

＜シンポジウム 17—2＞片頭痛の疼痛発生とその拡大進展をめぐる最先端の分子メカニズム

## 片頭痛はなぜ慢性化するのか？

### 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の臨床とメカニズム

竹島多賀夫

(臨床神経 2010;50:990-993)

Key words : 国際頭痛分類, 慢性連日性頭痛, 危険因子, 診断基準, 肥満

#### はじめに

現在の片頭痛 (migraine) の概念は, 片側性, 拍動性, 閃輝暗点という古典的なイメージから, かなりかけ離れたものとなってきており, 前兆 (閃輝暗点) のない片頭痛, 両側性の片頭痛, 非拍動性の片頭痛があることは周知のごとくである。さらに, 片頭痛は episodic な疾患, すなわち, 時々, 挿間性ないし発作性に症状が出現するものという概念も相対化してきており, 2004 年の国際頭痛分類第 2 版<sup>1)</sup>では慢性片頭痛 (chronic migraine, CM) が疾患単位として公式に採択された。反復性の片頭痛は, 脳の機能的な異常であって, 発作間欠期にはなんら異常をみとめないとされていたが, 近年の研究成果から, 片頭痛は脳に不可逆的な変化をもたらす進行性の疾患であるとの主張がなされるようになってきた。片頭痛の慢性化には未解決の問題が多く残されており, 実際の臨床と診断基準, そのメカニズムについてオーバビューした。

#### 片頭痛の慢性化の臨床

2004 年の国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II)<sup>1)</sup>には CM の診断基準が記載された。急性期治療薬を過剰に使用している例は急性期治療薬を中止し, 薬物乱用頭痛 (medication overuse headache, MOH) を除外した後に CM の診断を確定することとされた。これには多くの異論が出され, 2006 年には, 付録診断基準<sup>2)</sup>が提案された (Table 1)。CM の頭痛日数が月に 15 日以上である点は, これまでと同様であるが, 片頭痛日数が 15 日から 8 日に減ったこと, さらにトリプタンなどの片頭痛特異的治療薬が奏功した頭痛は, 片頭痛とカウントしてよいとした点が主要な変更点である。MOH に関しては, 乱用により頭痛が増悪していれば診断できることとして, 中止による改善の確認は必須ではないとした。CM と MOH の自験例を示す。

##### 【症例 1】

78 歳, 女性  
主訴: 頭痛

病歴: 30 歳代, 年に数回, 頭痛で臥床。悪心と音過敏あり。50 歳代, 締め付けるような頭痛が時々出現。その後頭痛, 頭重が連日性となり約 20 年間続いている。後頭部や首が痛み, 肩こりも自覚。前兆なし。動作により頭痛が増悪することがある。悪心, 嘔吐はない。光過敏は無いが, 音過敏と臭過敏がある。これまでは頭痛薬を使用せずがまんしていた。某年 6 月に疲れた翌日に, かなり強い頭痛があった。かかりつけ医より紹介受診。

現在の頭痛の特徴は, 1) 50 代後半より緊張型頭痛様の連日性の頭痛が 20 年来続いている。2) 最近頭痛が増悪しているが薬物乱用や過剰使用はない。3) 頭痛の性状は非拍動性で締め付ける感じが主体だが, 時にひどくなりガンガンする。4) 頭痛は動作により増悪し, 音過敏と臭過敏がある。

血圧 152/88mmHg。身体所見, 神経所見は異常なし。血液検査, 脳 MRI は正常範囲。頭痛診断は, 既往の頭痛は, #1.1 前兆のない片頭痛, および #2.2 反復性緊張型頭痛であり, 現在の頭痛は #2.3 慢性緊張型頭痛が妥当であるが, #A1.5.1 慢性片頭痛 (CM) の可能性も考慮を要す。

治療経過: 頭痛ダイアリーの記載を求め, アミトリプチリン 10mg とオルメサルタン 10mg を開始。頭痛ダイアリーでは連日性の軽度から中等度の頭痛があり, 生活上の支障もみとめられた。心血管系の問題がないことを確認してエレクトリプタンを処方したところ, 約 30 分で頭痛が消失。その後トリプタンを月に 4~5 回使用していたが, まったく頭痛の無い日が増え, 6 カ月後には連日性の頭痛はほぼ完全に消失した。その後, 月に数回の軽度の頭痛を自覚する程度で良好に経過している。

反復性の片頭痛は, 加齢や薬物乱用により慢性化することがあり, 緊張型頭痛様の頭痛に変容することが多い。古くは片頭痛に緊張型頭痛 (筋収縮性頭痛) が加わった連合性頭痛とされていたが, 近年は片頭痛と緊張型頭痛の合併とするか, 緊張型頭痛様に変化した変容片頭痛 (transformed migraine)<sup>3)</sup>と診断されていた。ICHD-II では薬物乱用によって慢性化した頭痛は MOH として括り, 薬物乱用がないにもかかわらず片頭痛が慢性化したものを CM と定義している。2006 年に出された, 慢性片頭痛の付録基準<sup>2)</sup>では, トリプタンなど片頭痛の

Table 1 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の国際頭痛分類付録診断基準 (2006年)<sup>2)</sup>.

付録 A1.5.1 慢性片頭痛
<p>A. 頭痛（緊張型または片頭痛あるいはその両方）が月に15日以上頻度で3カ月以上続く。</p> <p>B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準をみたす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者におこった頭痛。</p> <p>C. 少なくとも3カ月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が月に8日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある。</p> <p>1. 以下のa～dのうちの少なくとも2つを満たす。</p> <p>(a) 片側性</p> <p>(b) 拍動性</p> <p>(c) 痛みの程度は中程度または重度</p> <p>(d) 日常的な動作（歩行や階段昇降など）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。</p> <p>そして、以下のaまたはbの少なくともひとつ。</p> <p>a) 悪心または嘔吐（あるいはその両方）</p> <p>b) 光過敏および音過敏</p> <p>2. 上記C1の頭痛発作に進展することが推定される場合にトリプタン又はエルゴタミン製剤による治療により頭痛が軽減する。</p> <p>D. 薬物乱用が存在せず、かつ、他の疾患によらない</p>
付録 A8.2 薬物乱用頭痛
<p>A. 頭痛は1カ月に15日以上存在する。</p> <p>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</p> <p>1. 3カ月以上の期間、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

特異的治療薬が有効であれば片頭痛日数としてカウントすることは前述のとおりである。

本例は片頭痛の既往があり、連日性の頭痛に対し緊張型頭痛、片頭痛の両方にエビデンスがあるアミトリプチリンと、片頭痛予防効果が期待できる降圧薬（オルメサルタン）を投与し、さらに生活に支障を生じる頭痛発作にはエレトリプタンを試みることで、数カ月の治療で20年来の頭痛が消失した。付録診断基準をもちいれば、CMと診断できる症例である。

#### 【症例2】

57歳、女性

主訴：頭痛の増強

病歴：20歳より肩こりあり。30歳台後半から時々、頭部全体の拍動性の頭痛を経験。動作による悪化、生活の支障あり。悪心あり、嘔吐なし。音過敏、光過敏なし。臭過敏あり。OTC頭痛薬内服で改善していた。服薬回数が徐々にふえて、約3年前からはほぼ毎日頭痛薬を1～2回服用している。頭重感が主体の頭痛が連日続いており、寝込んでしまうような重度の頭痛が月に3日程度ある。

神経所見は異常なし。

頭痛診断：1) #1.1 前兆のない片頭痛、2) #8.2.8 薬物乱用頭痛の疑い（OTC頭痛薬、複合薬物）、3) #2.4.3 慢性緊張型頭痛の疑い。

治療経過：薬物乱用頭痛について説明し、OTC頭痛薬使用中止を指示するとともに、ロメリジンを開始した。重度頭痛の救済薬としてトリプタンを処方した。8週間には頭痛はほぼ消失し、重度の発作はおこっていない。16週間後、「嘘のように頭痛がなくなりました」とのこと。時に頭痛発作があり、トリプタンが奏功している。

本例は前兆のない片頭痛から進展したMOHで、OTCの複合鎮痛薬の乱用があったが、薬物の中止により頭痛が消失したことより、#8.2.5 複合薬物乱用頭痛の診断が確定した。比較的容易に乱用薬物からの離脱が可能であった症例である。本例は、付録診断基準をもちいれば初診の時点でMOHの診断が可能である。

#### 診断基準の諸問題

MOHがうたがわれた216例の検討では、2カ月間投薬を中止したところ、45%は改善し、48%は変化がなく、7%は頭痛が増悪したと報告されている<sup>4)</sup>。MOHにおける乱用薬物中止の有用性を示すデータであるが、同時に薬物の過剰使用がある慢性頭痛の約半数が薬物中止では頭痛が改善しなかった点にも注意を向ける必要がある。

CMとMOHの診断に関する未解決の問題として、1) 頭痛頻度の増加と薬物乱用の始まりの時期の特定が困難な症例が多数存在、2) 乱用薬物の中止ができない症例が少ないため、診断の確定が困難、3) 乱用薬物を中止しても頭痛が軽減しない症例が約半数あり、CMの結果として、無効な薬物を過剰使用している状態と薬物乱用により、脳が感作され、疾患が進行しすでに不可逆的な脳の変化がおこっている可能性の峻別が困難、4) 乱用薬物の中止と同時に予防治療を開始したばあいに、予防薬の効果とするか、乱用薬物の中止の効果とするかが不明確になる、などの事項が挙げられる<sup>5)</sup>。

Silbersteinらの慢性連日性頭痛（chronic daily headache, CDH）の概念はこれらの問題を回避した疾患概念であるといえる。CDHは疾患単位というより、状態像と理解するとわかりやすい。CDHと、ICHD-IIの頭痛診断名の対応をTable 2

Table 2 慢性連日性頭痛 (CDH) の下位分類 (頭痛名) と ICHD-II (本則) の頭痛診断名の対応<sup>5)</sup>.

Silberstein-CDH	ICHD-II			
	薬物乱用なし	薬物乱用あり		
		離脱で改善	離脱後も頭痛は 不変・増悪	離脱なし
1 変容 (性) 片頭痛 (transformed migraine : TM)	慢性片頭痛 CM	MOH	CM	MOH の疑い CM の疑い
2 慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache : CTTH)	慢性緊張型頭痛 CTTH	MOH	CTTH	MOH の疑い CTTH の疑い
3 新規発症持続性連日性頭痛 (new daily persistent headache : NDPH)	NDPH	MOH	NDPH	—
4 持続性片側頭痛 (hemicrania continua : HC)	HC	—	—	—

CM : chronic migraine

MOH : medication overuse headache

— : 該当なし

に示した。国際頭痛学会の付録診断基準 (Table 1) は、ICHD-II の本則より、CDH に近づいた概念であるといえる。すでに、ICHD-II の改訂作業が始まっており、CM、MOH は付録診断基準が本則となる見通しである。

### 慢性化のメカニズムとリスクファクター

片頭痛発作時には三叉神経血管系の神経原性炎症と中枢の感作現象がおこっているが、片頭痛の慢性化とは、急性発作時におこっている炎症と感作現象が慢性化したものであると考えられようになってきた。神経原性炎症は三叉神経血管系の過敏性をもたらす。神経細胞が反復的に活性化し、三叉神経尾核の侵害受容神経に生物学的・機能的な変化を惹起し、神経の発射域値が低下し、受容野が拡大すると考えられている。神経感作現象は臨床的には皮膚アロディニアの出現と関連しており、反復性片頭痛よりも CM や MOH で出現頻度が高い。

脳の過敏性のメカニズムとして、末梢および中枢の受容体、伝達物質、イオンチャンネルの発現の変化や、シナプス結合の再構築をとともう回路の修飾、疼痛制御系抑制などの関与が推定されている<sup>5)</sup>。脳 MRI 画像の研究では、片頭痛患者は大脳白質病変の頻度が高く、白質病変の程度は片頭痛発作の頻度と相関するとの報告がある。また、中脳水道周囲灰白質 (PAG) における鉄沈着の増強と機能障害が示されており、CM では中脳黒質や赤核の異常も示されている<sup>6)</sup>。さらに、FDG-PET の検討から、MOH 患者の眼窩前頭皮質の異常が注目されている<sup>7)</sup>。生化学には、血小板のセロトニン、一酸化窒素の変化や、髄液中サブスタンス P、神経成長因子の変化といった疼痛制御系の抑制を示唆する報告がある<sup>8)</sup>。慢性化の危険因子は、加齢と急性期頭痛治療薬の過剰使用が古くから知られている。最近の研究で明らかにされてきた危険因子として、頭痛発生頻度、性別 (女性、約 2 倍)、肥満、社会的階層 (教育レベル・収入)、ライフイベントによるストレス・うつ、いびき・睡眠障害、頭頸部外傷などが挙げられる<sup>5)9)10)</sup>。これら

の疫学的危険因子と慢性化メカニズムの仮説を明快に関連づけることは困難といわざるをえないが、一部は炎症や感作の増強、遷延に関連するものと推定されている。

### 結 語

トリプタンの出現により、反復性の片頭痛は比較的容易にマネジメントができるようになったが、MOH をふくめ片頭痛の慢性化が頭痛患者の QOL を悪化させる重要な要因として注目されている。これに関連して新しい診断基準や疾患概念が提唱されているが、片頭痛の慢性化は臨床的にきわめて重要であり、新たな知見と、次なる未解決問題がつつぎと出現するホットな領域であるということが出来る。今後の研究の進展を期待したい。

### 文 献

- 1) 国際頭痛分類 第 2 版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004;31: 13-188.
- 2) Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006;26:742-746.
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994;34:1-7.
- 4) Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache : the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006;66:1894-1898.
- 5) 竹島多賀夫. 薬物乱用頭痛, 慢性連日性頭痛 (慢性片頭痛, 変容片頭痛, 慢性緊張型頭痛). 鈴木則宏, 編. 頭痛診療ハンドブック. 東京: 中外医学社; 2009. p. 200-224.
- 6) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-637.
- 7) May A. New insights into headache: an update on func-

- tional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol* 2009;5:199-209.
- 8) 竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 薬物乱用頭痛. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら, 編. *Annual Review 神経* 2008. 東京: 中外医学社; 2008. p. 50-65.
- 9) Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for trans-
- formed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67:252-257.
- 10) 竹島多賀夫. 【片頭痛の予防療法】メタボリックシンドローム治療による片頭痛の予防. *BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩* 2009;61:1143-1153.

### Abstract

#### Chronification of migraine headache: clinical feature and mechanism of chronic migraine and medication overuse headache

Takao Takeshima, M.D.

Department of Neurology, Headache Center, Tominaga Hospital

Chronification of migraine headaches is one of the most urgent issues. Chronic migraine (CM) and medication overuse headache (MOH) are defined in international classification of headache disorders II (ICHD-II). Appendix criteria of CM and MOH were submitted and will take over the original criteria. I described a case of CM and a case of MOH. Here I pointed out some practical issues in diagnosis of CM or MOH.

1) It is not easy to define the association of headache worsening and the beginning of medication overuse in many cases. 2) Some patients cannot discontinue the overused drugs; therefore, the diagnosis of CM nor MOH cannot be completed. 3) Some patients are not released from their headache even after the discontinuation of drug. In these cases, there are two possibilities. As a result of CM, the patient had simply overused the ineffective medications. From another point of view, MOH caused irreversible brain changes and MOH do not disappear after the detoxification. 4) In a practical management, we often prescribe preventive medications simultaneously at the beginning of detoxification. In these cases, it is unclear which one of the detoxification or the preventive medication contributes the improvement of headache.

The chronification of migraine is regarded as chronification of acute mechanism of migraine, i.e., inflammation of the trigeminovascular system and sensitization of the brain. Apart from medication overuse, there have been reported some new risk factors for migraine chronification, including frequent headache, female sex, obesity, low income, low education, stress by life events, depression, snoring, sleep disorders, and past history of neck or head injury. Chronification of migraine severely disturbs the quality of patient's life. More attention should be paid and the further and extensive studies are urgently necessary.

(*Clin Neurol* 2010;50:990-993)

**Key words:** International classification of headache, Chronic daily headache, Risk factors for chronification, Diagnostic criteria, Obesity