

Episodic migraine から Chronic migraine への進展

山根 清美¹⁾

要旨：片頭痛は本来 Episodic な疾患である。しかし一部の片頭痛は発作に緊張型頭痛の要素が加わるなどの性状の変化を生じ、頭痛日数も増え Chronic migraine へと進展する。Chronic migraine は薬物乱用頭痛との区別が難しいばあいも多いが、国際頭痛分類第3版 beta 版では慢性片頭痛と診断する時点で薬物乱用頭痛との診断並記が可能となった。片頭痛慢性化の機序は不明である。しかし疫学研究から、急性期頭痛薬過剰使用、頭痛頻度、肥満、低学歴、低収入、いびき、うつ状態、頭頸部外傷歴などが片頭痛慢性化の危険因子であることが判明してきた。これらの危険因子を是正することが片頭痛慢性化を防ぐために重要である。

(臨床神経 2014;54:997-999)

Key words：反復性片頭痛、慢性片頭痛、薬物乱用頭痛、危険因子

はじめに

片頭痛は、本来、Episodic (反復性) な疾患である。しかし、一部の片頭痛患者は慢性化し、Chronic migraine (慢性片頭痛) となる。なぜ頭痛の頻度が増加すると慢性化し、頭痛の性状も拍動性から緊張型頭痛類似の混じったものに変容するのか、また薬物の乱用とどのように関係しているかなど多くの課題がある。国際頭痛分類における慢性片頭痛と薬物乱用頭痛との関連、その他の知見もふくめ概説する。

慢性片頭痛の概念・診断基準の変遷

Episodic migraine は片頭痛の頻度が月に0日～14日以内、Chronic migraine は頭痛の頻度が月に15日以上と定義されている。Chronic migraine は2004年の国際頭痛分類第2版によって定義されたが、片頭痛の合併症という位置づけで、片頭痛の主たる分類に入っていなかった¹⁾。国際頭痛分類第2版における慢性片頭痛の診断基準はA。「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たす頭痛が月に15日以上頻度で3ヵ月を超え

て続く、B. その他の疾患によらないというものであった。

慢性片頭痛の診断基準は2006年に改定され、その国際頭痛分類付録診断基準が公表された。その主な改定ポイントは緊張型頭痛様の頭痛でも、トリプタンやエルゴタミンが有効な症例があることより、緊張型頭痛または片頭痛を月に15日以上みとめ、そのうち片頭痛の特徴を有する頭痛が月に8日以上みられるということ、薬物乱用が存在せず、他の疾患によらないということであった。

2013年の国際頭痛分類第3版 beta 版²⁾では慢性片頭痛の診断基準の変更がおこなわれた²⁾。その日本語訳³⁾を Table 1 に示す。主な変更内容として慢性片頭痛は片頭痛の合併症ではなく、前兆のある片頭痛および前兆のない片頭痛と同格に位置付けられたこと、診断時点でみとめる片頭痛は前兆のない片頭痛に限定されていたものが前兆のある片頭痛でもよいとしたこと、診断時点では薬物乱用頭痛を除外する必要がなくなり、慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の診断並記が可能となったことが挙げられる。国際頭痛分類第3版 beta 版の慢性片頭痛の診断基準の注2では、慢性片頭痛診断基準と薬物乱用頭痛の診断基準を同時に満たす患者は両方の診断をしてもよい

Table 1 慢性片頭痛の診断基準 (国際頭痛分類第3版 beta 版)。

A. (緊張型頭痛様および・または片頭痛様の) 頭痛が月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて起こり、BとCを満たす
B. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準 B-D を満たすか、1.2「前兆のある片頭痛」の診断基準 B および C を満たす発作が、合わせて5回以上あった患者に起こる
C. 3ヵ月を超えて月に8日以上で以下のいずれかを満たす
1. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準 C と D を満たす
2. 1.2「前兆のある片頭痛」の診断基準 B と C を満たす
3. 発症時には片頭痛であったと患者が考えており、トリプタンあるいは麦角誘導体で改善する
D. 他に最適な ICHD-3 の診断がない

¹⁾ 太田熱海病院脳神経センター神経内科 [〒963-1383 福島県郡山市熱海町熱海 5-240]
(受付日：2014年5月21日)

こと、薬物を中止した後で、その状態をみて再度診断をおこなうことになると記述されている。このことは慢性片頭痛患者では急性期頭痛薬の過剰使用が多く、両者を明確に分類することが難解であることを示しているものと考えられる。

片頭痛慢性化の risk factor

片頭痛慢性化の risk factor は直接の原因ではないが、慢性化に寄与すると考えられており、種々のものが挙げられる。家族歴については、母親に慢性連日性頭痛があると子の発症 risk が上昇するとされる。出生前曝露歴としては胎児期における母親の飲酒と喫煙が risk となる。性別では、女性は男性の 2 倍の risk がある。加齢も片頭痛慢性化の risk である。急性期頭痛薬の過剰使用については、多くの報告があり、月に 10 日以上、トリプタンや NSAIDs を使用すると慢性化しやすいことが知られている。頭痛の頻度については、頭痛の日数が多いと慢性化しやすいと Scher らが報告しているが⁴⁾、その内容は、年間の頭痛日数により、2つのグループに分けて検討したものである。頭痛日数が年間 2 日から 104 日の頭痛患者の 11 ヶ月後の頭痛日数の調査では、年間 179 日以下の頭痛日数とくらべ、年間 180 日以上頭痛日数のある群（ベースラインの頭痛日数の多い群）では慢性連日性頭痛の割合が多いことを証明したものである。肥満、低学歴、低収入などの社会的要因も risk とされている。いびき、うつ状態も risk となる。頭頸部外傷の既往も risk factor とされている。

片頭痛慢性化の機序について

片頭痛慢性化の機序は、種々の仮説があるが、まだ完全には解明されていない。薬物乱用頭痛と共通するものがあると考えられる。主要な仮説を以下に述べる。

1. 下降性痛覚抑制系の機能低下、中脳水道周囲灰白質の基質変化によるという仮説

Welch らは片頭痛患者の中脳水道周囲灰白質の鉄沈着を測定した⁵⁾。その結果、鉄の沈着がコントロールとくらべ、片頭痛患者で高いことを証明した。そのことにより片頭痛患者では中脳水道周囲灰白質の基質変化がおり、下行性疼痛抑制系の機能障害を生じているものと推察した。

2. 過剰な薬物使用により中枢性感作がおこるといふ仮説

片頭痛患者は過剰な薬物使用により末梢および中枢の伝達物質と受容体に変化し、中枢性感作 (Central sensitization) がおこるといふものであり、薬物乱用頭痛形成に関する Calabresi らの仮説がある⁶⁾。これによると頭痛の神経機構、とくに神経系内で痛みを処理する系統と、薬物依存、習慣化に関与する神経系との相互作用があり、薬物乱用頭痛の形成

には神経伝達物質とその受容体との変化が獲得されることが重要な要因と考えられている。片頭痛では不明の刺激によりひきおこされた三叉神経の神経原性炎症による刺激により脳幹の中心灰白質、青斑核、縫線核、三叉神経核が刺激される。この刺激により脳幹部の神経核よりセロトニン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質を介して視床、大脳皮質に刺激が伝達され、痛みとして関知される。この状態が頻繁にくりかえされ、これらに対し、鎮痛薬、トリプタンがくりかえし使用されると、脳幹の被蓋部や黒質から、トパミンの過剰な放出がおきて、大脳辺縁系や線状体に中枢性感作が形成され、さらに薬物に対する習慣性が獲得されると考えられる。さらにこの状態が GABA による連絡線維を介して視床に対し感覚情報の modulation をおこなうという仮説で、片頭痛の慢性化と急性期頭痛薬の過剰使用が関連深いものだということを示す重要な仮説と考えられる。

おわりに

Episodic migraine から Chronic migraine へ進展することはまれではない。Chronic migraine の疾患概念は過去 10 年の間にめまぐるしく変化した。このことは、この疾患概念が、未だ不明な点が多いことを示すものと考えられた。Episodic migraine から Chronic migraine へ進展機序は、まだ解明されていないが薬物乱用頭痛の発症機序に関する仮説と共通したものが多く考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders; 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):1-160.
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:629-808.
- 3) 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. 東京：医学書院：2014.
- 4) Sher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 2003;106:81-89.
- 5) Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden illness?. Headache 2001;41:629-637.
- 6) Calabresi P, Cupilan LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. Trends Pharmacol Sci 2005; 26:62-68.

Abstract**Progression from episodic migraine to chronic migraine**Kiyomi Yamane, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Ohta-Atami Hospital

Migraine is, essentially, an episodic disease. However, characteristics of headache of some episodic migraine change like as tension-type headache and number of headache days also increased, as a result, develop into chronic migraine. However, it is difficult to distinguish chronic migraine and medication overuse headache. For this reason, and because of the general rule, The international Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version (ICHD- 3beta) defined the patients meeting criteria for chronic migraine and for medication overuse headache should be given both diagnoses. The pathophysiology of transformation from episodic to chronic migraine is still unknown. Epidemiological study revealed several risk factors such as medication overuse, frequency of headache, obesity, low education, low income, snoring, depression, neck/head trauma and so on. It is important to control these risk factors for migraine chronification.

(Clin Neurol 2014;54:997-999)

Key words: episodic migraine, chronic migraine, medication overuse headache, risk factor
