

症例要約

患者 ID・入院日等は個人情報保護のため記載していません

提出 No.	専門分野名	脳神経内科	施設名	富永病院		
患者 ID:			(初診日)	年	月	日
患者年齢	歳	性別	(診断確定日)	年	月	日
			受持期間 自	年	月	日
			至	年	月	継続中

転帰: 治癒 軽快 転科(手術 有・無) 不変 死亡(剖検 有・無)
フォローアップ: 外来にて 他医へ依頼 転院

確定診断名 (主病名および副病名)

#1. 前兆のない片頭痛 (ICHD-3 1.1)

【主訴】頭痛

【既往歴】特記事項なし

【家族歴】祖父が頭痛持ち

【生活歴】喫煙なし 機会飲酒 会社員

【現病歴】13 歳から年数回の頭痛を自覚するようになった。20 代で頭痛の頻度がやや増加したものの市販の解熱鎮痛剤で頓挫していた。X-6 年転職を機に頭痛が増加し月 10 日程生じるようになった。前医で頭部 MRI 検査を受け異常を認めずリザトリプタンとロメリジン 20mg を投与された。頭痛の程度や回数に目立った改善がなく、リザトリプタンが効かず寝込むこともあったため X-5 年当院を初診。予防薬をバルプロ酸 400mg とトピラマート 50mg へ変更し、頭痛は月 5-8 回へ減少し、リザトリプタンも概ね有効であった。X 年 Y 月担当医から引継ぎ、加療開始。

【主な現症・検査所見】

一般理学所見、神経学的所見に明らかな異常を認めず。身長 171cm、体重 65kg、血圧 130/65mmHg、脈拍 66/min

頭痛の性状: 前兆なし、片側、拍動性、普段の動作で悪化、軽い時は我慢して仕事をするがひどい時は寝込む、悪心と嘔吐、肩こりを伴う。光・音過敏なし、睡眠不足やストレスが誘因となりやすい。リザトリプタン服用後概ね 1 時間で頓挫。

血液検査: バルプロ酸血中濃度 30.25 $\mu\text{g/ml}$ 、アンモニア 84 $\mu\text{g/dl}$ 、GOT・GPT・ γGTP ・ALP 正常。他の血液検査に異常なし。

【経過】

#1. 頭痛時はリザトリプタンで頓挫が得られていた。X+1 年 Z 月定期血液検査で高アンモニア血症を認めた。バルプロ酸 400mg から 300mg へ減量しアミトリプチリン 10mg を追加したが、頭痛が月 10-14 日に増加した。同年 Z+9 月フレマネズマブ 225mg4 週間毎投与を開始したところ、投与 2 週間目から頭痛が減少傾向となり、月 4-5 回まで減少した。バルプロ酸を 200mg へ減量し血中アンモニアも低下、トピラマートを中止した。外来で投薬加療を継続している。

【確定診断時の主な処方】

デパケン R 200mg、トリプタノール 10mg、マクサルト 10mg 頭痛時屯用

【考察】頭痛の性状から、前兆のない片頭痛と考えた。発症当初は月数回であったものの転職を機に悪化し、ストレスや生活リズムの変化が悪化要因と考えられた。抗てんかん薬は片頭痛予防療法の一つとして有効性を示すデータが蓄積されており、バルプロ酸とトピラマートが選択されることが多く、本例も当初はこれらの薬剤が片頭痛予防に有効であった。バルプロ酸については、成人片頭痛患者に対する投与量は 400~600mg/日、至適血中濃度 21-50 $\mu\text{g/mL}$ とされており

んかん治療よりも少ない量が推奨されているが、副作用への注意は必要である。本例は高アンモニア血症の原因としてバルプロ酸が疑われたため、バルプロ酸を減量しアミトリプチリンを併用開始したが、結果的に片頭痛が増加した。

本邦では、片頭痛が平均1ヶ月に4日以上認められ、既存の保険適応のある片頭痛予防薬で十分な効果が得られない患者や、本例のように予防薬の副作用・忍容性が問題となり投与継続できない患者、基礎疾患等で予防薬が禁忌となる患者、トリプタンが禁忌で使用できない患者に対して、抗CGRP抗体薬及び抗CGRP受容体抗体薬による予防療法が選択肢となる。CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド：calcitonin gene-related peptide）は硬膜の三叉神経終末から放出され、三叉神経系の感作を誘導することで拍動性頭痛の知覚に関与するとされている。また片頭痛患者にCGRPを投与すると片頭痛様発作が誘発されたとの報告がある。（LassenLH, et al. Cephalalgia 2002; 22: 54-61）免疫グロブリンのため標的特異性が高く、血液脳関門の障害がなければ中枢神経系へ移行することがほぼないため、従来の片頭痛予防薬では問題となりうる傾眠や倦怠感といった神経系の副作用が出にくい。効果発現も既存の片頭痛予防薬と比べて早く、投与1週間後の段階で治療効果が発現したとの報告もある。（Winner PK et al. Headache 2019; 59: 1743-1752）本例はフレマネズマブを投与後に副作用はなく、頭痛回数及び程度が半減したためバルプロ酸とトピラマートを減量・中止することができた。

CGRP 関連抗体薬の治療反応性について、反復性片頭痛患者にエレヌマブを投与した研究では、投与前の唾液中CGRP濃度が高い患者ほど月当たりの片頭痛日数が50%以下に低下する確率が高く、唾液中CGRP濃度が治療反応性のバイオマーカーとなりうるかと報告している（Alpuente A, et al. Ann Neurol. 2022. Doi: 10/1002/ ana.26472）。

本患者はフレマネズマブの自己注射を検討中である。片頭痛は10~40代での有病率が高いため、学業・家事・仕事を休まざるを得なくなったり業務効率が悪くなったりすることで社会への影響が大きいことも問題となる。通院のために学校や仕事を休むことも患者にとって負担となる場合があり、抗CGRP関連抗体薬が自己注射を選択できることは通院の負担軽減につながる。何が負担となっているかは患者個人で異なるため、頭痛自体の軽減に加えて、付随して発生している困りごとを問診で聞き出すことも患者のQOL改善に重要と思われる。

（ 2188 文字 ）

記載者：施設名・所属科・役職・氏名（自署）

富永病院 脳神経内科 医員 太田久仁子(提出時自署)

現病院教育責任者（頭痛専門医番号）：施設名・所属科・役職・氏名（自署）（頭痛専門医番号）

富永病院 脳神経内科 部長 竹島多賀夫(提出時自署)

症例要約

患者 ID・入院日等は個人情報保護のため記載していません

提出 No.	専門分野名	脳神経内科	施設名	富永病院
患者 ID:			入院日 (初診日)	年 月 日
患者年齢	歳	性別	退院日 (診断確定日)	年 月 日
			受持期間 自	年 月 日
			至	年 月 日

転帰: 治癒 軽快 転科(手術 有・無) 不変 死亡(剖検 有・無)
フォローアップ: 外来にて 他医へ依頼 転院

確定診断名 (主病名および副病名)

#1 可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS) (ICHD-3 6.7.3.1)

#2. 前兆のない片頭痛 (ICHD-3 1.1)

【主訴】頭痛

【既往歴】高血圧 右股関節骨軟骨腫摘出術 (30 歳, 37 歳) 右脛骨腓骨遠位端骨折 (48 歳)

【家族歴】頭痛の家族歴なし

【生活歴】会社員 (製造業) 喫煙 10 本/日 飲酒缶ビール 2 本/日

服用薬: アムロジピン, スピロノラクトン.

薬剤アレルギー: ロキソプロフェン (顔面浮腫), スガマデクスナトリウム (アナフィラキシーショック)

SSRI, 免疫抑制剤, 非合法薬物の使用歴はない.

【現病歴】20 歳頃から月数回程度, 両こめかみを中心とした拍動性頭痛を生じた. 前兆はなく, 頭痛時は悪心と光・音過敏を伴い動作で悪化したが, 近医で処方されたアセトアミノフェンや SG 顆粒[®]で頓挫することが多かった.

X 年 Y 月 Z-5 日他院で全身麻酔下に右下腿骨抜釘術施行. 術後に筋弛緩剤解毒薬スガマデクスナトリウムでアナフィラキシーショックをきたし HCU で治療された. Z-3 日シャワー中に左頭頂部に割れるような激痛を自覚し, 痛みは 1 分以内にピークとなった. その後は軽度の頭痛がほぼ終日続き, トイレでいきんだ際に強い頭痛が再燃した. アセトアミノフェンと SG 顆粒は無効であった. Z-1 日退院したが, 同様の頭痛を繰り返したため Y 月 Z 日当科初診となった.

【主な入院時現症・検査所見】身体所見: 右下腿手術痕を認めるほかは, 理学所見, 神経学的所見に異常をみとめない.

血液検査: WBC 3470/mm³, CRP 0.04mg/dl, Ca 9.7mg/dl (8.8-10.1), 甲状腺ホルモン正常

頭部 MRI 検査: 拡散強調像で急性期脳梗塞をみとめず. くも膜下出血及び脳出血病変をみとめない. 主幹動脈に明らかな異常をみとめず.

【経過】

#1. 1 分以内にピークに達する雷鳴頭痛で, 排便時のいきみ動作やシャワーで誘発された. 初診時の頭部 MRA では脳動脈の狭窄所見は明らかでなかったが, 頭痛のパターンから RCVS を疑い同日入院した. 頭痛に対しアセトアミノフェン 1000mg 点滴とロメリジン 20mg/日を投与した. 便秘によるいきみを繰り返していたため酸化マグネシウムを投与した. 入院後第 3 病日から雷鳴頭痛は生じなくなった. 2 日に 1 回程度は軽度頭痛を自覚したものの, 徐々に痛みが増強し動作で悪化する頭痛であった. 第 7 病日の頭部 MRA で両 ACA, 左 PCA, 左 VA に数珠状狭窄をみとめ血管攣縮と考えた. 血管の所見は第 14 病日の MRA でも持続していたが, 新規の脳梗塞や出血性病変はみられなかった. 第 15 病日に退院し外来でロメリジンを継続した. 発症 6 週間後の受診時も雷鳴頭痛の再燃はなかった. 頭部 MRA では入院中にみとめた動脈狭窄所見が消失しており, ASL の経時比較では入院時より血流が増加していた.

#2 退院後に月 1-3 回程度の拍動性頭痛が見られたが, ジクロフェナクで頓挫した. 片頭痛予防

療法として通院期間中はロメリジンを継続した。

【退院時（確定診断時）の主な処方】

ロメリジン 20mg, 酸化マグネシウム 1000mg, ジクロフェナク 25mg 頭痛時屯用

【考察】

本例は、いきみ動作とシャワーで繰り返し雷鳴頭痛が誘発され、発症 11 日目の頭部 MRA で複数の脳動脈に攣縮と思われる数珠状所見を認めた。雷鳴頭痛は発症から 1-2 週間に特に集中しており 1 ヶ月以降は新たな頭痛を生じなかった。Ducros が作成した RCVS の診断基準 (2012 年) のうち髄液所見以外の 5 つ (雷鳴頭痛, 单相性の経過で発症 1 ヶ月以降は新規頭痛が出現しない, MRA での分節状脳血管攣縮, 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の欠如, 発症から 12 週以内の攣縮の改善) を満たし, RCVS による急性頭痛と考えた。

典型的な RCVS の血管攣縮は、発症時に末梢血管から始まり、徐々に主幹動脈に移行したあと 1-3 ヶ月で消失するとされる。本例も入院時の MRA では攣縮が明らかでなかったものの、発症から約 10 日で攣縮像が確認され、約 6 週間後には改善していた。病初期に血管攣縮が明らかでない場合は RCVS の早期診断が困難であるが、MRI-ASL 灌流像においては RCVS 発症早期からの灌流低下が報告されており (Yuya K. Headache 2021; 61: 687-693), RCVS の早期診断への有用性が示唆されている。後方視的ではあるが、本例も脳血管攣縮が明らかでない発症早期の ASL で灌流低下を認めた。

RCVS の誘発因子には、妊娠・分娩、薬剤 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ステロイド、トリプタン、アドレナリン、免疫抑制剤、インターフェロン α など)、非合法薬物、アルコールなどがある。本例は前医でアナフィラキシーショックに対する治療を受けており、アドレナリン注射剤が血管攣縮を惹起した可能性も考えられる。

また片頭痛既往は RCVS 発症リスクの一つとされており、本例も前兆のない片頭痛の既往を有した。雷鳴頭痛消失後も残存した頭痛は徐々に痛みが増強したことから既存の片頭痛も考えられたが、RCVS へのトリプタン投与は血管攣縮を悪化させる可能性から禁忌とされており、急性期治療薬の選択には注意が必要であった。

(2077 文字)

記載者：施設名・所属科・役職・氏名 (自署)

富永病院 脳神経内科 医員 太田久仁子 (提出時自署)

現病院教育責任者 (頭痛専門医番号)：施設名・所属科・役職・氏名 (自署) (頭痛専門医番号)

富永病院 脳神経内科 部長 竹島多賀夫 (提出時自署)