

を増やす。早期に服薬する。他のtriptanに変更してみるといったことが検討されている。また、triptanだけでは十分でない場合には、鎮痛薬やNSAIDsの併用などの工夫が報告されている。

Triptanの臨床試験の多くは頭痛が中等度以上になってから服薬するデザインで実施されてきたが、実地臨床では頭痛が中等度以上になるまで待たずに、軽度のうちに服用するほうがメリットが大きいことが指摘されてきている。Winnerら⁸は、sumatriptanを用いた6つの中規模のRCTから2,297例のデータを収集しITT (intent-to-treat) 解析でメタ分析を行った。頭痛が軽度の発作早期にsumatriptan (100mg錠, 50mg錠, またはプラセボ) を内服した場合の2時間後の頭痛消失率は100mg-58%, 50mg-49%, プラセボ-24%であり、sumatriptanの両用量ともプラセボより有意に優れており、かつ100mgのほうが50mgよりも有意に高い有効率であった。副作用の種類や発現頻度は用量と相関しなかった。以上から、sumatriptanを頭痛が軽度の早期に服薬した場合にもプラセボより有意な治療効果が示されたとしている。

Sumatriptan 50mg内服が無効であった片頭痛患者 (n=221) にalmotriptan 12.5mgが試みられた。内服2時間後の頭痛改善率はalmotriptan群 (n=99) 47.5%, プラセボ群 (n=99) 23.2%でalmotriptan群の改善率が有意に高かった ($p<0.001$)⁹。sumatriptan 50mg内服が無効な片頭痛患者にもalmotriptan 12.5mg内服は有効である。

Sumatriptanのレスポonderとノンレスポonder。一過性の副作用発現が重度である片頭痛患者においてsumatriptan 100mg内服と6mg皮下注後の血中濃度動態が検討されたが、血中濃度の差は有効性や副作用発現とは相関していなかった⁷。

Triptan単剤による治療効果が不十分な場合にはtriptanとNSAIDsの併用が検討されている。Sumatriptan 50mgとnaproxen 500mgの併用効果を972例の片頭痛患者を対象としたRCTで検討された。中等度から高度の片頭痛発作をプラセボ、naproxen 500mg、sumatriptan 50mg、sumatriptan 50mg+naproxen 500mgの4群で比

較し、2時間後の頭痛消失率、24時間後の頭痛消失率をエンドポイントとして評価したところ、sumatriptan 50mg+naproxen 500mg群が最も有効率が高く、有害事象は他群と同程度であった⁸。

また、片頭痛発作が重度になって、中枢感作が進むとアロディニアがおり、triptanの効果が得られにくくなることが指摘⁹されている。アロディニアが発現した後の治療としてCOX1/COX2阻害剤の有用性が示唆されている。

Jakubowskiら¹⁰はアロディニアがある片頭痛患者に頭痛発作後4時間無処置として、アロディニアが発現した後に、sumatriptan 6mg皮下注したが (n=14)、全例アロディニアが持続したので、さらに2時間後にketorolac 15mgをボーラスで2回、非経口経静脈投与した。60分後には71%の患者でアロディニアと頭痛が消失した。もう一群は、4時間後のアロディニアが発現している時にketorolacを投与すると60分後に64%の患者でアロディニアと頭痛が消失した。ketorolacの非経口投与はアロディニアを伴う片頭痛の治療に有用である。なお、ketorolac治療に反応しなかった患者では、オピオイドの使用歴があった。

Naratriptan 2.5mg単剤使用が無効だった片頭痛患者15人にnaratriptan 2.5mgとprochlorperazine 25mg座薬を併用した場合、2時間後・4時間後で頭痛の程度が有意に改善 ($p<0.001$) した¹¹。

Rizatriptanの急性期治療有効性を片頭痛患者の項部の硬直など緊張型頭痛様症状の有無で検討すると頭痛消失率は項部症状なしの群で56.8%、項部症状ありの群で27.8%であり、項部症状がない群のほうが効果が高かった¹²。片頭痛における項部、頸部の症状はアロディニアとの関連も示唆されており注目される。

片頭痛の急性期治療の臨床試験は通常、1回の発作の治療における効果や有用性により評価されているが、片頭痛が、頭痛発作を繰り返す慢性疾患であるとの観点¹³からは、急性期治療薬の評価も、単回の治療効果ではなく、一定期間の急性期発作を繰り返し治療した上で急性期薬剤の評価をすべきで、日常生活の支障度や、健康関連QOLの改善も考慮すべきであるとの指摘¹⁴がな

されるようになってきた。

Zolmitriptan 5mgの点鼻薬3回の片頭痛発作に使用して有用性や患者の満足度を調査したところ、851人中75.7%の患者が満足な効果が得られたと答え、59.8%が今後も使用を希望、57.8%が今までの治療よりも好ましいとの回答した (REALIZE study)¹⁵⁾。単回の治療効果ではなく、実際のtriptanの使用状況での効果の検討の試みとして評価される。

259人の片頭痛に罹患している会社員 (7%が以前triptan使用歴あり) に rizatriptan 10mgを発作時に内服させると、ML-96、SF-36によるQOL評価が改善し、医療機関の利用は有意に減少し、仕事を休む期間も有意に減少した。2/3の患者が rizatriptan 内服がとてもよいと答え、89%がこれまでに使用していた頓挫薬よりも良かったと回答した。発作時 rizatriptan 10mg内服は片頭痛に罹患している会社員のQOLを改善させる¹⁶⁾。

2. 他の急性期治療薬

コントロールされない高血圧を有する患者など triptanが使用できない片頭痛患者も多数存在するため、triptan以外の治療法も重要である。

選択的COX-2阻害 valdecoxib 20mg、40mgを片頭痛発作時の急性期治療薬として有効性を検討。比較対照として、プラセボと sumatriptan 50mgを用いた。570例の解析で valdecoxib 40mgと sumatriptan 50mgが有意にすぐれていた。Valdecoxib 40mgは単独で有効かつ安全な片頭痛治療薬である¹⁷⁾。

Reiterら¹⁸⁾は若年片頭痛患者31例 (15±2歳) の頭痛発作時にバルプロ酸の静注 (28例-1,000mg、3例、500~800mg) を行ったところ、副作用は皆無で、57%で頭痛が改善した。バルプロ酸静注療法は若年片頭痛発作治療に有効かもしれない。

Acetylsalicylic acid 250mg + paracetamol (acetaminophen) 200mg + caffeine 50mg は OTC頭痛薬として汎用される組み合わせであるが、それぞれの単剤や2剤の組み合わせよりも片頭痛治療に有効であることが、RCTでも示された¹⁹⁾。

Dihydroergotamine は triptan にとってかわられつつあり、相反するデータも少なくなかった

が、その有効性に関する systematic review が報告²⁰⁾されている。非経口 dihydroergotamine で片頭痛の急性期治療を行った11件の臨床試験を解析した。制吐薬を併用した試験と単剤投与の試験が含まれている。

Dihydroergotamine + 制吐薬の組み合わせは、ketorolac、meperidine、valproate とほぼ同等の効果を有する。dihydroergotamine 単独では、通常第1選択とされている sumatriptan や phenothiazine ほどの効果は得られない。結論として、救急室におけるある種の片頭痛患者の急性期治療において、dihydroergotamine と制吐薬の組み合わせは有用な選択肢となりうる。

急性期片頭痛患者305人に tramadol 75mg/acetaminophen 650mg またはプラセボとの無作為比較試験の結果、痛みの程度、光・音過敏を有意に改善させたが悪心は不変であった。片頭痛中-重度発作の付加的治療として有効と考えられる²¹⁾。

頭痛発作時に弱オピオイドである tramadol 100mg 筋注と diclofenac 75mg 筋注を40人の片頭痛患者で比較。2時間後頭痛改善率はどちらも80%あり、48時間後の改善度、追加薬剤、随伴症状、頭痛再発率、副作用なども差はなく、同等の効果が得られると考えられる²²⁾。

片頭痛患者23人に発作が軽いうちに gelstat migraine [feverfew (ナツシロギク) + 生姜合剤舌下錠] を内服。2時間後の改善率を検討。48%で頭痛消失、34%は軽い頭痛のみであった。また29%で24時間以内に再発がみられた。片頭痛発作軽症のうちに使用する治療薬として有効と考えられる²³⁾。

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) は片頭痛における三叉神経血管系の炎症性物質のひとつであり、片頭痛の中心的な病態に関与している。CGRP受容体阻害薬は片頭痛急性期における血管を収縮させない片頭痛治療薬として有望と考えられている²⁴⁾。

3. 予防療法

Winnerら²⁵⁾は小児片頭痛患者162人に予防薬として topiramate (n=112) またはプラセボ (n=50) を15mg/日の用量で開始し、1日2~3mg/kg または耐用量まで増量し12週間観察した。頭

痛日数の有意な減少があり ($p=0.02$)。topiramateは小児片頭痛予防薬として有効かもしれない。Borzyら³⁰は小児の慢性連日性頭痛患者21人(6~18歳)にtopiramateを平均30mg/日を投与して、62%の患者で頭痛頻度や程度が改善したと報告した。頭痛の頻度は月22.8回から7.2回に減少し、重症度の指標としての疼痛スコアは8.1から3.7に減少した。Topiramateは、慢性連日性頭痛の治療の低用量で安全で忍容性が高く、非常に効果的である。naratriptanを変容型片頭痛(transformed migraine)に予防的に使用した試み³¹が報告されている。薬剤乱用の有無にかかわらずSilbersteinの診断基準³²による変容型片頭痛を罹患している18~65歳までの30例を被験者として、naratriptan 5mg/日を連日3ヵ月投与した。心電図、眼科的検査、血液検査を含む安全性評価を毎月実施して安全性を確認。1ヵ月の平均頭痛日数は観察期27.1日で、治療後1ヵ月、20.4日、2ヵ月、18.9日、3ヵ月19.0日と有意に減少した。QOLの指標であるHITスコアも治療により有意に改善した。救済薬(頓服)の使用日数は月に17.7日から3ヵ月には9.7日と減少した。3ヵ月の試験期間の間には特に有害事象は認めなかった。

片頭痛患者片頭痛患者170人にMIG-99(ナツシロギクCO₂抽出物)6.25mg/日またはプラセボを16週間内服。MIG-99はプラセボより有意に頭痛頻度を減少させ、副作用に差はみられず³³。

A型ボツリヌス毒素は、ジストニー治療や美容のために使用されるが、顔面の皺とりのために使用した例で片頭痛の予防効果がみられたことから、片頭痛治療における検討がなされている。

Chilsonら³⁰の文献報告のレビューでは、3つのプラセボとの比較試験、2つのレビュー、1つのオープン試験の結果よりボトックスは安全で片頭痛予防の有効な治療法かもしれないと結論づけている。

4. その他

迷走神経刺激(vagus nerve stimulation, VNS)³⁴は薬剤に反応しない難治性でんかんや、抑うつに対する効果的な治療として実施されており、また、鎮痛効果もあるとされている。Mauskopら³⁵は、重度の慢性群発頭痛と片頭痛の男性

4例、女性2例にVNS装置を植え込み検討した。慢性片頭痛の男性と女性各1例において、VNSは劇的な寛解をもたらした。患者は就労可能となった。慢性群発頭痛2例でも頭痛の有意な改善があった。5例で忍容性は良好であった。1例のみ、最低の電流でも悪心が発生した。結論として、VNSは難治性の慢性片頭痛や群発頭痛の治療として有望かもしれない。

慢性片頭痛は中枢の感作と局所脳血流の変化に一酸化窒素(NO)と活性酸素が関与していると考えられている。バイオフィードバックは、片頭痛発作を減少させる予防非薬理学的治療と考えられている。Ciancarelliら³⁶はバイオフィードバック効果がリラクゼーション・プロセスと酸化ストレスに対するその影響に関連があるかどうか調査した。20例の患者でバイオフィードバック・セッションの前後でMigraine Disability Assessment Score (MIDAS)と血清NO代謝産物NO(x)を検討した。バイオフィードバック・セッションの前後で、MIDASは改善し、血清NO(x)レベルは有意に上昇していた。バイオフィードバックの効果は、筋弛緩および慢性片頭痛患者のNO生物学的利用度に関連がある。

抗血小板剤clopidogrelをASD・卵円孔閉存のカテーテル手術を施行した71例に内服させたところ、アスピリン単独療法よりもclopidogrelをaspirinに追加したほうが片頭痛発作が有意に減少した³⁷。血小板のセロトニン貯蔵の変化が関与しているかもしれない。

Lindeら³⁸の比較的大規模な鍼治療の効果の検討が報告されている。片頭痛患者302人を3群に分け、鍼治療・sham処置・無治療で無作為比較試験を施行。鍼治療はsham処置と治療効果に有意差はみられなかったが、無治療群よりは有意に頭痛改善を認めた。

またZhaoらの報告は16の片頭痛患者の予防的鍼治療臨床試験をレビューし、11試験で鍼治療とsham処置を比較しており、5試験はsham処置より有意に改善、3試験は鍼治療のほうが好ましい傾向があり、2試験はsham処置と差がなく、1試験は脱落者多く結果が出なかった。概して鍼治療が好まれる傾向があったと報告している³⁹。

Biondiら⁴⁰のレビューで片頭痛への理学療法

はバイオフィードバック、リラクゼーション、エクササイズなどと組み合わせるなら有効と考えられた。カイロプラクティックは片頭痛よりも緊張型頭痛に有効と考えられた

4. 月経時片頭痛

片頭痛は女性に多いが月経と密接に関連して前兆のない片頭痛発作をおこす女性患者がある。月経期の片頭痛発作の治療の原則は通常の片頭痛と同じであるが、難治例が多いこと、エストロゲン消退との関連が示唆されること、片頭痛発作の時期が予想できるので短期間の予防的対策が可能なことなどが特徴であり、通常の片頭痛とわけて扱われることが多い。国際頭痛分類 (IHCID-II)²⁾では、付録として、前兆のない片頭痛のサブクラスとして診断基準が提唱されている。純粋月経時片頭痛は月経のある女性にみられる片頭痛発作で、「前兆のない片頭痛」の基準を満たし、発作が月経期のみ認められるものとしている。月経期に片頭痛があるが、月経期以外にも片頭痛発作がおこる場合には月経関連片頭痛とする。

英国の20施設で行われた、月経関連片頭痛の患者115例における二重盲検プラセボ対照RCT³⁰⁾では、経口sumatriptan 100mgの急性期治療効果を、月経時と非月経時の片頭痛発作について比較検討し、sumatriptan 100mgの月経時の片頭痛における有用性が示されている。

月経関連片頭痛の229例において、片頭痛発作時にnaratriptan 2.5mg内服の効果をプラセボと比較した検討では、2時間後および4時間後の頭痛消失、随伴症状消失、24時間後の持続的頭痛消失などのエンドポイントで有意な改善が認められ、また、患者の全般的な満足度もnaratriptanで有意に高かったとの報告がなされている³⁰⁾。

また、naratriptanを短期間、純粋月経時片頭痛の予防に使用した試みが報告されている。多施設オープンパイロット試験で月経期にあわせ6日間、naratriptanを1mgを1日2回経口投与し、3回の月経周期にわたって短期予防を継続した。治療により頭痛回数が 3.5 ± 1.4 回から 1.6 ± 1.3 回に減少、頭痛の程度・随伴症状も減少の傾向であり、naratriptanは月経時片頭痛の有効な短期予防薬になりうる³⁰⁾。

Allaisら⁴¹⁾による月経時片頭痛の短期間予防療

法レビューではNSAIDsの使用、特に選択的cox-2阻害薬coxib類とtriptan、特にnaratriptanやfrovatriptanなどの半減期の長いものが挙げられている。月経期のエストロゲン消退が関与するので、月経期にエストロゲンの補充療法が有効であるが、一方、元々エストロゲンレベルが高く、それが変動することが問題との観点からは、抗エストロゲン剤のdanazolやtamoxifenあるいはゴナドトロピン放出ホルモン作動薬などによる試みがある。その他マグネシウムによる治療の試みも評価されている。

5. 思春期、小児期の頭痛

小児の片頭痛は悪心、嘔吐などの消化器症状が目立つケースが多い。周期性嘔吐症や腹痛発作を繰り返す腹部片頭痛も、小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)として、片頭痛のサブタイプのひとつに分類されている。頭痛発作の持続時間が短いケースもあり、数時間のこともある。また、小児ではプラセボ効果が高いため、臨床試験で、明確な有意差が出にくいという面もあり、必ずしも十分なエビデンスが得られていない。片頭痛治療のプラセボ効果はオピオイド拮抗薬で効果が消失するとの知見があり、最近そのメカニズムが注目されている。急性期治療の臨床試験で、ibuprofen, acetoaminophen, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, naratriptanの6種の薬剤で行われたデータから検討すると小児・青年片頭痛患者の急性期偽薬有効率は28~65%であった⁴²⁾。

Damenら⁴³⁾は、極めて良質な臨床試験6件を含む、合計10件の小児における片頭痛臨床試験から合計1,575例の患者のデータをメタ解析した。経口鎮痛剤ではacetoaminophen, ibuprofen, nimesulideを評価し、プラセボとの比較試験でacetoaminophenとibuprofenが明らかに有用で、acetoaminophen, ibuprofen, nimesulidの3剤の違いは明確ではないと結論している。鎮痛薬以外の治療薬は、sumatriptan点鼻薬、経口sumatriptan, rizatriptan, dihydroergotamine, 経静脈prochlorperazine, ketorolac (NSAIDs)を評価した。Sumatriptan点鼻薬はプラセボと比較して有意に頭痛を軽減したが、経口triptanはプラセボと明確な差は見出せなかった。

欧州ではsumatriptan点鼻薬は1回量10mgが承認されている。Curranら⁴⁴⁾は、20mgと5mgの用量で小児期・思春期の片頭痛患者に点鼻使用した際の効果をプラセボと比較し、20mgでは1.2、24時間後、5mgでは2.24時間後に有意な改善があったと分析している。一過性の有害事象として、味覚障害がプラセボより有意に高頻度であった。一方、フランスの医薬品安全性関連情報誌Prescrire internationalは、sumatriptan点鼻投与の臨床試験と市販後調査をレビューして若年片頭痛患者には有用とはいえないとの報告⁴⁵⁾をしている。

II. 緊張型頭痛

緊張型頭痛は頭痛がある日数により、稀発反復性緊張型頭痛 (<12日/年)、頻発反復性緊張型頭痛 (<15日/月)、慢性緊張型頭痛 (≥15日/月) に分類する。稀発反復性緊張型頭痛は日常生活のストレスに対する生理的な反応の範囲内と理解され、通常医療の対象とならない。頻発反復性緊張型頭痛は片頭痛との鑑別が重要である。慢性緊張型頭痛は、連日性の頭痛で難治となることが多く治療が必要な重要な疾患である。

反復性緊張型頭痛には鎮痛薬が有用であるが、OTCも含め処方パターンの検討がなされている。通常の鎮痛薬には反応しない症例や、効果が不十分なために乱用に移行する危険がある場合の薬剤選択が特に重要である。

選択的COX-2阻害薬lumiracoxibを用いたRCTが報告⁴⁶⁾されている。反復性緊張型頭痛において頭痛発現後1時間以内に1回量のlumiracoxib (200または400mg、各群n=60) またはプラセボ (n=30) を無作為割付けで投与し服薬3時間までの有効性を評価した。完全無痛の発現までの時間は、プラセボ>3時間、lumiracoxib 200mg、47分 (95%CI: 41-52)、lumiracoxib 400mg、41分 (95%CI 36-48) であった。有害事象は全群でまったくなく、lumiracoxibは緊張型頭痛の頭痛時治療に有用である。

Indomethacin (25mg)、prochlorperazine (2mg)、caffeine (75mg) の組み合わせ (IndoProCaf) と nimesulid (100mg) の比較を、2回の連続した緊張型頭痛発作治療で多施設RCT

試験で比較検討した報告⁴⁷⁾がなされている。頭痛発作時に経口投与し8時間後の頭痛を評価したところ (n=54)、服薬2時間後、4時間後に完全に頭痛が消失した患者数はIndoProCaf群が nimesulid群より有意に多かった (2時間、45% vs 10% ; P<0.05, 4時間、90% vs 58% ; P<0.05)。頭痛強度の変化などの指標でも、IndoProCafが統計学的に有意に優れていた。全般的な臨床的効果については、いずれも高い有効性を示したため二群間の差は統計学的な有意差には至らなかったが、概してIndoProCafのほうが有用性が高いと結論している。

頭部脊髄の三叉神経尾側核を大後頭神経 (C2) の求心路が通過するという解剖学的特性から、一次性頭痛の患者はしばしば頭部や後頭部の症状が発現する。従ってこの経路の調節が、一次性頭痛の治療上有用であるとの議論がなされている。慢性緊張型頭痛患者において、50mgのprilocaineと4mgのdexamethasoneで両側大後頭神経同時ブロックの効果を検討したところ、15例中1例では2日間の頭痛増悪期の後、頭痛軽減が得られ、11例の患者では頭痛の強度は不変、他の3例は、ブロック注射後、頭痛が悪化した⁴⁸⁾。結論として、大後頭神経ブロックは慢性緊張型頭痛の治療には無効であることが確認されている。

緊張型頭痛における鍼治療は広く実施されている。Melchartら⁴⁹⁾は、鍼治療の有用性を科学的に検証するため、反復性または慢性緊張型頭痛の患者270例 (女性74%、平均年齢43±13歳) で、1) 通常の鍼治療群、2) 最小鍼治療 (非鍼点の皮膚表在を穿刺 = sham 処置)、3) 無治療 (待機リストの患者) で比較した。12週間を治療期間として、頭痛日記で評価した。応答者 (頭痛日数の50%以上の減少) の割合は、鍼治療群46%、最小鍼治療群35%、無治療 (待機患者) 群4% で、鍼治療は、待機患者よりは大きな改善を示したが、最小鍼治療群 (sham群) とは有意差がなかったと報告している。

一方、Ebneshahidiら⁵⁰⁾は、緊張型頭痛におけるレーザー鍼治療が有効であったと報告している。慢性緊張型頭痛患者50例を、治療群とプラセボ群にランダムに割り当て、両側のLU7 (列缺)、LI4 (合谷)、GB14 (陽白)、GB20 (風池)

各ツボに低出力レーザー鍼（約13J/cm²）を実施した。プラセボ群には、出力をゼロにして、同じ処理を行った。頭痛日記を用い、頭痛強度（VAS）と頭痛日数を指標として、治療3ヵ月後まで評価した。レーザー鍼治療群で、プラセボ鍼治療群と比較して有意な頭痛強度の改善と頭痛日数の減少が得られた。

青年期の緊張型頭痛患者において、リラクゼーション訓練アプローチが有用であったとの報告⁵¹⁾もある。

III. 群発頭痛

群発頭痛では、厳密に一側性の重度の頭痛発作が眼窩部や側頭部におこり15～180分間持続する。発作の頻度は2日に1回～1日に8回程度で、頭痛と同側に結膜充血、流涙、鼻閉、鼻漏、前頭部および顔面の発汗、縮瞳、眼瞼下垂、眼瞼浮腫などの自律神経症状を伴う。多くの患者は発作中に落ち着きのなさや興奮した様子がみられることも群発頭痛の特徴である。頭痛発作にはsumatriptanの皮下注射、点鼻、高濃度酸素吸入が有効である。頭痛期の予防療法には、verapamilが標準的に用いられるが、かならずしも十分ではない。そのため、多くの経験的治療や新たな試みがなされている。

欧米ではsumatriptan皮下注射は6mgが使用されており、群発頭痛発作の急性治療に効果的である。群発頭痛期には頻回に使用されることが多いので、低用量（3mg, 2mg）でも検討が行われ、有効性が示された。従って個々患者の有効用量を確認して使用するべきであるとの報告がなされている⁵²⁾。なお、本邦では現在3mgの皮下注射が認可され、標準的に使用されている。

副腎皮質ステロイドは群発頭痛の治療で汎用されており、発作期の即効性予防薬とみなされており、また、頭痛期からの寛解を導入するための治療として実施されているがエビデンスは不十分である。Antonaciら⁵³⁾は、反復性群発頭痛13例（女性3、男性10）において、高用量methylprednisolone（MPD）の効果を検討した。頭痛期が始まって8日目に、MPD 30mg/kgを点滴静注し、その後7日間の頭痛頻度を評価したところ、MPD投与により1日の平均発作頻度は1.4（±

0.4）回/日から0.8（±0.78）回/日へと有意に減少した。13例中3例（23%）のみが、完全に頭痛が寛解した。有意な有害事象は認めなかった。著者らは高用量ステロイドの全身投与は2～3日の間、発作を中断する可能性があるが、完全な寛解を維持する効果は期待できないとし、単回高用量のMPD投与は通常使用されるprednisolone投与以上の利点がないと結論している⁵³⁾。

群発頭痛における経口ステロイドの運用に関しては議論があるところであるが、短時間作用型と長時間作用型のステロイドの混和物による後頭下局所注射による効果を検討した報告がなされている。反復性群発頭痛16例、慢性群発頭痛7例において、betamethasone短時間型と長時間型混合製剤または、プラセボ（生食）をランダムに大後頭神経の部位に局所注射した。実薬群では13例中11例で注射後、1週間は発作がおこらなくなったが、プラセボ群は1例も寛解しなかった。8例は4週間発作が寛解し、5例では4～26ヵ月の観察期間、寛解が持続しており、後頭下ステロイド注射は80%以上の群発頭痛患者において完全に発作を抑制し、大多数で少なくとも4週の間は寛解効果があると結論している⁵⁴⁾。

慢性群発頭痛患者の約30%は難治で寛解が得られていないが、warfarinが有用であったとの報告がある。3例中2例ではwarfarinを服用中群発頭痛が消失し、1例ではwarfarinの開始後3週間は群発頭痛発作の頻度と強度が増強したが、その後寛解したと記載されている。いずれの症例もINRは2～3程度でコントロールされており、経口抗凝固療法は慢性群発頭痛の有望な治療かもしれない⁵⁵⁾。

深部脳電極による視床下部刺激の試みがなされている。難治性の慢性群発頭痛6例に電極が埋め込まれ最適刺激パラメータ設定後平均14.5ヵ月、追跡した。3例が著効し、うち2例は完全疼痛寛解、1例は1ヵ月の頭痛発作が3回未満となった。1例は一過性の寛解後に再発した。1例は自律神経症状を伴うパニック発作のため中断した。1例は、外科処置の数時間後に電極に沿っておこった脳内出血により死亡した。視床下部電気刺激は、治療抵抗性慢性群発頭痛に全例でないが、著効例がある。ただし脳内出血のリスクに留

意が必要⁵⁶⁾。

片頭痛の項で詳細を記述したが、慢性群発頭痛にも迷走神経刺激が有効であったとの報告⁵⁷⁾がある。

難治性群発頭痛におけるγナイフ治療は1998年Fordら⁵⁷⁾によって報告された。Donnetら⁵⁸⁾が前向きな検討を重度かつ薬剤抵抗性の慢性群発頭痛10例(男性9例、女性1例)で実施し、平均13.2ヵ月の期間追跡調査した。2例は無効で、3例は完全寛解した。3例は6ヵ月間は発作が極めて少なくなったが、その後再発した。2例は1~2週間の完全疼痛寛解の後に、治療前と同じ重症度に戻った。3例で感覚異常を呈し、1例で感覚鈍麻、1例で求心路遮断痛が発現した。結論として、有効率が低く、また、効果が一過性であることより群発頭痛におけるγナイフ療法はあまり魅力的な治療とはいえないと結論している。

群発頭痛に類似した特異な頭痛に、結膜充血および涙液を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)がある。一側性の痛みからなる短期持続性の発作を特徴とし、発作は短時間(5~240秒)で、顕著な涙液と同側目の充血を伴う。発作頻度は日に3~200回にも及ぶ。抗てんかん薬などが試みられているが薬剤抵抗性であることが多い。fMRIでは発作中に、同側の視床下部の血流量増加と活性化が報告されている。

Leoneら⁵⁹⁾は、14年の病歴がある難治性のSUNCTの66歳女性に視床下部への電極挿入と持続刺激によって、頭痛発作をコントロールできた第1例を報告した。

IV. その他の一次性頭痛

一次性咳嗽性頭痛は、咳や息みによって誘発される1~30分の頭痛である。Indomethacinが投与されることもあるが、副作用が問題である。眼球圧迫法により眼圧を上げると、咳で引き起こされた脈絡叢の静脈うっ血の影響を制限することができると考えられ、2例で試行し即座に咳嗽性頭痛を減弱させることができた。この手技による効果は、一次性咳嗽性頭痛が眼性脈絡叢のうっ血と逆方向性の三叉神経活性化に起因するという最近の仮説を支持している⁶⁰⁾。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia 24 (suppl 1): 1-160, 2004
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(日本頭痛学会訳). 国際頭痛分類第2版. 日頭痛会誌 31: 13-188, 2004
- 3) Pascual J et al: Headache 45: 1140-1150
- 4) Zhang L et al: CNS Drugs 19: 635-642
- 5) Winner P et al: Clin Ther 27: 1785-1794
- 6) Diener HC et al: Headache 45: 874-882
- 7) Sternieri E et al: J Headache Pain 6: 319-321
- 8) Smith TR et al: Headache 45: 983-991
- 9) Burstein R et al: Ann Neurol 55: 19-26, 2004
- 10) Jakubowski M et al: Headache 45: 850-861
- 11) Tietjen GE et al: Headache 45: 751-753
- 12) Okuma H et al: J Headache Pain 6: 455-458
- 13) Kruit MC et al: JAMA 291: 427-434, 2004
- 14) Lipton RB et al: Neurology 65: S50-S58
- 15) Gawel M et al: Headache 45: 7-16
- 16) Lainez MJ et al: Headache 45: 883-890
- 17) Kudrow D et al: Headache 45: 1151-1162
- 18) Reiter PD et al: Headache 45: 899-903
- 19) Diener HC et al: Cephalalgia 25: 776-787
- 20) Colman I et al: Ann Emerg Med 45: 393-401
- 21) Silberstein SD et al: Headache 45: 1317-1327
- 22) Engindeniz Z et al: J Headache Pain 6: 143-148
- 23) Cady RK et al: Med Sci Monit 11: I65-I69
- 24) Goadsby PJ: Drugs 65: 2557-2567
- 25) Winner P et al: Headache 45: 1304-1312
- 26) Borzy JC et al: Pediatr Neurol 33: 314-316
- 27) Sheftell FD et al: Headache 45: 1400-1406
- 28) Silberstein SD et al: Neurology 47: 871-875, 1996
- 29) Diener HC et al: Cephalalgia 25: 1031-1041
- 30) Chilson CN et al: Ann Pharmacother 39: 2081-2085
- 31) Groves DA et al: Neurosci Biobehav Rev 29: 493-500
- 32) Mauskop A: Cephalalgia 25: 82-86
- 33) Ciancarelli I et al: J Headache Pain 6: 341-342
- 34) Wilmshurst PT et al: Heart 91: 1173-1175
- 35) Linde K et al: JAMA 293: 2118-2125
- 36) Zhao CH et al: Headache 45: 716-730
- 37) Biondi DM: Headache 45: 738-746
- 38) Dowson AJ et al: J Headache Pain 6: 81-87
- 39) Massiou H et al: Eur J Neurol 12: 774-781
- 40) Moschiano F et al: Neurol Sci 26 (Suppl 2): s162-s166
- 41) Allais G et al: Neurol Sci 6 (Suppl 2): s125-s129
- 42) Lewis DW et al: Headache 45: 232-239

- 43) Damen L et al : Pediatrics 116 : e295-e302
 44) Curran MP et al : CNS Drugs 9 : 335-343
 45) Nasal sumatriptan. Prescribe Int 14 : 45-47
 46) Packman E et al : Headache 45 : 1163-1170
 47) Cerbo R et al : Eur J Neurol 12 : 759-767
 48) Leinisch-Dahlke E et al : Cephalalgia 25 : 704-708
 49) Melchart D et al : BMJ 331 : 376-382
 50) Ebneshahidi NS et al : Acupunct Med 23 : 13-18
 51) Larsson B et al : Headache 45 : 692-704
 52) Gregor N et al : Headache 45 : 1069-1072
 53) Antonaci F et al : Cephalalgia 25 : 290-295
 54) Ambrosini A et al : Pain 118 : 92-96
 55) Kowacs PA et al : J Headache Pain 6 : 417-419
 56) Schoenen J et al : Brain 128 : 940-947
 57) Ford RG et al : Headache 38 : 3-9, 1998
 58) Donnet A et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 : 218-221
 59) Leone M et al : Ann Neurol 57 : 924-927
 60) Gupta VK : Headache 45 : 612-614

Review/ Advances in Functional Neurological Therapeutics (2005)

Takao TAKESHIMA, Tamami IJIRI, 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 2005.

Migraine is a highly disabling episodic disorder and occasionally develops to chronic form. Triptans are serotonin agonist, specific acute medication for migraine headache. Recent data suggests that management with triptans improve quality of life of adult migraineurs. Early intervention and combination use with analgesics increase the therapeutic efficacy of triptans. Topiramate, an anti-epileptic, is a potential effective prophylactic drug for migraine. The vagus nerve stimulation may a potential option for refractory headache disorders. Menstrual migraine and its treatment is one of the major top-

ics. Short-term prophylaxis during menstrual phase by long-acting triptans or NSAIDs is a promising strategy. Headache in childhood is also an important issue.

A problem still remained to be approached is high placebo response rate in child headache sufferers. Efficacy of triptans for child migraineurs are still controversial. For treatment of tension-type headache, various kinds of analgesics are available. Selective cox-2 inhibitors, coxibs are also potential agents against tension-type headaches. Cluster headaches is characterized by severe unilateral pain with autonomic symptoms. A successful trial of hypothalamic stimulation for refractory chronic cluster headache have been reported.

症例報告

睡眠時頭痛 (hypnic headache) の本邦 3 症例

福原 葉子¹⁾ 竹島多賀夫¹⁾ 石崎公郁子¹⁾ 齋岡 直人²⁾ 中島 健二¹⁾

要旨: 睡眠時頭痛は夜間就寝中におこる特徴的な頭痛である。日本人の 3 症例を経験した。症例は 48~70 歳の女性で、いずれも夜間就寝中一定時間に頭痛により覚醒し、明らかな随伴症状はなく、群発頭痛とはことなる様相を呈していた。頭部 MRI をふくむ各種検査では特記すべき異常をみとめなかった。1 例において視床下部下垂体系の関与を示唆すると考えられる心拍変動概日リズムの変化と、TRH 負荷試験時のプロラクチン過剰反応をみとめた。3 例中 2 例は炭酸リチウム眠前内服、1 例はカフェインの眠前内服が奏功し、3 例とも夜間の頭痛は完全に消失した。本疾患は治療可能な一次性頭痛のひとつであり注意が必要である。

(臨床神経, 46:148-153, 2006)

Key words: 睡眠時頭痛, 片頭痛, 視床下部, 炭酸リチウム, カフェイン

睡眠時頭痛 (hypnic headache) は、1988 年に Raskin¹⁾ により夜間就寝中一定の時間にくりかえしおこることを特徴とするまれな良性の頭痛性疾患として報告された。初老期以降に夜間就寝中一定の時間帯に出現する頭痛で、患者は常に疼痛のために覚醒する。目覚まし時計 (alarm clock) 頭痛の名称でも報告²⁾されている。群発頭痛でみられるような自律神経症状はともなわず、頭痛は通常数十分から数時間のうちに自然軽快するが、数日に 1 回からほぼ毎晩の頭痛発作を長年にわたりくりかえす³⁻⁵⁾。炭酸リチウム内服が有効なことが多い^{2,6)}とされている。治療可能な良性頭痛で、これまでに欧米で 90 例以上の報告¹⁻¹²⁾があり、2004 年の国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) で新たに採用され¹³⁾、診断基準も提案されているが本邦では詳細な報告論文がない。

われわれは今回、治療によりすみやかに症状の消失をみた睡眠時頭痛の 3 症例を経験した。そのうち 1 例において、下垂体機能と概日リズムの異常を示唆する検査所見をえたので報告する。

症例 1

48 歳、女性。

主訴: 就寝中の頭痛。

現病歴: 中学生頃から年に数回、両前頭部から側頭部にかけての拍動性頭痛があった。1992 年 (40 歳) 頃から同様の頭痛が月 2~5 回と頻発するようになった。頭痛は高度な拍動痛で 2~3 日持続し、悪心・嘔吐、体動による頭痛の増悪、光過敏、音過敏をともなう。前兆はなかった。2001 年 2 月、当科頭痛外来を受診し、前兆のない片頭痛と診断、塩酸ロメリジン

内服を開始した。以後、頭痛の頻度は月 1 度程度に減少し、発作時にはスマトリブタンまたは鎮痛薬の頓用で良好なコントロールであった。同年 10 月頃から、とくに誘因なく就寝中午前 1~2 時頃の間に頭痛発作が出現し、毎回痛みで目覚めるようになった。頻度は週 2~3 回、1 晩に 1 回の発作で、両側前頭部から側頭部の中等度の鈍い拍動性の頭痛が 1~2 時間持続し、とくに頓挫薬を使用しないうちに自然に消失した。普段の片頭痛発作でみられる悪心・嘔吐、光過敏・音過敏はなく、流涙、鼻閉、結膜充血などの自律神経症状をともなわない。夜間の頭痛発作が続き、頻度が増えたので 12 月に精査加療の目的にて入院した。

既往歴: 19 歳、虫垂炎手術。43 歳、腰椎椎間板ヘルニア手術。47 歳、頸椎椎間板ヘルニア。47 歳で閉経。

家族歴: 母は頭痛持ち。娘に片頭痛、von Recklinghausen 病 (父方由来)。

生活歴: 飲酒、喫煙なし。

入院時現症: 身長 142.5cm、体重 40kg、血圧 100/74mmHg、脈拍 80/分、整。腹部の手術創以外一般身体所見に異常なし。神経学的所見では、高次機能正常、脳神経系に異常なし。明らかな四肢筋力の低下はなく、腱反射は上肢で正常、下肢で両側軽度亢進がみられた。病的反射はみとめなかった。立位・歩行は正常、明らかな四肢・体幹失調なし。左上肢に軽度の感覚低下としびれ感があり、Jackson 試験、Spurling 試験陽性で、いずれも左上肢にしびれが放散した。自律神経系に明らかな異常なし。

検査所見: 尿、血算、生化学、血清など一般検査、髄液検査は正常であった。内分泌検査では TSH 1.2μU/ml、GH 13 ng/ml、FT3 3.6pg/ml、コルチゾール 13.3μg/dl、LH 34.1

¹⁾鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科 [〒683-8504 米子市西町 36-1]²⁾同 統合内科医学分子制御内科学

(受付日: 2005 年 7 月 8 日)

Table 1 Summary of single cosinor analysis of ABP and HRV parameters in the case1

	MESOR \pm SE	Acrophase		Amplitude	Zero-amplitude test
		Time (h)	Degrees		
ABP					
Systolic BP (mmHg)	96.9 \pm 3.0	14 : 31	217	7.18	significant
Mean BP (mmHg)	76.3 \pm 2.8	14 : 18	214	7.02	significant
Diastolic BP (mmHg)	65.0 \pm 2.8	14 : 18	214	6.77	significant
HRV					
MI (ms)	793 \pm 30.6	19 : 48	297	37	N.S.
SD (ms)	41.3 \pm 3.9	9 : 39	144	1.86	N.S.
RMSSD (ms)	27.0 \pm 1.3	10 : 25	156	0.952	N.S.
%RR50 (%)	4.4 \pm 0.7	9 : 10	137	0.4	N.S.
Spectral analysis of HR					
LF (ms ²)	757 \pm 114	0 : 34	8	111	N.S.
HF (ms ²)	63.2 \pm 13.2	21 : 59	329	20.9	N.S.
LF/HF	18.1 \pm 4.2	5 : 24	81	3.21	N.S.

The circadian rhythm of ambulatory blood pressure (ABP) and heart rate variability (HRV) parameters were analyzed by single cosinor method.

The circadian rhythm of each parameter is able to fit a cosinor curve: $y = M + A \cos(\omega t + \phi)$

Where, M: MESOR, A: amplitude, ϕ : acrophase, $\omega = 360^\circ/24$, t = time (hour).

According to cosinor analysis, three variables, that is MESOR, amplitude and acrophase, characterize the circadian rhythm of each parameter.

ABP: ambulatory blood pressure

HRV: heart rate variability

MESOR: midline estimating statistic of rhythm

Abbreviations and definition of time domain analysis

MI: mean interval of heart rate

SD: standard deviation

RMSSD: root mean square successive differences

$\%RR50 = \frac{[\text{Number of } (t_i - t_{i-1} > 50\text{msec})]}{n-1}$ (%)

n = number of beat in 60 minutes.

t_i = R-R interval in msec, where $i = 1, 2, 3, \dots, n$

The spectral analysis of HRV: the spectral decomposition was imposed on the heart rate time series by a Fast Fourier transform (FFT).

The heart rate power spectrum was computed in a frequency band from 0.020-0.400Hz. Low frequency (LF: 0.020-0.150 Hz), high frequency (HF: 0.150-0.400 Hz) heart rate fluctuations, and LF/HF ratio (LF/HF) were calculated hourly.

Significance of circadian rhythm was analyzed by zero-amplitude test as demonstrated in Fig. 1.

N.S.: not significant

See references 14) and 15) for details of the method and the parameters

mIU/ml, FSH 72.2mIU/ml と正常範囲であったが, PRL が 31.8ng/ml と軽度上昇していた。下垂体負荷検査では, LHRH 試験で LH, FSH 分泌, GRH 試験による GH 分泌, CRH 試験による ACTH, コルチゾール分泌はいずれも正常反応であった。TRH 試験による TSH の分泌は正常反応を示したが, PRL は peak 値 (15 分値) が 485.6ng/ml と著明な過大反応を示した。頭部 MRI は下垂体をふくめ異常をみとめなかった。頸椎 MRI にて C5/6 の椎間板ヘルニアをみとめたが脊髄圧迫や髄内信号変化はなかった。脳波は正常であった。夜間酸素飽和度モニター正常。24 時間連続血圧測定では non-dipper 型を示した。48 時間 Holter 心電図で明らかな不整脈はみとめなかった。起立検査で有意な血圧低下はなく, 血中ノルエピネフリンの反応は正常であった。点眼試験ではノルエピネフリン, テラミン点眼にて正常反応を示した。

概日リズム解析: 既報¹⁴⁾¹⁵⁾のプロトコールにしたがい, シン

グルコサイナー法をもちいて 24 時間血圧計測定および Holter 心電図による連続 48 時間のデータを解析した。血圧は収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧を, 心拍変動のタイムドメイン解析および心拍変動の周波数解析のパラメータについて概日リズムを解析した。血圧の解析では, 収縮期, 拡張期, 平均血圧いずれも有意な概日リズムを検出したが, Holter 心電図心拍変動パラメータはすべての項目で有意な概日リズムが検出されなかった。データの詳細とコサイナー表示例を Table 1 および Fig. 1 に示した。

経過: 入院後も週に約 3~4 回の頻度で, 深夜 1~2 時の間に約 1~2 時間持続する鈍い拍動性の頭痛の出現が続いた。頭痛出現時, スマトリプタン 50mg 内服を試み約 60 分後に頭痛は消失したが, 自然経過と明らかな差異はなかった。特徴的な頭痛のパターンから睡眠時頭痛と診断し, 無水カフェイン 60 mg の眠前内服を開始したが, 頭痛の程度はやや軽減したも

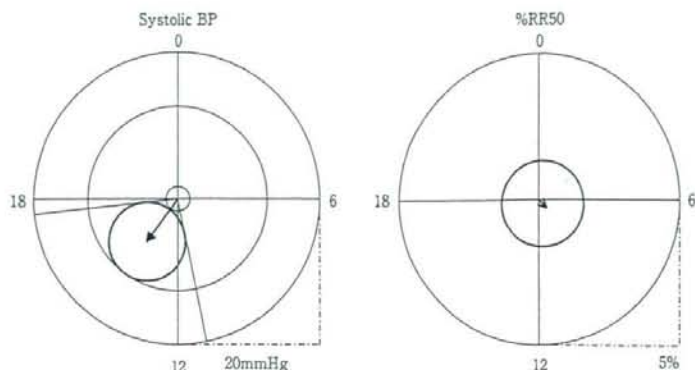


Fig. 1 The examples of cosinor display of the circadian rhythm analysis
 Left: Cosinor display of the circadian rhythm of systolic BP. The vector in the figure represents acrophase (14:31h, i.e. 217 degree) and amplitude (7.2mmHg). The circle at the tip of vector represents 95% confidence of acrophase and amplitude. The circle does not include zero-point. Therefore, zero amplitude test is rejected, and circadian rhythm of systolic BP was regarded as statistically significant.
 Right: The cosinor display of %RR50, a parameter of HRV time domain analysis. The acrophase-amplitude vector (9:10h-04) can be calculated, however, the 95% confidence circle include zero-point, therefore, the circadian rhythm is regarded as not significant.
 See footnote of the Table 1 for details.

の頭痛発作は持続した。炭酸リチウム 200mg 眠前投与を開始したところ、内服開始 3 日後から夜間の頭痛発作は完全に消失した。約 8 カ月後に炭酸リチウムを減量し隔日投与とすると、夜間頭痛が再発したためふたたび連日投与とした。2005 年 3 月現在再発していない。なお以前よりあった日中の片頭痛発作は性状や程度・頻度などによく変化はみられず経過している。

症例 2

68 歳、女性。

主訴：就寝中の頭痛。

現病歴：約 30 年前から慢性頭痛症にて当科頭痛外来通院中であつた。頭痛診断は慢性緊張型頭痛で、イミプラミン内服、アスピリン頓用にてコントロール良好であつた。2002 年夏頃 (66 歳時) から、就寝中午前 3 時ごろに頭痛発作が出現し、痛みで目覚めるようになった。頻度は週に 3~4 回、一晩に 1 回の発作で、主に左側の側頭部から頭頂部にかけて、中等度のガンガンするような鈍い痛みであつた。頭痛は約 30 分持続し、とくに頓挫薬を使用しなくとも自然に消失し、ふたたび入眠できた。悪心・嘔吐、光過敏・音過敏はなく、流涙、鼻閉、結膜充血などの自律神経症状はともなわなかつた。定期的を受診していたが、2003 年 5 月の診察時に、はじめて夜間の頭痛について訴えがあり、睡眠中の頭痛の存在が明らかとなつた。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

経過：一般身体・神経学的所見に異常をみとめず、頭部 MRI 画像検査は正常所見であつた。特徴的な頭痛パターンから睡眠時頭痛と診断し、安息香酸 Na カフェイン 200mg の眠前内服を開始したところ、内服開始 4 日目から夜間の頭痛発作は完全に消失した。以後カフェイン内服を眠前にコーヒーまたは紅茶の飲用に切りかえた。カフェイン飲料の飲用を数日中断すると頭痛がおこることがあるが以後 2005 年 3 月現在、良好なコントロールがえられている。

症例 3

70 歳、女性。

主訴：就寝中の頭痛。

現病歴：10 代から片頭痛の既往あり、39 歳で閉経後、非拍動性の頭痛が連日出現するようになった。63 歳から当科頭痛外来にて、慢性緊張型頭痛と前兆のない片頭痛の診断でアミトリプチリンを中心に加療し、良好なコントロールであつた。2003 年 (69 歳) から、就寝中午前 0~1 時の間に頭痛により覚醒するようになった。頻度は 2 日に 1 回以上で、後頭部の中等度の鈍い拍動痛が約 90 分持続した。悪心嘔吐や自律神経症状の随伴はなかつた。頭痛発作時のアスピリン内服は無効であつた。2004 年 4 月に夜間の頭痛を約 1 年経過した後訴えた。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

経過：一般身体・神経学的所見に異常をみとめず、頭部 MRI による画像精査では明らかな異常所見はみられなかつた。

た、特徴的な頭痛パターンから睡眠時頭痛と診断し、安息香酸 Na カフェイン 200mg の眠前内服を開始したが、頭痛の頻度・程度・持続時間は変わらず、不眠が出現したため内服を中断した。炭酸リチウム 100mg 眠前内服を開始したところ、内服1週間目から夜間の頭痛発作は完全に消失し、以後2005年3月まで再発をみとめていない。

考 察

睡眠時頭痛はこれまでに90症例以上の報告¹¹⁻¹⁴⁾がある。睡眠時頭痛は視床下部下垂体系の概日リズム異常の関与が推定され¹²⁾、炭酸リチウムが奏功する例が多い¹³⁾。炭酸リチウムの有効性については Raskin の最初の報告¹¹⁾で述べられている。作用メカニズムの詳細はいまだ不明であるが、トリプトファンの吸収を増加させ、中枢神経系のセロトニンの産生とセロトニン神経伝達を改善する作用、夜間のメラトニンの増加作用などが推定¹³⁾されている。一方、炭酸リチウムの副作用による中止例や無効例の報告もあり、カフェイン¹⁵⁾、インドメサシン¹⁶⁾、ブレドニゾン¹⁷⁾などによる治療の報告もある。

われわれの症例は、いずれも夜間就寝中一定時間に出現する頭痛が、週2-3回以上の頻度で数か月以上にわたって慢性的に持続しており、群発頭痛のような厳格な片側性・自律神経症状や、片頭痛発作でみられる悪心・嘔吐、光・音過敏などの明らかな随伴症状をともなっていない。3例とも、ICHD-IIの診断基準に合致しており、また、これまでの多くの報告と共通した特徴がある。ICHD-IIでは群発頭痛に類似した一次性頭痛のひとつとして「結膜充血および涙流をともなう短時間持続片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)」が記述されている。5-240秒の短時間の神経痛様頭痛が1日に3-200回おこることがその特徴である。一方、睡眠時頭痛は睡眠中にのみおこり覚醒をきたし、15分以上持続することが主要な相違点である。

文献報告された睡眠時頭痛71症例のレビュー¹⁸⁾では、63.1%が女性症例で、30例に他の頭痛の既往ないし並存があり、12例で片頭痛がみられた。われわれの3症例は全例女性で、3例とも片頭痛または緊張型頭痛の既往・並存があるが、これはわれわれの症例が頭痛外来通院中の患者からみいだされたことも関与していると考えられる。

症例1では、心拍変動パラメータの概日リズムが消失していた。血圧のパラメータは主として交感神経系機能¹⁹⁾を、心拍変動パラメータは主として副交感神経系機能を反映する²⁰⁾とされていることから、本症例では副交感神経系機能を主体とした概日リズム異常が存在する可能性がある。さらにTRH負荷試験におけるプロラクチンの過剰反応も視床下部下垂体系の機能異常を示唆している²¹⁾。概日リズムのペースメーカーは視床下部の視交叉上核に存在するが、セロトニン神経と視交叉上核の神経活動は相互に影響することが知られている。また、TRH負荷に対するプロラクチンの過剰反応に、TSHの過剰反応がともなわない場合はドパミン神経系よりもむしろセロトニン神経系の機能異常を反映すると推定²²⁾される。

したがって、症例1における概日リズムや内分泌試験の異常は睡眠時頭痛の病態に視床下部が関与する可能性を示唆し、また、炭酸リチウムの薬理作用点のひとつであるセロトニン神経系とも関与していることが推測される。これまでの海外の症例では polysomnography による検討^{11,12)}がなされており、REM睡眠との関連が論じられている。われわれの3症例のうち2例は下垂体機能やリズム解析など詳細な検索ができなかった。1症例の検査結果のみから本疾患の病態について断じることはできないが、さらに症例を蓄積してリズム解析をふくめた検討を進める必要がある。

睡眠時頭痛は比較的まれな頭痛とされているが、海外における多くの症例で発症から診断までに数年を要しており、実際には疾患の認知度が低いために見過ごされていたり、診断に時間を要する例が多数あると考えられる。本邦では山尾らによる58歳女性例の学会報告²³⁾が1例あるのみで、本邦患者の詳細な記述は本報告²⁴⁾が最初である。本疾患は夜間の頻回な中途覚醒をひきおこし、患者のQOLを損なう。とくに症例2, 3では長年にわたり頭痛専門外来に通院している環境にありながら、実際に睡眠時頭痛を訴えるまでに発症から1年近く要していた。このことから医療機関を受診しない患者は相当数存在すると予想される。また正確な診断と適切な治療により寛解しえる頭痛性疾患であることから、壮年~老年期に始まる特徴的な夜間就寝中の頭痛では、本疾患も念頭におく必要がある。

本論文の要旨は第72回日本神経学会中国・四国地方会(平成14年6月22日、岡山)、第32回日本頭痛学会総会(平成16年11月13日、鹿児島)で発表した。

文 献

- 1) Raskin NH: The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988; 28: 534-536
- 2) Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK: The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia* 1998; 18: 152-156
- 3) Goadsby PJ, Lipton RB: A review of paroxysmal hemi-craniias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209
- 4) Evers S, Goadsby PJ: Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003; 60: 905-909
- 5) Newman LC, Lipton RB, Solomon S: The hypnic headache syndrome: a benign headache disorder of the elderly. *Neurology* 1990; 40: 1904-1905
- 6) Morales-Asin F, Mauri JA, Iñiguez C, et al: The hypnic headache syndrome: report of three new cases. *Cephalalgia* 1998; 18: 157-158
- 7) Centonze V, D'Amico D, Usai S, et al: First Italian case of hypnic headache, with literature review and discussion of nosology. *Cephalalgia* 2001; 21: 71-74

- 8) Dodick DW, Eross EJ, Parish JM : Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003 ; 43 : 282—292
- 9) Evers S, Rahmann A, Schwaag S, et al : Hypnic headache—the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003 ; 23 : 20—23
- 10) Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, et al : Hypnic headache syndrome : association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003 ; 23 : 150—154
- 11) Relja G, Zorzon M, Locatelli L, et al : Hypnic headache : rapid and long-lasting response to prednisone in two new cases. *Cephalalgia* 2002 ; 22 : 157—159
- 12) Ghiotto N, Sances G, Di Lorenzo G, et al : Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. *Funct Neurol* 2002 ; 17 : 211—219
- 13) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification Of Headache Disorders ; 2nd ed. *Cephalalgia* 2004 ; 24 (suppl 1) : 1—160
- 14) Takeshima T, Mishima K, Tabata M, et al : Acrophase amplitude of ambulatory blood pressure decreases in migraineurs. *Headache* 1997 ; 37 : 577—582
- 15) Tabata M, Takeshima T, Burioka N, et al : Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache* 2000 ; 40 : 457—463
- 16) Ivañez V, Soler R, Barreiro P : Hypnic headache syndrome : a case with good response to indomethacin. *Cephalalgia* 1998 ; 18 : 225—226
- 17) Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ : Hypnic headache : another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache* 2000 ; 40 : 830—835
- 18) Awaki E, Takeshima T, Takahashi K : A neuroendocrinological study in female migraineurs : prolactin and thyroid stimulating hormone responses. *Cephalalgia* 1989 ; 9 : 187—193
- 19) Molina-Arjona JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vela-Bueno A, et al : Hypnic headache associated with stage 3 slow wave sleep. *Headache* 2000 ; 40 : 753—754
- 20) Dodick DW : Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000 ; 40 : 748—752
- 21) 山尾 哲, 白樫義知, 北口浩史ら : Hypnic headache の一例 (会). *臨床神経学* 2001 ; 41 : 751

Abstract

Three Japanese cases of hypnic headache

Yoko Fukuhara, M.D.¹⁾, Takao Takeshima, M.D.¹⁾, Kumiko Ishizaki, M.D.¹⁾,
Naoto Burioka, M.D.²⁾ and Kenji Nakashima, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences and

²⁾Department of Internal Medicine, Tottori University Faculty of Medicine

We described three cases of hypnic headache with successful treatment by lithium carbonate or caffeine. This is the first detail report of Japanese cases. An endocrinological test and rhythm analyses of ambulatory blood pressure (ABP) and heart rate variability in a case suggested possible association between hypnic headache and hypothalamic-pituitary dysfunction.

Case 1 : A 48-year-old female migraineur complained of new-onset nocturnal headaches. Her headache awakened her from sleep between 1 AM and 2 AM. The headache occurred 3-4 times per week and lasted from 1 hour to 2 hours. The headache were moderate intensity and bilateral dull throbbing pain that located in the forehead to temples. There was no accompanying symptoms such as nausea, phonophobia, photophobia, nor the other autonomic features including conjunctival injection or tearing during the headache attacks. Physical and neurological examinations showed normal results except slight weakness and mild dysesthesia of the left arm due to a vertebral disk herniation at C5/6 level. In the pituitary endocrinological test, the prolactin level remarkably increased in response to the TRH loading. The single cosinor analysis demonstrated significant circadian rhythm of ABP parameters. However, the analysis did not demonstrate any significant circadian rhythm of Holter ECG parameters of time domain analysis and frequency analysis. Receiving 200mg lithium bicarbonate before sleep, her nocturnal headache completely disappeared.

Case 2 : A 68 year-old woman had been followed up by her chronic tension-type headache since her forties. At her 66-years, she suffered from a new nocturnal headache. She awoke from sleep by the headache about 3 AM and the headache lasted 30min. Moderate, dull headache located on her left temple to parietal head, 3-4 times/week. She was able to go back asleep without any medication after spontaneous headache cessation. She first complained the nocturnal headache at the 10 months later of the new headache appearance. She received 200mg caffeine just before sleep and her headache has been disappeared.

Case 3 : 70 year-old women had been regularly visited our clinics for her migraine and chronic tension-type headache. She received amitriptyline and her headaches was well controlled. At her 69 years, she complained nocturnal headache. It occurred every other day. The headache was moderate pulsative dull pain on the occipital region and lasted 90 minutes without any autonomic symptoms. Headache began between midnight and 1AM. She told us her new nocturnal headache one year later of the onset. Oral caffeine (200mg) just before sleep did not improve her headache and caused insomnia. Receiving 100mg lithium before sleep, her hypnic headache disappeared completely.

These three cases are compatible with the diagnostic criteria proposed in ICHD-II. There were some patients with hypnic headache in Japan and neurologists should pay attentions to this form of benign headache, because some beneficial treatments are currently available.

(Clin Neurol, 46 : 148-153, 2006)

Key words : hypnic headache, migraine, hypothalamus, lithium, caffeine

今月のテーマ 片頭痛



片頭痛患者における体性感覚誘発高周波応答

Altered somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine

佐久間 研司*¹ 竹島 多賀夫*² 中島 健二*³

SAKUMA Kenji

TAKESHIMA Takao

NAKASHIMA Kenji

片頭痛患者における体性感覚誘発高周波応答 (HFOs) を検討した。HFOs は体性感覚誘発電位一次感覚野の応答に重畳する500~800Hzの5~8個の頂点をもち500nV以下の小さな波の連続である。片頭痛患者ではHFOsの振幅低下とピーク数の減少傾向を認めた。発作間欠期の片頭痛患者における感覚情報処理異常を検出することができ、その原因はコリン作動性であるLayer IIIでの“chattering cells”あるいは高速発火性のGABA作動性抑制性介在性ニューロンの機能異常が推定された。

KEY WORDS ■ 片頭痛, 体性感覚刺激高周波応答, ガンマ-アミノ酪酸

はじめに

片頭痛はわが国において有病率6~8.4%のありふれた神経疾患である¹⁾。WHOが世界神経学連盟と協力して行った調査ではプライマリーケアで多く遭遇する神経疾患のトップに頭痛があげられており、各国より頭痛による経済的損失に関する報告がなされている²⁾。選択的5-HT_{1B/1D} agonists 製剤の市場導入以来、患者のQOLは大いに改善されたが、いまだ社会生活に制限を余儀なくされている患者は少なくない。

片頭痛への神経生理学的なアプローチでは体性感覚誘発電位の慣れ現象の欠如が認められるなどいくつかの報告があり³⁾、こうした客観的異常を見出しにくい疾患における病態把握に神経生理

学的手法は有用である。慎重な測定環境で2,000回程度の加算を行い体性感覚誘発電位 (SEPs) の測定を行うとN20の上昇スロープに小さなノッチが見て取れる。Digital filterによる処理を行うと同部に体性感覚誘発高周波応答 (HFOs) が同定される。HFOsはSEPsのN20電位に重畳する500~800Hzの5~8個の頂点をもち500nV以下の小さな波の連続である。HFOsはN20とは異なる発生源を持つことがいくつかの研究から明らかになっている。その潜時により発生している部位が異なっており、発生に関与している細胞集団に関して一定の知見が蓄積されつつある。少数ながら疾患群での検討もされつつあり、病態との関連に関する一定の情報を提供している⁴⁾⁻⁸⁾。

片頭痛患者におけるHFOsの挙動は発生に関与している細胞集団から片頭痛の病態生理に中枢で

鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科 *学部内講師 **助教授 **教授

Address/SAKUMA K: Dept. of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, TOTTORI 683-8504

の神経伝達物質の異常の観点⁹⁾から迫ることができるとの仮説から本研究を行った⁶⁾。

■ 対象と方法

対象は19例の発作間欠期片頭痛患者と19例の健常対象者である。片頭痛患者は当院の頭痛専門外来に通院中の患者で同意の得られた者を対象とした。19例の内訳は女性が14例、男性が5例、15歳から67歳で平均年齢は38.5歳であった。前兆のある片頭痛(6例)と前兆のない片頭痛(13例)の2群に分類した。患者は記録時に鎮痛剤およびバルプロ酸製剤の投与を受けておらず、問診により記録前の最低3日の発作間欠期があることを確認した。両側正中神経を交互に電気刺激し、SEPsを記録した。電気刺激には0.2msの矩形波を用い、刺激強度は刺激側母指にわずかなtwitchを認める強度とし刺激間隔は211から262msの間隔で変動させた。記録は国際10-20法でC3'-Fz, C4'-Fz, Erb1-Erb2, Erb2-Erb1, Cv6-Fzより導出を行った。記録帯域は0.3~3000Hz, 加算回数は左右で各々5000回とし、A/D converter (micro1401, CED, Cambridge, UK) を介して20kHzのサンプリングレートでコンピュータに取り込んだ。Offlineで刺激をトリガーとして50msのエポックごとの加算を行ったものをwide-band SEPsとした。HFOsの抽出のためには元の1試行ごとの原波形にnarrow band (400~800Hz) でフィルターをかけた後に加算を行った。wide-band SEPsにおいてはN9, N13, N20, P25の測定を行い、HFOsについてはその大きさをRMSで計測した。HFOsのonset/offset criteriaは背景雑音レベルの3SDを超える点を基準とした。

■ 結果

Conventional SEPsのN9, P14, N20, P25の振幅、潜時には有意差はなかった。HFOsは全被験者より記録ができた。HFOsのピーク数は片頭痛患者では健常群と比べて減少の傾向が見られたが

有意差はなかった。HFOsの振幅はC3-Fz導出においてはコントロールで0.098に対し片頭痛患者では0.063と有意に小さかった($p < 0.05$) (図1)。HFOsをN20潜時を基準点として前半部と後半部に分けた場合でも同様に片頭痛患者では振幅低下がみられた。

片頭痛患者群を前兆のある群と前兆のない群に分けた場合、両者の間に有意な統計学的な差はなかった。

■ 考 察

HFOsについては当初、容積伝導やhigh-pass filteringのringing effectによる人工産物ではないかとの批判もあったが、著者らはTime-frequency analysisを用いてこの批判に応えた⁸⁾。time-frequency変換では各周波数での誘発電位の時系列に沿ったエネルギー量を測定できるためHFOsの発生している潜時にこの高周波帯域の反応が存在することを証明できる。また最近、Valenciaら¹⁰⁾は一試行ごとのtime-frequency analysisの加算と同一の周波数帯域での刺激ごとでのコヒーレンスを比較することにより、HFOsが現在進行でおきている脳の活動のphase-resetting現象であると述べている。こうした検証の結果、HFOsが感覚情報処理の一翼を担っていることは明白となった。

しかし、HFOsの生理学的な発生機序については、議論のあるところである。議論の中心はそうした頭蓋外から記録可能なほどの高周波反応が生体でいかにして発生しているかという点とその発生源がどこであるかという点である。N20がarea 3bの錐体細胞のEPSPsが発生源と考えられる一方で、HFOsは①Layer IIIでの“chattering cells”, ②高速発火性のGABA作動性抑制性介在性ニューロン, ③regular spiking cellsなどが提案されている¹¹⁾。

本研究では発作間欠期の片頭痛患者における感覚情報処理異常を検出することができた⁴⁾。先行研究では片頭痛の感覚情報処理異常については1次視覚野の経頭蓋磁気刺激により得られる磁気関

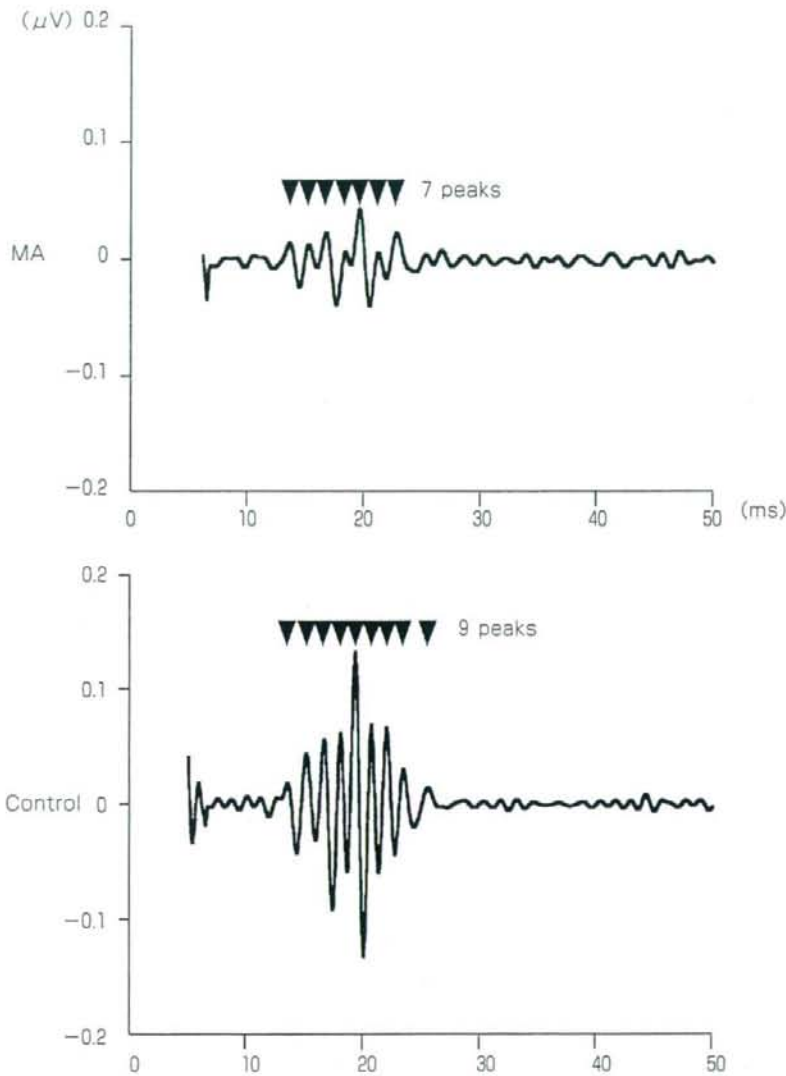


図1 片頭痛患者 (MA) と健常対象者 (control) から記録した HFO. 片頭痛患者では HFO のピーク数が少なく (7 vs. 9 peaks), 振幅の減衰を認める.

(文献6より引用)

光 (magnetophosphenes) の異常がよく知られている。磁気閃光に関する報告はその閾値が上昇するとする報告と低下するとする報告があり、やや controversial ではあるが、片頭痛患者における視覚皮質の興奮性が変容していると解釈されている。興奮性の変化は度重なる Cortical spreading depression が GABA 作動性抑制性介在性ニューロンの喪失を引き起こしたものと考えられている。

GABAergic anticonvulsantsであるValproate sodiumは片頭痛治療薬として用いられることから片頭痛でのGABA系の機能異常が示唆される。この仮説は磁気閃光の異常がバルプロ酸の投与により正常化したことより裏づけられた。以上より片頭痛患者では前述の高速発火性のGABA作動性抑制性介在性ニューロンの機能異常からHFOsの振幅低下をきたしたものと考えた。

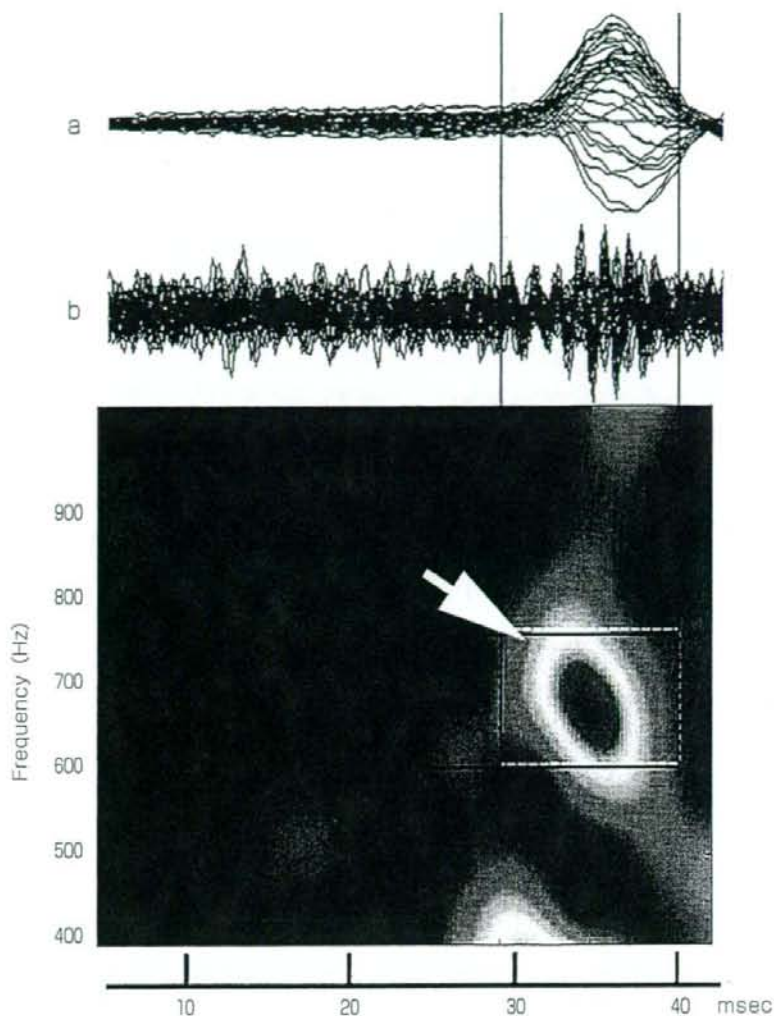


図2 HFOsのtime-frequency analysis

後脛骨神経刺激の体性感覚誘発脳磁界では37msをピークとした反応が出現する
 (a). 500~800Hzのデジタルフィルター処理を行うと同潜時にHFOsが抽出される。
 time-frequency analysisでは600~700Hzに島状の反応領域が描出される(白矢印)。
 (文献8より引用, 一部改変)

一方, 片頭痛でのセロトニン系機能異常は選択的5-HT_{1B/1D} agonistsの効果からもよく知られている。セロトニン系は脳内でコリン系とお互い影響を及ぼしあう。これを背景として抗コリンエステラーゼ剤が片頭痛の頓座作用があるとの報告もある。これらの基礎的・臨床的知見より片頭痛におけるセロトニン系を介したコリン系の機能異常の存在も示唆され, コリン作動性である Layer

Ⅲでの“chattering cells”の機能異常がHFOsの振幅低下をきたすとの解釈も可能である。

ここで, HFOsはすべての潜時において均質な発生源から発しているものではないという議論がある。少なくともN20周辺で2つのコンポーネントの報告がされてきた。最初のコンポーネントはおそらく皮質下起源と考えられ, 2つ目は皮質起源とされている。いくつかの研究で2つ目の

HFO コンポーネントと N20は同じ部位から発生しているが異なる細胞集団から発生していると考えられている。それらは睡眠により異なる反応を示し¹²⁾、ロラゼパムの投与で異なる反応を示し¹³⁾、干渉により異なる反応を示し¹⁴⁾¹⁵⁾、異なる発生源が両者に見つかったりしていることから証明されている¹⁶⁾¹⁷⁾。本研究では HFOs の変化は後半部のみならず前半部においても認めている。このことは HFOs 発生に関与する皮質下起源の細胞集団にも一部は片頭痛の病態生理学的基盤が存在すると仮定される。中脳水道周囲灰白質 periaqueductal gray matter (PAG) は解剖学的な部位によって入力されるニューロンが異なり、深部痛(筋や関節からの侵害性入力)や内臓痛は主に ventrolateral PAG (vlPAG) のニューロンを興奮させ、体表痛は lateral PAG (lPAG) のニューロンを賦活させる。それらは鎮痛に関係する下行性のニューロンネットワークを形成して疼痛制御を行っていると考えられる。片頭痛においてはこの PAG が発作の generator であるとの説がある。PAG の機能不全により痛覚情報処理の促進性、抑制性の調節異常をきたし、頭部を動かすことによる頭痛の再燃、異痛症 (allodynia)、体幹や上肢の痛みを引き起こす。片頭痛患者の fMRI や positron emission tomography (PET) を用いた研究で PAG の活性化が上昇していたとの報告がある¹⁸⁾。こうした皮質下構造の異常を HFOs の変

化として反映させている可能性も考えられる。

高速発火性の GABA 作動性抑制性介在性ニューロンと Layer III での "chattering cells" のどちらの機能異常を背景としているのかは現時点では結論が出ない。HFOs 自体の機能解明についても引き続き基礎的な研究が待たれるとともに、こうした疾患群での薬理的検討が病態へのアプローチの可能性を示唆する。

われわれの報告⁶⁾に追隨して、独立した他の研究室より同様の結果の報告があり¹⁹⁾、われわれの結果の妥当性の証明となった。彼らは皮質下の抑制系が発作間欠期に異常であることが皮質興奮性を引き起こしているのだと述べている。

HFOs 研究は1976年²⁰⁾に最初の報告がされた古くて新しいテーマである。この分野においては日本とドイツが世界をリードしており、今後の疾患例での解明や脳磁図研究での発展が期待される。片頭痛は、その社会的インパクトの高さにもかかわらず、客観的評価法の欠如から、ややもすれば怠け病などと揶揄され患者は不利益を被ってきた。近年、頭痛の国際分類の再編が試みられ、新たな治療戦略が確立しようとしている²¹⁾ことは長い頭痛診療研究において大きな分岐点であるといえるかもしれない。今回、発作間欠期の片頭痛患者において機能的異常を検出したが、本特集の他稿の研究とともに片頭痛病態解明における生理学的研究が貢献できることを願っている。

文 献

- 1) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44: 8-19, 2004.
- 2) World Health Organization: World Federation of Neurology. Atlas: country resources for neurological disorders 2004. World Health Organization 2004.
- 3) Lozza A, Proietti CA, Afra J et al: Neurophysiological approach to primary headache pathophysiology. *Cephalalgia* 18 Suppl 21: 12-16, 1998.
- 4) Curio G: Linking 600-Hz "spikelike" EEG/MEG wavelets ("sigma-bursts") to cellular substrates: concepts and caveats. *J Clin Neurophysiol* 17: 377-396, 2000.
- 5) Hashimoto I, Mashiko T, Imada T: High-frequency magnetic signals in the human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 47: 67-80, 1996.
- 6) Sakuma K, Takeshima T, Ishizaki K et al: Somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine patients. *Clin Neurophysiol* 115: 1857-1862, 2004.
- 7) Sakuma K, Hashimoto I: High-frequency magnetic oscillations evoked by posterior tibial nerve stimulation. *Neuroreport* 10: 227-230, 1999.
- 8) Sakuma K, Sekihara K, Hashimoto I: Neural source estimation from a time-frequency component of somatic evoked high-frequency magnetic oscillations to posterior tibial nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 110: 1585-1588, 1999.
- 9) Edvinsson L, Goadsby PJ: Neuropeptides in mi-

- graine and cluster headache. *Cephalalgia* 14 : 320-327, 1994.
- 10) Valencia M, Alegre M, Iriarte J, Artieda J : High frequency oscillations in the somatosensory evoked potentials (SSEP's) are mainly due to phase-resetting phenomena. *J Neurosci Methods* 154:142-148, 2006.
 - 11) Hashimoto I : High-frequency oscillations of somatosensory evoked potentials and fields. *J Clin Neurophysiol* 17 : 309-320, 2000.
 - 12) Hashimoto I, Mashiko T, Imada T : Somatic evoked high-frequency magnetic oscillations reflect activity of inhibitory interneurons in the human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100 : 189-203, 1996.
 - 13) Restuccia D, Valeriani M, Grassi E et al : Dissociated changes of somatosensory evoked low-frequency scalp responses and 600 Hz bursts after single-dose administration of lorazepam. *Brain Res* 946 : 1-11, 2002.
 - 14) Inoue K, Harada T, Kaseda Y et al : Effects of movement on somatosensory N20m fields and high-frequency oscillations. *Neuroreport* 13 : 1861-1864, 2002.
 - 15) Klostermann F, Gobbele R, Buchner H et al : Differential gating of slow postsynaptic and high-frequency spike-like components in human somatosensory evoked potentials under isometric motor interference. *Brain Research* 922 : 95-103, 2001.
 - 16) Gobbele R, Waberski TD, Simon H et al : Different origins of low- and high-frequency components (600 Hz) of human somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 115 : 927-937, 2004.
 - 17) Ozaki I, Yaegashi Y, Kimura T et al : Dipole orientation differs between high frequency oscillations and N20m current sources in human somatosensory evoked magnetic fields to median nerve stimulation. *Neurosci Lett* 310 : 41-44, 2001.
 - 18) Sanchez dR, Alvarez LJ : Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 3 : 645-651, 2004.
 - 19) Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L et al : Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain* 128 : 98-103, 2005.
 - 20) Cracco RQ, Cracco JB : Somatosensory evoked potential in man : far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 41 : 460-466, 1976.
 - 21) The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia* 24 Suppl 1 : 9-160, 2004.