

トピラマートが奏効した頭部自律神経症状をともなう 短時間持続性片側神経痛様頭痛発作の1例

伊藤 泰広^{1)*} 白水 重尚²⁾ 小倉 礼¹⁾
今井 和憲¹⁾ 西田 卓¹⁾ 安田 武司¹⁾

要旨：症例は34歳女性である。βサラセミアヘテロ型と網膜色素変性症を合併し、9歳頃から頭痛発作を有し、頻回に消炎鎮痛剤を使用していた。その経過中に左眼周囲の間欠的な頭痛が出現したため受診した。薬物乱用頭痛の加療の後、背景の頭痛は、前兆のない片頭痛および、頭部自律神経症状をともなう短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（SUNA）と診断した。片頭痛にはトリプタン製剤が有効だったが、SUNAには無効で、トピラマートが奏効した。頭痛ダイアリーは記載方法を工夫する事で、2種の頭痛の経過と治療効果判定に有効だった。SUNAは片頭痛と薬物乱用頭痛が併存する可能性があり、診断・治療の上からも注意が必要である。

（臨床神経 2013;53:728-731）

Key words：頭部自律神経症状をともなう短時間持続性片側神経痛様頭痛発作、片頭痛、薬物乱用頭痛、トピラマート、頭痛ダイアリー

はじめに

頭部自律神経症状をともなう短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms; SUNA）は、国際頭痛分類第2版（ICHD-II）の付録「3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」のサブグループA3.3に追加分類されたまれな頭痛で、一側の刺すような、または拍動性の痛みが眼窩部、眼窩上部や側頭部に短時間持続して頻発し、結膜充血や流涙、鼻閉、鼻漏、眼瞼浮腫などの自律神経症状をともなう特徴がある¹⁾。SUNAは、結膜充血と流涙をともなう短時間持続性片側神経痛様頭痛発作（short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing; SUNCT）を包括する疾患単位とされ、新たな診断基準も提唱されている²⁾。SUNA/SUNCTは一般に難治性の頭痛とされる。今回われわれは、頭痛と自律神経症状にトピラマート（topiramate; TPM）が奏効した1例を経験した。SUNA/SUNCTは片頭痛が併存し、また薬物乱用頭痛（medication overuse headache; MOH）を合併する可能性も高く、診断と治療に注意すべきと考えられたので報告する。

症 例

症例：34歳、女性、主婦
主訴：左眼窩周囲の頭痛
既往歴：幼少時に夜盲症で発症した網膜色素変性症。9歳頃から前兆のない片頭痛。
家族歴：鹿児島県出身、姉・妹、β-サラセミア（ヘテロ型）、10歳長男、網膜色素変性症。
アレルギー歴・生活歴：アモキシシリンで発疹。
現病歴：9歳頃から片頭痛発作があり、ほぼ毎日、頭痛と嘔吐をくりかえし、市販の消炎鎮痛薬を毎回内服していた。また近医で貧血を指摘され、定期的に鉄剤の静脈注射をおこなっていた。200X年11月初旬から今までとことなる、刺すような断続的な疼痛が1日に数～20数回、左眼窩に出現した。消炎鎮痛剤の内服をさらに増やしたが変化なく、かかりつけ眼科の診察では、以前からの網膜色素変性症以外にとくに変化をみとめないため、12月上旬、当科紹介となった。
初診時現症：理学的所見は、身長157cm、体重56.5kg、体温36.4℃、血圧113/73mmHg、脈拍92/分・整。神経学的所見は意識清明、脳神経は、視力は右眼は光覚あり、裸眼視力0.02、矯正不能で求心性視野狭窄をみとめた。左眼は失明状態で、眼底所見は両眼とも視神経萎縮と骨小体様色素沈着をともなう網膜色素変性症をみとめた。その他の脳神経や運動系・知覚系・小脳機能は異常なし。腱反射は正常、病的反

*Corresponding author: トヨタ記念病院神経内科〔〒471-8513 愛知県豊田市平和町1-1〕

¹⁾ トヨタ記念病院神経内科

²⁾ 白水クリニック

（受付日：2013年1月17日）

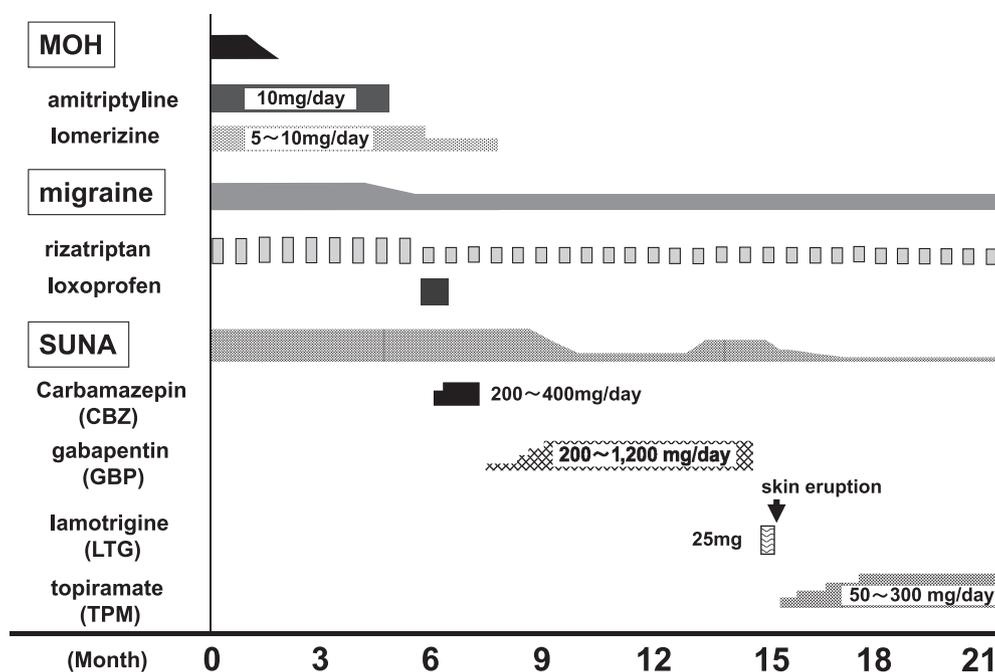


Fig. 1 Clinical course and treatment.
MOH = medication overuse headache.

射，項部硬直もみとめなかった。

検査所見：血液生化学所見は，WBC 11,500/ μ l，RBC 573 \times 10⁴/ μ l，Hb 11.3 g/dl，Ht 35.3%，MCV 63.7 fL，MCH 20.3 pg，MCHC 31.9%，PLT 21.0 \times 10⁴/ μ l，Fe 129 μ g/dl，UIBC 81 μ g/dl，TIBC 210 μ g/dl，Feritin 3,165.7 ng/dl，肝・腎機能は正常，Glu 96 mg/dl，CRP 0.0 mg/dl，ESR 1 mm/hr，各種自己抗体は基準値以内。髄液検査は初圧/終圧 120/60 mm/H₂O，pH 7.4，比重 1.005，細胞数 2/ μ l（すべて単核球），蛋白 18 mg/dl，Glu 64 mg/dl で，塗抹，培養，細胞診ともに陰性であった。また頭部 CT，MRI/MRA では異常をみとめなかった。

臨床経過：精査・加療目的で入院とし，諸検査で器質的な頭痛を否定し，当初は前兆のない片頭痛と MOH と診断した。消炎鎮痛剤内服の中止と Amitriptyline 10 mg/日，Lomerizine 10 mg/日を開始し，外来フォローとした (Fig. 1)。MOH は約 2 ヶ月で離脱した。片頭痛は発作時に Rizatriptan 10 mg 1~2 回内服で軽快した。しかし左眼窩部の疼痛発作は片頭痛治療薬や Carbamazepin では無効だった。本人の訴えでは，左眼窩部の疼痛発作は眼球を掴まれるような強い痛みで突発し，沈黙して耐えていると 5 分程で終息する。常に流涙をとまなうが，結膜充血や鼻閉，顔面発汗はない。発作時，嘔気・嘔吐はともなわず，片頭痛とは明らかに区別できる。回数，時期は一定せず，少なくとも 1 日に 1 回，多いときは 1 時間に 1 回程，昼夜無く出現する。就寝中でも疼痛発作で覚醒し，その際，すでに流涙している時もあるとのことであった。診療中に約 4 分間の流涙をとまなう疼痛発作を観察する機会があり，SUNA と診断した。

本人に片頭痛に加え，SUNA の発作回数を頭痛ダイアリー

に記載してもらうよう依頼した (Fig. 2A, B)。Gabapentin (gabapentin; GBP) を開始し，1,200 mg/日まで増量したところ，一旦疼痛発作は軽快した。しかし 3 ヶ月後に疼痛発作が再燃したため，Lamotrigine (lamotrigine; LTG) に変更した。だが，25 mg/日内服開始直後に皮疹出現のため中止し，Topiramate (TPM) に変更した。TPM 50 mg/日から開始し，300 mg/日に増量した時点で疼痛発作は数日に 1~2 回に著減した (Fig. 2C)。現在まで同量で経過観察中である。

なお β -サラセミアは β グロビン遺伝子のうち，一方は正常アリルで，他方が第 2 イントロン (β IVSII-654) の C \rightarrow T の変異アリルで，この部位での新たな splicing 部位が出現するため正常 β グロビン遺伝子が発現されない β + サラセミアヘテロ型であることが確認された。

考 察

本例は β サラセミアヘテロ型と網膜色素変性症を合併していた。これらの疾患と SUNA との合併例は文献を渉猟したかぎり報告はなく，その因果関係は不明である。

SUNA は 67% に片頭痛が併存し，一般の片頭痛の頻度 (11~15%) にくらべ明らかに高く，また SUNA/SUNCT は MOH を合併しやすいことが指摘されている²⁾。片頭痛自体が MOH を合併しやすく，NSAIDs やトリプタン製剤を乱用する可能性がある上，SUNA/SUNCT の発作にも患者自身が効果を期待してさらに服用回数を増やし，MOH を一層悪化させる危険性がある。SUNA/SUNCT では片頭痛の併存や，MOH の合併に注意が必要である。しかし本例のように片頭

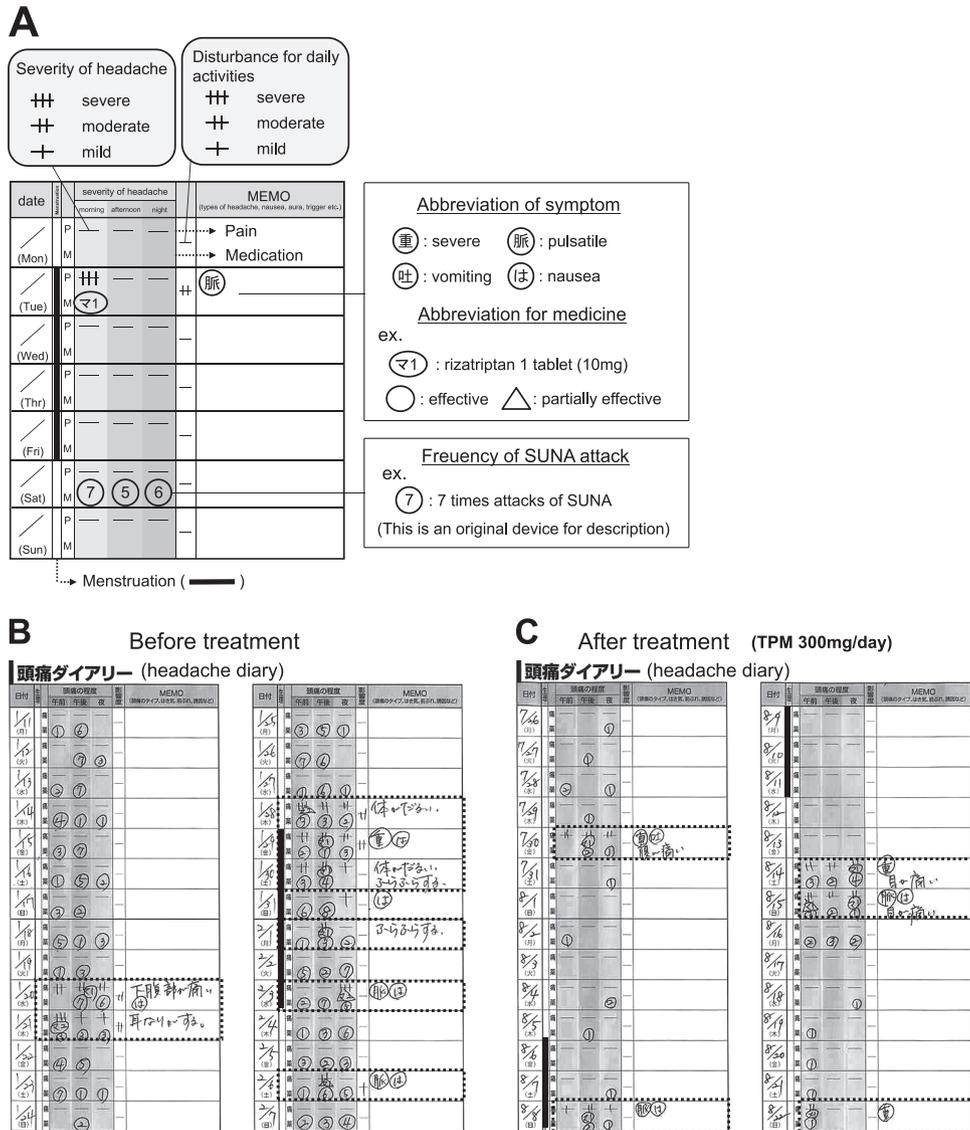


Fig. 2 Headache diary.

A: A representative headache diary in Japanese version. Common way to describe the headache type, symptoms, medication for treatment and so on, are illustrated. In addition, we devised to clarify the frequency of headache attacks of SUNA in the same headache diary. Numbers in circle indicate times of SUNA attacks. B: Before treatment. Headache attacks of SUNA occurred in many and almost every day. Dotted squares show migraine attacks. C: After treatment with topiramate (300 mg/day). SUNA attacks dramatically reduced.

痛と MOH に SUNA/SUNCT を発症したばあい、当初、診断は容易でなかった。各頭痛発作を詳細に問診し、実際に観察すること、またことなる頭痛発作を頭痛ダイアリー上に区別して記載してもらうことが、診断と治療に有効と考えられた。

SUNA/SUNCT は従来難治とされていたが、近年、抗てんかん剤の TPM^{3)~7)} や、GBP³⁾⁸⁾⁹⁾、LTG³⁾⁹⁾ などの有効例が報告されている。しかし SUNA/SUNCT の病態は未解明の点多く⁹⁾¹⁰⁾、各抗てんかん剤の神経系への作用機序がことなることから、これらの薬剤の疼痛抑制の機序は不明である。

TPM の疼痛抑制は 50~300 mg/日 でみとめられ、てんかん治療にくらべ比較的少量で効果が期待できるようである^{4)~7)}。しかし 800 mg/日 での無効例もあり⁹⁾、至適容量が不明な点や、減量後や中止後に疼痛発作がすみやかに再発する課題もあり^{4)~7)}、長期経過をふくめ、今後の症例の蓄積が望まれる。

本文の要旨は、第 38 回日本頭痛学会総会で発表した。

謝辞：眼科の診療につきご教授いただきました平井眼科 平井幹男先生、当院眼科 川上美歌先生、および β-サラセミアの診断、治療に際して当院血液内科 平賀潤二先生、遺伝子診断をおこなって

いただきました川崎医療福祉大学臨床栄養学科 原野恵子先生に深く感謝いたします。

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

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳. 国際頭痛分類. 第2版 新訂増補日本語版. 東京: 医学書院; 2007.
- 2) Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA)—a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain* 2006; 129:2746-2760.
- 3) May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-1077.
- 4) Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. *Neurology* 2002;58:1307.
- 5) Rossi P, Cesarino F, Faroni J, et al. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. *Cephalalgia* 2003;23:998-1000.
- 6) Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia* 2004;24:985-992.
- 7) Kuhn J, Vosskaemper M, Bewermeyer H. SUNCT syndrome: a possible bilateral case responding to topiramate. *Neurology* 2005;64:2159.
- 8) 伊藤泰広, 今井和憲, 鈴木淳一郎ら. ガバペンチンが奏効した結膜充血と流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作の1例. *臨床神経* 2011;51:275-278.
- 9) Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. *Headache* 2007; 47:969-980.
- 10) Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 2009;8:755-764.

Abstract

A Japanese SUNA patient with migraine without aura and medication overuse headache responsive to topiramate

Yasuhiro Ito, M.D., Ph.D.¹⁾, Shigetaka Hakusui, M.D., Ph.D.²⁾, Aya Ogura, M.D.¹⁾, Kazunori Imai, M.D.¹⁾, Suguru Nishida, M.D.¹⁾ and Takeshi Yasuda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, TOYOTA Memorial Hospital

²⁾Hakusui Clinic

A 34-year-old woman presented with new intermittent short lasting headache around the left eye accompanied with lacrimation. She suffered from anemia and visual disturbance due to thalassaemia beta heterotype and retinitis pigmentosa. She also had continual cephalalgia from about 9 years old, and was taking nonsteroidal anti-inflammatory drug almost every day.

After the medical treatment, we diagnosed her headache as migraine without aura, medication overuse headache (MOH) and short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA). Triptan was effective for a migraine headache, but it was ineffective for attacks of SUNA, while topiramate dramatically reduced the SUNA attacks. A headache diary was effective to evaluate the clinical course and the effect of treatment for two different types of headaches by devising the approach to description.

A migraine and MOH may coexist with SUNA, and our attention should be paid to the diagnosis and medical treatment in such cases.

(*Clin Neurol* 2013;53:728-731)

Key words: SUNA, migraine, medication overuse headache, topiramate, headache diary