

II 片頭痛

1. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後
2. 急性期治療
3. 予防療法

I. 診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後

CQ II-1-1

片頭痛はどのように分類するのか

推奨

片頭痛の分類は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)に準拠して行うように勧められる。ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、通常の一般診療では1桁(頭痛タイプ)または2桁(サブタイプ)のレベルの診断の使用で可能であるが、専門診療、頭痛センターなどの診療では、3桁(サブフォーム)レベルまでの診断が勧められる。

グレードA

背景・目的

片頭痛の分類は、片頭痛の疾患概念や病態の理解の進展とともに変化してきた。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)は、1988年の初版と同様に研究および臨床の場で等しく用いられることを目的として作成されており、現在の最も広く受け入れられている片頭痛の疾患概念と病態に基づいて作成されている。

解説・エビデンス

国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1,2)}

ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、研究や診療のレベルがより専門的になるに従って、深い階層(サブタイプ・サブフォーム)の分類を用いて記述することが可能である。

診療や研究の状況、目的に応じた階層の頭痛分類を使用する。

頭痛に対するエビデンスに基づく治療の大部分は、国際頭痛分類初版(1988)を使うことによって発展してきた。ICHD-IIでは、一次性頭痛の分類と診断に関しての主な原則は変更されていないので、初版を用いて得られたエビデンスは、第2版を用いて診断したときでも多くの場合そのままあてはまる。トリプタンが有効そうな患者を探すときには、この分類の前兆のある片頭痛や前兆のない片頭痛の診断基準に基づいて患者を診断することが勧められる。

ICHD-IIは、頭痛患者の診断や治療に関心がある医師・研究者にとって目を通すべき最も重要

表 1 国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) における片頭痛の分類

| | |
|-------|----------------------|
| 1 | 片頭痛 |
| 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 | 典型的な前兆に非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 |
| 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痙攣 |
| 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 |

な文献の 1 つである。

すべての頭痛は主要なグループに分類され、それぞれのグループはさらに 1, 2, 3 の階層に分類され、頭痛のタイプ、サブタイプ、サブフォームに細分化される。

1. 「片頭痛」は 1 つの頭痛のタイプ(片頭痛)からなるグループであり、1.2 「前兆のある片頭痛」のような片頭痛のサブタイプは、次のレベル(2 桁)のグループとなる。前兆のある片頭痛は、さらに、たとえば 1.2.1 「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」のようなサブフォームに分類される。プライマリケア医の診療では、急性期の治療を選択するために、最初のレベル、すなわち片頭痛が診断ができれば十分であろう。鑑別診断に問題がある場合などには第 2, 第 3 のレベルでコード化する必要があり、神経内科医や頭痛専門医は、第 3 のレベルを用いて正確な片頭痛のサブフォームを診断することができるであろう。この体系は、健康管理にかかわるさまざまなレベルにおいても有用性が証明されてきた。ICHD-II では片頭痛は表 1 のように階層的に分類されている。

国際頭痛分類初版(1988)からの重要な変更点の 1 つが慢性片頭痛の導入とこれに連動するかたちでの薬物乱用頭痛の診断基準の採用であった。慢性片頭痛は薬物乱用がないことが前提であり、薬物乱用頭痛の診断には乱用薬物の中止により頭痛が軽減することの確認が要件となっている。2006 年 6 月に発刊された国際頭痛学会誌 Cephalalgia に国際頭痛学会頭痛分類委員会から、慢性片頭痛の概念を拡張する新しい基準が³⁾ appendix(付録)として公表された³⁾。

国際頭痛分類初版 (IHS 分類 1988)⁴⁾

1988 年国際頭痛学会が提唱した分類と診断基準であり、これにより頭痛診断の国際的な標準化が行われ、診断や治療に関するデータの集積や比較検討が可能となった。初版の片頭痛分類の大部分が ICHD-II に継承されている。主要な変更は「突発性前兆を伴う片頭痛」が廃止、「眼筋麻痺

性片頭痛」は片頭痛のサブタイプから除外され、「頭部神経痛および中枢顔面痛」のサブタイプに分類されたことである。

1.7 「上記分類に属さない片頭痛」の項目はなくなり、片頭痛の疑いが設けられた。

1962年のAd Hoc委員会の分類⁵⁾は、片頭痛は血管性の頭痛であるとの観点からの分類で、1988年にIHS分類が提唱されるまで広く使用されていた。現在では歴史的な意義しかないが、「classic” migraine (古典型片頭痛)と“common” migraine (普通型片頭痛)は各々、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛にほぼ対応する。群発頭痛も片頭痛の一種と考えられていたが、現在は独立した頭痛グループとなっている。また、片頭痛と筋収縮性頭痛 (ICHD-IIでは緊張型頭痛に相当)の合併を combined headache (連合性頭痛)としていたが、ICHD-IIでは個別にコードするように改められた。

●文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24 (suppl 1) : 9-160.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II). 日本頭痛学会誌 2004 ; 31 (1) : 13-188.
- 3) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦 : 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会 : 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34 (2) : 192-193.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988 ; 8 (Suppl 7) : 1-96.
- 5) Ad hoc committee on classification of headache : Classification of headache. JAMA 1962 ; 179 : 127-128.

片頭痛はどのように診断するか

推奨

片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準に従って行うように勧められる。ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、通常的一般診療では2桁(サブタイプ)のレベルの診断基準の使用が勧められ、専門診療、頭痛センターなどの診療では、2桁(サブタイプ)または3桁(サブフォーム)の最も深い階層レベルの診断基準による診断が勧められる。

グレードA

背景・目的

1988年国際頭痛学会が提唱した分類と診断基準により、片頭痛診断の国際的な標準化が行われ、診断や治療に関するデータの集積や比較検討が可能となった。国際頭痛分類第2版(ICHD-II)^{1,2)}は初版を踏襲して作成されている。片頭痛のサブタイプ、サブフォームの診断は、頭痛の性状や随伴症状など症候に基づいて行うことを基本にして構成されている。ICHD-II分類と診断基準は膨大であり、常に暗記して習得することは目的としていない。必要に応じてその都度参照するために作成されている。

解説・エビデンス

主要な片頭痛のサブタイプとサブフォームは1.1「前兆のない片頭痛」と1.2「前兆のある片頭痛」のうち、1.2.1「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」である。

これらの診断基準を示す。

1.1 前兆のない片頭痛(migraine without aura)

• 解説

頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4~72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で、中等度~重度の強さであり、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う。

- 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

1.2 前兆のある片頭痛(migraine with aura)

- 解説

通常 5～20 分にわたり徐々に進展し、かつ持続時間が 60 分未満の可逆性局在神経症状からなる発作を繰り返す疾患である。前兆のない片頭痛の特徴を有する頭痛が前兆後に生じることが多い。稀に片頭痛の特徴を欠く頭痛であったり、全く頭痛がなかったりする例がある。

- 診断基準

- A. B を満たす頭痛が 2 回以上ある
- B. 頭痛の前兆がサブフォーム 1.2.1～1.2.6 のいずれかの診断基準項目 B および C を満たす
- C. その他の疾患によらない

1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの(typical aura with migraine headache)

- 解説

典型的な前兆には視覚症状、感覚症状、言語症状がある。徐々に進展し、1 時間以上持続することはない。前兆には陽性徴候および陰性徴候が混在し、完全に可逆性であり、1.1「前兆のない片頭痛」の基準を満たす頭痛を伴う。

- 診断基準

- A. B～D を満たす頭痛発作が 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(例えばきらきらした光・点・線)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. 同名性の視覚症状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 60 分以内

- D. 1.1 「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

• 診断上の注意事項

1. 患者は現在あるか、あるいは 1 年以内にあった頭痛の表現型により診断される。遺伝研究やその他の分野によっては、生涯を通じての頭痛が対象となる。
2. 患者が有するすべての頭痛のタイプを別々に診断しコード化する。たとえば、頭痛センターでの重症の頭痛患者は、1.1 「前兆のない片頭痛」、2.2 「頻発反復性緊張型頭痛」、8.2 「薬物乱用頭痛」という 3 つの診断がつけられる可能性がある。
3. 患者に 2 つ以上の診断名があるときは、重要と考えられる順序で記載する。
4. ある患者の頭痛で、別の 2 つの診断基準を満たすときは、得られることができるあらゆる情報を用いてどちらが正しいか、あるいはより明確な診断であるかを定める。この補助診断となり得る情報は、長期にわたる頭痛の病歴(どのように頭痛が始まったのか)、家族歴、薬の効果、月経との関係、年齢、性別などである。

2006 年 6 月に発刊された国際頭痛学会誌 Cephalalgia に国際頭痛学会頭痛分類委員会から、慢性片頭痛の概念を拡張する新しい基準が appendix(付録)として公表された。

慢性片頭痛の付録基準のポイントは、トリプタンやエルゴタミンが有効な頭痛発作は、頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくともよいとした点である。ただし、少なくとも過去には前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛をもっていることが必須である。これは、純粋な緊張型頭痛にトリプタンは無効であるが、片頭痛患者においては、彼らの緊張型頭痛の診断基準を満たす頭痛発作にもトリプタンがかなり有効であるとの研究成果なども論拠となっている³⁾。

慢性片頭痛の付録基準(2006)

付録 A 1.5.1 慢性片頭痛

- 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 か月以上続く*
- 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起こった頭痛
- C. 少なくとも 3 か月にわたり、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
1. 以下の(a)～(d)のうちの少なくとも 2 つを満たす
 - (a)片側性
 - (b)拍動性
 - (c)痛みの程度は中程度または重度
 - (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
- そして、以下の(a)または(b)の少なくとも 1 つを満たす
- (a)悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 - (b)光過敏および音過敏
2. 上記 C. 1 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またはエルゴタミンに

よる治療により頭痛が軽減する。

D. 薬物乱用が存在せず[†]、かつ、他の疾患によらない[‡]。

* 頻繁に起こる頭痛の特徴を明確にするためには、通常、少なくとも1か月は日々の頭痛と随伴症状の性状を記録する頭痛ダイアリーをつける必要がある。ダイアリーのサンプルは Web から入手できる (<http://www.i-h-s.org>)

† 薬物乱用は 8.2 薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

‡ 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類 5～12 を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるか[§]、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時間的に一致しない。

● 文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders ; 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24(suppl 1) : 9-160.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類第 2 版 (ICHD- II) . 日本頭痛学会誌 2004 ; 31 (1) : 13-188.
- 3) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦 ; 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会 : 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 2007 ; 34 (2) : 192-193.

わが国における片頭痛の有病率ほどの程度か

推奨

わが国の年間片頭痛有病率は8.4%で、前兆のある片頭痛2.6%、前兆のない片頭痛5.8%である。片頭痛の有病率は20～40歳代の女性で高い。未成年者における有病率は高校生9.8%、中学生4.8%である。

グレードA

背景・目的

わが国では片頭痛はそれほど多くないと考えられていた時代もあったが、国際頭痛分類の普及に伴い、世界各国で共通の診断基準を用いた疫学調査がなされ、わが国でも一般住民を対象とした疫学調査が実施されている。

解説・エビデンス

Sakai, Igarashi の15歳以上を対象とした日本全国調査¹⁾では、片頭痛の年間有病率は8.4% (前兆のある片頭痛2.6%、前兆のない片頭痛5.8%)と報告されている。性別、年代別にみると、最も片頭痛有病率の高い30歳代女性では有病率は約20%に達し、40歳代女性でも約18%と高い有病率を示している。

20歳以上の住民を対象とした鳥取県大山町の調査²⁾では、住民の6.0%が片頭痛(前兆のある片頭痛0.9%、前兆のない片頭痛5.2%)に罹患していた。世界各国における有病率はさまざまで、中国3.0%、マレーシア9.0%、台湾9.1%、フランス12.1%、米国13.0%、スウェーデン13.2%、ドイツ27.5%、タイ29.1%などの報告がある。調査方法や診断精度、さらには生活様式や地域性による違いもあるものと考えられるが、わが国を含むアジアでは5～10%、欧米では10～15%と考えられている。これはいずれの数字をとってもきわめて高い有病率であって、対策が必要な疾患であることを示しているといえる。年代別片頭痛有病率をみると若年～中年の女性に多く、30歳代、40歳代女性の片頭痛の有病率は各々17.6%、18.4%にも及んでいる²⁾。

鈴木らの日本の高校生を対象とした調査³⁾では、片頭痛(前兆のある、ないを含む)有病率は9.8%

で、諸外国とほぼ同レベルであった。

Ando らの日本の中学生を対象とした調査⁴⁾では、片頭痛有病率は 4.8%で、うち 29.1%が前兆のある片頭痛であった。また、片頭痛患者の約半数は頭痛の持続時間が 1～3 時間と短かった。

わが国の片頭痛患者は、頭痛のために日常生活に支障があるにもかかわらず、医療機関を受診するものが少ないことが示されている¹⁻⁴⁾。

●文献

- 1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997 ; 17(1) : 15-22.
- 2) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44(1) : 8-19.
- 3) 鈴木紫布, 平田幸一, 辰元宗人, 星山栄成, 小林映仁 : 高校生における一次性頭痛の特徴. *臨床神経* 2005 ; 45(10) : 717-723.
- 4) Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, Teramoto J, Kobayashi S, Hattori A, Togari H : Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. *Brain Dev* 2007 ; 29(8) : 482-485.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/11/4)
migraine and (prevalence or epidemiology) and (Japan or Japanese) 60

片頭痛の病態にはどのような説があるか

推奨

片頭痛の病態生理ははまだ確定的な機序は示されていないが、従来から、血管説、神経説および三叉神経血管説が片頭痛の病態仮説として提唱されてきた。現在では、三叉神経血管系、脳幹部の下行性疼痛制御系および各種神経ペプチドが片頭痛に重要な役割を果たしていると考えられている。特に、セロトニンおよびその受容体(5-HT_{1B/1D}受容体)、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide (CGRP) が片頭痛発作の疼痛に密接に関与している可能性が高い。一方、片頭痛の前兆は皮質拡延性抑制(CSD)による現象と考えられている。

グレード A

背景・目的

片頭痛に対するさまざまな病態仮説が提唱されている。科学的根拠に基づいた病態仮説を明らかにするために、文献を検索した。

解説・エビデンス

片頭痛の病態生理ははまだ確定していないが、血管説、神経説および三叉神経血管説が提唱されてきた。現在では、視覚前兆は脳血管収縮による現象、頭痛発作は脳血管拡張による現象とは考えられていない。片頭痛の前兆は、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)による現象としてとらえられている。頭痛の起源は、脳血管や三叉神経終末由来とする末梢起源説と脳幹由来とする中枢起源説が提唱されており、結論が出ていない。また、中枢性感作と末梢性感作の両者が痛みに関与しているのも間違いない。片頭痛発作の病態に、一酸化窒素(NO)、ヒスタミン、セロトニン、グルタミン酸、ドーパミン、オレキシンおよび CGRP など種々の神経ペプチドが関与していることが示されている。しかし、いずれの報告もヒトと動物実験の報告が混在しており、片頭痛発作時にみられるすべての神経症候およびそれに随伴する生理学的な変化を説明できる科学的根拠のある病態機序は明らかにされていない。ヒトでは動物実験では明らかにできない現象も多く、今後さらにヒトにおける知見を集積し、より科学的根拠のある病態機序を解明する

ことが必要である。したがって、ここでは総説的な論文を代表として挙げた¹⁻⁶⁾。

●文献

- 1) Edvinsson L : Pathophysiology of primary headaches. *Curr Pain Headache Rep* 2001 ; 5(1) : 71-78.
- 2) Welch KM : Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003 ; 61 (8 Suppl 4) : S2-8.
- 3) Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P : Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009 ; 8(7) : 679-690.
- 4) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ : CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010 ; 6(10) : 573-582.
- 5) Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ : One hundred years of migraine research : major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache* 2011 ; 51(5) : 752-778.
- 6) Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL : Chemical mediators of migraine : preclinical and clinical observations. *Headache* 2011 ; 51(6) : 1029-1045.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2011/11/8)
Migraine
& pathogenesis or pathophysiology or mechanism or hypothesis 14683 件

片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか

推奨

片頭痛の前兆には前兆のある片頭痛でみられる典型的な前兆のほか、片麻痺性片頭痛および脳底型片頭痛の前兆がある。

片頭痛の典型的な前兆には視覚症状、感覚症状、言語症状があり、片麻痺性片頭痛の前兆は典型的な前兆のほかに運動麻痺(脱力)を認める。また、脳底型片頭痛の前兆には構音障害、回転性めまい、耳鳴り、難聴、複視、両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状、運動失調、意識レベルの低下、両側性の感覚障害がある。

グレードA

背景・目的

片頭痛の前兆にはどのようなものがあるか、前兆のある片頭痛の典型的な前兆、片麻痺性片頭痛の前兆、脳底型片頭痛の前兆につきそれぞれ解説する。

解説・エビデンス

1. 典型的な前兆

片頭痛発作の頭痛が始まる直前または同時期に起こる完全可逆性の局在神経症状である。通常5~20分にわたり徐々に進展し、持続時間は60分未満である。国際頭痛分類初版(1988)では視覚症状、感覚症状、運動障害、言語症状が典型的な前兆とされていたが、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)においては視覚症状、感覚症状、言語症状の3つが典型的な前兆とされた^{1,2)}。

視覚性前兆は陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および/または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の症状である。最も一般的なタイプの前兆であり、閃輝暗点として現れる場合が多い。すなわち固視点付近にジグザグ形が現れ、右または左方向に徐々に拡大し、角張った閃光で縁取られた側方部凸形を呈し、その結果、種々の程度の絶対(完全な)暗点または相対的な暗点を残す。次いで頻度が高いのは感覚性前兆で、陽性徴候(チクチク感として現れ、発生部位から身体および顔面の領域にさまざまな広がりをもって波及)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

症状である。最初から感覚鈍麻を生じる場合、感覚鈍麻が唯一の症状の場合もある。さらに頻度は低いと言語症状が現れる。完全可逆性の失語性言語障害が通例であるが、分類困難である場合が多い。

2. 片麻痺性片頭痛の前兆

典型的な前兆のうち少なくとも1項目と、完全可逆性の運動麻痺(脱力)を認める。前兆の持続時間は5分以上24時間未満である。

3. 脳底型片頭痛の前兆

責任病巣が脳幹または両側大脳半球(あるいはその両方)と考えられるもので、構音障害、回転性めまい、耳鳴り、難聴、複視、両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状、運動失調、意識レベルの低下、両側性の感覚障害のうち少なくとも2つの完全可逆性前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない。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。それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内である。

●文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders; 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(suppl 1): 9-160.
- 2) 国際頭痛学会頭痛分類普及委員会: 国際頭痛分類第2版(ICHD-II). 日本頭痛学会誌 2004; 31(1): 13-188.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/12/21)
Migraine 24757
& aura 3464
& diagnosis 1886

片頭痛の前兆のメカニズムはどのように考えられているか

推奨

片頭痛の前兆は現時点においては、皮質拡延性抑制(CSD)や spreading oligemia といった現象により起こると考えられている。

グレードB

背景・目的

片頭痛の病態はいくつかの仮説があるが¹、前兆においてはこれまでの研究から皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)が脳に生じることにより前兆が発現するという説が提唱されている。片頭痛の前兆に関するこれまでの総説的な論文をあげて解説する。

解説・エビデンス

従来、片頭痛の典型的な前兆は脳血管の局所的な収縮により起こると考えられていたが¹⁾、動物実験において皮質拡延性抑制(CSD)が報告され²⁾、この現象が閃輝暗点の拡がる過程と類似していることが指摘された。その後、片頭痛発作時に後頭葉に局所脳血流低下が生じた後に血流低下部位が約2~3 mm/分の速度で脳前方に広がる拡延性乏血(spreading oligemia)という現象が報告された³⁾。spreading oligemia の伝播がCSDの伝播する速度とほぼ同じで血管の支配領域とは無関係であることから、CSDのような神経の活動異常によりspreading oligemiaが生じるのではと考えられ、現在では典型的な前兆は脳皮質神経細胞の活動性異常により発現するという神経説が提唱されている。

近年、神経機能画像の進歩によりfunctional MRIを用いて視覚性前兆にCSDが関与することをヒトで明らかにした報告があり、これまでの説が証明されつつある⁴⁾。

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の前兆のメカニズムについては現在のところ明らかにされていない。

●文献

- 1) Graham JR, Wolff HG : Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 1938 ; 39(4) : 737-763.
- 2) Leão AAP : Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944 ; 78 : 359-390.
- 3) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M : Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981 ; 9(4) : 344-352.
- 4) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fishi B, Kwong KK, Cunter FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98(8) : 4687-4692.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2011/9/1)
Migraine 24757
& aura 3464
& pathophysiology 1427 or mechanism 213

片頭痛の疼痛はどのように考えられているか

推奨

片頭痛の疼痛に関する病態生理は、いまだ確定的な機序は示されていないが、痛みの起源は、脳血管や三叉神経終末由来とする末梢起源説と脳幹由来とする中枢起源説が提唱されている。現在では、三叉神経血管系、脳幹部の下行性疼痛制御系および各種神経ペプチドが片頭痛の疼痛に重要な役割を果たしていると考えられており、特に、セロトニンおよびその受容体(5-HT_{1B/1D}受容体)、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide (CGRP) が片頭痛発作疼痛に密接に関与している可能性が高い。

グレード A

背景・目的

片頭痛の痛みの起源に関しては、従来から中枢起源説と末梢起源説の2つの病態仮説が提唱されている。科学的根拠に基づいた疼痛の起源およびその病態生理を明らかにするために、文献を検索した。

解説・エビデンス

片頭痛における痛みの病態生理に関しては、いまだ確定的な機序は示されていない。痛みの起源も、脳幹上部を起源とする中枢起源説と脳血管や三叉神経終末を起源とする末梢起源説の2つが提唱されており、結論はでていない。しかし、現在では、頭痛発作は脳血管拡張による現象とは考えられていない。最近では、非侵害刺激に対し痛みを感じるという感作(sensitization)が、末梢および中枢の両方で生じていることが示されている。中枢の侵害受容ニューロンの中枢性感作による皮膚アロディニア(allodynia)と三叉神経血管系の活性化(神経原性炎症)による末梢性感作の両者が片頭痛の疼痛に深く関与しているのは間違いない。また、その病態に、一酸化窒素(NO)、ヒスタミン、セロトニン、グルタミン酸、ドパミンおよびCGRPなど種々の化学物質 mediator が関与していることが示されている。そのほか、脳硬膜および三叉神経節には侵害刺激受容体 transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (TRPV1)が存在することも

明らかにされており，片頭痛の病態に関与していると考えられている。

しかし，いずれの報告もヒトと動物実験の報告が混在しており，片頭痛発作時にみられるすべての神経症候およびそれに随伴する生理学的な変化を説明できる科学的根拠のある病態機序は明らかにされていない。より科学的根拠のある病態機序を解明することが必要である。したがって，ここでは，疼痛機序に関する総説論文を中心に挙げた¹⁻⁸⁾。

●文献

- 1) Sanchez del Rio M, Reuter U, Moskowitz MA : Central and peripheral mechanisms of migraine. *Funct Neurol* 2000 ; 15 (Suppl 3) : 157-162.
- 2) Welch KM : Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003 ; 61 (8 Suppl 4) : S2-8.
- 3) Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD : Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation — a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008 ; 131 (Pt 8) : 2192-2200.
- 4) Panconesi A, Bartolozzi ML, Guidi L : Migraine pain : reflections against vasodilatation. *J Headache Pain* 2009 ; 10 (5) : 317-325.
- 5) Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P : Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 (7) : 679-690.
- 6) Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, Kainz V, Bajwa Z, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D : Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010 ; 68 (1) : 81-91.
- 7) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ : CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010 ; 6 (10) : 573-582.
- 8) Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL : Chemical mediators of migraine : preclinical and clinical observations *Headache* 2011 ; 51 (6) : 1029-1045.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/11/8)
Migraine
& pathogenesis or pathophysiology or mechanism or hypothesis 14683 件

片頭痛にセロトニンの異常はどう関与するのか

推奨

片頭痛の病態における血小板中のセロトニン(5-hydroxytryptamine : 5-HT)の異常が指摘されていた。しかし、その後血漿あるいは血液中の検査所見では一定した見解は得られておらず、セロトニンおよびその代謝に関する報告は少ない。一方、セロトニン受容体である 5-HT_{1B} 受容体あるいは 5-HT_{1D} 受容体は、頭蓋内大径血管、三叉神経末梢終末、三叉神経節および三叉神経脊髄路尾側亜核など三叉神経血管系に幅広く分布しており、トリプタン(5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬)の出現により、片頭痛とセロトニン受容体との関連が重要視されている。

グレード A

背景・目的

片頭痛におけるセロトニンの異常は 1960 年代を中心に論議されていた。セロトニンの大半は血小板中に存在し、片頭痛発作時に大量に血小板からセロトニンが放出されるという報告やセロトニンを静脈注射すると片頭痛発作が誘発されるなどの報告が散見される。しかし、その後一定した見解を得るには至らず、この点に関するヒトの報告は少ない。片頭痛の病態におけるセロトニン異常をセロトニン受容体との関連を含めて明らかにするために、文献を検索した。

解説・エビデンス

セロトニンと片頭痛の関係は 1960 年代から提唱されており、発作間欠期の中枢における中枢の低セロトニン状態と、発作期のセロトニン放出上昇が、片頭痛の病態に関与していると推測されてきた。しかし、いまだに片頭痛発作期と間欠期におけるセロトニン動態(血漿中や血小板中)について統一した機序が示されていない。一方、セロトニン受容体である 5-HT_{1B/1D} 受容体は三叉神経血管系に多く分布しており、トリプタン(5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬)が片頭痛発作に奏効することから、5-HT_{1B/1D} 受容体が片頭痛発作に重要な役割を果たしていることは間違いない。近年、片頭痛発作時に 5-HT 合成が上昇していることや、*raphe* 神経核(縫線核)の 5-HT_{1A} 受容体の活性が亢進していることがヒトで示されている。ここでは、重要な文献のみを挙げた¹⁻¹¹⁾。

●文献

- 1) Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E : Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology* 1960 ; 10 : 107-111.
- 2) Curran DA, Hinterberger H, Lance JW : Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxy-mandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965 ; 88(5) : 997-1010.
- 3) Lance JW, Anthony M, Hinterberger H : Serotonin and migraine. *Trans Am Neurol Assoc* 1967 ; 92 : 128-131.
- 4) Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT : Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology* 1999 ; 53(7) : 1473-1479.
- 5) Nagata E, Shibata M, Hamada J, Shimizu T, Katoh Y, Gotoh K, Suzuki N : Plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period. *Headache* 2006 ; 46(4) : 592-596.
- 6) Schuh-Hofer S, Richter M, Geworski L, Villringer A, Israel H, Wenzel R, Munz DL, Arnold G : Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs. *J Neurol* 2007 ; 254(6) : 789-796.
- 7) Hamel E : Serotonin and migraine : biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007 ; 27(11) : 1293-1300.
- 8) Sakai Y, Dobson C, Diksic M, Aubé M, Hamel E : Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology* 2008 ; 70(6) : 431-439.
- 9) Panconesi A : Serotonin and migraine : a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008 ; 9(5) : 267-276.
- 10) Demarquay G, Lothe A, Royet JP, Costes N, Mick G, Mauguière F, Ryvlin P : Brainstem changes in 5-HT1A receptor availability during migraine attack. *Cephalalgia* 2011 ; 31(1) : 84-94.
- 11) Gupta S, Nahas SJ, Peterlin BL : Chemical mediators of migraine : preclinical and clinical observations. *Headache* 2011 ; 51(6) : 1029-1045.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2011/11/8)
Migraine
& {serotonin} 2928 件

片頭痛発作時の脳血流はどう変化するか

推奨

片頭痛発作時における脳血流変化は皮質拡延性抑制(CSD)を中心に論じられており、視覚前兆のある片頭痛発作では後頭葉の脳血流低下が認められるが、前兆のない片頭痛発作に関しては意見が分かれる。また、頭痛発作期には局所脳血流が増加することが示されている。

グレード B

背景・目的

片頭痛発作時における脳血流変化は元来、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)を中心に論じられてきた。その実証として、Xe/CT、SPECT、PET、transcranial Doppler(TCD)あるいはfunctional MRIを用いて局所脳血流が測定されている。片頭痛発作時の局所脳血流所見に関する科学的根拠を明らかにするために、文献的検索を行った¹⁻¹⁰⁾。

解説・エビデンス

検索し、引用した論文は、いずれもヒトを用いた研究であり、Xe/CT、SPECT、PET、TCDあるいはfunctional MRIなど非侵襲的な検査法で脳血流が測定されている。しかし、研究ごとの症例数が不十分であること、検査法の解像力に限界があること、片頭痛発作時の撮影のタイミングに問題が残る。これまでの臨床研究の結果、視覚前兆のある片頭痛発作では後頭葉の脳血流低下は一律に認められるが、前兆のない片頭痛発作に関しては意見が分かれている。また、頭痛発作時には脳血流が増加していることが示されている。前兆のある片頭痛では、脳血流が低下している時期から頭痛発作が始まることから、脳の血管拡張のみが頭痛の原因とは考えられていない。また、片麻痺を有する特殊な片麻痺性片頭痛では、罹患側大脳半球の局所脳血流に関しては、一貫した結果は得られていない。

●文献

- 1) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M : Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981 ; 9 (4) : 344-352.
- 2) Lauritzen M, Skyhøj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB : Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983 ; 13 (6) : 633-641.
- 3) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A : Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 ; 28 (6) : 791-798.
- 4) Friberg L, Olesen J, Lassen NA, Olsen TS, Karle A : Cerebral oxygen extraction, oxygen consumption, and regional cerebral blood flow during the aura phase of migraine. *Stroke* 1994 ; 25 (5) : 974-979.
- 5) Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC : Brief report : bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994 ; 331 (25) : 1689-1692.
- 6) Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA : Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 1998 ; 43 (1) : 25-31.
- 7) Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM : Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999 ; 56 (5) : 548-554.
- 8) Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, Wells WA, Rosen BR, Sorensen G, Moskowitz MA, Cutrer FM : Perfusion weighted imaging during migraine : spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999 ; 19 (8) : 701-707.
- 9) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 (8) : 4687-4692.
- 10) Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, Hamada J, Kan S, Mochizuki H, Momose Y, Tsuji S, Sakai F : Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ; 83 (2) : 205-212.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2011/10/30)
Migraine
& {cerebral blood flow} 999 件

片頭痛の誘発・増悪因子には どのようなものがあるか

推奨

片頭痛の誘発因子(疫学調査より)としては下記のものがある。

- 精神的因子：ストレス，精神的緊張，疲れ，睡眠(過不足)
- 内因性因子：月経周期
- 環境因子：天候の変化，温度差，頻回の旅行，臭い
- 食事性因子：空腹，アルコール(他の食品群は個人によって反応が異なるため，特に摂取を制限するよう指導する必要はない)

グレードB

背景・目的

片頭痛患者のなかには，特定の状況下で発作が起こりやすいことを認識しているものが多い。誘発因子・増悪因子を日常生活のなかでうまく避けることは片頭痛の予防につながることから，個々の患者におけるそれぞれの誘発因子・増悪因子を把握しておくことは重要である。片頭痛の誘発因子・増悪因子にはどのようなものがあるか，文献検索を行った。

解説・エビデンス

片頭痛患者の約75%に何らかの発作の誘発因子があるといわれている¹⁾。疫学調査から同定された共通の片頭痛の誘発・増悪因子としてストレス，精神的緊張，疲れ，睡眠，月経周期，天候の変化，温度差，頻回の旅行，臭い，空腹，アルコール¹⁻⁸⁾などがある。アルコール以外のものは緊張型頭痛の誘発因子ともなる。

ストレスは頻度の高い誘因の1つであり¹⁾，約60%の患者はストレスがあるときに，約25%はストレスから解放されたときに頭痛が起こると感じている²⁾。片頭痛患者の約30%は睡眠不足が，また約25%は睡眠過多が頭痛の誘因になると考えている²⁾。天候については，片頭痛患者の53%が時に，また11%が自身の頭痛発作の2/3の誘因になると感じている¹⁾。

アルコールのなかでも赤ワインが誘発・増悪因子として有名であり，痛みに関連するヒスタミ

ンや血管拡張作用のあるアルコール、ポリフェノールの関与が考えられている。赤ワインで片頭痛が誘発されると認識している片頭痛患者群と、認識していない患者群との調査では、認識がある群のみで片頭痛が誘発された⁹⁾。このことは片頭痛患者個々において誘発因子が異なる可能性を示唆する。チラミンなどを代表とするアミンを含む食物であるチーズ、チョコレート、柑橘類、ナッツ類が古くから片頭痛を誘発するものとして有名である。英国における患者への意識調査では、誘発因子としてチョコレートまたはチーズをあげたものが16~18%にみられた^{10,11)}。20例のチョコレートによって片頭痛が誘発されると信じている患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験では、チョコレートで誘発されることが多かった¹²⁾。一方、頭痛患者一般(片頭痛、緊張型頭痛を含む)におけるチョコレートとプラセボとの二重盲検試験では、チョコレートを誘発因子と信じている患者においても、チョコレートとプラセボ間で頭痛の誘発率に差はなかった¹³⁾。食事性因子は広く知られているわりには、実際に誘発・増悪因子を体験している患者は少ない¹⁴⁾。誘発因子としてあげられている食品は数多いが、すべての患者にあてはまるというものではなく、また同一患者でもある食品がいつでも頭痛を誘発するというわけではない。アルコール以外に特定の食品をあげる患者は少なく、むやみに食べ物を制限することはかえって患者のQOLを低下させる場合もある。米国頭痛学会のホームページに一般的な片頭痛発作誘発因子が掲載されている¹⁵⁾。

Takehimaらの調査では、片頭痛もちの人は頭痛もちでない人に比べ、脂肪/油の多い食べ物、コーヒーやお茶の消費が多いことを報告している³⁾。このようなデータからバランスのよい食事を定期的にとることが推奨される。片頭痛の有病率と肥満は相関しないが、片頭痛の慢性化には肥満が関与していることが示されている¹⁶⁾。

近年の片頭痛治療の進歩にかかわらず、症状の改善が認められない患者は依然として多い。しかし、そのような場合でも睡眠、食生活の指導やストレスマネジメントなどによるライフスタイルの改善で症状が緩和したり、適正体重を維持することで、片頭痛の慢性化を予防できる可能性がある。

●文献

- 1) Kelman L : The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007 ; 27 (5) : 394-402.
- 2) Robbins L : Precipitating factors in migraine : a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994 ; 34 (4) : 214-216.
- 3) Takehima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K : Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache* 2004 ; 44 (1) : 8-19.
- 4) Rasmussen BK : Migraine and tension-type headache in a general population : precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993 ; 53 (1) : 65-72.
- 5) Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D, Jurjevic A, Bucuk M, Brnabic-Razmilic O, Relja G, Zorzon M : Migraine and tension-type headache in Croatia : a population-based survey of precipitating factors. *Cephalalgia* 2003 ; 23 (5) : 336-343.
- 6) Turner LC, Molgaard CA, Gardner CH, Rothrock JF, Stang PE : Migraine trigger factors in non-clinical Mexican-American population in San Diego county : implications for etiology. *Cephalalgia* 1995 ; 15 (6) : 523-530.
- 7) Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC : Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001 ; 41 (6) : 554-558.
- 8) Chabriat H, Danchot J, Michel P, Joire JE, Henry P : Precipitating factors of headache. A prospective study in a national control-matched survey in migraineurs and nonmigraineurs. *Headache* 1999 ; 39 (5) : 335-338.
- 9) Littlewood JT, Gibb C, Glover V, Sandler M, Davies PT, Rose FC : Red wine as a cause of migraine. *Lancet* 1988 ; 1 (8585) : 558-559.
- 10) Peatfield RC, Glover V, Littlewood JT, Sandler M, Clifford Rose F : The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia* 1984 ; 4 (3) : 179-183.
- 11) Peatfield RC : Relationships between food, wine, and beer-precipitated migrainous headaches. *Headache* 1995 ; 35 (6) : 355-357.
- 12) Gibb CM, Davies PT, Glover V, Steiner TJ, Clifford Rose F, Sandler M : Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia* 1991 ; 11 (2) : 93-95.

- 13) Marcus DA, Scharff L, Turk D, Gourley LM : A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. Cephalalgia 1997 ; 17(8) : 855-862.
- 14) Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Wöber-Bingöl C : Trigger factors of migraine and tension-type headache : experience and knowledge of the patients. J Headache Pain 2006 ; 7(4) : 188-195.
- 15) HEADACHE : The Journal of Head and Face Pain (website) : The American Headache Society and Wiley-Blackwell [Japanese Patient Education Pages]
<http://www.headachejournal.org/view/0/japanesetoolboxes.html>
- 16) Bigal ME, Lipton RB : Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology 2006 ; 67(2) : 252-257.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/4/30)
 - (migraine or headache) & "trigger factor" 28
 - (migraine or headache) & "precipitating factor" 51
 - (migraine or headache) & "risk factor" 583
 - migraine & food 462
 - migraine & diet 260
 - migraine & glucose 122
 - migraine & wine 39
 - migraine & chocolate 44
 - migraine & cheese 32
- ・ 検索 DB : 医中誌(12/4/30)
 - (片頭痛) and (食物) 40
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 1 文献追加(文献 15)

片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)

推奨

片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示す。また、年間約3%の症例では病状が悪化することが知られ、頭痛発作頻度や頭痛を認める日数が増加する。片頭痛の慢性化に関連する危険因子には、①先天的要因、②頭痛の病状、③共存症、④外的要因、が知られているが、特に③と④には是正可能なものが含まれるため、治療介入を行うことで予後改善に結びつく可能性がある。 **グレードA**

背景・目的

片頭痛の予後と片頭痛慢性化に関与する危険因子、さらには現時点で想定される片頭痛慢性化の生物学的メカニズムを明らかにする目的で文献検索を行った。

解説・エビデンス

片頭痛の予後は4つのパターンに大別できる。A. 不変、B. 部分寛解(症状改善)、C. 寛解、D. 増悪である。Dの増悪に関しては、発作の強度や頻度が増加する以外に、慢性の頭痛が重畳して、頭痛を認める日数が増加する慢性化に分けられる¹⁾。

American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP)が発表した年齢別の片頭痛有病率の推移をみると、男性で30~39歳時に9%であったものが50~59歳時には5.9%、さらには60歳には2.1%に低下する²⁾。女性でも、30~39歳時に38.1%まで達し、60歳以降は6.4%に低下することが知られている。これだけの数字をみても、加齢に伴って男女ともに寛解する患者が多いことは推察できる。片頭痛の長期的な予後に関する縦断研究は少なく、Lyngbergら³⁾の報告では、成人片頭痛患者64名を対象にして、12年後に完全あるいは部分寛解を示した者は42%、不変であった者が38%、20%では変容性片頭痛に移行していた。また、スイスで行われた30年にわたる長期観察データでは、長期にわたると片頭痛が次第に消失する傾向が明らかにされている⁴⁾。一方、1年後の片頭痛の病状変化に関しては、不変が83.29%を占め、9.85%は部分寛解を示し、3.26%は完全寛解を示す。しかし、2.97%の患者は、頭痛発作頻度が高くなり病気による

障害度も上昇する。つまり、全体としては少ないながらも、片頭痛の一部の症例では病状が進行し、より慢性的な頭痛を訴えるようになる。このような症例においては、片頭痛発作がないときにも、緊張型頭痛と同様の性状を呈する頭痛を認めるようになり、頭痛を認めない日数が少なくなっていく。別項で説明するように、発作性片頭痛患者の頭痛症状が慢性化し、月に15日以上頭痛を認めるようになると慢性片頭痛と診断される（「CQ II-1-8 慢性片頭痛とはどのような疾患か」107頁を参照）。そのような片頭痛の重症化や慢性化が起こるメカニズムは不明であるが、疫学的研究によって片頭痛慢性化に関していくつかの危険因子が同定されている（注：そのような疫学的研究では、しばしば慢性連日性頭痛が対象疾患となっている）。以下にその危険因子を列挙する⁵⁻¹⁰。

①先天的要因

1. 家族歴

母親に慢性連日性頭痛があると子の発症リスクが上昇する。

2. 出生前曝露

胎児期における母親の飲酒と喫煙がリスクとなる。

②頭痛の病状

1. ベースラインにおける頭痛を認める日数

頭痛を認める日数が多いと慢性化しやすい。

③共存症

1. 肥満

慢性連日性頭痛(慢性片頭痛を含む)の発生は、BMIが25~29で正常体重者と比較して3倍、30以上で5倍リスクが高くなる。

2. いびきと睡眠時無呼吸

3. 精神疾患やストレスの多い生活

うつや不安などの気分障害と慢性片頭痛の関連が指摘されている。大きなライフイベント（引っ越し・失業など）も片頭痛変容の引き金になる。

4. 顎関節症

④外的要因

1. 過剰な鎮痛薬使用

ここでは薬物乱用頭痛による頭痛増悪ではなく、鎮痛薬が片頭痛慢性化に関連があるかについて述べる。わが国で問題になることはないと思われるが、オピオイドとバルビツール酸の使用は片頭痛慢性化のリスクになる。トリプタンとNSAIDsは、月に10日以上頭痛を認める患者に投与した場合には慢性化に寄与する。

2. カフェイン摂取

3. 頭部外傷

片頭痛の慢性化に伴って、症候学的には皮膚アロディニア(cutaneous allodynia: CA)を認める頻度が高くなることが知られている。CAは、三叉神経二次ニューロン(三叉神経脊髄路核尾側亜核)レベル以上における中枢性感作の存在を示す現象と考えられている。中脳水道周囲灰白質

(periaqueductal gray : PAG)は、三叉神経脊髄路核尾側亜核における痛覚伝導を調節している。PAGの機能が低下して頭痛の発生閾値変化が起これ、頭痛が慢性化する可能性が考えられている。これに関連して、発作性片頭痛患者と慢性連日性頭痛患者では、高解像度MRIによってPAGに鉄沈着が認められ、その程度は病期と比例していることが実証されている¹¹⁾。PAGの鉄沈着は、片頭痛の慢性化の原因なのかあるいは結果なのかは明らかでない。しかし、片頭痛が慢性化した患者では、MRIのvoxel-based morphometryを用いた複数の研究によって脳組織の萎縮も指摘されており、中枢神経に器質性変化が存在する可能性も考えられる¹²⁻¹⁵⁾。

●文献

- 1) Bigal M, Lipton RB : Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011 ; 11 (2) : 139-148.
- 2) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF : AMPP Advisory Group : Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007 ; 68 (5) : 343-349.
- 3) Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R : Prognosis of migraine and tension-type headache : a population-based follow-up study. *Neurology* 2005 ; 65 (4) : 580-585.
- 4) Merikangas KR, Cui L, Richardson AK, Isler H, Khoromi S, Nakamura E, Lamers F, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Gamma A, Angst J : Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes : 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ* 2011 ; 343 : d5076.
- 5) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the mother. *Headache* 2010 ; 50 (6) : 973-980.
- 6) Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME : Prenatal exposure tobacco and alcohol are associated with chronic daily headaches at childhood : A population-based study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 ; 69 (1) : 27-33.
- 7) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB : Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003 ; 106 (1-2) : 81-89.
- 8) Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB : Obesity and migraine : a population study. *Neurology* 2006 ; 66 (4) : 545-550.
- 9) Scher AI, Lipton RB, Stewart WF : Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology* 2003 ; 60 (8) : 1366-1368.
- 10) Bigal ME, Serrano D, Buse D, Stewart WF, Lipton PB : Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine : a longitudinal population-based study. *Headache* 2008 ; 48 (8) : 1157-1168.
- 11) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N : Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine : cause or the burden of illness? *Headache* 2001 ; 41 (7) : 629-637.
- 12) Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Gomi G, Scotti G, Filippi M : Brain gray matter changes in migraine with T2-visible lesions : a 3-T MRI study. *Stroke* 2006 ; 37 (7) : 1765-1770.
- 13) Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L : Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008 ; 48 (1) : 109-117.
- 14) Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, Park KW, Koh SB : Regional grey matter changes in patients with migraine : a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008 ; 28 (6) : 598-604.
- 15) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, van Buchem MA : Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008 ; 48 (7) : 1044-1055.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/7)
migraine & chronification 63

片頭痛患者の健康寿命の阻害， QOLの阻害はどの程度か

推奨

片頭痛患者の健康寿命およびQOLは非頭痛健康対照と比較して、身体面、心理面、社会的機能などにおいて有意に阻害されている。ほかの慢性疾患患者と比較した場合、領域によっては片頭痛患者のほうがより高度にQOLが阻害されている。

グレードB

背景・目的

片頭痛は慢性的な疾患であり、身体面、心理面、社会的側面において幅広く機能障害を生ずることが知られており、世界保健機関(WHO)の調査では、健康寿命を短縮する疾患のなかで第19位(女性に限定すれば第12位)に位置づけられている¹⁾。さまざまな側面における片頭痛による機能障害を包括的に生活の質(quality of life: QOL)として定量的に評価するために、これまでにさまざまな試みがなされている。片頭痛患者におけるQOL阻害の評価については、Study Short Form Health Survey (SF)-20²⁾、SF-36³⁾などの全般的な健康関連QOL (health-related quality of life: HRQoL)評価法に加え、Migraine Disability Assessment (MIDAS)^{4,5)}、Headache Impact Test-6 (HIT-6)⁵⁾、Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)⁶⁾など片頭痛に特異的な評価法も開発され使用されている。代表的な評価法を用いた片頭痛患者のQOL検討文献を中心に、片頭痛患者におけるQOL阻害について検討した。

解説・エビデンス

健康寿命とは心身ともに自立し、健康的に生活できる期間を指す。WHOはさまざまな疾患の障害生存年数(years of life lived with disability: YLDs)を発表しており、片頭痛は第19位である。The Global Burden of Disease (GBD) Studyによって、さまざまな疾病が障害の重症度によって、class I～VIIの7段階に階層化された。パーキンソン病、聴覚欠如がclass IV、アルツハイマー病などの認知症、全盲がclass VIであるのに対し、重症片頭痛は重症うつ病、四肢麻痺、癌の終末期などと並んで最重症のclass VIIに位置づけられている⁷⁾。

片頭痛はSF-20, SF-36を用いた調査において、慢性疾患をもたない健康対象に比較して、有意にHRQoL阻害が認められた³⁾。米国および英国で行われた電話インタビューによる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、片頭痛はうつとの共存率が有意に高く、片頭痛とうつはそれぞれ独立してHRQoLの阻害因子であった⁸⁾。また、片頭痛は発作性の疾患であるが、非発作時においても、片頭痛患者は健康対照に比し、QOLが阻害されており、より強い心的ストレスを受けていた⁹⁾。MIDASによる評価では、前兆のない片頭痛群の平均MIDAS総得点は23.4(n=234)であった。一方、慢性片頭痛群の平均MIDAS総得点は79.2(n=150)で、両群ともHRQoLの阻害がみられた¹⁰⁾。慢性片頭痛群は反復性片頭痛群に比して、医療機関の受診率が高く、有意にHRQoLが阻害されており、不安・抑うつ症状が強かった¹¹⁾。Iigayaらは日本語版MIDASを作成し、信頼性と妥当性を検討し報告している¹²⁾。

SF-36の下位8項目の検討では、片頭痛患者はほかの慢性一次性頭痛患者と比較して、同等のHRQoL阻害がみられ¹⁰⁾、一部の低位項目では、片頭痛患者は高血圧患者や糖尿病患者などほかの慢性疾患患者よりも強いQOL阻害がみられた³⁾。QOLは文化や生活様式に依存する部分が少なからず認められるので、日本人を対象としたQOL測定に適したスケールも作成され、薬物評価に使用されている¹³⁾。

●文献

- 1) WHO: The World Health Report 2001-Mental Health: New Understanding, New Hope.
<http://www.who.int/whr/2001/en/>
- 2) Solomon GD, Skobieranda FG, Gragg LA: Does quality of life differ among headache diagnoses? Analysis using the medical outcomes study instrument. *Headache* 1994; 34(3): 143-147.
- 3) Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware JE Jr: Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache* 1994; 34(6): 337-343.
- 4) Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J: An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53(5): 988-994.
- 5) Sauro KM, Rose MS, Becker WJ, Christie SN, Giammarco R, Mackie GF, Eloff AG, Gawel MJ: HIT-6 and MIDAS as Measures of headache disability in a headache referral population. *Headache* 2010; 50(3): 383-395.
- 6) Martin BC, Pathak DS, Sharfman MI, Adelman JU, Taylor F, Kwong WJ, Jhingran P: Validity and reliability of the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ Version 2.1). *Headache* 2000; 40(3): 204-215.
- 7) WHO: The global burden of disease: 2004 update. Health statistics and health information systems.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
- 8) Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TF, Stewart WF: Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55(5): 629-635.
- 9) Dahlöf CG, Dimenäs E: Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995; 15(1): 31-36.
- 10) Bussone G, Usai S, Grazzi L, Rigamonti A, Solari A, D' Amico D: Disability and quality of life in different primary headaches: results from Italian studies. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 3): S105-107.
- 11) Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TX, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB: Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2010; 31(3): 301-315.
- 12) Iigaya M, Sakai F, Kolodner KB, Lipton RB, Stewart WF: Reliability and validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache* 2003; 43(4): 343-352.
- 13) 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 古和久典, 中島健二: 頭痛 QOL スケールの開発と薬物療法の評価: 塩酸ロメリジンの検討. *日本頭痛学会誌* 2002; 29(1): 141-143.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB: PubMed(2012/3/17)
{Migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 69836
& Quality of Life 1755
& disability 1575
- ・検索 DB: 医中誌(2012/3/17)
{片頭痛} & {QOL} 91
- ・二次資料, ハンドサーチにより2文献追加(文献1,7)

片頭痛の comorbid disorders (共存症) にはどのようなものがあるか

推奨

片頭痛の共存症には高血圧、心疾患、脳血管障害、うつ病、双極性障害、不安障害、てんかん、喘息、アレルギー性疾患、自己免疫疾患などがある。

グレードB

背景・目的

片頭痛の comorbid disorders (共存症) は片頭痛の病因、病態や治療を考えるうえで重要な概念である。共存症と片頭痛の関係は、①偶発的な共存、②共存症が片頭痛を起こす、あるいは、片頭痛が共存症を起こす場合、③共通のリスク要因により、片頭痛および共存症が起る、④ある遺伝的要因と環境的要因が特定の脳の状態を惹起し、この状態が片頭痛と共存症を起こすなどが考えられる¹⁾。

これまで、さまざまな観点から片頭痛の共存症研究が症例シリーズや、疫学調査で実施されてきた。

解説・エビデンス

片頭痛は有病率の高い疾患であり、ほかの有病率の高い疾患と偶発的に共存していることが少なくない。偶発的であっても、片頭痛および共存症の治療を組み立てるうえでは相互に悪影響を及ぼさない治療薬を選択することが肝要である。

症例シリーズでは片頭痛患者で高血圧が多いとの報告もあるが²⁾、結果は一定しない。大規模な疫学研究では片頭痛と高血圧は相関しないとの結果が多い。しかしながら、高血圧は有病率が高いので偶発的であるとしても合併例は少なくない^{2,3)}。

僧帽弁逸脱症、虚血性心疾患、不整脈などの心疾患はいずれも片頭痛との関連を示唆する報告があるが、大規模な研究は実施されておらず、さらに、喫煙や高血圧などの虚血性疾患のリスクを補正した場合の相関についてはエビデンスが不足している。前兆のある片頭痛患者では卵円孔閉鎖症(PFO)の合併率が有意に高いことが報告されているが³⁾、PFO 閉鎖術の片頭痛に対する効果については確たるエビデンスは得られていない^{4,6)}。

脳血管障害、特に虚血性脳血管障害と片頭痛に関しては多くの研究があるが、これについては、別途、本ガイドラインのCQ II-1-9「片頭痛は脳梗塞の危険因子か」（109頁）に記載されている。

大うつ病、双極性障害、不安障害などの精神科的疾患と片頭痛の関係はいくつかの研究があり、大部分の研究で一致して有意な相関が示されている^{2,7)}。てんかんと関連は病因論的に多くの議論があるが^{8,9)}、相関について一致したデータが不足している。その他、下肢静止不能症候群(restless legs syndrome)¹⁰⁻¹²⁾、喘息^{3,13)}、アレルギー性疾患^{3,14)}、自己免疫疾患³⁾、Ménière病^{14,15)}、子宮内膜症^{16,17)}、胆道疾患¹⁸⁾、腎結石³⁾、甲状腺疾患³⁾、線維筋痛症^{3,19,20)}、慢性疲労症候群²¹⁾などの疾患と片頭痛の相関が注目されているが、いずれも今後のデータの集積が必要である。

共存症は、病態を理解するうえでも重要であり、また、片頭痛治療、特に予防療法を実施する際に共存症に関する理解が重要である。

●文献

- 1) Lipton RB, Silberstein SD : Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994 ; 44(10 Suppl 7) : S4-5.
- 2) Low NC, Merikangas KR : The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 2003 ; 8(6) : 433-434, 437-444.
- 3) Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skythe A, Kyvik KO, Olesen J : Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011 ; 31(1) : 43-64.
- 4) Schwertzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C : Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005 ; 65(9) : 1415-1418.
- 5) Diener HC, Kurth T, Dodick D : Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007 ; 20(3) : 310-319.
- 6) Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW : Patent foramen ovale and migraine : a quantitative systemic review. *Cephalalgia* 2008 ; 28(5) : 531-540.
- 7) Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM : Comorbidity of migraine and depression : investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003 ; 60(8) : 1308-1312.
- 8) Ottman R, Lipton RB : Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology* 1996 ; 47(4) : 918-924.
- 9) Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA : Comorbidity of migraine : the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994 ; 44(10 Suppl 7) : S28-32.
- 10) Rhode AM, Hösing VG, Happe S, Biehl K, Young P, Evers S : Comorbidity of migraine and restless legs syndrome—a case-control study. *Cephalalgia* 2007 ; 27(11) : 1255-1260.
- 11) Chen PK, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ : Association between restless legs syndrome and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81(5) : 524-528.
- 12) Suzuki S, Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Watanabe Y, Takashima R, Hirata K : Evaluation of contributing factors to restless legs syndrome in migraine patients. *J Neurol* 2011 ; 258(11) : 2026-2035.
- 13) Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR : Association between migraine and asthma : matched case-control study. *Br J Gen Pract* 2002 ; 52(482) : 723-727.
- 14) Sen P, Georgalas C, Papesch M : Co-morbidity of migraine and Ménière's disease—is allergy the link? *J Laryngol Otol* 2005 ; 119(6) : 455-460.
- 15) Ibekwe TS, Fasanla JA, Ibekwe PU, Obasikene GC, Onakoya PA, Nwaorgu OG : Migraine and Ménière's disease : two different phenomena with frequently observed concomitant occurrences. *J Natl Med Assoc* 2008 ; 100(3) : 334-338.
- 16) Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F : Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007 ; 47(7) : 1069-1078.
- 17) Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW : Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol* 2009 ; 33(2) : 105-113.
- 18) Nilsson S, Edvinsson L, Malmberg B, Johansson B, Linde M : A relationship between migraine and biliary tract disorders : findings in two Swedish samples of elderly twins. *Acta Neurol Scand* 2010 ; 122(4) : 286-294.
- 19) Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE : Fibromyalgia and headache : an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2005 ; 24(6) : 595-601.
- 20) Ifergane G, Buskila D, Simiseshvely N, Zeev K, Cohen H : Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia* 2006 ; 26(4) : 451-456.
- 21) Ravindran MK, Zheng Y, Timbol C, Merck SJ, Baraniuk JN : Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS) : comparison of two prospective cross-sectional studies. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 30.

●検索式・参考にした二次資料

・検索DB : PubMed(2012/1/3)
migraine and (comorbid or comorbidity) 934

慢性片頭痛とはどのような疾患か

推奨

慢性片頭痛は、発症当初は発作性片頭痛を呈していたものが、経過中に片頭痛発作が増加し、頭痛を認める日数が多くなった状態である。薬物乱用頭痛とは区別されなければいけない。診断は、国際頭痛分類第2版(ICHD-II)付録診断基準(2006)に準拠して行う。

グレードA

背景・目的

慢性片頭痛の診断や疫学的な特徴を明らかにする目的で文献検索を行った。

解説・エビデンス

慢性片頭痛の診断は下記の ICHD-II 付録診断基準(2006)に従って行う¹⁾。

A 1.5.1 慢性片頭痛(Appendix 1.5.1 Chronic migraine)

- 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か月以上続く。
 - B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者に起こった頭痛。
 - C. 少なくとも3か月にわたり、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。
 1. 以下の(a)~(d)のうちの少なくとも2つを満たす。
 - (a)片側性
 - (b)拍動性
 - (c)痛みの程度は中程度または重度
 - (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。
- そして、以下の(a)または(b)の少なくとも1つを満たす。

- (a) 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
 - (b) 光過敏および音過敏
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またはエルゴタミンによる治療により頭痛が軽減する。
- D. 薬物乱用が存在せず、かつ、他の疾患によらない。

慢性片頭痛患者で認める頭痛は、必ずしも典型的な片頭痛の性質を呈しておらず、緊張型頭痛としての性質を示す場合が多いことが知られている。そのような頭痛でも、しばしばトリプタンによって改善することから、通常の緊張型頭痛とは異なると考えられており、軽症の片頭痛が緊張型頭痛様の頭痛として発現していると解釈されている^{2,3)}。また、しばしば慢性片頭痛患者は急性期頭痛治療薬を多用していて、一部は乱用状態にある。慢性片頭痛を診断するには、薬物乱用頭痛を除外することが求められている。

慢性片頭痛の患者の有病率は、採用する診断基準によって異なるが、1.4～2.2%ではないかと推定されている。慢性片頭痛患者は、発作性片頭痛患者と比較すると障害度が高く、QOLが低く、うつなどの精神科疾患の合併率が高いことが知られている⁴⁾。片頭痛の慢性化の危険因子などについては別項を参照されたい〔CQ II-1-6-1：片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)(100頁)〕。

●文献

- 1) Headache Classification Committee ; Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ : New appendix criteria for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006 ; 26(6) : 742-746.
- 2) Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D : Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers : results of the Spectrum Study. *Headache* 2000 ; 40(10) : 792-797.
- 3) Brennum J, Brinck T, Schriver L, Wanscher B, Sørensen PS, Tfelt-Hansen P, Olesen J : Sumatriptan has no clinically relevant effect in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Neurol* 1996 ; 3(1) : 23-28.
- 4) Manack AN, Buse DC, Lipton RB : Chronic migraine : epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011 ; 15(1) : 70-78.

●検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed (2011/12/7)
chronic migraine 3108

片頭痛は脳梗塞の危険因子か

推奨

45歳未満の若年女性における前兆のある片頭痛では脳梗塞のリスクが若干増加する可能性があるが、この年齢層における虚血性脳卒中の年間発症率はきわめて低い。ただし、喫煙、経口避妊薬によりリスクが増加する。前兆のない片頭痛ではリスクは増加しない。

グレード A

背景・目的

片頭痛と脳血管障害との関連については、以前から多くの分析疫学的研究が行われている。また、MRIを用いた横断研究では、片頭痛患者において大脳深部白質病変やテント下病変がみられる比率が対照群に比較して高いことが報告されている^{1,2)}。

解説・エビデンス

2005年に報告された Etminan らによる 11 件の症例対照研究および 3 件のコホート研究のシステマティック・レビュー/メタアナリシスでは、虚血性脳卒中に対する相対危険度は、片頭痛全体で 2.16 (95%信頼区間：1.89~2.48)、前兆のある片頭痛で 2.27 (1.61~3.19)、前兆のない片頭痛で 1.83 (1.06~3.15)、経口避妊薬を使用している片頭痛患者で 8.72 (5.05~15.05)、45歳未満の片頭痛患者(男性および女性)で 2.36 (1.92~2.90)、45歳未満の女性片頭痛患者で 2.76 (2.17~3.52)と報告されている³⁾。2009年の Schürks らによる 13 件の症例対照研究、10 件のコホート研究、2 件の横断研究のシステマティック・レビュー/メタアナリシスでは、虚血性脳卒中に対する相対危険度は、片頭痛全体で 1.73 (1.31~2.29)、前兆のある片頭痛で 2.16 (1.53~3.03)、前兆のない片頭痛で 1.23 (0.90~1.69)、女性片頭痛患者(前兆あり、なしを含む)では 2.08 (1.13~3.84)、男性片頭痛患者では 1.37 (0.89~2.11)、45歳未満の片頭痛患者では 2.65 (1.41~4.97)、45歳未満の女性片頭痛患者では 3.65 (2.21~6.04)、喫煙片頭痛患者では 9.03 (4.22~19.34)、経口避妊薬を使用している女性片頭痛患者では 7.02 (1.51~32.68)、片頭痛の一過性脳虚血発作に対する相対危険度は 2.34 (1.90~2.88)、出血性脳卒中に対する相対危険度は 1.18 (0.87~1.60)と報告されている⁴⁾。2010年の

Spector らによる 13 件の症例対照研究および 8 件のコホート研究のメタアナリシスでは、虚血性脳卒中に関するオッズ比は片頭痛全体で 2.30(1.91~2.76), 前兆のある片頭痛で 2.51(1.52~4.14), 前兆のない片頭痛で 1.29(0.81~2.06), 片頭痛女性で 2.89(2.42~3.45)であった⁵⁾。

これらの研究の結果から、前兆のある片頭痛患者では虚血性脳卒中のリスクが 2 倍程度に増加し、若年女性、喫煙者、経口避妊薬使用者においてよりリスクが増加することが示唆されるが、45 歳未満の若年女性における虚血性脳卒中は年間発症率 5~10 人/人口 10 万人と絶対数がきわめて少なく⁶⁾、片頭痛が単独で脳血管障害の臨床的に有意な危険因子となるか否かを結論づけるためにはさらなる研究の蓄積が必要と考えられる。

●文献

- 1) Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ : Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004 ; 291 (4) : 427-434.
- 2) Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA : Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. Stroke 2006 ; 37(4) : 1109-1112.
- 3) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A : Risk of ischaemic stroke in people with migraine : systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2005 ; 330(7482) : 63.
- 4) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. BMJ 2009 ; 339 : b3914.
- 5) Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S : Migraine headache and ischemic stroke risk : an updated meta-analysis. Am J Med 2010 ; 123(7) : 612-624.
- 6) Bousser MG, Conard J, Kittner S, de Lignières B, MacGregor EA, Massiou H, Silberstein SD, Tzourio C : Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. Cephalalgia 2000 ; 20(3) : 155-156.

●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/9/14)
migraine and risk and (stroke or cerebrovascular or infarction or infarct or hemorrhage) 798

片頭痛患者における低用量経口避妊薬の使用は安全か

推奨

前兆のある片頭痛ではエストロゲンを含有する経口避妊薬は原則禁忌であり、その他の避妊法が勧められる。前兆のない片頭痛では禁忌ではないが投与にあたり慎重な判断を要し、経過観察が必要である。

グレード B

背景・目的

ホルモン避妊法は最も効果的な避妊法の1つであり、エストロゲンとプロゲステロン配合剤である結合型低用量経口避妊薬(以下OC)、黄体ホルモン放出子宮内避妊システム、黄体ホルモン単独経口避妊薬(本邦未承認)などがある。このうちわが国で広く一般に使用されているものはOCである。

片頭痛は性成熟期女性では頻度が高く、避妊のほかにも婦人科および皮膚科疾患の治療目的としてOCの使用を考慮される場合も多い。片頭痛患者におけるOCの投与について忍容性および安全性について文献の検索を行った。

解説・エビデンス

OCは通常視床下部-下垂体-卵巣内分泌系に作用し、卵胞の発育および排卵を抑制し、また子宮頸管粘液や子宮内膜にも影響を及ぼして避妊効果を発揮する。

通常21~24日間OCを服用し、3~7日間休薬期間を設けるかプラセボを内服する。この間に子宮内膜が脱落し、ほとんどの女性で消退出血が発来する。出血を望まない女性に対しては、休薬期間を設けず連続投与を行うことがある¹⁾。OCは配合されているホルモンの種類が製剤によって異なり、また一定量のホルモンを含有する1相性のものとホルモン量に変化する段階型のものがある。

頭痛はOC投与中に最も多く認められる副作用の1つとして報告されている²⁾。OC服用によってもととの頭痛の悪化や、頭痛の新規発症が起こることがあり³⁾、ICHD-IIに外因性ホル

モン誘発頭痛およびエストロゲン離脱頭痛が定義されている。ただし頭痛の悪化や新規発症は多くの患者においてOC投与後初期に起こり、継続使用した場合にコントロール群とOC投与群との間に頭痛に関して有意差はみられなかったと報告されている³⁾。

またOC服用に伴う頭痛は、プラセボ投与期間か休薬期間でより起こりやすく、投与方法によっても頭痛に対する影響度が異なることが報告されている。休薬期間中の頭痛への対処として、OCを連続投与する方法⁴⁾や休薬期間中にエストロゲンを補充する方法⁵⁾などがある。

片頭痛にOCが及ぼす影響についてはこれまで多数の研究で検討されているが、観察期間やOC投与と頭痛発症との時間的経過について明確でないものや、結合型経口避妊薬と黄体ホルモン単独経口避妊薬との区別がなされていない研究も含まれ、また症例対照研究が大半であるといった問題点が指摘されている。

大規模な横断研究では、OC投与を受けている女性13,944人中片頭痛罹患率は約18%で、OC使用群と不使用群との比較ではOR 1.4(95%信頼区間:1.2~1.7)であった⁶⁾。前兆のない片頭痛患者において経口避妊薬を使用した群と使用していない群との間で検討した前向きコホート研究ではOCが片頭痛に与えた影響は軽微であったと報告されている⁷⁾。

数件の後ろ向き研究では、OC使用による片頭痛の頻度および重症度の悪化は前兆のない片頭痛患者では24.1~34.8%、前兆のある片頭痛患者では18.6~69.2%と報告されている⁸⁻¹¹⁾。

2009年の13件の症例対照研究、10件のコホート研究、2件の横断研究のメタアナリシスでは、片頭痛患者(前兆あり・なしを含む)にOCを投与した場合の脳梗塞の相対的リスクは7.02(1.51~32.68)で、前兆のある片頭痛にOCとともに喫煙が加わると10.0(1.4~73.7)であると報告されている¹²⁾。現在WHOの避妊法に関する医学的適用基準(WHOMEC)では、局在性神経学的徴候を有する片頭痛患者は分類4(容認できない健康上のリスク)であり¹³⁾、英国の家族計画および生殖に関する健康管理部門(FPRHC)の作成した避妊薬使用の医学的適用基準(UKMEC)でも前兆のある片頭痛は分類4(容認できない健康上のリスク)、5年以上前の前兆のある片頭痛の既往は分類3(利益を上回るリスク)に分類されている¹⁴⁾。わが国のOCの添付文書上でも前兆のある片頭痛は禁忌とされている。

前兆のある片頭痛患者への避妊法ではバリア避妊法のほか、わが国で使用できる方法としては、銅付加IUD〔WHOMECおよびUKMECにて分類1(使用制限なし)〕、レボノルゲストレル付加IUD〔WHOMECでは継続使用で分類3(利益を上回るリスク)に分類されているが、UKMECでは分類2(リスクを上回る利益)として分類されている〕が挙げられる。前兆のない片頭痛患者にOCを投与する場合は喫煙・肥満の有無やその他虚血性発作の追加リスク因子がないか、また継続投与する場合には、リスク因子の新規発症がないか注意を払う必要がある。頭痛の発作頻度や重症度の悪化、前兆や持続性頭痛の新規発症などがみられた場合は、OCの休止について検討する。またWHOMECでは、35歳以上の継続投与は分類4(容認できない健康上のリスク)であるが、UKMECには年齢での区分は設けられておらず、継続投与は分類3(利益を上回るリスク)とされている。避妊目的ではなく疾患の治療目的として片頭痛患者にOCを使用する場合には、症例ごとに慎重にリスクとベネフィットを考慮することが必要である。

●文献

- 1) 日本産科婦人科学会(編)：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(改訂版)。2005：69。
- 2) Rosenberg MJ, Waugh MS：Oral contraceptive discontinuation：a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol 1998；179(3 Pt 1)：577-582。

- 3) Loder EW, Buse DC, Golub JR : Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives : a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193(3 Pt 1) : 636-649.
- 4) Sulak P, Willis S, Kuehl T, Cottee A, Clark J : Headaches and Oral Contraceptives : impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache* 2007 ; 47(1) : 27-37.
- 5) Macgregor EA, Hackshaw A : Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives : a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002 ; 28(1) : 27-31.
- 6) Aegidius K, Zwart JA, Hagen K, Schei B, Stovner LJ : Oral contraceptives and increased headache prevalence : the HEAD-HUNT Study. *Neurology* 2006 ; 66(3) : 349-353.
- 7) Lieba-Samal D, Wöber C, Frantal S, Brannath W, Schmidt K, Schrolnberger C, Wöber-Bingöl C ; PAMINA study group : Headache, menstruation and combined oral contraceptives : a diary study in 184 women with migraine. *Eur J Pain* 2011 ; 15(8) : 852-857.
- 8) Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC : Migraine without aura and reproductive life events : a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache* 1993 ; 33(7) : 385-389.
- 9) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M : Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995 ; 15(2) : 140-144.
- 10) Mueller L : Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache* 2000 ; 40(3) : 189-193.
- 11) Machado RB, Pereira AP, Coelho GP, Neri L, Martins L, Luminoso D : Epidemiological and clinical aspects of migraine in users of combined oral contraceptives. *Contraception* 2010 ; 81(3) : 202-208.
- 12) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b3914.
- 13) World Health Organization : Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edition. 2004.
- 14) Healthcare : UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use 2009(UKMEC 2009).
<http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf>

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/1/11)
Oral contraceptives & headache 851
Contraceptive & headache 869
migraine & contraceptives 504
Migraine & oral contraceptives 494
Migraine & contraception 187
2.1 and stroke 149
- ・ 検索 DB : 医中誌 web
(片頭痛 TH or 片頭痛 AL) and (経口避妊剤 TH or ビル AL) 14
(頭痛 TH or 頭痛 AL) and (経口避妊剤 TH or ビル AL) 53