

図1 群発頭痛の病態生理

硬膜などに分布する三叉神経一次ニューロンから疼痛シグナルが三叉神経頸髄複合体(trigeminocephalic complex: TCC)に伝達される。脳幹において、TCCが上頤液核に線維を送り、ここから起始する副交感神経線維は脳幹を出ると大浅錐体神経として翼口蓋神経節に至る。ここで節後線維とシナプスを形成し、これが顔面の涙腺や鼻腔分泌腺や硬膜血管に至り、涙腺分泌や血管拡張などをきたす。副交感神経節後線維からはvasoactive interstitial peptide (VIP)が分泌され、これが三叉神経終末を刺激してCGRP分泌が引き起こされる。またTCCからは、視床と視床下部へ直接線維を送っている。視床下部後部は下行性にTCCの活動性を調節しているが、この調節機能の破綻によって発作が引き起こされると想定されている。(文献<sup>24)</sup>より改変引用)

群発期が終わったら漸減中止する。

⑥ステロイド投与：プレドニゾロン0.5~1 mg/kgを5日間投与して、その後3日ごとに10mgずつ減量するなどの投与方法がとられている。

⑦その他：メラトニン(9~15mg就寝前)が有効であるという報告がある<sup>19)</sup>。バルプロ酸・トピラマート・ガバペンチンなどの抗てんかん薬の有効性は確立していない。

## ⑧神経刺激療法

視床下部後部の深部脳刺激(deep brain stimulation: DBS)が行われている。薬物治療抵抗性の群発頭痛患者64名にDBSを施行したところ、1~6年後には64%の症例で痛みが消失したか、50%以上の改善が認められている<sup>20)</sup>。治療効果発現には平均6週間を要していた。なお、群発頭痛発作時にDBSのスイッチを入れても発作改善は23%の症例にしか認められなかったため、DBSには発作予防効果しかないと考えられている<sup>21)</sup>。主な有害事象は脳出血や自律神経症状を伴うパニッ

ク発作である。DBSに比較して侵襲性の低い後頭神経刺激術(occipital nerve stimulation: ONS)の効果も検討されている。Burnsら<sup>22)</sup>は、薬物治療抵抗性の14名の群発頭痛患者に施行して、3名に著効を認め、3名と4名にそれぞれ中等度と軽度の改善を確認したと報告している。主な有害事象は電極の迷入や局所感染である。そのほかに翼口蓋神経節と眼窩上神経の刺激治療の有効性が報告されている。

## ⑨神経ブロック

1日に2回以上発作のある患者に、ベラパミルに追加する形で後頭下部へのステロイド(cortivazol)注入を間欠的に行って発作回数が減少したという二重盲検試験がある<sup>23)</sup>。

## 文 献

- 1) Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Ann

- Neurol 1990 ; 27 : 89-95.
- 2) MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000 ; 123 : 665-76.
  - 3) Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH. Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology* 1990 ; 40 : 1493-5.
  - 4) Coffey RJ, Fromm GH. Familial trigeminal neuralgia and Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Report of two families and review. *Surg Neurol* 1991 ; 35 : 49-53.
  - 5) Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia : the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002 ; 18 : 4-13.
  - 6) Amir R, Devor M. Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. *Neuroscience* 2000 ; 95 : 189-95.
  - 7) Hamlyn PJ, King TT. Neurovascular compression in trigeminal neuralgia : a clinical and anatomical study. *J Neurosurg* 1992 ; 76 : 948-54.
  - 8) Satoh T, Omi M, Nabeshima M, et al. Severity analysis of neurovascular contact in patients with trigeminal neuralgia : assessment with the inner view of the 3D MR cisternogram and angiogram fusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 ; 30 : 603-7.
  - 9) Kress B, Schindler M, Rasche D, et al. MRI volumetry for the preoperative diagnosis of trigeminal neuralgia. *Eur Radiol* 2005 ; 15 : 1344-8.
  - 10) MacQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain : a systematic review. *BMJ* 1995 ; 311 : 1047-52.
  - 11) Koyama H, Sugioka N, Uno A, et al. Age-related alteration of carbamazepine-serum protein binding in man. *J Pharm Pharmacol* 1999 ; 51 : 1009-14.
  - 12) Zakrewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia : results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997 ; 73 : 223-30.
  - 13) Obermann M, Yoon MS, Sensen K, et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2008 ; 28 : 174-81.
  - 14) Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Botulinum toxin type A for the treatment of nummular headache : four case studies. *Headache* 2008 ; 48 : 442-7.
  - 15) May A, Bahra A, Buchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998 ; 352 : 275-8.
  - 16) May A, Goadsby PJ. Cluster headache : imaging and other developments. *Curr Opin Neurol* 1998 ; 11 : 199-203.
  - 17) Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 2006 ; 66 : 1264-6.
  - 18) Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994 ; 117 : 427-34.
  - 19) Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache : a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996 ; 16 : 494-6.
  - 20) Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 708-19.
  - 21) Leone M, Franzini A, Broggi G, et al. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology* 2006 ; 67 : 1844-5.
  - 22) Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation : long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007 ; 369 : 1099-106.
  - 23) Leroux E, Valade D, Taifas I, et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 891-7
  - 24) Nesbitt AD, Goadsby PJ. Cluster headache. *BMJ* 2012 ; 344 : e2407.

# Horner 症候群と群発頭痛発作時の自律神経異常

柴田 護 鈴木 則宏

## Horner 症候群発生の解剖学

Horner 症候群は、交感神経機能低下によって生じる。主症状は縮瞳と瞼裂狭小であり、これに顔面の発汗低下が加わる。さらに、調節反射異常や虹彩の色調異常などを認めることもある。顔面発汗低下は交感神経の障害部位によってパターンが異なり、それが部位診断に役立つことがある。瞳孔を支配する交感神経に関しては、一次ニューロンが視床下部後外側部に存在する(図1)。その神経線維は同側性に脳幹被蓋部を下行し、C8-Th2 レベルで脊髄中間外側核に存在する二次ニューロンとシナプスを作る。二次ニューロンの線維は脊髄から出て、肺尖部の近傍を通過して上頸神経節(superior cervical ganglion)に至る。ここで三次ニューロンとシナプスを形成し、その神経線維は内頸動脈周囲に神経叢を形成する。その後、三叉神経の第1枝と合流して長毛様体神経(long ciliary nerve)として瞳孔に至る。一方、瞼裂狭小に関係する Müller 筋に至る交感神経線維は内頸動脈神経叢から眼動脈に沿って走行する。また、顔面の発汗と血管収縮に関わる線維は上頸神経節を出ると外頸動脈に沿って走行する。しかし、前額部に分布する線維は内頸動脈に沿って上行する。したがって、前額部の発汗異常は認めるものの、その他の顔面で発汗が正常な場合には内頸動脈付近の三次ニューロンレベルの交感神経障害を想定する必要がある。Horner 症候群の障害部位による分類としては、上頸神経節を基準にして節前(二次ニューロン)と節後(三次ニューロン)障害、一次

ニューロンレベルの障害を中枢障害と呼ぶことが多い。Horner 症候群による縮瞳は明所よりも暗所の方が認識しやすい。部屋の電気を消すと瞳孔が散大するが、患側の瞳孔は散瞳速度が低下している(dilatation lag)。瞼裂狭小は上眼瞼の下垂と下眼瞼の挙上がおこることによって生じるが、これは交感神経による Müller 筋を含む平滑筋支配のトーンスが低下するためにおこる。上眼瞼の下垂の程度は上眼瞼挙筋麻痺に比較して軽度にとどまる。顔面の発汗障害は、触診によって顔面表面の滑りを評価することで診断できる。Horner 症候群の部位診断には点眼テストが有用である(表1)。1.25%あるいは2.0%ノルエピネフリン点眼では、通常では明らかな散瞳は生じないが、節後および節前障害では脱神経による過敏性(denervation supersensitivity)が生じているため、強い散瞳が観察される。5%チラミ

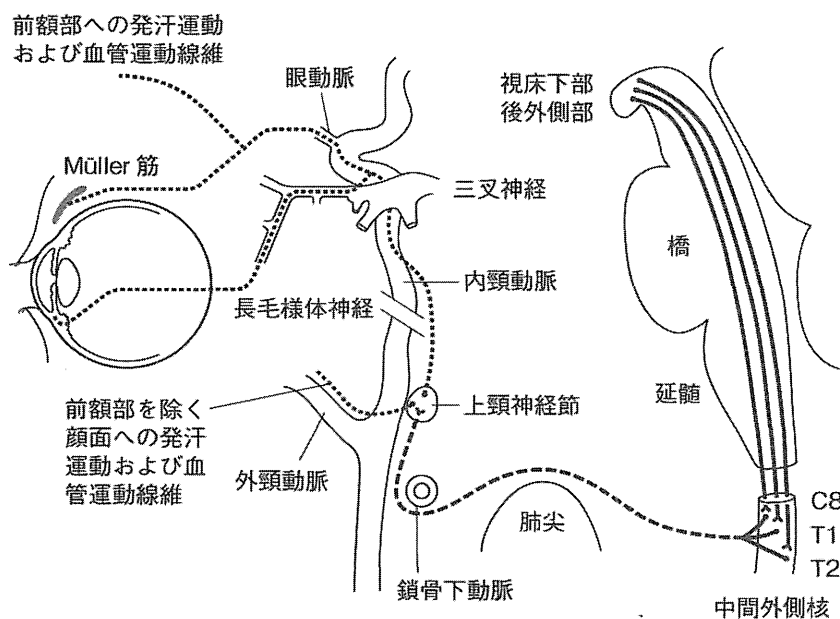


図1 瞳孔を中心とした顔面への交感神経線維の分布(Brazisら<sup>3)</sup>より) 詳細は本文参照。

しばた まもる 慶應義塾大学講師/神経内科  
すずき のりひろ 同 教授

ン点眼はノルエピネフリン放出を促進して散瞳を誘発するが、節後障害ではこれがおこらない。また、5%コカイン点眼では、瞳孔散大筋の神経筋接合部でのシナプス前膜へのノルエピネフリンの再取り込みが阻害されることで通常は散瞳が生じるが、Horner 症候群ではこれがおこらない(節前および節後障害)か、減弱している(中枢障害)。

### 群発頭痛における自律神経異常

群発頭痛の国際頭痛分類第2版(ICHD-II)による診断

表 1 Horner 症候群の点眼試験による部位診断(文献4より改変)

点眼薬剤	節後	節前	中枢	判定時間
エピネフリン (1.25, 2.0%)	強い散瞳	強い散瞳	正常	60分
チラミン (5%)	散瞳減弱～消失	正常散瞳	正常散瞳	60分
コカイン (5%)	散瞳消失	散瞳消失	散瞳減弱	90～120分

表 2 群発頭痛の診断基準(ICHD-II)(文献1より)

- 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～極めて重度の頭痛が、眼窩部、眼窩上部または側頭部のいずれか1つ以上の部位に、15～180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)
  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

基準を表2に示す<sup>1)</sup>。三叉神経第1枝領域の疼痛に加えて自律神経障害を合併する三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalgia: TAC)の代表疾患である。群発頭痛に随伴する自律神経症候はかつて Horner 症候群と記載されていたが、近年それとは異なる症候であることが明らかになりつつある。顔面痛と同側の縮瞳と臉裂狭小を認める。さらに、結膜充血や流涙や鼻閉などの副交感神経刺激症状が観察される。しかし、顔面痛と同側の発汗は逆に亢進する。群発頭痛の自律神経症候は、発作間歇期における発汗運動や血管運動の障害が前額部で顕著である点と点眼テストによる瞳孔の反応結果から、内頸動脈神経叢レベルに責任病巣が求められる。副交感神経線維および三叉神経線維が通過している海綿静脈洞近傍あるいは破裂孔近傍に炎症などの病的状態が惹起されていると思われる。すなわち、群発頭痛では発作に際して結膜充血や発汗亢進が認められる点か、Horner 症候群との大きな相違点である。三叉神経と上唾液核から起始する副交感神経である大浅錐体神経を結ぶループを介して副交感神経の活性化がおり、涙腺や唾液腺からの分泌のみならず目や口周囲の皮膚の微小血管の拡張が引き起こされることが主因と考えられている(図2)。つまり、群発頭痛発作時の自律神経症候の発生機序は、交感神経機能低下ではなく、むしろ三叉神経の興奮と連鎖して惹起される副交感神経の機能亢進によるものと考えられる。また、群発頭痛発作時には、強力な血管拡張物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide)が頸静脈で上昇していることも実証されている。さらに、神経ペプチドであるVIP(vasointestinal peptide)や一酸化窒素(nitric oxide: NO)も症状出現に重要な働きをしていると考えられている。

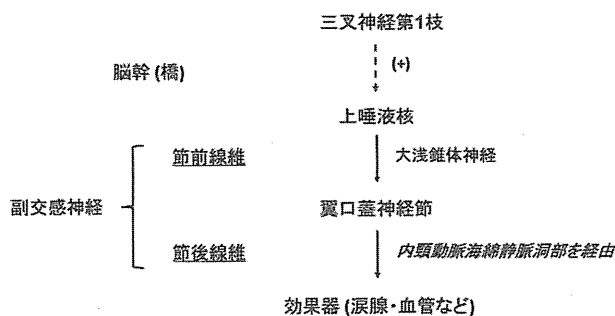


図 2 三叉神経と副交感神経の中樞を介した連絡

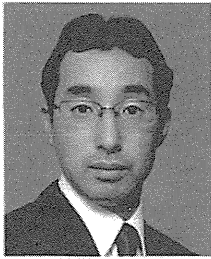
橋において三叉神経が髄内で上唾液核に連絡し、節前線維が大浅錐体神経として走行し、翼口蓋神経節で節後線維に乗り換える。その後、節後線維は内頸動脈海綿静脈洞部を経由して効果器に至る。

### 文献

- 1) 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、医学書院；2007。
- 2) Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. Cephalalgia. 2008；26：633-41.
- 3) Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Sympathetic dysfunction (Horner syndrome). The localization in clinical neurology. 5th ed. Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins；2007. p. 198-201.
- 4) 瞳孔検査、日本自律神経学会、編、自律神経機能検査、第3版、文光堂；2000. p. 266-71.

# 片頭痛慢性化と慢性片頭痛

Chronification of migraine and chronic migraine



柴田 護

Mamoru SHIBATA

慶應義塾大学医学部神経内科学教室

◎慢性片頭痛は『国際頭痛分類第2版付録診断基準(2006)』によって定義されており、Silbersteinらが提唱した変容片頭痛を参考につくられた疾患概念である。発作性片頭痛の一部の患者において、頭痛頻度が上昇するとともに頭痛性状や随伴症状の変容を伴って発症する。片頭痛慢性化のメカニズムは不明である。しかし疫学研究から、肥満、うつなどの気分障害、睡眠時無呼吸などは正可能な危険因子が判明しているため、これらが認められた場合には治療介入を試みるべきである。治療については、バルプロ酸やトピラマートの治療効果を実証されている。トピラマートは複数のプラセボ対照ランダム化臨床研究で薬効が実証されているが、わが国では片頭痛に対する保険適応を取得していない。また、めまいや異常感覚などの副作用も多い。欧米では、大規模な臨床研究によってA型ボツリヌス毒素が慢性片頭痛に有効であることが最近明らかにされた。



慢性片頭痛、片頭痛慢性化、下行性疼痛抑制系、トピラマート、ボツリヌス毒素

## 慢性片頭痛の概念

慢性片頭痛は表1に示した『国際頭痛分類第2版付録診断基準(2006)』によって定義されており、片頭痛の合併症と位置づけられている<sup>1)</sup>。まず、月に15日以上頭痛を認めるという条件があるように、患者のADLは大きく障害されている。本疾患では、典型的な発作性片頭痛が月に15日以上起こるといよりは、緊張型頭痛様の性質をもった頭痛が連日性に存在し、これに片頭痛発作が重畳する形をとるのが典型的である。慢性片頭痛の概念は、Silbersteinら<sup>2)</sup>の提唱した慢性連日性頭痛のなかの変容片頭痛(transformed migraine)を参考に形成された。慢性片頭痛患者が呈する緊張型頭痛様の頭痛は、しばしばトリプタンによって改善することから、通常の緊張型頭痛とは異なり、片頭痛が変容したものと考えられている。そのような連日性の頭痛と重畳する片頭痛の臨床的特徴との相違点は表2のようにまとめられる。また、しばしば慢性片頭痛患者は急性期頭痛治療薬を多用しており、一部は『国際頭痛分類第2版付録診断基準(2006)』で定められた乱用状態にある。

慢性片頭痛を診断するには、薬物乱用頭痛を除外することが求められている。

慢性片頭痛の患者の有病率は約1~2%ではないかと推定されている。慢性片頭痛は、発作性片頭痛(その大多数は前兆のない片頭痛)を呈していたものが、しだいに頭痛頻度が増えるとともに、頭痛の性質が変化し、かつ悪心や光過敏などの随伴症状の頻度が減少する形で発生する。1年間の片頭痛の病状変化に関しては、不変が83.29%を占め、9.85%は部分寛解を示し、3.26%は完全寛解を示す。しかし、2.97%の患者は頭痛発作頻度が高くなり病気による障害度も上昇する<sup>3)</sup>。そのような患者が慢性片頭痛になっていくと考えられている。

## 片頭痛慢性化の要因

### 1. 先天的要因

- ① 家族歴……母親に慢性連日性頭痛があると子の発症リスクが上昇することが知られている。
- ② 出生前曝露……胎児期における母親の飲酒と喫煙がリスクとなる。

表 1 慢性片頭痛の診断基準(『国際頭痛分類第2版付録診断基準』)

A. 頭痛(緊張型または片頭痛あるいはその両方)が月に15日以上頻度で3か月以上続く
B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者に起こった頭痛
C. 少なくとも3か月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が月に8日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある
1. 以下のa~dのうちのすくなくとも2つを満たす
(a) 片側性
(b) 拍動性
(c) 痛みの程度は中程度または重度
(d) 日常的な動作(歩行や階段昇降など)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
そして、以下のaまたはbのすくなくとも1つ
(a) 悪心または嘔吐(あるいはその両方)
(b) 光過敏および音過敏
2. 上記C1の頭痛発作に進展することが推定される場合に、トリプタンまたはエルゴタミン製剤による治療により頭痛が軽減する
D. 薬物乱用が存在せず、かつ、他の疾患によらない

表 2 慢性片頭痛患者では頭痛の性状が変化している

特徴	連日性(%) (n=150)	重畳する発作(%) (n=56)
拍動性	45	75
片側性	49	63
体動による増悪	51	86
頭痛強度		
軽度	6	0
中等度	44	0
重度	50	100
悪心	43	91
嘔吐	14	48
光過敏	59	80
音過敏	51	75
前兆	—	24
	非片頭痛性 (緊張型頭痛様)	片頭痛性

## 2. 頭痛の病状

① ベースラインにおける頭痛を認める日数……Scherら<sup>4)</sup>の疫学研究によって、頭痛を認める日数が多いと慢性化しやすいことが明らかにされている(図1)。

### 3. 共存症

① 肥満……慢性連日性頭痛(慢性片頭痛を含む)の発生は、BMIが25~29では正常体重者と比較すると3倍、30以上では5倍リスクが高くなる<sup>5)</sup>。したがって、片頭痛患者に肥満を認めた場合には、生活指導などによって適切な体重に是正することが推奨される。

② いびきと睡眠時無呼吸……睡眠時無呼吸は

片頭痛慢性化の危険因子であると同時に、血中CO<sub>2</sub>蓄積に伴う脳圧亢進が頭痛の増悪因子になるため、専門医に紹介して治療介入をすべきであろう。

③ 精神疾患やストレスの多い生活……うつや不安などの気分障害と慢性片頭痛の関連が指摘されている。大きなライフイベント(引っ越し・失業など)も片頭痛慢性化の引き金になる。

### ④ 顎関節症

## 4. 外的因子

① 過剰な鎮痛薬使用……わが国で問題になることはまずないと思われるが、オピオイドとバルビツール酸の使用は片頭痛慢性化のリスクになることが知られている。トリプタンとNSAIDsは、月に10日以上頭痛を認める患者に投与した場合には慢性化に寄与する。しかし、より頭痛頻度が低い場合にはNSAIDsは頭痛の慢性化に対して保護的に作用するという疫学データがある<sup>6)</sup>。

② カフェイン摂取

③ 頭部外傷

## ● 片頭痛慢性化のメカニズム

片頭痛慢性化の詳細なメカニズムは不明である。しかし、頭痛頻度が上昇していることは疼痛発生閾値の低下が起こっていることを示し、緊張型頭痛様の頭痛が生じていることは疼痛発生閾値が低下した受容野の範囲が頭頸部筋膜へも拡大し

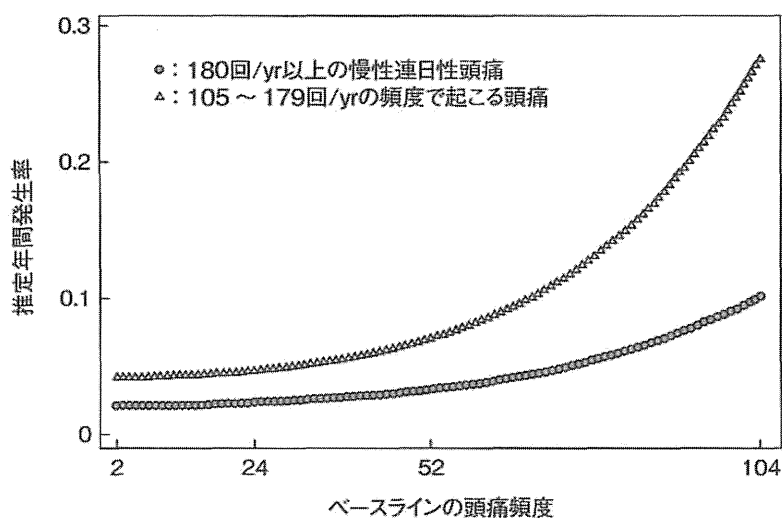


図 1 慢性連日性頭痛の発生とベースラインの頭痛頻度の関係<sup>4)</sup>

ていることを示唆している。このような状況は、中枢性感作が成立しているために起こっていると考えられている。これを支持するように、慢性片頭痛患者では中枢性感作を反映する皮膚アロディニア (cutaneous allodynia) を呈する頻度が高いことも実証されている<sup>6)</sup>。片頭痛発生の原因が、三叉神経終末近傍の神経原性炎症に伴う末梢における侵害刺激にあるのか、あるいは純粋に中枢性なのかについてはいまだ結論が出ていない。中枢性感作が末梢性感作に引き続いて生じることもあるため、中枢性感作の根本的な原因は末梢性、中枢性いずれの可能性も考えられる。ここでは、疼痛のプロセッシングの異常と中枢神経系における器質的変化の2点に絞って解説する。なお、うつや不安などの気分障害の辺縁系を介した症状修飾も慢性片頭痛の病態に関与している可能性があるが、ここでは誌面の制限があり、詳細は割愛する。

### 1. 疼痛のプロセッシングの異常

片頭痛患者では、疼痛のプロセッシングが健常人と異なることが機能画像の解析結果から明らかになっている。熱疼痛刺激を受けると下行性疼痛抑制系に属する楔状核 (N. cuneiformis) の活性化が生じるが、発作間欠期の片頭痛患者では健常人と比較して活性化の程度が有意に低いことが示されている。すなわち、片頭痛患者は発作間欠期においても下行性疼痛抑制系の作用が減弱していると考えられる<sup>7)</sup>。

Resting-state functional MRI (fMRI) は、安静

時に観察される低頻度自発的変動 (low-frequency spontaneous fluctuations) の脳内の複数の部位間における相関性を解析することで、それらの脳内部位の機能的結合の有無を明らかにする新規の研究手法である。この手法を用いて、下行性疼痛調節を行っている中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray: PAG) と脳各部位の機能的結合性が片頭痛患者で検討されているが、腹外側前頭前皮質、縁上回、前部島皮質など侵害受容や体性感覚プロセッシングと関連の深い部位との結合性が健常人に比較して強いことが明らかとなった<sup>8)</sup>。しかも、頭痛発作頻度とこれらの部位との結合性には正の相関が認められた。一方で、前部帯状回や扁桃体などとは、頭痛頻度が上昇するにつれて機能的結合性が低下していた。このような結合性の変化が片頭痛発作の結果として起こっているのか、あるいはそのような変化が片頭痛発作頻度上昇の原因になっているのかは不明である。

しかし、高頻度に発作を認める片頭痛患者では痛覚に関連した中枢神経系内のネットワークは健常人とは異なっているようである。また、鼻腔内アンモニア投与による三叉神経侵害刺激を連日加えると、健常人では前頭前皮質と前部帯状回の活性化がしだいに上昇していたが、片頭痛患者では逆に低下を示した<sup>9)</sup>。前述のように、頭痛発作頻度が高いことは片頭痛慢性化の重要な危険因子である。発作頻度に応じて痛覚処理に関与する脳部位の結合性が変化したり、慢性的な侵害刺激に対

表 3 片頭痛患者における高磁場MRIを用いたvoxel-based morphometry所見

報告者(報告年)	所見
Rocca ら(2006)	前頭葉・側頭葉の灰白質密度低下, 中脳水道中心灰白質で灰白質密度上昇(MA>MO)
Schmidt-Wickle ら(2008)	帯状皮質の灰白質密度低下
Valfrè ら(2008)	右上側頭回・下前頭回・左前中心回で灰白質密度低下
Kim ら(2008)	島皮質・運動/前運動皮質・帯状皮質・右後頭頂皮質で灰白質密度低下, 病期と反比例
Schmitz ら(2008)	前頭葉・脳幹・小脳の各所で灰白質密度低下, 病期と発作頻度とは反比例

する脳内プロセシングが異常なパターンを示したりすることが、片頭痛慢性化に寄与している可能性がある。

## 2. 中枢神経系の器質的変化

Welch ら<sup>10)</sup>によって、慢性片頭痛の患者では赤核の鉄沈着が亢進しているという報告がなされ、中枢神経系における器質的変化の片頭痛慢性化における役割が注目されるようになった。その後の検討で、鉄沈着は基底核でも認められることが報告された<sup>11)</sup>。それと並行して、MRIのvoxel-based morphometry(VBM)を用いて、慢性片頭痛の脳各所の灰白質体積の異常がつぎつぎに明らかにされた<sup>12-16)</sup>(表3)。そのような器質的変化が頭痛慢性化の原因になっているのか、あるいは結果としてそのような変化が生じているのかはわかっていない。さらには、灰白質体積の変化がニューロンの細胞体やシナプスの変化を反映しているのか、グリア細胞の変化を示しているのか、あるいは浮腫などの細胞間隙の変化によるものであるのかということも明らかでなく、片頭痛の疾患性格上、これらを正確に判別するには脳画像技術の今後の発達を待つしかないと思われる。

大脳灰白質の形態的変化は、他の慢性疼痛疾患でも報告されている。変形性股関節症の疼痛は股関節置換術によってほぼ完全に消失することが知られており、慢性疼痛の原因が末梢からの痛覚入力によることが明確になっているモデルと考えられている。変形性股関節症患者のVBMの解析では、健常人に比較して前部帯状回・島皮質の灰白質容積の低下が認められたが、股関節置換後18~

20週で灰白質容積は正常化している<sup>17)</sup>。正常化のメカニズムの詳細は不明であるが、灰白質体積低下は単なる慢性疼痛の結果として起こりうる変化であると解釈できる。

一方、末梢性感覚神経の障害によって中枢神経系の器質的変化が生じうることを示した動物実験の報告は数多くある。Sugimoto ら<sup>18)</sup>により、ラットの坐骨神経の一側性慢性絞扼モデルで腰髄レベルの脊髄後角浅層のニューロンに核濃縮やクロマチン濃染といった細胞変性を示す形態的変化が報告されたのが初期のものである。その後、同様のモデルでTUNEL染色を用いた解析によって、細胞死の機序がNMDA型グルタミン酸受容体活性化を介したアポトーシスであることが明らかとなった<sup>19)</sup>。Scholz ら<sup>20)</sup>は、ラットで坐骨神経の結紮+切断モデル、慢性絞扼モデル、脊髄神経結紮モデルを作製し、いずれのモデルにおいても脊髄後角浅層にTUNEL陽性ニューロンの存在を確認している。また、カスパーゼ阻害薬z-VADによってアポトーシスのみならず本モデルで起こるアロディニアの発生も抑制されたため、アポトーシス誘導はアロディニア発生の上流に位置することも示された。さらに、アポトーシスを起こすニューロンはGABA陽性の抑制性ニューロンであり、アロディニアは抑制性ニューロンの機能喪失の結果として引き起こされていると考察されている。

末梢神経損傷モデルが引き起こす中枢性器質的変化はこれらの報告に示されたような感覚神経の二次ニューロンにとどまらず、脳幹や大脳皮質に



も及ぶことが報告されている。

Leong ら<sup>21)</sup>は、脊髄神経結紮モデルで吻側延髄腹内側部のセロトニン作動性ニューロンが変性することを明らかにしているが、変性するニューロンは脊髄後角に対して痛覚抑制性線維を送る、いわゆる OFF ニューロンであり、これらの変性が痛覚過敏の発生に寄与していると報告している。さらに、マウスの坐骨神経の結紮+切断モデルでは、大脳の眼窩前頭部皮質でカスパーゼ8と12の mRNA レベルの上昇や辺縁系皮質におけるグリア細胞にカスパーゼやサイトカインの誘導・分泌促進が報告されている<sup>22)</sup>。

以上をまとめると、齧歯類の神経障害性疼痛モデルにおいて中枢神経系のニューロン変性やグリア細胞の活性化が起こることは数多くの研究によって支持されており、一部の報告では、それらの変化が抑制ニューロンの機能喪失などの機序により疼痛の発生に直接関与することも示されていることがわかる。

## 慢性片頭痛の治療

慢性片頭痛の治療の柱は、①薬物療法、②片頭痛慢性化の増悪因子の是正、③認知行動療法などの非薬物療法の併用、の3つである<sup>23)</sup>。もし、薬物乱用状態があれば、乱用薬物を中止して頭痛が改善するかどうかを見極める必要がある。

### 1. 薬物療法

片頭痛予防薬を使用する。その目的は、頭痛重症度の改善と急性期頭痛薬使用量を必要最低限に抑えることである。

① **バルプロ酸**……慢性片頭痛症例を含めた慢性連日性頭痛に対してプラセボと比較した比較試験で有効性が確認されている。わが国で保険適応を取得していることもあり、まず用いるべき予防薬と思われる。眠気、肝機能障害、高アンモニア血症、体重増加などが比較的良好に認められる副作用である。催奇形性の観点から、妊娠可能年齢の女性患者には慎重に使用する必要がある。

② **トピラマート**……抗てんかん薬として使用されており、Na チャネル、Ca チャネルをブロックし、さらには AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗作用もある多機能薬である。複数のプラセボと

比較したランダム化臨床試験で慢性片頭痛に有効性が確立している薬剤であるため本来第一選択薬と考えられるが、わが国では片頭痛に対して保険適応を取得していない。めまいや使用初期に異常感覚を認めることがあり、副作用のために継続が困難な症例がある。海外では慢性片頭痛に対する効果は 100 mg で認められているが、もし使用するとすれば 25 mg あるいは 50 mg の少量から開始すべきである。

③ **A型ボツリヌス毒素**(botulinum neurotoxin type A : BoNT-A)……BoNT-A は以前より片頭痛に効くのではないかと考えられており、まず発作性片頭痛の予防効果が検討されたが、良好な結果は得られなかった。慢性片頭痛を含めた慢性連日性頭痛患者のなかで、とくに頭痛頻度の高い患者に有効との結果が出たために、慢性片頭痛患者のみを対象にした国際的な第Ⅲ相臨床研究(PRE-EMPT1 および 2)が行われ、プラセボに対して有意な治療効果が確認された<sup>24,25)</sup>。投与方法としては合計 155 単位を頭頸部の数カ所に分けて注射されている。PREEMPT1 および 2 の結果を受けてアメリカとイギリスなどでは保険適応が承認されたが、わが国では片頭痛に対しては使用できない。

### 2. 非薬物療法

海外では、後頭神経刺激術の有効性が報告されている<sup>26)</sup>。また、経験的ではあるが鍼治療もときに有効である。

## 文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : *Cephalalgia*, **24**(Suppl. 1) : 9-160, 2004.
- 2) Silberstein, S. D. et al. : *Neurology*, **47** : 871-875, 1996.
- 3) Lyngberg, A. C. et al. : *Neurology*, **65** : 580-585, 2005.
- 4) Scher, A. I. et al. : *Pain*, **106** : 81-89, 2003.
- 5) Bigal, M. E. and Lipton, R. B. : *Neurology*, **67** : 252-257, 2006.
- 6) Bigal, M. E. and Lipton, R. B. : *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **11** : 139-148, 2011.
- 7) Moulton, E. A. et al. : *PLoS ONE*, **3** : e3799, 2008.
- 8) Mainero, C. et al. : *Ann. Neurol.*, **70** : 838-845, 2011.
- 9) Aderjan, D. et al. : *Pain*, **151** : 97-103, 2010.
- 10) Welch, K. M. et al. : *Headache*, **41** : 629-637, 2001.
- 11) Kruit, M. C. et al. : *Cephalalgia*, **29** : 351-359, 2009.
- 12) Rocca, M. A. et al. : *Stroke*, **37** : 1765-1770, 2006.
- 13) Schmidt-Wilcke, T. et al. : *Cephalalgia*, **28** : 1-4, 2008.

- 14) Valfrè, W. et al.: *Headache*, **48** : 109-117, 2008.
- 15) Kim, J. H. et al.: *Cephalalgia*, **28** : 598-604, 2008.
- 16) Schmitz, N. et al.: *Headache*, **48** : 1044-1055, 2008.
- 17) Rodriguez-Raecke, R. et al.: *J. Neurosci.*, **29** : 13746-13750, 2009.
- 18) Sugimoto, T. et al.: *Pain*, **42** : 205-213, 1990.
- 19) Whiteside, G. T. and Munglani, R.: *J. Neurosci. Res.*, **64** : 168-173, 2001.
- 20) Scholz, J. et al.: *J. Neurosci.*, **25** : 7317-7323, 2005.
- 21) Leong, M. L. et al.: *J. Neurosci.*, **31** : 17028-17039, 2011.
- 22) Fuccio, C. et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, **603** : 42-49, 2009.
- 23) Diener, H. C. et al.: *Nat. Rev. Neurol.*, **8** : 162-171, 2011.
- 24) Aurora, S. K. et al.: *Cephalalgia*, **30** : 793-803, 2010.
- 25) Diener, H. C. et al.: *Cephalalgia*, **30** : 804-814, 2010.
- 26) Serra, G. and Marchioretto, F.: *Pain Physic.*, **15** : 245-253, 2012.

\* \* \*

Case3

## 頭痛へのアプローチ

# 神経内科「頭痛専門診」における鍼灸活用

## —頭痛に対する強力な診療ツールとしての鍼灸—

慶應義塾大学医学部神経内科  
非常勤講師  
鳥海春樹

## Profile

1971年、東京生まれ。1997年、日本鍼灸理療専門学校本科卒業。2002年、鳥海鍼灸院開業。2005年、東京理科大学理学部Ⅱ化学科卒業。2008年、慶應義塾大学大学院医学研究科修士課程修了。2011年、慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士）。2011年、慶應義塾大学医学部ノバルティスファーマ脳血管障害予防医学講座特任助教。2012年、慶應義塾大学医学部神経内科非常勤講師・慶應 SFC 研究所上席所員、現在に至る。

## はじめに

開業している先生方はよくご存じだと思いますが、頭痛には鍼が非常によく効きます。肩凝り・腰痛で受診されている患者さん方が「おまけ、のように「実は最近、頭痛が起きなくなりました」とおっしゃって、「なんだ、頭痛持ちだったのか」と気づくなんてことも多々あります。つまり頭痛は、鍼灸院の診療のなかでは「脇役、的な扱いと」言えるかもしれません。人口の10%も存在すると言われる頭痛患者ですが、国際頭痛分類第2版（ICHD-Ⅱ）に従いますと、実態は「稀発性」頭痛の方がほとんどです<sup>1)</sup>。多くの頭痛患者さんは病院を受診することはなく、市販薬を買ったり、かかりつけの鍼灸院で肩凝り・腰痛治療のオプションとして、一緒くたに治してもらっているわけです。

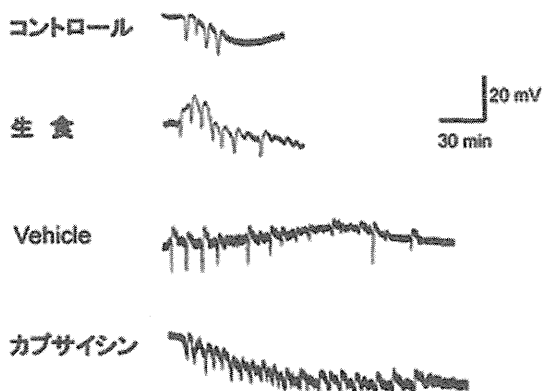
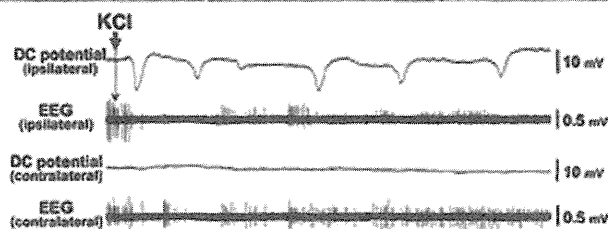
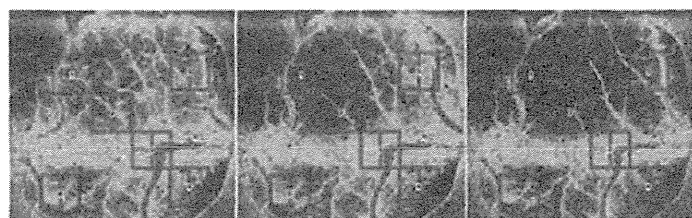
しかしながら、頭痛、特に片頭痛が重症化すると、現在でも良い薬剤はありません。特効薬と言われるトリプタン製剤についてもノンレスポonderが多数存在し、副作用から服用できない患者さんも多数おります<sup>2)</sup>。本稿では、慶應義塾大学

病院「神経内科特別外来」として開設している鍼灸外来に紹介される、こういった難治性頭痛の患者さんの治療について紹介します。

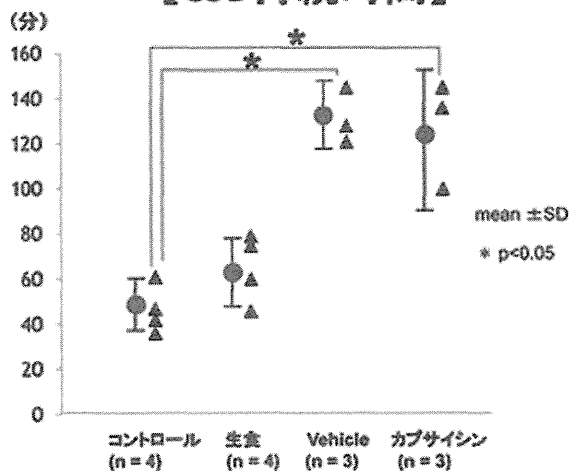
## 片頭痛について

片頭痛の病態は未だ不明な点が多く残っておりますが、発作は、前兆（Aura）を伴うものと伴わないものが知られます<sup>1)</sup>。前兆とは、「閃輝暗点」として知られる視覚前兆が一番多いですが、臭覚前兆や味覚前兆、頭部顔面部の知覚前兆（Allodynia）の場合もあります。これは、大脳皮質に起こる「大脳皮質拡延性抑制（Cortical Spreading Depression：CSD）」という現象で<sup>3)</sup>、これが発作の引き金になり、軟膜血管や硬膜血管の作動性異常と知覚過敏といった片頭痛発作のイベントが引き起こされるとされています。そして、未だ議論のあるところですが、前兆を伴わない片頭痛に関しても、前兆として知覚されない皮質領域に、やはりこのCSDが起こっている可能性が示唆されています。つまり、CSD発生を抑制できれば、片頭痛発作は起きない可能性が強いので

## 【DC電位の波形変化】



## 【CSD持続時間】



## 【CSD発生回数】

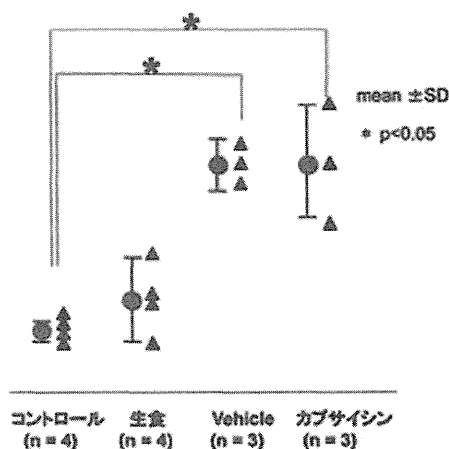


図 1

す。

ここで、筆者たちはCSD発生にどのような要因が絡んでくるかの検討を行ったところ、三叉神経系の過敏 (hyper sensitivity) を誘導するような刺激が加わると、CSD発生閾値が低下しCSD発生時間遷延と頻度増加が見られることを見出しました(図1)。特に汎用的な疼痛レセプターであるTRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) を介した刺激が、これを強力に誘導することが分かりました。TRPV1というのは、カプサイシンレセプターとして知られるもので、組織の

pHや温度、牽引刺激、いろいろなものに反応して開くチャンネルです。筆者たちは、三叉神経支配領域(頭頸部)に形成された`コリ(圧痛点≡トリガーポイント)、を感知するレセプターとして、このTRPV1は有力候補と考えています。

つまり、難治性の片頭痛患者さんに対する治療の大方針は、三叉神経領域に形成された`コリ(圧痛点≡トリガーポイント)、をおとなしくすることが眼目となります。このため、治療の流れとしては、頭頸部から脊柱沿いの`悪いコリ、を検出し、その重要度を判別して、`最も悪いコリ、を

	施行前	1か月後	2か月後	3か月後
頭痛日数 Mean±SD; n = 21	5.6±2.2日	4.1±2.4日	3.0±2.4日	1.7±2.3日
頭痛重症度 10段階VAS Visual Analog Scale	8.1±1.6	5.5±2.5	4.2±2.9	2.3±2.4

表 1

おとなしくさせる鍼を打ちます。

### 難治性頭痛に対する鍼治療の効果

当鍼外来には、3か月以上の薬物治療によって改善が見られない頭痛患者さんが、神経内科頭痛専門医の診断のもと送られてきます。上記の治療方針に従って行った結果が(表1)ですが、おおよそ劇的な効果を見せます。薬剤に反応性が悪くなり、薬量も増えて乱用気味になった患者さんの薬量が減り、発作頻度と重症度がそろってきれいに低下します。鍼治療は一般診療と併用する形で行っていますので、頭痛専門診を受診してお薬を飲みつつ、鍼治療を受けます。以下に個別の症例を挙げてみます。

### 症例

#### 症例 1

慢性緊張型頭痛・片頭痛

**初診時症状:** 48歳男性。20回/月ほどの緊張型頭痛、1回/月ほどの視覚前兆のある片頭痛発作がある。

多忙な時期には、決まって側頸部が引きつってきて、やがて締め付けられるような頭痛が起こる。夜間に後頸部の痛みで目が覚めることも多く、そういう時は睡眠導入剤を服用。日常、当院処方予防薬服用。

**既往歴:** 32歳、頸椎捻挫(追突事故)。41歳、急性胆嚢炎。

**初診時所見:**

#### ●体幹部

- ・肩甲間部平坦・胸椎後湾消失(ストレート胸椎)
- ・C7棘突起近傍に圧痛硬結→側頸部に放散痛
- ・Th9棘突起近傍に圧痛硬結→右肩井辺りに放散痛
- ・両棘下筋圧痛硬結→左腕、右耳に放散痛

#### ●頭頸部

- ・C2横突起・棘突起圧痛顕著
- ・亜門浅部(右後頭直筋)圧痛硬結と亜門全体のむくみ
- ・左斜角筋緊張・頸椎横突起付着部圧痛
- ・左後頭骨縫合に沿った頭皮にへこみと圧痛

#### ●四肢

- ・腕橈骨筋緊張と圧痛硬結、臑部むくみ

#### 処置:

- ・腕橈骨筋臑部への響かせる置鍼(1番)
- ・肩甲間部への置鍼(02番)
- ・C7、Th9棘突起近傍の圧痛硬結に響かせ、置鍼(3番)
- ・両棘下筋圧痛硬結へ局所収縮をさせる刺鍼と置鍼(3番)
- ・C2横突起・棘突起に沿わせて椎体まで届くように置鍼(3番)
- ・亜門浅部(右大後頭直筋)圧痛硬結へ置鍼(3番)
- ・頭皮へこみに横刺(3番)。

**経過:** 初治療後、6日ほど薬剤を使用せずに済んだ。これはここ2年間なかったということ。その後、徐々に慢性頭痛の状態に戻る。

この患者には、2週に1度の治療を継続した。

まず夜間痛が消失し、睡眠の質の向上が見られた(解説①)。その後、頭痛の発生元が側頸部から後頸部に移動し、このころから徐々に治療後の無痛期間が延長(解説②)した。3か月後(6回治療時)にはほぼ2週間無痛の状態で来院。その後2か月(3回)治療を継続し、終了。

## 症例2

頻発反復性緊張型頭痛・片頭痛

**初診時症状:** 57歳女性。12~13回/月ほどの緊張型頭痛、5~8回/月ほどの前兆のない片頭痛発作がある。

少女時代からの片頭痛持ちであったが、閉経前後から症状がきつくなり、頻度も増した。背中から後頭部にかけて常に引きつった感じがして、よく寝違える。緊張型頭痛の症状が収まった谷間に片頭痛発作が起こることが多く、発作時は頻繁に嘔吐する。トリプタン製剤は効果を見せるが、緊張型頭痛の症状は顕著になる気がして、あえて飲みたくない時もある。予防薬は数種類を処方されたが効果なし。

**初診時所見:**

### ●体幹部

- ・頸椎前湾消失(ストレートネック)。
- ・肩甲間部平坦・胸椎後湾消失(ストレート胸椎)
- ・C7棘突起近傍に圧痛硬結
- ・Th7棘突起近傍に圧痛硬結
- ・L2棘突起近傍に圧痛硬結
- ・両棘下筋圧痛硬結
- ・臍直際(両側)に圧痛硬結。

### ●頭頸部

- ・C2横突起・棘突起圧痛顕著
- ・啞門深部(左後頭直筋)圧痛硬結と啞門全体のむくみ
- ・左斜角筋緊張・頸椎横突起付着部圧痛
- ・頭頂骨上の頭皮へこみと圧痛

### ●四肢

- ・腕橈骨筋緊張と圧痛硬結・腱部むくみ
- ・脛骨縁圧痛・下腿むくみ

**処置:**

- ・腕橈骨筋腱部への響かせる置鍼(1番)
- ・下腿内果上際脛骨縁圧痛に置鍼(1番)
- ・肩甲間部への置鍼(02番)
- ・C7、Th7、L2棘突起近傍の圧痛硬結に響かせ、置鍼(3番)
- ・両棘下筋圧痛硬結へ局所収縮をさせる刺鍼と置鍼(3番)
- ・C2横突起・棘突起に沿わせて椎体まで届くように置鍼(1番)
- ・啞門深部(左小後頭直筋)圧痛硬結へ置鍼(1番)
- ・頭皮へこみに横刺(1番)

**治療経過:** 初治療後2日ほど全く無痛の日があったが、3日目に非常に強い片頭痛発作あり。心配のあまり電話をして来た。鍼をすると症状にメリハリが付く(解説③)と説明し、2週に1度の治療を継続した。

2か月後(3回治療時)、睡眠の質の向上が実感できるようになり、頭痛頻度が減少。この頃から、片頭痛発作の重症度も低下した(発作が起きても大したことではなくなる)。

4か月後(8回治療時)に、4週間片頭痛発作なしの状態で来院。その後2か月(4回)治療を継続し、終了。

## 症例3

慢性緊張型頭痛・片頭痛

**初診時症状:** 53歳男性、オーストリア人。ほぼ毎日の緊張型頭痛とひどい肩凝り、10回/月の片頭痛がある。

半年ほど前急に発症して当科受診、脳血管障害疑いで入院検査したが診断が付かず、頭痛専門診で片頭痛と診断される。視覚前兆はない。天気が悪くなると発作が起こる。飛行機に乗っても同様

(解説④)。右目の奥に錐が刺さるように痛い。こうなると、後頭部から側頭部まで痛みが湧き上がるようになると訴え。予防薬は数種類を処方されるが効果なし。

#### 初診時所見：

##### ●頭頸部

- ・ C2 横突起・棘突起圧痛顕著
- ・ 啞門深部（後頭直筋）圧痛硬結顕著
- ・ 右後頭骨縫合に沿った頭皮へこみと圧痛

#### 処置：

- ・ C7 棘突起近傍の圧痛硬結に響かせ置鍼（5 番）
- ・ C2 横突起・棘突起に沿わせて椎体まで届くように置鍼（5 番）
- ・ 啞門深部（後頭直筋）への局所収縮をさせる刺鍼と置鍼（5 番）
- ・ 右後頭骨頭皮へこみに横刺（5 番）

経過：初治療後、2 日ほど重だるかったが、片頭痛は全く起きなくなった。2 週間後に来院し、「信じられない」と興奮気味。肩凝りは変わらない気がするが、緊張型頭痛も「何となく楽」と。目の奥の刺痛は最初の治療後ほぼ消失。

治療 2 回後に海外出張があったが、飛行機でも増悪なし。2 週間に 1 度の治療を 3 か月（6 回）継続して終了。

### 症状の解説

#### ①睡眠の質の向上が見られた

これはご存じの通り、片頭痛に限らず鍼灸治療が上手くいった時の一般的な反応です。おそらく鍼灸治療の本質は、患者さんを「上手に寝かせる」ことで、どんな疾病に対する治療効果も、その疾病が睡眠障害を誘起するような反応経路を遮断する、あるいは睡眠に関与する中枢の賦活を介して、治癒機転を動かしていることが示唆されます。片頭痛の病態は、発作の発生機序から考えても、情動系から投射する大脳皮質の活動性修飾が

重要と考えられますので、睡眠改善による情動系の調節機序が、片頭痛に対する鍼灸治療の本質と考えております。

②頭痛の発生元が側頭部から後頭部に移動し、この頃から徐々に治療後の無痛期間が延長

これも、よくある「右肩凝りが治ったら、左が凝るようになりました」と同じと考えます。つまり、普段は一番ひどい凝りだけが感覚に上っています。それが落ち着くと他が「目立って」来るわけです。悪いところが「移った」わけではなく、二番手が目立つだけです。二番手は、当然一番手だった悪い凝りよりも頭痛発生に及ぼす力価は弱いので、症状緩解と凝りのレベル降下は相関いたします。

③鍼をすると症状にメリハリが付く

これは面白い現象で、特に緊張型頭痛と片頭痛の共存するような、いわば重症の頭痛患者さんではよく見られるものです。予想されるのは、頭頸部の異常な筋緊張が解除されると、それまで、いつも働かされていた中枢の下降性調節系（疼痛緩和系）が一時的に休憩しているのではなかろうかということです。そのため、機序の異なる片頭痛発作が同時に起こった時は、今までより感度が上がっているように感じるのかもしれませんが。これについては、現在、睡眠モデルと片頭痛の病態機序との関係を検討中です。

④天気が悪くなると発作起こる。飛行機に乗っても同様

これは、片頭痛持ちの患者さんがよく言うことです。ご存じかと思いますが、内耳の気圧センサーの過敏が、片頭痛発作の引き金を引く現象です。頭蓋内の知覚系は、皆中枢が関連を持っておりますので、「過敏：hypersensitivity」のようなものが相互に波及しやすいものと考えられま

す。例えば、片頭痛の病態に最も関与が疑われているのは三叉神経ですが、片頭痛発作によって三叉神経系の過敏が引き起こされ、こうなると三叉神経系への入力が増強され、今度は片頭痛発作の引き金役になります<sup>4)</sup>。

つまり、片頭痛に鍼灸が効く機序は、過敏になった三叉神経支配領域にある「トリガーポイント」(圧痛点≡トリガーポイント)を緩解させることで、三叉神経の過敏性を減弱させ、発作の引き金役としての三叉神経のhypersensitivityを弱めているのだと考えられます。こういう機序を上手に回せる治療が、上手な鍼灸治療ということになるのだと思います<sup>5)</sup>。

## おわりに

片頭痛の患者さんは、一般的に知的な美人が多いと言われます(慶應神経内科鈴木則宏教授談)。非常に神経が細やかで、きちっとした性格の方が多いうことが、頭痛の専門医に共通する片頭痛患者のイメージのようです。鍼灸治療を前提に診察する場合、「頭痛の発生元」となる「トリガーポイント」の検索と、主訴として上がってくる「頭痛の領域」の追跡が重要ですが、感覚が鋭敏できちっとした性格の患者さん方は、本当に詳細に、自分の頭痛発作の“発生元”とその変化を把握しておられます。

問診でしっかりこれらの状態変化を聞き取って治療に反映することで、鍼灸は、本当に強力な診療ツールとしての姿を現します。片頭痛患者さんと頭痛専門医は、その効果に驚いてくれます。しかしながら一言いわせていただけるなら、一番日常的にびっくりしているのは、鍼灸で飯を食べている、我々鍼灸師なのです。

疾病に治療的に介入するために、経口薬剤以外の手があること。この厳然たる事実を各科の診療で認識し、診療ツールとして鍼灸を活用し、検討

する機運が生まれた時、大げさではなく現代医療は大きな進歩を遂げると思います。

## ●参考文献

- 1) 国際頭痛分類第二版 (ICDH-II)
- 2) Migraine: advances in the pathophysiology and treatment. Shimizu T, Shibata M, Suzuki N. Rinsho Shinkeigaku. 2011;51 (2) :103-9. Review.
- 3) depression and migraine. Lauritzen M. Pathol Biol (Paris) . 1992;40 (4) :332-7. Review.
- 4) 「TRPV1受容体を介した三叉神経の侵害刺激がCSD発生に及ぼす影響」日本頭痛学会誌(喜多村賞受賞寄稿) 第39巻3号
- 5) 鳥海春樹「神経疾患に対する鍼灸—Acupuncture—活用の現状」『Annual Review 神経』中外医学社、2013年 (in press)



# 鍼灸クリニカルレポート

総合医療に向けて医科大学からの発信

第16回

薬物乱用頭痛 (MOH) に対する鍼治療

埼玉医科大学東洋医学センター 菊池友和・山口 智

## 1. はじめに

頭痛は、これまで経験したことがない人がいないくらいありふれた症状である。その分類には国際頭痛学会の国際頭痛分類第Ⅱ版<sup>1)2)</sup>が用いられており(本稿第14回参照)、多くの研究者や臨床家に用いられている。頭痛を大きく分類するとクモ膜下出血など脳に器質的な疾患が存在する二次性頭痛と片頭痛や緊張型頭痛のように、器質的な疾患の存在しない一次性頭痛に分けて診療が行われている。

薬物乱用頭痛 (Medication Overuse Headache: MOH) は薬物の過剰摂取という原因のため二次性頭痛に分類されているが、実際は一次性頭痛が基礎にあり、特に片頭痛と合併して現れる临床上極めて重要な頭痛のタイプである。実際、慢性緊張型頭痛や片頭痛と診断されているなかにも、MOHが見逃されていると考えられる患者は少なくないことも報告されている。本邦における一次性頭痛の頻度は、Sakai & Igarashiの報告<sup>3)</sup>によると、15歳以上の有病率は片頭痛8.4%であり、日常生活に及ぼす影響は「いつも寝込む」が4%、「時々寝込む」が30%、「寝込まないが支障あり」が40%と、全体の74%が日常生活に支障をきたしている。疑診例も含む緊張型頭痛の有病率は22.3% (反

復性緊張型頭痛20.6%、慢性緊張型頭痛1.6%)で、「いつも寝込む」が0.5%、「時々寝込む」が4.7%、「寝込まないが支障あり」が24%と、29.2%が日常生活に支障をきたしており、片頭痛に比べ影響が少ないとされている。しかし、緊張型頭痛のうち慢性緊張型頭痛に関しては40.5%が日常生活に支障をきたしている。こうした一次性頭痛のなかで、QOLに影響を及ぼすほどの痛みを抱える頭痛患者はMOH予備軍と考えられ、特に緊張型頭痛では非薬物療法が推奨されている。こうした措置はMOHへの移行が懸念されていることである。

近年、頭痛診療において、臨床的に特に問題となっており、注目を集めているのもこのMOHである。MOHは2004年のThe Lancet Neurology<sup>5)</sup>において、世界的に深刻さを増す問題として取り上げられている。そのなかで、ヨーロッパ、北米、アジアでは一般人口の4%が片頭痛などの痛みに対して鎮痛薬を過剰摂取しているとみられている。このうち1%がMOHの状態であると述べられており、患者のQOLや医療経済の観点からみても危険な状態であることが警告されている。さらに、市販薬が簡単に手に入る状況で病識のある患者が、適正な服用で効果が得られるのであればよいが、合剤や特にカ

フェインを含んだものはMOHになりやすいため注意が必要である。こうしたMOHは、主として片頭痛患者が急性期治療薬を頻回に服用することにより陥る状況であるが、患者は薬物乱用により頭痛が悪化しているという事実を知らずに市販薬を連用していることも多く、また医師から漫然と急性期治療薬を処方されていることもある。

MOHの患者は片頭痛などの激しい痛みのため、あるいは鎮痛薬を早めに服用しないと薬が効かないという経験のため、痛みそのものよりも痛みに対する不安から連日鎮痛薬を服用している。その対処行動の理解と行動変容への援助のためには、薬物療法以外の治療に対する期待が大きいため、そこで本稿ではMOHが含まれている「物質またはその離脱による頭痛の分類」とMOHの現状、さらに当センターにおける鍼治療方針と方法について概説する。また、MOHと診断され、2回の離脱に成功するも2回とも1年以内に再発し、薬物療法に鍼治療を追加した結果、2年以上経過しても再発がなく良好な経過を得られた症例について報告する。

## 2. 物質またはその離脱による頭痛 (表1)

二次性頭痛において、MOHは「物質またはその離脱による頭痛」に含まれ、新規の頭痛が初発し、ある物質への曝露と時期的に一致する場合には、その頭痛はその物質による二次性頭痛としてコード化される。その頭痛が片頭痛、緊張型頭痛、または群発頭痛の特徴を有する場合もこれに該当する。また、以前から存在する一次性頭痛が、ある物質への曝露と時期的に一致して悪化する場合には2通りの可能性が存在するため、判定が必要である。このような患者の診断を既存の一次性頭痛のみとするか、ある

いは一次性頭痛と物質に起因する頭痛の両方と診断することも可能である。物質による頭痛の診断を追加する際の裏づけになる要素としては、物質への曝露と頭痛とが時期的によく一致していること、既存の頭痛の著しい悪化のあることや、その物質が一次性頭痛を惹起するか悪化させたという確実な証拠のあること、最終的には、物質の効果消失後に頭痛の改善または消失があることが挙げられる。

片頭痛患者は生理学的・心理学的に種々の内的・外的刺激に対して過剰反応を示すものであり、アルコール、食品、食品添加物、化学薬品や薬物の摂取および離脱はすべて、感受性の強い個人において片頭痛を誘発、または活性化することが報告されている。このことはしばしば事例的なデータや薬物の有害事象の報告に基づいており、片頭痛患者はMOHになりやすいことの裏づけとなっている。

薬物乱用頭痛の付録診断基準2004年の初版、2005年改訂版では「D. 乱用薬物の使用中止後、2カ月以内に頭痛が消失、又は以前のパターンに戻る」ことが要件となっている。

急性期治療薬の乱用と頭痛がある段階では診断が確定しない点が問題である。薬物乱用がある時点では「MOHの疑い」と診断し、中止により頭痛が改善してはじめてMOHと診断される。つまり、確定診断がなされた時点ではMOH自体は消失しているため、「MOHに罹患していた患者」は存在するが、「MOHに罹患している患者」は存在しない、という問題が発生した。この問題を回避したものが、2006年の付録診断基準(表2)で、薬物中止による確認を不要としたものである。MOHは過剰に使用された治療薬と感受性のある患者の間の相互作用であり、頭痛になりやすい患者において頭痛頓挫薬

表1 物質またはその離脱による頭痛 (Headache attributed to a substance or its withdrawal)

- 急性の物質使用または曝露による頭痛 (Headache induced by acute substance use or exposure)
  1. 1-酸化窒素(NO)供給体誘発頭痛 (Nitric oxide [NO] donor-induced headache)
    1. 1. 1 即時型一酸化窒素供与体誘発頭痛 (Immediate NO donor-induced headache)
    1. 1. 2 遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛 (Delayed NO donor-headache)
- ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛 (Phosphodiesterase [PDE] inhibitor induced headache)
- 一酸化炭素誘発頭痛 (Carbon monoxide-induced headache)
- アルコール誘発頭痛 (Alcohol-induced headache)
  1. 即時型アルコール誘発頭痛 (Immediate alcohol-induced headache)
  2. 遅延型アルコール誘発頭痛 (Delayed alcohol-induced headache)
- 食品の成分および添加物誘発頭痛 (Headache induced by food components and additives)
  1. グルタミン酸ナトリウム誘発頭痛 (Monosodium glutamate-induced headache)
- コカイン誘発頭痛 (Cocaine-induced headache)
- カンナビス誘発頭痛 (Cannabis-induced headache)
- ヒスタミン誘発頭痛 (Histamine-induced headache)
  1. 即時型ヒスタミン誘発頭痛 (Immediate histamine-induced headache)
  2. 遅延型ヒスタミン誘発頭痛 (Delayed histamine-induced headache)
- カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)誘発頭痛 (Calcitonin gene-related peptide [CGRP]-induced headache)
  1. 即時型CGRP誘発頭痛 (Immediate CGRP-induced headache)
  2. 遅延型CGRP誘発頭痛 (Delayed CGRP-induced headache)
- その他の適応症に使用される薬物による急性有害事象としての頭痛  
(Headache as an acute adverse event attributed to medication used for other indications)
- その他の急性の物質使用または曝露による頭痛  
(Headache induced by other acute substance use or exposure)
- 薬物乱用頭痛 (MOH) (Medication-overuse headache [MOH])
  1. エルゴタミン乱用頭痛 (Ergotamine-overuse headache)
  2. トリプタン乱用頭痛 (Triptan-overuse headache)
  3. 鎮痛薬乱用頭痛 (Analgesic-overuse headache)
  4. オピオイド乱用頭痛 (Opioid-overuse headache)
  5. 複合薬物乱用頭痛 (Combination medication-overuse headache)
  6. 急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛  
(Medication-overuse headache due to combination of acute medications)
  7. その他の薬物乱用頭痛 (Headache attributed to other medication overuse)
  8. 薬物乱用頭痛の疑い (Probable medication overuse headache)
- 慢性薬物使用による有害事象としての頭痛 (Headache as an adverse event attributed to chronic medication)
  1. 外因性ホルモン誘発頭痛 (Exogenous hormone-induced headache)
- 物質離脱による頭痛 (Headache attributed to substance withdrawal)
  1. カフェイン離脱頭痛 (Caffeine-withdrawal headache)
  2. オピオイド離脱頭痛 (Opioid-withdrawal headache)
  3. 急性期頭痛治療薬乱用中止後の反跳頭痛  
(Rebound headache after discontinuation of acute headache medication overuse)
  4. エストロゲン離脱頭痛 (Oestrogen-withdrawal headache)
  5. その他の物質の慢性使用からの離脱による頭痛  
(Headache attributed to withdrawal from chronic use of other substances)

(国際頭痛学会・頭痛分類委員会. 国際頭痛分類第2版 (ICHD- II). 日本頭痛学会誌 2004; 31: 1-180)

表2 薬物乱用頭痛の診断基準

- A. 頭痛は1カ月に15日以上存在する。
- B. サブフォーム (表1) で規定される1種類以上の急性期・対症の治療薬を3カ月を超えて定期的に乱用している。
  1. 3カ月以上の期間、定期的に1カ月に10日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している。
  2. 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上頻度で3カ月を超えて使用している。
- C. 頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している。

(竹島多賀夫, 他, 新国際分類普及委員会. 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 2007; 34: 192-193)

の乱用により頭痛を引き起こすことである。

一般に、乱用は1カ月間の治療日数によって定義され、最も重要なことは治療が頻繁かつ定期的に行われる場合ということであり、換言すれば毎週数日間行われるということである。例えば、診断基準が1カ月に10日以上の使用ということであるならば、毎週2～3日の治療日ということになる。何日間かまとめて治療し休薬期間が長い場合は、MOHを引き起こす可能性はかなり低い。しかし、特に頭痛専門外来以外の患者では、鎮痛薬乱用により反復性緊張型頭痛がしばしば慢性頭痛に移行することも報告されている。以前から存在する一次性頭痛を持つ患者において、薬物乱用中に新しいタイプの頭痛が出現したり、片頭痛や緊張型頭痛が著明に悪化した場合には、以前から存在する一次性頭痛の診断と「薬物乱用頭痛」の両方の診断を与えられるべきである。

さらにMOHは、同じ日のなかでさえも、片頭痛様の特徴から緊張型頭痛の特徴（すなわち新しいタイプの頭痛）へと特異なパターンの変化をしばしば示す。1カ月に15日以上起こる片頭痛様頭痛（慢性片頭痛の疑い）や1カ月に15日以上起こる片頭痛様頭痛と緊張型頭痛様頭痛が合併した状態（〔慢性〕片頭痛と〔慢性・頻発〕緊張型頭痛を合併した場合）の鑑別のポイントは、患者が急性期治療薬を乱用している間は予防薬にほとんど反応しないことであり、このことは臨床的に極めて重要である。

### 3. 薬物乱用頭痛の発症と病態（仮説）

MOHの発症には一般的に大きく2つのパターンに分類できる。1つは、片頭痛などの激的な痛みを抑えるために鎮痛薬の服用を続けると頭痛はかえって悪化してさらに鎮痛剤を摂取する

ことになり、ついには連日の薬物摂取と激しい頭痛に陥るパターン。もう1つは、片頭痛の合併疾患であるうつ病の悪化や日常のストレスの増大などに伴い、頭痛回数が増加することにより鎮痛薬の服薬回数が増えるパターンである。

MOHになると元来の頭痛とは症状が変化することから、診断が難しくなると言われている。そのメカニズムとしては、中枢のオピオイド受容体の欠陥による疼痛閾値の低下によるとの説<sup>6)</sup>や遺伝的な要素も関係があるとする説など、いまだ不明な点も多い。また、整形外科領域の腰痛、関節痛といった頭痛以外の痛みや、一時的に連日の頭痛を起こす群発頭痛に対する鎮痛薬の連用はMOHを引き起こすことはないと考えられている<sup>7)</sup>。MOHの基礎にある一次性頭痛は70%が片頭痛、14%が緊張型頭痛、16%がその他と報告されている<sup>8)</sup>。治療には薬物の中止が不可欠であるが、単に断薬を指示しても離脱は困難とされ、過去のデータでは離脱療法の導入率は60～73%<sup>9-11)</sup>、5年のフォローアップスタディでは再発率が40%となっている。トリプタン製剤の乱用を含む最近のデータでは、離脱1年目の再発率が38%、4年までが42%との報告もあり、最初の1年の断薬に成功すればその後の再発リスクはかなり低くなると考えられる。また、再発率は原発の頭痛のタイプと乱用している薬物の種類に依存する。片頭痛（22%）よりも緊張型頭痛（73%）で再発しやすく、エルゴタミン製剤（22%）やトリプタン製剤（19%）より鎮痛薬（58%）でリスクが高いことが明らかにされている。MOHに至る薬物の平均投与回数や罹患するまでの期間ではトリプタン18回/月（1.7年）、エルゴタミン製剤は37回/月（2.7年）、鎮痛剤は114回/月（4.8年）であることも報告されている。