

究がなされている。KCNA1や家族性片麻痺性片頭痛でも関係のあるCACNA1Aなどの遺伝子のmutationでepisodic ataxiaが出現することはすでに知られている¹¹⁾が、他に家族性の再発性のめまいをきたす疾患としてbenign recurrent vertigo, bilateral vestibulopathy vertigo, migraine and essential tremor familial audiovestibular dysfunctionなどの診断がなされている家系で遺伝子解析が進められている。すべてに共通する異常は明らかではないものの、臨床的に重なり合う部分が多く認められ、片頭痛と再発性めまいに共通の病態が存在する可能性が強いことが示唆されている¹¹⁾。

MVの患者については、家族性片麻痺性片頭痛やepisodic ataxiaと類似の症状があることから、CACNA1A(神経に存在するカルシウムチャンネルの α サブユニットをコードしている)、ATP1A2(Na-K-ATPaseのサブユニットをコードしている)、SCN1A(voltage-gated ナトリウムチャンネル)、CACNB4(カルシウムチャンネルの β 4サブユニット)の4つの遺伝子のmutationを検索した報告¹²⁾がある。これによれば14例のMVの患者では2例でCACNB4においてごくわずかな変化を認めたのみでいずれもMVの病因とは考えにくいと結論されている。

これらより、通常の片頭痛と同様に、決定的な原因となる遺伝子は今のところ明らかではなく、MVにも複数の遺伝子が素因として存在する可能性が推測される。

C. 片頭痛様回転性めまいの臨床像

1. 臨床症状^{2,6)}

発作性のめまいと片頭痛または片頭痛の随伴症状からなる。

めまいの性状としては、自発性に出現する発作性の回転性めまいを有することが多い。あたかも

波に揺られるような動揺性のめまいであることもある。これらの患者の多くはめまいとともに姿勢の浮遊感あるいは不安定さを訴える。良性発作性頭位性めまい benign paroxysmal postural vertigo (BPPV) と異なるのは持続時間が数分から数時間と短いことである(BPPVは数日から数週)。またこのとき、BPPVでは認めにくい頭位性眼振を認める。BPPVの場合は、ある一定の頭位で出現するめまいと眼振であり異なる。また発作間歇期には完全に症状を認めない。また頭位性のめまいのみを認める症例では、BPPVと鑑別が困難なときもある。このときは片頭痛患者にBPPVが合併したことが疑われ、MVとは診断できない。

片頭痛に特有な症状、特に拍動性頭痛、その他の随伴症状(音過敏、悪心・嘔吐など)を合併するが、頭痛を認めるのは60~70%であり、めまい発作時に頭痛そのものを認めないこともある。

耳科的な症状はないか軽度しか認めない。音過敏が軽度ではあるが最も高頻度であり、70~80%に認める。耳鳴りや耳の閉塞感もしばしば訴えることがあるが特徴はなく、聴力障害も軽度でかつ程度が不定である。しかし、聴力脱失はなく、もしあれば他の疾患を疑うべきである。

また、比較すべきものとして小児の良性発作性めまいがある。これは片頭痛と同等のもの(migraine equivalent)として考えられているが、頻回に出現するめまい発作の持続は数分から数時間で自然軽快するもので、発作に驚いて不安感や恐怖感を伴うことが多い。発作間歇期には神経所見は正常であり、聴力・平衡機能検査では異常を認めず、脳波所見も正常である。眼振や嘔吐を合併することもあり、ときには片側性拍動性頭痛を伴う場合がある。小児期だけで自然に消失するか片頭痛に移行するものと考えられるが、小児期に発作性のめまいが出現すると、MVとの鑑別は困難であろう。

2. 神経学的所見と診断

神経学的所見として、発作中は病的な自発性眼振か頭位性眼振（およそ70%）、姿勢保持のバランス障害（約90%）を認める⁴⁾。発作のない時期では、発作時ほど著明ではないが、軽度の眼球運動障害（約60%）、末梢性前庭神経障害（およそ10~20%）を認める。診断は、病歴の詳細な聴取により、必要な情報を得ることと、他の器質的病変を除外することで行う。表1にNeuhauserらによる診断基準を示す。

多くはこの診断基準により診断するが、そのアルゴリズムを示す（図1）。この診断基準を使用するときに、適切なインタビューフォームを使用することの有用性も明らかにされている（図2）¹⁴⁾。

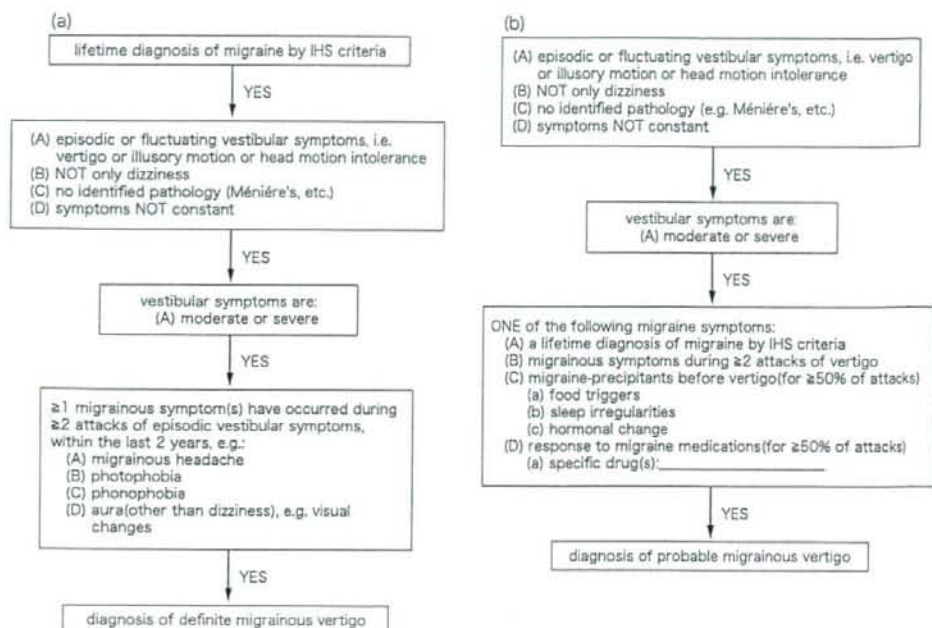
また、必要な検査すなわち神経眼科・神経耳科学的検査、Ménière病の除外のために聴力検査と

caloric testおよびoculographyを行い、またMRIや血管超音波検査でTIA（一過性脳虚血発作）や他の器質的病変を除外する必要がある。さらに、前庭神経そのものの腫瘍・脱髄等の疾患を除外する目的で脳幹のthin slice MRIを行う必要のあることも念頭におく。

典型的なMVの臨床像についてまとめると以下のようなになる。すなわちMVは、片頭痛により（と関連して）引き起こされる自発性回転性めまい（約70%）あるいは発作性・頭位性のめまい約20~30%）であり、数秒から数時間（場合により数日）続く。めまい発作中に片頭痛による症状を認める^{3,4,6)}。MVのめまいはBPPVやMénière病のめまいと類似するので、詳細な病歴の聴取が必要である。また、片頭痛患者はmotion sickness（乗り物酔い）を合併しやすいことも知られておりこ

表1 MVの診断基準³⁾

Definite MV	
1.	少なくとも中等度の重症度の発作性前庭神経症状（回転性めまい、周辺の物体の動揺あるいは自身の状態を錯覚するような異常感覚、頭位性めまい、頭部の運動不耐性すなわち頭部の動きにより誘発される、不安定感覚や自身の位置の錯覚、周辺の物体の動き）という前庭神経症状を有する
2.	国際頭痛学会の診断基準による片頭痛
3.	2回以上のめまい発作時に下記の少なくとも1つを認める：片頭痛様の頭痛、光過敏、音過敏、視覚性あるいは他の前兆
4.	適切な検査により他の病因が除外できる 前庭神経症状はもし日常の活動性に影響を与えなければ、軽度、もし影響を与えても妨げなければ、中等度、日常活動を継続できなければ、重度とする。しばしば片頭痛で認められる起立性低血圧などの非前庭神経症状は含まれない。 上記のMVの診断基準を完全に満たさないが、MVの診断が最も確からしいと考えられる患者のためにprobable MVの基準も別に作られている。
Probable MV	
1.	少なくとも中等度の重症度（回転性めまい、周辺の物体の動き（動揺）あるいは自身の状態を錯覚させるような異常感覚、頭位性めまい、頭部の運動不耐性）
2.	以下の少なくとも1つを認める：国際頭痛学会の診断基準による片頭痛、めまい発作中の片頭痛の症状、片頭痛にみられるようなめまいの促進因子（たとえば特定の食物、不規則な睡眠、ホルモンの変化）、抗片頭痛薬に対する反応
3.	適切な検査により他の病因が除外されること 片頭痛の診断は、定式化された面接で、国際頭痛学会の診断基準にしたがって行う。ここでは、前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛は相互排他的とした（1人の患者にはどちらかの型の頭痛しかない）。前兆のある片頭痛の診断には前兆として前庭神経症状を使用しないこととしている。

図1 診断基準を用いた診断のアルゴリズム¹³⁾

れと混乱しないためにも適切な問診が重要である。ただし、片頭痛に特有な頭痛を伴わないこともあるので、特に家族性片麻痺性片頭痛では一過性のめまいと小脳症状の進展を認めることがあることから、脳幹の血管障害との鑑別が重要となる。

362例の頭位性めまいの患者で、上記の診断基準を満たすMVの10例は、BPPVと類似していたが、MVでは、短時間のエピソード、頻回の出現、若年よりの出現、頭位性めまいの発作中の片頭痛様の症状、非典型的な頭位性眼振などにより鑑別できたという¹⁵⁾。前向き (prospective) のMVの検討では、70%に発作時に病的な眼振を認めており、ほぼ全例に不安定感を認めているが、聴力障害は認めなかった。MVの患者の症状から中枢および末梢の前庭神経障害が推測され、発作性のめまいの患者ではMVの可能性も検討すべきとしている¹⁶⁾。

また、片頭痛と平衡機能障害に加えて不安を伴うことも多いことが経験されるようになり、migraine-anxiety related dizziness (MARD)として類似の病態をとらえようとする報告もある。しかし、これはMVとは共通した病態で出現することが推測されるが、より広範な疾患を含む可能性が高い¹⁷⁾。

D. 脳底型片頭痛との異同

国際頭痛学会の診断基準によれば、回転性めまいが脳底型片頭痛の診断基準に入っているが、あくまでも前兆としてのことであり、しかも他の脳幹に由来する神経症状を有することが脳底型片頭痛の診断に必要である¹⁸⁾。したがって上述するMVの多くは脳底型片頭痛には含まれない。これより、MVは脳底型片頭痛の1つのsubtypeとし

Patient name: _____ Date: _____

1. Does the patient have a lifetime diagnosis of migraine according to the IHS criteria?
NO (STOP) YES (Proceed to next question.)
2. Have any of the following symptoms been experienced within the last 2 years at least twice (not necessarily related to a headache episode)?
(A) Vertigo, i.e. a sensation of spinning
(B) A feeling of abnormal motion
 (a) Like walking on the deck of a boat
 (b) Objects in the room seem to spin or turn around the patient
 (c) Feeling like spinning or turning when stationary
(C) Sense of imbalance or nausea when moving the head
(D) Tendency to veer to the side when trying to walk straight
(E) None of the above (STOP)
3. Do vestibular symptoms persist all the time (i.e. for more than 1-2 weeks) or do they come and go? If balance symptoms persist all the time, does the severity fluctuate?
(A) Intermittent or fluctuating in severity
(B) Constant AND nonfluctuating (STOP)
4. Has one of the following symptoms occurred at least twice at the same time as either episodic imbalance attacks or experiencing increased severity of fluctuating balance symptoms?
(A) Migraine headache
(B) Markedly increased sensitivity to either normal room lighting or conversational speech (the person should report a need to turn down or turn off lights, close curtains or blinds, turn down or turn off radio or television, or need to retreat to a dark, quiet room)
(C) Migrainous aura (e.g. visual scotoma, visual hallucination, weakness or numbness on one side of body. DO NOT score positive if the 'aura' symptom is dizziness)
(D) None of the above (STOP)
5. To what degree do the balance symptoms just discussed affect the patient? That is, if not experiencing any headaches, how much would he/she still be affected by the balance symptoms?
(A) Balance symptoms usually interfere with daily activities or are endured with distress (rate as moderate.)
(B) Balance symptoms usually prohibit daily activities or are endured with extreme distress (rate as severe.)
(C) Balance symptoms do not usually interfere with daily activities and are endured with minimal distress (STOP)
 If symptoms are either moderate or severe, diagnose patient with migrainous vertigo.
 (Note that additional pathology may be responsible, in part, for the patient's vertigo.)

Proceed to the next question.

6. Is hearing loss or ringing in the ears temporally related to the balance problem?
YES: a detailed evaluation may be required to determine whether the patient has a non-migrainous co-morbid otologic disorder.

図2 診断に使用するインタビューの実例¹³⁾

とらえるべきとも考えられ、病態生理学的にも同一のメカニズムが基盤にあると考えられる。すなわち、臨床的に症状や重症度から考えると、現段階では脳底型片頭痛とは一線を引いておいた方がよく、MVは1つの独立したsubentityとしてとらえるべきと考えられる。しかし、仮に独立した(sub) entityとするなら片頭痛のおよそ2/3にめまいを伴うことでMVなる用語は混乱を招く可能性があり、片頭痛に起こる発作性めまいの最も多い原因としてとらえるならば、用語としてvestibular migraineのほうがMVより実態をよく反映しているという考えもある。現段階では、MVは前庭神経障害、起立性低血圧、乗り物酔い、motion sickness、薬剤誘発性めまい等のheterogeneousな病態を含む可能性があるから、より診

断を厳密にすべきである点を考慮すると納得できよう。

一方、他の片頭痛患者と同様に、光過敏、音過敏、視覚性前兆を明らかに認め、めまいはあるが条件を満たさないものは、おそらくは同一の機序により起こっていることで、めまいも片頭痛の随伴症状と考えるなら、subcategoryに分類する必要はないという意見¹⁰⁾もある。さらに、治療上のエビデンスも根拠薄弱であり、そもそも選択基準が曖昧な検討は意味がないという主張である。いずれにせよ、一定の基準で臨床研究を行えば、遠からず疾患概念が明らかになると考えられる。

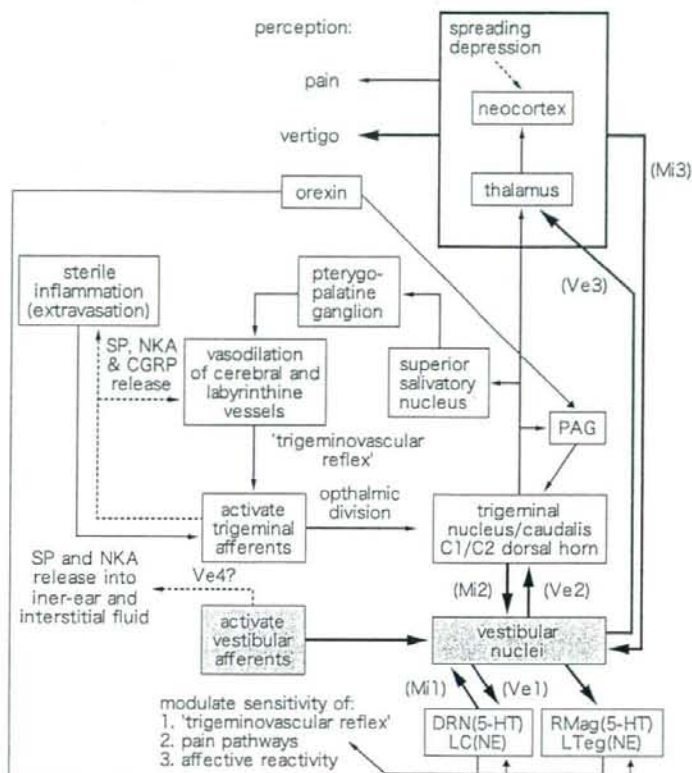


図3 片頭痛の病態に参与する神経系と前庭神経系 (文献13による, 著者改変)

実線は、直接のシナプスによる連絡、破線は神経ペプチド分泌による遠隔効果を示す。片頭痛関連の部位は細い矢印、網掛けのないbox、細い罫線で示す。前庭神経路は、太い罫線、太い矢印、網掛けboxで示す。このように両系は、主として脳幹内で密接に参与している。CGRP: calcitonin gene-related peptide, DRN: dorsal raphe nucleus 5-HT: 5-hydroxytryptamine (serotonin), LC: locus coeruleus, LTeg: lateral tegmental noradrenergic neurons, NE: norepinephrine, NKA: neurokinin A PAG: periaqueductal gray, RMag: nucleus raphe magnus, SP: substance P

E. 片頭痛様回転性めまいの病態生理

片頭痛患者に神経耳科学的な検討を行った報告²⁰⁾では、200例の無作為に選択した片頭痛患者において59%に前庭神経あるいは内耳神経由来の神経症状を認め、また他の神経学的検査を厳密に施行してある80例の患者では前庭・内耳神

経障害を77.5%に認めた。一方、同様の検査を行った116例の緊張型頭痛では9例しか異常を認めなかったことから、BPPVあるいはMénière病などの前庭神経系の障害を片頭痛に伴いやすいことが明らかにされた。また、例数は少ないが、前兆を有する片頭痛(片麻痺性、脳底型片頭痛も含む)と前兆のない片頭痛で眼球運動と平衡機能を

評価した報告²¹⁾がある。これでは、臨床的に神経耳科的な症状を認めなくても83%の患者で何らかの異常を認めており、前庭神経障害は前兆のある片頭痛でより重度であったという。この結果、前兆の有無を問わず、片頭痛では症状のない時にも前庭小脳系に起因する眼球運動障害を有することが示された。

さらに最近、片頭痛患者でotoacoustic emission testingを使用した内耳機能の精査を行い、内耳神経あるいはその脳幹内の連絡路の機能障害がsubclinicalに存在することを示し、音過敏を中心とする脳幹に起因する症状が起きやすい可能性が示されている²²⁾。またNeuhauserらの診断基準(上述)によって診断したMVの患者にcaloric testやstatic posturographyなど平衡機能検査を行い、中枢性よりは末梢の前庭神経障害が症状の存在しない時期にも認められることも示されている²³⁾。vestibulo-colic reflex (VOR)による検査では、MVを合併する片頭痛患者と合併しない片頭痛患者で比較すると、同様の異常が検出されており^{24,25)}、必ずしもVORのような検査法は臨床的な前庭神経障害の検出には有用ではないが、めまい症状のないときにも、片頭痛では前庭神経系—脳幹の活動性の異常が存在することを示唆するものと考えられている。

動物実験による知見はごく少数であり、片頭痛で出現する音過敏や動揺性も含めた、めまいに内耳機能の障害が関係していることが臨床的に推察されているが、動物実験においてから内耳においてセロトニンが血漿のextravasationを誘発することが明らかにされ、これがMVや音過敏を誘発する可能性が推測されている²⁶⁾。

以上の報告から、片頭痛の発生機序に前庭神経核を含む中枢ならびに末梢の前庭神経系の関与していることが考えられる(図3)。すなわち、片頭痛のtriggerとなる皮質拡張性抑制 cortical spreading depression (CSD)が大脳皮質だけで

はなく脳幹の灰白質にも起こりえて、これが脳幹の片頭痛発症機序に密接に関与していると考えられている。この活動性変化が青斑核、縫線核、傍中心灰白質 periaqueductal gray (PAG)に変化を与え、これが三叉神経血管系あるいは視床下部に影響して片頭痛発作が出現するものと考えられる^{13,27)}。また、脳幹内の神経核の活動性変化に伴い内耳動脈のvasospasmの可能性、家族性片麻痺性片頭痛の原因となるイオンチャンネルの活動性異常が存在する可能性、さらにCGRP (calcitonin gene-related peptide)は、三叉神経血管系の主要な伝達物質の1つであるが、これが前庭神経の機能調節に関与する可能性、末梢中枢の前庭神経障害が縫線核やその他の脳幹神経核と関連して機能的な変化を惹起させる可能性などが推測されている。

F. 片頭痛様回転性めまいの治療

疾患概念がまだ完全に確立されていないので、evidenceとなるような知見は乏しい。急性期において、トリプタン系薬剤の使用についても有効か、使用可能かも明らかではなく、zolmitriptanを使用した小研究²⁸⁾があるが、効果的な可能性があるが結論はでない。

さらに、MVの急性期にトリプタン系薬剤を投与してめまいは軽快したが、頭痛の誘発や増悪を認めた例も報告されている²⁹⁾ので使用には注意が必要と考えられる。また、経験的に発作時の治療として、ドパミン拮抗剤を中心とする制吐剤が使用されている。また安定剤の併用も試みられることがある⁶⁾。

片頭痛の予防薬として使用されるpropranololなどのβブロッカー、amitriptylineなどの抗うつ薬、flunarizineなどのカルシウムチャンネル拮抗薬、valproic acidやtopiramate, lamotrigine, gabapentinなどの抗てんかん薬が有効で

あるとされる⁶⁾が、いずれも大規模な科学的検討がなされてはいない。バルプロ酸がめまいなどの前庭神経症状を有する患者に使用された成績があるが、症状は改善するものの前庭神経の異常所見には影響を与えなかったとする報告³⁰⁾がある。本邦でも少数の患者での検討であるが、片頭痛の予防薬でありカルシウムチャンネル拮抗薬である塩酸ロメリジンが有効であったとする報告³¹⁾がある。さらに、片頭痛に伴うことが多いmotion sicknessの予防にトリプタン系薬剤であるrizatriptanが有効であることが少数の二重盲検のpilot study³²⁾で明らかにされている。今後の片頭痛発作時のめまいやMVに対する適応を考える意味で検討する必要があると考えられる。

むすび

MVの臨床について概説した。検査所見等が決め手になるわけではないので、現状ではいまだ独立した片頭痛のsubtypeにも分類されていない。まず一定の診断基準で症例を集積して、臨床的に分析を行うと同時に、おのおのの症例において必要な検査所見をまとめることが必要である。そして、このような一定の要件を満たす患者に対して治療法を確立させる努力が必要と考えられる。

文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders; 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
- 2) Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999; 246: 883-92.
- 3) Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001; 56: 436-41.
- 4) Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalalgia*. 2004; 24: 83-91.
- 5) Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 40-6.
- 6) Lempert T, Neuhauser H. Migrainous vertigo. *Neurol Clin*. 2005; 23: 715-30.
- 7) Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia*. 2006; 26: 548-53.
- 8) Radtke A, Lempert T, Gresty MA, et al. Migraine and Ménière's disease. Is there a link? *Neurology*. 2002; 59: 1700-4.
- 9) Vuković V, Plavec D, Galinović I, et al. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache*. 2007; 47: 1427-35.
- 10) Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006; 67: 1028-33.
- 11) Jen JC. Recent advances in the genetics of recurrent vertigo and vestibulopathy. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21: 3-7.
- 12) von Brevern M, Ta N, Shankar A, et al. Migrainous vertigo: mutation analysis of the candidate genes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and CACNB4. *Headache*. 2006; 46: 1136-41.
- 13) Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 5-13.
- 14) Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005; 65: 898-904.
- 15) von Brevern M, Radtke A, Clarke AH, et al. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology*. 2004; 62: 469-72.
- 16) von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculo-graphic findings. *Brain*. 2005; 128: 365-74.
- 17) Furman JM, Balaban CD, Jakob RG, et al. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1-8.
- 18) Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*. 2006; 66: 880-5.
- 19) Olesen J. Letters to the editor. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalalgia*. 2005; 25: 761-3.

- 20) Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain*. 1984; 107: 1123-42.
- 21) Harno H, Hirvonen T, Kaunisto MA, et al. Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology*. 2003; 61: 1748-52.
- 22) Bolay H, Bayazit YA, Gündüz B, et al. Subclinical dysfunction of cochlea and cochlear efferents in migraine: an otoacoustic emission study. *Cephalalgia*. 2008; 28: 309-17.
- 23) Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, et al. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. *Cephalalgia*. 2008; 28: 72-7.
- 24) Allena M, Magis D, De Pasqua V, et al. The vestibulo-colic reflex is abnormal in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1150-5.
- 25) Roceanu A, Allena M, De Pasqua V, et al. Abnormalities of the vestibulo-colic reflex are similar in migraineurs with and without vertigo. *Cephalalgia*. 2008; 28: 988-90.
- 26) Koo J-W, Balaban CD. Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1310-9.
- 27) 濱田潤一. 片頭痛の病態生理—generatorを中心に—。臨床神経. 2008; 48: (In press).
- 28) Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M, et al. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003; 60: 882-3.
- 29) Prakash S, Chavda BV, Mandalia, et al. Headache related to triptans therapy in patients of migrainous vertigo. *J Headache Pain*. 2008; 9: 185-9.
- 30) Celiker A, Bir LS, Ardiç N. Effects of valproate on vestibular symptoms and electronystagmographic findings in migraine patients. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30: 213-7.
- 31) Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, et al. Migraine-associated vertigo: clinical characteristics of Japanese patients and effect of lomerizine, a calcium channel antagonist. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007; (559): 45-9.
- 32) Marcus DA, Furman JM. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Med Sci Monit*. 2006; 12(1): PI-7.

<教育講演 4>

片頭痛の病態生理—generator を中心に—

濱田 潤一

(臨床神経, 48: 857—860, 2008)

Key words: 片頭痛, 三叉神経血管系, 脳幹, オレキシン, 視床下部

1. はじめに

片頭痛は、日常臨床で遭遇することの多い疾患である。最近片頭痛に対して有効性の高い薬剤である、トリプタン系薬剤が使用されるようになり、その病態生理に関する知見はさらに増加している。しかし、未だに病態生理の神経学的メカニズムについては不明の点が多く、現在も様々な方法により検討がなされている。この理由として片頭痛は社会生活でいちじるしく活動性を低下させる疾患であるにもかかわらず、致命的な疾患ではないこと、患者それぞれにより症状の組み合わせあるいは重症度もことなることから臨床的検討が困難であること、また適切な動物モデルの作成が困難であり病態の一部を反映させた研究にならざるをえないことなどによる。そこで、現在考えられている片頭痛の病態生理の概念をまとめた。さらに片頭痛の発症の引き金となりうる神経組織(片頭痛のgenerator)についても考察し、あわせて最近われわれが明らかにした orexin と片頭痛との関連についても述べることにする。

2. 片頭痛の病態生理に関する仮説¹⁾

古典的には、前兆は脳血管の局所的な収縮による脳虚血の症状とし、それにひき続く脳血管の過剰な拡張により拍動性頭痛が惹起されるとする血管説(vascular theory)により病態は説明されていた。しかし、なぜ片側性の症状がおこるか、また前兆は虚血による陰性症状だけではなく神経の活動性が亢進する陽性症状ともなうことや、随伴する神経症状などの説明が血管説では困難であった。この基礎的メカニズムの解明のために生化学的研究がなされ、この経過においてセロトニンや自律神経系の片頭痛の病態への関与が明らかにされ、後に病態の解明の上で重要な役割を果たすことになった。さらに、1980年代になり片頭痛発作時の脳局所脳血流の観察により、前兆時に大脳皮質に後頭葉から前側に進展する短時間の局所的な hyperemia とそれにひき続く局所脳血流低下が存在することが明らかとなった。これは動物実験で観察されていた皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)と良く合致するものであり、片頭痛はCSDのような神経の活

動性異常により発現するという神経説(neuronal theory)が提唱された。しかし、これだけでは頭痛そのものの由来が説明できず、また随伴症状も説明できなかった。

そこで、これらを併せて説明する形で提唱されたのが三叉神経血管説(trigeminovascular theory)であり、現在はさらに包括的に考え神経血管説(neurovascular theory)といいかえても良い説である。すなわち“不明の刺激”により三叉神経の末端が刺激され、三叉神経末端からの伝達物質の放出が惹起され、硬膜や脳表血管の拡張とともに神経原性炎症(neurogenic inflammation)がおこる。他方、三叉神経末端の興奮はafferent fiberにより三叉神経核から脳幹、より上部の痛覚処理系へと伝達される。この際、脳幹内で自律神経系の核との線維連絡により随伴症状が出現するとするものである。この説により現象的には片頭痛発作を合理的に説明することが可能となり、セロトニン受容体作動薬であるトリプタン系薬剤の効果も説明が可能となった。すなわち、片頭痛は血管系と神経双方に機能的な異常があり、この結果出現する symptom complex と考えられる。

しかし、現在片頭痛の発症に関しては神経血管説を中心として説明されているが、未だに明らかになっていない点がある。それは、(1)何が片頭痛の発症の引き金となっているか(すなわち不明の刺激とは何かが不明瞭なこと)、また(2)前兆のない片頭痛にCSDは出現しているのか、もし仮に片頭痛の共通な病態であるなら、いかなる要因が前兆の有無を規定するのか、(3)頭痛発作時に常に硬膜あるいは脳表血管の拡張はあるのか、(4)予兆、随伴症状、発作の誘因の個人差はいかなる要因で決定されているのか、など新たな問題点が明らかとなっている。以下に片頭痛の発症の直接的な誘因としていかなるものが考えられるか、その基礎的な病態としてどのような状態が考えられるかにつき、われわれの見見も加えて考察する。

3. 片頭痛のgenerator

片頭痛のgeneratorとして、CSDと脳幹の神経核が想定されている²⁾。

CSDとこれにともなう脳血流変化は、前兆を合理的に説明する現象であるが、動物実験では、大脳皮質の直接的な電氣的

あるいは機械的障害・外傷、虚血、高濃度のカリウムの適用などで出現することが知られている。この変化は神経系の一過性の活動亢進 (spike) および脱分極とその後の遅延する神経活動の抑制状態より、これが後頭葉から前頭葉に向け2~6mm/分の速度で進展する。ヒトでは、時間経過が動物実験と比較して長いこと、脳波活動で明らかな CSD 様の変化が示されないことで、疑問が抱かれた時期もあったが、functional MRI や magnetoencephalography による知見が明らかとなり、ヒトの片頭痛でも出現していることが示された³⁾。また、CSD が出現すると局所での大脳皮質の細胞外液においてカリウムイオン、一酸化窒素(NO)、アラキドン酸、プロスタグランジン、グルタミン酸などの濃度変化が誘発されることが明らかにされ、この結果、三叉神経末端が刺激され、sensitization とともに afferent および efferent 両方向に活性化されて片頭痛発作が出現するものと考えられる。しかし、前兆のない片頭痛では、このような現象は臨床的に観察されていない。このばあいは、前兆のない片頭痛は臨床症状を出現しにくいいわゆる silent area に CSD が起こると考えられているが、確証は未だにない。ただ CSD が片頭痛の普遍的現象と考えれば説明しやすいことも事実である。

一方、片頭痛の前兆と頭痛そのものは連続しておこる現象ではなく、むしろ同時平行に出現すると考えると、片頭痛は nociception を調節する脳幹神経核とその連絡線維の一過性の機能異常により出現するとする説明も可能である⁴⁾。実際、ヒトで観察された片頭痛発作時の脳幹背側部の活性化⁴⁾

(縫線核や青斑核、あるいは中脳の periaqueductal grey matter (PAG) をふくむ)、PAG そのものの刺激による片頭痛様の痛み誘発などの事実から generator としてこれらの脳幹神経核が作用する可能性がある。動物実験でも、これらの神経核と三叉神経あるいは三叉神経核との密接な関係を示す知見は多い。しかし、脳幹神経核の機能的異常はすべての患者で観察される訳でもなく、また三叉神経血管系の過剰な興奮による結果を反映する可能性も否定できない。脳幹神経核は普遍的な generator というよりは、症例により寄与の度合いがことなるものとも考えられる。

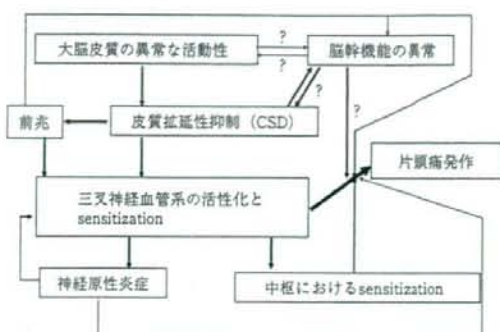


Fig. 1 片頭痛の病態と generator

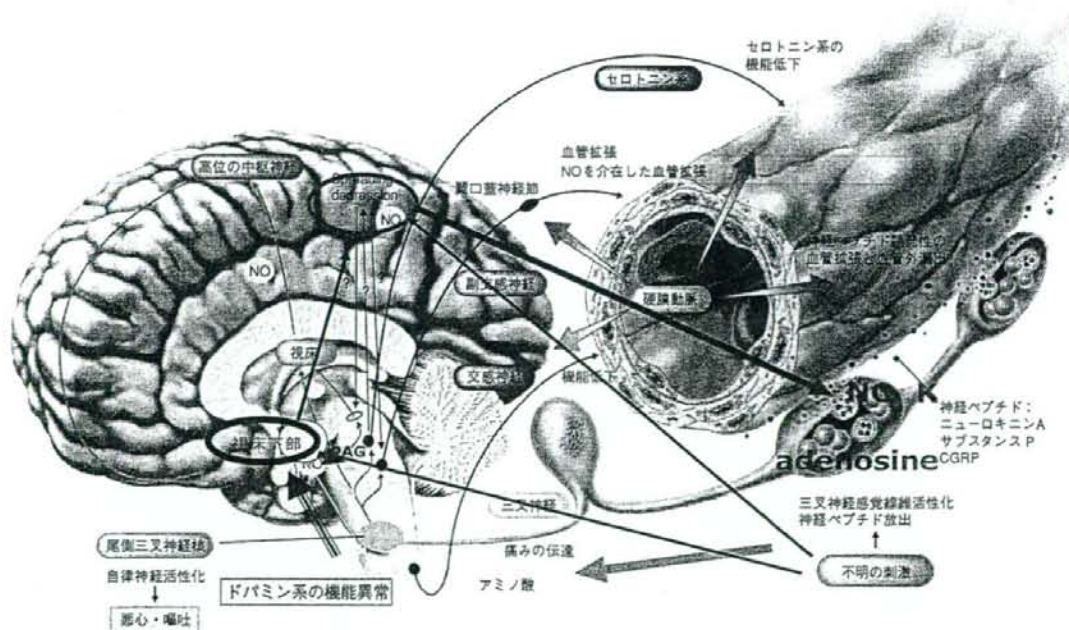


Fig. 2 片頭痛の病態 (文献⁹⁾ 改変)

すなわち、片頭痛の generator として普遍的なものは CSD と考えられるが、これに程度は様々であるが脳幹の神経核も関与していると現段階では考えられる (Fig. 1)。

4. Orexin と片頭痛

Orexin は、視床下部外側野に散在する神経細胞にごく限定して存在する神経ペプチドであり、33 アミノ残基の orexin-A と 28 アミノ残基の orexin-B がある。Orexin 受容体は縫線核、青斑核、あるいは PAG などの片頭痛の発症に関連する部位に広範に存在している。Orexin は、脳幹・視床下部のモノアミン神経系に投射して興奮性の影響をおよぼす⁶⁾。この結果、脳室内に投与すると動物はすみやかに覚醒状態となり、睡眠・覚醒ステージの調節をおこなっている。実際、ナルコレプシーの患者の髄液 orexin 濃度はきわめて低値である。また、orexin は摂食中枢への調節作用も有している。片頭痛の発症と軽快が睡眠と関連すること、また摂食との関連があることは従来より知られているが、これより orexin が片頭痛発症に関与する可能性を推測して検討した⁷⁾。

厳密に標準化した条件下で採取した plasma の orexin 濃度は片頭痛患者でコントロールにくらべて有意に低値を示した⁸⁾。さらに、動物実験では orexin の脳室内投与で脳血流が増加するが、頸動脈内投与においては脳血流増加がみとめられなかった (Yonekura J et al 投稿中)。また、高濃度カリウム溶液を脳表に滴下することで誘発される CSD の程度を orexin が抑制した (Yonekura J et al 投稿中)。すなわち、この orexin の低値が CSD すなわち片頭痛発作を出現しやすい基礎的身体状態を形成している可能性が考えられた。すなわち視床下部も片頭痛の generator の 1 つと考えられる (Fig. 2)。現在、具体的な作用機序につきさらに検討中である。一方、orexin の強力な生理活性を考慮すると、臨床的な応用は容易ではないと考えられるが、片頭痛の治療につながる可能性も考えられる。

5. まとめ

片頭痛の病態につき、とくに generator を中心として概説した。脳幹だけではなく視床下部も片頭痛の病態に関する可能性も考えられるようになり、今後更なる病態解明が進展することが期待される。

文 献

- 1) 濱田潤一: 片頭痛の病態仮説. 神経進歩 2002; 46: 361—375
- 2) Pietrobon D: Migraine: New molecular mechanisms. Neuroscientist 2005; 11: 373—386
- 3) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu Q, et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 4687—4692
- 4) Weiller C, May A, Limmroth V, et al: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1995; 1: 658—660
- 5) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache 2001; 41: 629—637
- 6) Sakurai T: The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci 2007; 8: 171—181
- 7) Holland P, Goadsby PJ: The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. Headache 2007; 47: 951—962
- 8) Yonekura J, Hamada J, Kanazawa N, et al: Plasma orexin-A levels in migraine patients. Kitasato Med J 2008 (in press)
- 9) 濱田潤一: 片頭痛の治療薬—急性期を中心に. Mebio Brain & Mind 2006 「日本人が直面する心と神経の病気」, メジカルビュー社, 東京, 2006, pp 78—85

Abstract

Pathophysiology of migraine—migraine generator—

Junichi Hamada, M.D.

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

Migraine is an episodic and popular headache disorder. Migraine arises from a primary cerebral dysfunction that leads to activation of trigeminovascular system. In the 1940s cerebral arterial constriction and the following enhanced dilatation was considered to induce migraine attack. Next, the cortical neuronal change that is well linked to the migraine aura was considered to be primary mechanism of migraine attack. Recently, the trigeminovascular system has a main role in the pathophysiological mechanism of the migraine. From the animal studies, cortical spreading depression (CSD) may induce the activation of the trigeminovascular system and may be a trigger of the migraine pathological mechanism. Also the activation or the functional change of brainstem nuclei, involving periaqueductal grey matter, raphe nuclei, and locus ceruleus, may be a trigger of the migraine attack. We have showed that the level of plasma orexin-A in the migraine patients during headache free period is lower than that of control. From the animal experiments, we also showed that intracerebroventricular injection of orexin induces the increase in the cerebral cortical blood flow, and that the intraarterial application of orexin cannot increase the cerebral blood flow. We consider that orexinegic neurons in the lateral hypothalamus may be a generator of migraine.

(Clin Neurol, 48: 857—860, 2008)

Key words: Migraine, trigeminovascular system, brainstem, orexin, hypothalamus

性成熟期女性における月経関連片頭痛の実態調査

神奈川歯科大学附属横浜研修センター・横浜クリニック* 内科学講座

五十嵐 久佳

はじめに

片頭痛は女性に多い疾患であるが、特に20～40歳代の女性では有病率が高く、30歳代の女性における有病率は20%といわれている¹⁾。小児における有病率は男女差がないが²⁾、初潮を迎える年代以降には女性の有病率が増加すること³⁾、妊娠後期に片頭痛が改善すること⁴⁾、女性片頭痛患者の約半数は片頭痛発作が月経に関連して起こるという自覚があること⁵⁾などから、片頭痛発作と女性ホルモンとの関連性が示唆されている。

片頭痛発作は女性ホルモンが大きく変動する月経の数日前から月経3日目にかけて起こりやすく、その発作の特徴は、痛みが強い、持続時間が長い、再燃しやすい、薬剤の効果が得られにくいなど、月経以外の時期に起こる片頭痛に比べ、重症度が高い傾向にあることが知られている^{6)~8)}。これらの事実から月経時に重度の片頭痛発作に悩まされている女性が多いと推測されるが、片頭痛患者の多くは受診歴がない。

今回、20～40歳代の女性を対象に月経に関連して起こる頭痛が患者自身にどのように認識され、対処されているかを明らかにするためにアンケート調査を行ったので報告する。

I 対象および調査方法

2008年8月に、ヤフー・バリュー・インサイトパネル登録者で国内在住の20～40歳代日本人女性15800名を対象に、インターネット上で月経に関連して起こる体調変化についてアンケート調査（予備調査）を実施した。アンケート回収例2476名のうち、月経の数日前から月経中にかけて頭痛が起こると回答した671名の中から、各年代から無作為に200名、計600名を抽出した。この600名に対し、引き続き本調査として月経に関連して起こる頭痛に関する詳細なアンケート調査（表1）を実施した。アンケートでは国際頭痛分類第2版の片頭痛診断基準（ICHD-II）⁹⁾¹⁰⁾に基づいた頭痛の特徴に関する質問項目を実施し、ICHD-IIの診断基準を満たすものを片頭痛とした（表2）。次に片頭痛群とそれ以外の頭痛群（非片頭痛群）に分類し、月経に関連して起こる頭痛に対する認識や治療の実態について検討した。

II 結 果

1. 月経に関連して起こる体調変化

月経の数日前から月経中にかけて「体調の変化を感じる」と回答した女性は86.5%（2142/2476名）であった。体調の変化の詳細は、「だるさ」55.0%、「腹痛」54.8%、「腰痛」45.1%、「頭

*：〒221-0835 神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町3-31-6

キーワード：片頭痛、月経、月経前症候群、月経困難症、月経関連片頭痛、トリプタン

表1 質問項目 (本調査)

- Q1. 下記より、月経の数日前から月経中にかけて、あなたが悩まされる頭痛の特徴をすべてお選びください。
- ①頭痛は、薬を飲まないで4時間から3日間ほど持続する (はい/いいえ)
 ②頭の片側が痛むことが多い (はい/いいえ)
 ③頭の両側が痛むことがある (はい/いいえ)
 ④脈を打つようにズキンズキンと痛むことがある (はい/いいえ)
 ⑤仕事や家事などに支障があり、ひどいときには寝込んでしまうことがある (はい/いいえ)
 ⑥体を動かすと頭痛がひどくなる、頭痛のときはできればじっとしていたい (はい/いいえ)
 ⑦頭痛とともに吐き気がしたり、実際に吐くこともある (はい/いいえ)
 ⑧光と音に敏感になることがある、頭痛のときは暗く静かな方が楽である (はい/いいえ)
 ⑨過去に同様の頭痛を5回以上経験している (はい/いいえ)
 ⑩月経に関連して頭痛が起こることが多い (はい/いいえ)
- Q2. 月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛は、日常生活にどのように(どの程度)影響しますか?
 あてはまるものをすべてお選びください。
- ①家から出られなくなる、ベッドや布団から動けなくなることがある (ある/ない)
 ②仕事や家事、勉強が手につかなくなる、集中できなくなることがある (ある/ない)
 ③気分が沈む、イライラすることがある (ある/ない)
 ④また頭痛が起こるのではと思いき不安になることがある (ある/ない)
 ⑤学校や会社、予定していた行事を休むことがある (ある/ない)
 ⑥その他の影響がある (ある/ない)
- Q3. (Q2で⑥その他の影響があると回答した人)その他の影響とはどんなものですか?
- Q4. 月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛は生理痛だと思いますか?
 ①生理痛の一種だと思う ②生理痛の一種だと思わない ③その他()
- Q5. 月経の数日前から月経中にかけて体調の変化が起こった場合、どのように対処していますか?
 ①学校や会社を休む (している/していない) ②寝る (している/していない)
 ③我慢する (している/していない) ④市販の薬を服用する (している/していない)
 ⑤病院で処方された薬を服用する (している/していない) ⑥その他の対処法 (している/していない)
- Q6. (Q5で⑥その他の対処法と回答した人)その他の対処法をお答えください。
- Q7. (Q5で④市販の薬を服用すると回答した人)服用している市販の薬をお選びください。(複数回答可)
 ①パファリン ②セデス ③その他()
- Q8. (Q5で⑤病院で処方された薬を服用すると回答した人)服用している処方薬をお選びください。(複数回答可)
 ①ロキソニン ②イミグラン ③ゾーミック ④レルパックス
 ⑤マクサルト ⑥アマージ ⑦漢方 ⑧その他()
- Q9. (Q5で④市販の薬を服用すると回答した人)月にどれ位、市販薬を服用していますか?
 ①数ヶ月に1日程度 ②月に1~4日程度 ③月に5~9日程度 ④月に10日以上
- Q10. (Q5で④市販の薬を服用すると回答した人)市販薬を服用するお気持ちをお選びください。
 ①本当は飲みたくないが、頭が痛むのでつい飲んでしまう (はい/いいえ)
 ②飲まないと不安になる (はい/いいえ)
 ③習慣化し、飲むことが当たり前になっているので、何とも思わない (はい/いいえ)
 ④痛みが緩和されるのであれば、喜んで飲む (はい/いいえ)
 ⑤その他の気持ちがある (はい/いいえ)

(表つづく)

(表のつづき)

- Q11. (Q10で⑤その他の気持ちがあると回答した人) その他の市販薬を服用するお気持ちをお答えください。
- Q12. (Q5で④市販の薬を服用すると回答した人)
市販薬を服用すると、月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛の症状に効きますか？
①毎回効く ②効くことが多い ③効かないことが多い ④効かない
- Q13. (Q12で①毎回効くまたは②効くことが多いと回答した人) 市販薬の服用について、下記にお答えください。
①1時間以内に効く (はい/いいえ) ②1日2～3回以上服用することがある (はい/いいえ)
- Q14. (Q5で④市販の薬を服用すると回答した人) 現在服用している市販薬の満足度を教えてください。
①とても満足 ②満足 ③やや満足 ④やや不満 ⑤不満 ⑥大変不満
- Q15. (Q5で④市販の薬を服用すると回答した人) もっと効く薬がほしいと思いますか？
①はい ②いいえ
- Q16. 月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛に、女性ホルモンの変動が関係していることはご存知ですか？
①知っていた ②なんとなく知っていた ③知らなかった
- Q17. 月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛のために病院を受診した/しようと考えたことはありますか？
①受診したことがある ②受診したことはないが、しようと考えたことはある
③受診しようと考えたことはない
- Q18. (Q17で②受診したことはないが、しようと考えたことはある または ③受診しようと考えたことはないと回答した人)
実際に受診しなかった理由/受診しようと考えたことがない理由をすべてお選びください。
①忙しかったから (はい/いいえ) ②市販の薬で治まったから、十分だと考えたから (はい/いいえ)
③寝れば治るから (はい/いいえ) ④我慢できると考えたから (はい/いいえ)
⑤何科に行けばよいか分からなかったから (はい/いいえ)
⑥たかだか頭痛で病院に行こうとは考えないから (はい/いいえ)
⑦頭痛で学校/会社を休みにくいから (はい/いいえ) ⑧その他の理由がある (はい/いいえ)
- Q19. (Q18で⑧その他の理由がある または Q17で③受診しようと考えたことはないと回答した人)
その他の受診しなかった理由/受診しようと考えたことがない理由をお答えください。
- Q20. 月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛の特徴をすべてお選びください。
①ふだんの頭痛より痛みの時間が長い (はい/いいえ) ②ふだんの頭痛より症状が重い (はい/いいえ)
③薬を飲んでもぶりかえす (はい/いいえ) ④その他の特徴がある (はい/いいえ)
- Q21. (Q20で④その他の特徴があると回答した人) その他の特徴についてお答えください。
- Q22. 病院に行けば片頭痛の治療薬(トリプタン製剤: 製品名「イミグラン」, 「ゾーミック」, 「マクサルト」, 「レルパックス」, 「アマージ」)があることを知っていますか？
①知っている ②知らない
- Q23. トリプタン製剤(製品名「イミグラン」, 「ゾーミック」, 「マクサルト」, 「レルパックス」, 「アマージ」)を服用したことがありますか？
①ある ②ない

表2 片頭痛の診断基準に該当する項目

(表1 質問項目Q1の回答に対して)

片頭痛: 以下A~Dの全てを満たす

片頭痛の疑い: 以下A~Dのうち1つだけ満たさない

A: ⑨過去に同様の頭痛を5回以上経験している

B: ①頭痛は、薬を飲まないで4時間から3日間ほど持続する

C: ②頭の片側が痛むことが多い, ④脈を打つようにズキンズキンと痛むことがある, ⑤仕事や家事などに支障があり、ひどいときには寝込んでしまうことがある, ⑥体を動かすと頭痛がひどくなる, 頭痛のときはできればじっとしていたい, のうち2つ以上

D: ⑦頭痛とともに吐き気がしたり、実際に吐くこともある, ⑧光と音に敏感になることがある, 頭痛のときは暗く静かな方が楽である, のうち1つ以上

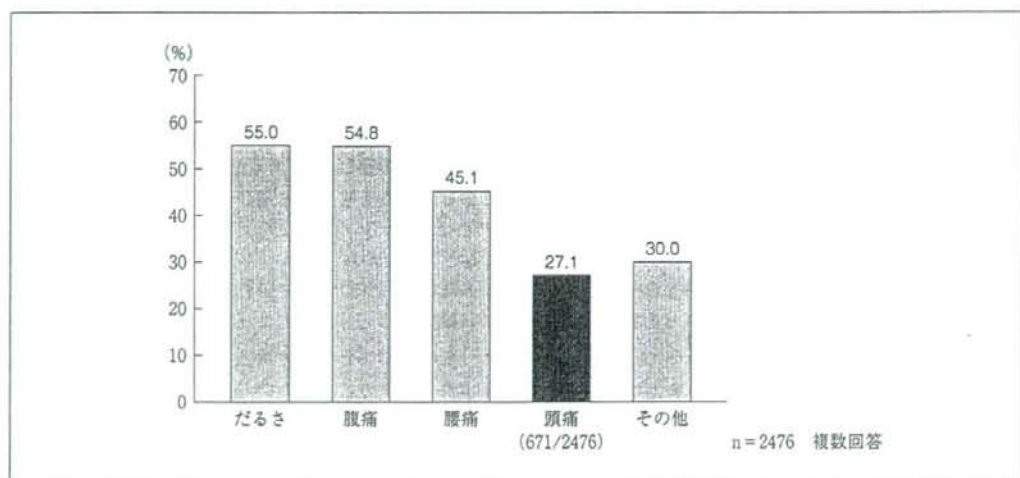


図1 月経時に感じる体調の変化

痛」27.1%, 「その他」30.0%であった(図1)。

2. 月経に関連して起こる頭痛

月経の数日前から月経中にかけて頭痛が起こると回答した671名から無作為に抽出した600名のうち、ICHD-IIの前兆のない片頭痛の診断基準⁹⁾¹⁰⁾を満たすものは216名、診断基準を1項目だけ満たさないもの(前兆のない片頭痛の疑い)は172名で合計388名(64.7%)が片頭痛患者(以後「片頭痛群」とする)と考えられた(図2)。

「月経の数日前から月経中にかけて起こる頭痛は生理痛だと思いますか」との質問に対しては、片頭痛群の78.1%(303名)が「生理痛

の一種だと思う」と回答した(図3)。

月経に関連して起こる頭痛が生活に及ぼす影響をみると、片頭痛群では86.1%が「仕事や家事、勉強が手につかなくなる、集中できなくなることもある」、42.0%が「学校や会社、予定していた行事を休むことがある」、38.1%が「家から出られなくなる、ベッドや布団から動けなくなることもある」と回答しており、非片頭痛群でのそれぞれ57.5%、16.5%、9.4%と比べ、生活への支障度が有意に高かった($p < 0.001$, χ^2 検定)(図4)。

3. 受診状況

医療機関への受診経験および受診意向につ

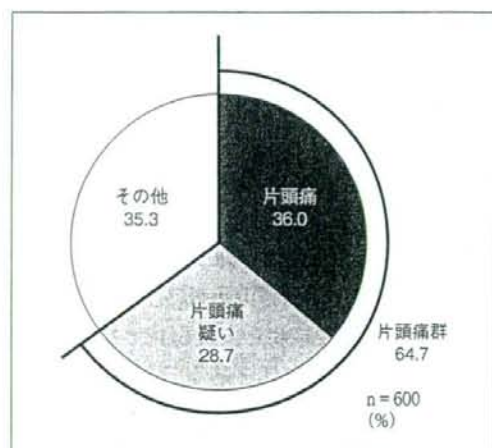


図2 「月経に関連して起こる頭痛」の分類内訳

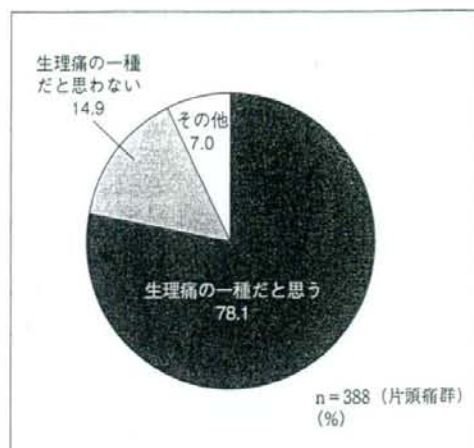


図3 片頭痛群における「月経に関連して起こる頭痛」に対する認識

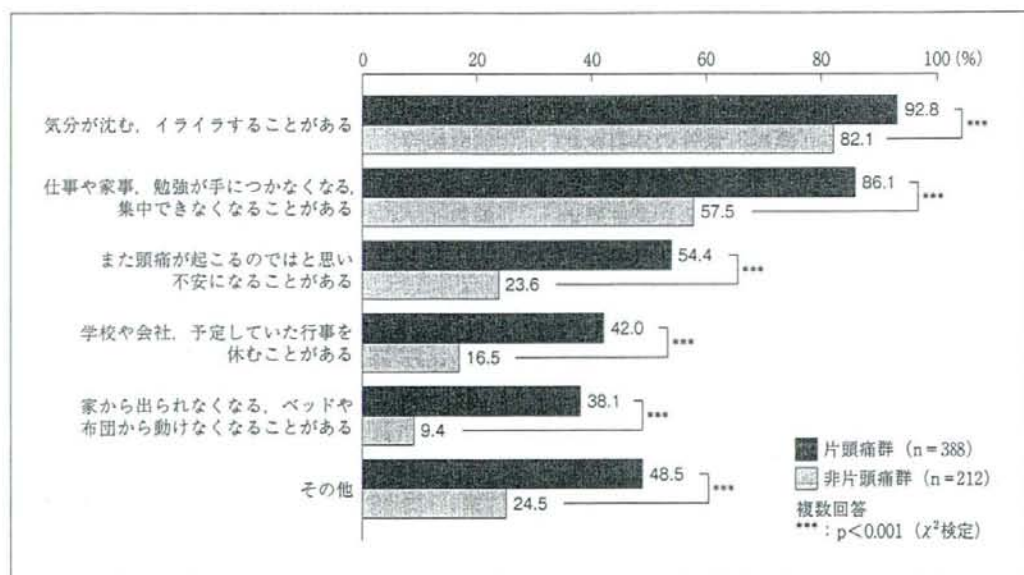


図4 「月経に関連して起こる頭痛」が生活に及ぼす影響

いては、片頭痛群において「受診したことがある」ものは388名中60名(15.5%)であり、207名(53.4%)は「受診しようと思ったことはない」と回答した(図5)。未受診の理由は、「我慢できると考えたから」77.7%、「市販の薬で治まったから、十分だと考えたから」77.7%、「寝れば治るから」58.8%、「忙しかったから」

53.4%、「ただか頭痛で病院に行こうとは考えないから」51.5%、「頭痛で学校/会社を休みにくいから」42.4%、「何科に行けばよいか分からなかったから」36.6%などであった(図6)。

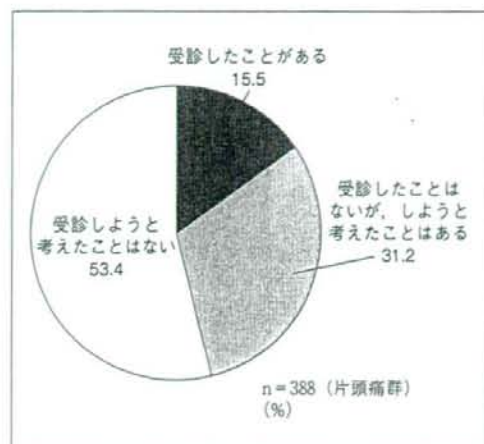


図5 片頭痛群における医療機関への受診経験および受診意向

4. 月経関連片頭痛患者における体調変化への対処法

片頭痛群における「頭痛」以外の体調変化の主なものは、「だるさ」74.7%、「腹痛」71.4%、「腰痛」64.7%であり、いずれも非片頭痛群より多い傾向がみられた（図7）。月経に関連して起こる体調の変化への対処法は、片頭痛群のうち321名（82.7%）が市販薬を服用していた。市販薬の使用頻度は、68名（21.2%）は「数ヶ月に1日程度」、197名（61.4%）は「月に1～4日程度」であったが、39名（12.1%）は「月に5～9日程度」、17名（5.3%）は「月に10日以上」服用しており、非片頭痛群に比し市販薬の使用日数が多かった（図8）。片頭痛群321名中280名（87.2%）が「市販薬が毎回効く」または「効くことが多い」と回答しているものの、280名中127名（45.4%）は1日に2～3回以上服用していた。また、市販薬服用者の63.6%（204名/321名）はもっと効く薬が「ほしいと思う」と回答した（図9）。片頭痛群388名のうち、トリプタン製剤を「知っている」ものは20.4%、「服用したことがある」ものは9.3%であった（図10）。

III 考 察

月経に関連して種々の体調変化を自覚する女性は多いが、日常生活に支障をきたす場合に月経前症候群や月経困難症と呼ばれている。月経前症候群はAmerican College of Obstetrics Gynecologyにより抑うつ、怒りの爆発、いらいら、不安、判断力の低下、社会的ひきこもりなどの精神症状と、乳房痛、腹部膨満、四肢の浮腫などの身体症状が月経開始前5日間（黄体期）に出現し、月経開始4日以内に軽快し、少なくとも月経周期13日までに症状の再発をみないものと定義されている¹⁾。一方、月経困難症は下腹部痛や腰痛、頭痛などが月経の直前あるいは開始とともに出現し、月経終了とともに消失するものである。月経前症候群の頻度は10～20%、月経困難症の頻度は10%程度とされている。以上のように月経前症候群、月経困難症の症状の1つとしてしばしば「頭痛」が挙げられているが、婦人科的側面から月経前症候群や月経困難症の一症状としての「頭痛」の詳しい特徴は明記されていない。今回の調査では月経に関連して起こる体調変化として、だるさ、腹痛、腰痛などの次に「頭痛」が挙げられており、そのうちの64.7%は片頭痛の可能性が高いことが明らかになった。しかし、片頭痛の特徴を示す頭痛を持つ女性の78.1%は月経に関連して起こる頭痛を「生理痛の一種」として認識しており、「月経期に片頭痛が起きている」との意識は低いと考えられた。

月経周期に関連してエストロゲン、プロゲステロンをはじめとする様々なホルモンの分泌量が変動することはよく知られている。月経前症候群の原因としてはエストロゲン、プロゲステロンの変動の他にセロトニンなどの神経伝達物質の関与が考えられている。また月経困難症は子宮内膜でのプロスタグランジンの産生増加が関与していると考えられている。月経関連片頭痛の病態も黄体期後期

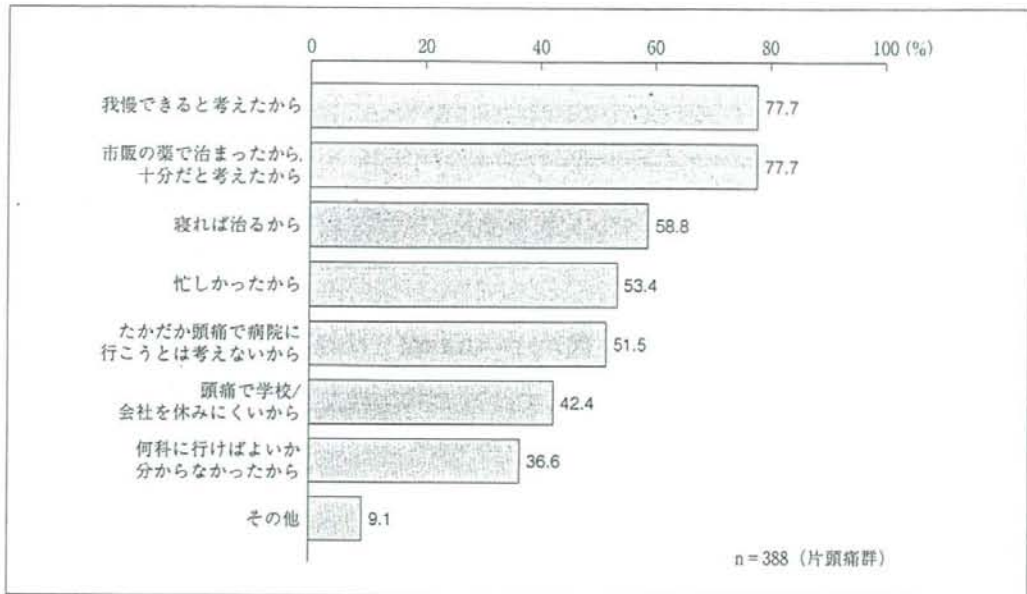


図6 医療機関を受診しなかった/受診しようと思えなかった理由

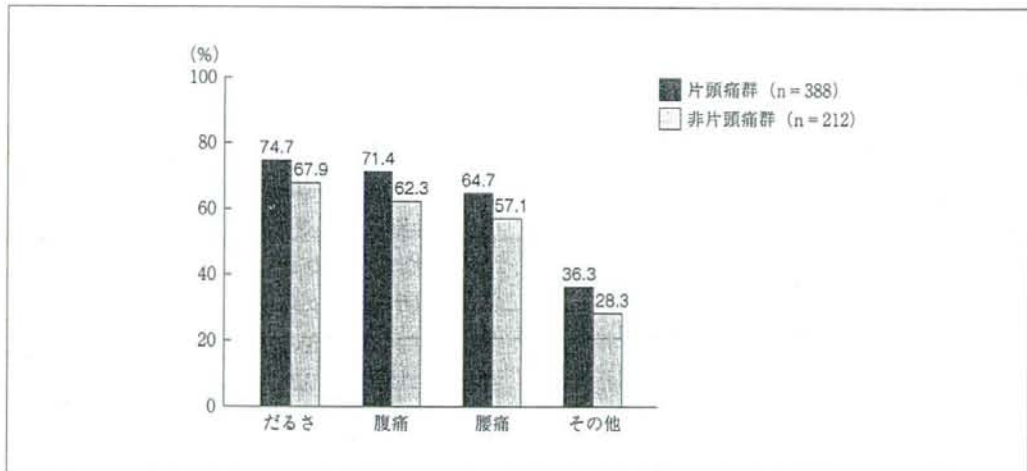


図7 月経に関連して頭痛が起こる女性における「頭痛」以外の体調変化

から卵胞期前期にかけてエストロゲン、プロゲステロンの急激な変動やプロスタグランディンの放出、マグネシウム欠乏などにより、セロトニン、オピオイド、GABA、グルタミン酸など種々の神経伝達の興奮・抑制が起こり、片頭痛が引き起こされる、との仮説があ

る¹²⁾。また月経前症候群、片頭痛のいずれもアルコールやチョコレートの過剰摂取が危険因子となりうることなど、両者の病態には共通因子が多い。Facchinettiら¹³⁾は純粋月経時片頭痛患者22例中14例(63.6%)、月経関連片頭痛患者12例中4例(33.3%)が月経前症候群

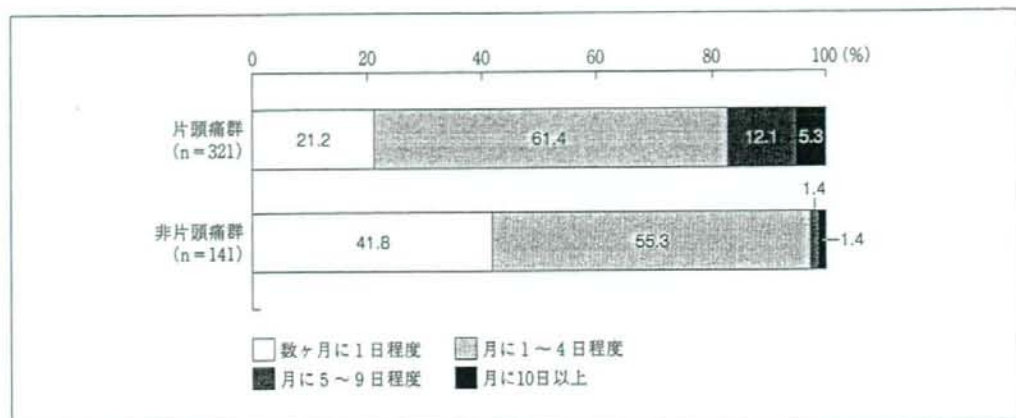


図8 市販薬の使用頻度

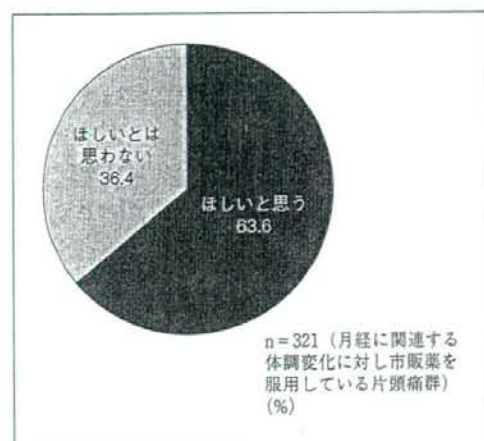


図9 より有効な薬剤の希望

の診断基準を満たしていたことを報告している。一方Martinら¹⁴⁾は月経前症候群と片頭痛との関連を調査し、片頭痛の存在が月経前症候群の強さを悪化させる可能性について述べている。今回の調査においても片頭痛群は非片頭痛群に比べ、腹痛、腰痛、だるさなど頭痛以外の体調変化を伴うことが多い傾向がみられ、片頭痛と頭痛以外の月経関連症状との間に何らかの関連性がある可能性が考えられるが、月経前症候群、月経困難症、片頭痛はいずれも性成熟期女性での有病率が高いこと

から、今後、一般住民を対象とした大規模な疫学調査が必要であろう。

WHOの調査では、片頭痛は女性における健康寿命を阻害する疾患の12位に位置づけられている。特に月経に関連して起こる片頭痛は他の時期に起こる片頭痛に比べ、重症度が高いことが報告^{6)~8)}されている。今回の調査においても片頭痛群の86.1%が「仕事や家事、勉強が手につかなくなる、集中できなくなることがある」と回答しており、さらに38.1%が「家から出られなくなる、ベッドや布団から動けなくなることがある」など、非片頭痛群に比し、明らかに支障度が高かった。しかし片頭痛のために受診した経験のある人は15.5%に留まっており、77.7%は「市販の薬で治まったから、十分だと考えたから」と回答していた。実際に月経に関連する体調の変化に対して市販薬で対処している片頭痛患者は82.7%にも上り、そのうち87.2%は市販薬に満足していると答えている。しかし、満足していると答えたうちの45.4%は1日に2~3回以上服用することがあり、このことは月経に関連して起こる頭痛は単に「生理痛の一種」との認識から、市販薬で対処する以外にない、とあきらめている可能性が考えられた。また実際には市販薬の効果が不十分であるにもかかわらず、有