

第 49 回日本神経学会総会 (2008 年)

会 長 講 演

患者さんから学んだ片頭痛学

坂井 文彦

(臨床神経, 48 : 785—791, 2008)

Key words : 片頭痛, 頭痛ダイアリー, トリプタン, 前兆, 頭痛体操

はじめに

なぜ片頭痛学か? 片頭痛はきわめて頻度が高く, 支障度の高い疾患であるが, いまだに疾患概念が確立されていない。本邦の疫学調査では, 片頭痛の有病率は 15 歳以上の日本人の人口の 8.4% とされている。すくなくとも潜在的には, 約 840 万人の片頭痛患者が日本におり, 片頭痛による仕事, 生活への支障度も高い¹⁾。WHO 報告の Disability Adjusted Life Years (DALY) によれば, 片頭痛は健康寿命を損なう疾患リストの 12 位 (女性) にランクされている²⁾。WHO では片頭痛を疾患として認知するとともに, その支障度の高さを報じている。とくに片頭痛は 20~40 歳代の働き盛りの有病率が高く, その年代の健康寿命が短縮することは社会的にも大きな損失であることが想像できる。

片頭痛は発作性に発症し, ほとんどが自覚症状で, また 1~2 日の発作がすぎるとまったく通常の業務が可能となる。そのため, 片頭痛の支障度の高さ, また治療すべき疾患であることの認知度は, 社会全体, また患者本人にも低い。片頭痛患者の受診率が低い原因の一つでもある。それでも片頭痛の患者の日常生活支障度の高いことにはちがいない。片頭痛患者の実態と片頭痛の疾患概念の確立と社会的啓発が必要である。

片頭痛研究の手法

疾患概念の確立に①患者情報の収集と客観的分析, ②誘因と発作メカニズムの解明, ③治療法の開発と啓発が必要である。

1) 症候の解析

症候の解析が重要であるが, ほとんどが自覚的な症状であるため, 客観的に把握するためには工夫が必要である。詳細な問診が重要なことに違いないが, 患者は受診時に片頭痛がなく, 過去の頭痛を正確に医師に伝えることが難しい。また, 複数の頭痛が混在するため, 自分の頭痛を整理して医師に伝えるのは困難なことが多い。

患者自身の観察した頭痛情報は, 頭痛ダイアリーに記入し

ておくと比較的客観的情報データとなる。厚労省頭痛研究班で作成した頭痛ダイアリーが有用である (Fig. 1)³⁾。

2) 病態研究

片頭痛の病態は, 発作時にとらえる必要がある。発作時の脳内変化を知るためには機能的画像検査, 電気整理検査, 血液・髄液検査が有用と考えられる。画像検査としては PET, SPECT, MRI などを利用するが, 発作時のこれらの検査は, これまで偶発的におこなわれたにすぎない。そのなかから, きわめて貴重なデータがえられている⁴⁾。

非発作時の検査としては, 分子遺伝学的検査, 反応性物質検索などがある。片頭痛患者の遺伝子異常は家族性片麻痺性片頭痛の研究から多くの成果がえられている。反応性物質としては, ニューロトランスミッターなどの刺激に対する反応を知ることにより片頭痛の素因につき多くのデータがえられている⁵⁾。

片頭痛の病態についての仮説

片頭痛のメカニズムの研究は, どうして些細な誘因が前兆や血管性頭痛をおこし, また寝込むような状態になるかの解明である。

1) 前兆のメカニズム

前兆は閃輝暗点, 失語, 片麻痺など大脳皮質由来と考えられる症候である。典型的な前兆である閃輝暗点は, 視野の一部から視覚異常が半側の視野全体に約 20~30 分かけて広がる。辺縁が明るく輝くジグザグ模様が拡張していく。輝く辺縁の内側を視野欠損領域が追いかけるように広がる (Fig. 2)。前者を陽性兆候, 後者を陰性兆候と呼ぶ。この現象のメカニズムが Cortical spreading depression (CSD) によることが MRI-BOLD 法による血流測定で確認された⁶⁾。脳の一部, とくに後頭葉に好発して強い脱分極がおこり, それが周辺組織に拡張 (spread) する。片頭痛の脳に特徴的な現象がおこる理由として, 従来脳細胞の hyper sensitivity が考えられていたが, 家族性片麻痺性片頭痛でみつかった遺伝子異常がいずれも脳細胞膜の興奮性を高めるものであった。発見された異常遺伝子の transgenic mouse では CSD がおこりやすく, 片頭痛の動物

New
Headache Diary

JHS-HP
<http://www.jhsnet.org>



Fig. 1 Headache diary, with instructions

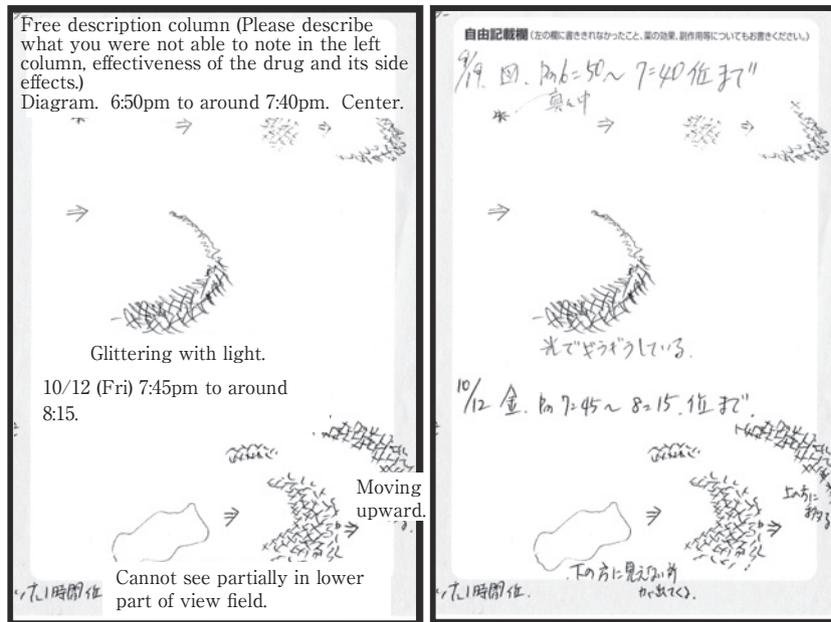


Fig. 2 Scintillating scotoma drawn by a patient, showing positive and negative signs

モデルとして片頭痛予防薬の探索に使用されている。

2) 頭痛のメカニズム

片頭痛は主として頭蓋内血管が痛むと考えられている。そのメカニズムは三叉神経血管説で説明されている。頭蓋内血管を支配している三叉神経が刺激されると、神経終末より血管壁に CGRP, サブスタンス P といった血管作動物質が放出される。これらの物質が血管を拡張するとともに血管周囲に炎症をおこす。三叉神経からの血管への逆行性神経伝達によ

りおこる現象を neurogenic inflammation と呼ぶ。トリプタン系の薬剤は、三叉神経終末で三叉神経の興奮性をおさえ、CGRP 等の放出を抑制する。われわれの検討でもトリプタン系薬剤が片頭痛発作のすぐれた製剤であることが確認されている。

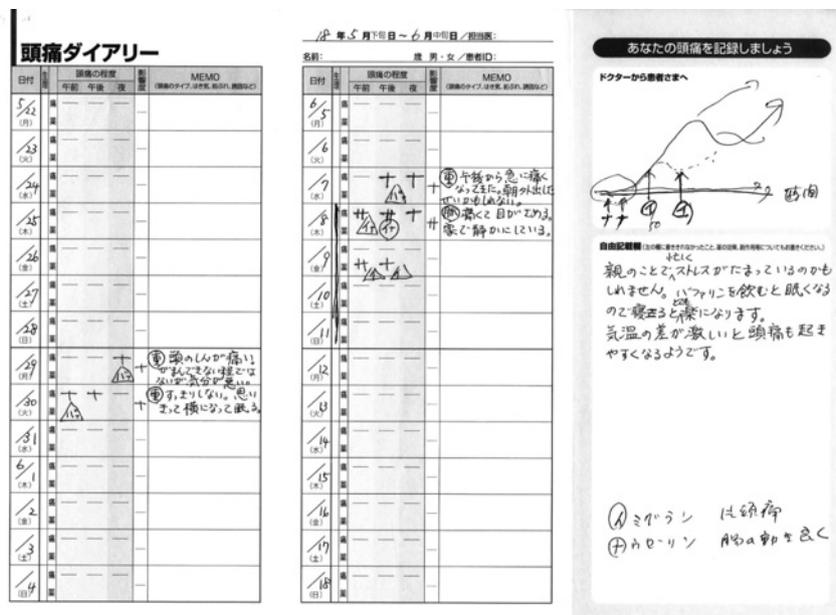


Fig. 3 Migraine is indicated as episodic headaches, occurring twice in a month, each lasting 2-3 day



Fig. 4 Tension-type headache is indicated as daily mild to moderate headache

頭痛ダイアリーによる臨床的研究

片頭痛のメカニズムには様々な説が考えられているが、もう一度臨床にもどって臨床データから片頭痛を考えることも必要である。頭痛ダイアリーは問診に加えて、より多くの情報がふくまれ、また患者・医師コミュニケーションすすめるためにも有用である。頭痛ダイアリーからえられたデータは片頭痛の支障度の参考、前兆や頭痛のメカニズム解明の糸口、服

薬指導の実際に役立つ。

1) 頭痛のおこり方を知る

頭痛のおこり方のパターンから頭痛の病型を知ることが出来る。片頭痛がepisodicにおこる頭痛で強い頭痛が2~3日持続すること、緊張型頭痛がそれほどひどくはないが連日、持続性におこることを頭痛ダイアリーから読みとる (Fig. 3, 4).

2) 片頭痛の支障度を知る

片頭痛によりどれだけ生活に支障があるかは、頭痛の重症

度も関係するがあくまで患者が感ずるもので、人あるいは状況により様々である。自分自身のつらさ、家人、友人、同僚との関係が患者にとって生活上の支障となる。頭痛ダイアリーに書かれた患者の訴えからそのつらさの一端がうかがえられる。次のような記述もみられた。

「結婚して仕事を退職して家に入るようになってから頭痛に困りだしました。頭痛があると家事なども何もできず、部屋を暗くしタオルをかぶりなるべく静かにしてもらい横になります。無理に動く気持ちが悪く吐き気がします。子供が3人いるのでぐっすり寝ることもできないので横になってもズキズキ痛くなるばかり…結局、主人に早く帰ってきてもらい、子供の世話をしてもらいます。頭痛は自分も痛くつらいのですが、周りの人々に迷惑をかけてしまうのが一番つらいです。子供の行事や旅行の計画など、みんなでいっしょに楽しみたいのですが“また痛くなったら…”と思い、考えてしまい、旅行も車で行ける近場しか最近は行っていません。それでも旅行中の頭痛はもう何回もあります。でもトリプタンは飲むと治り、とても嬉しかったです。少し気持ちが楽になりました。頭痛の心配をしないですむ生活になるため通院しますので、よろしくをお願いします。」

患者の支障度の大きさは、治療後の患者の反応からもうかがえる。治療薬としてトリプタン系薬剤の使用感を117人の片頭痛患者に聞いた結果では、トリプタンで人生が変わったと答えた人が45%であった。片頭痛の支障度の高いことを示す結果であるが、トリプタンが動いてみるまで自分の支障度に気付かなかった人も少なくない。ただ、トリプタンが効かない人が20~30%、服薬量が増えた人が30%といったデータは今後考えるべき問題である (Table 1)。

3) 片頭痛は予兆時に始まっている

片頭痛発作の始まりがどこかを知ることは重要であるが、予兆 (prodromal symptom) の感じ方は人により様々である。頭痛ダイアリーから明らかになる点も少なくない。誘因と予兆との関係は原因と結果である。しかし、片頭痛発作として一連の予兆、前兆と頭痛は一体と考えられる。

誘因としては緊張からの解放、天候や環境の変化、月経との関係などに気づく人が多い。予兆としての空腹感、疲労感、肩こり、首筋のこり、めまい感、頭痛感が多く記載されている。片頭痛の前にむしようにチョコレートが食べたくなる人がいる。チョコレートが誘因なのか、片頭痛予兆期の空腹感の充進でチョコレートを食べているのかは意見が分かれるが、Blauは後者の説をとっている。すなわち、チョコレートを食べるのはすでに片頭痛が始まっていると考えている。その他予兆と呼ばれることの多い首や、肩のこり、頭痛感、くらくら感なども、片頭痛の generator はすでに作動していると考えられる。その病態は、片頭痛の neuro-vascular 説で、視床下部、大脳辺縁系の役割を示唆している。

4) 前兆の観察

頭痛ダイアリーから、片頭痛患者さんが前兆を良く観察していることがわかる。典型的な前兆である視覚前兆を始めとして、大脳皮質の症状であり、かつ CSD が妥当なメカニズムで

Table 1 Reaction of patients with migraine

| (Igarashi 2002) n = 117 | |
|-----------------------------------|--------|
| ■ Triptan has changed my life. | 45% |
| ■ Triptan does not work. | 20-30% |
| ■ Concern of the increasing dose. | 30% |
| ■ Others | 15% |

あることも観察されている。患者さんの描いた前兆が positive sign と negative sign を識別しており、前兆の最中に閉眼すると positive sign はより鮮明となるが、negative sign はわかりにくくなる。前兆の様式や模様が予防薬で変化することも、予防薬が前兆の脳機能異常を抑制し、片頭痛を予防していることを示している。その反面、前兆は患者にとってわかりにくい症状でもある。頭痛がおこって始めてその前に前兆があったことに気づいたという経験も少なくない。前兆のない片頭痛に本当に前兆がないのかは十分に検討すべきである。

前兆と頭痛とが一連の発作中に混在することがある。3日間続く片頭痛発作中に、前兆が頭痛と無関係におこるかのような現象がみられる。前兆のあとに頭痛がおこる一連の流れではない病態がおこっている。遷延性前兆ではおこりうるとの報告があるが⁵⁰⁾、通常の前兆が2~3日の発作中に出没するという患者の観察は注目すべきである。片頭痛発作が何らかの原因で変容したのか、一種の status migrainosus なのか不明である。いずれにしても脳では前兆と頭痛とが別々のメカニズムでおこっているように感ずる患者もいる。

5) 頭痛をみる

頭痛がみられるのは、発作中にえられた画像検査と頭痛ダイアリーからである。頭痛発作中の MRA では頭痛側の太い血管の拡張がみられ、また MRI の造影 (FLAIR, delayed image) では脳皮質から髄膜にかけての造影効果がみられる。すなわち、頭痛発作中は、拍動し MRA で観察しうる太い血管も BBB に関係する細い血管もいずれも拡張し病態に関与する可能性がある。片頭痛はやはり血管が関与する頭痛と考える。

頭痛ダイアリーは片頭痛発作の頭痛が多様であることを示している。頭痛発作が5日以上も遷延・群発することがわかる。このばあい、発作中の頭痛のおこり方は定型的でなく、同一発作期間中でも頭痛の部位が左右交代性となる。前兆との関係が一定でなくなることも前述のごとくである。予兆・前兆、頭痛が一連の病態と考えることに無理がある。

片頭痛は脳幹からおこる (仮説)

頭痛ダイアリーから明らかになったことの中で、①肩・後頸部のこり・痛みは予兆であったり、頭痛極期の随伴症状だったりする。②食欲充進の予兆が多く、食欲中枢との関連が示唆される。③月経、排卵との関係は定型的でなく、ホルモンより上位の中枢との関連が示唆されることがポイントになる。これらの現象は、片頭痛発作では脳皮質以前に視床下部を起源とし、大脳皮質、脳幹、脳血管を介し発作を発現させると考えると説明しやすい。視床下部からの伝達物質であるオレ

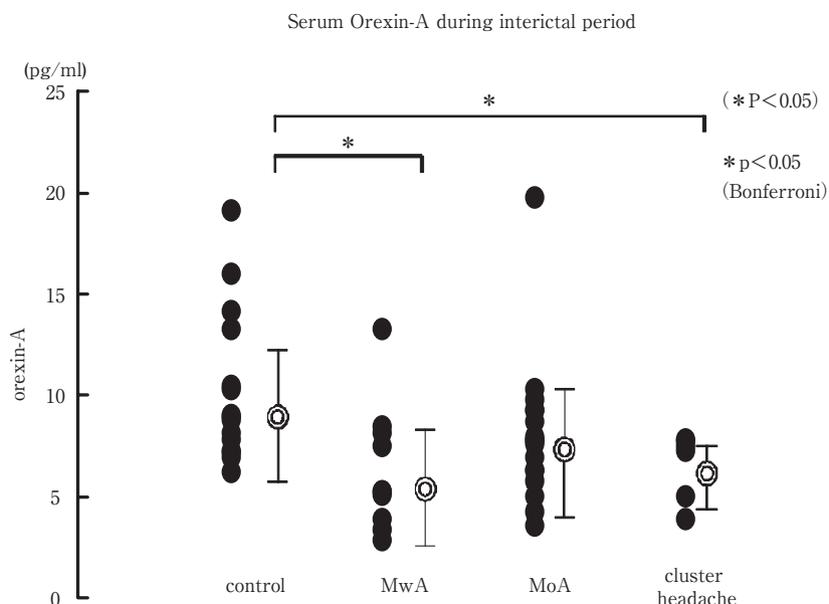


Fig. 5 Serum orexin-A was low in patients with migraine and cluster headache, Yonekura et al⁷⁾

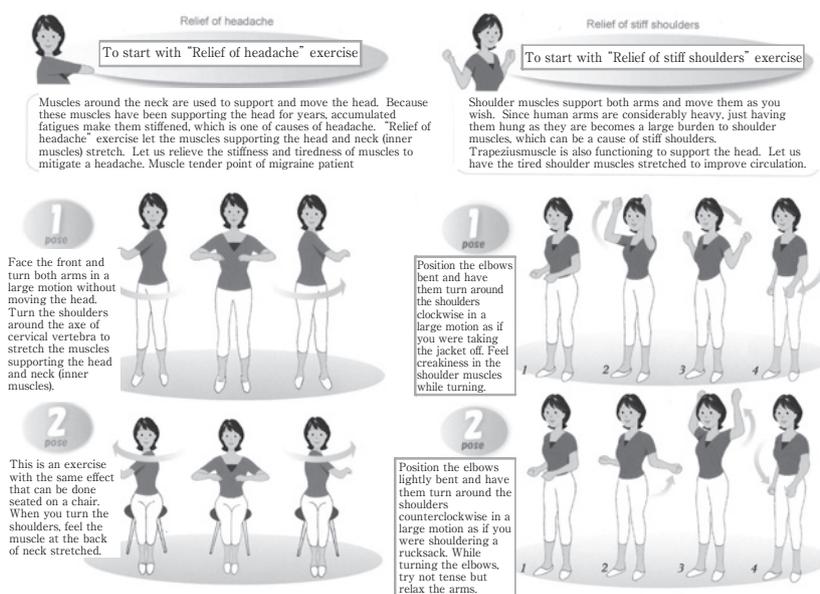


Fig. 6 Exercise for relief of headache and stiff shoulders

キシンの役割が注目されている (Fig. 5)⁷⁾。オレキシンは脳幹の痛みに関連する神経核と密接に関係している。視床下部よりのオレキシンの投射線維は左右の脳に向かっており、片頭痛発作の前兆や頭痛のおこり方、部位の多様性についての研究が進めやすい。

服薬指導

頭痛ダイアリーの使用は患者の服薬指導に有用である。頭痛の対処法として、まず発作をいかに頓挫させるかの手法を

説明する。発作がおこってもなんとかするとの安心感がえられたあと、予防法、とくに自分で治す方法を考える余裕ができる。

片頭痛発作を治療するには、早めのトリプタン服用が必須である。このためには患者自身による片頭痛の診断が必要で、頭痛ダイアリーを書くことで容易となる。片頭痛発作時には消化器系からのトリプタンの吸収も低下するため、ドンペリドンなどの早期あるいは予防的服用をすすめる。

頭痛体操のすすめ

片頭痛の慢性化を予防するために、頭痛体操が有効である。片頭痛患者には、頭痛間歇期においても後頭部に筋硬結・圧痛点がある。検者が指で圧迫すると、患者は強い圧痛を訴え、この痛みは圧痛部位のみでなく、同側の頭部にも拡散する。

片頭痛の慢性化には central sensitization が関与するとされている。片頭痛の痛みは通常、脳幹の三叉神経尾側核で痛み調節系によりコントロールされるが、ここでの調節系が作動せず、痛み抑制神経が逆に痛みを賦活する現象が生ずる。三叉神経尾側核が痛みにも過敏な状態となり、この刺激が trigemino-cervical convergence を介して逆行性に伝わり後頭部に筋硬結、圧痛部位をつくると考えられる。頭痛体操は後頭部筋群のストレッチ体操であり、筋硬結・圧痛を解消させる (Fig. 6)。筋硬度計により客観的にその改善効果も確認されている⁸⁾。

まとめ

片頭痛は自覚症状が中核となるため、いかに患者から頭痛情報をえるかがポイントである。頭痛ダイアリーは頭痛の研究のために重要である。前兆や頭痛の多様なおこり方を解析するには頭痛ダイアリーは必須となる。症候の解析が病態研究の第一歩だからである。服薬指導など頭痛臨床を実践するためにも重要で、頭痛診療に必要な患者とのコミュニケーションを可能とする。

片頭痛学がさらに発展するために、効率的な画像診断の開発、分子遺伝学、痛み関連物質などの研究の進歩が期待されている。しかし、頭痛ダイアリーを通じて患者から新たに示唆さ

れる病態の可能性はいまだに多い。基礎と臨床との研究の集積が統合されてはじめて片頭痛の病態と治療の研究が進歩すると考えられる。

文 献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17: 15—22
- 2) WHO (2001) *The World Health Report 2001: Mental health, new understanding new hope*. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- 3) 坂井文彦: 診療アシストパッケージの活用。片頭痛の具体的な医療手順に関する調査研究, 平成 15 年度研究報告書, 2006, pp 59—65
- 4) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4687—4692
- 5) Moskowitz MA: Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology and treatment. *Funct Neurol* 2007; 22: 133—136
- 6) Sato M, Iizuka T, Sakai F: Focal hyperperfusion observed in multiple origins during persistent migraine aura in familial hemiplegic migraine. *European Headache and Migraine Trust International Congress 2008*
- 7) Yonekura J, Hamada J, Kanazawa N, et al: Plasma orexin-A levels in patients with migraine. *Kitasato Medical Journal* 2006; 113—116
- 8) 神吉理枝, 辺土名隆, 岩松秀樹ら: 後頭部筋群の硬さに対する頭痛体操による改善度の検討。第 49 回日本神経学会総会, 2008

Abstract**Migrainology learned from patients**

Fumihiko Sakai, M.D.

Department of Neurology, Kitasato University

While interest in headache research started early in Japan, headache cares did not develop until recently. Patients with migraine did not visit doctors for headache, and physicians were unaware of the prevalence and disability of migraine in Japan for a long time. Studies in Japan on migraine epidemiology revealed that the prevalence of migraine was 8.4% of the population, demonstrating 8.4 million people are suffering from migraine. These results gave impact to young scientists in Japan and encouraged them to do clinical and experimental studies on headache. One of the barriers for studying headache was a difficulty in communication to obtain enough information by the physicians. Patients usually suffered in silence. New medication for migraine, triptan, increased the number of patients visiting physicians. Physicians also developed such communication tools as headache diary, migraine screening tools helping physicians to obtain good amount of information on headache. The purpose of this communication is to present the author's experience in the study of mechanism and treatment of headache based on headache diary. The importance for future progress of migrainology was emphasized.

(Clin Neurol, 48: 785—791, 2008)

Key words: migraine, headache diary, Triptan, aura, exercise for headache relief
