

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。

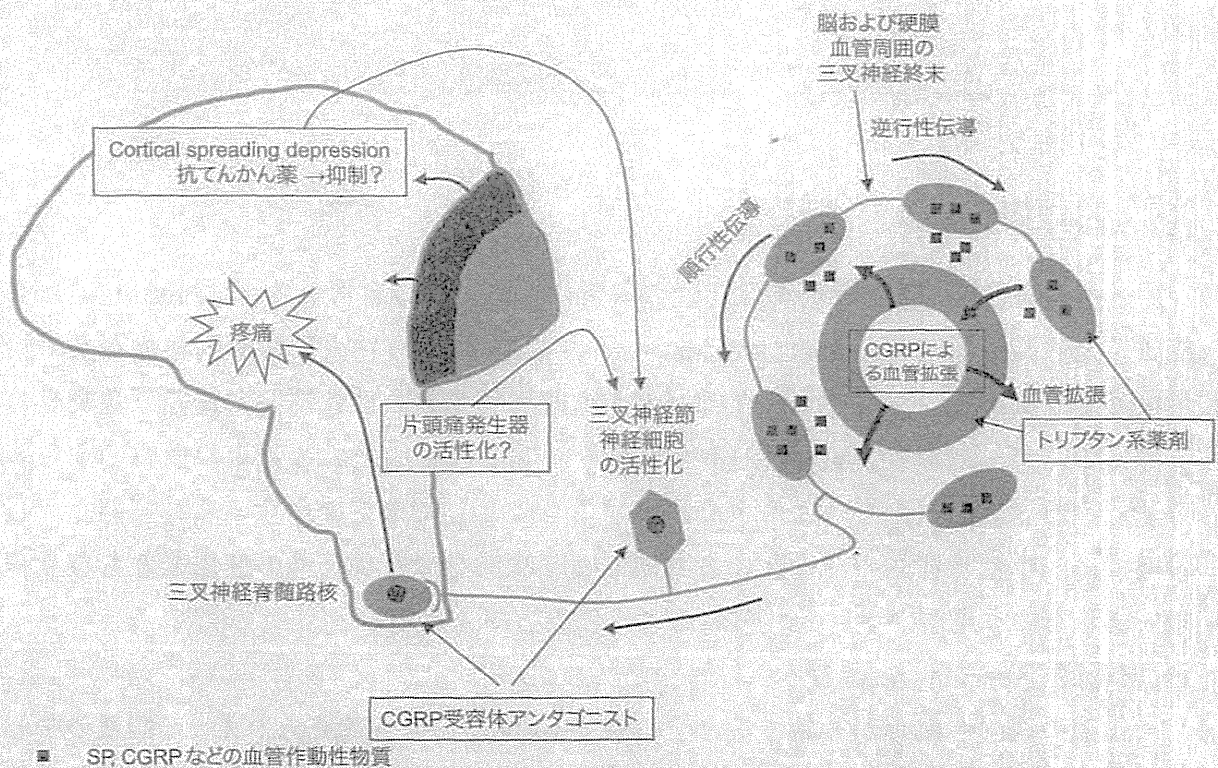


図1 三叉神経血管系を中心とした片頭痛の病態生理と片頭痛に対する有効性が示唆される薬剤の作用部位

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_{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。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、硬膜周辺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。

ある一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液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 Ingelheim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がおこ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こ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、片頭痛発生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、頭痛発生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.

カラー版

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、片頭痛発生器の有力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)ホメオスターシスの障害による頭痛
11)頭蓋骨、頭、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癲癇
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

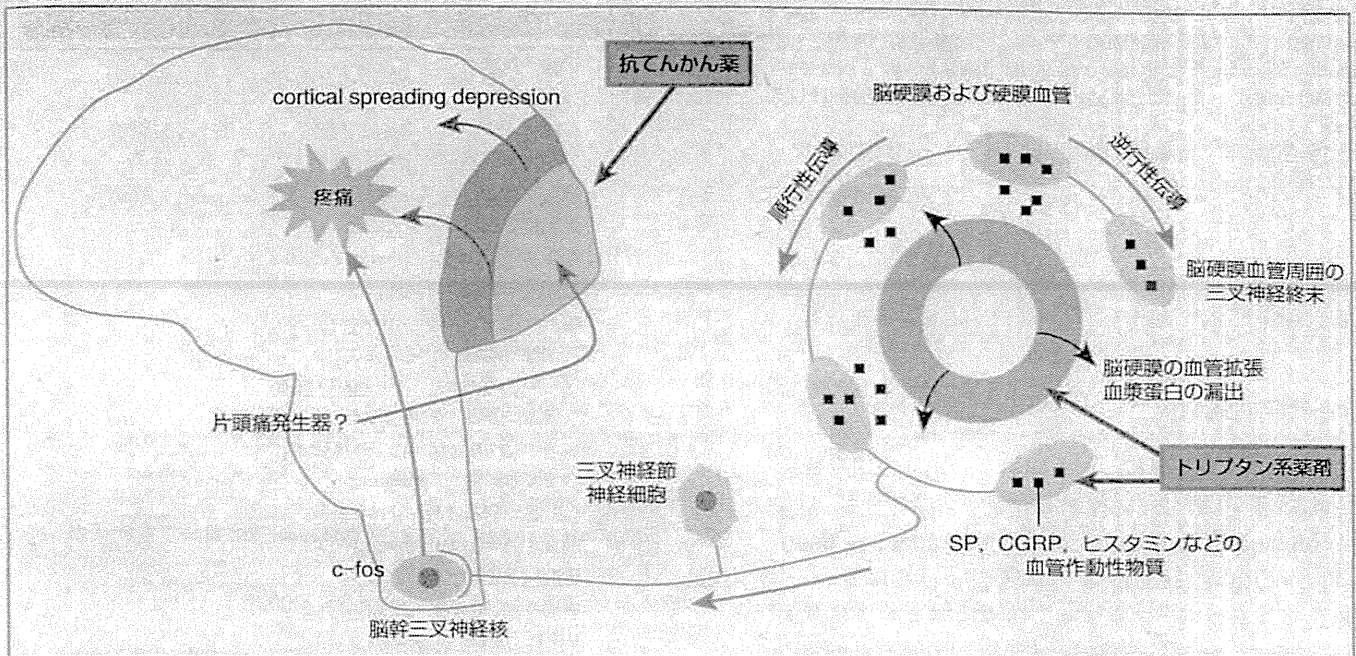


図 14-2-1 片頭痛の病態生理

- 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_{1D} 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「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」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(見えにくい部分: 陰性徴候)として出現する機会が多く、患者は「眼前の子カチカ」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「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準について解説する(その他

表 14-2-4 「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」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。

「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」: 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	ゾーミック®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
	ゾーミック®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	レルボックス®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 歳代に多い。

■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