

の作用により鎮痛効果を発揮すると考えられている。μオピオイド受容体に対する親和性はコデインの1/10、モルヒネの1/6,000であるため、依存性、乱用が少なく、比較的安全に使用できる。2010年9月に「軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛」を効能・効果として上市され、2012年9月から慢性疼痛における鎮痛の効能・効果を追加された。非オピオイド鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られないPHN患者を対象に、非盲検下で1~5週間かけてトラマドールを100~400 mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者166例に本剤またはプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき(トラマドール群81例、プラセボ群85例)、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し、有意に長かった²¹⁾。

トラマドール/アセトアミノフェン配合錠(トラムセット[®])はトラマドール37.5 mgとアセトアミノフェン325 mgの合剤である。アセトアミノフェンは効果発現が早いため、速効性が期待できないトラマドールと合剤化することで単独使用よりも有効な鎮痛効果が期待できる。本邦では2011年7月から非がん性慢性疼痛、抜歯後疼痛に対して承認されている。弱オピオイドではあるが、副作用として、投与後早期に悪心、嘔吐、傾眠、便秘、浮動性めまいなどがみられやすい。1日1回投与から2~3日かけて漸増することが推奨される。副作用対策として、投与開始と同時にメトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロルペラジンなどの薬剤を1週間程度併用する。4錠を超えて使用するとアセトアミノフェンの量が1,500 mgを超えるため、定期的な肝機能検査を要する。

2010年1月に強オピオイドであるフェンタニルパッチ(デュロテップMTパッチ[®])が長時間作用型オピオイドとして本邦ではじめて非がん性慢性疼痛に対する適応を取得した。フェンタニルパッチはPHNを軽減させる⁸⁾が、使用に際しては疼痛専門医に依頼すべきであろう。

モルヒネは1回量5~15 mgで1日4回から開始する。最大使用量はないが、1日量として120 mgを超える場合は疼痛専門医による慎重な評価

が必要で、4~6週間で有効性の評価を行う。また処方開始時から吐き気と便秘対策が必要である。PHNに対するオピオイドは、最初から使用するのではなく、ほかの治療でPHNが軽減せず、オピオイドの主作用、副作用を理解できる患者に限定する⁸⁾。徐放性オキシコドン²²⁾およびモルヒネ徐放錠²³⁾が二重盲検試験でPHNに有効という報告はあるが、本邦では癌性疼痛にしか適応がない。

e. その他の薬物療法

メキシレチンはリドカイン類似のNaチャンネル阻害薬で、クラス1bの抗不整脈でデュロキセチンとともに本邦のガイドラインで第二選択薬に記載され、有痛性糖尿病性ニューロパチーにおいての有効性はあるが、PHNに対するエビデンスはない。

リドカインパッチは貼付時の血中のリドカイン濃度の上昇が軽微であることから、局所に投与されたりドカインは直接的に、皮膚の下層内の損傷や機能異常となった末梢神経からの異所性活動を抑制している。5%リドカインパッチの有効性は二重盲検法で明らかにされている²⁴⁾。罹病期間が長いPHN患者においても有効例が多く認められ、内服薬に比べて副作用が少ない点が特徴であるが、本邦では未販売である。

デキストロメトルファンは鎮咳薬として使用されているが、NMDA受容体を拮抗させる作用が報告されている。25名のPHN患者に対して1日量45 mg, 90 mgを各2週間投与したところ、9名でVAS(visual analogue scale)の低下、自覚症状の改善、アロディニアの強さと範囲の減少がみられた報告はあるが²⁵⁾、PHNに対する二重盲検による有効性は明らかにされていない。ビタミンB₁₂製剤であるメコバラミンの鎮痛効果は明確でないが、末梢神経障害全般の症状が緩和されるとされている。また、柴配湯、五苓散などの漢方薬のPHNへの効果が示され、適応外使用されている²⁶⁾。

2. 神経ブロック

神経障害性疼痛は交感神経系が興奮して痛みを増強させると想定され、星状神経節ブロックあるいは腰部交感神経節ブロックが行われている。確立した頭・頸部の帯状疱疹後神経痛では、

体性神経ブロックは自発痛とアロディニアを軽減するが、星状神経節ブロックでは自発痛とアロディニアを軽減しない²⁷⁾。

3. 理学療法

近赤外線照射療法や低出力レーザー照射療法などが主に用いられている。副作用は少なく患者のADLやQOLを向上させるには有効な手段となりうる。レーザーの効果は、A δ 線維、C線維の興奮抑制、抗炎症作用、局所循環の改善、線維芽細胞の活性化などが推測されている。しかし、詳細な機序は不明である。

4. その他の療法

発症からの経過が長ければ長いほど心因的要因も加味され、心療内科的な治療や認知・行動療法などが必要になることもある。神経ブロック療法に良い効果を認める場合には、効果の持続時間を得るために高周波熱凝固療法が施行されることもあり、また硬膜外脊髄刺激療法や弱い直流電流でイオン化した薬剤を経皮的に生体内に浸透させるイオントフォレーシスで効果が得られることもある。

帯状疱疹の発症防止

PHNを短期間で確実に軽減することは困難であり、痛みによる社会的損失は甚大である。帯状疱疹が発症しなければ、急性帯状疱疹痛ならびにPHNは起こらないので、VZVに対する細胞性免疫を賦活し、帯状疱疹の発症自体を防止することが検討されている。帯状疱疹ワクチンを高齢者に接種すると、帯状疱疹の発症は51.3%減少し、PHNへの移行は66.5%減少し、帯状疱疹による病悩を61.1%減少させた²⁸⁾。米国では2011年に、50歳以上の人への帯状疱疹ワクチン接種が認可された。本邦では帯状疱疹ワクチンは承認されておらず、今後、高齢化社会にむけて、帯状疱疹ワクチン接種の必要性が強調されるべきである。

結 語

帯状疱疹では、炎症による神経と皮膚の損傷を阻止し、難治性の後遺症であるPHNへの移行を防止するために、十分な抗ウイルス療法とリスク因子のある患者に対して早期から神経障害

性疼痛の治療を開始することが重要である。近年、PHNに対してはプレガバリンやノイロトロピン、慢性疼痛に対してはアミトリプチリンなどのTCAやトラマドールなどの麻薬性鎮痛薬の保険適用が認められ、PHNの治療環境が整い、多くの患者がその恩恵を得ている。しかし確立したPHNを短期間で消失させる治療法はなく、痛みによる社会的損失は甚大であり、今後、高齢化社会にむけて、本邦でも帯状疱疹ワクチン接種の必要性が強調されるべきである。

文 献

- 1) Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, et al. Varicella zoster virus infection : clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008 ; 26 : 675-97.
- 2) 菊井祥二, 澤 信宏, 西脇知永. 激しい回転性めまいで発症したRamsay Hunt症候群の1例. *神経内科* 2008 ; 68 : 294-6.
- 3) Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain* 2008 ; 9 : S3-9.
- 4) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 Suppl 1 : S1-26.
- 5) Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia : incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002 ; 19 : 471-5.
- 6) Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, et al. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007 ; 128 : 148-56.
- 7) Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003 ; 326 : 748-50.
- 8) 比嘉和夫, 矢島智明, 若崎るみ, 柴田志保. 帯状疱疹後神経痛. *臨牀と研究* 2012 ; 89 : 185-9.
- 9) Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008 ; 137 : 473-7.
- 10) 小川節郎. 痛みの概念. *The Bone* 2013 ; 27 : 21-5.
- 11) Hama Y, Shiraki K, Yoshida Y, et al. Antibody to varicella-zoster virus immediate-early protein 62 augments allodynia in zoster via brain-derived neu-

- retrophic factor. *J Virol* 2010 ; 84 : 1616-24.
- 12) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain : 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 1113-23.
 - 13) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン. 東京 : 真興交易医書出版部 ; 2011. p. 11-35.
 - 14) Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia : optimizing management in the elderly patient. *Drug Aging* 2008 ; 25 : 991-1006.
 - 15) Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia : a randomized trial. *Neurology* 1998 ; 51 : 1166-71.
 - 16) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. *Pain* 2007 ; 132 : 237-51.
 - 17) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, ほか. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリンの有効性および安全性の検討 : 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験. *日本ペインクリニック学会誌* 2010 ; 17 : 141-52.
 - 18) 小川節郎, 鈴木 実, 荒川明雄, ほか. 帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリン長期投与の有用性の検討 : 第 III 相二重盲検比較試験からの継続投与試験. *麻酔* 2010 ; 59 : 961-70.
 - 19) 山村秀夫, 檀 健二郎, 若杉文吉, ほか. ノイロトロピン錠の帯状疱疹後神経痛に対する効果. *医学のあゆみ* 1988 ; 147 : 651-64.
 - 20) Okazaki R, Namba H, Yoshida H, et al. The antiallodynic effect of neurotrophin is mediated via activation of descending pain inhibitory systems in rats with spinal nerve ligation. *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 1064-9.
 - 21) 小川節郎, 細川豊史, 浅野弘明, ほか. 帯状疱疹後神経痛を対象としたNS-315(トラマドール塩酸塩)の臨床第 III 相試験—プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験(ランダム化治療中止デザイン)—. *臨床医薬* 2013 ; 29 : 513-30.
 - 22) Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain : a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998 ; 50 : 1837-41.
 - 23) Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia : a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002 ; 59 : 1015-21.
 - 24) Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch : double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996 ; 65 : 39-44.
 - 25) 鈴木孝浩, 加藤 実, 佐伯 茂, ほか. 帯状疱疹後神経痛に対するデキストロメトルフアンの鎮痛効果. *麻酔* 1996 ; 45 : 629-33.
 - 26) 濱口眞輔. 帯状疱疹の痛みと帯状疱疹後神経痛の治療 ; 帯状疱疹の痛みと帯状疱疹後神経痛に対する漢方薬. *ペインクリニック* 2007 ; 28 : 965-73.
 - 27) Nurmikko T, Wells C, Bowsher D. Pain and allodynia in postherpetic neuralgia : role of somatic and sympathetic nervous systems. *Acta Neurol Scand* 1991 ; 84 : 146-52.
 - 28) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2271-84.

* * *

<特別企画 1—11>

β 遮断薬（プロプラノロール）は片頭痛の予防に有効か

菊井 祥二 竹島多賀夫

(日本頭痛学会誌, 40: 419—420, 2014)

Key words: 片頭痛, 予防療法, β 遮断薬, 国際的コンセンサス, 低用量

推 奨 文

β 遮断薬（プロプラノロール）は片頭痛発作予防効果があり、20～30mg/日程度から開始して、30～60mg/日の用量が QOL を阻害する片頭痛発作がある患者の第一選択薬のひとつとして勧められる。β 遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき、かつこれらの合併症とともに治療できるという利点も有している。（グレード A）

背景・解説

β 遮断薬は主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈治療薬として使用されるが、片頭痛予防薬としても古くから使用されてきた。代表的な β 遮断薬であるプロプラノロールは 46 以上の試験が行われており、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示され、また、メタアナリシスも行われている。Holroyd らの 53 試験（2,403 人）を対象としたメタアナリシス¹⁾では、プロプラノロールの典型的な投与量は 160mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均 43.7%、プラセボの 14.3%より有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。頭痛ダイアリーを用いた評価ではプロプラノロールは片頭痛発作を 44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価ではプロプラノロールにより 65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約 14%の改善にとどまった。研究により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。

プロプラノロールの作用機序、薬理学的根拠はいまだ明確でない点が多いが、末梢血管や自律神経への β 遮断作用ばかりでなく、中枢における神経伝達に参与する可能性も示唆されている²⁾。プロプラノロールのほかにメトプロロール、アテノロール、ナドロールなどが使用されている。理由は不明であるが、概して、内因性交感神経刺激作用（intrinsic sympathomimetic activity: ISA）を有する β 遮断薬は片頭痛予防効果が乏しい。

欧米ではプロプラノロールはメトプロロール、抗てんかん薬のバルプロ酸、トピラマート、抗うつ薬のアミトリプチリンと並んで、片頭痛予防薬の第 1 選択薬のひとつとして記載され、欧州神経学会（EFNS）³⁾ではレベル A、米国神経学会⁴⁾ではグレード A で推奨されており、国際的なコンセンサスが得られている。プロプラノロールをはじめとする β 遮断薬の

忍容性は良好であり、心不全や喘息、抑うつ状態など β 遮断薬が禁忌となる共存症がない限り積極的に使用でき、これまでに刊行されたガイドラインでは、妊婦に予防療法を行わねばならない場合には β 遮断薬が比較的安全として記載されている。バルプロ酸とプロプラノロールが小児に同等の有用性があったという研究報告⁶⁾もあるが、エビデンスが不十分であり、小児科領域ではプロプラノロールは欧米のガイドラインでは推奨されていない。片頭痛予防薬としてプロプラノロールは EFNS のガイドライン³⁾では 40～240mg/日、米国頭痛コンソーシアムのガイドライン⁴⁾⁵⁾⁷⁾では 120～240mg/日の用量での使用が推奨されている。わが国では高血圧などの循環器系疾患に対して、プロプラノロール 30～60mg/日の低用量で承認されていた経緯から、片頭痛予防療法に対して海外より低用量で使用され、オープン試験であるが、有効かつ安全である報告がなされている^{8)～10)}。2006 年に刊行された慢性頭痛の診療ガイドラインではエビデンスは乏しいが、わが国での使用経験に基づき、海外のエビデンスよりは低用量の 20～60mg/日の投与が推奨され、この推奨に沿ってわが国での使用経験が蓄積され¹¹⁾¹²⁾、2012 年 8 月 31 日より片頭痛に対してインデラル[®]が保険適用可能となり、2013 年 2 月 28 日に正式に承認された。

プロプラノロールとリザトリプタンの主要代謝経路は、A 型モノアミン酸化酵素による酸化的脱アミノ化であり、プロプラノロール投与中は、リザトリプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強される可能性があるため、併用は禁忌である¹³⁾。

文 献

- 1) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE: Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 31: 333—340, 1991.
- 2) Ayata C, Jin H, Kudo C, et al: Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 59: 652—661, 2006.
- 3) Evers S, Afra J, Frese A, et al: European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 16: 968—981, 2009.
- 4) Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the QualityStandards Subcommittee

- of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55 : 754—762, 2000.
- 5) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al : Evidence-based guideline update : Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 78 : 1337—1345, 2012.
- 6) Bidabadi E, Mashouf M : A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 12 : 269—275, 2010.
- 7) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al : Evidence-based guidelines for migraine headache : pharmacological management for prevention of migraine. Available at : <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf> (accessed 13 December 2011)
- 8) 小野垣義男 : プロプラノロール (Inderal®) 少量投与による片頭痛の予防. *薬理と治療* 8 : 3497—3503, 1980.
- 9) 小沢英輔 : 片頭痛発作に対するプロプラノロールの予防効果. *薬理と治療* 13 : 2489—2493, 1985.
- 10) 寺本 純 : 偏頭痛に対する propranolol (インデラル®) の使用経験. *現代医療* 21 : 1001—1005, 1989.
- 11) 飯ヶ谷美峰, 薄井健介, 小池 愛, ほか : 片頭痛予防におけるプロプラノロールとカンデサルタンの比較研究. *日本頭痛学会誌* 38 : 201, 2011.
- 12) 菊井祥二, 神吉理枝, 山下 晋, ほか : 低用量プロプラノロールによる片頭痛予防療法の有用性. *日本頭痛学会誌* 38 : 191, 2011.
- 13) マクサルト錠 10mg, マクサルト RPD 錠 10mg 添付文書. 2009 年 6 月改訂 (第 7 版).

小児・高齢者・精神疾患患者 への個別対応

菊井祥二（富永病院神経内科副部長・脳卒中副センター長）

竹島多賀夫（富永病院副院長／神経内科部長・頭痛センター長）

Point

- 小児の頭痛の多くは感染症に伴う発熱に関連した頭痛であるが、そのなかには成人と同様に一次性頭痛や生命の危険のある二次性頭痛が少なからず存在する。
- 頭痛外来の小児の頭痛の大多数は一次性頭痛である。小児において生活の支障度が高い頭痛は、嘔吐などを伴う片頭痛である。
- 高齢者の一次性頭痛は、加齢に伴い片頭痛や群発頭痛は減少するが、緊張型頭痛は高齢者でも多くみられる。
- 高齢者の初発の頭痛は一次性頭痛であることは少なく、器質疾患の検索が重要である。
- 片頭痛はその他の頭痛と比較して、うつ病と双方性の関連性が高い。
- 精神疾患に伴う頭痛は、国際頭痛分類第3版β版では、「12. 精神疾患による頭痛」に分類され、身体化障害による頭痛と精神病性障害による頭痛に大別される。

小児患者への個別対応

頭痛は小児では珍しくなく、頭痛を主訴として、また複数の症状の一つとして頭痛を訴える小児が数多く受診する。その多くは感染症に伴う発熱に関連した頭痛であるが、そのなかには成人と同様に一次性頭痛や生命の危険のある二次性頭痛が少なからず存在する¹⁾。頭痛専門外来では片頭痛、緊張型頭痛を代表とする一次性頭痛が多い。

小児の一次性頭痛

小児において生活の支障度が高い頭痛は、嘔吐などを伴う片頭痛である。国際頭痛分類第3版β版(International Classification of Headache Disorders; 3rd Edition (β version); ICHD-3β)では頭痛の持続時間は成人では4～72時間であるが、小児では2～72時間、頭痛の部位も前頭、側頭であれば両側性でもよいとされている²⁾。

小児の頭痛を診断するうえで最も大切なことは、詳細な問診と診察で

あり、それにより片頭痛、緊張型頭痛の診断は可能である。診断基準に当てはまらない場合には、二次性頭痛の存在を念頭に置き、精査を行う必要がある。

小児の片頭痛の急性期治療薬でエビデンスがあるのは、イブプロフェンまたはアセトアミノフェンである。これらの薬剤は効果的で安全であるが、効果がない場合、慢性頭痛の診療ガイドライン2013³⁾では小児片頭痛に対しトリプタンが使用できるとして

頭蓋内圧亢進症 髄液減少症、低髄液圧症候群 慢性硬膜下血腫 頸部病変 三叉神経領域の病変（歯、耳、眼、咽頭病変） 中枢神経感染症 副鼻腔炎	蝶形骨洞、その他の頭蓋内炎症性疾患 閉塞性睡眠時無呼吸 脳静脈血栓症 Arnold-Chiari奇形 頭蓋内占拠性病変 内分泌疾患（甲状腺、下垂体、褐色細胞腫）
---	---

表1 頭痛日数の多い患者で考慮すべき病態

- ①身長・体重・血圧・心拍数などは必ずチェックしておく
- ②頭痛問診票を用いて、診断に必要な情報を余すところなく聴取する。これで頭痛の暫定診断が可能である
- ③両親や家族の頭痛歴、病歴を確認する
- ④耳鼻咽喉科疾患の有無、起立性調節障害の有無、神経学的兆候などについて詳しく診察する
- ⑤血液検査を行う場合は、甲状腺機能検査も行う
- ⑥起立性調節障害を疑う場合は起立試験を行う
- ⑦必要に応じて画像検査、脳波検査を予約する
- ⑧暫定診断に基づいて、必要な頓服薬や予防薬を処方する
- ⑨頭痛ダイアリーを渡して、頭痛の強度、頻度、時間帯、随伴症状、頓服薬の使用頻度を記載してもらい、受診時にチェックして診断を確実にする
- ⑩診断に基づいて頭痛について説明し、生活指導や頭痛体操などの指導を行い、必要な治療薬を選択する

表2 小児頭痛診療の実際（文献4より引用）

いる。トリプタンではスマトリプタン点鼻薬やリザトリプタンが有効で安全である。いずれも頭痛の早期に十分量を使用する。

小児でも鎮痛薬あるいはトリプタン使用が月10日を超えれば、予防薬が必要である。予防薬としてはシプロヘプタジンの就寝前1回投与（0.1mg/kg/日、最大4mg/日）が広く用いられている。シプロヘプタジンは痙攣を誘発することがあるので、てんかん児には用いない。また、発熱時には一時中止するように指示しておく。アミトリプチンもよく使用され、0.25mg/kg/日を就寝前で開始し、1mg/kg/日（最大10mg/日）に漸増する。トピラマートは海外で推奨されているが、体重減少、集中力低下、眠気などがみられ

ることがある。

改善しない患児への対応としては、見落としている病変がないか再検討し、生活面、心理社会的要因、精神的要因、不登校について検討し、心身医学、精神医学の専門家と相談する⁴⁾。

小児の二次性頭痛

頭痛を主訴に救急外来を受診する小児の疾患は、ウイルス性疾患、副鼻腔炎など神経疾患以外の感染症が多く、次いで頭部外傷が多い。神経疾患ではウイルス性髄膜炎が多い。発熱を伴う頭痛では、悪心・嘔吐の有無に着目し、髄液検査などの必要な検査を施行する。神経学的所見（意識障害、項部硬直、乳頭浮腫、運動失調、不全片麻痺）が認められた場合

には、脳腫瘍、頭蓋内出血などに注意が必要であり、積極的に頭部CT、MRIなどの神経画像検査を行う。

慢性頭痛を主訴に受診した場合、二次性頭痛と診断される症例は少ないが、甲状腺機能低下症、もやもや病、ミトコンドリア病、Chiari奇形1型、脳脊髄液減少症、腎血管性高血圧症、褐色細胞腫などで慢性頭痛を呈することがあるので、血算や一般的な生化学検査のほかに、甲状腺ホルモン検査、抗核抗体などの項目や小児で忘れがちな血圧測定および神経画像検査を行う⁴⁾。てんかん関連頭痛を疑う場合は脳波検査を施行する。表1に頭痛日数の多い患者で考慮すべき病態を示し、表2に小児頭痛診療に必要な手順を示す。

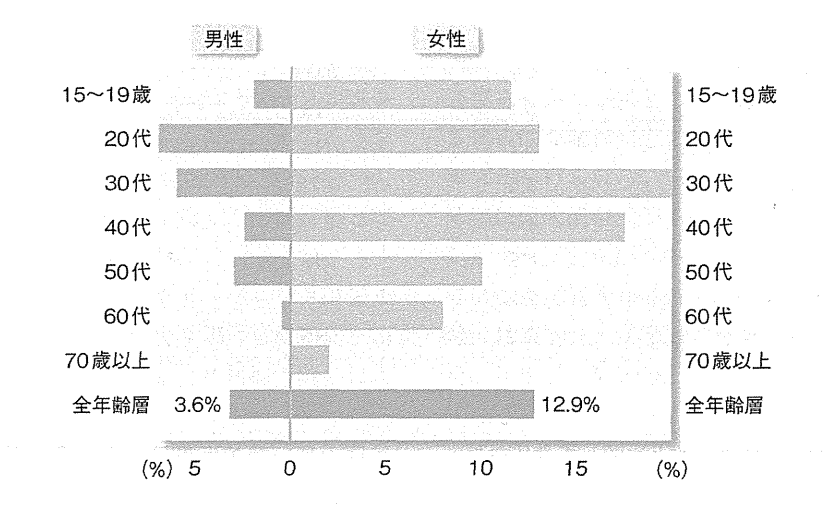


図1 わが国の性別と年齢別片頭痛の有病率
(文献5より改変引用)

高齢者への個別対応

頭痛は高齢者にとって最も多い主訴の一つであり、65歳以上において約半数は頭痛をもつといわれている。50歳以降の初発の頭痛は一次性頭痛であることは少なく、脳血管障害や頭蓋内占拠性病変、頭蓋内、副鼻腔の炎症あるいは血管炎などの二次性頭痛であるので、器質疾患の検索が重要である²⁾。

高齢者の一次性頭痛

片頭痛の発症年齢は10～20歳代、有病率としては30～40歳代が最も多く、一般に高齢になるほど減少する。わが国においてはSakaiらが全国規模の調査を行っているが、それによると日本人の片頭痛の有病率は人口の8.4% (男性が3.6%、女性が12.9%)であり、50歳代以降は男女ともに減少し、70歳代では女性でも数%にすぎない⁵⁾(図1)。

高齢者の片頭痛の特徴として、若年患者と比較して、両側性で、拍動

性がなく、悪心や光過敏・音過敏などがみられないなど、典型的な特徴が不明瞭になってくる。緊張型頭痛も有病率は加齢とともに低下するが、50歳以降に初発する例もあり、片頭痛のような顕著な減少はない。反復性緊張型頭痛の予後はほとんどの例で良好であるが、一部は慢性緊張型頭痛に移行する。群発頭痛の有病率も加齢とともに減少する。その他の一次性頭痛のなかで、睡眠性頭痛は平均発症年齢が60歳前後と高齢者に多いことが報告されている。まれな頭痛で、やや女性に多い。軽度から中等度の鈍痛であることが多いが、就眠中に発症し頭痛のために睡眠から覚醒するため、「目覚まし時計頭痛」ともよばれる。

高齢者の二次性頭痛

急性～亜急性の頭痛では、くも膜下出血、頭蓋内出血、脳梗塞、髄膜炎、脳炎、緑内障、巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)などに注意

が必要である。

慢性硬膜下血腫は通常、外傷から3週～3カ月後より症状を呈するが、外傷の自覚がないこともあり、血腫の増大に伴って頭痛が増強してから医療機関を受診することも多い。高齢者に好発し、平均年齢は65～72歳である。約90%は男性で、大酒家に多い。頭痛は80%に出現するが、頭痛以外に比較的急性に進行した精神症状、麻痺、尿失禁などがみられる高齢者では、慢性硬膜下血腫を考慮に入れておく必要がある⁶⁾。

GCAは高齢者の側頭動脈に好発する原因不明の血管炎である。わが国では比較的まれである。男女比は1:1.7でやや女性に多く、60歳後半～70歳代に発症のピークがある⁷⁾。初発症状は頭痛が多く、拍動性、片側性で夜間に悪化する傾向がある。眼症状には眼痛、一過性黒内障、複視などがある。失明は最も深刻な合併症である。検査所見としては、末梢血の白

表3 片頭痛と精神疾患の共存に関する住民調査研究(文献8より改変引用)

表中の数値はオッズ比(95% CI)を示す。有意な項目のみ数値を記載。

NS：有意差なし、—：該当データなし

共存症	Breslau, et al. (1991、1993)	Swartz, et al. (2000)	Breslau, et al. (2000、2001)
パニック障害	6.6	5.09	3.72
強迫性障害	5.1	NS	—
全般性不安障害	5.7	NS	—
恐怖症	2.6	1.78	—
大うつ病性障害	4.3	3.14	3.51
躁	NS	NS	—
ニコチン依存	2.2	—	—
物質乱用/依存	2.2	NS	—

血球増加や著明な血沈の亢進、CRP陽性などの炎症所見がみられる。確定診断は側頭動脈の生検での血管炎の証明である。早期診断およびステロイド治療が必要である。

高齢者に多い慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群では、低酸素血症または高炭酸ガス血症のため、夜間や起床時に頭痛を認めることがある。義歯不調による顎関節症、うつ病、頸部疾患などによる頭痛や、帯状疱疹による頑固な頭痛も高齢者に多くみられる。

精神疾患患者への個別対応

精神疾患の併存症としての頭痛(表3)

片頭痛では、二次的な不安や抑うつといった心理反応を超えて、気分障害(大うつ病、躁うつ病など)や不安障害(パニック障害、恐怖症など)を伴うことが多い⁸⁾。そのため、互いの疾患を念頭におき、Self-rating Depression Scale、Hamilton Depression Scaleなどを利用して、早期診断・早期治療することが重要となる。米国および英国で行われた大規模研究では、片

頭痛は健康対照と比較して身体面および心理面の両面において健康関連QOL(health-related quality of life; HRQoL)が有意に阻害されており、片頭痛の発作頻度とHRQoLの支障度には相関がみられ、片頭痛はうつ病との共存率が有意に高く、片頭痛とうつ病はそれぞれ独立してHRQoLの阻害因子であった⁹⁾。

Breslauらは1,696人を対象とした疫学調査で、片頭痛におけるうつ病の生涯罹患率は40.7%であったとし、片頭痛をもたない対照群と比較してうつ病に罹患するリスクは3.5倍になることを指摘している¹⁰⁾。片頭痛はその他の頭痛と比較して、うつ病と双方性の関連性が高いことが示されている。片頭痛と不安障害との関連については、パニック障害を中心に3.0～6.0と高いオッズ比が報告されている¹¹⁾。片頭痛にうつ病やパニック障害が随伴されやすい理由として、セロトニンなどの神経伝達物質に関する共通の脆弱性が想定されている。

片頭痛慢性化に至る原因で最も頻度が高く、臨床的に重要なのは薬物乱用である。薬物乱用頭痛への随伴

頻度の高い精神疾患は、うつ病、不安障害、物質依存などであり、元の頭痛の治療に際しては、随伴疾患を考慮した頭痛予防薬の薬剤選択や患者教育が必要となる¹²⁾。緊張型頭痛においても、心理社会的ストレスおよび不安・抑うつなどの心理状態との関連性が指摘され、精神疾患の随伴に関しては片頭痛と同様にうつ病などの気分障害、パニック障害・全般性不安障害・強迫性障害などの不安障害、身体表現性障害の随伴が報告されているが、片頭痛よりも報告数は少ない。

精神疾患に伴う頭痛¹³⁾

さまざまな精神疾患の患者において、頭痛は比較的良好にみられる随伴症状である。精神疾患に伴う頭痛は、ICHD-3 β では、「12. 精神疾患による頭痛」に分類され、身体化障害による頭痛と精神病的障害による頭痛に大別される¹⁾。

頭痛の表現型は片頭痛様、緊張型頭痛様、両者が混在などさまざまである。身体化障害は女性に多く、30歳以前に発症し、多彩な身体愁訴を示す。症状は種々の痛み、胃腸症状、性

的症状、偽神経学的症状からなり、変動しつつ数年以上にわたって続く。難治性であり、治癒よりもマネジメント(ケア)に主眼を置く。不安やうつ症状には薬物がある程度有効だが、本質的な効果はなく、必要に応じて精神科へ紹介する。

大うつ病性障害、パニック障害などでも、身体化症状として頭痛を認めることがある。精神病性障害によ

る頭痛は、妄想として頭痛を認める。妄想を呈する疾患の代表は統合失調症であるが、妄想として頭痛を認める代表的な精神疾患としては妄想性障害が挙げられる。一般に、妄想性障害は成人期中期から後期にかけて発症する。妄想は奇異な内容のものではなく、「毒を盛られる」「配偶者や恋人に裏切られる」など実生活でも起こりうるような状況を含んでいる。

妄想性障害は色情型、誇大型、嫉妬型、被害型、身体型などに分類されるが、頭痛などの身体症状に関連した妄想を主症状とするタイプを身体型という。統合失調症では「通信機によって頭痛が起こされている」など了解不可能な訴えをすることが多いが、妄想性障害では「脳腫瘍にかかっている」など了解可能な訴えをすることが多い。

文献

- 1) 桑原健太郎. 頭痛. 小児科診療 2012; 75: 837-43.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society(IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(β version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
- 3) 日本神経学会, 日本頭痛学会, 監修. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会, 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 東京: 医学書院; 2013.
- 4) 安島英裕. 小児の頭痛. 小児科臨床 2010; 63: 768-75.
- 5) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 1997; 17: 15-22.
- 6) 木村浩晃, 清水利彦, 鈴木則宏. 慢性硬膜下血腫. 臨床と研究 2007; 84: 1193-5.
- 7) 竹島多賀夫, 今村恵子, 楠見公義, ほか. 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎). Geriatric Medicine 2007; 45: 855-9.
- 8) Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: a review. Cephalalgia 2005; 25: 165-78.
- 9) Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, et al. Migraine, quality of life, and depression: A population-based case-control study. Neurology 2000; 55: 629-35.
- 10) Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression is the association specific to migraine? Neurology 2000; 54: 308-13.
- 11) Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. Headache 2001; 41: 554-8.
- 12) 端詰勝敬. 心療内科的アプローチが必要となる慢性頭痛. 臨床神経 2012; 52: 866-8.
- 13) 山田和夫. 精神科における頭痛. Modern Physician 2011; 31: 1006-9.

神経疾患 最新の治療 | 2015-2017 |

編集

小林祥泰 島根大学

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター病院

山口修平 島根大学

オンライン
アクセス権
付き

巻頭トピックス

1. iPS 細胞：神経疾患治療に挑戦
2. 神経疾患の遺伝子治療の現状と展望
3. telemedicine system (遠隔医療システム) を用いた脳卒中医療
4. 脳血管内治療の進歩
5. 心原性脳塞栓症予防：新規経口抗凝固薬 (NOAC)
6. アルツハイマー型認知症と血管性認知症の接点と治療戦略
7. レビー小体型認知症の薬物治療
8. 多発性硬化症・視神経脊髄炎の再発予防と最新治療
9. 新しい診療ガイドラインによる頭痛診療の最先端
10. パーキンソン病の運動症状治療の進歩
11. パーキンソン病の非運動症状治療の進歩
12. 高齢社会における重症筋無力症の治療指針

南江堂

I 頭痛

伊藤 康男, 荒木 信夫

頭痛診断の進め方

頭痛診療で最初に行うことは、二次性頭痛のなかでも危険な(致命的な)頭痛をまず鑑別することである¹⁾。次に片頭痛をはじめとする一次性頭痛を診断する¹⁾。①突然の頭痛、②いままで経験したことがない頭痛、③いつもと様子の異なる頭痛、④頻度と程度が増していく頭痛、⑤50歳以降に初発の頭痛、⑥神経脱落症状を有する頭痛、⑦癌や免疫不全の病態を有する患者の頭痛、⑧精神症状を有する患者の頭痛、⑨発熱・項部硬直・髄膜刺激症状を有する頭痛は、二次性頭痛を疑って積極的な検索が必要である¹⁾。

診断については、国際頭痛学会による頭痛分類(表1)を用いる。一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別には、簡易診断アルゴリズムが実地臨床で頭痛診断の手がかりとなり、有力な手段の1つとなる¹⁾。一般的な頭痛鑑別のアルゴリズムを図1に示す。

ほとんどの頭痛は詳細な問診と診察により診断が可能であり、特に一次性頭痛に関しては各種検査あるいは画像検査をやみくもに行っても正確に診断がつかないことが多い²⁾。

頭痛診療における頭痛アルゴリズムの骨子は、①一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別を行う、②一次性頭痛ならば症状あるいは経過の特徴から、(i)片頭痛、(ii)緊張型頭痛、(iii)群発頭痛、およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛、(iv)その他の頭痛に大別する、③それぞれの臨床的特徴により正確な診断をつける、④その後の治療の反応性、経過により診断の再検討を行うことである。

一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別

最初に一次性頭痛と二次性頭痛の鑑別を行う。頭痛の診断には、問診、身体・神経学的診察、画像診断(CT/MRI)が重要である¹⁾。また、予後不良な、あるいは迅速に治療しなければ危険な疾患を、できるだけ速やかにかつ的確に診断することが必要である(表2)。図1に示したred flagsとはいわゆる見逃してはならない頭痛であり、表3の所見を認めたときは速やかに画

表1 国際頭痛学会の頭痛分類

1. 一次性頭痛
・片頭痛 ・緊張型頭痛 ・三叉神経・自律神経性頭痛 ・その他の一次性頭痛疾患
2. 二次性頭痛
・頭頸部外傷・傷害による頭痛 ・頭頸部血管障害による頭痛 ・非血管性頭蓋内疾患による頭痛 ・物質またはその離脱による頭痛 ・感染症による頭痛 ・ホメオスタシス障害による頭痛 ・頭蓋骨、顎、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛あるいは顔面痛 ・精神疾患による頭痛
3. 有痛性脳神経ニューロパチー、他の顔面痛
・有痛性脳神経ニューロパチーおよび他の顔面痛 ・その他の頭痛性疾患

[日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳):国際頭痛分類 第3版 beta版, 医学書院, 東京, p34-41, 2014より作成]

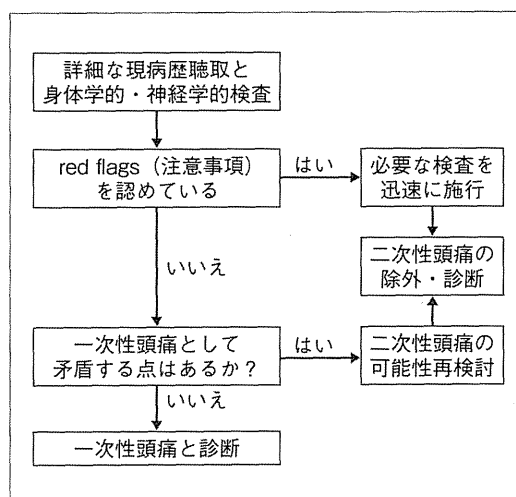


図1 一般的な頭痛鑑別のアルゴリズム

[濱田潤一:頭痛診療と診療アルゴリズム, 頭痛診療ハンドブック, 鈴木則宏(編), 中外医学社, 東京, p23-30, 2009]

像診断, その他の補助検査を行う²⁾。特に頭痛診療では、まず、くも膜下出血などの二次性頭痛をルールアウトすることが重要である³⁾。

また、未破裂脳動脈瘤による頭痛(表2)は、

表 2 頭痛の critical causes

1. 血管疾患
- 未破裂脳動脈瘤、くも膜下出血 - 脳梗塞および一過性脳虚血発作 (TIA)：ただし頭痛を伴う場合は少ない - 脳動脈解離 - 脳出血 - 慢性硬膜下血腫、硬膜外血腫 - 脳静脈洞血栓症 - 脳動静脈奇形、血管腫
2. 脳腫瘍
特に第三脳室内腫瘍、下垂体腺腫内への出血 (下垂体卒中)、gliomatosis
3. 中枢神経感染症
- 髄膜炎 - 脳炎 - 脳膿瘍
4. 全身疾患
- 高血圧：特に褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症 - 代謝性脳症：CO₂ナルコーシス、睡眠時無呼吸症候群など - 側頭動脈炎 - 感染性心内膜炎 - 中毒 (薬物、溶剤など)
5. その他
- 肥厚性硬膜炎 - Tolosa-Hunt 症候群 - 低髄圧症候群 - superficial siderosis (まれ) - pseudotumor cerebri (まれ)

(濱田潤一：Medicina 41：592-596, 2004)

表 3 頭痛の患者に画像診断手技 (CT または MRI) を行うべき場合 (red flags)

1. 頭痛の時間経過
- 初めてもしくは生涯で最悪の頭痛 - 頭痛の程度や頻度が亜急性に増加傾向であるとき - 新規発症持続性連日性の頭痛あるいは進行性の頭痛 - 慢性連日性頭痛 - いつも同一側の頭痛 - 治療抵抗性あるいは反応不良の頭痛
2. 患者背景を考慮した場合
- 悪性腫瘍や HIV 感染中の患者 50 歳を超えて初めて出現した頭痛 - 頭痛と痙攣発作を共に有する患者
3. 随伴する症状・徴徴を考慮した場合
- 発熱、悪心・嘔吐、項部硬直を有する患者 - 前兆のある片頭痛ではないが、局所徴候・症状を伴う患者 - 眼底で乳頭浮腫、精神症状、人格変化、意識障害を伴う患者

[濱田潤一：頭痛診療と診療アルゴリズム、頭痛診療ハンドブック、鈴木則宏 (編)、中外医学社、東京、p23-30, 2009 / Evans RW : Neurol Clin 27 : 393-415, 2009]

国際頭痛分類第 3 版 beta 版 (ICHD-3 β)⁴⁾ における二次性頭痛の「6 頭頸部血管障害による頭痛」のサブタイプのうち、「6.3.1 未破裂囊状動脈瘤による頭痛」に分類される。

この頭痛の診断基準の特徴としては、①まず未破裂囊状動脈瘤と診断されていること、②頭痛は囊状動脈瘤の増大に並行して増悪、または、

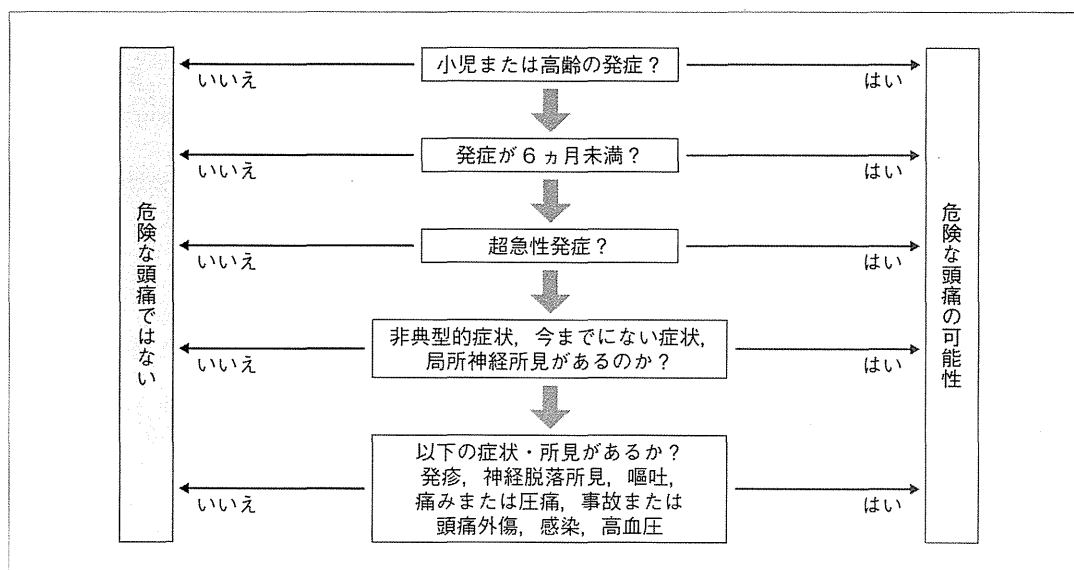


図 2 危険な頭痛の簡易診断アルゴリズム

(Dowson AJ et al : Int J Clin Pract 57 : 493-507, 2003)

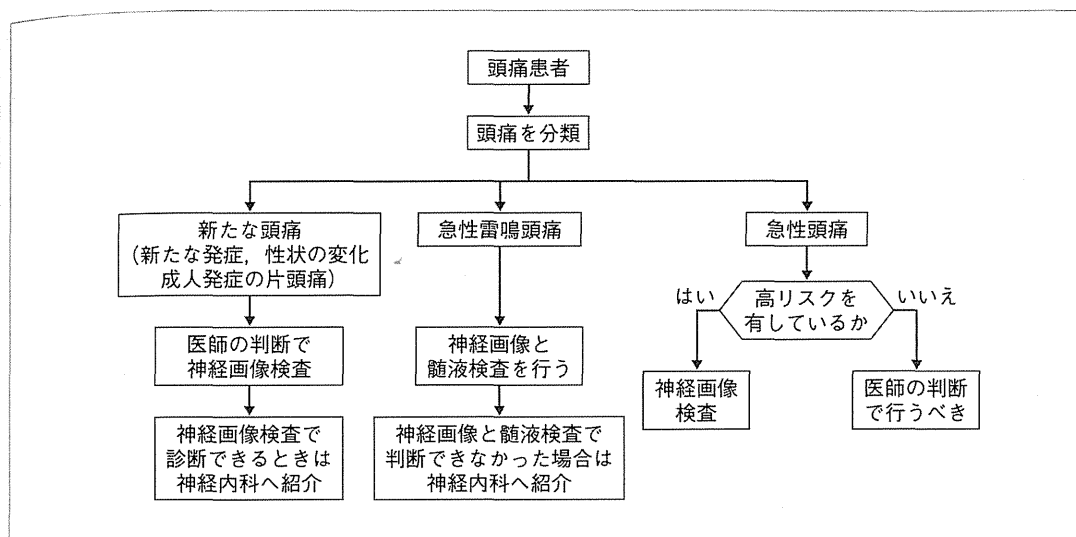


図3 この患者は神経画像検査を必要としているか

(Detsky ME et al : JAMA 196 : 1274-1283, 2006 より改変)

嚢状動脈瘤の治療後に寛解した、③突然または雷鳴性の頭痛発現、④有痛性第Ⅲ脳神経麻痺を伴う頭痛などのうち、いずれかの証拠が示されていることが挙げられる。

動脈瘤性くも膜下出血の約半数の症例が、動脈瘤破裂の診断前4週以内に突然の激しい頭痛をきたしていることが複数の後ろ向き研究で示されている。このことは、動脈奇形の突然の拡大[sentinel headache, 歩哨頭痛(警告頭痛)]の結果であることも示唆されている⁴⁾。

英国の頭痛診療のガイドライン⁵⁾によれば、頭痛の診断に際し、プライマリケア医は「頻度は少ないが危険な頭痛」についての知識を持つことが必要であるとしている。このガイドラインでは、「危険な頭痛」を診断していく際に以下の項目を確認する診断アルゴリズムを提示している(図2)：①新規発症の頭痛、発疹、神経脱落症状、嘔吐、痛みまたは圧痛、事故または頭部外傷、感染、高血圧の症状に伴って出現する急性の頭痛、②頭痛のないときや消失したときでも神経学的な異常が改善しない場合、③遷延する前兆症状がある場合、5分以内に最強度に達する超急性の頭痛、④6ヵ月未満の経過の神経脱落症状を伴う頭痛、⑤これまで経験したことがないほど激しい頭痛、⑥小児(5歳未満)または比較的高齢(51歳以上)の発症である場合。また、Detskyらはどのような頭痛患者のときに画像診断を必要とするかについてのアルゴリズムも示している(図3)。Dodickは簡便な一次

表4 SNOOP

- Systemic symptoms/signs (全身性の症状・徴候：発熱、筋痛、体重減少)
- Systemic disease (全身性疾患：悪性疾患、AIDS)
- Neurologic symptoms or signs (神経学的症状や徴候)
- Onset sudden (突然の発症：雷鳴頭痛)
- Onset after age 40 years (40歳以降の発症)
- Pattern change (パターンの変化：頭痛発作間隔が次第に狭くなる進行性の頭痛、頭痛の種類の変化)

[Dodick DW : Clinical clues (primary/secondary), The 14th Migraine Trust International Symposium, London, 2002より改変]

性・二次性頭痛の鑑別の手がかりとしてSNOOP(表4)が有用であるとしている。この鑑別法では二次性頭痛を否定したうえで、最終的に片頭痛をはじめとする一次性頭痛を診断する。

文献

- 1) 日本神経学会/日本頭痛学会(監), 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会(編): 慢性頭痛の診療ガイドライン2013, 医学書院, 東京, 2013 (https://www.jhsnet.org/guideline_GL2013.html)
- 2) 濱田潤一: 内科コモンプロブレム: 頭痛, Medicina **41**: 592-596, 2004
- 3) 伊藤康男ほか: 当初一次性頭痛が疑われた二次性頭痛症例の検討(第2報), 日頭痛会誌 **40**: 395, 2013
- 4) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類第3版 beta版, 医学書院, 東京, 2014
- 5) Dowson AJ et al : Establishing principles for migraine management in primary care, Int J Clin Pract **57**: 493-507, 2003

