
 頭痛 update

# 片頭痛の病態生理\*

● 清水利彦\*\* / 鈴木則宏\*\*

**Key Words :** migraine, pathophysiology, trigeminal ganglion, trigeminovascular theory, cortical spreading depression

## はじめに

片頭痛の病態生理はいまだに不明な点が多い。片頭痛の病態を説明する仮説として以前は血管説、神経説および三叉神経血管説の三つが提示された。血管説は、片頭痛発作の原因を頭蓋血管の反応性の異常によるものとする考え方である。神経説は、大脳皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)に生ずるような大脳神経細胞の過剰興奮が片頭痛の始めに生ずるとするもので、三叉神経血管説は、三叉神経と脳血管周囲や硬膜血管周囲の神経原性炎症が片頭痛発作に関与すると説明するものである。現在、これら三つの仮説は片頭痛における病態の一部をそれぞれ反映しているものではないかと考えられている。

本稿では、片頭痛の病態生理について最近の知見を交えて概説する。

## CSDおよび三叉神経血管系が関与すると考える片頭痛の病態生理

CSDは後に述べるように片頭痛の前兆に関係すると考えられている。さらに、家族性片麻痺性片頭痛の家系における遺伝子検索の結果から明らかにされた変異を有する実験動物が作成さ

れ、これらの変異を有する動物において、CSDの誘発閾値の低下と伝播速度の上昇が報告されている<sup>1)</sup>。このため前兆のある片頭痛においてもなんらかの遺伝的背景がCSD発生に関与している可能性が推察されているが、詳細は明らかにされていない。

現在、報告されている家族性片麻痺性片頭痛の遺伝子異常として、第19番染色体短腕(19p13)に連鎖が存在するP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル(Ca<sub>v</sub>2.1) $\alpha_{1A}$ サブユニット遺伝子(CACNA1A)のミスセンス変異<sup>2)3)</sup>、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha_2$ -subunit(ATP1A2)のミスセンス変異<sup>4)5)</sup>および2q24のSCN1A[神経型電位依存性ナトリウムチャンネル(Na<sub>v</sub>1.1) $\alpha_1$ -subunit]遺伝子異常の三つがある<sup>6)</sup>。Ca<sub>v</sub>2.1の変異では、カルシウムチャンネルの機能が亢進し(gain-of-function)、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させ、グルタミン酸の放出促進が起こる。この結果、CSD誘発閾値低下や伝播速度上昇を招くと考えられている<sup>1)~3)</sup>。また、ATP1A2のミスセンス変異はNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaseによる細胞内Na<sup>+</sup>と細胞外K<sup>+</sup>を交換する機能低下をきたし(loss-of-function)、細胞外K<sup>+</sup>濃度の上昇や細胞内Ca<sup>2+</sup>の蓄積を促進し、CSDの出現や神経細胞の脱分極と興奮性を招く可能性が示唆されている<sup>4)5)</sup>。Na<sub>v</sub>1.1の変異は脱分極後のチャンネル不活性化からの回復を促進すると考えられており(gain-of-function)、神経細胞の興奮性の上昇に寄与する可能性がいわれている<sup>6)</sup>。

\* Pathophysiology of migraine.

\*\* Toshihiko SHIMIZU, M.D. & Norihiro SUZUKI, M.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35); Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan.

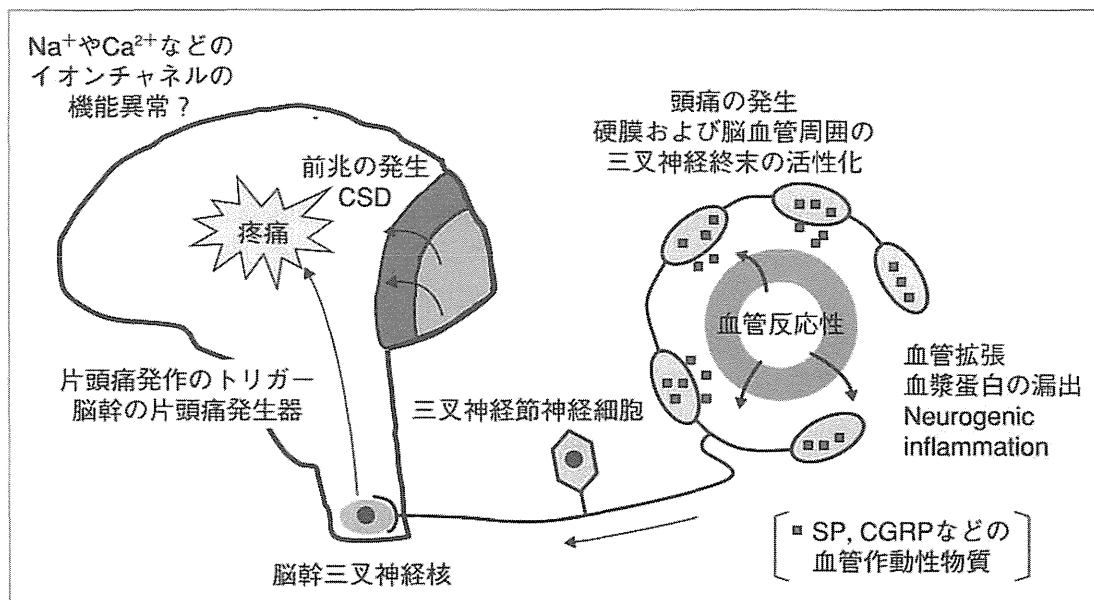


図1 片頭痛のメカニズム

片頭痛患者では、遺伝的背景により $\text{Na}^+$ や $\text{Ca}^{2+}$ などのイオンチャネルの機能異常があり、神経細胞の興奮性が変化している可能性がある。また、CSDや三叉神経血管系の異常な活性化が頭痛を生じる原因になるのではないかと考えられている。

このようにCSDは片頭痛の実験モデルとして多くの研究に用いられている。しかし、CSDが片頭痛発作の際に出現していると仮定した場合、片頭痛発作時におけるCSD発生のメカニズムについては明らかにされていない。このような中で脳内において片頭痛発作を誘発させる可能性のあるいくつかの部位が候補としてあげられ、片頭痛発生器として総称されている<sup>7)</sup>。それらには視床下部、脳幹の縫線核、青斑核および中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray matter: PAG)などがある。特にPAGは前頭葉や視床下部から入力を受け、三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射し痛覚の抑制に関与している下行性痛覚調節系の神経回路を形成する一部であり、高解像度MRIにより片頭痛患者でPAGにおける鉄含有量の増加が認められたことと合わせ注目されている<sup>8)</sup>。また、中脳PAGの血管奇形からの出血で慢性片頭痛となった症例が報告されており、この系の障害により疼痛抑制が生じ、頭痛発生が助長された可能性が考えられている<sup>9)</sup>。

片頭痛における頭痛には三叉神経血管系が関与すると考えられている。三叉神経血管系とは、脳底部の主幹動脈から大脳皮質表面の軟膜動脈および硬膜血管において、三叉神経節由来の無髄神経線維が分布している領域を総称するもの

である。これらに分布している感覚神経は頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。Moskowitzは、三叉神経節を電氣的または化学的に刺激すると、硬膜に無菌性炎症である神経原性炎症が生じることを明らかにし、片頭痛発作との関連性を指摘し三叉神経血管説を提唱した<sup>10)</sup>。片頭痛発作ではなんらかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用し、神経終末から substance P (SP) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) などの神経伝達物質であり、かつ血管作動性物質の神経ペプチドの放出が起こると考えられている(図1)。その結果、硬膜周辺では肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが惹起され疼痛が生じると考えられている。

### 片頭痛において痛みの生じる部位はどこなのか？

このようにCSDが生じ、その後三叉神経血管系の活性化が起こり血管拡張や神経原性炎症が起きる。この痛覚に関する情報が三叉神経節を介し三叉神経脊髄路核に伝わり、その後視床、そして大脳に伝達され痛みとして認識されることが片頭痛の病態といわれてきた。しかし、この理論は片頭痛における痛みが脳血管や硬膜な

ど末梢に起因することを前提としたものである。三叉神経血管系が片頭痛の痛みの起源とする考えは、頭蓋内において痛覚を感受する部位が硬膜、硬膜血管、脳血管および脳静脈洞であるという知見に基づくものである<sup>11)12)</sup>。その後、免疫組織化学染色を用いた研究により脳血管や脳硬膜にSPやCGRPを含有する感覚神経線維が三叉神経節から分布していることが明らかにされている<sup>13)14)</sup>。しかし、片頭痛の痛みについては、どの痛覚線維が刺激され、痛みが生じているのかはいまだに明らかにされていない。このため、片頭痛の痛みには、末梢の痛覚受容体は関与しておらず、むしろ中枢性の要因が関係しているとする意見もある。このような中でOlesenらは最近の総説において、片頭痛の痛みは末梢性に起因することを強調している<sup>15)</sup>。さらに、片頭痛患者において中硬膜動脈および中大脳動脈の血管口径を測定した検討では、片頭痛発作時には両者とも拡張を認めるが、スマトリプタン投与後、中硬膜動脈の収縮とともに片頭痛発作が改善することから頭蓋内血管が片頭痛の病態に関与している可能性を報告している<sup>16)</sup>。

### 血管説からCSDへ

片頭痛の病態に血管が関与しているとなると血管説が連想される。血管説は前兆期には脳血管が収縮し、その後さまざまな血管作動性物質の放出に伴い血管の異常な拡張が起こり血管に分布している痛覚神経が刺激された結果、拍動性の頭痛を生じると考えるものである<sup>17)</sup>。このように血管説は、片頭痛における病態のすべてを脳血管反応性の異常のみで説明しようとしたものであり、片頭痛の病態の一部に血管反応性が関与しているとする現在の考え方とは異なるものである。その後に行われた脳血流量の測定から片頭痛発作前兆期に血流は低下しているが、この血流減少期にすでに、片頭痛発作が始まっていることがわかり、片頭痛発作中の血管拡張と頭痛発現が時間的に一致しないことが明らかにされた<sup>18)</sup>。血管説による片頭痛の病態説明についてこのような矛盾点が指摘されると、片頭痛の病態には血管反応性ではなく神経細胞の活動性変化が関与しているのではないかと考えられる

ようになった。そして、神経細胞の活動性変化には、CSDが関与しているのではないかと推察されるに至ったが、これは、後述するような片頭痛患者の脳血流測定の結果認められたspreading oligemiaという現象との類似性によるためである。

CSDは、1944年Leãoによりウサギの脳を用いた実験で報告された現象で、日本語では大脳皮質拡張性抑制と訳される<sup>19)</sup>。この現象は脳局所に存在する神経細胞やglia細胞の細胞膜に起こる脱分極で、大脳表面への物理的な刺激や、高濃度のK<sup>+</sup>を作用させることで誘発される1回の脱分極は30~60秒間程度で、その後15~30分間、神経細胞は電氣的活動が抑制された状態となる。このCSDは約2~3 mm/分の速さで周囲に伝播することが明らかにされている。

一方、前兆のある片頭痛患者では、前兆期に後頭葉で脳血流低下が認められ、さらにこの血流低下が約2~3 mm/分の速さで徐々に前方に拡大する現象が認められ、spreading oligemiaと呼称された<sup>20)</sup>。Spreading oligemiaとCSDとは、その伝播速度がほぼ等しいことから前述したようにその類似性が指摘された。特に脳表においてspreading oligemiaの伝播が血管の支配領域とは無関係であることから、spreading oligemiaはCSDの結果生じるような大脳皮質神経細胞由来の変化を反映しているのではないかと考えられた。なお、ヒトにおいてはHadjikhaniらが、functional MRIを用い視覚性前兆にCSDが関与することを明らかにしている<sup>21)</sup>。

### CSDは三叉神経血管系を活性化させ頭痛へと導くのか？

片頭痛の痛みには三叉神経節における神経細胞活動性の上昇による血管反応性の亢進および硬膜の神経原性炎症が関与すると考えられ、これらとCSDの関係について多くの検討が行われてきた。しかし、現在まで神経原性炎症とCSDについてはその関連性に否定的な結果が報告されている<sup>22)</sup>。

一方、CSDと三叉神経系の活性化に関する実験としては、ラットにおいてCSD誘発後に三叉神経核での*c-fos*の発現が上昇し、トリプタン投与や硬膜へ分布する三叉神経線維の切断で*c-fos*蛋白

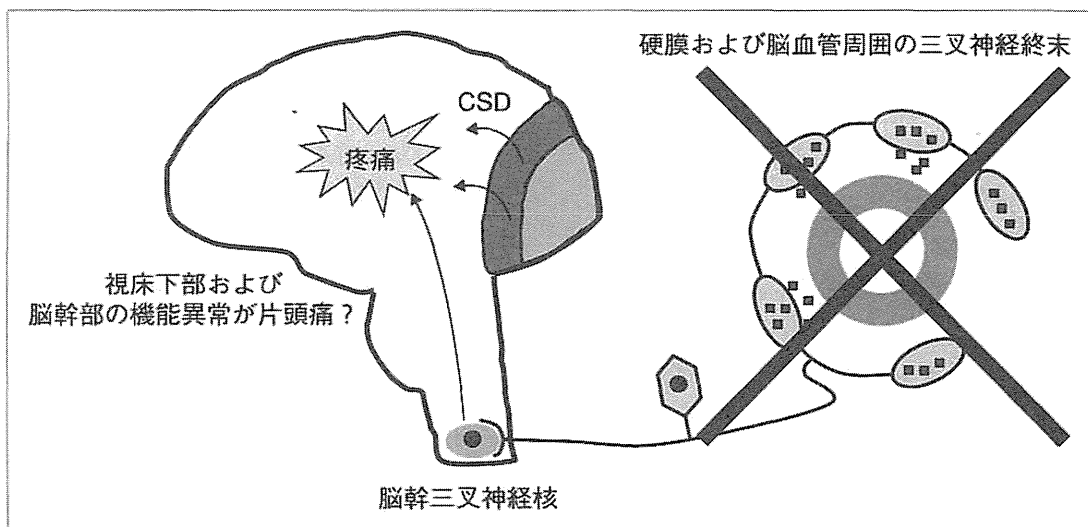


図2 片頭痛は中枢神経のみの疾患とする考え方

片頭痛おける痛みについては、硬膜や脳血管などに分布している三叉神経は関係せず、中枢神経内での変化が原因ではないかとする考え方もある。

の誘導が減弱したことを報告するデータがある<sup>23)</sup>。また、最近Bursteinらのグループは、CSDが三叉神経節および三叉神経脊髄路核の神経細胞を活性化させることを報告している<sup>24)25)</sup>。さらにLambertらは、三叉神経脊髄路核の神経細胞における自発性の放電と硬膜刺激により誘発される放電は三叉神経節へのligonocaine投与により抑制されるが、CSDにより誘発される三叉神経脊髄路核の神経細胞の活性化は三叉神経節へligonocaineを投与しても抑制されないことを示した<sup>26)</sup>。これらにより、CSDにより誘発される三叉神経脊髄路核神経細胞の活動性上昇は、三叉神経を介した脳血管や硬膜などからの痛みの影響を反映しているものではないと述べている。

### 片頭痛は中枢神経のみの疾患か？

Goadsbyらは、Lambertらの結果を引用した最近の総説において、片頭痛おける痛みは硬膜や脳血管などに分布している三叉神経終末からの痛み起因するものではなく、脳そのものにより三叉神経脊髄路核が活性化され生じているものではないかと述べている(図2)<sup>27)</sup>。さらに彼らは、CSDが片頭痛おける痛みのトリガーになるとする考えにも否定的な見解を示している。その理由として、片頭痛の前兆予防には効果を示す薬剤が臨床試験で片頭痛おける頭痛には効果を示さなかったことをあげている。CSD抑制作用を有するgap junction blockerであるtonabersat

は前兆を抑制するが、片頭痛おける頭痛には効果がないことが示されている<sup>28)</sup>。また、抗てんかん薬であるlamotrigineも片頭痛の前兆には有効であるが、頭痛には効果を認めなかったことが報告されている<sup>29)30)</sup>。さらに前兆のない片頭痛においても、神経症状を呈さない領域でCSDが生じているのではないかと考える“clinically silent aura”についても否定的な見解を述べている。その理由として、前兆のある片頭痛発作の症例において時に前兆がなく頭痛だけが出現する場合のあることをあげている。このような症例では、前兆のあるときの片頭痛と前兆のないときの片頭痛が異なった機序により生じているとは考えにくいのではないかと述べている。

これらの考えから、CSDは片頭痛において痛みのトリガーとなるのではなく、前兆の病態のみに関与しているのではないかと推察している。そして、片頭痛は末梢組織からの痛覚の入力を受けている大脳皮質下のさまざまな神経核の機能的障害により生じる疾患であり、発作時には脳内の多くの領域で神経細胞および血管の機能的変化が起こっているのではないかと記載している<sup>27)</sup>。皮質下の神経核として、下行性疼痛調節系に関連している、視床下部、縫線核、青斑核、中脳水道周囲灰白質などをあげている。なお、これらの神経核の一部は前述したように片頭痛発生器の候補部位にもあげられている。

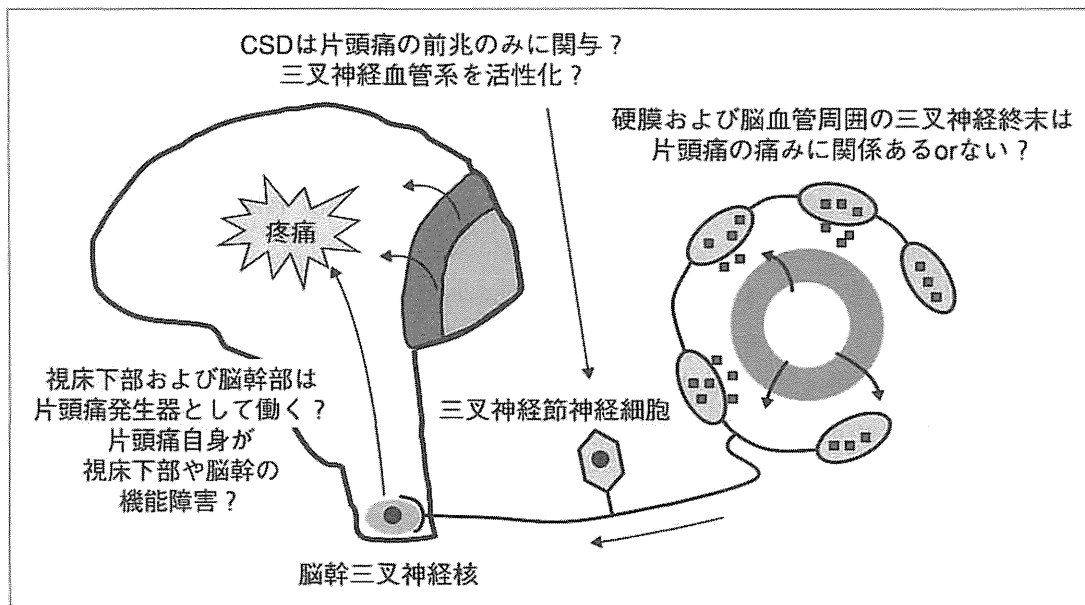


図3 片頭痛の病態に関する論点

「硬膜および脳血管周囲などの三叉神経終末が分布している、いわゆる三叉神経血管系は片頭痛の痛みに関係しているのか、いないのか」、「CSDは前兆のみにかかわっているのか、それとも三叉神経血管系活性化にもかかわっているのか？」および「視床下部および脳幹部は片頭痛発生器として作用しているのか、それとも片頭痛の病態そのものに関与しているのか？」などについては、解明されなければならない課題である。

## おわりに

これまでの記載より述べられることは、「片頭痛の病態生理はまだよくわかっていない」ということである。片頭痛の病態をめぐり議論された「血管説」と「神経説」が、さしずめ現在では片頭痛における痛みの起源に関し「中枢説」と「末梢説」に分かれ論点となっているといっても過言ではないかもしれない。片頭痛の病態に関し興味深いと筆者らが考える論点を図3に示した。「硬膜および脳血管周囲など三叉神経終末が分布している、いわゆる三叉神経血管系は片頭痛の痛みに関係しているのか、いないのか」、「CSDは前兆のみに関与するのか、それとも三叉神経血管系活性化にも関与しているのか？」および「視床下部および脳幹部は片頭痛発生器として作用しているのか、それとも片頭痛の病態そのものに関与しているのか？」などは解明されなければならない重要な課題である。片頭痛の病態に関するこれらの疑問を明らかにするために、今後もさまざまな角度からの検討がつけられることが必要と考えられる。

## 文 献

- 1) van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, et al. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v) 2.1 S218L mice. *Ann Neurol* 2010 ; 67 : 85-98.
- 2) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 40-5.
- 3) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87 : 543-52.
- 4) Marconi R, De Fusco M, Aridon P, et al. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol* 2003 ; 53 : 376-81.
- 5) Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 360-6.
- 6) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel

- SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 ; 366 : 371-7.
- 7) Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995 ; 1 : 658-60.
  - 8) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine : cause or the burden of illness ? *Headache* 2001 ; 41 : 629-37.
  - 9) Goadsby PJ. Neurovascular headache and a mid-brain vascular malformation : evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002 ; 22 : 107-11.
  - 10) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984 ; 16 : 157-68.
  - 11) Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940 ; 41 : 813-56.
  - 12) Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry* 1940 ; 44 : 43-75.
  - 13) Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience* 1989 ; 31 : 427-38.
  - 14) Shimizu T, Toriumi H, Sato H, et al. Distribution and origin of TRPV1 receptor-containing nerve fibers in the dura mater of rat. *Brain Res* 2007 ; 1173 : 84-91.
  - 15) Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine : evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 679-90.
  - 16) Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 635-45.
  - 17) Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938 ; 39 : 737-63.
  - 18) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990 ; 28 : 791-8.
  - 19) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944 ; 78 : 359-90.
  - 20) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981 ; 9 : 344-52.
  - 21) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 4687-92.
  - 22) Maneesri S, Patamanont J, Patumraj S, et al. Cortical spreading depression, meningeal inflammation and trigeminal nociception. *Neuroreport* 2004 ; 15 : 1623-7.
  - 23) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 1167-77.
  - 24) Noseda R, Jakubowski M, Kainz V, et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons : implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 14204-17.
  - 25) Zhang X, Levy D, Kainz V, et al. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 855-65.
  - 26) Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia* 2011 ; 31 : 1439-51.
  - 27) Goadsby PJ, Akerman S. The trigeminovascular system does not require a peripheral sensory input to be activated—migraine is a central disorder. Focus on 'Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system'. *Cephalalgia* 2012 ; 32 : 3-5.
  - 28) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, et al. Effects of tonabersat on migraine with aura : a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 718-23.
  - 29) Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 109-12.
  - 30) Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura—a pilot study. *Cephalalgia* 1999 ; 19 : 58-63.

# 発作性片側頭痛と持続性片側頭痛

清水 利彦

## はじめに

発作性片側頭痛と持続性片側頭痛は呼称が類似するとともに、一部類似する点もある。両者とも「国際頭痛学会頭痛分類第2版」(The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed; ICHD-II)<sup>1,2)</sup>では一次性頭痛に分類されているが、発作性片側頭痛は「3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」に、持続性片側頭痛は「4. その他の一次性頭痛」とそれぞれ異なるサブグループに含まれている(表1)。本稿では、発作性片側頭痛と持続性片側頭痛について解説したのち、両者の相違点について概説する。

## 発作性片側頭痛

ICHD-IIにおいて群発頭痛は近縁疾患とともに、表2に示したように群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の  
しみず としひこ 慶應義塾大学専任講師/神経内科

表1 国際頭痛学会の頭痛の分類(文献1, 2より)

- 第1部：一次性頭痛
1. 片頭痛
  2. 緊張型頭痛
  3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
  4. その他の一次性頭痛
- 第2部：二次性頭痛
5. 頭頸部外傷による頭痛
  6. 頭頸部血管障害による頭痛
  7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
  8. 物質またはその離脱による頭痛
  9. 感染症による頭痛
  10. ホメオスタシスの障害による頭痛
  11. 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛
  12. 精神疾患による頭痛
- 第3部：頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛
13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛
  14. その他の頭痛、頭部神経痛、中枢性あるいは原発性顔面痛

中に含まれる。痛みおよび関連する症状については、表3の診断基準にあるように群発頭痛と類似した徴候を有する。すなわち、一側の眼窩、眼窩周囲および側頭部などに出現し、非常に激しいのが特徴とされる。しかし、持続時間は2~30分と群発頭痛と比べて短く、頭痛と同側に流涙・結膜充血、鼻閉・鼻汁、前額と顔面の発汗、縮瞳・眼瞼下垂、眼瞼浮腫などの自律神経症状が出現する。発作頻度は5~40回/日と多い点が鑑別となる。また、男性よりも女性に多く認められ、インドメタシンが絶対的な効果を示すのも特徴である。発作性片側頭痛も群発頭痛と同じよう

表2 群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の分類(文献1, 2より)

- 3.1 群発頭痛発作性片側頭痛
  - 3.1.1 反復性群発頭痛
  - 3.1.2 慢性群発頭痛
- 3.2 発作性片側頭痛
  - 3.2.1 反復性発作性片側頭痛
  - 3.2.2 慢性発作性片側頭痛
- 3.3 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)
- 3.4 三叉神経・自律神経性頭痛疑い
  - 3.4.1 群発頭痛疑い
  - 3.4.2 発作性片側頭痛疑い
  - 3.4.3 SUNCTの疑い

表3 発作性片側頭痛の診断基準(文献1, 2より)

- A. B~Dを満たす発作が20回以上ある
- B. 一側性の重度の痛みが眼窩部、眼窩上部または側頭部に2~30分間持続する
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
  1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
  2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)
  3. 眼瞼浮腫
  4. 前頭部および顔面の発汗
  5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
- D. 発作頻度は大半で5回/日を超えるが、これよりも頻度が低い期間があってもよい
- E. 発作は治療用量のインドメタシンで完全に予防できる
- F. その他の疾患によらない

表 4 その他の一次性頭痛の分類(文獻1, 2より)

- 4.1 一次性穿刺様頭痛
- 4.2 一次性咳嗽性頭痛
- 4.3 一次性労作性頭痛
- 4.4 性行為に伴う一次性頭痛
  - 4.4.1 オルガスム前頭痛
  - 4.4.2 オルガスム時頭痛
- 4.5 睡眠時頭痛
- 4.6 一次性雷鳴頭痛
- 4.7 持続性片側頭痛
- 4.8 新規発症持続性連日性頭痛

に発作期と発作のない寛解期と呼ばれる期間に分かれ、その長さの違いにより反復性発作性片側頭痛と慢性発作性片側頭痛に分類される。反復性発作性片側頭痛は発作期が7日~1年間発現し、寛解期は1ヵ月以上続くもので、慢性発作性片側頭痛は1年間を超えて発作が繰り返され、寛解期がないか、または寛解期があっても1ヵ月未満のものとされている。

### 持続性片側頭痛

ICHD-IIにおいて、表4に示したようにその他の一次性頭痛の中に含まれる。片側性におこる中等度の持続性頭痛で、インドメタシンが効果を示す。痛みは前頭部に認められることが多いが、時に側頭または後頭部にも出現する。また、持続的な痛みが一時的に増悪することも特徴とされている。増悪は20分~数日続くとされている。増悪時には疼痛側と同側の流涙・結膜充血、鼻閉・鼻漏、眼瞼下垂・縮腫などが認められる(表5)。

### 発作性片側頭痛と持続性片側頭痛の鑑別のポイント

共通点は片側性の痛み、自律神経症状が存在すること、

表 5 持続性片側頭痛の診断基準(文獻1, 2より)

- A. B~Dを満たす頭痛が3ヵ月を超えて続く
- B. 次の特徴をすべて満たす
  - 1. 痛みは片側性で、反対側に移動しない
  - 2. 毎日連続してみられ、痛みが消失する時期がない
  - 3. 程度は中等度であるが、増悪して重度の痛みとなることもある
- C. 頭痛増悪時、頭痛側に次の自律神経所見のうち少なくとも1項目がみられる
  - 1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
  - 2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)
  - 3. 眼瞼下垂または縮腫(あるいはその両方)
- D. 治療量のインドメタシンで完全寛解する
- E. その他の疾患によらない

インドメタシンが効果を示すことであり、異なる点は“episodic”な痛み発作の発現の有無と考えられる。発作性片側頭痛は頭痛が消失している phase と頭痛を認める phase の区別がはっきりしており、頭痛の出現している phase を“episodic”という言葉で表現することができる。しかし、持続性片側頭痛では“episodic”の要素はなく中等度の痛みが持続的に出現しており、これが両者を区別する点である。なお、反復性発作性片側頭痛や群発頭痛から持続性片側頭痛に移行した例も報告されており、両者が関連する可能性もいわれているが、その詳細な機序などについては明らかにされていない。

### むすび

以上、発作性片側頭痛と持続性片側頭痛についてその鑑別のポイントを概説した。本稿が神経内科臨床の一助となれば幸いである。

### 文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed (ICHD-II). Cephalalgia. 2004; 24(suppl 1): 1.
- 2) 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、医学書院; 2007.



## 慢性反復性頭痛

清水利彦

慶應義塾大学医学部神経内科/しみず・としひこ

## 慢性反復性頭痛とは●

頭痛の分類および診断は、2003年に国際頭痛学会頭痛分類委員会により改訂された「国際頭痛学会頭痛分類第2版」(The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition: ICHD-II)に基づき行われる<sup>1,2)</sup>。ICHD-IIでは頭痛を一次性頭痛、二次性頭痛および頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛の3部に分けている。一次性頭痛は慢性頭痛とも呼ばれ、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛を含むものである。慢性反復性頭痛はこれら一次性頭痛の一部に相当するものである。「反復性」は英語の“episodic”を意味している。片頭痛などの一次性頭痛は頭痛が消失しているphaseと頭痛を認めるphaseの区別がはっきりしており、頭痛の出現しているphaseを“episodic”という言葉で表現している。しかし一部の片頭痛などでは経過中に“episodic”の要素が消失し中等度から重度の頭痛が持続的に認められるようになる。このような状態は“episodic”に対し“chronic”と表現される。さらに“chronic”な状態となると治療に対しては抵抗性となることが多いため難治性頭痛とも呼ばれるようになる。このように「慢性」という言葉が二つの意味で用いられているため日本語の論文を読む際には①“episodic”に対する“chronic”「慢性」という表現と、②いわゆる一次性頭痛の別称でもある慢性頭痛の「慢性」を混同しないよう注意が必要である。本稿では、“episodic”な一次性頭痛として片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛について治療を含め概説する。

## 片頭痛●

わが国における15歳以上の片頭痛の有病率は約8.4%(男性3.6%,女性13.0%)であり、その傾向は欧米諸国でも同様で女性が男性に対し約3倍多いと報告されている。思春期以前における有病率の

表1 片頭痛の分類

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(片頭痛に移行することが多いもの)
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けいれん
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

(文献1,2)より引用)

男女比はほぼ同数であるが、以後閉経年齢まで年齢の増加に従い女性の有病率が増える傾向にある。

片頭痛は、表1のようにいくつかの病型に分類されるが、大きく「前兆のない片頭痛」と「前兆のある片頭痛」に二分される。なお、「1.5.1 慢性片頭痛」は“episodic”な要素が消失し“chronic”な状態に変容したものである。

頭痛の性状は、それぞれのタイプでほぼ共通であり、「前兆のない片頭痛」にみられるような、片側性・拍動性で、中等度から重度の強さをもち、4~72時間持続するものである。また頭痛は動作により増悪する。随伴症状として悪心や光過敏・音過敏をもつ。

前兆は通常5~20分にわたり徐々に進展し、か

- 片頭痛の第一選択薬はトリプタンである。
- トリプタンは服用のタイミングが重要で頭痛が起きはじめたときに使用すると効果がある。

表2 「前兆のない片頭痛」の診断基準

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(未治療もしくは頭痛が無効の場合)
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

(文献1, 2)より引用)

つ持続時間が60分未満の可逆性脳局在神経症状と定義される。「前兆のある片頭痛」のなかで視覚症状、感覚症状あるいは言語症状のいずれか一つ以上からなる前兆のある片頭痛は「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」に分類される。視覚性の前兆は最も一般的な前兆で、閃輝(輝く部分:陽性徴候)暗点(見えにくい部分:陰性徴候)として出現する 경우가多く、患者は「眼前のチカチカ」と表現することが多い。

診断はICHD-IIの診断基準に従う。表2および表3に「前兆のない片頭痛」および「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準をそれぞれ記す。

### 治療

片頭痛の薬物療法は、急性期治療と予防療法に分かれ、急性期治療としてセロトニン5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体のアゴニストであるトリプタン、エルゴタミン製剤などの特異的治療と鎮痛薬や制吐薬による非特異的治療がある。「前兆のない片頭痛」および「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」では通常トリプタンが第一選択薬となるが、片麻痺性片頭痛や脳底型片頭痛では、トリプタンは禁忌とされてい

る。トリプタンは服用のタイミングが重要で前兆期に服用しても効果がなく、頭痛が起きはじめたときに使用すると効果がある。また、頭痛がかなり強くなってから服用しても効果はない。このため服用のタイミングをきちんと患者に指導することが大切である。

わが国で使用可能なトリプタンはスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタンおよびナラトリプタンの5種類である(表4)。スマトリプタンは錠剤のほか皮下注射薬(在宅自己注射が可能)および点鼻薬としての投与も可能である。これらトリプタンのなかで、アマージ®は薬剤の性質上第一選択になりにくいですが、それ以外のトリプタンについてはどの薬剤を第一選択とするかについて十分な根拠は現在のところ得られていない。臨床現場では、処方可能なトリプタンの中から1種類を抽出し最少量から投与を開始し、頭痛発作に対する効果について経過観察を行う。これらの投与量で効果が不十分な場合は次回から発作時2錠内服させるなどの増量を行うか、他のトリプタンへの変更を試みる。

片頭痛予防療法は、急性期治療だけでは、片頭痛による生活上の支障を十分に改善できない場合に行われる。慢性頭痛の診療ガイドラインでは片頭痛発作が月に2回以上ある患者では予防療法の実施について検討してみることが勧められている<sup>3)</sup>。予防療法としてはカルシウム拮抗薬であるロメリジンおよび抗てんかん薬のバルプロ酸が保険適用となっているが、β遮断薬、抗うつ薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬なども効果を示すことが知られている(表5)。

### 緊張型頭痛●

わが国での有病率は22.3%で性別では男性が

- わが国で使用可能なトリプタンはスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタンおよびナラトリプタンの5種類である。
- スマトリプタンは錠剤のほか皮下注射薬(在宅自己注射が可能)および点鼻薬としての投与も可能である。
- これらトリプタンのなかで、アマージは薬剤の性質上第一選択になりにくい。
- それ以外のトリプタンについてはどの薬剤を第一選択とするかについて十分な根拠は現在のところ得られていない。

表3 「典型的前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準

A. B～Dを満たす発作が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(きらきらした光・点・線など)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. 同名性の視覚異常または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
2. 少なくとも一つの前兆は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分以上で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

(文献1,2)より引用)

表4 わが国で使用可能なトリプタンの用量および用法

一般名	商品名	用量・用法
コハク酸 スマトリプタン	イミグラン <sup>®</sup> 錠50	成人1回50mg 200mg/日以内 50mgで効果不十分のとき次回より100mg投与可 追加投与間隔 2時間以上
	イミグラン <sup>®</sup> キット皮下注3mg	成人1回3mg 6mg/日以内 追加投与間隔 1時間以上
	イミグラン <sup>®</sup> 点鼻液20	成人1回20mg 40mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
ゾルミトリプタン	ゾーミック <sup>®</sup> 錠2.5mg	成人1回2.5mg 10mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
	ゾーミック <sup>®</sup> RM錠2.5mg	成人1回2.5mg 10mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
臭化水素酸 エレトリプタン	レルパックス <sup>®</sup> 錠20mg	成人1回20mg 40mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上 次回発作以降1回40mg投与可
安息香酸 リザトリプタン	マクサルト <sup>®</sup> 錠10mg	成人1回10mg 20mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
	マクサルトRPD <sup>®</sup> 錠10mg	成人1回10mg 20mg/日以内 追加投与間隔 2時間以上
ナラトリプタン塩酸塩	アマージ <sup>®</sup> 錠2.5mg	成人1回2.5mg 5mg/日以内 追加投与間隔 4時間以上

RM：口腔内速溶

RPD：口腔内崩壊

18.1%、女性26.4%と、女性が男性の1.5倍で、男性は10代から40代に多く、女性では20代、30代、50代に多い。

緊張型頭痛の臨床症状として両側性に出現する圧迫感または締めつけられる感じをもつ軽度～中等度の頭痛を呈することが多い。発作の出現頻

- 予防療法としてはロメリジンおよびバルプロ酸が保険適用となっている。
- その他、 $\beta$ 遮断薬、抗うつ薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体阻害薬なども効果を示す。
- 緊張型頭痛は、稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛および緊張型頭痛の疑いの4型に分けられている。

表5 片頭痛予防薬

薬 剤	投与量
カルシウム拮抗薬 ロメリジン(テラナス <sup>®</sup> またはミグシス <sup>®</sup> )	10mg/日 分2
$\beta$ 遮断薬 プロプラノロール(インデラル <sup>®</sup> )	20~60mg/日 分2 から分3
抗てんかん薬 バルプロ酸(デパケンR <sup>®</sup> またはセレニカR <sup>®</sup> ) トピラマート(トピナ <sup>®</sup> )	400~600mg/日 分2 から分3 50~100mg/日 分1 から分2
抗うつ薬 アミトリプチリン(トリプタノール <sup>®</sup> )	10~20mg/日 就眠前1回
ACE阻害薬/ARB リシノプリル(ロンゲス <sup>®</sup> ) カンデサルタン(プロプレス <sup>®</sup> )	10~20mg/日 8~12mg/日

表6 「頻発反復性緊張型頭痛」の診断基準

- A. 3ヵ月以上にわたり、平均して1ヵ月に1日以上、15日未満(年間12日以上180日未満)の頻度で発現する頭痛が10回以上あり、かつB~Dを満たす
- B. 頭痛は30分~7日間持続する
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 両側性
  2. 性状は圧迫感または締めつけ感(非拍動性)
  3. 強さは軽度~中等度
  4. 歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない
- D. 以下の両方を満たす
1. 悪心や嘔吐はない(食欲不振を伴うことはある)
  2. 光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ
- E. その他の疾患によらない

(文献1,2)より引用)

度や随伴症状により稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛および緊張型頭痛の疑いの4型に分けられている。以下にそれぞれの特徴を示す。

#### 1. 稀発反復性緊張型頭痛

頻度が少なく(平均して1ヵ月に1日未満(年間12日未満)の頻度で発現する頭痛が10回以上)、数分~数日間持続する頭痛で、痛みは一般に両

側性、性状は圧迫感または締めつけられる感じで強さは軽度~中等度、日常的な動作による増悪はない。悪心はないが、光過敏または音過敏を呈することがある。

#### 2. 頻発反復性緊張型頭痛(表6)

頻度が多く、数10分~数日間持続する。頭痛の性状は稀発反復性緊張型頭痛と同じである。前兆のない片頭痛と合併する場合も多く、患者に起こった頭痛が片頭痛かまたは緊張型頭痛なのかを理解しそれぞれの頭痛に対し適切な治療を行うことが必要とされる。

#### 3. 慢性緊張型頭痛

反復性緊張型頭痛から進展した疾患で、数分~数日間持続する頭痛が連日または非常に頻繁に発現するもので、“episodic”な要素が消失し“chronic”な状態に変容したものである。頭痛の性状は他の緊張型頭痛と同じであるが軽度の悪心、光過敏または音過敏を呈することがある。

#### 4. 緊張型頭痛の疑い

それぞれの緊張型頭痛の診断基準を満たさないものは疑いに分類される。

- 緊張型頭痛の薬物療法として鎮痛薬、筋弛緩薬および抗不安薬などが用いられる。
- 群発頭痛の急性期治療としては、スマトリプタンの皮下注射、純酸素投与(7l/分で15~20分間)が有効である。

## 5. 治療

薬物療法として鎮痛薬(アセトアミノフェン, NSAIDs), 筋弛緩薬(塩酸エペリゾン, 塩酸チザニジン)および抗不安薬(ジアゼパム)などが用いられる(表7)。非薬物療法として頸部指圧, 鍼灸, タイガーバーム, 催眠療法, 頭痛体操 などがあり効果を示す症例もある。

### 群発頭痛●

群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%とされており片頭痛と比べると少ない。片側の眼窩周囲や眼窩など三叉神経第一枝領域を中心に1時間程度続く激しい疼痛で、就寝直後に認められることが多く、毎日のように頭痛が生じる群発期と、頭痛を認めない寛解期がある。激痛のため頭痛発作中はじっとしていることができず、落ち着きなく動き回る症例が多い。頭痛と同側に流涙・結膜充血・鼻閉・鼻汁などの副交感神経亢進症状やHorner徴候(縮瞳・眼瞼下垂)などの自律神経症状が出現するためICHD-IIでは群発頭痛およびその近縁疾患について、三叉神経・自律神経性頭痛として分類している。群発期が7日~1年間続き、30日以上寛解期をはさむ例は反復性群発頭痛、寛解期をはさまず1年以上にわたり群発期が続く症例あるいは寛解期が30日に満たない症例は慢性群発頭痛とそれぞれ呼称されている。表8に「群発頭痛」の診断基準を記す。急性期治療としては、スマトリプタンの皮下注射、純酸素投与(7l/分で15~20分間)が有効である。スマトリプタン鼻腔やゾルミトリプタンの経口投与の有効性も報告されており選択肢に考慮してもよい。群発頭痛の発作回数が多い場合予防療法として、カルシウム拮抗薬、バルプロ酸などによる治療をまた、難治症例では神経ブロック、ガンマナイフによる治療や脳深部刺激療法の適応も考慮する。

表7 緊張型頭痛治療薬

薬剤	商品名	投与量	
鎮痛薬	アセトアミノフェン	カロナール <sup>®</sup> など	1回 500 mg
	アスピリン	バファリン <sup>®</sup> など	1回500~1,000 mg
	イブプロフェン	ブルフェン <sup>®</sup>	1回 200 mg
筋弛緩薬	チザニジン	テルネリン <sup>®</sup>	3.0 mg/日
	エペリゾン	ミオナール <sup>®</sup>	150 mg/日
抗不安薬	エチゾラム	デバス <sup>®</sup>	0.5~1 mg
	ジアゼパム	セルシン <sup>®</sup>	2~5 mg
抗うつ薬	アミトリプチリン	トリプタノール <sup>®</sup>	10~25 mg/日

表8 「群発頭痛」の診断基準

A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B. 未治療で一側性の重度~きわめて重度の頭痛が眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか一つ以上の部位に、15~180分持続する
C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)
2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)
3. 眼瞼浮腫
4. 前頭部および顔面の発汗
5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子
D. 発作頻度は1回/2日~8回/日である
E. その他の疾患によらない

(文献1,2)より引用)

## 文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II). Cephalalgia 24 (suppl 1): 1, 2004
- 2) 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, 医学書院, 東京, 2007
- 3) 日本頭痛学会編集: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2006

## 特集 難治性顔面痛の診断と治療

# 顔面痛の診断と治療\*

柴田 護\*\*

**Key Words** : facial pain disorder, trigeminal neuralgia, cluster headache, ganglion trigeminal, TAC

### はじめに

顔面痛は、神経内科疾患のみならず脳神経外科・眼科・耳鼻咽喉科・歯科口腔外科など非常に多くの診療科の疾患によって引き起こされる症状であるため、プライマリーケアにおいてもっとも重要なことは、迅速に原因疾患を鑑別して必要があれば当該科にコンサルトすることである。本稿では、顔面痛の鑑別診断において重要な点について概説した後に、代表的な神経内科疾患である三叉神経痛と群発頭痛の診断と治療について述べる。

### 顔面痛の診断プロセス

顔面痛の原因疾患は多岐にわたる(表1)。このうち三叉神経痛や群発頭痛などが代表的な神経内科疾患であるが、時には内頸動脈解離などの重篤な疾患が背景にあったり、顎関節症が関連痛によって非典型的な形で顔面痛を呈することなどがあるため、幅広い原因を念頭においた慎重な鑑別診断が要求される。ここでは顔面痛患者の問診や診察を行う上で重要な点を述べる。

#### 1. 問診

痛みの部位・性状・持続時間・誘因を詳しく聴取する。

#### a. 部位

顔面痛と患者は表現しているが、本態は歯痛や眼痛であったりもする。特に眼痛で閉塞隅角緑内障が疑われる場合には迅速に眼科専門医にコンサルトする。調節障害による眼痛も頻度が高いので、視力矯正が適切かを確認する。こめかみ付近の疼痛を高齢者が訴えた場合には巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)を念頭に置く。眼窩後部の痛みは、群発頭痛のほかに下垂体卒中・内頸動脈解離・蝶形骨洞炎・海綿静脈洞疾患・眼球糖尿病性神経障害の可能性を念頭に入れる。前額部や上顎部の痛みは副鼻腔疾患である可能性もある。顎関節部の痛みでは、顎関節症を考える。

#### b. 性状

激痛である場合には閉塞隅角緑内障・下垂体卒中・内頸動脈解離・急性副鼻腔炎・群発頭痛を考える。ピリピリするような痛みは神経痛であることが多い。ただし、眼神経領域にそのような痛みがある場合には、帯状疱疹初期や後述のSUNCT(short-lasting unilateral, neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing)/SUNA(short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features)を考える。群発頭痛の痛みは灼熱痛(burning)や穿刺痛(stabbing)と表現される。また、顔面のしびれは脳幹や上部頸髄の病変でも起こりうる。突然発症の場合にはWallenberg症候群などの可能性も考える。

\* Diagnosis and treatment of facial pain disorders.

\*\* Mamoru SHIBATA, M.D., Ph.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan.

表1 ICHD-IIに記載されている顔面痛の種類

13.1 三叉神経痛 (trigeminal neuralgia)	13.12 器質的病変による脳神経・上部頸部根の圧迫、刺激または捻転に起因する持続痛 (constant pain caused by compression, irritation or distortion of cranial nerves or upper cervical roots by structural lesions)
13.1.1 典型的三叉神経痛 (classical trigeminal neuralgia)	13.13 視神経炎 (optic neuritis)
13.1.2 症候性三叉神経痛 (symptomatic trigeminal neuralgia)	13.14 眼球糖尿病性神経障害 (ocular diabetic neuropathy)
13.2 舌咽神経痛 (glossopharyngeal neuralgia)	13.15 帯状疱疹による頭痛または顔面痛 (head or facial pain attributed to herpes zoster)
13.2.1 典型的舌咽神経痛 (classical glossopharyngeal neuralgia)	13.15.1 急性帯状疱疹による頭痛または顔面痛 (head or facial pain attributed to acute herpes zoster)
13.2.2 症候性舌咽神経痛 (symptomatic glossopharyngeal neuralgia)	13.15.2 帯状疱疹後神経痛 (post-herpetic neuralgia)
13.3 中間神経痛 (nervus intermedius neuralgia)	13.16 Tolosa-Hunt症候群 (Tolosa-Hunt syndrome)
13.4 上喉頭神経痛 (superior laryngeal neuralgia)	13.17 眼筋麻痺性片頭痛 (ophthalmoplegic migraine)
13.5 鼻毛様体神経痛 (nasociliary neuralgia)	13.18 中枢性顔面痛 (central causes of facial pain)
13.6 眼窩上神経痛 (supraorbital neuralgia)	13.18.1 有痛性感覚脱出症 (anaesthesia dolorosa)
13.7 その他の終末枝の神経痛 (other terminal branch neuralgias)	13.18.2 中枢性卒中後痛 (central post-stroke pain)
13.8 後頭神経痛 (occipital neuralgia)	13.18.3 多発性硬化症による顔面痛 (facial pain attributed to multiple sclerosis)
13.9 頸・舌症候群 (neck-tongue syndrome)	13.18.4 持続性特発性顔面痛 (persistent idiopathic facial pain)
13.10 外的圧迫による頭痛 (external compression headache)	13.18.5 口腔内灼熱症候群 (burning mouth syndrome)
13.11 寒冷刺激による頭痛 (cold-stimulus headache)	13.19 その他の頭部神経痛またはその他の中枢性顔面痛 (other cranial neuralgia or other centrally mediated facial pain)
13.11.1 外的寒冷刺激による頭痛 (headache attributed to external application of a cold stimulus)	
13.11.2 冷たいものの摂取または冷気吸息による頭痛 (headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus)	

### c. 持続時間

数秒の短い痛みは三叉神経痛やSUNCT/SUNAの特徴である。群発頭痛の痛みは3時間を超えないので、同様の痛みでこれ以上長く続く場合には器質的疾患の可能性を考慮する。

### d. 誘因

アルコールやニトログリセリン服用などで誘発される場合には群発頭痛を考える。副鼻腔炎では前傾姿勢が、顎関節症では咀嚼が誘因となる。

## 2. 診 察

視覚の異常を認めた場合には眼科疾患や下垂体卒中を、眼球運動障害を認める場合には海綿静脈洞や下垂体病変を考える。眼神経領域の感覚異常を認める場合には海綿静脈洞～上眼窩裂の病変が示唆される。結膜の腫脹をみた場合には緑内障や内頸動脈-海綿静脈洞瘻を考慮する。Horner症候群を認めた場合には群発頭痛や脳幹病変を疑う。眼窩周囲の痛みとHorner症候群の組み合わせはRaeder症候群 (Raeder's paratrigeminal syndrome) として有名である。この場合は発汗障害は伴わない。中頭蓋窩の、特に三叉神経節～内頸動脈で囲まれた部分の病変による頻度が高い。顎関節のク

リック音や圧痛点の存在は顎関節症の特徴である。前頭部の叩打痛は前頭洞副鼻腔炎で認められる。顔面神経麻痺と同側の耳介付近の痛みを認めた場合にはRamsay Hunt症候群の可能性を考えて発疹の有無を確認する。巨細胞性動脈炎を疑った場合には、側頭動脈の腫脹・発赤がないかチェックする。群発頭痛の発作時に診察した場合には、半側顔面の腫脹・発赤や流涙・鼻汁分泌などが明らかである。

## 3. 検 査

### ①採 血

赤沈・血糖・HbA1C・帯状疱疹ウイルス抗体価(ペア血清)・アンギオテンシン変換酵素(ACE)・PR3-ANCA・IgG4・下垂体ホルモンなどを適宜行う。

### ②頭部MRI/MRA

### ③3次元CT血管造影

それ以外の専門的な検査が必要な場合は、疑われる疾患の当該科に迅速にコンサルトして施行してもらう。

## 三叉神経痛

### 1. 疫 学

Katusicら<sup>1)</sup>は、1945～1984年にアメリカのMinnesota州 Rochesterで疫学調査を行い、10万人あたりの年間発症数は4.3人と報告している。男女比は1:1.73と女性に多かった。また、年齢が進むと発症者が増加することも明らかとなり、40歳代で3.7人であったものが、70歳以降では25人と大きな差異を認めている。比較的最近行われた、MacDonaldら<sup>2)</sup>による英国の研究では、10万人あたりの年間発症数は8人であった。

### 2. 症 状

一過性の電撃様あるいは穿刺様と形容される激しい疼痛が繰り返し起こるのが特徴である。疼痛は一側性で、持続時間は数秒から2分である。また、三叉神経の支配領域では第2および3枝領域が多い。第2枝+第3枝が32%を占めて最多であり、第2枝あるいは第3枝単独はそれぞれ17および15%である一方、第1枝単独の三叉神経痛は4%と少ない<sup>3)</sup>。逆に、三叉神経領域の帯状疱疹は第1枝に多いので、同部位の神経痛を認めた場合には、発疹が出現する前の帯状疱疹の可能性を考慮すべきである。三叉神経痛が発生する前にカルバマゼピンが有効な片側顔面痛を呈した症例の存在が知られ、Frommら<sup>3)</sup>によりpre-trigeminal neuralgiaと名づけられている。問診時にそのような顔面痛が先行して存在していなかったかを聴取する。多くの症例では、顔面の特定の部位に触れたことが神経痛を誘発する。そのような部位はトリガーゾーン(trigger zone)と呼ばれ、口唇・鼻翼・鼻唇溝・頬・歯肉などが代表的である。また、痛みの誘発は軽い接触で引き起こされる。咀嚼やひげそりでも引き起こされ、そのような刺激を避けるため、患者の中には栄養摂取が不十分になったり、整容が保てなくなったりする例もある。疼痛発作後一過性にトリガーゾーンの接触による痛みが誘発されなくなる不応期が存在する。この不応期の存在は三叉神経痛と他の顔面痛を鑑別する上で重要な特徴である。

ごく稀であるが、神経痛をきたす部位に他覚的な感覚障害を認めることもある。そのほか、群

表2 典型的三叉神経痛の診断基準(ICHHD-II)

- |    |   |
|----|---|
| A. | 三叉神経分枝の支配領域の一つまたはそれ以上部位の発作の痛みが1秒～2分間持続し、かつBおよびCを満たす   |
| B. | 痛みは以下の特徴のうち少なくとも1項目を有する <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 激痛、鋭い痛み、表在痛または刺痛</li> <li>2. トリガー域から発生するか、またはトリガー因子により発生する</li> </ol> |
| C. | 発作は個々の患者で定型化する  |
| D. | 臨床的に明白な神経障害は存在しない   |
| E. | その他の疾患によらない   |

発頭痛と合併したcluster-tic syndrome・慢性片側性頭痛と合併したchronic paroxysmal hemicrania-tic syndrome・半側顔面痙攣(hemifacial spasm)との合併が知られている。

### 3. 診 断

国際頭痛学会によるICHHD-II(International Classification of Headache Disorders: 2nd edition)に記載されている診断基準を表2に示す。しかし、これはあくまで症状に関する診断基準であり、原因については多発性硬化症などの器質的疾患を鑑別しなければいけない。原因疾患の明らかな三叉神経痛は症候性三叉神経痛(symptomatic trigeminal neuralgia)、それ以外は典型的三叉神経痛(classic trigeminal neuralgia)と呼ばれる。症候性三叉神経痛の原因には多発性硬化症(MS)や腫瘍がある。MSの1～5%の患者が三叉神経痛を呈し、逆に三叉神経痛を呈した患者の2～6%でMSが診断されている。通常三叉神経痛患者より年齢が若く、しばしば両側性である。三叉神経のroot entry zone(REZ)での脱髄巢形成が原因と考えられている。一方、腫瘍に関しては、組織型は類上皮腫・髄膜腫・神経鞘腫が多数を占める。ミエリン低形成を示す遺伝性疾患であるCharcot-Marie-Tooth病でも三叉神経痛を呈することが知られている<sup>4)</sup>。

三叉神経痛に類似した神経痛には舌咽神経痛があり、咀嚼などを契機に咽頭に激しい痛みを生じる。一部の患者は徐脈を呈して意識を消失することもある。SUNCT/SUNAとは痛みの性状は似ているが、自律神経症状を伴う点や好発部位が眼窩部であることで鑑別可能である。また、三叉神経痛類似の穿刺痛を頭部に認める一次性



表3 鑑別診断

1. 症候性三叉神経痛 (symptomatic trigeminal neuralgia)  
多発性硬化症, 後頭蓋窩腫瘍 (髄膜腫・神経鞘腫など), 動脈瘤, Charcot-Marie-Tooth病など
2. 舌咽神経痛・中間神経痛
3. SUNCT (short-lasting, unilateral, neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing)/SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features)
4. 群発頭痛 cluster-tic syndrome
5. 慢性発作性片側頭痛 CPH-tic syndrome
6. 帯状疱疹後神経痛
7. 巨細胞動脈炎
8. Tolosa-Hunt症候群
9. 顎関節症

頭痛があり, 一次性穿刺性頭痛 (primary stabbing headache) と呼ばれる。痛みは片側にとどまらず, インドメサシンがしばしば有効であることが三叉神経痛との相違点である。巨細胞動脈炎 (giant cell arteritis) あるいは側頭動脈炎 (temporal arteritis) は好発年齢が重なり, 失明の危険があるため慎重な鑑別診断が必要である。片側性の疼痛という共通点はあるが, 疼痛は持続性であり動脈の怒張や圧痛の存在から鑑別は可能である。三叉神経痛の鑑別疾患を表3にまとめた。

#### 4. 病態生理

上述のように典型的三叉神経痛の原因の多くは血管の三叉神経, 特にREZにおける圧迫 (neurovascular compression) である。その根拠は以下の4点に集約される。

1. MRIなどによる画像診断で, 同部位において三叉神経を圧迫する血管の存在が確認される。
2. 血管による圧迫部位の近傍の摘出標本で脱髄などの病理学的変化が確認される。
3. 神経血管減圧術によって大部分の患者で恒久的に神経痛が消失する。
4. 神経血管減圧術終了後, 三叉神経の伝導速度が改善する。

責任血管の集計であるが, 動脈では上小脳動脈が圧迫していた症例が3/4を占め最多であった。これに前下小脳動脈の約10%が続くが, 名前のついていないような小動脈による圧迫例もある。また, 静脈が三叉神経を圧迫している所見も68.2%で確認されている。このような血管の圧迫は

三叉神経に局所的な脱髄や軸索の切断を生じさせる。すると, 傷害をうけた三叉神経は過興奮性を獲得し, 自発放電や遷延性の後放電 (afterdischarge) を発現する。顔面を軽く触れるような刺激によってこのような異常放電が惹起され, これが三叉神経痛をひき起こすと考えられている<sup>5)</sup>。さらに, 脱髄を受けた神経線維が並列しているため, 正常なシナプスを介さないエファプス (ephapse) で隣接したニューロンに電氣的興奮を生じさせる ephaptic cross-talk と呼ばれる現象が生じやすくなっているため, 疼痛は広い範囲に拡大する。さらには神経伝達物質や  $K^+$  イオンの拡散が局所的に起こり, 脱髄部あるいは三叉神経節内でニューロンの興奮が周囲に拡張する crossed after discharge の関与も指摘されている。その根拠として Amir ら<sup>6)</sup> は, ラット摘出脊髄後根神経節を用いて, 触覚に関与する A 線維への刺激が神経損傷時において痛覚に関係する C 線維に cross-depolarization をひき起こしやすくなっていることを報告している。さらに, 三叉神経痛発作直後の不応期は  $K^+$  チャネル開口による過分極が原因と考えられている。

#### 5. 画像診断

三叉神経痛の診断においてMRIとMRAの施行は必須である。脳腫瘍のような器質的疾患を除外することが第一の目的である。また, 典型的三叉神経痛ではほとんどの場合, 圧迫血管の存在はMRAによって容易に同定できる (検出率は70~100%と報告者によって差がある)。しかし, REZ付近への血管の近接所見は健常人でもしばしば認められるため, 所見と症状の因果関係がしばしば問題になる。Hamlyn ら<sup>7)</sup> は, 三叉神経痛をひき起こす血管の圧迫においては, 神経の圧迫痕 (grooving) が生じていると報告している。近年, 画像診断では, そのような圧迫痕の同定を行うための工夫がされている。Satoh ら<sup>8)</sup> は, 3D-MR脳槽撮影と3D-MR血管造影を組み合わせた融合画像によって三叉神経への血管の圧迫状況のシミュレーションを行っている。特に三叉神経内面から投影したシミュレーション像は圧迫の程度の評価に優れていた。また, 手術を行った例の93%で神経圧迫が検出され, シミュレーション像と術中所見は高い相似性を示していた。

表4 薬物療法

薬物名	投与量(1日量)	特徴	副作用
カルバマゼピン	100~600mg	複数のランダム化試験で有用性が証明	めまい・血球減少・薬疹
バクロフェン	5~30mg	GABA誘導体で、半減期が短い	眠気・めまい
フェニトイン	200~500mg	使用期間が長くなると効果が減弱	歯肉増生・多毛症・失調
ガバペンチン	600~2,400mg	イオンチャネル阻害やGABA様作用	眠気・肝障害
バルプロ酸	400~1,200mg	GABA作用増強	肝障害・振戦
ラモトリギン	25~400mg	Na <sup>+</sup> チャネル阻害作用	薬疹
プレガバリン	150~600mg	Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害作用	めまい
Oxcarbazepine	900~1,800mg	カルバマゼピン誘導体、本邦未発売	低Na血症

血管の神経への圧迫は神経の萎縮をひき起こすこともあるが、Kressら<sup>9)</sup>は、41名の三叉神経痛患者と50名の健常人を対象に、MRI冠状断で三叉神経の断面積測定を行った。その結果、三叉神経痛患者では症状側は健常側に比較して断面積は有意に低値であったという。

## 6. 治療

基本的には薬物療法がまず試みられる。薬物療法が有効でない場合には外科的治療が考慮される。外科的治療は神経血管減圧術が一般的であるが、近年、ガンマナイフによる放射線手術の経験が蓄積されてきており、侵襲性の低さから選択肢の一つとして注目されている。ここでは薬物治療について解説する。

**薬物療法：**主に抗てんかん薬が使用され、イオンチャネル機能のブロックによる神経興奮性や神経伝導の抑制が薬効機序と推測されている。第一選択薬はカルバマゼピンである。薬効は高く、MacQuayら<sup>10)</sup>によれば、number needed to treat (NNT)は2.6である。一方で、めまいや失調などの副作用があり、しばしば中止せざるを得ないこともある。そのほか、皮疹・血球減少・SIADHの出現に注意が必要である。Koyamaら<sup>11)</sup>は、血液中でカルバマゼピンはアルブミン、特にグリケーション化されたアルブミンに結合することを報告している。グリケーション化されたアルブミンの血中濃度は年齢とともに低下するので、高齢者では遊離型カルバマゼピン濃度が高くなり副作用発現が起きやすい。したがって、高齢者には少量から開始し、漸増して用いるのが安全である。その他の選択薬としては、バクロフェン・クロナゼパム・フェニトイン・バルプロ酸があり、カルバマゼピンに追加して用いられることが多い。また、ガバペンチンや

ラモトリギンも有効という報告がある。Zakrewskaら<sup>12)</sup>は、カルバマゼピンあるいはフェニトインで加療されている三叉神経痛患者にラモトリギンあるいはプラセボを追加投与し、さらにクロスオーバー試験を行いラモトリギンの有効性を確認している。三叉神経痛は神経障害性疼痛の典型例ではあるものの、神経障害性疼痛に使用されるプレガバリンの有効性を示すデータは現時点では乏しい。Obermannら<sup>13)</sup>は、オープンラベル方式で53名の患者を対象にプレガバリン150~600mg/日を投与して、1年間効果を検討した。8週間後に疼痛が消失あるいは50%以上の疼痛強度減少が得られ、さらに疼痛発作の頻度が50%以上減少した症例を一次評価項目達成例として判断した。その結果、74%の症例で一次評価項目が達成されていた。なお、三叉神経痛に慢性の顔面痛が合併した症例では効果が乏しいことも確認された。三叉神経痛の主な治療薬と投与量を表4に示す。

## 群発頭痛

### 1. 症状

若年~中年に好発し、男性に多い疾患で男女比は2.5:1~3.5:1と報告されている。一側性の三叉神経第一枝領域に相当する眼窩周囲あるいは側頭部の激しい疼痛と同側の自律神経症状を中核症状とする疾患である。88~92%は眼窩後部に、69~70%で側頭部に、50~53%で上顎部にそれぞれ痛みを訴える。発作ごとに疼痛側が変化する症例もある。自律神経症状は流涙・結膜充血・鼻閉の頻度が高く、これらは副交感神経神経亢進を示す症状である。一方、Horner症候群は約70%の頻度で認められるが、発作間歇期にも残存していることがある。顔面痛は持続時

表5 群発頭痛のICHD-II診断基準(日本頭痛学会訳)

- A. B~Dを満たす発作が5回以上ある  
 B. 未治療で一側性の重度~きわめて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか一つ以上の部位に、15~180分間持続する(注1)  
 64 国際頭痛分類第2版  
 C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う  
 1. 結膜充血または流涙(あるいはその両方)  
 2. 鼻閉または鼻漏(あるいはその両方)  
 3. 眼瞼浮腫  
 4. 前頭部および顔面の発汗  
 5. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)  
 6. 落ち着きがない、あるいは興奮した様子  
 D. 発作頻度は1回/2日~8回/日である(注2)  
 E. その他の疾患によらない(注3)

注:

1. 群発頭痛の経過中(ただし経過の1/2未満)に、発作の重症度が軽減するか、および/または持続時間が短縮または延長することがある。  
 2. 群発頭痛の経過中(ただし経過の1/2未満)に、発作頻度が低下する場合がある。  
 3. 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・神経所見からこれらの疾患が疑われるが、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期的に一致しない。

間が3時間以内であり、性状については穿刺様あるいは灼熱様などと表現される。疼痛発作中に悪心や嘔吐を呈することもあり、半数以上の例で疼痛側に光過敏が認められる。疼痛発作中は落ち着きがなく動き回り、寒い環境に身を置くようにする傾向がある。特徴的なのは、頭痛発作が連日的に繰り返される群発期があることである。群発期が終了すると寛解期に入るが時に再度群発期が訪れる。睡眠が最大の発作誘発因子と考えられているが、香水やペンキなどの激しいにおい・硝酸塩・シルデナフィル(sildenafil)で発作が引き起こされることもある。ICHD-II診断基準を表5に示す。

## 2. 鑑別診断

①その他のTAC(trigeminal-autonomic cephalalgias): 群発頭痛の類縁疾患のTACの代表例は慢性片側性頭痛とSUNCT/SUNAである(表6)。慢性片側性頭痛は性状が群発頭痛に類似するが、インドメタシン反応性で女性に多い。インドメタシンが使用できない症例ではトピラマートを考慮する。10%程度の症例では、頭部の屈曲・

回転といった機械的な刺激で頭痛が誘発される。SUNCT/SUNAは非常に短時間の神経痛様の顔面痛が頻回かつ片側性に繰り返され、三叉神経痛に類似する。皮膚刺激によって誘発される点も類似するが、三叉神経痛と異なり不応期が存在しない。また、痛みの分布は三枝神経第1枝領域に集中する。治療についてはカルバマゼピンは一般に無効であり、ラモトリギン・トピラマート・ガバペンチンなどの抗てんかん薬が有効である。

②持続性片側頭痛(hemicrania continua): 一側性の顔面痛と同側の自律神経症状を主症状とする疾患であるが、ICHD-IIでは「その他の一次性頭痛」に分類されている。痛みの強度は変動があるものの連続的であるのが特徴である。また、痛みの程度は弱い時でも比較的強いいためADLは大きく損われる。インドメタシンに反応するのが特徴であるがトピラマートも有効である。

③Nummular headache: 境界明瞭な円形あるいは楕円形の顔面あるいは頭部痛を特徴とする。疼痛部位の径は2~6cmであり、時間が経っても形状や大きさは不変である。痛みは軽度~中等度であり、変動する。器質的疾患が存在しないことが診断の条件で、またがって疼痛部位は特定の三叉神経の枝の領域に限局しない。確立した治療はなく、ガバペンチンなどが試験的に用いられるが、最近A型ボツリヌス毒素が有効であるという報告がなされた<sup>14)</sup>。

## ④下垂体腫瘍

## ⑤内頸動脈解離

⑥海綿静脈洞の炎症性疾患: これらの疾患の除外のためには、Gd-DTPA造影を含めた頭部MRI/MRAや3次元CT血管造影などが必要になる。また、基礎疾患としてサルコイドーシス・Wegener肉芽腫症・IgG4関連疾患などの全身性炎症性疾患の除外も重要である。

## 3. 病態生理

群発期が周期的に起きたり、発作が日内周期性を示すことなどから、生物学的リズム形成に重要な役割を果たす視床下部視交叉上核の異常が想定されている。発作中に施行されたPETで視床下部の活性化が観察されており<sup>15)</sup>、高解像度MRIによるvoxel-based morphometryで視床下部後下

表6 TACの鑑別表

	群発頭痛	慢性片側性頭痛	SUNCT/SUNA
・性差(男:女)	3:1	1:1	1.5:1
・疼痛 性状	鋭利/穿刺性/拍動性	鋭利/穿刺性/拍動性	鋭利/穿刺性/拍動性
重症度	きわめて重度	きわめて重度	重度
分布	V1>C2>V2>V3	V1>C2>V2>V3	V1>C2>V2>V3
・発作 頻度(/日)	0.5~8	1~40(半分以上の時は5回以上)	3~200(典型的には100)
長さ	15~180分	2~30分	5~240秒
・誘因			
アルコール	+++	+	-
ニトログリセリン	+++	+	-
皮膚への接触	-	-	+++
・動揺あるいは落ち着きのなさ	90%	80%	65%
・反復性:慢性	90:10	35:65	10:90
・日内あるいは年内周期性	あり	なし	なし
・治療効果			
酸素	80%	効果なし	効果なし
スマトリプタン皮下注(6mg)	75%	20%	<10%
インドメサシン	効果なし	100%	効果なし
・発作時の片頭痛様症状			
悪心	50%	40%	25%
光あるいは音過敏	65%	65%	25%

部の灰白質密度の上昇が認められている<sup>16)</sup>。さらに、MRスペクトロメトリーによってニューロン障害を示すN-acetylaspartate(NAA)/クレアチン比の低下も報告されていることから、群発頭痛では視床下部における機能的および器質的異常が存在すると考えられる<sup>17)</sup>。また、発作時に認められる副交感神経亢進症状は、三叉神経脊髄路尾側亜核に入力した感覚シグナルが上唾液核經由で翼口蓋神経節に連絡し、そこに起始する副交感神経節後線維の作用で結膜や皮膚の血管を拡張させると考えられている。群発頭痛患者では、この痛覚による副交感神経活性化の経路が健常者に比較して亢進していると考えられている。Horner症候群の発生は、海綿静脈洞部や破裂孔付近における局所血管拡張や炎症に伴う交感神経線維圧迫が原因と想定されている。発作時の頸静脈中でカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)濃度の上昇を認めることから、片頭痛発作時と同様に、三叉神経終末からの神経ペプチド放出が引き起こされていると思われる<sup>18)</sup>。病態生理のまとめを図1に示す。

#### 4. 治療

##### a. 急性期治療

NSAIDsやトリプタン経口投与などが用いられているのが現状であるが、有効性は確立されていない。次の二つの治療の有効性はエビデンスレベルが高い。

##### ①酸素投与

100%酸素(7 l/分)を15分間吸入させる。二重盲検試験でも有効性が示されている。

##### ②スマトリプタン皮下注射

1アンプル(3 mg)を皮下注射する。注射後15分の時点で約70%の患者で有効性が認められる。自己注射製剤も使用されており、スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン(暫定版)が日本頭痛学会のホームページで閲覧できる(<http://www.jhsnet.org/information/080425guideline.htm>)。スマトリプタン点鼻も有効性が示されているが、欧米の試験であったため20mgが使用されている。

##### b. 予防療法

##### ①薬物治療

②ベラパミル:カルシウム拮抗薬ベラパミルを240mgを1日3回に分けて投与する(適応外使用)。徐脈や心伝導ブロックが問題になるため、適宜心電図をとってPR間隔延長などに注意する。便秘・めまい・末梢浮腫が起こることもある。