

(Burstein R, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurology* 2000; 47: 614-624 をもとに作図)

図1 片頭痛におけるアロディニアのメカニズム

と考えられている (図1)。

症状別では頭髪・頭皮の過敏 (50%)、額・顔の皮膚過敏 (37%)、手指の過敏 (28%) が証明され、光過敏 (87%)、音過敏 (83%)、嗅覚過敏 (50%) が注目されている。片頭痛患者が示すアロディニアのなかには、顔に風が当たると痛い、メガネやイヤリングが不快、髪を結んでいるのがつらい、くしやブラシが痛くて使えないといったものがあり、これらは頭部アロディニアと呼ばれている。さらに脳の感作が進行すると、頭部だけではなく、手足のしびれやアクセサリーが不快になることもあり、これらは頭蓋外アロディニアに分類されている⁸⁾。アロディニアは、患者自身が訴えることは少ないため、丁寧な問診での聞き取りが必要である。

5. 片頭痛の誘因

片頭痛の誘因は、「肩こり」と回答した患者が最も多く72%であり、以下は「ストレス」(71%)、「不規則な睡眠」(58%)、「天候」(49%) などであった。「特にきっかけはない」と回答した患

者は6%であった。なお、女性患者の51%は頭痛の誘因として「月経」を挙げている⁹⁾。日常の鍼灸臨床においても、片頭痛患者の共存症状として肩こりは最も重要な所見の1つであり、我々の外来においても片頭痛患者の82%が肩こりを訴えていた。これらのことから、安易に「肩こり+頭痛=緊張型頭痛」と結びつけやすいことが問題となっていることから、ICHD-IIに従った詳細な問診によって鑑別し、患者にとって最良の医療が受けられることをまずは考えるべきである。

6. 片頭痛と肩こりの関係

片頭痛と頸や肩のこりの関係について、68%の患者が「普段から肩や頰がこるほうである」、19%が「頭痛のとき、またはその前後に肩や頰がこることが多い」と回答し、87%が何らかの時期に肩や頰のこりを訴え、「あまり肩や頰がこることはない」患者は13%であった。「頭痛のとき、またはその前後に肩や頰がこることが多い」患者では、84%が「頭痛が起こりそうな

とき]、45%が「頭痛が始まってから」、29%が「頭痛がピークの時」、5%が「頭痛がおさまりにかけているとき」であった。「普段から肩や頰がこるほうである」患者では、普段の肩こりと頭痛時の肩こりの違いは、55%の患者が「頭痛のときの方がひどい」、18%が「明らかな違いはないが、なんとなく違う」、2%が「こる部分が変わる」といった訴えがアンケート¹⁰⁾により明らかにされている。

7. 鍼治療方針と方法

片頭痛の病態は三叉神経血管説が有力視され、その発作の引き金として、視床・視床下部などの疼痛感受部位にmigraine generator (片頭痛発生器)が存在する可能性が脳画像の所見より明らかにされつつある¹¹⁾。一方で皮質拡延性抑制(cortical spreading depression:CSD)¹²⁾も近年再注目されている。CSDは主に前兆の閃輝暗点を説明したモデルではあるが、前兆のない片頭痛患者でも起こっており、CSDの程度により前兆の有無が決定するとの考えもある。近年、大脳皮質のアストロサイト(中枢神経系に存在するグリア細胞の1つ)の閾値も注目されている。

以上のことから当科における片頭痛患者に対する鍼治療の考え方はまず、主に片頭痛の非発作期に、頭痛の予防を目的とする。三叉神経とその支配領域である顔面部は脊髄路核を介して、上位頸神経と密接な関係があることから、顔面部や頰肩部の圧痛や緊張の所見を基に治療部位を選択する。そして、高位中枢の機能異常(下降性抑制系の機能異常、アストロサイトの閾値低下など)の正常化と先に示した通り、肩こりが高頻度に共存することから、誘因と考えられる肩こりに対し、その症状の再現性のある後頸

部や肩甲上部の筋群の圧痛点を鍼治療部位として選択する。

一方、片頭痛の予兆として、アロディニアなどが疑われる患者においては、上下肢の反応点を触診し治療を加えることもある。頭部を流注する経絡は足の陽経3経であり、その反応点に留意している。さらに頭痛日数が多い慢性片頭痛患者は、睡眠障害を合併し、脊柱起立筋部が過緊張していることも報告されており、我々の慢性片頭痛患者の共存症状としても睡眠障害を訴える患者は高頻度であり、背部の起立筋が過緊張していることを多くの患者で観察できるため、背部の起立筋を治療部位として選択している。

また、片頭痛患者の発作予防を目的とした鍼治療で最も重要なのは刺激量と考えている。我々は特に肩こり、頰肩部や顔面部の圧痛に注目しており、予兆期などの訴えでいつもと違う肩こりなどを訴えた場合や、いつもより圧痛が強いと感じた場合は、高位中枢の感作が始まっていることが推測されることから、治療は弱刺激で行い、通電はほとんど行わない。片頭痛発作中に来院することはほとんどないが、発作中は逆に側頭部などに高頻度の鍼通電刺激や雀啄術などの強刺激を行うこともある¹³⁾。主な鍼治療部位を示すので参考にされたい(図2・図3)。

8. 症例提示

【患者】

30代、女性、事務職。

【現病歴】

18歳で前兆のある片頭痛と診断され、年に数回の頻度で頭痛が出現していたが、結婚後、仕事やなかなか妊娠できないことなどのストレスにより、結婚3年目から週に2回の頻度で発作

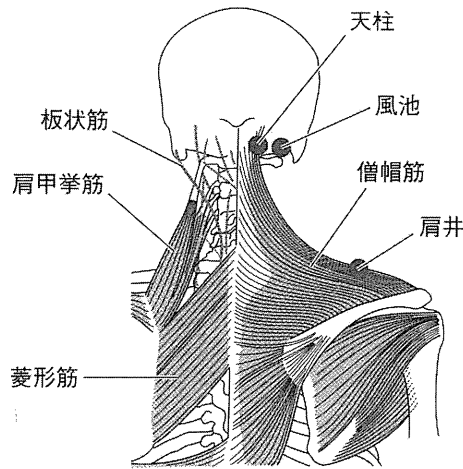


図2 鍼治療部位（頸肩部）

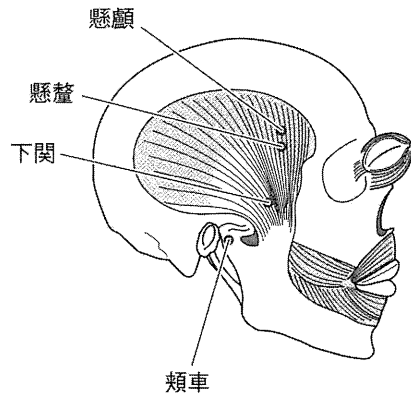


図3 鍼治療部位（顔面部）

が出現するようになった。1年間、近医にてトリプタンで経過観察していたが、主治医より頭痛の専門医の受診を勧められ、本学総合医療センター神経内科の頭痛専門医を受診し、前兆のある片頭痛と診断された。予防薬物を勧められるも、妊娠希望のため片頭痛発作の予防を目的に非薬物療法である鍼治療目的で当科に紹介された。

【頭痛について】

前兆：右上下肢の痺れ

予兆：生あくび、頸の締めつけ感、光過敏、右
下腿外側の違和感

誘因：肩こり

随伴症状：肩こり、眼痛、腰痛、悪心

部位：主に右側頭部

性状：拍動性

日常生活：階段昇降などで悪化。横になると楽。

【他覚所見】

血圧98/54mmHg、脈拍66回（整）。上下肢の神経学所見は正常。筋の圧痛と緊張は側頭筋、咬筋、僧帽筋、頭半棘筋、胸鎖乳突筋、板状筋、右腓骨筋。

【評価】

頭痛ダイアリー、中等度以上の頭痛のVAS、

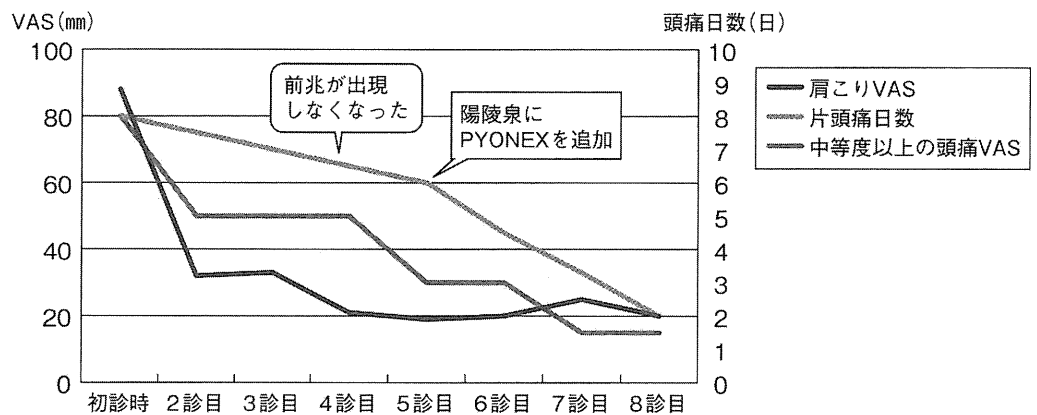


図4 治療の経過

肩こりのVAS。

【鍼治療方法】

鍼治療方針は、共存症状である肩こりの緩和と下降性抑制系の賦活を期待し、頸肩部の筋緊張や圧痛部位に週1回の頻度で鍼治療を行った。

鍼治療部位は、天中、風池、肩井、懸顛、懸釐、眼窩上切痕部、下関、頬車に置鍼を10分間行い、5診目以降は予兆時に一番気になるアロディニアと考えられた下腿外側部の反応点である陽稜泉へ、セイリン社製 PYONEX 0.9mm (円皮鍼) を追加した。

【経過】(図4)

《2診目》初診時の肩こりのVASは88mmと高度であったが、鍼治療2診目には肩こりはVAS32mmと軽減した。中等度以上の頭痛は1度出現したが、頭痛の程度は50mmになっており、前兆も出現しなかった。

《5診目》肩こりのVASは19mmと改善し、前兆も出現せず、動作で悪化する頭痛(片頭痛発作)のVASは30mmまで低下した。しかし、頭痛発作日数は鍼治療前8日/4週間から6日/4週間の改善に留まった。そこで再度診察すると予兆で出現するアロディニアと考えられる右下腿部の腓骨筋上で最も反応が認められた。陽稜泉が知覚過敏部位であることから、弱刺激で持続的に治療可能な円皮鍼を追加した。

《6診目》肩こりのVASは20mmと変化なかったが、頭痛は出現しなかった。

《8診目》肩こりのVASは大きな変化は認められなかった。鍼治療前、頭痛日数は8日/4週間であったが、鍼治療を4週間継続することで6日/4週間と減少し、さらに円皮鍼を加えた後は2日/4週間と著明に改善し、前兆もなく、頭痛の程度も軽減した。また、慢性頭痛のガイドラインにある、予防療法のゴールとして発作日

数目標の2日に到達した。

【考察】

片頭痛に対する予防薬や急性期のトリプタンが普及し、近年、皮下注射が登場するなど、厳密な服薬のタイミングの指導によりトリプタンが適応となる症例が増えていきている。しかし、いまだ30%程度の患者には薬物の期待すべき効果が得られていないと報告されており、妊娠中や授乳中患者では抗てんかん薬、カルシウム拮抗薬は禁忌であり他の薬物慮法は経験的投与とされている。今回我々は、妊娠希望があり予防薬や急性期薬物を希望しない患者に対し鍼治療を行った。頭痛日数が減少し、鍼治療継続24週後も頭痛発作は4週間に2回未満と安定し、その後無事に妊娠され、経過も良好である患者を経験した。

片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果は、先行研究により、標準的な予防薬物と比較しても差はなく(同等な効果)副作用も少ないことが明らかにされているが、シャム鍼または偽鍼と比較すると効果に差がなく、鍼の作用機序はプラセボ効果が有力視されている¹²⁾。しかし、こうした研究ではシャム鍼は、生理学的な非活性化が行われておらず、皮膚刺激と筋刺激を比較している可能性も指摘されている。また、我々は片頭痛患者に対する鍼治療効果を分析した結果、鍼通電療法よりも置鍼術の割合が多く、他の疼痛性疾患と比較しても弱い刺激でも十分効果が得られることを経験しており、先に述べた海外の報告と同様な結果とも考えることができる。実際には個々の患者の状態や頭痛のフェイズより、刺激量を使い分けることが重要であり、非発作期なのか、予兆期なのか、前兆期なのか、発作期なのか、詳細な問診や顔面部および後頸部の圧痛や緊張所見より見極めることが必要不

可欠である。

今回の症例では、誘因となる肩こりを改善することや、片頭痛の病態として有力視される三叉神経血管への効果を出すことを試みた。近年、migraine generatorが研究され、脳幹の縫線核、青斑核、中脳水道中心灰白質、視床、視床下部がその部位として議論されている。今回、後頸部や肩甲上部、顔面部に鍼治療を行った結果、これらの刺激が上位頸神経や三叉神経を介し、脳幹にある三叉神経核を経て、視床や視床下部、中脳水道中心灰白質等へ何らかの影響を及ぼし、前兆や頭痛日数の軽減に寄与した。さらに、東洋医学的理論に基づき選穴した下肢の刺激がより、同部位へ入力され、片頭痛発作予防に寄与したことが推測された。このことは、古典の『黄帝内経靈樞』官鍼篇における「上病下取」、つまり「病上にあれば下にとる」という遠導刺の考え方通り、足の少陽胆経の流注の陽陵泉に反応点が出現し、こうした経穴への刺激が、頭痛の改善に寄与し古典の記載を一部裏付けた可能性も考えられる。

9. まとめ

片頭痛患者は健康寿命を平均2～3年縮めるとも言われ、特に前兆のある片頭痛では脳血管障害のリスクが高く、小脳病変が多いことが明らかとなっている。我々は非侵襲的に反復検査も可能である造影剤を使用しないArterial Spin Labeling (ASL) MRIで片頭痛患者と健康成人の鍼刺激が脳血流に及ぼす影響について検討した。その結果、後頭葉や小脳は健康成人より、ベースラインで高く鍼刺激を行うと、健康成人と比較して高かった後頭葉や小脳の脳血流が減少するという知見を得ている。こうした結果から鍼治療により片頭痛を予防することで、健康

寿命を延長させ、さらに脳血管障害のリスクも減少させることができれば、片頭痛患者に対し益することが大きいと考えられる。そのためには今後さらなる良い研究デザインで実施された臨床研究が必要不可欠である。

また、片頭痛患者の多くは女性であり、妊娠可能年齢なことから薬物療法を望まない患者も多く存在することが推測され、非薬物療法である鍼治療に対する期待は大きいものとする。

報告：菊池友和

【参考文献】

- 1) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 1997; 17: 15-22
- 2) 坂井文彦. 頭痛の疫学と医療経済学. 神経研究の進歩 2002; 46: 343-9
- 3) Hu XH, et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Arch Intern Med 1999; 159: 813-8
- 4) 日本頭痛学会. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院. 2006. p.1-227.
- 5) Headache Classification Committee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl.). 1-160
- 6) 日本頭痛学会 (新国際分類普及委員会), 厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳. 国際頭痛分類第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004; 31: 1-188
- 7) 清水利彦, 鈴木則宏. 片頭痛病態研究の展開と新たな治療への展望. BRAIN and NERVE 神経研究の進歩 2012; 64(1): 59-64
- 8) Burstein R, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann. Neurol 2000; 47: 614-624
- 9) 五十嵐久佳. 女性特有の頭痛. 日本頭痛学会雑誌 2011; 38: 70-4
- 10) 竹島多賀夫, 五嵐久佳. 片頭痛症状の訴え方—肩こりと頭痛の部位, 性状—診断と治療. 2004; 92(6): 1075-1080
- 11) C. Weiller, A. May, V. Limmroth, et al. Diencephalic brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Medicine 1, 1995. p.658-660
- 12) 竹島多賀夫. 片頭痛におけるCortical Spreading Depression (CSD). 日本頭痛学会誌 2011; 38(1): 50-55
- 13) 山口智. 東洋医学的手法を用いた痛みの治療 鍼灸治療の応用—頭痛の鍼灸治療. ペインクリニック 2011; 32(4): 495-507

このレポートの意味すること

山口 智

本稿の執筆者・菊池友和は、すでにこのクリニカルレポート(3)を担当した。現在、当センターの専任の職員として、診療や研究・教育に従事している。主な研究テーマは、頭痛や脳血管障害などの神経疾患や腰痛などの運動器疾患であり、こうした分野の基礎・臨床研究を精力的に推進している。第12回国際頭痛学会や第37国際腰椎学会等の国際学会にもその成果を報告している。本年6月に開催された全日本鍼灸学会の国際シンポジウムにおいても頭痛の基礎研究について報告し、海外からも高い評価を受けた。

今回のテーマである頭痛は筆者のライフワークである。思い起こせば1981年のことである。この年は東北・上越新幹線が大宮からの営業を開始した年であった。当時本誌で鍼灸臨床レポートが連載されており、恩師芹澤勝助氏より2度目の執筆の要請があった。頭痛の鍼灸治療について投稿するようにとの依頼であり、ここから私の頭痛研究がスタートした。本誌に同年、「頭痛の実態と治療」、また翌年には「筋収縮性頭痛の臨床的考察」についてそれぞれ2編の論文を発表した。以後、頭痛の専門学会である日本頭痛学会（当時は頭痛研究会）をはじめ関係学会にその成果を報告してきた。

現在、我が国における頭痛の分類は、国際頭痛分類第2版 ICHD-II が多くの臨床家や研究者に活用されている。この分類のなかで一次性頭痛である片頭痛や緊張型頭痛は鍼灸治療の対象になりやすく、またその効果も期待できる。筆者は先に述べたように四半世紀にわたり一次性頭痛である片頭痛や緊張型頭痛に対する鍼灸治療の有効性や有用性、さらに鍼治療の作用機序について、本学の頭痛を専門とする神経内科の専門医と協同研究を実施し、伝統医療である鍼灸医療の科学化に着手してきた。

今回のテーマである片頭痛は、先に執筆者の菊池も述べているように、本邦における有病率は8.4%と極めて頻度が高くQOLが著しく障害されやすい。このことは非薬物療法である鍼灸治療に対する期待が大きいことを、昨年の本誌座談会や本年6月に開催された全日本鍼灸学会の国際シンポジウムにおいても多くの頭痛専門医が強調していた。当科における70症例を対象とした片頭痛の発作予防に対する鍼治療効果は、2カ月間の鍼治療により中等度以上の頭痛日数は著しく減少した。また、こうした頭痛日数の減少は頸肩部や咀嚼筋の圧痛の改善と正の相関を示し、鍼治療によりこうした筋群の過緊張緩和が片頭痛の発作予防に寄与していることを明らかにした。当科における片頭痛の発作予防に対する鍼灸治療方法は、片頭痛の発症機序に三叉神経が重要な役割を果たしていることから（三叉神経血管説）、三叉神経の支配領域である側頭筋部の頷厭・懸顛・懸釐・頭維、また同神経を目標とした眼窩上切痕部や下関や頬車を選択する。後頸部では、僧帽筋や頭半棘筋部の天柱・風池、胸鎖乳突筋や頭板状筋の停止部の完骨、肩甲上部では僧帽筋上部線維上の肩井、肩甲間部では各筋が交差する膏肓、また、側頸部の板状筋部や肩甲挙筋部、肩甲骨上角部（肩甲挙筋停止部）を治療部位として選択する。さらに頭部を流注する足の陽明胃経、足の太陽膀胱経、足の小陽胆経の膝より末梢の要穴を治療部位とする。今回の症例報告でも陽陵泉に円皮鍼を留置することにより、より頭痛日数が減少している。こうした機序は東洋医学における遠導刺の刺法によるものであるが、現代医学における神経生理学的にも十分説明できる刺法であり、臨床上極めて興味深いことである。

実験薬理学

実践治療薬

編集 公益社団法人 日本薬理学会

監修

名古屋大学大学院教授

赤池 昭紀

東京大学大学院教授

飯野 正光

大阪市立大学大学院教授

岩尾 洋

編集責任者

大正製薬株式会社

奥山 茂

田辺三菱製薬株式会社

斉藤 亜紀良

大正製薬株式会社

山田 久陽

2 片頭痛の最新のトピックス —薬物治療の問題点と今後望まれる薬剤—

(清水 利彦, 鈴木 則宏)

はじめに

片頭痛急性期治療に用いられるセロトニン5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストであるトリプタン系薬剤の登場は頭痛診療を画期的に進歩させた。トリプタン系薬剤は指摘されているような心血管に対する副作用も明らかでなく、安全で多くの片頭痛患者に奏効している。このようなトリプタン系薬剤であるが、残念ながら一部には有効性を示さない症例も認められておりトリプタン系薬剤以外の片頭痛治療薬も必要とされている。本稿では片頭痛の病態およびトリプタン系薬剤について概説するとともに今後の開発が望まれる薬剤について解説する。

1 片頭痛の病態

片頭痛の病態は①頭蓋血管の反応性の異常による血管説 (vascular theory)、②大脳皮質拡延性抑制 (CSD; cortical spreading depression) のような大脳の過剰興奮がまず始めに生ずるとする神経説および③三叉神経と脳血管周囲や硬膜血管周囲の神経原性炎症の関与を考える三叉神経血管説の3つの機序により説明されていた。これらの仮説のうち、はじめは、片頭痛の病態をもっともよく反映するものとして血管説が考えられていた。しかし最近では、中枢神経系の活性化により生じる二次的な血管反応性の変化をとともなう脳の疾患であるという見解が受け入れられるようになってきている。

1) 血管説 (vascular theory)

片頭痛の病態が血管から始まるとする説でWolffらにより唱えられた¹⁾。病態の中心を頭蓋内外の血管とし、前兆と拍動性の頭痛については生体内血管作動性物質に対する脳血管反応性の変化により生じるものと説明している。

2) 神経説 (neural theory または neuronal theory)

神経説はCSDのような神経細胞の活動性変化がまず片頭痛の1次的な要因として生ずるとする考え方である。CSDは1944年Leãoによりウサギの脳を用いた実験で報告された現象である²⁾。脳局所における神経細胞やグリア細胞に生ずる脱分極とその後15～30分の間、電気的活動が抑制された状態となる現象であり約2～3 mm/分の速さで周囲に伝播する。さらにCSDに伴い脳血流は一過性に上昇しその後数時間の血流低下を示すことが明らかに

されている。

一方、片頭痛患者の脳血流動態を測定すると拡張性乏血 (spreading oligemia) と呼ばれる後頭葉に始まり、約2~3 mm/分の速さで前方に拡大していく血流の低下が観察され、CSDとの類似性が指摘された³⁾。脳表における拡張性乏血の伝播が、血管の支配領域とは無関係であることから、拡張性乏血は大脳皮質神経細胞興奮性の変化を反映しているものと考えられた。このことは、片頭痛発作が単に反応性の血管拡張作用によるものではないことを示しており、片頭痛発生の機序として神経説が注目されるようになった。

3) 三叉神経血管説 (trigeminovascular theory)

硬膜血管や脳血管には三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し、頭蓋内の痛覚を中枢へ伝えている。また三叉神経節を実験的に刺激すると、これらの神経を介して逆行性に刺激が伝わり硬膜の血管拡張や神経原性炎症が生じる⁴⁾。三叉神経血管説は、血管反応性の異常に加え、このような三叉神経を介した神経原性炎症が関与し頭痛を起こしているとするもので、次に述べるような機序が考えられている。

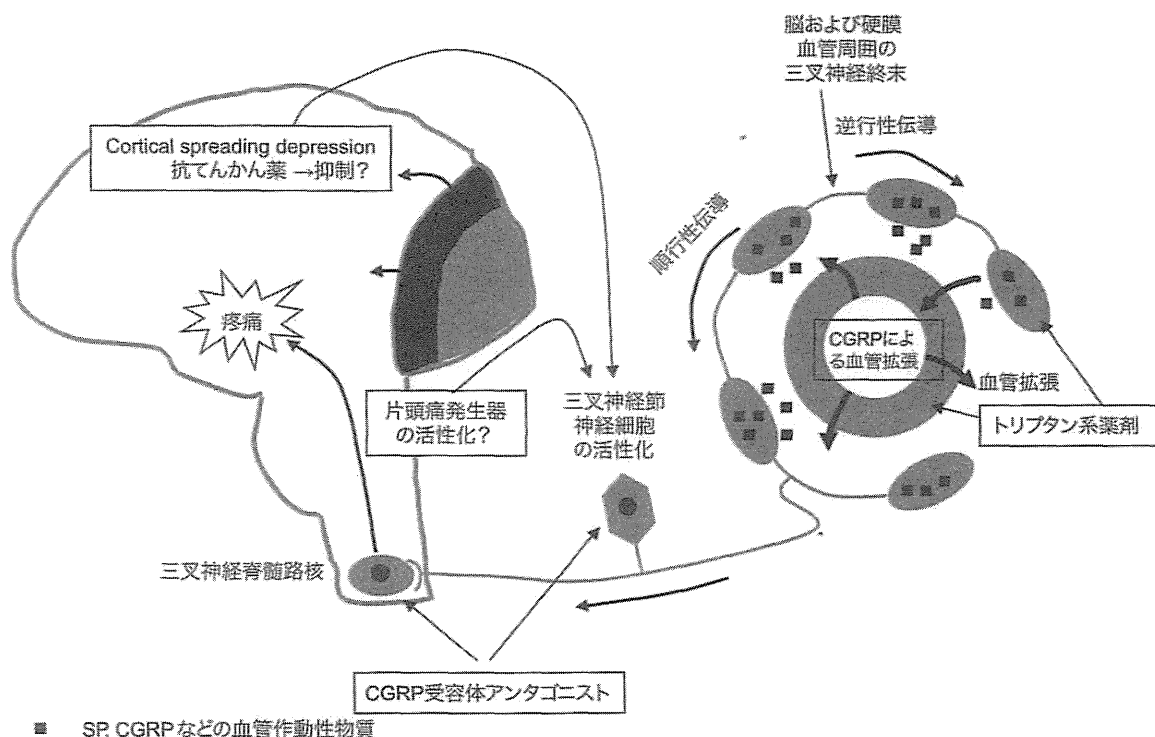


図1 三叉神経血管系を中心とした片頭痛の病態生理と片頭痛に対する有効性が示唆される薬剤の作用部位

三叉神経血管説では硬膜血管周囲の三叉神経の軸索に何らかの刺激 (CSDを介するものや片頭痛発生器からの信号などの可能性があるが現在詳細は不明) が加わり、サブスタンスPやCGRPなどが遊離され、血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞からのヒスタミンの遊離などにより神経原性炎症が生じる。三叉神経終末の刺激が順行性に伝えられると脳幹三叉神経核から大脳に至り痛みとして自覚される。トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体を介し血管収縮作用を示し、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の5-HT_{1B}受容体により神経ペプチド放出を抑制し神経原性炎症を抑制し頭痛発作改善に効果を示すと考えられている。CGRP受容体アンタゴニストは三叉神経節や三叉神経脊髄路核に作用し片頭痛発作を鎮静させると考えられている。抗てんかん薬は大脳神経細胞に作用しCSDなどを抑制することで片頭痛予防効果を示す可能性が考えられている。(文献4を一部改変)

何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用すると、神経終末からサブスタンスP (substance P)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP; calcitonin gene-related peptide)、ニューロキニンA (neurokinin A) などの神経伝達物質でありかつ血管作動性物質の神経ペプチドが放出される。これらの神経ペプチドにより、硬膜周囲に存在する肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが生じ神経原性炎症が惹起される。このような硬膜でおきた神経原性炎症は三叉神経を介し順行性伝導により中枢に疼痛として伝達され頭痛が生じると三叉神経血管説では説明している (図1)。

なお三叉神経終末からの神経ペプチドの放出は三叉神経終末に存在するセロトニン受容体のうち5-HT_{1D}受容体を介し一部抑制を受ける。

2 トリプタン系薬剤

1) トリプタン系薬剤と片頭痛

トリプタン系薬剤はセロトニン類似の脳血管収縮作用をもつ薬剤として開発された。セロトニンが片頭痛の病態に関与している可能性は1961年にSicuteriらが片頭痛患者の尿中セロトニンの代謝産物である5-HIAAの高値を指摘したことに始まっている⁵⁾。その後片頭痛の治療薬としてセロトニンを使用することが考えられたが、セロトニンの投与は全身血管に作用しさまざまな副作用を呈するため、脳血管に選択的に作用するセロトニン作動薬の研究開発が検討された。さらにセロトニンには5-HT₁から5-HT₇までの7種類の受容体が存在し、脳血管の収縮は主に5-HT₁受容体、中でもそのサブタイプ5-HT_{1B/1D}受容体を介することが明らかにされ、アゴニストとしてスマトリプタンが開発された。以後スマトリプタンを改良した数種類のトリプタン系薬剤が出現し、最初に開発されたスマトリプタンに対し、第二世代のトリプタン系薬剤と呼ばれている。これらはゾルミトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタンなどである。第二世代のトリプタン系薬剤はスマトリプタンに対し生物学的活性度が高く、血中濃度が治療域に達する時間が短く血中半減期が長い。さらに脂溶性が高いため、血液脳関門を通過して中枢神経内にも作用するといわれている。

トリプタン系薬剤の作用機序については不明な点が多いが、①頭蓋内血管平滑筋に存在するセロトニン5-HT_{1B}受容体を介する脳血管収縮、②脳血管を支配する三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体に作用し血管拡張性神経ペプチドの放出抑制、③脳幹の三叉神経核の5-HT_{1B/1D/1F}受容体を介する疼痛伝導の抑制などが考えられている。

2) トリプタン系薬剤の使用法と問題点

今日、中等度以上の片頭痛発作では、トリプタン系薬剤の経口投与が第1選択となっている。本邦で使用可能なトリプタン系薬剤はスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタンおよびリザトリプタンの4種類である⁶⁾。トリプタン系薬剤を使用する場合はコントロールされていない高血圧、重度の肝機能障害、心筋梗塞の既往、虚血性心疾患、脳血管障害の既往などの禁忌事項に加え併用禁止薬や併用注意薬もあり注意を要する⁶⁾。

どのトリプタン系薬剤を第1選択とするかについて十分な根拠は現在得られていない。実際の臨床現場では、処方可能な4種類のトリプタン系薬剤の中から1種類をランダムに抽出し最少量から投与を開始し、片頭痛に対する効果の経過観察が行われている。

ある種類のトリプタン系薬剤が無効な場合、別のトリプタン系薬剤が有効なことがあるため、初回投与で効果が無い場合は他のトリプタン系薬剤への変更を試みる価値があると思われる。またトリプタン系薬剤を連用していると効果が減弱するケースがあるが、他のトリプタン系薬剤に変更すると改善を認めることがある。なお、ノンレスポnderと称されるトリプタン系薬剤に反応しないケースもあり、このような症例では治療に難渋する。

3 今後開発が期待される薬剤

トリプタン系薬剤はセロトニンと類似の性質である脳血管収縮作用に着目し開発された薬剤である。しかし、最近片頭痛はCSDのような中枢神経系の活性化のあとに起こる二次的な血管反応性の変化をとともなう疾患ではないかとする考えが広く受け入れられるようになり、神経細胞の興奮性を調整することを目的として抗てんかん薬が片頭痛発作予防に用いられている⁷⁾。本邦においてもバルプロ酸が公知申請によって片頭痛発作予防薬としての該当性が確認され、平成22年(2010年)10月から片頭痛発作予防薬として保険適用が認められた(独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ; http://www.info.pmda.go.jp/kouchishinsei/kouchishinsei_index.html)。また三叉神経血管説に見られるような三叉神経系の活動性の上昇とそれに伴う脳血流や脳硬膜血流の増加は片頭痛の病態を反映していると考えられており、三叉神経の活動性を抑制する薬剤も急性期の片頭痛治療薬のターゲットとなってきた。

1) 5-HT受容体作動薬

トリプタン系薬剤は脳血管での存在が知られている5-HT_{1B}受容体に加え、三叉神経に認められるが脳血管では存在が報告されていない5-HT_{1D}および5-HT_{1F}受容体に対するアゴニストの作用を有している。そこで片頭痛治療のターゲットとして、それぞれの受容体に個々に親和性をもつアゴニストの開発が行われている。5-HT_{1D}および5-HT_{1F}受容体とも三叉神経系に対する抑制作用を示すが機能的な違いについては現在のところ明らかにされていない⁸⁾。

(1) 5-HT_{1F}受容体作動薬

5-HT_{1F}受容体は脳幹三叉神経核および三叉神経節に存在し、この受容体の刺激はラットおよびネコにおいて神経細胞に対する抑制的な作用を示すことが知られている。LY-334370は強力な5-HT_{1F}受容体アゴニストとして開発された薬剤である。動物実験では脳硬膜の神経原性炎症による血漿タンパク質(plasma protein)の滲出を抑制するが血管反応性に対しては作用を示さないとされている⁹⁾。片頭痛発作急性期にLY-334370は有効であったが、中枢神経系に対する副作用が認められ、さらに動物実験での毒性の問題で開発が中止され

た⁷⁾。しかし、最近、脳幹三叉神経核のシナプス前終末にも5-HT_{1F}受容体の存在が報告されており、5-HT_{1F}受容体が片頭痛の治療薬として期待されている¹⁰⁾。

(2) 5-HT_{1D}受容体作動薬

5-HT_{1D}受容体アゴニストは動物実験において神経原性炎症により脳硬膜に生じた血漿タンパク質の滲出を抑制するが5-HT_{1F}受容体アゴニストと同様に血管反応性に関しては作用も示さないことが知られている¹⁰⁾。5-HT_{1D}受容体アゴニストのうちPNU-142633については片頭痛発作に対する臨床試験が行われたが有効性は認められなかった¹¹⁾。PNU-142633は、*in vitro*においてスマトリプタンと比べ5-HT_{1D}受容体アゴニストとしての作用は弱く脳血管関門の透過性も乏しいとされている¹⁰⁾。このため5-HT_{1D}受容体アゴニストとして片頭痛発作改善作用を十分に示さなかったと考えられ、今後さらに強力なアゴニストの開発が行われている。

2) CGRP受容体アンタゴニスト

血管拡張作用をもつ神経ペプチドであるCGRPは脳血管を支配する神経線維のなかで三叉神経節を主な起源とする感覚系の神経線維に認められている¹²⁾。三叉神経節の刺激は血中CGRP濃度およびサブスタンスP濃度を上昇させるが、片頭痛および群発頭痛の発作期には血中CGRP濃度のみが上昇しサブスタンスPは変化しないことが報告されている¹³⁾。さらに片頭痛および群発頭痛の発作がトリプタン系薬剤で鎮静されると血中CGRPレベルが正常化される。またネコ上矢状静脈洞の刺激はCGRPの血中への放出を促進し、この現象がトリプタン系薬剤で抑制される⁷⁾。

CGRP受容体はGタンパク質共役型受容体であるカルシトニン受容体様タンパク質(CLR; calcitonin receptor-like receptor)と修飾タンパクであるreceptor activity-modifying protein(RAMP)およびエフェクターとして働く受容体活性調節タンパク質(RCP; receptor component protein)の3つのコンポーネントより形成されている¹⁴⁾。さらに免疫組織化学的検討からはCGRP受容体アンタゴニストは三叉神経末梢側における神経終末に作用するのではなく、三叉神経節や三叉神経脊髄路核に働き、片頭痛発作を改善させるのではないかと考えられている¹⁴⁾。

CGRP受容体アンタゴニストのなかで最初に片頭痛治療に用いられたものは、BIBN4096(olcegepant)である。小規模臨床試験において、BIBN4096 2.5 mgまたは10 mgの経静脈投与はCGRPにより誘発される頭痛に有効であったことが示されている¹⁵⁾。

その後BIBN4096の第Ⅱ相多施設間二重盲検無作為化試験が施行され、片頭痛発作急性期における2.5 mgの経静脈投与の有効性が証明された¹⁶⁾。しかし、BIBN4096は静脈投与による薬剤であるため経口投与可能なCGRP受容体アンタゴニストを開発する必要があった。

そこで、Merck社は経口投与可能で生物学的活性の高いCGRP受容体アンタゴニストであるMK-0974(telcagepant)を開発した。臨床試験では、MK-0974 300 mg投与群およびゾルミトリプタン5 mg投与群において両群ともMK-0974 150 mg投与群より有意に頭痛発作を改善させたことが報告されている¹⁷⁾。さらにMerck社は別のCGRP受容体アンタゴニス

トであるMK3207も開発し臨床試験を行った。その結果プラセボ投与群と比較しMK3207 200 mg投与群で2時間後に有意な頭痛消失が報告されている¹⁸⁾。しかしMK-0974およびMK3207を使用した症例において肝障害が出現したため、これらの薬剤を用いたさらなる臨床試験は中止された。Boehringer Ingerheim社で開発されたCGRP受容体アンタゴニストBI 44370 TAは第Ⅱ相試験においてエレクトリプタン40 mgと同等の改善度を示すことが明らかにされている¹⁹⁾。

CGRP受容体アンタゴニストは、トリプタンと異なり血管収縮作用を持たないため心血管系に危険因子をもつ患者でも投与可能であり、さらに眠気やめまいなど中枢神経系の副作用も少ないとされている。今後、肝障害など副作用のない経口投与可能なCGRP受容体アンタゴニストの開発が期待される。

おわりに

最後にこれまで述べてきた片頭痛発作への有効性が示唆される薬剤の作用部位と片頭痛の病態生理の関係について図1に記す。

片頭痛の病態を考える上での重要なポイントは、まず発作のトリガー (trigger) が生じた時に発作が増強されやすくなるような特性を、もともと片頭痛患者が有している可能性である。これは一部の遺伝性片頭痛患者においてCa²⁺チャンネル異常による神経細胞機能の変調が存在することや、片頭痛患者において発作間欠期に交感神経系の機能低下の存在することと一致する。このような片頭痛を増強しやすいと考えられる母体に何らかの原因で脳幹に存在していると考えられている片頭痛発生器 (migraine generator) の活性化や神経説が唱えるCSDがおり三叉神経血管系が異常に活性化されることで、血管説や三叉神経血管説が説明するような病態がおり頭痛が生じていくと考えられている。

片頭痛発生器とは、片頭痛発作のトリガーとなる可能性が考えられている部位で脳幹の縫線核、青斑核および中脳水道周囲灰白質 (PAG; periaqueductal gray matter) などが候補としてあげられている。特にPAGは、前頭葉や視床下部から入力を受け、三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射する下行性痛覚抑制系の神経回路を形成する一部であり、高解像度MRIにより片頭痛患者でPAGにおける鉄含有量の増加が認められたことと合わせ注目されている²⁰⁾。また中脳PAGの血管奇形からの出血で慢性片頭痛となった症例が報告されており、この系の障害により疼痛抑制が生じ、頭痛発作が助長された可能性が考えられている²¹⁾。

トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体を介し血管収縮作用を示すとともに、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の5-HT_{1D}受容体により神経ペプチド放出を抑制し神経原性炎症を抑制し、頭痛発作改善に効果を示すと考えられている。

またCGRP受容体作動薬はおもに三叉神経血管系、抗てんかん薬は大脳神経細胞に作用し片頭痛の発作改善および予防に働くと考えられている。

以上片頭痛治療薬について現在開発中の薬剤を含め概説した。今後トリプタン系薬剤に加え片頭痛発作および予防に有効な薬剤の登場が期待される。

文 献

- 1) Graham JR, et al. Arch Neurol Psychiatry. 1938;39:737-763.
- 2) Leão AAP. J Neurophysiol. 1944;78:359-390.
- 3) Olesen J, et al. Ann Neurol. 1981;9:344-352.
- 4) Moskowitz MA, et al. Ann Neurol. 1984;16:157-168.
- 5) Sicuteri F, et al. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1961;19:55-58.
- 6) 清水利彦, 他. カレントセラピー. 2004;22:1006-1013.
- 7) Goadsby PJ. Curr Pain Headache Rep. 2004;8:393-398.
- 8) Goadsby PJ, et al. Neuroscience. 2003;122:491-498.
- 9) Phebus LA, et al. Life Sci. 1997;61:2117-2126.
- 10) Goadsby PJ. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:741-750.
- 11) Gomez-Mancilla B, et al. Cephalalgia. 2001;21:727-732.
- 12) Suzuki N, et al. Neuroscience. 1989;31:427-438.
- 13) Goadsby PJ, et al. Ann Neurol. 1990;28:183-187.
- 14) Lennerz JK, et al. J Comp Neurol. 2008;507:1277-1299.
- 15) Iovino U, et al. Cephalalgia. 2004;24:645-656.
- 16) Olesen J, et al. N Engl J Med. 2004;350:1104-1110.
- 17) Ho TW, et al. Lancet. 2008;372:2115-2123.
- 18) Hewitt DJ, et al. Cephalalgia. 2011;31:712-722.
- 19) Diener HC, et al. Cephalalgia. 2011;31:573-584.
- 20) Welch KM, et al. Headache. 2001;41: 629-637.
- 21) Goadsby PJ. Cephalalgia. 2002;22:107-111.

第三版

内科学

総編集

門脇 孝 永井良三

編集委員

赤林 朗	大内尉義	黒川峰夫
小池和彦	辻 省次	長瀬隆英
藤田敏郎	森屋恭爾	山本一彦

西村書店

- 2) Schuele SU et al : Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 7:514-524, 2008
- 3) Meador KJ et al : Pregnancy registries in epilepsy: A consensus statement on health outcomes. *Neurology* 71:1109-1117, 2008
- 4) Brodie MJ et al : Epilepsy in elderly people. *BMJ* 331:1317-1322, 2005

2 頭痛

頭痛の分類について

頭痛の分類および診断は、国際頭痛学会頭痛分類委員会により2003年に改訂された「国際頭痛学会頭痛分類 第2版(The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition: ICHD-II)」に基づき行われる^{1),2)}。ICHD-IIでは頭痛を一次性頭痛、二次性頭痛および頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛の3部に分けている(表14-2-1)。一次性頭痛は、慢性頭痛とも呼ばれ、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含んでいる。二次性頭痛は脳出血や髄膜炎などのような器質的疾患に起因する頭痛群である。二次性頭痛の原因となる疾患については他稿で述べているので、ここでは一次性頭痛のうち、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛を中心に説明する。

片頭痛

■ **定義・概念** 片側性、拍動性の頭痛で、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴うことが多い。表14-2-2のようにさまざまなタイプがあるが、大きく「前兆のない片頭痛」と「前兆のある片頭痛」に二分される。治療として、発作急性期には、トリプタン系薬剤が第一選択薬となる。発作予防療法としては、ロメリジンやバルプロ酸が用いられる。

■ **疫学** わが国における15歳以上の片頭痛の有病率は約8.4%(男性3.6%、女性13.0%)であり、その傾向は欧米諸国でも同様で、女性が男性に対し約3倍多いと報告されている。思春期以前における有病率の男女比はほぼ同数であるが、以後閉経年齢まで年齢の増加に従い女性の有病率が増える傾向にある。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** 片頭痛発作における前兆は、なんらかの誘因により、①片頭痛発生器が活性化され、②cortical spreading depressionが誘発され生じるのではないかと考えられている。その後、③三叉神経血管系の異常な活性化が起こり、脳血管および脳硬膜動脈の拡張や脳硬膜の神経原性炎症により頭痛が生じると考えられている(図14-2-1)。

片頭痛発生器: 片頭痛発作のtriggerとなる部位で、脳幹の縫線核、青斑核および中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray matter: PAG)などが想定されている。特に、PAGは、前頭葉や視床下部から入力を受け、三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射する下行性痛覚抑制系の神経回路を形成する一部であることから、片頭痛発生器の有効な候補にあげられている。

cortical spreading depression: 脳局所の神経細胞やグリア細胞の細胞膜に30~60秒の脱分極が生じた後、15~30分間電氣的活動が抑制された状態が約2~3mm/分の速

表 14-2-1 国際頭痛学会の頭痛の分類

第1部 一次性頭痛(機能性頭痛)
1)片頭痛
2)緊張型頭痛
3)群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
4)その他の一次性頭痛
第2部 二次性頭痛(症候性頭痛)
5)頭頸部外傷による頭痛
6)頭頸部血管障害による頭痛
7)非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8)物質またはその離脱による頭痛
9)感染症による頭痛
10)ホメオスタシスの障害による頭痛
11)頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛
12)精神疾患による頭痛
第3部 頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛
13)頭部神経痛および中枢性顔面痛

(国際頭痛学会頭痛分類 第2版(ICHD-II), 2003)
(文献1, 2を引用)

表 14-2-2 片頭痛の分類

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1 周期性嘔吐症
1.3.2 腹部片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.6 片頭痛の疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5 慢性片頭痛の疑い

(文献1, 2を引用)

さで周囲に伝播する現象で、日本語では、大脳皮質拡張性抑制と呼ばれる。この現象は動物実験により報告されたが、その後ヒトにおいても片頭痛発作前兆期に観察され、片頭痛発作への関与が明らかにされている。

三叉神経血管系の異常な活性化: 硬膜血管や脳血管には三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し、頭蓋内の痛覚を中枢へ伝えている。また、三叉神経節を実験的に刺激すると、これらの神経を介して逆行性に刺激が伝わり硬膜の血管拡張および神経原性炎症が生じることから、これらの現象が頭痛を起こしているのではないかと考えられている。

■ **臨床症状・検査成績** 片頭痛は、表14-2-2のようにいくつかの病型に分類されるが、大きく「前兆のない片頭痛」と「前兆のある片頭痛」に二分される。しかし、頭痛の性

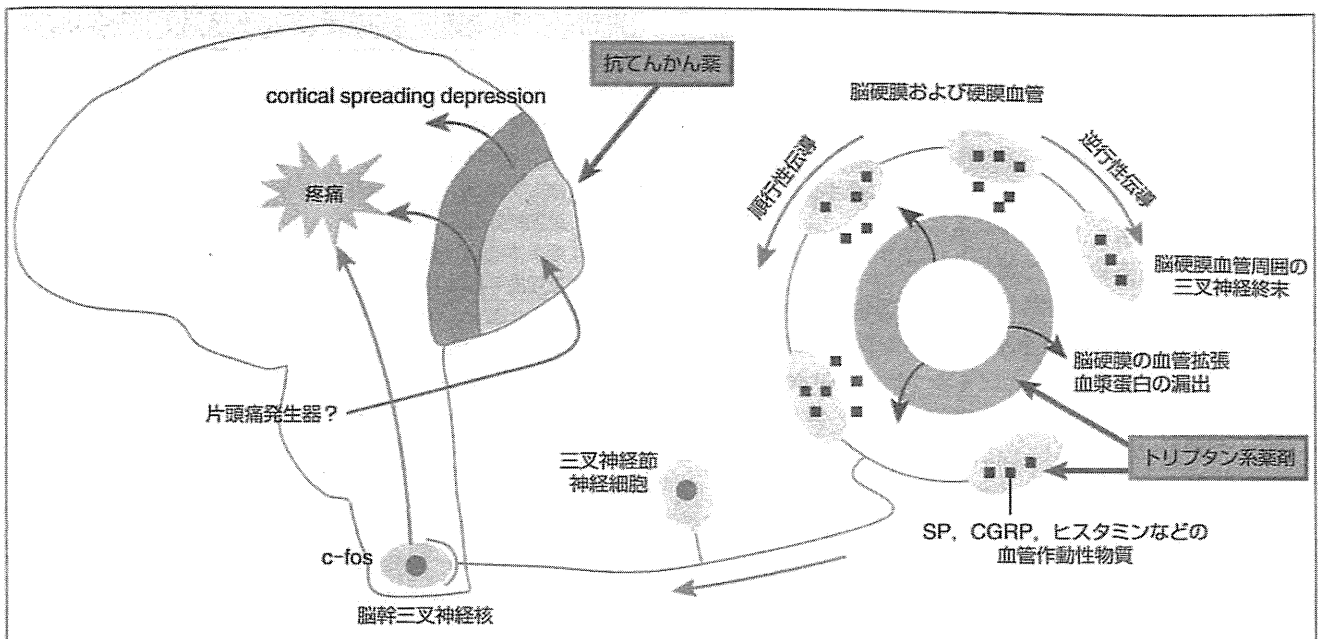


図 14-2-1 片頭痛の病態生理

- 硬膜血管周囲の三叉神経の軸索になんらかの刺激が加わり、サブスタンス P(substance P: SP)やカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)などが遊離され、血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞からのヒスタミンの遊離などにより神経原性炎症が生じる。三叉神経終末の刺激が順行性に伝えられると三叉神経核にいたり、大脳にいたり痛みとして自覚される
- トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する 5-HT_{1B} 受容体を介し血管収縮作用を示し、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体のなかの 5-HT_{1B} 受容体により神経ペプチドの放出を抑制し、神経原性炎症を抑制し、頭痛発作改善に効果を示すと考えられている
- 三叉神経系を活性化させる trigger として cortical spreading depression (CSD) や片頭痛発生器からの信号などの可能性が示唆されている

表 14-2-3 「前兆のない片頭痛」の診断基準

- A. B~D を満たす頭痛発作が 5 回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は 4~72 時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも 2 項目を満たす
1. 片側性
 2. 拍動性
 3. 中等度~重度の頭痛
 4. 日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の 1 項目を満たす
1. 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 2. 光過敏および音過敏
- E. その他の疾患によらない

(文献 1, 2 を引用)

状は、それぞれのタイプでほぼ共通であり、「前兆のない片頭痛」にみられるような、片側性・拍動性で、中等度から重度の強さを持ち、4~72 時間持続するものである。また頭痛は動作により増悪する。随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を持つ。

前兆は通常 5~20 分にわたり徐々に進展し、かつ持続時間が 60 分未満の可逆性脳局在神経症状と定義される。「前兆のある片頭痛」のなかで視覚症状、感覚症状あるいは言語症状のいずれか 1 つ以上からなる前兆のある片頭痛は「典型的な前兆に伴うもの」に分類される。視覚的な前兆は最も一般的な前兆で、閃輝(輝く部分: 陽性徴候)暗点(みえにくい部分: 陰性徴候)として出現する 경우가多く、患者は「眼前のチカチカ」と表現することが多い。

■ 診断 ここでは「前兆のない片頭痛」および「典型的な前兆に伴うもの」の診断基準について解説する(その他

表 14-2-4 「典型的な前兆に伴うもの」の診断基準

- A. B~D を満たす発作が 2 回以上ある
- B. 少なくとも以下の 1 項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)および/または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
 2. 陽性徴候(チクチク感)および/または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
 3. 完全可逆性の失語性言語障害
- C. 少なくとも以下の 2 項目を満たす
1. 同名性の視覚異常または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
 2. 少なくとも 1 つの前兆は 5 分以上かけて徐々に進展するか、および/または異なる複数の前兆が引き続き 5 分以上かけて進展する
 3. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上で 60 分以内
- D. 1. 「前兆のない片頭痛」の診断基準 B~D を満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後 60 分以内に生じる
- E. その他の疾患によらない

(文献 1, 2 を引用)

については ICHD-II²⁾ 参照)。

「前兆のない片頭痛」: ICHD-II の診断基準を表 14-2-3 に記す。項目 B~D には発作時間、頭痛の性状および随伴症状などが列挙され、項目 E には二次性頭痛の可能性を否定することが記載されている。

「典型的な前兆に伴うもの」: 頭痛の性質としては項目 D に「前兆のない片頭痛」の診断基準 B~D を満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後 60 分以内に生じると記載されている(表 14-2-4)。典型的な前兆としては視覚症状、感覚症状、言語症状があげられている。

■ 治療と薬理メカニズム 片頭痛の薬物療法は、急性期

表 14-2-5 わが国で使用可能なトリプタン系薬剤の用量および用法

一般名	商品名	用量・用法
コハク酸スマトリプタン	イミグラン®錠 50	成人 1回 50 mg 200 mg/日以内 50 mg で効果不十分のとき次回より 100 mg 投与可 追加投与間隔 2時間以上
	イミグラン®キット皮下注 3 mg	成人 1回 3 mg 6 mg/日以内 追加投与間隔 1時間以上
	イミグラン®点鼻液 20	成人 1回 20 mg 40 mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
ゾルミトリプタン	ゾーミッグ®錠 2.5 mg	成人 1回 2.5 mg 10 mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
	ゾーミッグ®RM錠 2.5 mg	成人 1回 2.5 mg 10 mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
臭化水素酸エレクトリプタン	レルバックス®錠 20 mg	成人 1回 20 mg 40 mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 次回発作以降 1回 40 mg 投与可
安息香酸リザトリプタン	マクサルト®錠 10 mg	成人 1回 10 mg 20 mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
	マクサルト®RPD錠 10 mg	成人 1回 10 mg 20 mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
ナラトリプタン塩酸塩	アマージ®錠 2.5 mg	成人 1回 2.5 mg 5 mg/日以内 追加投与間隔 4時間以上

RM：口腔内速溶，RPD：口腔内崩壊

治療と予防療法に分かれ、急性期治療としてセロトニン 5-HT_{1B/1D}受容体のアゴニストであるトリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤などの特異的治療と鎮痛薬や制吐薬による非特異的治療がある。「前兆のない片頭痛」および「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」では通常トリプタン系薬剤が第一選択薬となるが、片麻痺性片頭痛や脳底型片頭痛では、トリプタン系薬剤は禁忌とされている。

わが国で使用可能なトリプタン系薬剤はスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタンおよびナラトリプタンの5種類である(表 14-2-5)。スマトリプタンは錠剤のほか皮下注射薬(在宅自己注射が可能)および点鼻薬としての投与も可能である。トリプタン系薬剤は、三叉神経終末に存在する 5-HT_{1D}受容体により神経ペプチドの放出を抑制するとともに、頭蓋内血管平滑筋に存在する 5-HT_{1B}受容体を介し血管を収縮させ片頭痛に対し効果を示すと考えられている。

予防療法として Ca 拮抗薬であるロメリジンおよび抗てんかん薬のバルプロ酸が保険適用となっているが、β遮断薬、抗うつ薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)、漢方薬なども投与されることがある。抗てんかん薬は cortical spreading depression に影響し効果を示すと考えられている。

■ 経過・予後 片頭痛発作頻度の多い症例では、慢性片頭痛への移行が報告されている。慢性片頭痛は、片頭痛の特徴とされる光過敏・音過敏や悪心・嘔吐などが減少し、拍動性の要素はあるが、その他は緊張型頭痛に類似した性質の頭痛が頻回に(月の半分以上かつ3カ月以上)出現するものである。慢性片頭痛では治療に抵抗性の場合が多いため、移行を防ぐためにも片頭痛発作に対する適切な治療が必要となる。

緊張型頭痛

■ 定義・概念 圧迫感または締めつけ感を呈する頭痛で、

頭頸部筋肉への緊張が病因とされている。鎮痛薬、筋弛緩薬および抗不安薬などが用いられる。

■ 疫学 わが国での有病率は 22.3%で、性別では男性が 18.1%、女性 26.4%と、女性が男性の 1.5 倍で、男性は 10~40 歳代に多く、女性では 20 歳代、30 歳代、50 歳代が多い。

■ 病因・病態生理と分子メカニズム 緊張型頭痛の発生機序については不明な部分が多いが、精神的、社会的ストレスが誘因といわれている。その他、不安、抑うつ、神経症などの精神的な因子、姿勢異常、頸椎病変、顎関節異常、眼科疾患など頭頸部の筋肉に緊張を与える病態が影響し、緊張型頭痛を引き起こすと考えられている。

■ 臨床症状・検査成績/診断 両側性に出現する圧迫感または締めつけられる感じを持つ軽度~中等度の頭痛を呈する。発作の出現頻度や随伴症状により稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛および緊張型頭痛の疑いの 4 型に分けられている。それぞれ診断基準を有するが、ここでは臨床的に遭遇する機会の多い頻発反復性緊張型頭痛の診断基準を記載する。

稀発反復性緊張型頭痛：頻度が低く(平均して1カ月に1日未満(年間12日未満)の頻度で発現する頭痛が10回以上)、数分~数日間持続する頭痛で、痛みは一般に両側性、性状は圧迫感または締めつけられる感じで、強さは軽度~中等度、日常的な動作による増悪はない。悪心はないが、光過敏または音過敏を呈することがある。

頻発反復性緊張型頭痛(表 14-2-6)：頻度が多く、数十分から数日間持続する。頭痛の性状は稀発反復性緊張型頭痛と同じである。「前兆のない片頭痛」と合併する場合も多く、患者に起こった頭痛が片頭痛かまたは緊張型頭痛なのかを理解し、それぞれの頭痛に対し適切な治療を行うことが必要とされる。

慢性緊張型頭痛：反復性緊張型頭痛から進展した疾患で、数分から数日間持続する頭痛が連日または非常に頻繁に発

表 14-2-6 頻発反復性緊張型頭痛の診断基準

- A. 3カ月以上にわたり、平均して1カ月に1日以上、15日未満(年間12日以上180日未満)の頻度で発現する頭痛が10回以上あり、かつB~Dを満たす
- B. 頭痛は30分~7日間持続する
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 両側性
 2. 性状は圧迫感または締めつけ感(非拍動性)
 3. 強さは軽度~中等度
 4. 歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない
- D. 以下の両方を満たす
1. 悪心や嘔吐はない(食欲不振を伴うことはある)
 2. 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ
- E. その他の疾患によらない
- (文献1, 2を引用)

表 14-2-7 群発頭痛の診断基準

- A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 未治療で一側性の重度~きわめて重度の頭痛が眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれかが1つ以上の部位に、15~180分持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
 2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)
 3. 眼瞼浮腫
 4. 前頭部および顔面の発汗
 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子
- D. 発作頻度は1回/2日~8回/日である
- E. その他の疾患によらない
- (文献1, 2を引用)

現する。頭痛の性状は他の緊張型頭痛と同じであるが、軽度の悪心、光過敏または音過敏を呈することがある。

緊張型頭痛の疑い: それぞれの緊張型頭痛の診断基準を満たさないものは疑いに分類される。

■ **治療と薬理メカニズム** 薬物療法として鎮痛薬(アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)), 筋弛緩薬(塩酸エペゾリン、塩酸チザニジン)および抗不安薬(ジアゼパム)などが用いられる。非薬物療法として頸部指圧、鍼灸、タイガーバーム、催眠療法、頭痛体操などがある。

群発頭痛

■ **定義・概念** 片側の眼窩周囲や眼窩に生じる疼痛で群発期と寛解期を持つ。頭痛と同側に流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を伴うことが特徴で、海綿静脈洞付近の機能異常が病態に関係すると考えられている。スマトリプタンの皮下注射および純酸素投与が急性期には有効である。

■ **疫学** 群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%とされており、片頭痛と比べると少ない。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** 疼痛部位が主に三叉神経第一枝領域を中心とすることや交感神経症状を呈することから、病変として内頸動脈分岐部遠位から海綿静脈洞付近が想定されている。さらに発作中にみられる流涙や鼻汁分泌などは中間神経から翼口蓋神経節を経て分布する大浅錐体神経の副交感神経線維の亢進症状と考えられる。これら三叉神経血管系や副交感神経系の活性化により

血管周囲に炎症を起こし、三叉神経第一枝や交感神経にも影響を及ぼし、特有の症状を形成するものと推察される。このような末梢性の病変を視床下部が時間的な調節を行い、頭痛が発生するのではないかと考えられている。

■ **臨床症状・検査成績/診断** 片側の眼窩周囲や眼窩など三叉神経第一枝領域を中心に1時間程度続く激しい疼痛で、就寝直後に認められることが多く、毎日のように頭痛が生じる群発期と、頭痛を認めない寛解期がある。激痛のため頭痛発作中はじっとしていることができず、落ち着きなく動き回る症例が多い。頭痛と同側に流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの副交感神経亢進症状やHorner(ホルネル)徴候(縮瞳・眼瞼下垂)などの自律神経症状が出現するためICHD-IIでは群発頭痛およびその近縁疾患について、三叉神経・自律神経性頭痛として分類している。群発期が7日~1年間続き、30日以上寛解期をはさむ例は反復性群発頭痛、寛解期をはさまず1年以上にわたり群発期が続く症例あるいは寛解期が30日に満たない症例は慢性群発頭痛とそれぞれ呼称されている。表14-2-7に群発頭痛の診断基準を記す。

■ **治療と薬理メカニズム** 急性期治療としては、スマトリプタンの皮下注射、純酸素投与(7L/分で15~20分間)が有効である。スマトリプタン鼻腔やゾルミトリプタンの経口投与の有効性も報告されており、選択肢に考慮してもよい。群発頭痛の発作回数が多い場合、予防療法として、Ca拮抗薬、バルプロ酸などによる治療を、また難治症例では、神経ブロック、ガンマナイフによる治療や脳深部刺激療法の適応も考慮する。

【清水 利彦・鈴木 則宏】

参考文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II). Cephalgia 24(Suppl 1):1, 2004
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳: 国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版, 医学書院, 2007
- 3) 日本頭痛学会編: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 2006

3 ナルコレプシー、睡眠異常

ナルコレプシー

■ **定義・概念** ナルコレプシー(narcolepsy)は、日中の過剰な眠気EDS(excessive daytime sleepiness), 居眠り、睡眠麻痺、情動脱力発作(カタプレキシー)、入眠時幻覚を特徴とする慢性疾患である。ナルコレプシーの病態は睡眠覚醒リズム機構の異常であり、入眠時REM睡眠を特徴とする。中核群では視床下部外側に存在するオレキシン神経細胞の障害が病因とされている。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** ナルコレプシーの神経生理学的な特徴は、症状である日中の居眠りの多くがREM睡眠であることである。入眠時にREM睡眠ではじまるので、sleep onset REM(SOREM)と呼ばれる。睡眠麻痺、情動脱力発作、入眠時幻覚もREM睡眠に関連した症状である。さらに夜間の睡眠もREM睡眠ではじまることが多い。加えてnon-REM睡眠の3期と4期が減少し

NEUROSURGERY

脳神経外科学

I

総編集

太田富雄

(財)大阪脳神経外科病院名誉院長・脳ドックセンター長
大阪医科大学名誉教授

編集

川原信隆 横浜市立大学大学院教授

西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター教授

野崎和彦 滋賀医科大学教授

吉峰俊樹 大阪大学大学院教授

改訂11版

神経学的検査法

頭蓋内圧亢進と脳ヘルニア

意識障害

頭痛

神経画像診断と生理学的診断

脳ドック

脳代謝、脳血流と脳虚血

脳神経外科的治療の基本

医療倫理・医療安全

脳血管障害

 **Kinpodo**