

〈ニセコ(札幌)カンファレンス〉

頭痛の病態と治療

北里大学医学部 内科 坂井文彦

1. はじめに

片頭痛の病態には大変ダイナミックな面があるが、病歴からはなかなか予測しにくく、見逃す事が多い。本邦の頭痛の統計では、どうして片頭痛がこんなに少ないのかといった成績のみられる事が多い。もしかしたら日本には本当に片頭痛は少なく、欧米とはちがうのではないかと考える人もある。日本には片頭痛は少ないが、肩凝りは多い。逆に欧米では肩凝りが少ないのではないか。それが証拠に、肩凝りに対する適当な英訳がないではないかといった議論もある。昔ドイツの高名な教授が来日して患者を診察した折り、日本の先生が「この患者は肩凝りで大変悩んでおります」と紹介したが、その教授は「肩凝りとはいかなる病気か」と質問され、一生懸命説明したけれどもどうしてもわかってもらえなかったという伝説的な話がある。この肩凝りについては学問的なアプローチがむずかしかったが、本年9月に行われるアジア太平洋州神経学会では、頭痛のシンポジウムの中で肩凝りがとりあげられる予定である。

日本の片頭痛の頻度が欧米に比し本当に少ないか否かは今後十分に検討されるべき問題であるが、実際には、頻度が少ないと言うよりはケアされる事が少ないのではないかと考えられている。頭痛があっても、命に別状のある頭痛ではないとされてケアされていない事が少なくない。片頭痛の訴えが不定愁訴のようにとらえられてしまい、その背後にあるダイナミックな病態には思いもつかないといった事が少なくない。

2. 外来での頭痛の頻度

Table 1 は北里大学病院内科外来での頭痛患者について

北里大学医学部 内科

Table 1 頭痛患者の頻度

(北里大学病院内科外来初診患者、1983. 8~1984. 7)

分類	患者数	小計 (全頭痛患者に対する百分率)
1. 片頭痛型血管性頭痛		219 (14.3)
典型的片頭痛	31	
普通型片頭痛	79	
片麻痺性片頭痛	2	
混合性頭痛	49	
群発頭痛	25	
分類不能	33	
2. 筋収縮性頭痛		687 (44.9)
3. 神経痛		127 (8.3)
三叉神経痛	27	
大後頭神経痛	83	
その他	17	
4. 頭蓋内疾患に伴う頭痛		30 (2.0)
脳血管障害	12	
脳腫瘍	4	
髄膜炎、脳炎	5	
その他(痙攣、低髄圧等)	9	
5. 頭蓋外疾患に伴う頭痛 (眼、耳鼻、頸椎等)		50 (3.3)
6. 全身性疾患に伴う頭痛		301 (19.7)
感染症	192	
高血圧症	36	
中毒	5	
その他	68	
7. 精神疾患に関連する頭痛		19 (1.2)
8. 頭部外傷後頭痛		19 (1.2)
9. その他		79 (5.2)
頭痛を主訴とした患者の総数		1,531 (9.6)*
内科外来初診患者総数		15,910

*内科外来初診患者中、頭痛を主訴とした患者の百分率

てまとめたものである。1年間の外来患者総数が15,900人で、そのうち9.6%が頭痛を主訴として来院した。内科外来の約1割が頭痛というのは、かなり頭痛患者が多い事になる。片頭痛は219人(14.3%)と少なくない。最も多いのは筋収縮性頭痛の44.9%であった。

3. 国際頭痛学会による頭痛の新分類

頭痛の分類としては1962年のAd Hoc Committee (特別

委員会)による分類¹⁾が権威あるものとして使用されてきた。この分類は病態生理に基づく極めて明快なものであったが、頭痛の病態生理に関する研究の進歩に伴い、様々な矛盾点が指摘されるようになった。また分類中に頭痛の典型例の記載はあるが各々の頭痛に対する診断基準のないことも批判されてきた。それらの欠点を補う目的で、国際頭痛学会は頭痛の新分類を作成した。

学会誌「Cephalgia」に発表された頭痛の新分類は96頁に及ぶ膨大なもので²⁾、分類表というより頭痛診断の手引きといったものである。頭痛はまず13項目に大分類され (Table 2)、さらに枝分かれ的に三段階にわたり細

Table 2
大分類

1. Migraine
片頭痛
2. Tension-type headache
緊張型頭痛
3. Cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania
群発頭痛及び慢性発作性片側頭痛
4. Miscellaneous headaches unassociated with structural lesion
器質的病変を伴わない各種の頭痛
5. Headache associated with head trauma
頭部外傷に伴う頭痛
6. Headache associated with vascular disorders
血管障害に伴う頭痛
7. Headache associated with non-vascular intracranial disorder
非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛
8. Headache associated with substances or their withdrawal
原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛
9. Headache associated with non-cephalic infection
頭部以外の感染症に伴う頭痛
10. Headache associated with metabolic disorder
代謝障害に伴う頭痛
11. Headache or facial pain associated with disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures
頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは他の顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. Cranial neuralgias, nerve trunk pain and deafferentation pain
頭部神経痛、神経幹痛、求心路遮断性疼痛
13. Headache not classifiable
分類できない頭痛

分類される。合計四段階分類となるが、これは四桁の数値で表現されることになり、たとえば緊張型頭痛 (大分類番号2) の慢性型 (中分類番号2) で筋収縮を伴い (小分類番号3)、精神的不安状態が主たる原因と考えられる (細分類番号4) 場合は2. 2. 3. 4とコード化され、コンピュータ処理を念頭においた分類形式となっている (Table 3)。診断の手引きとしても大変充実しており、

Table 3

2. Tension-type headache
緊張型頭痛
 - 2.1 Episodic tension-type headache
反復発作性緊張型頭痛
 - 2.1.1 Episodic tension-type headache associated with disorder of pericranial muscles
頭部筋群の異常を伴う反復発作性緊張型頭痛
 - 2.1.2 Episodic tension-type headache unassociated with disorder of pericranial muscles
頭部筋群の異常を伴わない反復発作性緊張型頭痛
 - 2.2 Chronic tension-type headache
慢性緊張型頭痛
 - 2.2.1 Chronic tension-type headache associated with disorder of pericranial muscles
頭部筋群の異常を伴う慢性緊張型頭痛
 - 2.2.2 Chronic tension-type headache unassociated with disorder of pericranial muscles
頭部筋群の異常を伴わない慢性緊張型頭痛
 - 2.3 Headache of the tension-type not fulfilling above
上記分類に属さない緊張型頭痛

各分類に対し①従来使用されてきた同義語、②典型例の臨床像、③診断基準、④解説が付記されている。巻末には、分類の基盤となった文献が各項目ごとに網羅され、さらに分類に使用された用語の定義が明記されている。

新分類が旧分類と際だって異なるのは片頭痛と緊張型頭痛についてである。

A. 片頭痛

旧分類では片頭痛は片頭痛型血管性頭痛と分類され、片頭痛が血管性頭痛であるとの前提に立っている。すなわち、片頭痛の前駆症状は脳血管収縮による脳虚血によるものとし、前駆症状の明かな片頭痛を典型的片頭痛、明らかでないものを普通型片頭痛とした。これに対し新

分類では、その病態が血管性か神経性かの解明は今後の問題であるとし、片頭痛を単に症候的に定義している (Table 4)。前兆のあるものとないものとに分けているが、前兆とは「片頭痛に前駆あるいは随伴する局所神経症状の総称」と定義されている。また、前兆とは別に予兆を定義し、「前兆の前、あるいは片頭痛発作の始まる数時間から1～2日前に、前兆のある無しにかかわらず起こりうる症状」としている。予兆としては、情緒不安定、鬱状態、空腹感、あくび等の症状が多いとされている。

Table 4

Migraine 片頭痛とは

[定義]・原因不明 idiopathic の慢性頭痛。

- ・頭痛は発作性で4～72時間持続。
- ・片側性、搏動性の頭痛。
- ・中等～強度の頭痛で日常生活に支障をきたす。
- ・嘔気、嘔吐、羞明、音過敏を伴う。
- ・体位変換、運動により頭痛が増悪する。
- ・家族歴がある。
- ・月経周期との関係、妊娠による寛解がある。
- ・器質的な頭痛を臨床的に除外しうる。

[分類]・前駆症状として一過性の局所神経症状を伴うものがある。

Table 5 に示すように、片頭痛はさらに細かく分類されている。

a. 前兆を伴う片頭痛 migraine with aura

前兆が頭痛発作に先行するのが特徴である。最も多いのは閃輝暗点 scintillating scotoma である。小さな視野の欠損部が徐々に約20分の経過で拡大する。その辺縁はジグザグ様に輝き、内側に視野欠損部が残る (Fig. 1)。

頭痛は、前兆にひき続き出現する。すなわち、頭痛が出現するとともに前兆は消失しているのが普通である。頭痛は当初搏動性であるが、数時間から半日後には非搏動性で持続性の鈍痛となる。頭痛は片側性のことが多いが、常に同側にくるとは限らず、発作の度ごとに交代性となることもある。

随伴症状としては悪心、嘔吐が高率にみられるが、その他にも羞明、気分変調、浮腫など多彩である。通常、患者は発作中暗い静かな部屋でじっとしていることを好み、短時間でも睡眠がとれた場合には頭痛が軽減するこ

とが多い。

b. 前兆のない片頭痛 migraine without aura

前兆として明かな局所神経症状を呈さないものを総称する。片頭痛としては最も多いタイプである。

発作の前に情緒不安定、眠気、なまあくび、空腹感、浮腫などの症状のあることが多い。性周期に関連して発作の出現することもあり、女性に多い。

Table 5

1. Migraine

片頭痛

1.1 Migraine without aura

前兆を伴わない片頭痛

1.2 Migraine with aura

前兆を伴う片頭痛

1.2.1 Migraine with typical aura

典型的な前兆を伴う片頭痛

1.2.2 Migraine with prolonged aura

前兆遷延型片頭痛

1.2.3 Familial hemiplegic migraine

家族性片麻痺性片頭痛

1.2.4 Basilar migraine

脳底型片頭痛

1.2.5 Migraine aura without headache

前兆のみで頭痛を伴わないもの

1.2.6 Migraine with acute onset aura

突発性前兆を伴う片頭痛

1.3 Ophthalmoplegic migraine

眼筋麻痺性片頭痛

1.4 Retinal migraine

網膜片頭痛

1.5 Childhood periodic syndromes that may be precursors to or associated with migraine

小児周期性症候群

(片頭痛との関連が示唆されるもの)

1.5.1 Benign paroxysmal vertigo of childhood

小児良性発作性めまい

1.5.2 Alternating hemiplegia of childhood

小児交代性片麻痺

1.6 Complications of migraine

片頭痛の合併症

1.6.1 Status migrainosus

片頭痛発作重積

1.6.2 Migrainous infarction

片頭痛による脳梗塞

1.7 Migrainous disorder not fulfilling above criteria

上記分類に属さない片頭痛

Table 6
Tension-type headache 緊張型頭痛とは

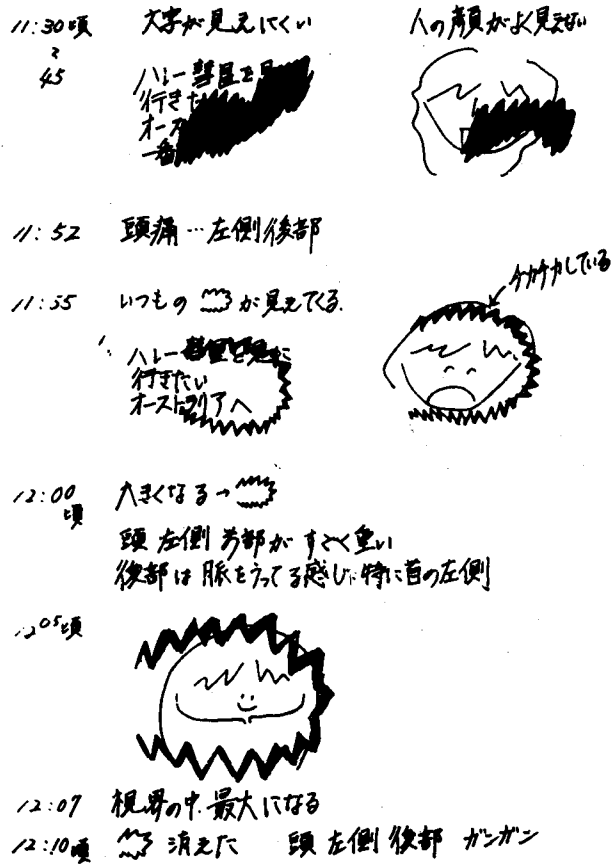


Fig. 1

B. 緊張型頭痛

緊張型頭痛 (Tension-type headache) は新分類で初めて使用された用語であり、従来使用されている緊張性頭痛とは異なるものであることが強調されている (Table 6)。

新分類の定義によれば、緊張型頭痛とは「軽度～中等度の頭痛で日常生活に支障は少ない。頭部を圧迫されるような、しめつけられるような頭痛で両側性に生ずることが多い。体位変換、運動など日常的動作による増悪は少なく、悪心、嘔吐、羞明、音過敏などを伴うことは少ない。器質的な病変による頭痛を臨床的に除外できる。」とされている。この種の頭痛は外来の頭痛患者の中でも最も頻度が高く、従来の分類 (1961年 Ad Hoc 分類¹⁾) では筋収縮性頭痛と分類されていたものに相当する。

- [定義] ・軽度～中等度の頭痛で日常生活に支障は少ない。
 ・頭部を圧迫されるような、しめつけられるような頭痛。
 ・両側性に生ずることが多い。
 ・体位変換、運動など日常的動作による増悪はない。
 ・悪心、嘔吐、羞明、音過敏などを伴わないのが普通であり、伴っても1項目のみ。
 ・器質的な頭痛を臨床的に除外しうる。
- [分類] ・episodic type と chronic type とがある。
 ・頭部筋群の異常を伴うものと伴わないものがある。
 ・頭痛の病因、誘因などが示唆されることがある。
- [同義語] : tension headache, muscle contraction headache, psychomyogenic headache, idiopathic headache, psychogenic headache, stress headache^{2,1}, ordinary headache^{2,1}, chronic daily headache^{2,2}

旧分類 (Ad Hoc 分類) では頭痛を病態に基づいて分類しているが、片頭痛型の血管性頭痛に対し、筋肉の収縮による頭痛を筋収縮性頭痛と総称している。これは主としてストレスなどが原因で頭部筋群が持続的に収縮するために生ずる頭痛で、緊張性頭痛、心因性頭痛、慢性頭痛と呼ばれるものの多くがこの分類に含まれるべきものとされた。しかし、それらの頭痛がすべて筋収縮性頭痛か否かについては議論も多く、筋収縮性頭痛と緊張性頭痛とは全く異なる病態を持つと考える学者も少なくない (Table 7)。

新分類の緊張型頭痛は多分に症候学的な分類である。緊張性頭痛あるいは筋収縮性頭痛に類似した頭痛群をすべてひっくるめて総称することを意図している。これらの頭痛は患者の訴えも漠然とした場合が多いため、ややもすると屑籠的な診断になりがちである。そこで、それらをひとまず緊張型頭痛として包括的にとらえ、その後出来るだけ病態別に枝分かれ的な細分類をしようというのが新分類の考え方である。

緊張型頭痛はメカニズムの上から緊張性頭痛と筋収縮性頭痛の2つのタイプを含むと考えられる (Fig. 2)。いずれも精神的・社会的ストレスが最も重要な原因となることはまちがいないが、緊張性頭痛は主として不安、抑うつ、神経症、妄想など精神的な因子により引き起こさ

Table 7
緊張性頭痛と筋収縮性頭痛との鑑別
(Blau, 1987)

	Type I (緊張性頭痛)	Type II (筋収縮性頭痛)
経過	常在(発症時期不詳)	日内の増悪・寛解あり
持続	終日、数日～数週	数時間、午前中あるいは夕方が多い
部位	頭部周囲、頭頂部 両側性	限局性(後頭部・側頭部) 放散あり
痛みの性状	痛みあるいは頭重感	痛み
圧痛	なし	ときにあり
痛みの増悪因子	ストレス	頭・頸部の動き
マッサージ	無効	ときに有効
温・冷湿布	無効	改善あるいは増悪
鎮痛薬	無効(しかし濫用)	数時間は有効なことが多い
原因	不安・うつ状態等?	頸椎症、顎関節症 筋性ストレス等(筋膜痛?)

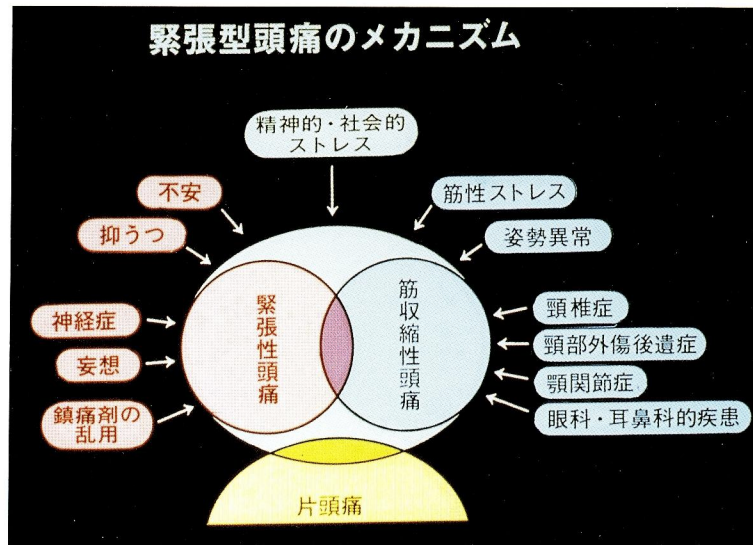


Fig. 2

れることが多い。鎮痛剤の乱用も原因となる。それに対し、筋収縮性頭痛は、筋性ストレス、姿勢異常、頸椎症、顎関節症、眼科・耳鼻科的疾患などが原因となる。両者間には重複する部分、互いに影響しあう面があることは当然である。

新分類の緊張型頭痛は枝わかれの的に3段階に分類され

る (Table 3)。まず頭痛の起こり方から、反復発作性が慢性かに分類する。次にそれぞれが頭部筋群の異常を伴うか伴わないか、すなわち頭痛の病態に持続性の筋収縮が関与するか否かにより分類される。最後に頭痛の病因あるいは誘因が明らかな場合にはその旨を付記することになっており、病因としてはストレス、不安などを挙げ

ることになる (Table 8)。例えば、タイピストが仕事にいつも肩がこって頭が重く痛くなる頭痛は、反復発作性で筋収縮を伴う緊張型頭痛と分類される。これに対し、10年来毎日毎日頭が痛んでセデスを欠かしたことがないといった頭痛は慢性の緊張型頭痛と分類され、この場合は筋収縮を伴うことも伴わないこともある。慢性的な頭痛の原因が心因的なものか、あるいは何らかの器質的な要因が関与し得るものかについては慎重に鑑別診断をすすめる必要がある。

Table 8
Tension-type headache 緊張型頭痛の病因

2. -. -.0 病因不明

- 1 下記項目の複数の組合せ
- 2 顎関節異常
- 3 精神的・社会的ストレス(DSM III-R criteria)
- 4 不安(DSM III-R criteria)
- 5 抑鬱(DSM III-R criteria)
- 6 他の精神異常(DSM III criteria)
- 7 筋性ストレス(疲労、非生理的筋緊張の持続)
- 8 薬剤多用・依存(エルゴタミン製剤、鎮痛薬、抗不安薬など)
- 9 他の(器質的)頭痛に合併

4. 片頭痛の病態

片頭痛の病態には未だ不明な点も多く、頭痛の原因が「血管性：Vascular」か「神経性：Neural」かといった最も根本的な問題にも結論が出ていない。片頭痛の症状は極めて多彩である。病態を考える際にも、単に頭痛の原因を説明するだけでは十分ではない。片頭痛の前兆はもちろん、さらにその前に生ずる、感情的な変化、自律神経の変化、消化器症状等、片頭痛発作を構成する一連の症状群を説明する必要がある。血管性にしろ、神経性にしろ、その病態がいかなる機序で誘発されるかも問題である。さらに、片頭痛には遺伝的要因も少なくない。この点も病態を考える際の参考になるはずである。

片頭痛に関してのトピックスとしては、Vascular theoryとNeural theoryとが依然、片頭痛の病態を考える上で中心となっているが、最近、セロトニンの役割が再び評価されている。セロトニンは古くより片頭痛の原因物質として、他のモノアミンと共に注目されていたが、

セロトニン・レセプターのサブタイプの研究が引き金となり、片頭痛治療薬の研究も進んでいる。

A. 血管説と神経説

片頭痛が頭部血管の異常反応性に起因するとの考えは、Wolff一派の精力的な研究によるところが多い (Table 9)。頭痛発作中に頭部血管、特に浅側頭動脈の搏動が増加する事を記録し、またこの搏動が片頭痛治療薬である酒石酸エルゴタミンにより減少し、頭痛が軽減する。Wolffらの考えは、脳血管の一時的な収縮により閃輝暗点などの片頭痛前兆が起こり、その後の頭部血管の拡張により頭痛が生ずるとした。

Table 9

片頭痛の病態(Vascular theory)

1. 血管性頭痛
2. 前駆期に脳血管収縮→局所神経症状
3. 頭痛期に脳血管拡張→搏動性頭痛

B. 脳循環面からの研究

片頭痛発作中の脳循環測定は片頭痛の病態を知る上で重要と考えられる。Skinhoj, Paulson, Sakai and Meyerらによる成績は、WolffのVascular theoryを支持するものである。すなわち脳血流は前兆期に減少し、頭痛期には増加が報告された、特にSkinhojらは頭痛発作中の髄液中 Lactate:pyruvate比が増加し、pHが低下している事を観察した。この現象は、虚血性脳血管障害の病態と類似すると考えられた。すなわち、片頭痛発作では脳血管収縮により局所脳虚血が生ずるが、虚血の結果生ずるLactic acidosisにより脳血管が拡張するとした。その後の非侵襲的脳血流測定法による成績も、Vascular theoryを支持するものが多かった。

C. Spreading Depression Theory

CopenhagenグループのLauritzen, Olesenらは、彼らの脳循環測定の結果をもとに片頭痛のVascular theoryに否定的な考えを報告し、Neural theoryあるいはSpreading depression theoryを提唱した。彼らの成績によれば、片頭痛発作前駆期には後頭葉を中心とした局所脳血流の低下がみられるが、この血流低下は徐々に前方に伝わり、

つについては頭部全般の血流低下の見られる事がある。彼らの解釈は、先ず虚血が起こるのではなく、脳機能障害あるいは脳代謝の低下が最初にかかる。局所的な神経機能の抑制は後頭葉に始まり、前方に拡大するが、これはあたかも Leao の提唱した cortical spreading depression そのものと考えられる。脳血流の減少は二次的なもので、ischemia ではなく oligemia である。すなわち脳機能低下の結果として血流が低下しているのみであるとした。彼らの仮説によれば、頭痛期に脳血流が増加することはないとの事であった。

D. 脳循環の最近の報告

最近 Skinhoj, Olsen らは Copenhagen グループ自らのデータを再評価している。Lauritzen らにより計算された、前兆期の脳血流減少率は Compton scatter を無視したため、血流低下を過小評価していた可能性が高い。すなわち、血流の減少は虚血の閾値以下であったとしている。さらに、Friberg らは SPECT 法により多くの片頭痛発作の脳血流を測定し、前兆期に後頭葉を中心とした血流低下が著しい事、頭痛期にはやや遅れて脳血流の増加が血流低下の領域に一致して見られる事を報告している (Fig. 3)。

Friberg らの報告は Spreading depression theory には否定的な成績である。しかし、発作前兆の脳血流低下が頭痛が始まってもお持続し、脳血流増加はかなり遅れる事があるとしており、単純に従来の Vascular theory

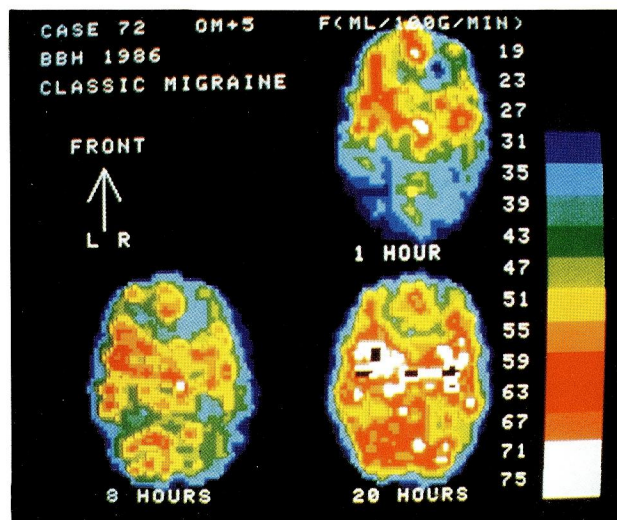


Fig. 3

を支持するものではない (Fig. 4)。現時点では片頭痛と脳循環の関係について、未だに確立された説はない。

Relative timing of CBF, Aura and Headache

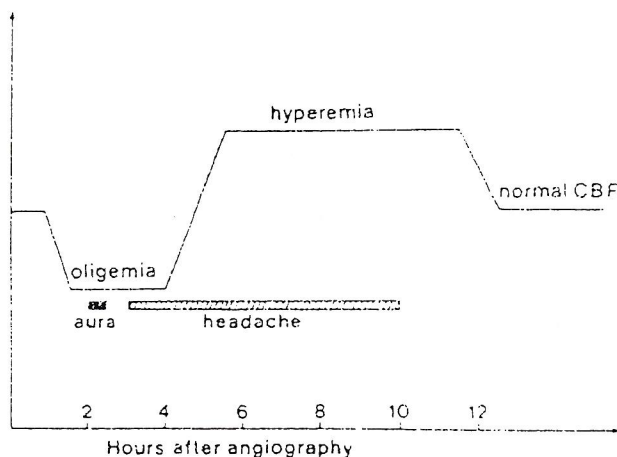


Fig. 4

E. セロトニンと片頭痛

a. 初期のセロトニン学説

最近セロトニン学説が再評価され、特に治療薬との関係で脚光を浴びている³⁾。セロトニン学説が最初に注目されたのは Wolff による片頭痛の Vascular theory が提唱された時期である。Vascular theory にもとづき、片頭痛の原因となる脳血管異常反応性を引き起こす物質の研究が行われたが、血管作動性物質として、ノルアドレナリン、セロトニン (5-hydroxytryptamine, 5HT)、ヒスタミン、アセチルコリン、ブラディキニン等が注目された。

片頭痛と5-HTとの関係に注目したのは1961年Sicuteriで、片頭痛発作後に5-HTの代謝産物である5-HIAAが尿中に増加すると報告した。その後、Curran ら、Antonyらにより同様の報告がなされ、片頭痛発作中には血小板中の5-HT濃度が低下していること、内頸静脈血中での変化が大きいことなどが明らかとなった。

5-HTが脳血管に直接作用し片頭痛の引き金となるのか、あるいは血中の5-HTの変化は中枢性の neurotransmitter の変化の一部をみているのかは、未解決の問題である。しかし、5-HTと片頭痛とが密接な関係を持つことは事実のようである。Reserpine の筋注により血中5-HTが減少すると片頭痛発作が起こること、5-HT

(serotonin creatine sulfate) の静注により片頭痛発作が改善することなどが明らかとなった。5-HTの静注はかなりの副作用を伴うため、5-HTそのものは治療薬として使用できない。そこで、5-HTのsubtypeのなかに治療効果のみを持つものがないかが研究された。

b. 脳血管の 5-HT receptor

5-HTは脳血管の収縮及び拡張ともに関与することが知られている。同じ5-HTで異なる作用が見られるのは、動物の種属差、投与量の差、血管口径の違いによることが考えられているが、5-HTのreceptorの多様性が最も重要とも考えられている。5-HT receptor の subtype については最近の研究の進歩が著しい。歴史的には5-HTは「D、型（筋作動性）」と「M、型」とに分類されていたが、Bradleyらは最近の研究をまとめ、5-HTを①5-HT1-like、②5-HT2、③5-HT3の3つのタイプに分類した (Table10)。このうち5-HT2 receptorと5-HT3 receptorとは、それぞれ選択的な拮抗物質が知られ receptor の特徴についても充分明らかにされている。

Table 10
5-HT RECEPTOR SUBTYPES

5-HT ₁	A	CNS
	B	
	C	
	D	CRANIAL VESSELS
5-HT ₂		GENERAL VASOCONSTRICTION
5-HT ₃		SENSORY NERVE ENDINGS

5-HT1-like receptorは多様性を持つとされ、さらに5-HT1A,5-HT1B,5-HT1C,5-HT1Dへと細分類されているが、特性については未だ充分に解明されておらず、5-HT1-like receptorと呼ばれている。

脳血管では5-HT1-likeと5-HT2 receptorとが5-HTの血管収縮に関与すると考えられている。人の脳血管では5-HT1-like receptor の存在が認められており、ketanserin, methylsergide, pizotifenによる拮抗作用が確認されている。

c. 5-HT1-like receptor agonist による片頭痛治療の試み

セロトニンと片頭痛治療薬に関しては、セロトニン拮抗薬である methylsergide が片頭痛予防薬として有名であるが、最近注目されているのはセロトニン受容体を刺

激する薬剤である。セロトニンの投与により片頭痛は軽減するが、他の副作用が多い。脳血管のセロトニン受容体に選択的に作用し、頭痛時に拡張している頭部血管を選択的に収縮する作用を持つ薬剤が理想的である。5-HT1-like receptor を選択的に刺激する薬剤が片頭痛治療に良いと考えられ、現在 5-HT1-like receptor agonist (Sumatriptan) が注目されている。動物実験により、Sumatriptanは犬の頸動脈系の血管抵抗は増加させるが脳以外の臓器、例えば冠動脈、腎動脈などの血管収縮作用はないことが確認されている。

Sumatriptanは、すでにオランダ、イギリスなど欧州諸国では片頭痛治療薬として発売が認められている。片頭痛急性期の内服薬としての有効性はいくつかの臨床試験で確かめられている。Pattenらは、プラセボーを用いた二重盲検法によりSumatriptanの至適用量を検討している⁴⁾。片頭痛患者538例による検討では、頭痛の2時間以内での改善率はプラセボーで22%だったのに対し、Sumatriptan 100mg投与群で67%、200mg投与群で75%、300mg群で69%であった。副作用は表3に見られるような軽微なものが多く、100mg投与群の副作用が最も少なかった。その結果、Sumatriptan 100mg投与が臨床に至適用量であるとしている。

片頭痛急性期の注射薬の効果についても検討が行われている。Ensinkら⁵⁾は、Sumatriptan皮下注射による効果が内服に比し早いことを報告している。皮下注射の場合は30分以内の頭痛改善は73~80%と、プラセボーによる改善率の22%に比し有意に高値を示した。

片頭痛発作中の脳循環動態に対し5-HT1-like receptor agonist (Sumatriptan) がいかなる作用をもつかは、治療効果を知る上でのみなく片頭痛の病態を考える上でも重要である。

Fribergら⁶⁾は、片頭痛発作中の局所脳血流量と中大脳動脈血流速度を、それぞれSPECT法による脳血流測定法および経頭蓋ドプラー法により測定し、同時にSumatriptanの影響も検討している。彼らは片頭痛発作中と発作間歇期との成績を比較検討しているが、片頭痛発作中には局所脳血流に有意な変化がなく、頭痛側の中大脳動脈血流速度が非頭痛側に比し有意に遅くなっていたとしている。さらに、Sumatriptanにより片頭痛発作が改善した後の測定では、中大脳動脈の血流速度は頭痛側と非頭痛側とで有意差が消失した。また、局所脳血流には全く変化が見られなかったとしている。

Fribergらは以上の結果から、片頭痛が頭蓋内の太い血管と密接な関係をもつこと、さらにSumatriptanの片頭痛に対する作用は主として拡張した脳血管を介するものであるとした。

5. おわりに

片頭痛の治療薬としてセロトニン作用物質が検討され、臨床応用が可能となったことは最近の片頭痛研究のトピックスである。5-HTのレセプターの研究が進歩し、片頭痛の研究自体も活発となっている。

片頭痛の病態には依然として不明な点が多いが、本稿でとりあげたセロトニンや脳循環の研究に加え、痛み伝達物質、交感神経作動物質、コリン作動物質と片頭痛との関係も注目されている。

文 献

- 1) Ad hoc committee on classification of headache. Classification of headache. J Am Med Assoc 179 : 717-718, 1962
- 2) Headache classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorder, Cranial Neuralgias and Facial Pain. Cephalalgia 8, suppl 7, 1988
- 3) Lance JW, Lambert GE, Goadsby PJ, Zagami AS. 5-Hydroxytryptamine and its putative aetiological involvement in migraine. Cephalalgia 9 (suppl 9) : 7-13, 1989
- 4) Patten JP. Clinical experience with oral sumatriptan : a placebo-controlled study. J Neurol 238 : 62-65, 1990
- 5) Ensink FBM. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. J Neurol 238 : 66-69, 1990
- 6) Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperlling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation : reversal by sumatriptan. Lancet 338 : 13-17, 1991