

## Multi-center Randomized Control Trial of Etizolam Plus NSAID Combination for Tension-type Headache

Koichi Hirata<sup>1</sup>, Muneto Tatsumoto<sup>1</sup>, Nobuo Araki<sup>2</sup>, Takao Takeshima<sup>3</sup>, Hisaka Igarashi<sup>4</sup>, Koichi Shibata<sup>5</sup> and Fumihiko Sakai<sup>4</sup>

### Abstract

**Objective** Benzodiazepines are commonly used for the treatment of tension-type headache (TTH), however, there are few randomized controlled trials recommending the use of these drugs in Japan. This study was undertaken to evaluate the efficacy of etizolam, a thienodiazepine derivative, in combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) as an acute treatment for TTH.

**Methods** The study design was a multi-center randomized control trial and included 144 patients. The diagnosis of TTH was based on the criteria of the International Classification of Headache Disorders-1 and all patients were diagnosed with episodic tension-type headache (ETTH). Changes in the severity of headache and shoulder pain were graded using a Visual Analogue Scale (VAS) before and after administration of drugs. Patients were randomized into NSAID alone (NSAID, mefenamic acid, 250 mg) group and NSAID (mefenamic acid, 250 mg) plus etizolam (0.5 mg) (NSAID-ET) group prior to treatment.

**Results** Although both groups showed a significant drop in VAS for headache and shoulder pain ( $p < 0.01$ ), there was no overall significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. However, headache was improved significantly in female patients ( $p < 0.05$ ), and shoulder pain was improved in young and female patients ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.04$ ) in the NSAID-ET group.

**Conclusion** This study indicates that the combination treatment of etizolam and NSAID is useful in young or female patients.

**Key words:** episodic tension-type headache, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etizolam

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6226)

### Introduction

Tension-type headache (TTH) is one of the most common primary headaches. Its lifetime prevalence in the general population ranges in different studies from 30 to 78% (1, 2). The infrequent subtype has very little impact on the individual and does not command much attention from the medical profession. However, frequent sufferers can encounter considerable disability that sometimes warrants expensive drugs and prophylactic medication.

The most widely used evidence-based drugs for the management of TTH are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in acute treatment and antidepressants for

preventive treatment (3-14). Benzodiazepines are commonly used for the treatment of TTH (15-18), however, there are few randomized controlled trials (RCTs) recommending the use of these drugs (19). Etizolam is a thienodiazepine derivative, which is a short-acting and ultra-rapidly eliminated benzodiazepine (20) and the only approved benzodiazepine for administration to TTH patients under the Japanese health insurance system. As for NSAIDs, Aspirin, acetaminophen and mefenamic acid (21) are approved for administration to TTH patients under the Japanese health insurance system, including for episodic tension-type headache (ETTH). However, no RCT studies have been done for these drugs. The aim of this study was to evaluate the efficacy of etizolam combined with an NSAID as an acute treatment for ETTH

<sup>1</sup>Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, <sup>2</sup>Department of Neurology, Saitama Medical School, Saitama, <sup>3</sup>Department of Neurology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, <sup>4</sup>Department of Medicine (Neurology), Kitasato University, Sagami-hara and <sup>5</sup>Department of Medicine (Neurology), Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo

Received for publication September 5, 2006; Accepted for publication December 15, 2006

Correspondence to Dr. Koichi Hirata, hirata@dokkyomed.ac.jp

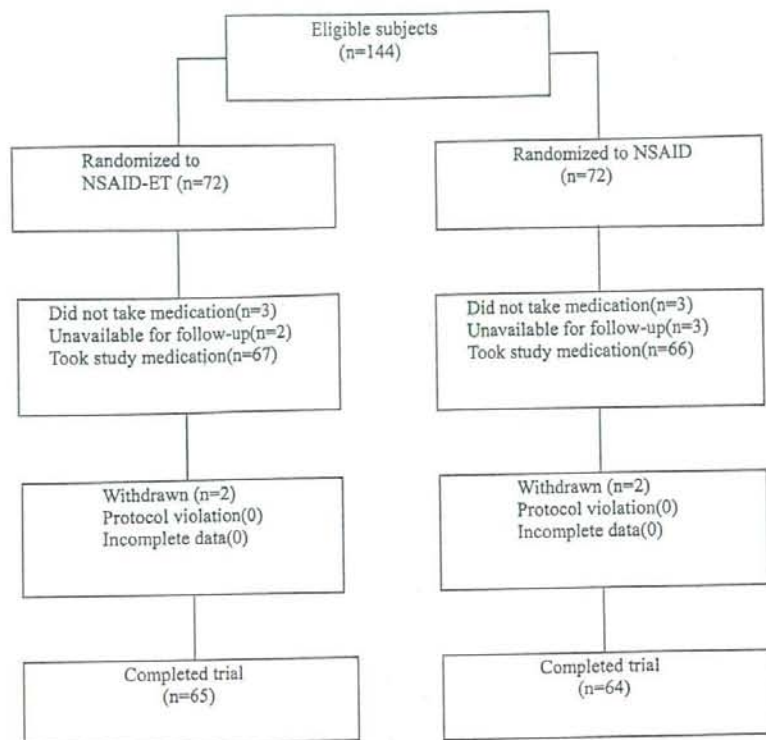


Figure 1. Profile and flow diagram for subjects enrolled in the randomized control trial.

in a RCT.

## Patients and Methods

The study design was a multi-center RCT of 144 patients with TTH. This study was conducted in 2003-2004 at six centers throughout Japan. The study was approved by institutional review boards appropriate for each investigator and all study participants gave written informed consent. Outpatient volunteers with a clinical history of TTH that had been generally relieved in the past with over-the-counter (OTC) analgesics were recruited. The diagnosis was based on ICHD-I (22) criteria, and all TTH patients were diagnosed with ETTH.

Patients who were taking continuous treatment with prescription doses of analgesics, NSAIDs, tranquilizers, or muscle relaxants (concomitant medications that might confound the pharmacological effects of the study drugs) were excluded.

The following additional exclusion criteria were stipulated: chronic non-drug treatment for headaches, use of an OTC headache remedy within 12 hours or use of a prescription headache remedy within 1 day prior to taking the study drug, unless approved by the investigator. Pregnant or breast-feeding women or patients who had participated in an investigational drug trial in the past 30 days were also prohibited from entering the study.

The changes in degree of headache and shoulder pain were graded using the Visual Analogue Scale (VAS) before and after administration of drugs. NSAID (mefenamic acid 250 mg) alone (NSAID) and etizolam (0.5 mg) plus NSAID (mefenamic acid 250 mg) (NSAID-ET) drug packaging was identical in shape, size, weight and color. The reason why we used mefenamic acid as an NSAID was that the drug stability could be guaranteed in drug packaging with etizolam. These two drugs were randomized and given to the patients. Ten packs were given to each patient.

Subjects were instructed to ingest the study medication only after experiencing an acute TTH of at least moderate severity. They were also instructed to record in a diary the date and time of ingestion, pain intensity before treatment and pain intensity and pain relief after treatment recorded at final ingestion in the two to four weeks until the next visit to an outpatient office. Pain intensity was recorded on a VAS in a headache case report form. For subjects with concomitant conditions that required drug therapy, those conditions, and any side effects and the medications used were recorded on the case report form.

The primary efficacy parameter was the changes in degree of headache and shoulder pain by VAS before and after administration of NSAID and NSAID-ET. Predefined secondary efficacy parameters were the changes in degree of headache and shoulder pain according to sex and age (young and old) before and after administration of drugs.



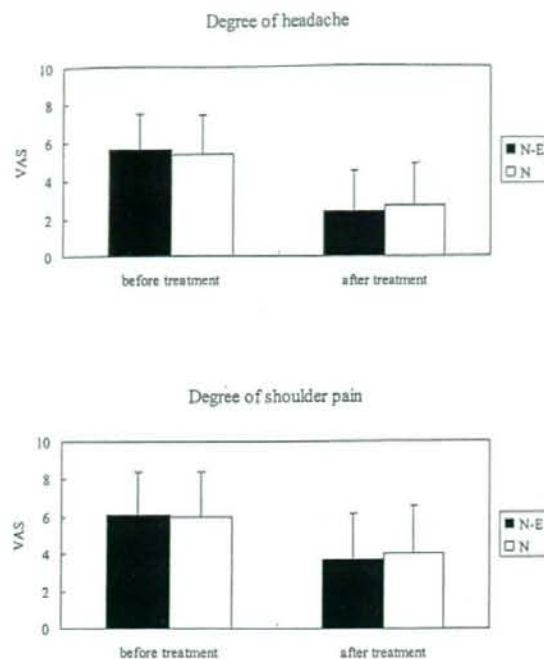


Figure 2. Top: VAS for headache decreased from  $5.69 \pm 2.36$  to  $2.36 \pm 2.09$  in the NSAID-ET group (N-E) ( $p < 0.01$ ), and from  $5.40 \pm 2.07$  to  $2.67 \pm 2.15$  in the NSAID group (N) ( $p < 0.01$ ). However, there was no significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. Bottom: VAS for shoulder pain decreased from  $6.10 \pm 2.29$  to  $3.67 \pm 2.45$  in the NSAID-ET group, and from  $6.00 \pm 2.37$  to  $4.02 \pm 2.52$  in the NSAID group ( $p < 0.01$ ). However, there was no significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. Data are mean  $\pm$  SD.

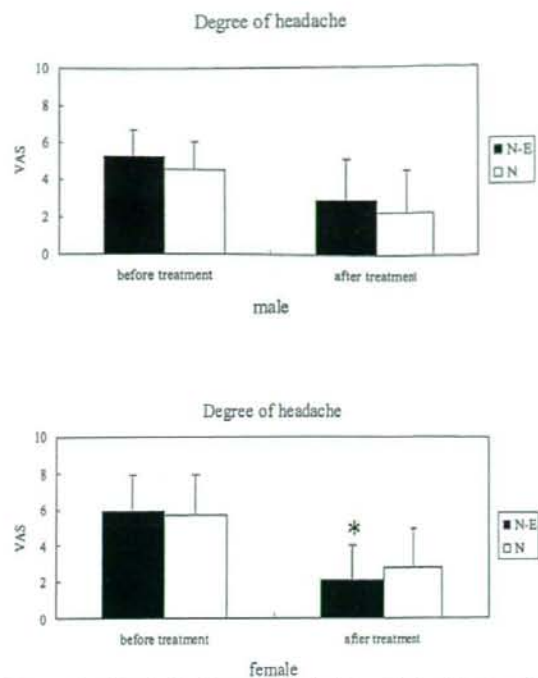


Figure 3. Headache improved significantly in the female patients ( $*p < 0.05$ ), of the NSAID-ET group (N-E). Data are mean  $\pm$  SD.

All data are expressed as mean  $\pm$  SD. Differences between groups in pre- and post-VAS changes were analyzed using repeated-measures analysis of variance (ANOVA). A  $P$  value of less than 0.05 denoted the presence of a statistically significant difference.

Table 1. Background of Participating Subjects and Change in VAS

	NSAID + Etizolam (n=65)	NSAID (n=64)
Age (median)	40.3 $\pm$ 14.2* (37)	39.6 $\pm$ 14.4* (37)
Sex (male)	17	17
Drug intake (packs)	4.6 $\pm$ 0.7*	4.6 $\pm$ 0.7*
VAS for headache		
Before	5.7 $\pm$ 2.4*	5.4 $\pm$ 2.1*
After	2.4 $\pm$ 2.1* <sup>†</sup>	2.7 $\pm$ 2.2*
VAS for shoulder pain		
Before	6.1 $\pm$ 2.3*	6.0 $\pm$ 2.4*
After	3.7 $\pm$ 2.4* <sup>†</sup>	4.0 $\pm$ 2.5* <sup>†</sup>

\*Data are mean  $\pm$  SD.

<sup>†</sup> $p < 0.01$ , compared with before treatment.

## Results

Although 144 patients were included in the study, complete follow-up was possible in only 129 patients: 15 patients dropped out during the treatment period (Fig. 1). The mean and median age of subjects was 39.9 and 37 years, respectively, so we divided the participants into a "young" and "old" groups based on age less or greater than 39 years. There were no significant differences in age, sex, or number of subjects within the two treatment groups. The mean drug intake (packs) after administration was  $4.6 \pm 0.7$  packs in the NSAID-ET group, and  $4.6 \pm 0.7$  packs in the NSAID group (Table 1).

The VAS for headache decreased from  $5.7 \pm 2.4$  to  $2.4 \pm 2.1$  in the NSAID-ET group ( $p < 0.01$ ), and from  $5.4 \pm 2.1$  to  $2.7 \pm 2.2$  in the NSAID group ( $p < 0.01$ , Table 1, Fig. 2). For shoulder pain, VAS decreased from  $6.1 \pm 2.3$  to  $3.7 \pm 2.4$  in the NSAID-ET group, and from  $6.0 \pm 2.4$  to  $4.0 \pm 2.5$  in the NSAID group ( $p < 0.01$ , Table 1, Fig. 2). On the other hand, there was no significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups in terms of overall efficacy for headache

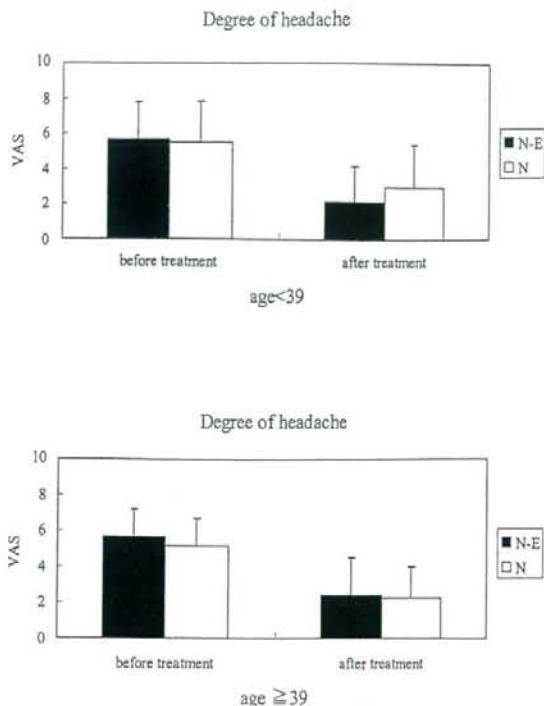


Figure 4. There was no significant difference in degree of headache between young and old patients. Data are mean  $\pm$  SD.

and shoulder pain. However, headache was improved significantly in female patients ( $n=88$ ,  $p<0.05$ ; Fig. 3), and no difference in young and old patients (Fig. 4). Shoulder pain was significantly improved in females ( $n=88$ ,  $p<0.05$ ; Fig. 5) or in young patients ( $n=73$ ,  $p<0.04$ ; Fig. 6) in the NSAID-ET group. Side effects were observed in 24.4% of patients, with sleepiness being the most common in the NSAID-ET group, however, no patient dropped out due to side effects (Table 2).

## Discussion

The most widely used evidence-based acute treatment for management of TTH is with NSAIDs. The analgesic agents [acetaminophen (3-7), aspirin (3, 6), ibuprofen (5, 7-13), ketoprofen (6, 12, 13), and naproxen (4, 12)] are all effective as analgesics in TTH.

The underlying pain mechanisms in TTH are highly dynamic and both central and peripheral mechanisms seem to be important (23). The exact contributions of the peripheral mechanism (muscle contraction) and central mechanism in TTH are still unclear. Benzodiazepines are commonly used for TTH treatment, as agents that address both the central and peripheral mechanisms (15-18). The efficacy of the benzodiazepine compound alprazolam has been confirmed for chronic TTH (19). In addition, a long-term protocol of relaxation exercises combined with diazepam is reported to

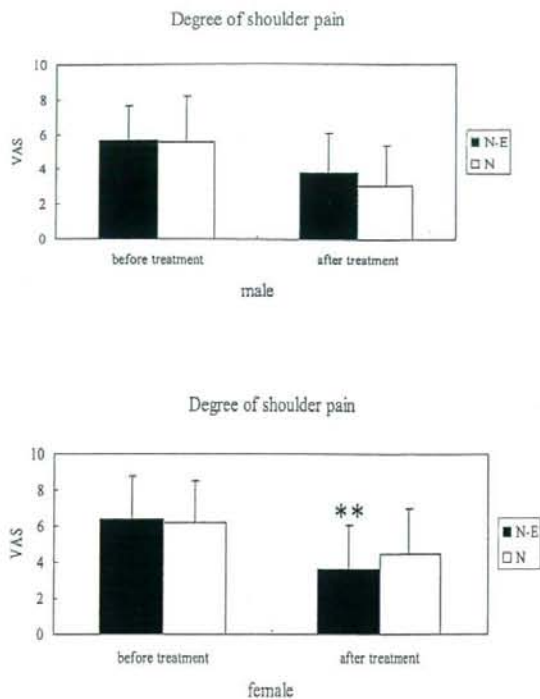


Figure 5. Shoulder pain improved significantly in the female patients (\*\* $p<0.04$ ) of the NSAID-ET group (N-E). Data are mean  $\pm$  SD.

produce the best long-term results in decreasing muscle tension and reducing pain complaints, as found by Lavalée et al in chronic anxiety patients (24). However, few RCTs have assessed objectively the efficacy of the drugs. Comparison of the relative efficacy of drugs, including analgesics, in TTH is complicated by the self-limiting nature of this indication and a high placebo response rate (25). In order to improve the quality of controlled trials in TTH, RCTs are needed.

Caffeine is known to have analgesic adjuvant activity, as reviewed by Laska et al (26), in a variety of pain conditions. In this study, we investigated the analgesic adjuvant activity of etizolam. Although the present study demonstrated no significant decrease of headache and shoulder pain overall in the subjects, there was a significant reduction of symptoms in young or female patients receiving NSAID-ET. The reason that etizolam exerted an apparent adjuvant effect only in young or female patients is not clear at present. However, we speculate the following mechanism. Boggards and ter Kuile reported in their meta-analysis that 78% of the general population is reported to have experienced a TTH during their lifetime, and that TTH is reported more frequently by women (88%) than by men (69%) (2). Treatment effects were unrelated to duration and transfer of treatment. Treatment outcome was related to all patient characteristics studied: younger patients improved more than did older patients, and studies with a higher percentage of female patients and



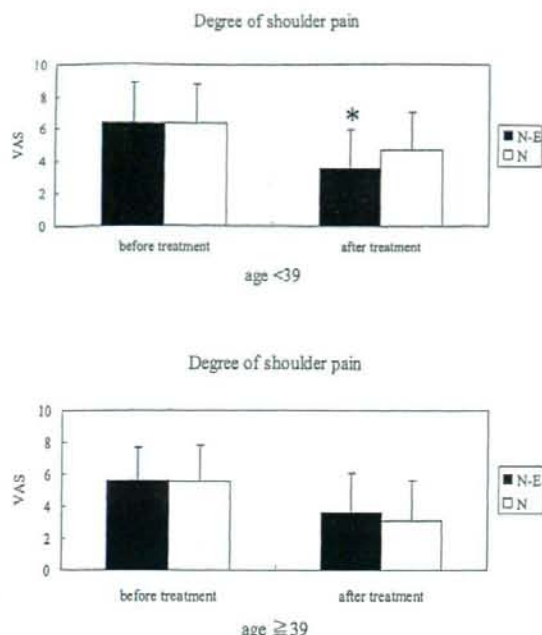


Figure 6. In young patients, shoulder pain improved significantly ( $*p<0.05$ ) in the NSAID-ET group (N-E). Data are mean  $\pm$  SD.

self-referred patients tended to have better results (2). The mean age of the sample was interrelated and negatively related to treatment outcome: patients with more chronic TTH and those who were older had less benefit from treatment (2). Furthermore, very minor osteoarthritis of the neck

Table 2. Incidence of Adverse Events

Adverse effects	NSAID + Etizolam (n=65)	NSAID (n=64)
	n (%)	n (%)
sleepiness or fatigue	6 (9.2)	0
dizziness	2 (3.1)	1 (1.5)
nausea	0	1 (1.5)
diarrhea	0	1 (1.5)

or shoulder may exist in some of aged patients. Such a skeletal problem may reduce the adjuvant effect etizolam.

Although we observed some side effects from etizolam (sleepiness or fatigue in 9.2% of patients of the NSAID-ET group), no patient dropped out due to a side effect. This result suggests that etizolam in combination with NSAIDs is well tolerated for treatment of ETTH.

Although patients in both the NSAID and NSAID-ET groups showed significant decreases in VAS for headache and shoulder pain, etizolam in combination with an NSAID was effective for headache and shoulder pain treatment in young and female patients. The present study indicates that combination treatment with NSAID and etizolam is useful in young and female patients.

Acknowledgments and Funding: This study was supported in part by a Health and Labour Science Research Grant (14220901).

## References

- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 44: 1147-1157, 1991.
- Bogaards MC, ter Kuile MM. Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clin J Pain* 10: 174-190, 1994.
- Peters BH, Frain CJ, Masel BE. Comparison of 650 mg aspirin and 1000 mg acetaminophen with each other, and with placebo in moderately severe headache. *Am J Med* 74: 36-42, 1983.
- Miller DS, Talbot CA, Simpson W, Korey A. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 27: 362-396, 1987.
- Schachtel BP, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 36: 1120-1125, 1996.
- Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 16: 117-123, 1996.
- Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 23: 206-210, 1983.
- Vecchio TJ, Heilman CJ, O'Connell MJ. Efficacy of ibuprofen in muscle contraction headache [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 33: 199, 1983.
- Ryan RE. Motrin—a new agent for the symptomatic treatment of muscle contraction headache. *Headache* 17: 280-283, 1977.
- Schachtel BP, Thoden WR. Onset of action of bupropfen in the treatment of muscle contraction headache. *Headache* 28: 471-474, 1988.
- Lange R, Lentz R. Comparison of ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 21: 89-96, 1995.
- Steiner TJ, Lange R. Ketoprofen (25 mg) in the symptomatic treatment of episodic tension-type headache: double blind placebo-controlled comparison with acetaminophen (1000 mg). *Cephalalgia* 18: 38-43, 1998.
- Packman B, Packman E, Doyle E, et al. Solubilized ibuprofen: Evaluation of onset, relief and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 40: 561-567, 2000.
- Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 3: 129-134, 1983.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH, Eds. Principles of Neurology. Sixth ed. McGraw-Hill, 1997.
- Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 42: 1236-1239, 1964.
- Weber MB. The treatment of muscle contraction headaches with diazepam. *Curr Ther Res Clin Exp* 15: 210-216, 1973.
- Paiva T, Nunes JS, Moreira A, Santos J, Teixeira J, Barbosa A. Effects of frontalis EMG biofeedback and diazepam in the treatment of tension headache. *Headache* 22: 216-220, 1982.

19. Shukla R, Nag D, Ahuja RC. Alprazolam in chronic tension type headache. *J Assoc Physicians India* 44: 641-644, 1996.
20. Fracasso C, Confalonieri S, Garattini S, Caccia S. Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 40: 181-185, 1991.
21. Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 3: 129-134, 1983.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (suppl 7): 1-96, 1988.
23. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache: an update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol* 13: 285-289, 2000.
24. Lavallee YJ, Beausejour R, Lamontagne Y, Annable L. Subjective effects of electromyographic feedback training in patients with chronic anxiety. *Union Med Can* 106: 1530-1533, 1977.
25. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther* 68: 312-319, 2000.
26. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 251: 1711-1718, 1984.

---

© 2007 The Japanese Society of Internal Medicine  
<http://www.naika.or.jp/imindex.html>

## 症例報告

## 長期指圧マッサージにて発症した 頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞

岩波久威\* 小鷹昌明 平田幸一

### Bilateral Cerebellar Infarction Caused by Intracranial Dissection of the Vertebral Artery after Long Periods of "Shiatsu"

Hisatake Iwanami\*, Masaaki Odaka, Koichi Hirata

#### Abstract

For five years, a 56-year-old woman had undergone "Shiatsu" (a technique that uses fingers and the palm of the hand to apply pressure to particular sections of the body's surface to correct neck stiffness and body imbalances in order to maintain and promote health). She suddenly developed neck pain, dizziness, dysphagia, and speech and gait disturbances during treatment. A neurological examination detected bradyphasia and truncal and mild bilateral limb ataxia of the cerebellar type. Diffusion-weighted brain MRI showed multiple hyperintense signal lesions at the bilateral cerebellar hemisphere in the posterior inferior cerebellar artery territory. Three-dimensional computed tomographic angiography (3D-CTA) revealed irregular stenosis of the intracranial right vertebral artery (string sign). Dissection of the intracranial portion of the vertebral artery owing to trauma is rare. Physicians need to be aware of patients who have acute dissecting infarction after long periods of repeated trivial pressure such as "Shiatsu". 3D-CTA is a very useful diagnostic procedure for arterial dissection.

(Received: August 7, 2006, Accepted: November 1, 2006)

Key words : intracranial vertebral artery dissection, shiatsu, cerebellar infarction

#### はじめに

脳梗塞の原因の1つとして脳動脈解離は重要であり、近年MRI画像の発達により診断される症例が増加している<sup>1)</sup>。スポーツや激しい咳、転落や自動車事故、ヨガ、トランポリン、アーチェリー、カイロプラクティスなどの外傷に伴う急激な頭部の後屈や回旋によって誘発される椎骨動脈解離は、頭蓋外に発生する場合が多い。一方、特発性の場合には頭蓋内が多い<sup>2)</sup>。

5年間指圧マッサージを受けていた症例において、指圧中に突然の頭痛とめまいで小脳梗塞を発症し、three-dimensional computed tomographic angiography (3D-CTA)の所見から頭蓋内椎骨動脈解離と診断した。軽微

な圧迫においても、繰り返されることにより誘発される頭蓋内動脈解離の危険性を強調したいので報告する。

#### I. 症 例

患者 56歳、女性、主婦

主訴 後頭部痛、めまい、ふらつき

現病歴 51歳から、接骨院にて肩凝りに対し定期的に指圧マッサージを受けていた。両肩と首の凝りが増強したために、2004年12月某日17時頃に後頭部を中心に指圧マッサージを受けた。指圧中に、突然後頭部の激しい痛みと非回転性めまい、悪心を自覚した。帰宅後臥床していたが、唾液が飲み込めないことに気づき、20時に発語困難が出現した。歩行時のふらつきを伴ってきたため、

\* 獨協医科大学神経内科 [〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880] Department of Neurology, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi Mibu, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan



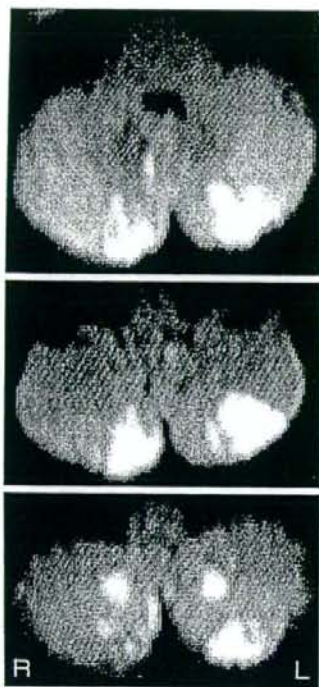


Fig. 1

Diffusion-weighted brain image (1.5 Tesla, TR 2,500 ms, TE 83 ms, axial view) shows multiple high signal intensity lesions in the bilateral posterior inferior cerebellar artery (PICA) territories.

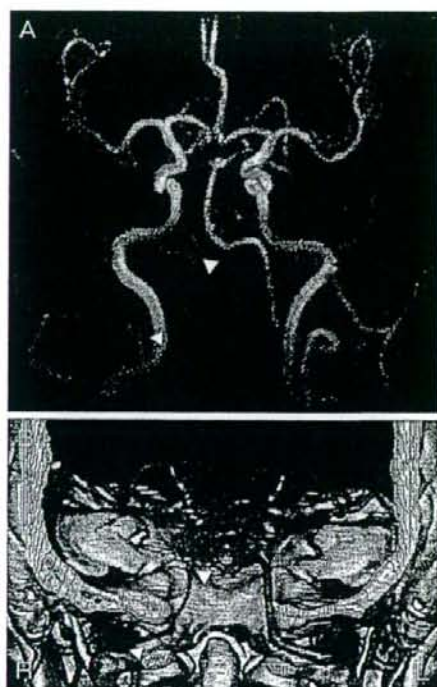


Fig. 2

A: MRA reveals stenosis of the right vertebral artery (arrowheads). B: Three-dimensional computed tomographic angiography (3D-CTA) clearly shows irregular intracranial stenosis of the right vertebral artery from the foramen magnum to the beginning of the basilar artery (string sign) (arrowheads).

当院救急外来を受診した。

入院時現症 血圧 145/90 mmHg, 脈拍 70/分・整, 体温 36.7°C。しめつけられるような後頭部痛を自覚した。頸部血管雑音と胸部心雑音は聴取しなかった。神経学的所見では、意識清明。項部硬直と Kernig 徴候は陰性であった。脳神経領域では異常はなかったが、発語は不明瞭で言語緩慢であった。四肢筋力低下はみられなかった。腱反射では、両側上腕二頭筋反射と膝蓋腱反射が軽度亢進していたが、病的反射は陰性であった。両側の反復拮抗運動障害を認めたが、指鼻試験と膝踵試験では運動分解や測定障害はなかった。起立は保持できたが、Mann 試験は陽性であった。開脚で歩行できたが、動揺がみられた。継ぎ足歩行と片足立ちは不可能であった。感覚系に異常はなく、Romberg 徴候も陰性であった、自律神経系に異常はなかった。

入院時検査所見 末梢血や一般生化学、血液凝固線溶検査、膠原病関連検査に異常はなく、心電図に心房細動

はなかった。大動脈波伝播速度(PWV)に異常はなく、頸椎症の所見もなかった。入院日に撮影した脳 MRI では、拡散強調画像において両側小脳半球の後下小脳動脈領域に一致する散在性の高信号域を認めた (Fig. 1)。脳底動脈内に intimal flap や double lumen は描出されなかった。Magnetic resonance angiography (MRA) では、頸部の両側椎骨動脈に狭窄はなかったが、頭蓋内椎骨動脈では右側にて血流低下を認め (Fig. 2 A)、頸動脈エコーにおいて、後下小脳動脈分岐後の症候性閉塞が疑われた。椎骨動脈狭窄の病因を検索する目的で、第 3 病日に脳 3D-CTA を施行した。右椎骨動脈は、大孔を通過した部位から脳底動脈の吻合部まで連続する鋸歯状の狭窄像を認めた (string sign) (Fig. 2 B)。

入院後経過 脳 MRI 所見から塞栓機序による両側小脳梗塞を考え、直ちにアルガトロパンの点滴を開始した。脳 3D-CTA 所見により、頭蓋内椎骨動脈解離による後下



小脳動脈領域の小脳梗塞と診断した。第4病日にめまいと感覚障害は消失し、第5病日には後頭部痛も消失した。第6病日、運動失調は改善し、歩行に動揺を認めなくなった。急性期の終了した後から、2次血栓予防を目的にワルファリンカリウムによる抗凝固療法を行った。その後も再発はみられなかったが、3カ月後に施行した3D-CTA、頸動脈エコーでは血管狭窄の改善はなかった。

## II. 考 察

解剖学的に椎骨動脈は、環椎から軸椎の高さで彎曲して頭蓋内に入るため、頸部回旋によって発症する外傷性動脈解離の場合、血管が伸展、回旋しやすい第1、第2頸椎付近に好発する<sup>9)</sup>。臨床症状としては、突然の頸部から後頭部にかけての疼痛とその直後または遅延して生じる椎骨脳底動脈系の虚血症状が特徴的である。

本症例は、指圧中に後頭部痛とめまい、緩徐言語、運動失調を呈し、脳MRIにおいて小脳半球に梗塞巣がみられた点では典型的な椎骨動脈解離であったが、外傷性にもかかわらず頭蓋内椎骨動脈に広範な解離が生じたこと、左椎骨動脈では狭窄所見がないにもかかわらず、梗塞巣は両側小脳に及んでいたことが特徴的であった。椎骨動脈は第6頸椎から横突孔に入り、以降この孔内を固定された状態で上行し頭蓋内に至る。椎骨動脈の血管構築は、組織学的に硬膜外と硬膜内とで異なり、硬膜外動脈に比し硬膜内動脈は筋層が薄く弾性線維が少ない<sup>9)</sup>。中膜の厚さは硬膜穿通部から急に薄くなるため、頭蓋内椎骨動脈の中膜は解離を起こしやすい特徴を有している。

キックボクシングを趣味にもち、頭蓋内椎骨動脈瘤によるくも膜下出血を呈した例が報告されている<sup>9)</sup>。この症例では、繰り返す頸部部の過伸展が原因で、外傷の基点部位より上位の頭蓋内血管に解離性動脈瘤を生じさせたと推測している。

本症例は、指圧や首の回旋により第1、第2頸椎付近の椎骨動脈に外傷が生じたものの、頭蓋外では解離に至らなかった。しかしながら、伸展された血管は頭蓋内にも波及し、筋層が薄く弾性線維の少ない頭蓋内動脈のみに解離を生じたと考えられた。MRAと3D-CTAにおいて、左椎骨動脈には有意な狭窄像は捉えられなかったが、長期に及ぶ指圧の影響は両側椎骨動脈に及んでいたことが推測される。このため、左後下小脳動脈の分岐部周辺

に局限した動脈解離により、左小脳半球にも梗塞をきたした可能性が考えられた。

後頭部指圧は緊張型頭痛に対してしばしば用いられる非薬物治療であり、実際施術されている患者も多いと考えられる。日本神経学会慢性頭痛治療ガイドライン<sup>10)</sup>においても、本症例のような重篤な副作用がみられることがあると警鐘を鳴らしている。頸椎症や頸椎の奇形がなくても、軽微な外傷が長期間に及ぶことで頭蓋内の椎骨動脈解離を発症することに留意する必要がある。カイロプラクティスや指圧マッサージを受けている患者がめまいや頭痛などで受診した場合、有意な血管狭窄がなくとも脳梗塞を発症する危険性があることを強調したい。

本症例ではMRAを入院日に行い椎骨動脈の血流低下を推測できたが、3D-CTAを用いて確定診断を得た。3D-CTAはすでに臨床応用されつつあり<sup>11)</sup>、将来的には、さらに簡便で有用な診断法として確立されるであろう。

## 文 献

- 1) 片岡 敏, 廣瀬源二郎: 特殊な脳梗塞の診断と治療: 脳動脈解離. 現代医療 33: 593-597, 2001
- 2) 山浦 昌, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査: 第2報. 脳卒中の外科 26: 87-95, 1998
- 3) Thanvi B, Munshi SK, Dawson SL, Robinson TG: Carotid and vertebral artery dissection syndromes. Postgrad Med J 81: 383-388, 2005
- 4) Wilkinson IMS: The vertebral artery: extracranial and intracranial structure. Arch Neurol 27: 392-396, 1972
- 5) Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Philip M, Meyers PM, et al: Endovascular treatment of a ruptured intracranial dissecting vertebral aneurysm in a kickboxer. J Trauma 48: 143-145, 2000
- 6) 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 42: 348-354, 2002
- 7) Kurokawa Y, Yonemasu Y, Kano H, Sasaki T, Inaba K: The usefulness of 3D-CT angiography for the diagnosis of spontaneous vertebral artery dissection: report of two cases. Comput Med Imaging Graph 24: 115-119, 2000
- 8) Iwamuro Y, Nakahara I, Tanaka M, Higashi T, Watanabe Y, et al: Occlusion of the vertebral artery secondary to dissection of the subclavian artery: case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 45: 97-99, 2005

## 特集 頭痛診療の進歩

# 緊張型頭痛update\*

● 平田幸一\*\* / 門脇太郎\*\* / 岡安美紀生\*\*

**Key Words :** International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II), central pain mechanism, drug treatment, alternative medicine

### はじめに

片頭痛の病態の解明, 診断, そして治療の進歩に比べ緊張型頭痛 (tension-type headache : TTH) のそれは遅々として進まないような感があるのは誰もが思うことであろう。しかし, TTH に罹患している方の数は, 一次性頭痛のみならずすべての頭痛のなかでもっとも多いものであり, その最新知識を得ることは, 神経内科医のみならずすべての医師が必要としていることであろう。実際には, TTH の概念は国際頭痛分類の第2版 (ICHD-II)<sup>1)</sup>への改訂から大きく変貌した。かつてこれが筋緊張性頭痛といわれていた頃から, そして, ICHD-IIへの改訂があるまでは, この頭痛は社会的, 精神的, 口腔・歯科的な障害によるものなどを包含した, いわばなんでもありの頭痛であった。最近の進歩の第一はまずここにある。そして, TTH の病態生理の解明, 効果的な治療についての研究がこれに伴い進歩しつつある。本稿ではとくに, 日本神経学会作成の慢性頭痛治療ガイドライン, ICHD-II, 日本頭痛学会作成の慢性頭痛の診療ガイドライン<sup>2)</sup>を踏まえた上でTTHに関する最新のトピックスを

中心に述べる。

### 診 断

ICHD-II分類<sup>1)</sup>においても, TTHは重要な位置を占めており, 大項目のうちの2番目に分類されている。

ICHD-IIでは, かつての反復性緊張型頭痛 (episodic tension-type headache : ETTH) を, 頭痛の頻度が月あたり1回未満 (<12日/年) の稀発型 (2.1 Infrequent episodic tension-type headache : IETTH) と, より頻度が高く持続の長い (<15日/月) 頻発型 (2.2 Frequent episodic tension-type headache : FETTH) にさらに細分類した (表 1-A)。稀発型が個人に及ぼす影響はごくわずかなもので, ある意味で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る。一方, 月あたり15回以上 (≥15日/月) の慢性緊張型頭痛 (2.3 Chronic tension-type headache : CTTH) に分類される頭痛は, 生活の質 (QOL) を大きく低下させ高度の障害をひき起こす深刻な疾患であり, 治療は必要となり, しかも頻繁に罹患することにより時として高価な薬剤や予防治療薬が必要となる。

後述するが, 本分類では病態生理につき, うつなどの精神的要素の関与を示唆するよりも生理学的な中枢性要素 (感作) の関与がクローズアップされていることも特徴の一つであり, 国際頭

\* Tension-type headache—update.

\*\* Koichi HIRATA, M.D., Ph.D., Taro KADOWAKI, M.D. & Mikio OKAYASU, M.D.: 獨協医科大学神経内科 (〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880); Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi 321-0293, Japan.



表1 緊張型頭痛の細分類

A	2. 緊張型頭痛 Tension-type headache (TTH)
	2.1 稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache
	2.2 頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache
	2.3 慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache
	以上の3型はそれぞれ頭蓋周囲の圧痛を伴うものと伴わないものに分類される。
	2.4 緊張型頭痛の疑い Probable tension-type headache
B	以前に使用されていた用語: 緊張性頭痛 (tension headache), 筋収縮性頭痛 (muscle contraction headache), 精神筋原性頭痛 (psychomyogenic headache), ストレス頭痛 (stress headache), 通常頭痛 (ordinary headache), 本態性頭痛 (essential headache), 特発性頭痛 (idiopathic headache) および心因性頭痛 (psychogenic headache)
C	消滅した緊張型頭痛の項目 [国際頭痛分類第1版 (ICHD-I) 分類; 緊張型2.3]
	0. 原因不明
	1. 下記の2~9の因子の二つ以上
	2. 口・顎部の機能異常
	3. 心理社会的ストレス
	4. 不安
	5. うつ
	6. 妄想や妄想概念としての頭痛
	7. 筋性ストレス
	8. 緊張型頭痛に対する薬剤過剰摂取
	9. 他の器質性疾患により緊張型頭痛が増悪

痛分類第1版 (ICHD-I)<sup>3)</sup>にあった, 心理社会的ストレス, 不安, うつなどを原因項目として含む2.3上記分類に属さないTTHの項目が消滅した (表1-C)。これは以前に使用されていたTTHを表す用語 (表1-B) との決別を示唆したものとみえる。

今回の分類のもう一つの特徴として, 頭痛の表現型がTTHに類似している片頭痛患者を除外することを期待し, 先に述べた精神的要因などの関与を含めTTHに対する診断基準を厳格化する試みが行われている。たとえば, TTHの疑いという項目が新たに加えられたのもそれを表したものと考えられるが, このことにより診断基準の感度を損なう結果になりかねず, かつて診断が困難なこともありうる。

また, この診断基準を適応するにあたり, 一次性頭痛か, 二次性頭痛か, またはその両方が存在するののかという問題にしばしば直面するが, TTHの特徴を有する頭痛が初発し, 頭痛の原因となることが知られている他疾患と時期的に一致する場合には, 原因疾患に応じて二次性頭痛としてコード化し, 他の疾患による緊張型様頭痛は当該疾患にコード化するのが原則とされて

いる。また, 以前から存在するTTHが, 頭痛の原因となることが知られている他疾患と時期的に一致して悪化する場合には二通りの可能性があり, このような患者の診断は, TTHのみとするのも, あるいはTTHと他疾患に応じた二次性頭痛の両者として診断することも可能となる。

二次性頭痛の診断を追加する際の裏づけになる要素としては, 原因疾患と時期的によく一致していること, TTHの著しい悪化のあること, 原因疾患がTTHを惹起するか悪化させたという確実な証拠のあること, 最終的に原因疾患軽快後のTTHの改善または消失があることが重要な根拠となる。

TTHの細分類方法として, 初版で示唆されているような表面筋電図または圧痛計の使用は実用的ではないので, これからは触診, 望ましくは圧力を調節した触診のみを用いてよいとしている。さらに, 触診は治療戦略に関する有用な手引きとなるだけでなく, 患者への説明をさらに価値あるものにし, 医師-患者関係をより良いものにするという記載がされており, その重要性を強く肯定している。

## 病 態

前述したようにCTTHに分類される頭痛は、生活の質(QOL)を大きく低下させ高度の障害を引き起こす。その成因に中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしていることは比較的古くから考えられていたが、2003から2004年、とくに2004年以降、中枢性メカニズムに対する研究が進んだ。

ストレスや精神的緊張が頭痛の促進因子であることはよく知られた事実であるが、それはTTHでも片頭痛でも同様に認められる。診断基準で精神疾患との明確な鑑別を基本としたことと矛盾するが、CTTHでより共存症としてうつや不安が圧倒的に多く認められる<sup>9)</sup>。かつてETTHではこれらの精神的疾患の共存は頭痛にひき続き生じる二次性のものと考えられていたが、Bendtsenら<sup>10)</sup>は、頻回に生じる頭痛患者においてうつが中枢感作をより促進することを証明し、CTTHと精神的疾患が双方向性に成り立っていることを示した。

伝統的には、中枢性の要素より筋緊張をはじめとする末梢要素がTTHの発症メカニズムに関係があると考えられてきたが、近年の研究では、筋膜由来の末梢からの求心性刺激の増大は痛み物質の放出促進するとの結果があり、これはさらに末梢感覚入力興奮と感作をきたすと考えられている。Ashinaら<sup>7)</sup>は、単なる実験的に得られた筋、筋膜痛では中枢へ侵害受容するグルタミン酸の放出が生じないことを示したが、一方Morkら<sup>8)</sup>は、僧房筋へ内因性物質を注射し、ETTH患者では正常者に比べより頭痛の強度が増すことを報告した。以上の近年の結果をまとめると、TTHでは、筋膜とくに頭蓋周囲の筋の痛み感受性が増しており、そこからの末梢感覚入力の侵害受容増加が中枢の感覚過敏に関与しているといえる。

中枢性要素がCTTHでより大きな役割を担っていることは繰り返し述べた。ETTHでは、圧、電気、そして温度による痛みの感受性閾値は正常であるにもかかわらず、CTTHではそれが低下していることが報告されている<sup>9)</sup>。頭蓋周囲にかかわらず皮膚、筋の刺激閾値上での感覚受容の増

加がCTTHで認められる。痛覚過敏はそのもっともよい例であるが、これは中枢の知覚に対する異常な認知処理の結果である。とくに頭蓋周囲からの持続する侵害受容知覚は上部頸髄後根、三叉神経核を感作し、二次的に脊髄より高位の知覚感作、たとえば視床や感覚野を刺激する。これに伴い中枢の感覚過敏過敏が増強されていく。CTTH患者では薬物乱用頭痛(medication-overuse headache: MOH)<sup>11)</sup>に比べMRIで脳幹の中心灰白質での脳量の低下が報告<sup>10)</sup>されているが、これはCTTHでは末梢感覚入力の侵害受容増加・持続が招いた結果であるとの推察がある。また、2000年の報告ではあるが、中枢性感作と精神医学的共存症の存在のひとつの推察として、外刺激性受容刺激を「記憶」に変換するメカニズム異常が根底にあり、この受容知覚変容は、疼痛の慢性化、難治性化気分、睡眠、発動性、リビド、記憶・集中力、ストレス耐用性を障害し、最終的にうつを招くとする概念がある<sup>11)</sup>。以上の概略を図1に示す。

## 治 療

ETTHの数は、非常に高いことはよく知られている。その生涯罹患率はある報告によると89%ともいわれている。そして、18~38%が1カ月に数回、10~25%が1週間に1回、そしてCTTH、すなわち1カ月に15日以上TTHを呈するものは2~3%といわれている。頭痛専門外来など、専門機関にはETTH、とくに現在の分類における稀発型、すなわちIETTH型はあまり来院されることは少ない。なぜなら、前述したようにとくにこの型が個人に及ぼす影響はごくわずかなもので、たとえ支障のある場合でも市販薬(OTC)である非ステロイド系鎮痛薬(NSAID)などにより治療されて事足りるからである。この反対に頭痛専門外来診療では、CTTHの患者が多いことに気づく。先に述べたが、FETTHからCTTHへの進展は推察されるものの、少なくともIETTHはCTTHと病態生理学的にも異なった疾患であることが推測されている。実際、CTTHは難治で、このためもあり薬剤が過剰投与され、そして重度であり、神経心理学的な種々の症状を伴っていることが多い。すなわち、現在の診断基準で



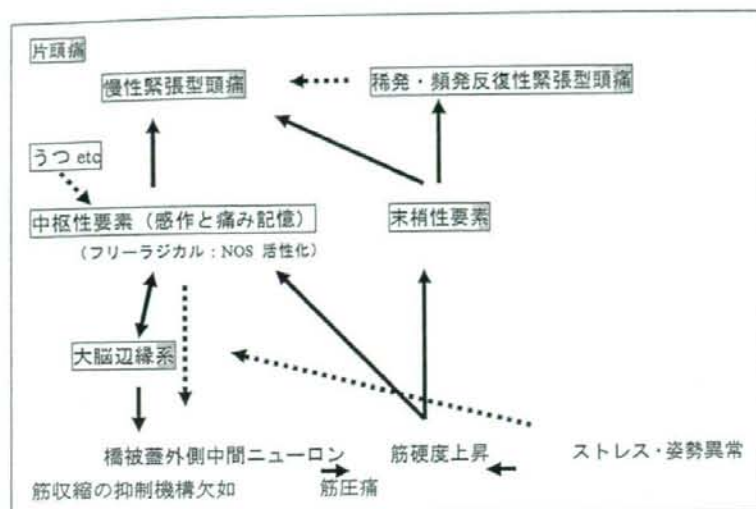


図1 緊張型頭痛において推定される病態生理

表2 最近の治療の進歩

	治療法	効果	注意点
薬物治療	OTCや病院の約束処方が多い合剤治療 Indomethacin + prochlorperazine + caffeine Mefenamic acid + etizolam	あり 若年・女性のみあり	MOH誘発, すなわち頓用のみ
	新NSAID 選択的COX-2阻害薬 (lumiracoxib) 大後頭神経ブロック ボツリヌス毒素 (BTX)	あり なし 用量, 部位選択によりあり	用量, 部位選択
非薬物治療	鍼治療	あり?	
	レーザー鍼治療	あり	
	Physiotherapy ラテックスバンドにより頸部屈曲(牽引)	あり	
	指圧 口腔内装具 補完的医療, 代替医療	なし あり 補完効果, 来院効果あり?	

もCTTHの位置づけは、とくに病前の性格、共存症の存在からは必ずしも明確なものではなく、これをより確固たるものにする努力として、MOHなどが厳密に規定されることとなった。

### TTHの治療の最近の進歩

2002年の神経学会慢性頭痛治療ガイドライン<sup>12)</sup>では、EBMの立場からTTHの治療をETTHとCTTHに分けず記載したが、後者に対する治療は非常に難しいことから、近年はCTTH治療に関する報告が圧倒的に多い<sup>13)</sup>。近年の報告を薬物治療、非薬物治療に分けて述べ、表2にその概要を示す。

### 薬物治療

前述の「神経学会慢性頭痛治療ガイドライン」および日本頭痛学会・編「慢性頭痛の診療ガイドライン」でもRCTにより十分に有効性が証明されている治療法は、鎮痛薬、NSAIDである。病型や病態に則した治療薬の選択が望まれていたが、治療薬の使い分けに関するエビデンスは少なかった。これに対し近年、OTCも含め鎮痛薬以外の配合パターンの検討がなされ、わが国のOTCや病院の約束処方が多い合剤と単剤投与の比較報告がなされている。Indomethacin(25mg)、prochlorperazine(2mg)、caffeine(75mg)の組み

合わせ(合剤群)とnimesulid(100mg)の比較には、多施設RCT試験による報告がある。54名のETTH患者を対象に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、内服2時間後、4時間後に完全に頭痛が消失した患者数は合剤群がnimesulid群より、より有意に多かった。頭痛の強度変化などの指標でも、合剤群が統計学的に有意に優れていた。一般的な臨床的效果については、2群間の差は統計学的な有意差には至らなかったが、合剤群の有用性が高い傾向があったと結論している<sup>14)</sup>。TTHの治療として抗不安薬はわが国の実地臨床でしばしば使用されている。しかし、EBMに立脚した検討としてはalprazolamが慢性期治療に有用との記載があるのみで、批判に耐える検討は少ない。実際に処方される状況に即し抗不安薬の効果を検討するために、われわれは、ETTH 144例を対象に消炎鎮痛薬(mefenamic acid)へ追加投与されることが多いetizolamのTTHに対する重量効果に関するRCT研究を行った。この結果、全体としての効果は有意でないものの、女性や若年者では、etizolam併用群は頭痛、肩こりに対し有意な効果があった( $p < 0.05$ )<sup>15)</sup>。ただ、合剤、とくにcaffeine配合については近年MOH誘発の危険性が高まることから警告されており、これを考慮した上での解釈が必要であるかもしれない。

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惧がある場合の薬剤選択がとくに重要である。近年、選択的COX-2阻害薬が疼痛性疾患全体で注目されているが、lumiracoxibを用いたETTHにおけるRCTが報告されている。ETTHにおいて、頭痛発現後1時間以内に1回量200mgまたは400mgのlumiracoxib、またはプラセボを服薬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、プラセボに比し200, 400mgともに有意に短縮した<sup>16)</sup>。

局所麻酔薬筋肉注射や後頭神経ブロックによるTTHの治療は、経験的治療法として、EBMのないまま、わが国でも多くなされてきた。これに対しCTTH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報告が発表されている<sup>17)</sup>。

この研究の病態生理学的背景には、頸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があり、一次性頭痛の患者はしばしば頭部や後頭部痛が発現し、この経路の調節が一次性頭痛の治療上有用であるとの考えがある。本研究では、15例中11例の患者では頭痛の強度は不変で、大後頭神経ブロックはCTTHの治療には無効であることが結論づけられている。

ボツリヌス毒素(BTX)に関しては、数多くの有用であるとの論文があったことは周知の事実である。しかし、2005年のメタアナライシスの結果では、CTTHに対する検討で片頭痛とは異なり効果が明らかでなく、注射量、部位を検討すべきとの厳密な検討があった。一方その後、2006年にSilbersteinらは、BTXをプラセボ、50U、100U、150Uを、前頭筋、胸鎖乳突筋、前側頭筋、棘上筋、僧帽筋に厳密に注射する、多施設、二重盲検、RCT試験を行った。この結果では、一次エンドポイントである注射後90日後に50%以上の改善効果がみられるという結果は達成できなかったものの、150U使用群では、60日後に有意に改善し、1カ月に頭痛がみられる日数がプラセボ4.8に対し2.8日となったという<sup>18)</sup>。

これらの結果を総合すると、CTTHに対するBTX使用は比較的大容量で、注射部位を限定して使用すればある程度の効果は得られると結論づけられる。

## 非薬物治療

鍼治療は広く実施され、以前からEBMに基づいた報告が多かった。近年の報告も多い。Melchartら<sup>19)</sup>は、鍼治療を科学的に検証した報告を行っている。ETTHとCTTH270例(女性74%、平均年齢43歳)で、①通常の鍼治療群、②シヤム処置、③無治療で12週間を治療期間として比較した。頭痛日数の50%以上の減少者の割合は、鍼治療群46%、シヤム治療群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、シヤム群とは有意差がなかったと報告している。一方Ebnesahidiら<sup>20)</sup>(2005)は、レーザー鍼治療を用いたRCTを行っている。CTTH患者50例を、治療群とプラセボ群にランダム



ムに割り当て、4カ所のツボに低出力レーザー鍼を行った。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)と頭痛日記を指標として、治療3カ月後まで評価した。レーザー鍼治療群で、プラセボ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。

Physiotherapyを含めた頭痛治療のための体操はRCTが困難であるとされていた。しかし近年、EttekovenとLucas<sup>21)</sup>は、81名を対象としたphysiotherapyと頸部・肩・頭部をラテックスバンドにより屈曲(牽引)する治療によるRCTを報告している。6カ月の追跡の結果、治療群では頭痛頻度・持続・重症度の軽減のみならずSF36で測定したQOL,精神的苦痛についても有意な軽減をみた。

一方、指圧に関する論文もひきつづき報告されている。以前は、効果があるという報告も多かったが、Fernandez-de-Las-Penasら<sup>22)</sup>のシステマティックレビューの結果ではRCT研究の数はきわめて限られたものであり、脊椎指圧が総合評価レベル3,軟部組織指圧が総合評価レベル4と効果を検証できなかったとしている。

変わったCTTHの治療法として口腔内装具による治療法が報告された。この研究の背景には口腔内装具を用いることにより咬筋緊張を制御し、最終的に頭蓋周囲筋の痛み感受性を下げることが病態生理学的背景としている。この報告はRCTではないが口腔内装具による18名のCTTH患者への治療効果をamitriptyline投与と比較、レーザー痛み刺激誘発電位とTTSによる客観評価を行っている。この結果、レーザー痛み刺激誘発電位はamitriptyline投与でのみ、TTSは口腔内装具でのみ改善し、前者は中枢性要素を、後者は末梢性要素を改善すると結論している<sup>23)</sup>。

最後に、CTTHに対する補完的医療、代替医療の役割について述べる。Rossiら<sup>24)</sup>は、すべての薬物治療以外の治療を頭痛クリニック経済の立場から検討している。この研究における補完的医療、代替医療とは、鍼治療、マッサージ、カイロプラクティック、指圧、ヨガ、運動などのほかサプリメントなどの食事療法など、考えられるほとんどすべてのものを包含している。こ

の研究結果では、補完的あるいは代替医療は41.1%で頭痛の改善に有用であった。また、これらの治療を好む患者は、医師をより多く訪れ、本人が高収入である一方、精神医学的共存症をもつ率が高く、予防薬治療を好まないことが判明した。彼らは、この結果を患者が勝手に行う医療費の無駄遣いと結論しているが、これをわが国の医療事情からどう解釈するかは種々の議論があるであろう。

## おわりに

緊張性頭痛(TTH)の最新の知識について述べた。病態解明の進歩が進み、薬物療法のみならず、代替医療などをはじめとして広く、多くの検討が短時間のうちになされているが、不思議なことに、つきつめればつきつめるほど、かつての国際頭痛分類第1版(ICHD-I)にある消滅したTTHの項目(表1)、すなわち、社会的、精神的、口腔・歯科的な障害などがその病態・治療の鍵を握っていることが明らかになりつつあり、臨床的分類との一線を隔した理解、そして、さらなる研究が必要となろう。

## 文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 1-160.
- 2) 日本頭痛学会. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2006.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. of headache. Cephalalgia 1988; 8 Suppl 7: 1-96.
- 4) 平田幸一. 緊張型頭痛: 分類と診断基準と病態. 日本頭痛学会誌 2005; 32: 13-7.
- 5) Peatfield RC, Edmeads JG. General approach to treatment of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 707-10.
- 6) Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache, the

- most common, but also the most neglected, headache disorder. *Curr Opin Neurol* 2006 ; 19 : 305-9.
- 7) Ashina M, Jorgensen M, Stalknecht B, et al. No release of interstitial glutamate in experimental human model of muscle pain. *Eur J Pain* 2004 ; 9 : 337-43.
  - 8) Mork H, Ashina M, Bendtsen L, et al. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia* 2004 ; 24 : 466-75.
  - 9) Bendtsen L, Treede RD. Sensitization of myofascial pain pathways in tension-type headaches. In : Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. *The headaches*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005. p. 635-9.
  - 10) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005 ; 65 : 1483-6.
  - 11) Rome HP Jr, Rome JD. Limbically augmented pain syndrome (LAPS) : kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain Med* 2000 ; 1 : 7-23.
  - 12) 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* 2002 ; 42 : 348-54.
  - 13) 竹島多賀夫, 井尻珠美, 中島健二. 機能性疾患の治療の進歩. *神経治療* 2006 ; 23 : 411-9.
  - 14) Cerbo R, Centonze V, Grazioli I, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine in the treatment of episodic tension-type headache : a double-blind, randomized, nimesulide-controlled, parallel group, multicentre trial. *Eur J Neurol* 2005 ; 12 : 759-67.
  - 15) Hirata K, Tatsumoto M, Araki N, et al. Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. *Intern Med* 2006 ; in press.
  - 16) Packman E, Packman B, Thurston H, et al. Lumiracoxib is effective in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2005 ; 45 : 1163-7.
  - 17) Leinisch-Dahlke E, Jurgens T, Bogdahn U, et al. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 704-8.
  - 18) Silberstein SD, Gobel H, Jensen R, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache : a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 790-800.
  - 19) Melchart D. Acupuncture in patients with tension-type headache : randomised controlled trial. *BMJ* 2005 ; 13 : 376-82.
  - 20) Ebnesfahidi NS, Heshmatipour M, Moghaddami A, et al. The effects of laser acupuncture on chronic tension headache—a randomized controlled trial. *Acupunct Med* 2005 ; 3 : 13-8.
  - 21) van Eetkoven H, Lucas C. Efficacy of physiotherapy including a craniocervical training programme for tension-type headache ; a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 983-91.
  - 22) Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado M, et al. Are manual therapies effective in reducing pain from tension-type headache? A systematic review. *Clin J Pain* 2006 ; 22 : 278-85.
  - 23) de Tommaso M, Shevel E, Pecoraro C, et al. Intra-oral orthosis vs amitriptyline in chronic tension-type headache : a clinical and laser evoked potentials study. *Head Face Med* 2006 ; 25 : 15.
  - 24) Rossi P, Di Lorenzo G, Faroni J, et al. Use of complementary and alternative medicine by patients with chronic tension-type headache : results of a headache clinic survey. *Headache* 2006 ; 46 : 622-31.

\* \* \*



## 緊張型頭痛の発症機序と臨床像

平田 幸一 渡邊 由佳 辰元 宗人

はじめに

片頭痛の病態の解明に比べ緊張型頭痛 tension-type headache (TTH) のそれは遅々として進まないような感があるのは誰もが思うことであろう。しかし、TTH に罹患している方の数は一次性頭痛のみならず全ての頭痛のなかで最も多いものであり、その最新知識を得ることは、すべての医師が必要としていることである。実際には TTH の概念は、国際頭痛分類の第 2 版 (ICHD-II)<sup>1)</sup> への改訂から大きく変貌した。かつてこれが筋緊張性頭痛といわれていた頃から、そして ICHD-II への改訂があるまでは、この頭痛は社会的、精神的、口腔・歯科的な障害によるものなどを包含した、いわばなんでもありの頭痛であった。すなわち ICHD-II の改訂により TTH に対する考え方は大きく変貌し、その病態生理の解明、効率的な診断、臨床像の解明についての研究がこれに伴い進歩しつつある。

## 病 態

TTH の病態については以下のような説が考えられている (北川, 1998)<sup>2)</sup>。

- ① 筋収縮説
- ② 感受性亢進説
- ③ 痛みをコントロールする中枢性因子の関与
- ④ セロトニン異常などの生化学的因子の関与
- ⑤ 精神的要因

①、②は筋痛・筋腹痛・筋緊張をはじめとする末梢要素といわれ、③～⑤は患者本来の性格・精神的機序・中枢の痛み刺激感作など中枢性の要素と考えられている。伝統的には中枢性の要素より、末梢要素が TTH の発症メカニズムに関係があると考えられてきた<sup>3,4)</sup>。頭蓋周囲の疼痛受容器は TTH において大きな役割を担っているが、頭蓋周囲筋の圧痛が TTH で正常者より高いことが証明されており、しかも、圧痛の度合いが TTH の頻度や強度と関連することも知られている<sup>5,6)</sup>。Jensen ら<sup>6)</sup>は TTH における圧痛評価を客観的に行い、反復発作性、とくに慢性的ものでは正常対照者に比較して圧痛に弱いことを報告し、これは女性、若年で顕著なことを示した。さらに、30 分間の食いしばりを続けさせるテストを行い、この結果 24 時間以内

に、TTH 患者の 69%、正常対照者の 17% に TTH が発症し、頭痛発症者の圧痛は食いしばり直後から増大したにもかかわらず、非発症者では変化がなかったことから圧痛と TTH の密接な関連を示した<sup>6,7)</sup>。

Sakai ら<sup>8)</sup>は筋硬度計により TTH 患者の肩僧帽筋の筋硬度を測定し、TTH 患者は反復発作性、慢性にかかわらず正常者に比べて筋硬度が高く、TTH 患者の自覚的な肩こりの度合いと相関し、治療により明らかに減弱したと報告した。これに加え、Ashina ら<sup>9)</sup>はやはり筋硬度計による圧痛評価を用い、CTTH 患者を対象とし、頭痛の有無により筋硬度の変化を検討した。この結果、頭痛の存在は筋硬度がない場合に比べ有意に高く、筋の圧痛がある場合、硬度も高いこと、次に、CTTH 患者では正常者に比べ筋硬度、筋の圧痛ともに持続的に高いことを明らかにした。

また、Jensen は<sup>6)</sup>パワースペクトラム法による筋電図評価を行い、CTTH 患者は安静時に筋電図パワーが増大し、最大随意収縮時は低くなることを報告した。この事実は安静時リラクセスが不十分な一方、最大活動時の筋力が障害されていることを示したといえる。

また、近年の研究では、筋膜由来の末梢からの求心性刺激の増大は痛み物質を放出促進するとの結果があり、これはさらに末梢感覚入力興奮と感作をきたすと考えられている。Ashina ら<sup>10)</sup>は、単なる実験的に得られた筋、筋膜痛では中枢へ侵害受容するグルタミン酸の放出が生じないことを示したが、一方、Mork ら<sup>11)</sup>は僧帽筋へ内因性物質を注射し、ETTH 患者では正常者に比べより頭痛の強度が増すことを報告した。以上の近年の結果をまとめると、TTH では筋膜、とくに頭蓋周囲の筋膜の痛み感受性が増しており、そこからの末梢感覚入力の侵害受容増加が中枢の感覚過敏に関与しているといえるであろう。

CTTH に分類される頭痛は生活の質 (QOL) を大きく低下させ、高度の障害を惹きおこす。その成因に中枢性疼痛メカニズムがより重要な役割を果たしていることは比較的古くから考えられていた。

一方、Ashina らはフリーラジカルである一酸化窒素の産生に必要な一酸化窒素シンターゼ (NOS) を抑制する L-N (G)-塩酸メチルアルギニン (L-NMMA) 投与により筋の圧痛が軽減し、visual analogue scale による評価で臨床的に頭痛が緩和されることを示した<sup>12,13)</sup>。この報告は三叉神経の感作が中枢性要素であるという仮説を裏付けるもので

ひらた こういち 獨協医科大学教授/神経内科  
わたなべ ゆか 獨協医科大学/神経内科  
たつもと むねと 同  
0289-0585/07/¥500/論文/JCLS





	緊張型頭痛	片頭痛
痛みの性状	圧迫・締め付け感	拍動性(脈拍に一致)
痛みの部位	両側性が多い	片側に出現 両側の場合も強さに左右差
頻度	一定しない	頭痛発作であること 数日ないし数週の間隔をおいて出現
持続時間	一定しない	長くて2~3日
悪心・嘔吐	なし	伴うことあり
随伴症状		肩こり・めまい感 光・音・臭いに過敏
前駆症状	圧迫・締め付け感	目のチカチカ、生あくび、不定の予知感
頭痛の誘発・強化	うつむき姿勢	ストレス、過労 運動など、動きにより悪化 ストレスからの解放 雑踏、寝過ぎ、炎天下、飲酒
初発年齢	30歳〜もあり	〜30歳
家族歴	希薄	濃厚

において、触診による頭蓋周囲の圧痛の増強は最も重要な異常所見であり、さらに、触診は治療戦略に関する有用な手引きとなるだけでなく、患者への説明をさらに価値あるものにし、医師患者関係をよりよいものにするという記載がされており、その重要性を強く肯定している。

とくに慢性的な経過をたどる二次性頭痛との鑑別は重要であるが、その後の鑑別で難しいのはやはり片頭痛との鑑別であろう。TTHの痛みは一般に両側性、後頭部優位で、性状は圧迫感または締め付け感、嘔気や光、臭い過敏などの随伴症状のないこと、日常的な動作により増悪せず、かえって軽快することなどがあげられる(表2)。ただ、かつていわれていた肩こりイコールTTHという誤った、安易な診断方式を正すべきであろう<sup>23)</sup>。

今回のICHD-II<sup>11)</sup>分類により片頭痛との鑑別の厳格化が行われ、さらに、心理社会的ストレス、不安、うつなどの精神的要素の関与を示唆する頭痛はcode 12に、顎や眼を含めた顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛(顔面痛)はcode 11に分類され、かつて国際頭痛分類第1版(ICHD-I)<sup>14)</sup>にあった、2.3上記分類に属さないTTHの原因項目が消滅した(表1C)。これは以前に使用されていたTTHを表す用語(表1B)との決別を示唆したものともいえる。しかし、とくに精神的要素の関与がTTHから分離されたことは、病態生理について中枢性要素(感作)の関与がよりクローズアップされていることにある程度矛盾することも事実であり、これは、精神的要素の関与を示唆する頭痛への移行型がまさにCTTHであることを考えると診断分類と病態生理は別に考えるべきであろう。

#### むすび

TTHの最新の知識について述べた。病態解明の進歩が進み、かつては非常に簡単だと思われていた臨床像の把

握・診断についても多くの新しい検討が短時間のうちになされているが、不思議なことに、つきつめればつめるほど、かつての国際頭痛分類第1版(ICHD-I)にある消滅したTTHの項目(表1)、すなわち、社会的、精神的、口腔・歯科的な障害などがこれらを理解する鍵を握っていることが明らかになりつつあり、さらなる研究が必要となろう。

#### 文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24 suppl.
- 2) 北川泰久. 緊張型頭痛の病態、診断と治療. 1998; 86: 837-44.
- 3) 日本頭痛学会. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院; 2006.
- 4) 平田幸一. 緊張型頭痛: 分類と診断基準と病態. 日本頭痛学会誌. 2006; 32: 13-7.
- 5) 関中信也. 緊張型頭痛のメカニズムと治療. 痛みと臨床. 2002; 7: 28-35.
- 6) Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies. Cephalalgia. 1999; 19: 602-21.
- 7) Bendtsen L, Jensen R, Jensen NK, et al. Pressure-controlled palpation: a new technique which increases the reliability of manual palpation. Cephalalgia. 1995; 15: 205-10.
- 8) Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, et al. Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. Brain. 1995; 118: 523-31.
- 9) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. Pain. 1999; 79: 201-5.
- 10) Ashina M, Jorgensen M, Stallknecht B, et al. No release of interstitial glutamate in experimental human model of muscle pain. Eur J Pain. 2004; 9: 337-43.
- 11) Mork H, Ashina M, Bendtsen L, et al. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. Cephalalgia. 2004; 24: 466-75.
- 12) Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. Brain. 1999; 122: 1629-35.
- 13) Ashina M, Lassen LH, Bendtsen L, et al. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomized crossover trial. Lancet. 1999; 353: 287-9.
- 14) Storer RJ, Goadsby PJ. Trigeminovascular nociceptive transmission involves N-methyl-D-aspartate and non-N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. Neuroscience. 1999; 90: 1371-6.
- 15) 竹島多賀夫, 中島健二. 血管性頭痛と緊張型頭痛の一元論. 臨床医. 1996; 22: 68-71.
- 16) Okada H, Araga S, Takeshima T, et al. Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-type headache. Headache. 1998; 38: 39-42.
- 17) Schoenen J, Jamart B, Gerard P, et al. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. Neurology. 1987; 37: 1834-6.
- 18) Peatfield RC, Edmeads JG. General approach to treatment of tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. The headaches. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 707-10.
- 19) Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder. Curr Opin Neurol. 2006; 19: 305-9.
- 20) Bendtsen L, Treede RD. Sensitization of myofascial pain pathways in tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. The headaches. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 635-9.
- 21) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. Neurology. 2005; 65: 1483-6.
- 22) Rome HP Jr, Rome JD. Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. Pain Med. 2000; 1: 7-23.
- 23) 平田幸一, 穂積昭則, 竹川英宏, 他. 片頭痛の診断. 脳. 2005; 8: 424-9.
- 24) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain of headache. Cephalalgia. 1988; 8 suppl 7: 1-96.



## 女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導\*

齋 須 章 浩\*\* 辰 元 宗 人\*\* 星 山 栄 成\*\*  
岩 波 久 威\*\* 平 田 幸 一\*\*

Key Words : headache education, primary headache, migraine, migraine screener, college student

### はじめに

われわれは、以前大学生の頭痛調査において、片頭痛が学業に及ぼす影響が少なくないことを報告した<sup>1)</sup>。また、全国調査<sup>2)</sup>における一般就労層と比べ学生の受診率が低いことも明らかにした<sup>1)</sup>。われわれはこの結果から、片頭痛により将来起こりうる職場での仕事の能率や生産性の低下を避けるため、時間に余裕のある学生の間片頭痛の正しい認識と対処法を得ることが必要と考えた。片頭痛患者に対しては、慢性頭痛治療ガイドライン<sup>3)</sup>、国際頭痛分類第2版の日本語版<sup>4)</sup>およびその市民版<sup>5)</sup>が作成されるなど、診断、治療の向上に向けての啓発活動が活発となってきている。しかし、これまで大学生を対象とした頭痛の調査、研究は非常に少なく、頭痛教育に関しても十分にされているとはいえない状況である。そこでわれわれは、片頭痛スクリーナーと頭痛教育プログラムを用い、大学生の片頭痛への認識を高め、受診率を向上させることを目的とした調査を行った。

### 対象と方法

栃木県にある作新学院大学女子短期大学幼児教育科の女子学生207名を対象とした。2007年

5月に頭痛医療推進委員会作成の片頭痛スクリーナー(頭痛医療推進委員会監修)を配布・回収した。片頭痛スクリーナーの質問項目は、体動による頭痛の増悪、嘔吐、光過敏、臭い過敏の4つとし、4項目のうち2項目以上で「ときどき」または「半分以上」と答えた人を片頭痛の疑いとした。片頭痛の疑いがある学生に対して、スライドによる頭痛教育プログラムを約10分間かけて行い、その後に頭痛に関する問診およびアンケートを実施した。頭痛教育プログラムは、片頭痛の特徴と有病率、症例呈示、片頭痛の学業に及ぼす影響と就職後に頭痛が増悪する可能性、トリプタン製剤の満足度、病院の受診(診察、検査、治療)にかかる費用についての説明を行った。問診およびアンケートの内容は、頭痛の頻度や部位などに加えて、今後の受診の希望、受診しない場合はその理由、受診費用の印象とした。

### 結 果

配布数は207名(平均年齢19歳)、回収率は100%、有効回答数207名であった。そのうち、片頭痛の疑いがある学生は37名(18%)であった。そのうち、頭痛教育プログラムに参加したのは23

\* Headache investigation in college students. A study using self-administered screener. (Accepted January 25, 2008).

\*\* Akihiro SAISU, M.D., Muneto TATSUMOTO, M.D., Ph.D., Eisei HOSHIYAMA, M.D., Hisatake IWANAMI, M.D. & Koichi HIRATA, M.D., Ph.D.: 獨協医科大学神経内科(〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880) ; Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi 321-0293, Japan.