〈症例報告〉

amlodipine 投与により片頭痛発作頻度が改善した高血圧症例

永井 勅久 伊賀瀬道也 川尻 真和 小原 克彦 三木 哲郎

要 約 症例は64歳女性。主訴は間欠性の頭痛。30歳代より拍動性の頭痛があり近医で片頭痛と診断されていた。2001年よりsumatriptan投与を開始され、効果を認めていたが、片頭痛発作頻度が高いため、2005年8月30日当科を初診した。拍動性であり日常動作で増悪する、持続時間4時間～24時間の中等度以上の頭痛を認めた。前兆は認めなかった。頭痛時に悪心嘔吐を認め、その他の疾患を除外できるため、国際頭痛学会診断基準第二版における診断基準により前兆のない片頭痛と診断した。発作回数は10～15回/月であった。また、その他の所見として正常高値血圧(134/86 mmHg)を認めた。初診時よりsumatriptan 頓用に加え予防療法としてlomerizine投与を開始したが、発作回数は減少しなかったため、2005年11月にlomerizine内服は中止した。2007年5月より高血圧症に対してamlodipine 2.5 mg内服を開始したところ、8月には片頭痛発作回数が2回/月に減少した。頭痛インパクトテスト(HIT-6)による患者のQOL評価でも改善を認めた。本症例の経過からamlodipineの片頭痛予防効果が示唆され、さらに老年者においても片頭痛患者が存在し、本症例のごとく片頭痛治療によってQOL改善が期待できる症例があることが示された。

Key words : 片頭痛, 高血圧, amlodipine, 予防療法, HIT-6

(日老医誌 2008; 45: 546-549)

緒 言

片頭痛は脳内に器質性病変がない一次性頭痛のうち最も高頻度のものであり、わが国でも800万人の患者がいると推定されている¹⁾。片頭痛は中高年においても認められる疾患であり、特に女性においては60歳以上でも片頭痛患者が存在することから¹⁾、老年期においてもその的確な診断に基づく治療方針の決定が重要である。

今回われわれはamlodipine投与により片頭痛発作頻度が改善した高血圧症の1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 64歳女性。

主訴: 拍動性頭痛。

家族歴: 母に頭痛。

既往歴: 特になし。

生活歴: 喫煙歴なし。

現病歴: 30歳代より拍動性の頭痛があり近医で片頭痛と診断されていた。2001年よりsumatriptanの頓用処方を受け効果を認めたが、10～15回/月の片頭痛発作

が続くため2005年8月30日当科を初診した。

初診時所見: 問診上頭痛の持続時間は4時間～24時間であり、拍動性、日常動作で増悪する中等度以上の頭痛であった。また頭痛時に悪心嘔吐を認めた。閃輝暗点などの前兆は認めなかった。一般内科学所見では134/86 mmHgと正常高値血圧を認めた。神経学的所見は異常を認めなかった。血液検査所見血液検査所見ではT. chol 296 mg/dl, HDL 110 mg/dlと血清脂質の異常が見られたが、その他に異常は認めなかった。頭部MRI, MRAは異常を認めず、国際頭痛分類第2版(ICH2-2)²⁾に基づき「前兆のない片頭痛」と診断した。

経過を図1に示す。受診時すでにsumatriptan 頓用を開始されており、片頭痛頓挫に対して効果を認めていたため内服を続行した。しかし10～15回/月と頭痛頻度が高いため、発作予防目的でlomerizineの内服を開始したが効果を認めなかったために3カ月で中止した。頓服薬のsumatriptanに対する反応は引き続き良好であった。その間2006年10月より高コレステロール血症に対してatorvastatin 10 mgを開始したが、atorvastatin投与による頭痛頻度の変化は認めなかった。2007年初め頃より血圧が140/90 mmHg以上となった。3カ月の生活指導で改善を認めなかったため2007年5月よりamlodipine 2.5 mg内服を開始したところ、投与開始後2週間で片頭痛発作回数の改善を自覚し、8月以降は1カ月

T. Nagai, M. Igase, M. Kawajiri, K. Kohara, T. Miki : 愛媛大学医学部老年内科, 神経内科

受付日: 2008. 2. 4, 採用日: 2008. 4. 22

図1 臨床経過

sumatriptan の内服回数は頭痛発作回数と同数であった。

間の片頭痛発作回数が2~3回に減少した。

本症例では、Headache Impact Test (HIT-6)³⁾を施行し、日常生活における頭痛のQOLを測定した。これは、6つの質問に対しておのおの5つの選択肢があり、点数化することで頭痛の日常生活支障度を評価するものであり、今回使用した日本語版においても有用性が証明されている⁴⁾。本症例ではamlodipine内服前のHIT-6点数は62点であったが、内服後は38点であり、明らかなQOL改善が確認された。

その後もamlodipine内服、sumatriptan頓用を続行しているが、頭痛回数は増加を認めていない。

考 察

片頭痛はその苦痛によりQOLへの影響が大きいばかりでなく、頭痛による生産性の低下による経済的損失も伴うことが報告されている⁵⁾。しかし、現在プライマリケアの現場において片頭痛の治療は積極的に行われていないのが現状である。また、片頭痛は動脈硬化の独立した危険因子であり⁶⁾、脳梗塞の発症⁷⁾、心筋梗塞の発症⁸⁾とも関連することが知られている。また女性においては60歳以上でも片頭痛患者が存在することが国内の実態調査でも明らかにされていることから¹⁾、若年者だけでなく老年期においても片頭痛の的確な診断、治療の必要性、有効性は非常に高いものと考えられる。

本例においてはamlodipine投与3カ月後に頭痛頻度

の減少がみられ、頭痛インパクトテスト (HIT-6) による日常生活支障度も改善が認められた。片頭痛回数の減少と同時に日常生活支障度も改善しており、amlodipine投与の時期と一致していることから、amlodipineが片頭痛予防効果を示したことが強く示唆される。また、本例の経過により、老年期であっても片頭痛治療を進めていくことで頭痛患者のQOL改善を期待できる可能性が示唆された。今後、難治性の頭痛を訴える老年期の女性においては、片頭痛の可能性も視野に置き診断、治療を行っていく必要があると考えられる。

慢性頭痛のガイドラインによれば、片頭痛発作が月2回以上存在する場合、片頭痛予防療法を考慮することが推奨されている。予防薬として抗うつ薬、抗てんかん薬、 β -blockerが挙げられており、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬も一部に予防効果が認められている⁹⁾。Ca拮抗薬も効果があるとされており、loferizine、verapamilなどが挙げられている。しかし、その他のCa拮抗薬の予防療法における効果は明らかではない⁹⁾。amlodipineの片頭痛予防効果に関しては、1998年に予防効果を示唆する症例報告が見られている¹⁰⁾。また、 β -blocker内服中の27歳男性例にてamlodipine投与開始10日後に頭痛頻度の低下を認めた報告が見られる¹¹⁾。今回、本症例の経過はamlodipineの片頭痛予防効果の可能性を再度示唆するものであり、有効性に関するさらなる検討が必要と思われる。

Amlodipine の片頭痛予防の作用機序に関しては、Ca 拮抗薬が持つ脳血管拡張作用によって血管収縮を防ぎ、脳の乏血状態を防ぐことで片頭痛発作を抑制する可能性が示唆されているが、Ca 拮抗薬の持つ Ca の細胞内流入抑制作用により、神経興奮を抑えることで頭痛発作を抑えた可能性も示唆されている¹⁰⁾¹¹⁾。また、ヨーロッパを中心に片頭痛予防薬として使用されている Ca 拮抗薬の flunarizine において中枢神経系への直接作用の可能性が示唆されており¹⁰⁾、さらに lomerizine が片頭痛モデルのひとつと考えられている spreading depression モデルラットにおいて効果を示したとする報告¹²⁾も見られる。spreading depression は大脳皮質神経細胞の抑制であり、片頭痛の病態にかかわる可能性が以前より指摘されていることから、lomerizine の作用機序として中枢神経系への直接作用の存在が示唆されている¹²⁾。そのため、同じ Ca 拮抗薬である amlodipine にも血管拡張だけでなく中枢神経系、神経細胞への直接作用によっても片頭痛予防効果を発現している可能性が考えられる。

本例においては lomerizine の片頭痛予防効果が認められなかったが、同じ Ca 拮抗薬である amlodipine に片頭痛効果が認められた。lomerizine はジフェニルピペラジン系 Ca 拮抗薬であり¹²⁾、比較的血管平滑筋への作用が強いジヒドロピリジン系である amlodipine とは構造が異なる。また、lomerizine においてはセロトニン受容体遮断作用があることも示されている¹³⁾。そのため、amlodipine と lomerizine の片頭痛予防における薬理作用は異なる可能性が考えられる。また、lomerizine の片頭痛に対する効果が若年者に強く、中高年に進むにつれて効果が減弱する結果が報告されており、ジフェニルピペラジン系 Ca 拮抗薬の特徴である可能性も考慮されている¹⁴⁾。したがって、今回 lomerizine が効果を示さず、amlodipine が効果を発現したことは、中高年者である本例に対し lomerizine の効果が減弱した可能性も考えられる。

現在片頭痛患者に保険適応がある薬剤は lomerizine のみであるが、添付文書情報によれば有効率 55% とされている。本例は高血圧が存在するため amlodipine の投与を行い、片頭痛予防効果を認めた。高血圧のない片頭痛患者に対して amlodipine がどのように作用するかは不明であるが、現在降圧薬として高頻度で使用され、比較的医師の使用経験が豊富と思われる amlodipine の有用性が確立できれば、片頭痛予防薬の選択肢が増え、治療にきわめて有用であると思われる。そのため今後正常血圧患者においても、血圧に影響しない投与量での片頭痛予防効果に関する検討が望まれる。

本症例では高コレステロール血症に対する atorvastatin 内服を併用した。スタチンの片頭痛予防効果に関しては atorvastatin 20 mg/day 内服により 3 カ月後に片頭痛発作が消失した男性例が報告されている¹⁵⁾。また、simvastatin にて propranolol と同程度の片頭痛予防効果を示唆する報告¹⁶⁾も見られている。本症例では atorvastatin 開始後片頭痛発作の改善までに 10 カ月の期間があり、atorvastatin 単独の片頭痛予防効果は確認できなかったが、amlodipine との併用によって片頭痛予防効果が発現した可能性は否定できない。カルシウム拮抗薬とスタチンの併用による片頭痛予防効果の報告は見られていないが、片頭痛患者における動脈硬化の進展の可能性^{6)~8)}からもスタチンの抗動脈硬化作用と抗炎症作用による片頭痛予防効果が考えられる。スタチン併用によるカルシウム拮抗薬の片頭痛予防効果増強の可能性に関しても今後さらなる検討が必要と考えられる。

amlodipine 投与により発作頻度の改善を見た高血圧症合併片頭痛の一例を経験した。老年者においても片頭痛治療による QOL 改善が期待できることが示唆され、また amlodipine の片頭痛予防効果の可能性を示す興味深い一例と考えられた。

文 献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17: 15-22.
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 9-160.
- 3) Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, Ware JE Jr, Garber WH, Batenhorst A, et al: A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res* 2003; 12 (8): 953-961.
- 4) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠, 濱田潤一, 五十嵐久佳, 清水俊彦ほか: 日本語版 Headache Impact Test (HIT-6) の信頼性の検討. *臨床医薬* 2004; 20 (10): 1045-1054.
- 5) 竹島多賀夫, 房安恵美, 中島健二: 頭痛臨床の進歩 京都頭痛宣言—頭痛医療の充実に向けて. *日本医事新報* 2005; 4258: 31-32.
- 6) Nagai T, Tabara Y, Igase M, Nakura J, Miki T, Kohara K: Migraine is associated with enhanced arterial stiffness. *Hypertension Research* 2007; 30: 577-583.
- 7) Etmann 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: 63-65.
- 8) Kruth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE: Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006; 296: 283-291.
- 9) 日本頭痛学会: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2006, p100-115.

- 10) Dandapani BK, Hanson MR: Amlodipine for migraine prophylaxis. *Headache* 1998; 38 (8): 624-626.
- 11) Leonald L, Phillips WJ: Near-complete migraine prophylaxis with amlodipine: a case report. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 571-573.
- 12) 原 英彰, 嶋澤雅光, 橋本宗弘, 洲加本孝幸: ロメリジン (lomerizine) の抗片頭痛作用. *日本薬理学会雑誌* 1998; 112 Suppl 1: 138-142.
- 13) 藤島裕子, 原 英昭, 嶋澤雅光, 横田耕一, 洲加本孝幸: 新規 Ca^{2+} チャネル遮断薬 KB-2796 のセロトニン受容体結合と抗セロトニン効果. *日本薬理学会雑誌* 1994; 104: 19-29.
- 14) Imai N, Konishi T, Serizawa M, Okabe T: Do the Effects of Long-term Lomerizine Administration Differ with Age? *Intern Med* 2007; 46: 683-684.
- 15) Liberopoulos EN, Mikhailidis DP: Could statins be useful in the treatment of patients with migraine? *Headache* 2006; 46 (4): 672-675.
- 16) Medeiros FL, Medeiros PL, Valença MM, Dodick D: Simvastatin for migraine prevention. *Headache* 2007; 47 (6): 855-856.

Migraine improved by amlodipine medication in a case with hypertension

Tokihisa Nagai, Michiya Igase, Masakazu Kawajiri, Katsuhiko Kohara and Tetsuro Miki

Abstract

A 64-year old woman visited our outpatient clinic with chronic headache on August 30th, 2005. She had been suffering from migraine from her 30's. Although sumatriptan improved her symptoms, migraine attacks had occurred every other day recently. At presentation, her headache was moderate in intensity and lasted about four hours. Daily activity worsened her pulsating headache associated with nausea and vomiting. She diagnosed with migraine without aura, which met the diagnostic criterion for migraine by International Classification of Headache Disorders. Lomerizine was administered as a prophylactic agent, however it did not reduce the frequency of migraine attacks. Accordingly, lomerizine was withdrawn from November 2005. Her blood pressure gradually increased during the course, and amlodipine, 2.5 mg/day, was started for her hypertension May 2007. After starting amlodipine, she noticed a reduction in migraine attacks, only two times a month in August 2007. Assessment with the HIT-6 questionnaire showed great improvement in her QOL score for daily life. Although the underlying mechanisms have not been elucidated, amlodipine was effective in reducing migraine attacks in this patient. The findings in this case may suggest that amlodipine administration might be a useful strategy to control migraine attack.

Key words: *Migraine, Hypertension, Amlodipine, Prophylaxis, HIT-6*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2008; 45: 546-549)

Department of Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine