経画像検査により、一次性頭痛における特定の脳活性化パターンが明らかになってきている。

TACでは視床下部の活性化が重要な役割を演じているという仮説が支持されており、視床下部電気刺激が難治性の慢性群発頭痛や他のTACに試みられている<sup>11)</sup>。

難治性慢性群発頭痛患者16例における持続的視床下部電気刺激の長期治療成績が報告<sup>12)</sup>された。平均23カ月の追跡期間で、16例中13例で完全又はほぼ完全に疼痛が寛解し、他の3例でも改善がえられた。特別な副作用はなかったことから、著者らは視床下部電気刺激治療は、難治性群発頭痛に対して有効かつ安全で、忍容性が高い治

療法であると結論づけている。

また、慢性群発頭痛における視床下部刺激の急性治療効果も検討されたが50%以上の疼痛軽減は108発作中25回 (23.1%) にとどまり、急性治療法としての有用性は乏しく、慢性群発頭痛に対しては予防的に作用する治療法であるとしている<sup>13)</sup>。

### IV. 薬物乱用頭痛 (medication overuse headache, MOH)

MOHは頭痛の急性期治療薬を乱用することにより月に15日以上頭痛が発現する2次性頭痛で、不適切な頭痛治療により引き起こされるものである。原因薬剤の中止により2ヶ月以内に頭痛が軽減して、元来の頭痛のパターンに戻るとされている。

デンマークの頭痛センターにおいて頭痛ダイアリーを用いてMOHの疑いがある患者を解析した結果が報告<sup>14)</sup>されている。対象患者1,326例のうち、337例でMOHの疑いがあり、216例が2ヶ月間の薬剤中止を達成できた。このうち45%は頭痛が改善し、48%は変化がなく、7%は頭痛が悪化していた。年齢の中央値は48歳で、男女比は1:2.7であった。頭痛頻度の相対的減少は、片頭痛では67%、緊張型頭痛 (TTH) は0%、片頭痛とTTHの合併例では37%であった。薬剤中止による頭痛頻度の相対的減少は、片頭痛とTTHには有意差 ( $p < 0.001$ ) が認められた。triptanおよび麦角製剤の乱用例において、最も高い改善度であった ( $p < 0.0001$ )。これらのデータにより、薬物乱用頭痛における薬物中止の有用性が確認できた。また、MOHは臨床的な疾患単位と認められる。

MOHの入院による乱用薬剤のademetonineを用いた即時中止のプロトコールが報告<sup>14)</sup>されている。101例のMOH患者において原因薬剤を中止し、ademetonine (S-adenosyl-L-methionine, 200mg×2回/日) の静脈内投与7~10日間による治療を実施した。ademetonineは生体内にユビキタスに存在する分子でメチル基のドナー、および硫化反応の生理的硫黄化合物として機能する。抗炎症作用やprostaglandin拮抗作用、

leukotriene拮抗作用などがあるとされており、抗うつ作用もあることから依存症治療の効果もあるとされている。重度の反跳性頭痛には、benzodiazepine、制吐薬 (metoclopramide, 10mg) および乱用薬物以外の対症療法薬を投与した。このプロトコルにより頭痛が寛解するまでの平均日数は8.8日であった。このプロトコルは有効かつ安全であると著者らは結論づけた。

## V. てんかん

Levetiracetamは新しい抗てんかん薬で部分てんかん発作に有効とされている。

静注投与の安全性と薬物動態を検討した報告<sup>15)</sup>や薬剤耐性の難治性てんかんにおける有用性の検討<sup>16)</sup>などがなされている。台湾からは、成人の部分てんかんにおいて多施設二重盲検試験でlevetiracetamの有効性が報告<sup>17)</sup>されている。難治性部分発作の患者94例(16~60歳)において、levetiracetam (n=47) またはプラセボ (n=47) を無作為に割り付け14週投与した。1週あたりの発作頻度はプラセボ群より実薬群で有意に少なく23.8%の発作の減少をもたらした。台湾成人におけるlevetiracetam (1日2,000mg以下) は、治療抵抗性の部分発作において有意な抗てんかん作用を示し忍容性も高かった。

小児の全般性強直間代発作におけるlamotrigine併用療法の有用性が確認<sup>18)</sup>されている。薬剤の増量期、維持期ともに有意な発作減少がみられ(n=45)、維持期には実薬群の48%、プラセボ群の17%で完全に発作が消失した。著者らはlamotrigine併用治療法は、2~20歳の一次性全般性強直間代発作に有用であると結論している。

チトクロームP450-酵素阻害作用を有する新規抗てんかん薬stiripentolの有用性が小児期の難治性部分てんかんにおいて、carbamazepineとの併用のオープン試験<sup>19)</sup>で示されている。67例の小児難治性部分てんかん患者にstiripentolを投与し、有効と判断された32例についてプラセボ対照二重盲検試験を行った。ベースラインとの比較ではstiripentolは有意な発作減少をもたらした。

閉経後女性てんかん患者におけるホルモン補充療法がてんかん発作頻度を増加させる可能性が指摘されている。無作為割付二重盲検試験で女性ホルモン製剤 (estrogen/progesterone) 投与による影響が検討<sup>20)</sup>された。ホルモン製剤は用量依存性に発作頻度を増加させた。Lamotrigine服用患者では、ホルモン製剤により血中濃度低下が認められた。

難治性の内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) の治療として海馬の電気刺激が試みられている<sup>21)</sup>。

記憶障害のリスクのため側頭葉切除の適応とならない難治性MTLEの4例において、海馬に深部電極を植え込み持続的な電気刺激を行った。電極のオン/オフを無作為に盲検下で実施し発作頻度を検討した。

実刺激により発作は約15%減少した。偽刺激と統計学的な有意差には至らなかったものの海馬電気刺激により4例中3例で発作が改善し、1例の患者は4年間治療を続けており長期の発作改善が得られた。MTLEにおける海馬電気刺激は有用であり、副作用が皆無であることを示唆する結果であったが、これまでのオープン試験による報告よりは、盲検下で評価すると観察される効果が少なかった。

## 文 献

- 1) Ahonen K et al: Neurology 67: 1135-1140
- 2) Goldstein J et al: Headache 46: 444-453
- 3) 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 日本頭痛学会編, p90-93
- 4) Honkaniemi J et al: Headache 46: 781-787
- 5) Chayasirisobhon S: Headache 46: 788-793
- 6) Evans RW et al: Headache 46: 1012-1018
- 7) Strahlman RS: Headache 46: 182
- 8) Diener HC et al: Lancet Neurol 5: 310-316
- 9) Rigatelli G et al: Ann Intern Med 144: 458-460
- 10) Bettucci D et al: J Headache Pain 7: 34-36
- 11) Leone M: Lancet Neurol 5: 873-877
- 12) Leone M et al: Neurology 67: 150-152
- 13) Leone M et al: Neurology 67: 1844-1845
- 14) Relja G et al: Cephalalgia 26: 589-595
- 15) Ramael S et al: Epilepsia 47: 1128-1135
- 16) Stefan H et al: Epilepsia 47: 516-522
- 17) Tsai JJ et al: Epilepsia 47: 72-81

- 18) Trevathan E et al : Pediatrics 118 : e371-e378  
19) Chiron C et al : J Child Neurol 21 : 496-502  
20) Harden CL et al : Epilepsia 47 : 1447-1451

- 21) Tellez-Zenteno JF et al : Neurology 66 : 1490-1494

## Therapeutic Advances of Functional Neurologic Disorders, 2006

Takao TAKESHIMA, Keiko IMAMURA, Kenji SAKUMA, Kenji NAKASHIMA

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

In this article, we have reviewed the original papers and systematic reviews concerning the therapy of functional neurologic disorders published in 2006.

Migraine is a highly disabling episodic disorder. Triptans are the specific acute medication for migraine headache. Recent data suggests that rizatriptan help children with migraine. Alternative therapies, such as feverfew (tanacetum parthenium), petadolex (petasites hybridus, butterbur), magnesium, riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>), Coenzyme Q10, may be useful for some migraineurs.

For treatment of tension-type headache, combination of amitriptyline and tizanidine may be

helpful. Cluster headaches is characterized by severe unilateral pain with autonomic symptoms. Successful trials of hypothalamic stimulation for refractory chronic cluster headache have been reported. Medication overuse headache (MOH) is a clinical entity. MOH can be treated with discontinuation of causative medication. Protocols for MOH management are discussed. New anti-epileptic drugs became available in clinic. Levetiracetam and lamotrigine seemed to be promising agents for management for epilepsy. Deep brain electric stimulation had some beneficial effects on refractory mesial temporal lobe epilepsy.

特集：片頭痛の診断と急性期治療から管理まで

## 7. 片頭痛の予防療法

Takeshima Takao  
竹島多賀夫

Imamura Keiko  
今村 恵子

Nakashima Kenji  
中島 健二



## 片頭痛の診断と急性期治療から管理まで



竹島多賀夫

## 7. 片頭痛の予防療法

Takeshima Takao      Imamura Keiko      Nakashima Kenji  
 竹島多賀夫<sup>1)</sup>, \*   今村 恵子<sup>1)</sup>   中島 健二<sup>1)</sup>, \*\*

<sup>1)</sup>鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科 \*助教授 \*\*教授

### はじめに

片頭痛に代表される一次性頭痛が生命を脅かすことはまれであるが、頭痛発作により日常の生活に支障を来し、家事や仕事、学業が妨げられる。その結果、患者とその家族の生活を脅かし、ひいては患者の人生を脅かす疾患であるともいえる。一次性頭痛の治療の目標は、頭痛による生活や人生への脅威を取り除くことである。頭痛発作が起こったときの処置や投薬など、急性期の治療が一般的に行われるが、繰り返し起こる頭痛の程度や回数を減少させるために、頭痛の有無にかかわらずあらかじめ行う治療が予防療法である。患者への説明などにおいて、予防療法という表現がわかりにくい場合には、“頭痛症の治療”と言い換えることも可能である。

### 予防療法の適応

急性期治療のみでは頭痛発作による生活の支障が取り除けない場合に、予防療法を併用する。副作用や禁忌など何らかの理由で有効な急性期治療薬が使用できない場合や、片麻痺性片頭痛など永続的な神経障害を来すおそれのある特殊な頭痛の場合は、予防療法が必要である<sup>1-3)</sup>。

本来、片頭痛は反復性の疾患で、頭痛発作間歇期は完全に正常であるが、頭痛が慢性化することにより様々な問題を引き起こす。頭痛の慢性化のリスク要因

として、急性期治療薬の乱用のほか、発作頻度が高いケース、精神科的疾患の併存、ストレスや高血圧、アレルギー、喘息、甲状腺機能低下症などの内科疾患、睡眠障害、カフェイン過剰摂取などが挙げられる<sup>4,5)</sup>。

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)<sup>6)</sup>の基準では、慢性片頭痛は薬物乱用がないことが条件になっており、急性期治療薬の乱用がある場合には薬物乱用頭痛と診断するが、いずれにしてもこれらの状況やリスクがあれば予防療法を考慮する必要がある。

優れた急性期治療薬が開発されれば予防療法の適応範囲は狭くなり、逆に副作用が少ない有効性の高い予防療法が開発されれば適応は広がる。したがって、予防療法の適応基準は常に相対的であるが、本邦で2005年に作成された慢性頭痛の診療ガイドライン<sup>3)</sup>では、片頭痛の場合、月に2回以上の発作がある患者には予防療法の実施について検討してみることを勧めている。月2回以上の発作がある患者のすべてに予防療法が必要という意味ではなく、このような患者においては、急性期治療で十分に生活や人生への脅威を取り除くことができているかどうか、また、慢性化や脳血管障害などの併発リスクを考慮して予防療法を実施すべきかどうかを検討すべきであるとの趣旨である。

### 予防療法の種類

予防療法には薬剤のほか、サプリメントや食事療法、生活療法などがあるが、その有用性が科学的に証明されているといえるものは必ずしも多くない。片頭痛の予防療法に使用される薬剤には、表1のような薬剤が

表1 片頭痛の予防療法のグループ

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 ガバペンチン 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拮抗薬 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 フィーバーフュー マグネシウム製剤 ビタミンB <sub>2</sub>	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 イブプロフェン ロキソプロフェン 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 アセトロール ピンドロール アルプレノロール オクスプレノロール

(文献1より引用改変)

ある<sup>1)</sup>。薬効群別に区分して示した。

ロメリジンは本邦で開発されたCa拮抗薬で、月に2回以上の発作がある片頭痛患者に10 mg/日を経口投与すると、2カ月後に64%の患者で片頭痛発作の頻度、程度の軽減が期待できる。有害事象はプラセボと同程度で安全性が高い。片頭痛の予防薬の第一選択薬の1つである。その他、ベラパミルも有用性が示されている。

β遮断薬プロプラノロールは、通常20 mg/日程度から開始して、効果をみながら30～60 mg/日の用量が第一選択薬の1つとして推奨できる。海外では多くの良質な臨床試験で片頭痛予防における有用性が示されており、本邦よりも高用量の120～240 mg/日が推奨されている。β遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき、かつこれらの合併症も治療できるという利点がある。プロプラノロールのほか、メトプロロール、アテノロール、ナドロールなども有効である。概して、内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) を有するβ遮断薬は、片頭痛予防効果が乏しい。β遮断薬の抗片頭痛作用の薬理学的根拠は明確でない点が多いが、末梢血管や自律神経へのβ遮断

作用ばかりでなく、中枢における神経伝達に關与する可能性<sup>2)</sup>も示唆されている。妊婦にやむを得ず予防法を行う場合は、プロプラノロールが比較的安全とされている。なお、現在本邦では、プロプラノロールの片頭痛保険適用は承認されていない。

抗てんかん薬バルプロ酸は、片頭痛予防効果の良質なエビデンスがある。バルプロ酸は脳内の抑制性アミノ酸GABA(γ-アミノ酪酸)を増加させ、神経細胞の興奮性を抑制することから、片頭痛や難治性の慢性頭痛において使用されている。欧米では既に片頭痛治療薬として約20年の使用経験が蓄積されており、β遮断薬プロプラノロールに並んで片頭痛予防薬の第一選択薬の1つとされている。8週間の投与で、片頭痛の発作頻度が有意に減少する。用量に関しては種々の報告があるが、本邦では500～600 mg/日が推奨できる。

その他の抗てんかん薬では、GABA類似物質として開発されたガバペンチン<sup>3)</sup>や、GABA系の増強に加えグルタミン酸AMPA(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)受容体拮抗作用があるtopiramateなどの有効性が報告されており、今後の片

頭痛予防薬として期待されている。

三環系抗うつ薬アミトリプチリンは、片頭痛の予防に有用である。低用量(10~20 mg/日、就寝前)から開始し、効果を確認しながら漸増する。10~60 mg/日が推奨できる。

慢性頭痛患者は、しばしば抑うつ状態を併発している。アミトリプチリンや他の抗うつ薬の抗片頭痛作用が、抗うつ作用を介したものか、あるいは独立した作用であるかについて明確な結論は出ていないが、臨床的に抑うつ状態がない症例においても、アミトリプチリンの頭痛予防効果が認められることは確実である<sup>9)</sup>。イミプラミンやノルトリプチリンは、プラセボ対照臨床試験が行われていないが有用と考えられている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)フルボキサミン、パロキセチンは、少数例での検討で有効との報告があるが、エビデンスは不十分で今後の検討が必要である。そのほか、スルピリドの有用性を示唆する報告がある。三環系抗うつ薬は、抗コリン作用による副作用(眠気、口渇など)が高頻度に発現するが、頭痛患者に投与する場合には低用量から用いて副作用の軽減を図ることが重要である。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)は、副作用の少ない降圧薬として広く使用されている。最近ACE阻害薬、ARBの片頭痛予防効果が注目されるようになってきた。特にリシノプリルとカンデサルタンは、無作為化試験により有用性のエビデンス<sup>10)</sup>が示されている。その他、エナラプリルやオルメサルタンの有用性も示されている。片頭痛の保険適用は未承認であるが、高血圧を共存症として有している片頭痛患者においては、両方の疾病を同時に治療できる合理的な薬剤の選択肢として注目される。

急性期治療に汎用されるNSAIDsを、月経時片頭痛などの短期的な予防治療に使用することがある。ナプロキセンは、無作為盲検試験により有意な片頭痛予防効果が示されており、副作用は消化器系のものが多いとされているが、プラセボと同等とされている。また、選択的COX-2療法に有効との報告もある。本邦で使用できるCOX-2阻害薬メロキシカム、エトドラク、ナブメトンなどが専門医により使用されている。

A型ボツリヌス毒素は、ジストニア治療や皺取りなどの美容処置に使用されているが、片頭痛の予防効果が注目されている。最近のレビュー<sup>11)</sup>では、ボツリヌス毒素は安全で片頭痛予防の有効な治療法となり得る

と結論されている。本邦では保険適用は未承認であるが、将来広く実施される治療法となるかもしれない。

## 代替療法、漢方薬

自然食品やサプリメントにも片頭痛予防効果が示唆されているものがある。処方薬による予防治療を好まず、代替療法を選択する片頭痛患者も少なからず存在する。マグネシウム(Mg)、ビタミンB<sub>2</sub>、フィーバーフュー(ナツシロギク)がよく知られており、最近は西洋フキ(バターバー)<sup>12)</sup>が注目されている。

Mgは神経細胞や筋細胞の興奮性、血管の緊張に関与している。片頭痛患者では血清中Mg濃度や脳内Mg濃度が低下しているとの報告<sup>13)</sup>があり、Mgの補充が片頭痛治療として試みられる理論的根拠となっている。酸化Mgがよく用いられるが、消化管からの吸収効率は低い。元来、塩類下剤として使用されており、しばしば下痢を来す。

ビタミンB<sub>2</sub>は、片頭痛のミトコンドリア機能障害仮説に基づいて予防効果が検討されている。ビタミンB<sub>2</sub> 400 mgとプラセボを3カ月間投与して比較した試験では、ビタミンB<sub>2</sub>投与群は頭痛の頻度と日数が有意に減少したと報告されている<sup>14)</sup>。

フィーバーフューはハーブの一種で、古くから片頭痛予防に効果があるとされてきた。無作為盲検試験が3件なされており、いずれも何らかの有効性が示唆されている。フィーバーフューは子宮収縮作用があるので、妊婦には避けるように指導する。

西洋フキ(バターバー)のエキス50 mgまたは75 mgを、プラセボを含め245例の片頭痛患者に無作為に割り付け4カ月観察すると、75 mg投与群でプラセボ群と比較して約45%頭痛頻度が減少したと報告<sup>12)</sup>されている。

漢方薬では、片頭痛には呉茱萸湯(ごしゅゆとう)、緊張型頭痛には釣藤散(ちょうとうさん)がよく用いられている。漢方薬の有効性に関して、エビデンスの集積が進められている。

## 食事と生活

片頭痛の誘因を避けることは、頭痛予防において重要である。赤ワイン、チーズ、チョコレート、柑橘類が古くから片頭痛を誘発するものとして有名である。しかしながら、本邦では赤ワイン以外の食品が実際に

片頭痛の誘因となる患者は少ないとの意見が多い。頭痛を誘発する食品には個人差があるので、一律の食事指導は不適切で、それぞれの患者の誘因となっている場合にのみ、その食品を避けるように指導する。空腹、低血糖も片頭痛の誘因となることがあり、このような患者には食事を抜かないように指導する。鳥取県大山町における住民食事調査<sup>15)</sup>では、片頭痛を有する者は、同地域の頭痛がない住民と比較して魚の摂取量が少なく、油っこい食品を多く摂っていた。このようなデータからも、バランスの良い食事を規則的に摂ることが推奨される。

片頭痛はストレスから解放されたとき、ほっとしたときに起こることも多く、休日は片頭痛発作で台無しになるという患者もいる。睡眠不足は片頭痛の誘因になるが、睡眠過多もしばしば頭痛を誘発する。休日にゆっくりと寝坊したときに頭痛が起こるような患者では、休日でも平日と同じ時間に起床するように指導するだけで、休日の頭痛頻度が減少することがある。

### 〇〇〇 〇おわりに

慢性頭痛治療の目標は、頭痛による生活への支障を取り除き、患者の人生のクオリティを高めることにある。すべての患者の頭痛を取り去ることは容易でないが、適切な予防療法が多くの患者の福音となることが期待される。

### 〇〇〇 〇文 献

- 1) 坂井文彦, 荒木信夫ほか; 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会: 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン2002. 臨床神経学 2002; 42: 332-362.
- 2) Silberstein SD; US Headache Consortium: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55: 754-762.
- 3) 慢性頭痛の診療ガイドライン(日本頭痛学会編), 医学書院, 東京, 2006.
- 4) Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al: Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 2004; 62: 788-790.
- 5) Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al: Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. Headache 2002; 42: 575-581.
- 6) 日本頭痛学会(新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班)共訳: 国際頭痛分類 第2版(ICHD-II) 日本語版. 日本頭痛学会雑誌 2004; 31: 111-112.
- 7) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al: Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006; 59: 652-661.
- 8) Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al: Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001; 41: 119-128.
- 9) Tomkins GE, Jackson JL, O' Malley PG, et al: Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med 2001; 111: 54-63.
- 10) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al: Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 65-69.
- 11) Chilson CN, Brown SJ: Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches. Ann Pharmacother 2005; 39: 2081-2085.
- 12) Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, et al: *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology 2004; 63: 2240-2244.
- 13) Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, et al: Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension type headache. Headache 1997; 37: 561-564.
- 14) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. Neurology 1998; 50: 466-470.
- 15) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. Headache 2004; 44: 8-19.



特 集 頭痛診療の進歩

## 頭痛発症に関与する遺伝子 (1) 片麻痺性片頭痛\*

● 竹島多賀夫\*\* / 今村恵子\*\* / 中島健二\*\*

Key Words : CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, cortical spreading depression, epilepsy

### はじめに

片頭痛発作の前兆として閃輝暗点や感覚障害, 失語性言語障害, 片麻痺などの完全可逆性の神経徴候が一過性に出現するものを前兆のある片頭痛 (migraine with aura : MA) と称する。気分や食欲の変化など漠然とした症状が片頭痛発作の前に起こる患者が多いが, 大脳皮質, 脳幹に由来する神経徴候と見做すことができない症状は「前兆」ではなく, 予兆 (premonitory symptoms) と定義して区別している。片頭痛は症状が多様で, 確実な診断マーカーがないため症候学的な臨床診断が重要であるが, 1988年の国際頭痛学会の基準<sup>1)</sup>により診断の標準化が行われた。この基準では1時間以内の片側性の視覚障害, 片側性感覚障害, 失語性言語障害, 片麻痺の4種類は典型的な前兆として他と区別して記載されていた。

その後, 近年の神経科学, 分子生物学の進歩とあいまって片頭痛研究が進み, 2004年の国際頭痛学会分類第2版 (ICHD-II)<sup>2)</sup>では, 研究成果を受けていくつかの改訂がなされたが, 片麻痺を含む運動障害 (脱力) は典型的な前兆から分離して記載するように変更されている。

### 家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine : FHM) の概念

FHMはMAのサブフォームとして分類されている。前兆に運動障害 (脱力) がみられ, 第1度・第2度近親者の少なくとも一人に同様の発作がある。2004年のICHD-IIのFHM診断基準<sup>2)</sup>を表1に示した。

脱力と感覚消失の厳密な区別は時に困難であるが, 詳細な病歴聴取と遺伝子検査などにより以前よりも正確なFHMの診断が可能になってきた。FHMでは眼振, 小脳萎縮がみられる家系やけいれん, 意識障害を伴う家系などがある。小脳萎縮のある家系の解析から, 1996年にOphoffら<sup>3)</sup>によりP/Q-type  $Ca^{2+}$  channel  $\alpha_1$  subunit (CACNA1A) の点変異が同定された (OMIM 141500, FHM1)。

家族歴がない場合は孤発性片麻痺性片頭痛 (sporadic hemiplegic migraine : SHM) とする。SHMとFHMの有病率は同じで, 臨床的特徴もほぼ同様であるとされている。SHMでは, その他の原因を除外するために神経画像検査など十分な検索が必要である。リンパ球性髄液細胞増多を伴う偽性片頭痛 (pseudomigraine with pleocytosis)<sup>4)</sup>の否定のため髄液検査が必要な場合もある。SHMは, 通常の片頭痛と異なり男性の有病率が高く, 一過性不全片麻痺と失語を伴うケースが多いと

\* Molecular genetics of headache syndromes. (1) Hemiplegic migraine.

\*\* Takao TAKESHIMA, M.D., Keiko IMAMURA, M.D. & Kenji NAKASHIMA, M.D.: 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]; Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8504, Japan.

表 1 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine) の診断基準<sup>2)</sup>

- A. B および C を満たす頭痛発作が 2 回以上ある
- B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺(脱力)と、少なくとも以下の 1 項目からなる
1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)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. 失語性言語障害で完全可逆性
- C. 少なくとも以下の 2 項目を満たす
1. 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ひき続き 5 分以上かけて進展する
  2. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上 24 時間未満
  3. 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開始後 60 分以内に生じる
- D. 少なくとも一人の第 1 度もしくは第 2 度近親者に A~E を満たす頭痛発作がある
- E. その他の疾患によらない(注 1)
- 注: 1. 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期的に一致しない。

されている。SHM は FHM の診断基準の症候を満たし家族歴がないことが要件となっている<sup>2)</sup>。

片麻痺性片頭痛の患者の実数は明確でないが、デンマークの検討<sup>9)</sup>では人口の 0.01% と報告されている。本邦の全国医療機関調査<sup>6)</sup>では、145 例の片麻痺性片頭痛患者が認められ、単純に人口比を算出すると 0.0001% (人口 10 万人当たり 0.1 人) であったが、実際にはもっと多いと推定される。本邦における片麻痺性片頭痛の記載は、1967 年 Ohta ら<sup>7)</sup>の 59 歳と 30 歳の親子男性例を発端とした 5 例の報告が最初である。発症は 10~28 歳で、いずれのケースも 30~45 分の視覚障害、言語障害、感覚障害、脱力などの前兆があり、悪心、嘔吐も伴っていた。頭痛の部位は後頭部痛あるいは頭部全体の拍動痛で 2~3 日持続した。発作頻度は変動するが、年に数回程度であった。神経学的評価がなされた親子は、父親に失調があり、息子は眼振を認め失調の存在が疑われたと記載されている。

#### 1. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-1 (FHM1: OMIM #141500)

1993 年 Joutel ら<sup>8)</sup>は、FHM の約半数の家系が 19p13 に連鎖することを明らかにした。19p13 に連鎖する家系の患者の大部分に小脳萎縮がみられる。前述のように、1996 年 Ophoff ら<sup>3)</sup>が 19 番染色体上の CACNA1A の点変異を同定した。FHM1 は典型的な前兆の症状以外に脳底型の症状を示すことが多く、発作時にはほぼ毎回頭痛が存在す

る。

Ducros ら<sup>9)</sup>は、FHM28 家系について遺伝子検索と臨床症状の解析を行った。CACNA1A の変異を有する者の 89% に片麻痺を伴う片頭痛発作があり、約 3 分の 1 の者は昏睡や遷延性の片麻痺を伴う激しい片頭痛発作を呈していた。彼らの 28 家系では 9 種類の変異があり、T666M 変異がもっとも多かった。T666M を含む 6 種類は片麻痺性片頭痛と小脳症状に相関しており、他の 3 種類は、「純粋型」片麻痺性片頭痛 (pure hemiplegic migraine) の原因遺伝子で永続的な小脳症状は呈さないことを見出した。図 1 に CACNA1A 遺伝子のシェーマと遺伝子変異部位を示す。小脳症状を伴う FHM と純粋型 FHM には発症年齢や前兆の内容に有意な差異を認めないが、純粋型 FHM の方が昏睡や錯乱状態を伴う激しい発作の頻度が少ないとした。

遺伝子変異部位と臨床症状の関連の検討では、T666M 変異の患者では片麻痺性片頭痛 98%、昏睡を伴う重度発作は 50%、眼振は 86% の頻度で認められた。R583Q 変異の表現型としては眼振がないケースでも 81% に運動失調を認めたことが特徴的であった。D715E 変異では片麻痺性片頭痛が 64% ともっとも低頻度であった。

FHM1 の発作中には、意識障害、発熱、髄液細胞増多および錯乱状態なども起こりうる。Ducros らの重度発作における臨床症状の頻度を表 2 に示した。重度の片麻痺性片頭痛発作の臨床像は

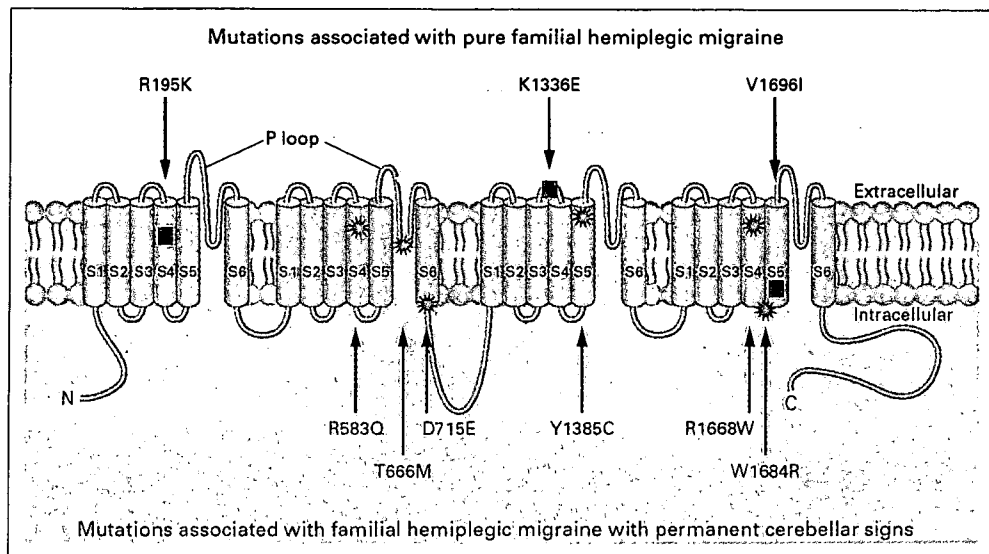


図1 CACNA1A遺伝子の変異と片麻痺性片頭痛

P/Q-型電位依存性Caチャンネルの $\alpha$ -1Aサブユニットは4個のドメインから構成されており、細胞膜表面に発現している。各ドメインは6個の細胞膜貫通セグメント(S1~S6)を有し、S5とS6の間に、いわゆるPループがある。4個のS4セグメントはチャンネルの電圧センサを形成しており、4個のS5、S6セグメントがチャンネル孔の内側部分を形成し、4個Pループはこの孔の内部に沿って並ぶ構造をとっている。

図中に9種類の遺伝子変異の位置が示されており、純粋FHMの変異は■で、永続的な小脳症状を呈するFHMの変異は●で示している。(文献<sup>9)</sup>より改変引用)

表2 FHM1 38例における意識障害を伴う重度発作中(59回)の臨床的徴候と症状の頻度

症状・徴候	症例数, N=38 例数(%)	発作, N=59 回数(%)
Somnolence	14(37)	20(34)
Mild coma	14(37)	18(31)
Severe coma	6(16)	10(17)
Confusion	22(58)	27(46)
Severe agitation	5(13)	5(8)
Complex visual and auditory delusions	4(11)	5(8)
Prolonged hemiplegia(>6 hr)	30(79)	53(90)
Prolonged aphasia(>6 hr)	23(61)	25(42)
Meningismus	6(16)	9(15)
Fever	18(47)	32(54)
Epileptic seizures	3(8)	10(17)

(文献<sup>9)</sup>より)

通常の片頭痛発作の様相とは大きく異なっており、脳症の範疇で捉えたほうが理解しやすい病像である。日常臨床において、家族歴のある反復性の脳症をみた場合にはFHMも考慮する必要がある。また、FHM1の発作は軽度の頭部外傷などによっても誘発される。とくにカテーテルを

用いた脳血管撮影は致死的な重度発作の誘因となりうるので注意が必要と強調されている<sup>10)</sup>。

FHM1家系の約50%で進行性の小脳失調が片頭痛発作とは別に発生している。また、FHM1はしばしばてんかんと誤診されており、無効な治療をされている<sup>2)</sup>。

本邦でのCACNA遺伝子の解析がなされたFHM症例としては、Takahashiら<sup>11)</sup>による3例1家系の報告がある。

症例1: 67歳、女性。小脳性運動失調。両親はいとこ婚。30歳時に3日間の意識消失のエピソードがあった。47歳から片麻痺を伴う数時間の拍動性頭痛を繰り返し、52歳頃まで続いたが自然に寛解。一方、62歳頃から歩行困難が出現し徐々に進行した。67歳時の神経学的評価では、水平注視眼振と軽度の構音障害、軽度の四肢失調と失調性歩行を認めた。筋力や自律神経系に異常はなかった。脳MRIは著明な小脳虫部萎縮を認め、SPECTは小脳の低灌流を示した。

症例2: 63歳、女性(症例1の妹)。36歳から軽度の言語障害が出現。構音障害、体幹失調、

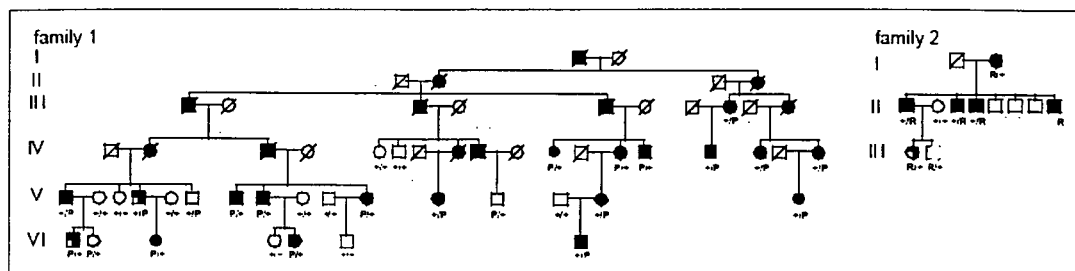


図2 ATP1A2遺伝子変異を有するFHM2の2家系の家系図

P: Pro764変異, R: Arg887変異. 黒塗りのシンボルはFHM発症者. 3/4塗りシンボルはけいれんを有するもの. 灰色のシンボルはFHMよりも軽症の片頭痛罹患者を示す. (文献<sup>13)</sup>より引用)

四肢協調運動障害, 注視眼振があり, 神経内科医により遺伝性失調症と診断されていた. 40歳時, 2日間持続する意識消失のエピソードがあった. また, この頃から失調性歩行が出現. 55歳から一過性の片麻痺を伴う拍動性の片頭痛発作を繰り返すようになった. 神経学的には水平注視眼振, 軽度の構音障害と体幹, 四肢の協調運動障害を認め, 脳MRIで小脳萎縮がみられた.

症例3: 37歳, 男性(症例2の息子)は, 小児期から進行性の歩行障害と言語障害があったが片頭痛のエピソードはなかった. 四肢・体幹失調, 眼振, 断綴言語, 腱反射亢進, 頸部ジストニアを認めた. 脳MRIは虫部に強い小脳萎縮がみられた.

CACNA1A遺伝子のT666M変異が症例1, 2で確認されている. この家系ではFHMおよび失調症の臨床症状が変化に富んでおり, 同じ突然変異であっても, 症例ごとに異なる臨床症状を示している点をTakahashiらは強調している. これは, 他の遺伝的要因または環境要因が表現型を修飾する可能性を示唆している.

## 2. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-2 (FHM2: OMIM #602481)

Ducrosら<sup>12)</sup>はフランスのFHM家系を検討し, 染色体1q21-q23への連鎖を見出した. FHM1と比較して浸透率が低いこと, 重度片頭痛発作の際にてんかん発作が起こることが特徴である. 6世代にわたる常染色体優性遺伝形式FHMのイタリア大家系において, De Fuscoら<sup>13)</sup>は2003年に, Na-K ATPase,  $\alpha_2$  (ATP1A2遺伝子) の点変異を同定した. また, 7人の患者を含む第2のFHM家系においてATP1A2遺伝子の異なる点変異を同定

した(図2). また, ATP1A2遺伝子の機能解析により, 点変異により単一アレルの機能喪失が引き起こされることも合わせて報告している<sup>13)</sup>.

FHM2のイタリア2家系の記載<sup>14)</sup>によれば, 発病年齢は2~18歳, 視覚障害, 言語障害, 片麻痺, 異常感覚などの前兆を伴う片頭痛で, しばしば錯乱状態をきたしており, 二つの家系の臨床像は類似していた. 5例の患者にてんかん発作があり, 大家系の3例では中軽度の精神発達遅滞を呈した. オランダの家系でも同様の臨床像が報告<sup>15)</sup>されている.

FHM2の特徴として小脳萎縮や失調を伴わない点が強調されていたが, 小脳失調を伴うFHM2家系も報告されている<sup>16)</sup>.

FHM2家系の非定型的前兆として, 構音障害, 複視, alien limb phenomenon (他人の手徴候), 難聴, 回転性めまいなどの記載があり, また, 発作の誘因には運動, 高温, 心理的ストレス, 頭部外傷, 脳血管撮影などがある<sup>17)</sup>. 脳底動脈片頭痛の親子例でFHM2変異が確認されたとの報告<sup>18)</sup>がある.

## 3. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-3 (FHM3: OMIM # 609634)

2005年Dichgansら<sup>19)</sup>は, ヨーロッパのFHMの3家系を解析し2q24への連鎖を見出した. ハプロタイプ解析では始祖効果を示唆する結果であったとしている. この領域の存在する神経電位依存性ナトリウムチャンネル, SCN1A遺伝子のヘテロ接合変異を確認し, FHM3の原因遺伝子とした. これらの家系では, 発病年齢は6~15歳, 発作は悪心, 嘔吐, 光過敏, 音過敏など種々の症状と関与していた. 3例では幼少期にけいれん発