

45歳未満の女性片頭痛患者については情報が少ないことが問題となる。

このような状況下で、最近 Kurth らは、大規模な前向き研究の女性コホートにおいて、片頭痛と主要心血管イベント、脳梗塞、心筋梗塞、冠血行再建術狭心症および虚血性心血管疾患による死亡とのリスクを検討している⁷⁾。その結果、前兆のある片頭痛がいずれの項目のリスクの上昇とも関連していたと報告している(表3)。これは、これまでの患者対照試験の結果を裏付けるものであり、極めて貴重なデータであるといえる。

片頭痛と虚血性脳血管障害、両者の関連、因果関係について最終結論を得るためにはさらに両疾患の診断の正確さと患者プロフィール情報の一貫性を有する前向き研究が必要であろう。

片頭痛と卵円孔開存

最近注目されているのは卵円孔開存(PFO)と片頭痛である。片頭痛患者にはPFOの合併が多く、特に前兆のある片頭痛患者の合併率は約50%にも達することが報告されている^{8,9)}。また、逆に、PFOを有する血管障害患者の片頭痛有病率は27~52%と高率である¹⁰⁾。PFOの合併も片頭痛患者における脳梗塞の発症に寄与している可能性がある。さらに興味深いのは、PFO閉鎖は脳梗塞を有する患者の片頭痛を改善するとの報告がある¹¹⁻¹³⁾。しかし、PFOと片頭痛の因果関係は、PFOの有病率(25~35%)も片頭痛の有病率(10~12%)もともに高率であり、PFOと前兆のある片頭痛は同時に遺伝透過する可能性がある点、さらに片頭痛の中樞神経を起源とする最近の病態の考え方から、直接の結びつきは考えにくい。すなわち、奇異性塞栓がどのように片頭痛発症に関与するのか、肺循環を通過しない循環血液による脳灌流における何らかの液性因子による機序があるのか、すなわ

ち右左シャントによる低酸素血流の流入や肺で捕捉されるべき種々のchemical mediatorの流入が片頭痛の誘発因子になっている可能性があるのかなど、PFOの高率な合併には片頭痛の発症機序の本態を、今までと異なった視点から眺めなければならない必要性を示しているのかもしれない。

まとめ

片頭痛、特に前兆のある片頭痛が、後年、脳梗塞を発症する危険度が高いことが報告されている。片頭痛患者における基礎となる危険因子の合併頻度の高さや、前兆および頭痛発作時の脳低灌流によるたび重なる脳に対する虚血のエピソードなど片頭痛と脳梗塞の関連性については、種々の考案がなされているがまだ結論がでていない。また、PFOと片頭痛の因果関係も注目されているがこれもまだ結論に至っていない。特に脳梗塞の発症率が高いわが国では、確固とした診断基準と症例選択基準に基づく独自の前向き研究の推進が必要である。

文献

- 1) Kruit MC, et al.: Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 291:427-434, 2004
- 2) Kruit MC, et al.: Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 125:2068-2077, 2005
- 3) Kruit MC, et al.: Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 37:1109-1112, 2006
- 4) Etmann M, et al.: Risk of ischemic stroke in people with migraine: systemic review and meta-analysis of observational studies. *Brit Med J* 330:63-65, 2005/doi: 10.1136/bmj.38302.504063.8F (published 20 December 2004) (*BMJ*. 2005 Jan 8; 330 (7482): 63. Epub 2004 Dec 13. Review. Erratum in: *BMJ*. 2005 Feb 12; 330 (7487): 345. *BMJ*. 2005 Mar 12; 330 (7491): 596.)
- 5) Scher AI, et al.: Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population study. *Neurology* 64:

- 614-620, 2005
- 6) Kurth T, et al.: Migraine, headache, and the risk of stroke in women. A prospective study. *Neurology* 64:1020-1026, 2005
 - 7) Kurth T, et al.: Migraine and risk of cardiovascular disease in woman. *JAMA* 296:283-291, 2006
 - 8) Del Sette M, et al.: Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case control study. *Cerebrovasc Dis* 8:327-330, 1998
 - 9) Anzola GP, et al.: Potential source of cerebral embolism in migraine with aura. *Neurology* 52:1622-1625, 1999
 - 10) Lamy C, et al.: Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA study. *Stroke* 33:706-711, 2002
 - 11) Wilmhurst PT, et al.: Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 356:1648-1651, 2000
 - 12) Schwertmann M, et al.: Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine. *Neurology* 62:1399-1401, 2004
 - 13) Anzola GP, et al.: Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: A case-control study. *Stroke* 37:430-434, 2006

著者連絡先

(〒160-8582)
東京都新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部神経内科
鈴木則宏
[E-mail: nrsuzuki@sc.itc.keio.ac.jp]



頭部MRマスター・ガイド

星野晴彦 著

● A5判・100頁・定価4,725円(本体4,500円)税5% ISBN4-7878-1379-X

● 頭部MRI所見を正確な臨床診断に結びつけるための重要ポイントを症例に基づいて解説する。贅肉をそぎおとし、要点を明確に呈示して初学者にもわかりやすい構成に努めた。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

トピックス

III. 薬物副作用による神経・筋障害

5. 薬物乱用頭痛

柴田 護 鈴木 則宏

要 旨

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

〔日内会誌 96：1634～1640, 2007〕

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

はじめに

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

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

1. 疫学

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

しばた まもる：国立病院機構東京医療センター神経内科、慶應義塾大学神経内科
すずき のりひろ：慶應義塾大学神経内科

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

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

表 2. 薬物乱用の目安

基本的には月に 10 日以上 (単剤鎮痛薬の場合は 15 日以上)、3 カ月以上にわたって連用している。

アスピリン・アセトアミノフェン	1,000mg/ 日以上
複合鎮痛薬 (カフェイン・バルビツール酸含有)	3 錠 / 日以上
オピオイド	1 錠 / 日以上
経口エルゴタミン	1mg/ 日以上
坐薬エルゴタミン	0.55mg/ 日以上
トリプタン	データなし

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

2. 病態生理

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

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

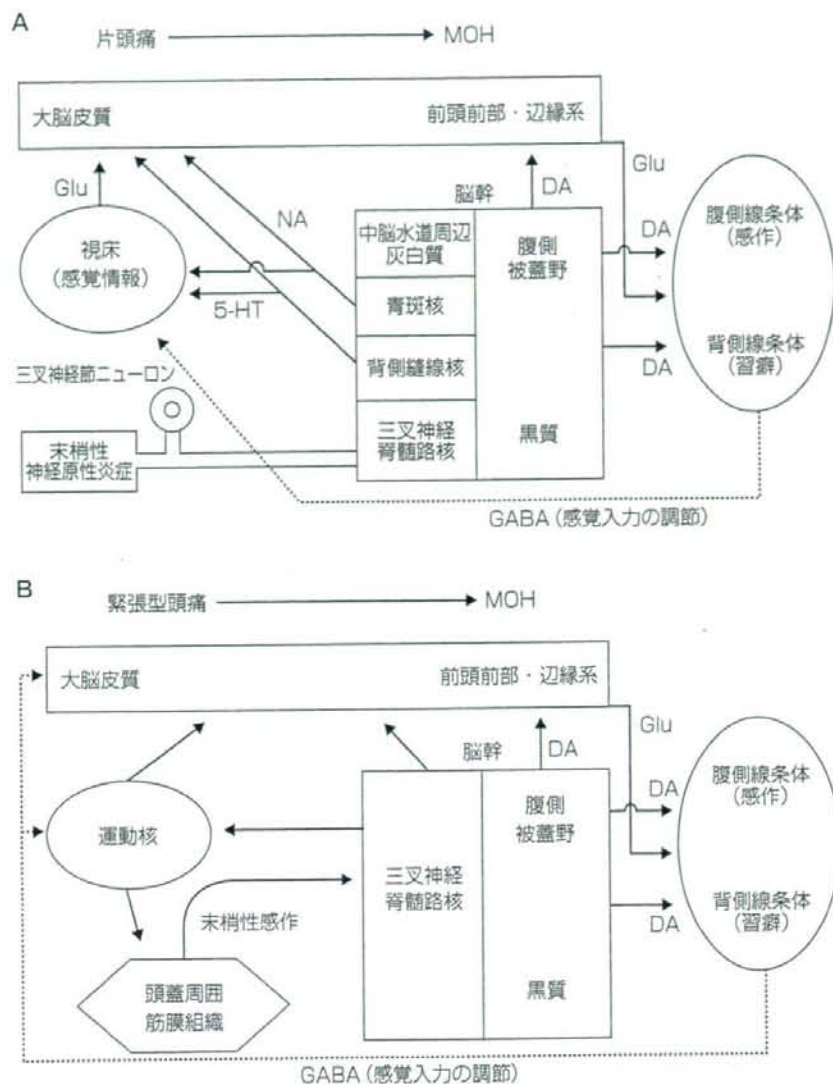


図. (A) 片頭痛における MOH の病態生理 (Calabresi³⁾ らを一部改変)

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

(B) 緊張型頭痛における MOH の病態生理

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

NA: ノルアドレナリン Glu: グルタミン酸 DA: ドーパミン

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

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

3. 症状

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

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

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

4. 診断

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

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

- A. 頭痛は1カ月に15日以上存在する。
- B. 8.2のサブフォームで規定される1種類以上の急性期・対症的治療薬を3カ月を超えて定期的に乱用している
1. 3カ月を超えて、定期的に1カ月に10日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している
 2. 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上頻度で3カ月を超えて使用している
- C. 頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している

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

5. 治療

治療の大きな柱は、①起因薬剤の中止、②薬

表5. MOHの外来治療・入院治療をするかの判断基準

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

表6. ICHD-IIによる反跳頭痛の診断基準(日本頭痛学会訳)

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

*: エルゴタミン、トリプタン、鎮痛薬、オピオイド。

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

1) 起因薬剤の中止

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

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

2) 起因薬物投与中止後の反跳頭痛に対する治療

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

3) 予防薬

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

使用されると思われる。

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

6. 自験例提示

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

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

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

7. 予後

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

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

文 献

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

The change in cortical spreading depression induced by different concentrations of KCl in rats

Junko Yonekura, Junichi Hamada, Eiji Kitamura, Kenzo Koizumi,
Ray Masuda, Michinari Fukuda, Fumihiko Sakai

Department of Medicine (Neurology), Kitasato University School of Medicine

Objective: We investigated to see if the different concentration of KCl influences the wave of cerebral blood flow and direct current (DC) potential of cortically spreading depression (CSD).

Materials and Methods: Six male Sprague-Dawley rats weighing 350-400 g were used. A laser-Doppler probe and platinum electrode was placed on the left brain through bone fenestration for measuring cerebral blood flow (CBF) and DC potential.

Results: The peak amplitude of CBF and DC potential was not changed by different concentrations of KCl solution ranging from 0.001 to 0.1 mol. The CSD wave with changes in CBF and DC potential certainly occurred clearly after placing KCl of 1.0 mol.

Conclusions: We consider that in this rat model, the induction of CSD can be produced by dropping KCl at a concentration of 1.0 mol on the cortical surface.

Key words: cortical spreading depression, KCl solution, laser-Doppler, concentration-dependent

Abbreviations: CSD, cortical spreading depression; CBF, cerebral blood flow; DC, direct current

Introduction

Spreading depression in the gray matter (cortical spreading depression, CSD)¹ is thought to be a neuronal mechanism underlying migraine aura.² CSD is a depolarization wave characterized by a transient negative direct current (DC) shift that propagates slowly from a focus across the hemisphere. In animal experiments, the cerebral blood flow (CBF) rises transiently with CSD, and afterwards CBF decreases for several hours.³ In the present study, we investigated whether CSD induced by KCl solution is concentration-dependent or not and evaluated the appropriate concentration of KCl solution to induce CSD.

Materials and Methods

Six male Sprague-Dawley rats (Oriental Yeast Co., Ltd., Tokyo) weighing 350-400 g were used. Rats were kept under standard laboratory conditions, with tap water and regular rat chow available ad libitum, and lights were maintained on a 12:12-hour light-dark cycle. After anesthetizing each rat by administering α -chloralose

(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka) and urethane intraperitoneally (Showa Chemical Industry, Co., Ltd., Tokyo), a tracheostomy was performed for controlled ventilation (Shinano Mfg. Co., Ltd., Tokyo). After catheterizing the right femoral artery, the heart rate and systolic arterial pressure were measured via a pressure transducer (NEC San-ei Instruments, Ltd., Tokyo). Blood gases were sampled from the same root, and CO₂ was kept within the range of 34 \pm 1.0 torr by measuring femoral artery gases (ABL 505, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Rectal temperature was adjusted to 37°C using a warmer (A.S. One Co., Ltd., Osaka). A laser-Doppler probe (ALF-21N, Advance, Tokyo) was placed on the cerebral cortex through the left bone fenestration at 2 mm posterior and 2 mm left of the bregma to measure CBF. A coated platinum electrode with chloroplatinic acid (MT Giken Seisakusho Co., Ltd., Tokyo) was placed through the left bone fenestration at 2 mm posterior and 4 mm left of the bregma to measure the DC potential. One bone fenestration was opened at 7 mm posterior and 3 mm left of the bregma to drop KCl (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka) solution. Indifferent electrode (Ag/AgCl) was placed on the

Received 13 December 2007, accepted 10 January 2008

Correspondence to: Junko Yonekura, Kitasato University Graduate School of Medicine, Department of Medicine (Neurology)

1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan

E-mail: yonekura@med.kitasato-u.ac.jp

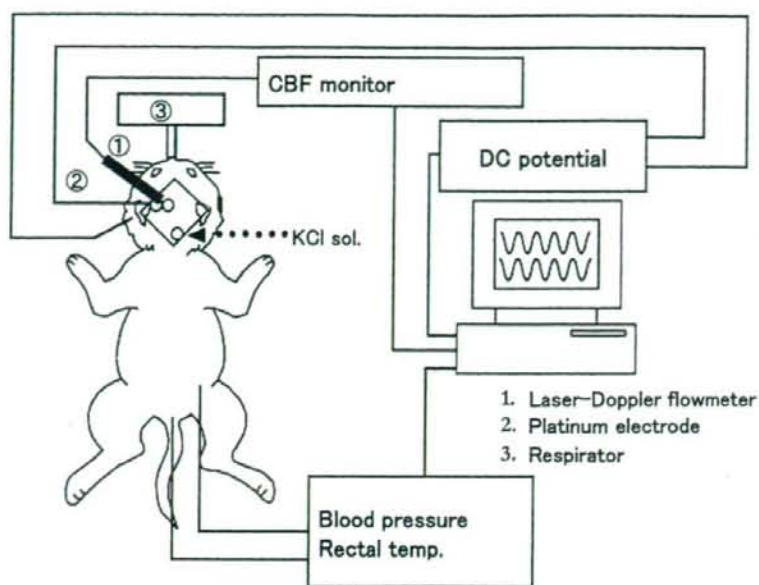


Figure 1. Experimental setup for the induction of cortical spreading depression using a Sprague-Dawley rat. A laser-Doppler flow probe was placed on the surface of the brain (window 1). A coated platinum electrode with chloroplatinic acid was placed on window 2 to measure the direct current potential. Also, one cranial window was opened to drop KCL solution on the left side.

temporal muscle. All data were continuously monitored by the PowerLab Systems (ADInstruments, Ltd., Dunedin, New Zealand) (Figure 1).

All procedures were done in accordance with the Japanese Physiological Society's guidelines for animal care. This study was approved by the principles of morality in animal experiments of Kitasato University School of Medicine.

Electrical stimulation by KCl

KCl solution was dropped through a bone fenestration, and the concentrations of KCl were increased gradually from 0.001 to 1.0 mol with the volume of $3 \mu\text{l}$. We continuously measured CBF and DC potential (Figure 2).

Data analysis

The change in CBF before and after placement of the KCl solution was evaluated as an increase or a decrease in CBF. The amplitude of the DC potential was also evaluated similarly. Results were expressed as averages (SEM). Statistic analysis was carried out by one-way ANOVA followed by the Bonferroni test.

Experiment protocol

KCl solution

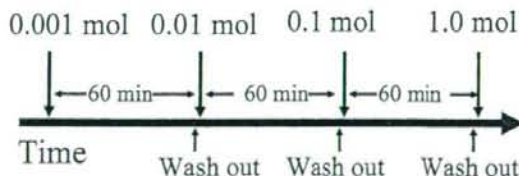


Figure 2. This figure as shown, the concentration of KCl solution was gradually increased from 0.001 to 1.0 mol.

Results

The peak amplitude of CBF and DC potential did not change in spite of the change in the concentration of the KCl solution from 0.001 to 0.1 mol. Therefore, CSD did not occur with this concentration of KCl. However, a CSD wave of CBF and DC potential clearly occurred after dropping KCl at a concentration of 1.0 mol (Figure 3). At this time, the average peak amplitude of CBF was increased by an average of 100.10% (SEM 24.83%), and the average amplitude of DC potential was increased by an average of 18.13 mV (SEM 11.21 mV).

Cortical spreading depression induced by KCl in rats

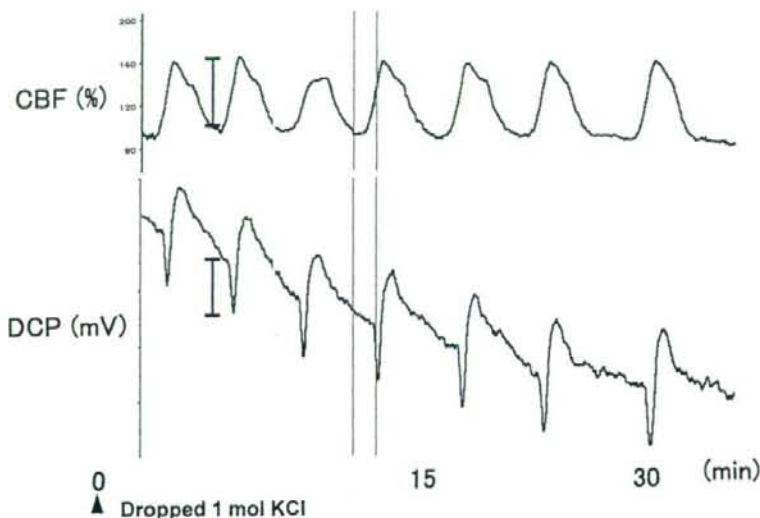


Figure 3. The actual recording of cerebral blood flow (CBF) responses (upper wave) and DC deflections (bottom wave) after dropping KCl solution at a concentration of 1.0 mol. The CSD wave of CBF and DC potential clearly occurred. As shown in the enlarged image of one wave, the percentage of change of CBF and DC potential was evaluated after dropping KCl solution at a concentration of 1.0 mol. We analyzed the percentage of change of CBF and DC potential before and after dropping the KCl solution on the cerebral surface. There was no induction of CSD at concentrations of KCl solution from 0.001 to 0.1 mol.

Discussion

The amplitude of CBF and DC potential did not change in spite of changing the KCl concentration over the range of 0.001-0.1 mol. Grafstein postulated that the release of K^+ from neurons may play a role in the initiation of CSD.⁴ CSD is usually recognized by its large interstitial potassium concentration change.² The spreading mechanism of CSD has been proposed and likely involves reaction-diffusion processes, e.g., elevated potassium and/or glutamate have been suggested to be involved in CSD initiation and propagation.⁵

As shown in Figure 3, the wave of the DC potential started with a negative shift that gradually returns to the previous level after an overshoot. Similarly, the change in CBF started with a positive shift that gradually returns to the previous level after an overshoot.

According to a past report about regenerative processes in CSD, increased extracellular K^+ leads to an increase in the Na^+/K^+ of ATPase activity and to glial depolarization.⁴ The 1.0 mol KCl was adequate to increase extracellular K^+ on the cortical cells inducing CSD in all the rats.

There are only a few reports that conducted a similar study that would explain our present results. According to Yavich et al.,⁶ local application of 3 M KCl on the

dura initiated CSD in the cortex. It was found that CSD modulated evoked dopamine release in subcortical structures at the same time when the wave of depression of cortical activity reached reciprocally connected subcortical areas. We concluded that KCl solution at lower concentrations to 0.1 mol partially depolarized the cortex cell membrane, and that a concentration of 1.0 mol KCl solution spontaneously produced a depolarization when K^+ increases in the extracellular space above the threshold.

We evaluated the concentration-dependence of CSD to the changing concentrations of KCl. We have shown that in this rat model, the induction of CSD can be produced by KCl at a concentration of 1.0 mol dropped on the cortical surface.

References

1. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.
2. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.
3. Lauritzen M, Jorgensen MB, Diemer NH, et al. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 1982;12:469-74.

4. **Grafstein B.** Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1956;19:154-71.
5. **Obrenovitch TP, Zilkha E, Urenjak J.** Evidence against high extracellular glutamate promoting the elicitation of spreading depression by potassium. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:923-31.
6. **Yavich L, Ylinen A.** Spreading depression in the cortex differently modulates dopamine release in rat mesolimbic and nigrostriatal terminal fields. *Exp Neurol* 2005;196:47-53.

Plasma orexin-A levels in patients with migraine

Junko Yonekura, Junichi Hamada, Naomi Kanazawa, Fumihiko Sakai

Department of Medicine (Neurology), Kitasato University School of Medicine

Objective: The aim of the study is to measure plasma orexin (OX)-A in patients with migraine and to evaluate hypothalamic function in these patients. There is no previous report on the measurement of plasma levels of OX-A in patients with migraine.

Materials and Methods: The subjects were 20 patients with migraine (median age, = 37.2 years; range, 23-67). Ten healthy volunteer subjects were also studied as normal controls. All the patients had been free of migraine attacks and had not taken any medicine for at least 7 days prior to the blood sampling. We measured plasma OX-A levels by radioimmunoassay.

Results: The plasma OX-A level of patients with migraine was 6.7 ± 2.3 pg/ml (N = 20). It was significantly lower ($P < 0.05$) than that of the control group (8.5 ± 1.2 pg/ml, N = 10).

Conclusions: Our study revealed that the level of plasma OX-A, which is synthesized in the hypothalamus, is significantly lower in patients with migraine compared with the control subjects. This is the first report in the literature revealing plasma OX-A levels are low in patients with migraine.

Key words: orexin/hypocretin, migraine, plasma, hypothalamus

Abbreviations: OX, orexin; PAG, periaqueductal gray; TFA, trifluoroacetic acid; HPLC, high-performance liquid chromatography

Introduction

Migraine attacks can be induced by excessive sleep or sleeplessness,¹ and sleep often provides patients suffering migraine attacks with relief.² However, we do not have adequate information regarding the relationship between sleep and the mechanism of migraine.³ Considering these findings, we focused on the role of the hypothalamus which may act on the pathophysiology of migraine through the regulation of the sleep-wake cycle.

Orexin (OX)-A and -B (hypocretin-1 and -2) are recently discovered neuropeptides processed from a common precursor, preproorexin.⁴ OX-containing cells are located exclusively in the posterolateral hypothalamus with widespread projections to the entire neuroaxis.⁴ The functional relevance of the OX system has been reported to be most strongly linked to the central nervous system controlling sleep/wake states. In fact, the loss of OX neurons in rodents leads to a narcolepsy-like phenotype.⁵ In addition, it was discovered that human narcolepsy is associated with decreased OX levels in the brain and

cerebrospinal fluid.⁶

However, there have been only a few studies of plasma OX-A levels in other human diseases.⁷ OX-A has been shown to cross the blood-brain barrier rapidly by simple diffusion.⁷ Therefore, circulating plasma OX-A could originate from the hypothalamus, and plasma OX-A levels can reflect the production of OX-A in the hypothalamus. Thus, the measurement of plasma OX-A may be useful to estimate hypothalamic function in patients with migraine. To date, there has been no report in the literature on the measurement of plasma OX-A levels in patients with migraine compared with healthy controls.

Materials and Methods

Subjects

The 2004 diagnostic criteria by the International Headache Society (ICHD-II)⁸ for the diagnosis of migraine was used in this study.

The subjects were 20 patients with migraine, including 9 patients with migraine with aura and 11 patients with

Received 12 December 2007, accepted 10 January 2008

Correspondence to: Junko Yonekura, Kitasato University Graduate School of Medicine, Department of Medicine (Neurology)

1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan

E-mail: yonekura@med.kitasato-u.ac.jp

migraine without aura (median age, 37.2 yrs; range, 23-67; male:female, 7:13), who visited our outpatient clinic. None of the patients showed evidence of any other neurologic diseases or eating disorders. Each patient had been free of migraine attacks and did not take any medicine for at least 7 days prior to collecting the blood samples. Ten healthy (headache-free) volunteer subjects were the normal control subjects (median age, 28.6 yrs; range, 21-42; male:female, 6:4).

The ethical committee of the Kitasato University School of Medicine reviewed the study protocol and approved this study. All the patients and control subjects were informed of the study and gave written informed consent.

Sample collection

The patients and the control subjects were instructed not to eat after 9:00 PM the day before the examination. On the day of the examination, the patients were kept resting in a supine position in a quiet room for 30 minutes. Subsequently, a blood sample was collected from a forearm vein of each subject between 8:00 AM and 10:00 AM. Blood was collected in vacutainer blood collection tubes containing ethylenediamine-tetraacetic acid, Trasylol (500 kallikrein inhibitor units/ml blood) in the vacutainer tubes. The blood was centrifuged at 1,000 rpm at 4°C for 10 minutes, and the supernatant plasma was aliquoted and stored at -80°C until analyzed.

Extraction of peptides from plasma

Plasma was acidified with an equal amount of buffer A {1% trifluoroacetic acid (TFA, high-performance liquid chromatography [HPLC] grade) in H₂O}, and was mixed by centrifuge at 17,000 × g for 20 minutes at 4°C. The acidified plasma solution was purified by Waters Sep-Pack C18 column (Waters Associates, Milford, MA, USA) and equilibrated by washing with buffer A (3 ml, 3 times). Subsequently, the eluent containing the peptide was slowly collected into a polystyrene tube with buffer B (1% TFA, HPLC grade, 60% acetonitrile, in H₂O) (3 ml, once). The eluent containing the peptide was evaporated in a centrifugal concentrator. We measured the plasma OX-A levels using a commercially available antibody (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) by radioimmunoassay.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using one-way ANOVA (Bonferroni correction). Data are shown as means ± SEM.

Results

The plasma OX-A level of patients with migraine was 6.7 ± 2.3 pg/ml (N = 20). It was significantly lower ($P < 0.05$) than that of the control group (8.5 ± 1.2 pg/ml, N = 10) (Figure 1).

The plasma OX-A level of migraine with aura (5.5

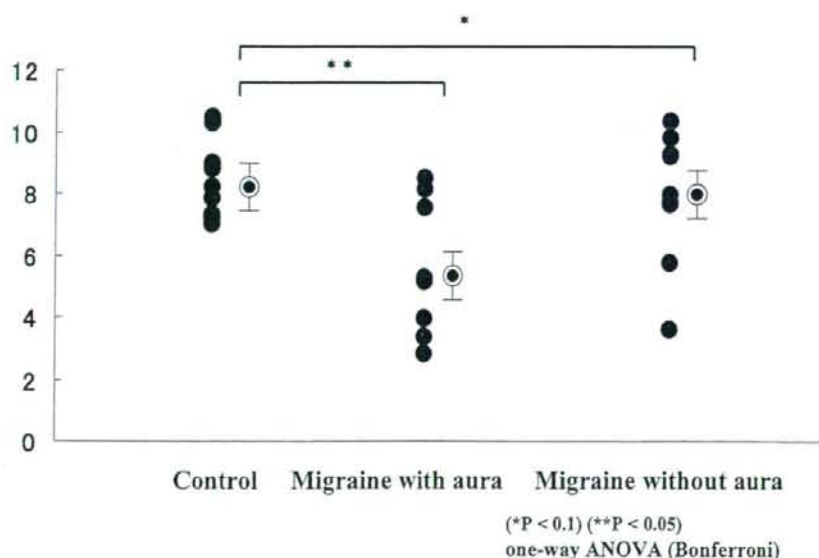


Figure 1. Plasma concentration of orexin (OX)-A in 10 control subjects, 9 patients with migraine with aura, and 11 patients with migraine without aura. Data are shown as means ± SEM.

± 2.1 pg/ml) was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The plasma OX-A level of the migraine without aura, 8.0 ± 2.0 pg/ml, there was a tendency that this was lower than the control ($P < 0.1$). There was no difference in age and gender.

Discussion

These results revealed that the level of plasma OX-A in patients with migraine was significantly lower than that in the control subjects. This is the first study that measured plasma OX-A levels in patients with migraine. There are only a few researchers who have reported having measured plasma OX-A levels in patients with narcolepsy.⁹

The origin of plasma OX has not been elucidated because of the technical difficulty involved in measuring plasma OX-A levels by radioimmunoassay. Our results indicate that the OX concentration is low in patients with migraine. OX cells exist in the hypothalamus.⁴ And there is no evidence that the existence of OX cells was shown outside the hypothalamus, as suggested by Higuchi et al. in a report regarding the measurement of plasma OX-A in patients with narcolepsy,⁹ we suggest that plasma OX-A is synthesized in the hypothalamus. These results suggest that low levels of plasma OX-A come from the brain and indicate hypofunction of the hypothalamus during headache-free periods.

From the hypothalamus, orexinergic nerve fibers spread to several nuclei, such as to the raphe nuclei,¹⁰ the locus caeruleus,⁴ the ventral tegmental area,¹¹ the laterodorsal tegmental nucleus,¹² and the periaqueductal gray (PAG) area.¹⁰ Notably, the orexinergic nerve spread to the PAG,¹² and OX-A microinjection into the PAG activated the PAG.¹³ Considering the pathophysiologic mechanism of migraine, iron homeostasis in the PAG was selectively impaired in the episodic migraine group and the role of the PAG, which is a possible "generator" of migraine attacks, may lose appropriate control of the trigeminovascular nociceptive system.¹⁴ From the results of the present study, low plasma OX-A indicates the dysfunctional hypothalamus in migraine patients even during headache-free periods. These findings indicate that a hypofunction of OX-A may play a role in affecting the PAG and that the PAG may produce severe pain and migraine. Reduction of OX during headache-free periods indicates that there is a condition that facilitates the production of headache in patients who suffer migraine.

Considering the plasma OX-A level of migraine with

aura was a significantly lower than that of the control group, the OX-A may have some role in the mechanism of aura. Meanwhile, there was a tendency that the plasma OX-A level of the migraine without aura was lower. The low level of OX-A may influence the common pathomechanism in migraine.

The present study revealed that the level of plasma OX-A, which is synthesized in the hypothalamus, is significantly lower in patients with migraine compared with the control. This is the first report that directs measurement of plasma OX-A in patients with migraine. These results suggest that migraine patients could have a hypothalamic dysfunction and that OX may play a role in the pathophysiological mechanism of migraine.

References

1. Barbanti P, Fabbrini G, Aurilia C, et al. A case-control study on excessive daytime sleepiness in episodic migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1115-9.
2. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia* 1999;19(Suppl 25):57-9.
3. Jennum P, Jensen R. Sleep and headache. *Sleep Med Rev* 2002;6:471-9.
4. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999;827:243-60.
5. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
6. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-7.
7. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:219-23.
8. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
9. Higuchi S, Usui A, Murasaki M, et al. Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett* 2002;318:61-4.
10. Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 2002;111:379-87.
11. Burlet S, Tyler CJ, Leonard CS. Direct and indirect excitation of laterodorsal tegmental neurons by Hypocretin/Orexin peptides: implications for wakefulness and narcolepsy. *J Neurosci* 2002;22:2862-72.

12. **Uschakov A, Gong H, McGinty D, et al.** Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience* 2007;150:104-20.
13. **Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM.** Muscle tone facilitation and inhibition after orexin-A (hypocretin-1) microinjections into the medial medulla. *J Neurophysiol* 2002;87:2480-9.
14. **Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al.** Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-37.

2. 片頭痛様回転性めまい

北里大学神経内科学准教授 濱田潤一

key words migraine, vertigo, migrainous vertigo, vestibular migraine, triptan

要旨

片頭痛とめまいについては、合併が多く認められることは以前より疫学的に指摘されてきた。最近、発作性の回転性めまいに片頭痛の特有の頭痛や随伴症状を認める状態につき、片頭痛様回転性めまいとして、1つの疾患群として扱うべきとする概念が提唱されている。回転性めまいが診断上の重要な特徴であることから、脳底型片頭痛や小児期の小児良性発作性めまいとの異同が問題となる。病態生理を考察すると前庭神経系と片頭痛発症に關与する脳幹内の諸神経核が、密接な連絡を有することが明らかにされており、めまいと片頭痛の発症に共通する基盤があることが推測されている。治療も片頭痛で効果を有する薬剤の有効性が知られつつある。今後、片頭痛様回転性めまいの概念を確実なものか否かを明らかにするために正確な診断基準を確立して、さらに治療上のエビデンスが集積されることが期待される。

動向

片頭痛とめまい（回転性・非回転性めまいのどちらも）が、臨床的に何らかの関連を有する可能性は、19世紀から文献内に散見される。しかし、その因果関係や、病態との関連については正確な検討がなされていなかった。最近改訂された、国

際頭痛学会の分類¹⁾には、めまいとの関連が正確に記載されているものとして脳底型片頭痛と小児良性発作性めまいが含まれている。しかし、最近になりこれらの診断基準には完全には当てはまらないが、片頭痛の患者のうちで特徴的な回転性めまいを頻回に発作的に認める例が多数存在することが明らかにされ、臨床的にもよく経験される場所である。1999年、Dieterichら²⁾は、90例の発作性めまいを呈した片頭痛患者に関してretrospectiveに調査を行った。これによると、国際頭痛学会の診断基準の脳底型片頭痛の条件を満たしていなかったことを基盤に、病歴や薬剤の効果、検査所見によりMénière病、一過性脳虚血発作、その他の発作性の前庭神経障害を除外して、以下のような特徴をみいだした。すなわち

- (1) いずれの年齢層にも出現するが、40代の男性あるいは30～50代の女性に認めやすい。
 - (2) 回転性あるいは揺り動かすようなめまいが数秒から数時間続く（それ以上はまれ）が、数分から数時間が多い。
 - (3) 約3割は、めまいの出現時に頭痛を伴わない。
- これらのことから脳底型片頭痛とは異なる状態が存在することが推測される。後にこれらの患者に対して片頭痛と密接に関連するめまいという意味を含めて、片頭痛様回転性めまい migrainous

vertigo (MV)あるいは前庭性片頭痛 vestibular migraineという名称を与えて、包括的にとらえるべきであるということが提唱されている³⁾。

しかし、これが1つの独立したentityとして認められるか否かについては議論が多く、国際頭痛学会の分類では片頭痛のsubtypeとしても記載されていない。本稿ではMVとして新しく提唱されている臨床的な概念について概説したい。MVについては上記のようなvestibular migraineの他にmigraine-associated vertigo, migraine-associated dizziness, migraine-related vestibulopathy, migraine-related vertigo, vertigo related migraine, dizziness related migraine, benign recurrent vertigoなどの用語が同じような症候を有する患者に対してさまざまな文献で使用されており、ときには脳底型片頭痛の診断基準を適用しようとする脳底型片頭痛とは診断できないために、不全型の脳底型片頭痛や古い文献では脳底型片頭痛の中に包括して扱われている場合さえある。しかし、本稿では特別な場合を除いてはMVを使用する。

A. 疫学からみためまいと片頭痛

片頭痛は疫学的にめまいあるいはめまい感を合併しやすいことが知られている^{4,5)}。また、大人の片頭痛患者で認める再発性の回転性めまいのなかではMVは良性発作性めまいについて頻度が高いことが推測される⁶⁾。

この片頭痛と回転性めまいとの間に何らかの関連がある可能性が、疫学的な報告からも推測されている。すなわちMVは、めまいを診療している専門クリニックにおいて全患者数の6~7%を占めることが報告されている³⁾。また、片頭痛専門のクリニックでは、MVは患者の9%に認められるとされるが、さらに動揺性めまいを含むめまいを片頭痛患者に認める率は70%を超えるとされ、

その原因としてはMVだけではなく他にさまざまな疾患を合併していることも多いことが明らかにされており、この点は注意を要する⁷⁾。

また、めまいを起こす代表的な疾患であるMénière病と片頭痛との関連についても検討がなされており、Ménière病の患者では前兆の有無を問わず、片頭痛の生涯有病率が高いことが示されている⁸⁾。またMénière病の発作時に、本来の症状に加えて片頭痛によると考えられる症状を認めることも多く、両疾患の病態に何らかの関連を有することが示唆されている⁸⁾。

さらに、それぞれ約300例の片頭痛患者とコントロールで、めまいについて調査した報告⁹⁾では、片頭痛の51.7%で動揺性あるいは回転性のめまいを有しており、コントロールの31.5%に比べて有意に頻度が高かった。また、片頭痛でめまいを認めた患者の23.2%がNeuhauserらの診断基準³⁾を満たすMVと診断されたという。また前兆のある片頭痛では、有意に片頭痛発作にめまいを合併する率が高かったという。これも片頭痛とめまいが関連して存在する可能性を示唆したうえで、MVというentityを考慮する必要があることを示す成績と考えられる。

MVの生涯有病率は、0.98% (95%CI 0.70~1.37)で、12カ月の有病率は0.89% (95%CI 0.70~1.27)と報告されている¹⁰⁾。これらの率を考えると、MVは特殊な病態ではなく、むしろよく遭遇することがある状態であると考えられる。また男女比をみると、1.5~5.1倍の頻度で女性に多い³⁾。また幼年から老年に至るまでの年齢でも認められるが、30~50歳代に頻度が高い。

B. 片頭痛様回転性めまいと遺伝

再発性のめまいに関しては、原因となる遺伝子を明らかにすることでvestibulopathyとepisodic ataxiaやMénière病と明確に区別しようとする研

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。