

A. 頭痛の性状

1) どこが痛むか？

約 60 % の患者の頭痛は一側性であるが、両側性の痛みを訴える症例もある (Zagami ら, 2006)。頭痛が一側性または両側性の場合でも、最初は前頭側頭部および眼領域に痛みが生じ、その後頭頂部や後頭部に痛みが広がっていく経過をとる例が多い。なお一側性の痛みは女性に多いといわれている。

2) どんな痛みか？

大部分の症例は拍動性で「ズキンズキンと脈打つような頭痛」や「頭の中に心臓が引越してきたような痛み」と表現する。時に、圧迫されるようなまたは張り裂けるような痛みと表現する症例もある。日常動作やせき、頭部の回転などで頭痛が増悪することも片頭痛に特徴的とされている。

3) いつ起こるか？

片頭痛は早朝起床時、ストレスから開放される休日や週末、または過剰な睡眠をとった場合に出現する例が多い。

B. 持続時間

片頭痛患者の約 70 % は、持続時間が 4 ~ 72 時間とされている。このうち約 60 % の症例は持続時間が 4 ~ 24 時間である。一方、72 時間以上持続する症例は稀で、1 % 以下と報告されている (Zagami ら, 2006)。なお男性より女性のほうが持続時間は長いといわれている。

C. 発作頻度

片頭痛は、反復性に出現するが毎日現れることはない。発作頻度は報告により異なるが、70 % の患者で月に 1 ~ 2 回みられる。一方、年に 2 ~ 3 回認められる症例は 15 % 以下とされている。1 ヶ月に 15 回以上の発作が 3 ヶ月以上ある場合は慢性片頭痛と診断される。

D. 随伴症状

片頭痛の随伴症状として、悪心が 90 %、嘔吐が 50 % の患者にみられる。食欲低下や下痢などの消化器症状はあまり認められない (Zagami ら, 2006)。光過敏や音過敏も多数に認められる。なお頭痛の重症度と随伴症状の重症度には相関があるといわれている。

E. 除外すべき器質性疾患と検査

問診から片頭痛が疑われても、その頭痛が初めての頭痛発作の場合、経過や性質が片頭痛としては非典型的な場合、片頭痛様の症状であるが高齢者に初発している場合などでは表 4-4-3 のような二次性頭痛の可能性も考える。このため、血液検査や頭部 MRI を含む画像検査などを行う。

表 4-4-3 片頭痛と鑑別すべき二次性頭痛

頭頸部血管障害による頭痛 一過性脳虚血発作 脳梗塞 脳内出血 くも膜下出血 脳動静脈奇形 頸動脈解離 MELAS 非血管性頭蓋内疾患による頭痛 頭蓋内腫瘍 脳脊髄液リンパ球増加症候群による一過性頭痛 感染症による頭痛 髄膜炎 脳炎 物質またはその離脱による頭痛 薬物乱用頭痛 アルコール グルタミン酸ナトリウム 一酸化窒素供与体 ホメオスターシスの障害による頭痛 低酸素血症 高炭酸ガス血症 高血圧性頭痛 眼疾患による頭痛 急性緑内障発作 頭頸部外傷による頭痛 慢性外傷後の頭痛 慢性硬膜下血腫
--

【文 献】

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004
 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
 Zagami ら：The Headache, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia : 399, 2006

3. 片頭痛の病態

1) 片頭痛における頭痛の発生機序

片頭痛で生じる拍動性の頭痛は，古くは，Wolff らが提唱した血管説により脳血管の異常な拡張が引き起こすと考えられていた (Graham ら, 1938). しかし, Olesen らは, 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を明らかにした.

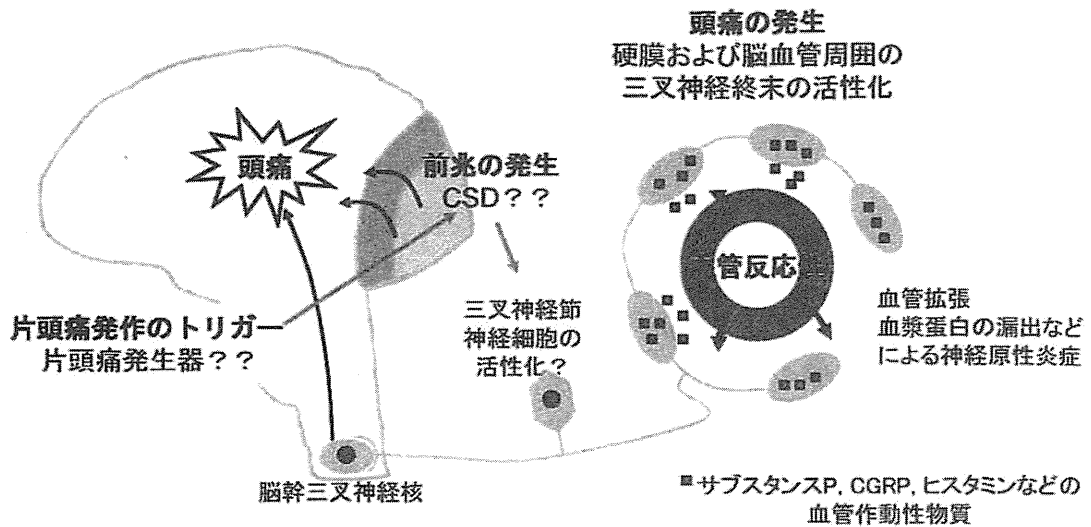


図 4-4-2 片頭痛の病態

その後、血管反応性に三叉神経の関与を含めた三叉神経血管説が、片頭痛における頭痛発生を説明する説として注目されるようになった (Olesen ら, 1990)。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は、三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。Moskowitz ら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 (Moskowitz, 1984)。片頭痛発作では、何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), calcitonin gene-related peptide (CGRP) およびニューロキニン A 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 4-4-2)。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、血管拡張などの神経原性炎症が惹起され疼痛が生じ、頭痛をきたすと考えられている。

2) 片頭痛における前兆の発生機序

片頭痛の前兆の発生機序について確立された概念はないが、cortical spreading depression (CSD) により生じる可能性が高いと考えられている。CSD は 1944 年 Leão によりウサギの大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 (Leão, 1944)。この現象は、脳局所に存在する神経細胞やグリア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^+ 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 分~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し、さらに CSD に伴い脳血流は一過性に上昇し、その後数時間の

血流低下を示すことが動物実験で明らかにされている。その後、Hadjikhaniらは、functional MRIを用い、視覚性前兆にCSDが関与することをヒトで明らかにしている(Hadjikhaniら, 2001)。

3) 前兆 (CSD) と頭痛の関係

CSDを誘発した後、脳硬膜に分布している三叉神経線維の活性化が起こることが報告されており(Zhangら, 2010)、CSDが三叉神経血管系を活性化させ頭痛を引き起こす可能性も考えられているが、まだ結論は得られていない。

4) 片頭痛発作のトリガーとなる部位

片頭痛発作のトリガーとなる部位として、解剖学的に片頭痛発生器とよばれる部位が考えられている(Weillerら, 1995)。その候補として、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)などがあげられている。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する下行性痛覚抑制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(Welchら, 2001)。

5) 片頭痛患者の遺伝子解析と片頭痛の病態

片頭痛は母系遺伝を示す症例が多く、その中でも、前兆のある片頭痛でその頻度が高いことが知られている。特に前兆のある片頭痛の一亜型である家族性片麻痺性片頭痛が、常染色体優性の遺伝形式を示すことに注目し遺伝子解析が進められた。現在は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル(Ca_v2.1) α_{1A} サブユニット遺伝子(CACNA1A)、NA⁺/K⁺-ATPase α_2 -subunit(ATPLA2)およびSCN1A(神経型電位依存性ナトリウムチャネル(Na_v1.1) α_1 -subunit)遺伝子の変異が明らかにされている(柴田護ら, 2005)。さらに、これらの変異を有する動物では、CSDの誘発閾値の低下と伝播速度の上昇が報告されており、神経細胞の興奮性上昇に寄与すると考えられている。カルシウム拮抗薬や抗てんかん薬が片頭痛の予防効果を示す事実ともよく符合する。

【文 献】

- Grahamら: Arch Neurol Psychiatry 39: 737, 1938
 Hadjikhaniら: Proc Natl Acad Sci USA 98: 4687, 2001
 Leão: J Neurophysiol 78: 359, 1944
 Moskowitz: Ann Neurol 16: 157, 1984
 Olesenら: Ann Neurol 28: 791, 1990
 柴田ら: 脳 21 8: 418, 2005
 Weillerら: Nat Med 1: 658-660, 1995
 Welchら: Headache 41: 629, 2001
 Zhangら: J Neurosci 30: 8807, 2010

4. 片頭痛の治療

片頭痛の薬物療法は、急性期治療と予防療法に分類される。ここでは日本頭痛学会編集の「慢性頭痛の診療ガイドライン」に従い治療法を紹介する。

A. 急性期治療薬

急性期治療は、片頭痛発作を早期に消失し、患者の機能回復を目的として行うものである。慢性頭痛の診療ガイドラインでは、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、エルゴタミン製剤、トリプタンおよび制吐薬などが、主な薬物治療として記載されている。薬剤の選択基準として、軽度～中等度の片頭痛にはアスピリンやナプロキセンなどの NSAIDs の使用、中等度～重度の片頭痛、または軽度～中等度の片頭痛でも、過去に NSAIDs で効果が認められなかった症例にはトリプタンが推奨されている。またいずれの場合も制吐薬を併用することで効果の増強が認められている。

1) アセトアミノフェン (表 4-4-4)

軽度～中等度の片頭痛発作に対しては効果を示すが、NSAIDs に比べて効果が少ないことから、ドンペリドンなど制吐薬との併用が勧められている。慢性頭痛の診療ガイドラインでは、グレード B (行うよう勧められる) にランクされている。

2) 非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs; 表 4-4-4)

軽度～中等度の片頭痛に対し、痛みおよび随伴症状を改善させる。このため慢性頭痛の診療ガイドラインでは、軽度～中等度の片頭痛における第 1 選択薬とされ、グレード B にランクされている。なおトリプタンと同様に、発作の早期に服用しないと効果があまり認められない。

3) エルゴタミン製剤

エルゴタミンはイネ科植物に寄生する麦角菌の産生するインドールアルカロイドの一つである。以前は片頭痛急性期の中心をなす治療薬であったが、トリプタンが出現してからは、その使用は限られるようになった。「慢性頭痛の診療ガイドライン」では、その適応について「エルゴタミン/カフェイン配合薬は痛みが中等度～重度となった頭痛には効果は少ないが、トリプタンで頻回に頭痛再燃がみられる患者には使用価値がある。早期服用での効果は NSAIDs と同等もしくは劣っており、副作用として

表 4-4-4 片頭痛急性期の治療に用いられるアセトアミノフェンおよび NSAIDs

アセトアミノフェン	カロナール® など	1 回 400～500 mg, 1 日 6 回まで
アスピリン	バファリン® など	1 回 330～660 mg, 1 日 3～4 回まで
ジクロフェナック	ボルタレン®	1 回 25 mg～50 mg, 1 日 2 回まで
イブプロフェン	ブルフェン®	1 回 200 mg, 1 日 3 回まで
ナプロキセン	ナイキサン®	1 回 300 mg, 1 日 2 回まで

嘔吐があるため、使用は限られる。エルゴタミン製剤は、発作回数が少なく発作早期使用で満足な効果が得られている患者やトリプタンで頭痛の再発が多い患者が適応とされる。また妊娠中・授乳中の使用は禁忌である」と記載され、推奨のグレードとしてグレードBにランクされている。

4) 制吐薬

片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐に効果があり、使用経路も経口・静注・筋注・坐薬など選択肢が多く、副作用も少ないことから積極的な併用が慢性頭痛の診療ガイドラインでは勧められている。

5) トリプタン

トリプタンは慢性頭痛の診療ガイドラインにおいて、片頭痛発作急性期における有効な治療薬としてグレードA（行うよう強く勧められる）に位置づけられている。

わが国で処方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4-4-5）。

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。しかし、前兆期および頭痛が強くなってから服用しても効果は少ないとされている。

① スマトリプタン（イミグラン[®]）：半減期が約2時間と短いため、服用後2時間で効果が不十分な時はさらにもう1錠（50 mg）の追加が可能とされている（表4-4-5）。経口による吸収率が低いため、皮下注射薬のキット（自己注射可能）および点鼻薬も開発されている。頭痛発作時に悪心、嘔吐が強く内服が困難な症例にはこれらの剤型が有用である。

② ゾルミトリプタン（ゾーミッグ[®]）：第2世代のトリプタンで、スマトリプタンに比べて経口投与による吸収率が上昇し、脂溶性も改善されている。経口薬に加え口腔内速溶錠（ゾーミッグ[®] RM 錠 2.5 mg）も開発され、わが国でも使用可能となっている。効果出現時間はスマトリプタンよりやや遅いが、代謝産物も片頭痛発作改善の作用を有するため、効果の持続時間は長いとされている。

③ エレトリプタン（レルパックス[®]）：最高血漿中濃度到達時間が1～1.2時間と速やかで、半減期も3.2～3.9時間と長いため、即効性とトリプタン内服後の再発率の低下が期待される薬剤である。

④ リザトリプタン（マクサルト[®]）：トリプタンの多くが、頭痛発作期の最高血漿中濃度到達時間は頭痛発作間欠期と比較すると長いに対し、リザトリプタンは、最高血漿中濃度到達時間が頭痛発作期および間欠期ともに1時間と変わらないことが特徴の一つとされている。

⑤ ナラトリプタン（アマージ[®]）：半減期が約5.5時間と長く、血中濃度の持続性

表 4-4-5 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
スマトリプタン (Sumatriptan)	イミグラン [®] 錠 50	成人 1 回 50 mg 200 mg/日以内 50 mg で効果不十分の時次回より 100 mg 投与可 追加投与間隔 2 時間以上
	イミグラン [®] キット皮下注 3 mg	成人 1 回 3 mg 6 mg/日以内 追加投与間隔 1 時間以上
	イミグラン [®] 点鼻液 20	成人 1 回 20 mg 40 mg/日以内 追加投与間隔 2 時間以上
ゾルミトリプタン (Zolmitriptan)	ゾーミック [®] 錠 2.5 mg	成人 1 回 2.5 mg 10 mg/日以内 追加投与間隔 2 時間以上
	ゾーミック [®] RM 錠 2.5 mg	成人 1 回 2.5 mg 10 mg/日以内 追加投与間隔 2 時間以上
エレクトリプタン (Eletriptan)	レルパックス [®] 錠 20 mg	成人 1 回 20 mg 40 mg/日以内 追加投与間隔 2 時間以上 次回発作以降 1 回 40 mg 投与可
リザトリプタン (Rizatriptan)	マクサルト [®] 錠 10 mg	成人 1 回 10 mg 20 mg/日以内 追加投与間隔 2 時間以上
	マクサルト [®] RPD 錠 10 mg	成人 1 回 10 mg 20 mg/日以内 追加投与間隔 2 時間以上
ナラトリプタン (Naratriptan)	アマージ [®] 錠 2.5 mg	成人 1 回 2.5 mg 5 mg/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

のあることからトリプタン内服 2 時間後位に片頭痛発作の再発を認める症例にも有効と考えられている。しかし最高血漿中濃度到達時間が約 2.6 時間と長いため速効性には欠けてしまう。

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となりにくいですが、それ以外のトリプタンについてはどの薬剤を第 1 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。診療の際には、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まず行う。その後、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。なお後述する「片麻痺性片頭痛」および「脳底型片頭痛」などの片頭痛では、トリプタンは禁忌となっている。

B. 予防療法 (表 4-4-6)

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

表 4-4-6 片頭痛予防薬

薬 剤	投与量
カルシウム拮抗剤 ロメリジン	10 mg/日 分2
β 遮断薬 プロプラノロール	20~60 mg/日分2 から分3
抗てんかん薬 バルプロ酸	400~600 mg/日分2 から分3
トピラマート	50~100 mg/日分1 から分2
抗うつ薬 アミトリプチリン	10~20 mg/日 就眠前1回
ACE 阻害薬/ARB リシノプリル	10~20 mg/日
カンデサルタン	8~12 mg/日

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。

片頭痛の予防療法に使用される薬剤としてカルシウム拮抗薬（ロメリジン）、 β 遮断薬（プロプラノロール）、抗うつ薬（アミトリプチリン）、抗てんかん薬（バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマート）などがある。ロメリジンのみが保険適用となっていたが、2010年10月29日よりバルプロ酸に保険適用が認められた。

① カルシウム拮抗薬：慢性頭痛の診療ガイドラインでは、ロメリジン 10 mg/日の使用はグレード B にランクされている。以前は、同系のカルシウム拮抗薬であるフルナリジンが投与されたが、抗ドパミン作用に伴う高齢者のパーキンソニズムが多発したため、発売使用中止となった。なおロメリジンにはフルナリジンにみられたようなパーキンソニズムを呈する副作用はほとんどみられない。

② β 遮断薬：片頭痛予防効果を示すものは、内因性交感神経刺激作用を欠くことが共通の特性となっているが、その機序については明らかになっていない。わが国ではプロプラノロールが用いられる。慢性頭痛の診療ガイドラインではプロプラノロール 30 mg/日から開始し、30~60 mg/日の用量での経過観察はグレード B に位置づけられている。

③ 抗てんかん薬：抗てんかん薬は、片頭痛患者における大脳皮質神経細胞の過剰興奮性を抑制することで片頭痛予防効果を示すのではないかと考えられている。慢性頭痛の診療ガイドラインではバルプロ酸 400~600 mg/日の内服はグレード A に位置づけられている。

④ 抗うつ薬：三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンは片頭痛発作予防効果をもつ。脳内神経終末へのノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込みを阻害し、特に脳内のセロトニンを上昇することで効果を示すのではないかと考えられている。慢性頭痛の診療ガイドラインではアミトリプチリンを低用量（10～20 mg/日、就寝前）から開始し、10～60 mg/日での経過観察を行うと記載され、グレードAに位置づけられている。

⑤ アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシンⅡ受容体遮断薬：アンギオテンシン変換酵素阻害薬であるリシノプリルおよびアンギオテンシンⅡ受容体遮断薬であるカンデサルタンは片頭痛の予防に有効との報告があり、慢性頭痛の診療ガイドラインでもグレードBに位置づけられている。海外報告例では、リシノプリルは20 mg/日、カンデサルタンは16 mg/日が投与されている。

⑥ その他：ナツシロギク（feverfew；*tanacetum parthenium*）100～150 mg/日、西洋フキ（butterbur；*petasites hybridus*）75 mg/日、マグネシウム（360～600 mg/日）、ビタミンB₂（リボフラビン）400 mg/日は、ランダム化比較試験が行われていて片頭痛予防効果があると報告されている。また、コエンザイムQの150 mg/日または300 mg/日でも、片頭痛予防に効果のあることが報告されている。

C. 急性期治療薬と予防療法の組み合わせ

予防療法の適応となる患者では、急性期治療薬と予防療法を行いながら片頭痛をコントロールする。急性期治療として、軽度の頭痛はNSAIDsまたはアセトアミノフェンを制吐薬とともに投与し、無効の場合は、NSAIDsまたはアセトアミノフェンからトリプタンに変更する。中等度以上の頭痛では、トリプタンと制吐薬を投与する。1種類のトリプタンが無効のときは、他のトリプタンへの変更を試みる。

予防療法としては、保険適用を考えると、ロメリジンまたはパルプロ酸が第1選択となる。効果がない場合は両者をもちいることが多い。それでもあまり効果のない場合は、アミトリプチリンまたはプロプラノロールを追加する。予防療法の効果判定には少なくとも2ヵ月を要するので、有害事象がなければ、少なくとも3～6ヵ月は予防療法を継続し、片頭痛発作のコントロールが良好となった場合は、症状により漸減を試みる。

D. 妊娠と片頭痛

妊娠時期が進むにつれて、片頭痛発作の頻度は減少することが報告されている（Sancesら、2003）。一方、前兆のある片頭痛では、妊娠によって増悪する症例が4～8%存在することも知られている。妊娠時期に発作が残存する場合は、リラクゼーションなどの非薬物療法で対処することが望ましい。特に妊娠初期にあたる2ヵ月目は胎児の器官形成時期であり、薬剤の使用は控えるほうがよい。妊婦における片頭痛急性期発作の治療薬に安全性が確立したものはないが、経験的にはアセトアミノフェンが汎用されてお

り、日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン」でも推奨されている。一方、スマトリプタンに関しては、妊娠第一期に曝露があった479症例を検討した報告では20症例に奇形が確認されてその頻度は4.6% (95% CI: 2.9~7.2%)であった (Cunningtonら, 2009)。この数字は妊婦一般に比較するとわずかに高いが、バルプロ酸による催奇形性と比較すると低いため、スマトリプタンは妊婦に使用しても比較的安全との意見もある。その一方で、胎児に特殊な先天異常の危険性がある程度増す可能性は否定できないとした報告もあり、日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン」では「妊娠初期におけるトリプタンの安全性は確立していない」と記載されている。なおエルゴタミン製剤は子宮収縮作用があり、早産の危険性があるため禁忌である。妊娠中の予防療法は原則として行わない。

【文献】

Cunningtonら：Headache 49：1414, 2009

Sancesら：Cephalalgia 23：197, 2003

5. その他の片頭痛

これまで、「前兆のない片頭痛」と「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」を中心に解説してきたが、それ以外の特異なタイプの片頭痛を紹介する。

A. 片麻痺性片頭痛

運動麻痺（脱力）を含む前兆のある片頭痛で、第1度近親者または第2度近親者の少なくとも1人が同様の症状を呈する場合は家族性、ない場合は孤発性と診断される（表4-4-7, 4-4-8）。家族性片麻痺性片頭痛では、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル（Ca_v2.1） α_{1A} サブユニット遺伝子（CACNA1A）、Na⁺/K⁺-ATPase α_2 -subunit（ATP1A2）およびSCN1A（神経型電位依存性ナトリウムチャンネル（Na_v1.1） α_1 -subunit）遺伝子の変異が明らかにされている（柴田ら, 2005）。片麻痺性片頭痛の前兆は、運動麻痺のほかに、視覚症状、感覚症状または言語症状を認めることがある。運動麻痺は、軽度の巧緻運動障害から完全片麻痺まで様々だが、最もよくみられるのは中等度の不全片麻痺である。頭痛は「前兆のない片頭痛」と同様に片側だけではなく両側にも出現することもある。また片側性の頭痛の場合、頭痛は麻痺側または非麻痺側のいずれにも出現する。さらに発作中に頭痛の出現サイドが交代することもある。頭痛の平均持続時間は1時間で、随伴症状として悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などがある。

確立された治療法はないが、発作時はNSAIDs、予防療法としては、ペラパミル120mg/日の投与が有効とする報告がある。急性期におけるトリプタンの使用は禁忌である。

B. 脳底型片頭痛（表4-4-9）

拍動性、両側性に出現する頭痛で、10歳代の女性に多く認められる。視覚性の前兆

表 4-4-7 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛の診断基準

- A. B および C を満たす発作が 2 回以上ある
- B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺（脱力）と、少なくとも以下の 1 項目からなる
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. 少なくとも 1 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
 2. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上で 24 時間未満
 3. 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開始後 60 分以内に生じる
- D. 少なくとも 1 人の第 1 度もしくは第 2 度近親者に A~E を満たす頭痛発作がある
- E. その他の疾患によらない

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004
 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

表 4-4-8 1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛の診断基準

- A. B および C を満たす発作が 2 回以上ある
- B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺（脱力）と、少なくとも以下の 1 項目からなる
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. 少なくとも 1 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
 2. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上で 24 時間未満
 - 3.1.1 「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開始後 60 分以内に生じる
- D. 第 1 度もしくは第 2 度近親者に A~E を満たす頭痛発作がない
- E. その他の疾患によらない

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004
 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

の他に構音障害，回転性めまい，耳鳴，難聴，複視，視覚症状，運動失調，意識レベル低下，両側性の感覚障害などが，前兆症状として出現することも特徴とされている。特に若年者では意識レベルの低下を認めることがある。鑑別疾患として，脳血管障害，後

表 4-4-9 1.2.6 脳底型片頭痛の診断基準

<p>A. B~D を満たす頭痛発作が 2 回以上ある</p> <p>B. 少なくとも以下の 2 つの完全可逆性の前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 構音障害 2. 回転性めまい 3. 耳鳴 4. 難聴 5. 複視 6. 両眼の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状 7. 運動失調 8. 意識レベル低下 9. 両側性の感覚障害 <p>C. 少なくとも以下の 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 少なくとも 1 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 2. それぞれの前兆の持続時間は 5 分以上 60 分以内 <p>D. 1.1 「前兆のない片頭痛」の 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</p> <p>E. その他の疾患によらない</p>

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004

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

頭蓋窩腫瘍，てんかん発作，ミトコンドリア脳筋症などがあり，診断には頭部画像検査を施行することが必要となる。治療は片麻痺性片頭痛と同様に急性期には NSAIDs，予防療法としては，ペラパミルなどが用いられる。片麻痺性片頭痛と同様に，急性期におけるトリプタンの使用は禁忌とされている。

C. 慢性片頭痛

慢性片頭痛は前兆のない片頭痛にみられるような周期性または発作性に出現する頭痛から，持続性または連続性に出現する頭痛に変化した状態をいう。そもそも，慢性片頭痛は，慢性連日性頭痛の中に位置する変容片頭痛という概念から登場した。慢性連日性頭痛は 3 ヶ月にわたり 1 日 4 時間以上の頭痛が月 15 日以上（一年間に 180 日以上）出現する頭痛で，Sliberstein らにより提唱され，① 変容片頭痛，② 慢性緊張型頭痛，③ 持続性片側頭痛，④ 新規発症持続性連日性頭痛の 4 つに分類された（Siberstein ら，1994）。慢性片頭痛はこれらのうち，① 変容片頭痛の一部に相当するものであり，10~20 代に発症した前兆のない片頭痛において，発作頻度の増加に伴い，片頭痛の特徴とされる光・音過敏や悪心・嘔吐などが減少し，拍動性の要素はあるが，その他は緊張型頭痛に類似した性質の頭痛が頻回に認められるようになったものを示す。しかし，変容性片頭痛の診断にあたっては，片頭痛が変化した詳細な過程を述べられる患者に限られ

表 4-4-10 慢性片頭痛の付録診断基準 (付録 A 1.5.1)

<p>A. 頭痛 (緊張型または片頭痛あるいはその両方) が月に 15 日以上の頻度で 3 ヶ月以上続く</p> <p>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</p> <p>C. 少なくとも 3 ヶ月にわたり, 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</p> <p>1. 以下の a ~ d のうち少なくとも 2 つを満たす</p> <p>a. 片側性</p> <p>b. 拍動性</p> <p>c. 痛みの程度は中等度または重度</p> <p>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</p> <p>そして, 以下 a または b の少なくとも 1 つを満たす</p> <p>a. 悪心または嘔吐 (あるいはその両方)</p> <p>b. 光過敏および音過敏</p> <p>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</p> <p>D. 薬物乱用が存在せず, かつ, 他の疾患によらない</p>
--

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004
 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

ることや薬物乱用による変化との区別がつきにくいなどの理由から, ICHD-II では変容片頭痛との診断名はつけられず, 代わりに慢性片頭痛と命名された. さらに 2006 年には国際頭痛学会頭痛分類委員会から表 4-4-10 のような付録診断基準が出され, トリプタンやエルゴタミン製剤が有効な症例は, 現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくてもよいとされた. ただし, 少なくとも過去には, 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛を持っていることが必須とされる. なお, 慢性片頭痛は, 後述する薬物乱用頭痛との鑑別も重要となる.

慢性片頭痛は, 非常に難治性であり確立された治療法はない. 症例により異なるが, トリプタンまたは NSAIDs など急性期の治療薬を中止または制限し, 片頭痛の予防に準じた予防薬の投与により経過を観察する.

【文 献】

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004

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

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, 2006

柴田護ら: 脳 21 8 : 418, 2005

Siberstein ら: Headache 34 : 1, 1994

5 緊張型頭痛 tension-type headache

1. 緊張型頭痛の診断

緊張型頭痛は、表 4-2-2 (p.274) に記したように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 つのタイプに分類される。またそれぞれの頭痛に対し診断基準が設けられている。以下にこれらの特徴を述べる。

A. 稀発反復性緊張型頭痛

発作頻度が少なく、数分～数日間持続する頭痛で、診断基準 (表 4-5-1) にあるように痛みは一般に両側性、性状は圧迫感または締め付けられる感じで強さは軽度～中等度、日常的な動作により増悪しないことが特徴とされる。悪心はないが、光過敏または音過敏を呈することがある。なお、頭蓋周囲の圧痛を伴うものと伴わないものとに分類される。眼窩周囲における圧痛は、前頭筋、側頭筋、咬筋、翼突筋、胸鎖乳突筋、板状筋および僧帽筋上において第 2 指と第 3 指を小さく回転させて動かし、強く圧迫を加えることにより診察する。

B. 頻発反復性緊張型頭痛

診断基準 (表 4-5-2) にも記載されているように、稀発反復性緊張型頭痛に比べると発作頻度が多く、数 10 分～数日間持続する頭痛である。また頭痛の性状は稀発反復性

表 4-5-1 2.1 稀発反復性緊張型頭痛の診断基準

- | |
|---|
| <p>A. 平均して 1 ヶ月に 1 日未満 (年間 12 日未満) の頻度で発現する頭痛が 10 回以上あり、かつ B～D を満たす</p> <p>B. 頭痛は 30 分～7 日間持続する</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも 2 項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側性 2. 性状は圧迫感または締め付け感 (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 <p>D. 以下の両方を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>E. その他の疾患によらない</p> |
|---|

表 4-5-2 2.2 頻発反復性緊張型頭痛の診断基準

- | |
|--|
| <p>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</p> <p>B. 頭痛は30分~7日間持続する</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側性 2. 性状は圧迫感または締め付け感（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 <p>D. 以下の両方を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>E. その他の疾患によらない</p> |
|--|

(Fogelholm ら, 1992 ; Migliardi ら, 1994)

緊張型頭痛と同じである。頻発反復性緊張型頭痛は、前兆のない片頭痛に伴って起こることが多いため、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特定することが必要となる。また、適正な治療のため患者自身にもどちらのタイプの頭痛なのかを認識できるように、それぞれの頭痛の特徴をわかりやすく説明することが必要となる。

C. 慢性緊張型頭痛

診断基準（表 4-5-3）のように、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や光過敏または音過敏を呈することがあり、このような頭痛が数時間持続するかあるいは絶え間なく続くこともある。

表 4-5-3 2.3 慢性緊張型頭痛の診断基準

- | |
|--|
| <p>A. 3ヵ月を超えて、平均して1ヵ月に15日以上（年間180日以上）の頻度で発現する頭痛で、かつB~Dを満たす</p> <p>B. 頭痛は数時間持続するか、あるいは絶え間なく続くこともある</p> <p>C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側性 2. 性状は圧迫感または締め付け感（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 <p>D. 以下の両方を満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 光過敏、音過敏、軽度の悪心はあってもいずれか一つのみ 2. 中程度~重度の悪心や嘔吐はどちらもない <p>E. その他の疾患によらない</p> |
|--|

(Fogelholm ら, 1992 ; Migliardi ら, 1994)

D. 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。

【文献】

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalgia 24 : 1, 2004

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. 緊張型頭痛の病態

緊張型頭痛の発生機序について，その病態に不明な部分が多く，完全に解明されていない。精神的ストレスや社会的ストレスが大きな引き金となるが，その他，不安，抑うつ，神経症などの精神的な因子や姿勢異常，頸椎病変，顎関節異常および眼科的疾患など頭頸部の筋肉に緊張を与える病態が影響し，緊張型頭痛を引き起こすのではないかと考えられている（清水ら，2005）。

【文献】

清水ら：Brain Medical 17：21，2005

3. 緊張型頭痛の治療

頭痛に対しては鎮痛薬を用い，筋緊張に対し筋弛緩薬，不安に対し抗不安薬というような対症療法が中心となる。ここでは日本頭痛学会編集の「慢性頭痛の診療ガイドライン」に従い治療法を紹介する。なお，表4-5-4に緊張型頭痛に用いられる代表的治療薬の一例を記す。

A. 鎮痛薬および NSAIDs

緊張型頭痛治療には非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）が用いられている。頭痛に対する効果は，NSAIDsの種類により差を示さないとされている。

慢性頭痛の診療ガイドラインでは，アスピリン 500～1000 mg，アセトアミノフェン 500 mg，イブプロフェン 200 mg 頓用などが紹介されている。

B. カフェイン

NSAIDsとの併用効果により，緊張型頭痛に対する効果が実証されている。しかし胃部不快感などの副作用や薬剤誘発性頭痛を惹起する可能性もあり，処方する場合は投与量を考慮する必要がある（Migliardiら，1994）。

C. 筋弛緩薬

チザニジン（テルネリン®）は緊張型頭痛に有効とされているが（Fogelholmら，1992），効果を認めなかったとの報告もある（Murrosら，2000）。

D. 抗不安薬

ベンゾジアゼピン系薬剤の中では，ジアゼパム（セルシン®）やエチゾラム（デパス®）

表 4-5-4 緊張型頭痛治療薬のサマリー

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 [®] など	1 回 500 mg
アスピリン	バファリン [®] など	1 回 500~1000 mg
イブプロフェン	ブルフェン [®]	1 回 200 mg
筋弛緩薬		
チザニジン	テルネリン [®]	3.0 mg/日
エベリゾン	ミオナール [®]	150 mg/日
抗不安薬		
エチゾラム	デパス [®]	0.5~1 mg
ジアゼパム	セルシン [®]	2~5 mg
抗うつ薬		
アミトリプチリン	トリプタノール [®]	10~25 mg/日

(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，2006 より引用，改変)

が用いられることが多い。

E. 抗うつ薬

アミトリプチリン（トリプタノール[®]）などの抗うつ薬は，緊張型頭痛に対するエビデンスが認められている。しかし，わが国では保険適用になっていない。

【文 献】

Fogelholm ら：Tizanidine in chronic tension-type headache : a placebo controlled double-blind cross-over study Headache 32 : 509, 1992

Migliardi ら：Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache Clin Pharmacol Ther 56 : 576, 1994

Murros ら：Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache Headache 40 : 633, 2000

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，2006

6 群発頭痛 cluster headache

群発頭痛の有病率は、約 0.07～0.09 %と片頭痛に比べ少なく、また男女比はおよそ 3 : 1 と男性に多い傾向にある。発症年齢は報告により異なるが、20 歳代後半から 40 歳が多い。片頭痛と比べると発症年齢がやや遅く、また家族歴が少ないのも特徴である。

群発頭痛は一側の眼窩、眼窩周囲および側頭部などに出現する非常に激しい痛みで、持続時間は 15 分～3 時間である。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・眼瞼下垂および眼瞼浮腫などが出現する。さらに群発頭痛患者は、発作中落ち着きなく動き回ることも特徴の一つである。

群発頭痛発作は、連日のように発作が続く群発期と発作のない寛解期とよばれる期間にわかれる。さらに群発期と寛解期の長さにより、反復性群発頭痛と慢性群発頭痛に分けられる。反復性群発頭痛は群発期が 7 日～1 年間続き、寛解期は 1 ヶ月以上である。一方、慢性群発頭痛は群発期が 1 年間を超えて発現し、寛解期がないか、または寛解期があっても 1 ヶ月未満とされている。慢性群発頭痛は群発頭痛うち 10～15 %といわれている。なお ICHD-II において群発頭痛は、表 4-2-3, p.275 で示したように、近縁疾患とともに「群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛」に含まれている。

1. 群発頭痛の症状

A. 頭痛の性状

ほとんどの症例は一側性であるが、稀に疼痛側が発作ごとに左右交代する例がある。痛みは、眼窩後部、眼窩上部、側頭部からはじまり前頭部に拡大していき、時には頸部や肩にまでひろがる症例もある (Black ら, 2006; Ekbom ら, 2006)。また群発頭痛は一次性頭痛の中で最も痛みの強い頭痛といわれている。頭痛のピーク時はえぐられる、おされる、目または目の後ろが焼かれるような痛みと表現することが多い。このような痛みが出現する前に漠然とした不快感を感じ、その後ひどい疼痛が急速に出現するとともに増加して、約 10 分以内に最高潮に達する。痛みの程度は群発期初期から数日または数週にかけて増強し、群発期中期に最強となる。

B. 持続時間と発作頻度

群発頭痛の持続時間は 15 分～3 時間である。群発期初期に起こる頭痛発作の持続時間は短く、中期にかけて延長し、群発期の終了に近づくに従い再び短くなる。昼間と夜間の発作では強さと持続時間に違いはない。発作頻度は診断基準では 1～8 回/日とあ

るが、実際には1日に1～2回出現する症例が多い (Black ら, 2006 ; Ekbom ら, 2006)。

C. 自律神経症状

群発頭痛の発作時には、多くの症例で局所および全身の自律神経症状が認められる。最もよく出現する局所性の自律神経症状は流涙で、約 90 % の症例に起こる。その他、頭痛と同側に結膜充血、鼻閉と鼻汁分泌、不完全ホルネル症候群 (眼裂狭小、縮瞳および眼瞼浮腫) などが認められる。

D. 発作中の行動

発作中に患者は一人であることを好むが、片頭痛と異なり、動きまわることが多い。なお、これら A～D の症状は、診断基準 (表 4-6-1) にも含まれている。

E. 周期

群発頭痛、特に反復性群発頭痛では、概日リズムと概年リズムによる周期を有していることが特徴とされる。1日の中で発作が出現しやすい時間として、就眠 90 分後、午前 1 時～午前 3 時の間および午前 4 時～午前 10 時の間に多くみられるとする報告がある。年単位での出現頻度としては、1年～2年に1回の割合が多いが、群発頭痛の約 4 分 1 は1回の発作のみで終了するといわれている。しかし1回目の発作が終了した 25 年後に、2回目の発作を認めた症例も報告されている。1年のなかでは2月と6月に多く、8月と11月には少ないとの記載もあり、日照時間との関連性が示唆されている (Black ら, 2006 ; Ekbom ら, 2006)。

表 4-6-1 群発頭痛の診断基準

- | |
|--|
| <p>A. B～D を満たす頭痛発作が 5 回以上ある</p> <p>B. 未治療で一側性の重度～極めて重度の頭痛が眼窩部、眼窩土部または側頭部のいずれか 1 つ以上の部位に、15 分～180 分持続する</p> <p>C. 頭痛と同側に少なくとも以下の 1 項目を伴う</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>D. 発作頻度は 1 回/2 日～8 回/日である</p> <p>E. その他の疾患によらない</p> |
|--|

The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24 : 1, 2004

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

F. 誘発因子

群発期におけるアルコール摂取や昼寝は誘発因子となる。またヒスタミンやニトログリセリンを含む薬剤の服用、息こらえ、テレビをみる、揮発性物質、有機溶剤、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、体温上昇（入浴、高温、運動など）なども群発頭痛の誘発因子となる可能性がある。

【文献】

- Blackら：The Headache, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia：789, 2006
 Ekblomら：The Headache, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia：797, 2006
 The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) Cephalalgia 24：1, 2004
 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. 群発頭痛の病態

概日リズムや概年リズムがみられることや、群発頭痛の発作中に施行した functional MRI において島回や視床など痛覚に反応する部位のほかに視交叉上核を含む視床下部の後部の活性がみられたことから、視床下部が群発頭痛発作の generator となっている可能性が考えられている。一方、群発頭痛でみられる頭痛の分布が、三叉神経第一枝の支配領域を中心としていることや発作時に交感神経および副交感神経の刺激症状がみられることより、内頸動脈分岐部遠位から海綿静脈洞付近にかけての病巣が推察されている。

3. 群発頭痛の鑑別診断

A. 鑑別すべき一次性頭痛

一次性頭痛の中で群発頭痛と鑑別すべき疾患として、発作性片側頭痛、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、持続性片側頭痛、睡眠時頭痛などがある（表 4-6-2）。

1) 発作性片側頭痛（表 4-6-3）

痛みの性質や自律神経症状を伴う点など、群発頭痛に類似した特徴を有する発作であるが、群発頭痛より持続時間が2～30分と短く、発作頻度は5～40回/日と多いことが鑑別になる。また男性よりも女性に多く、インドメタシンが効果を示すのも特徴である。

2) 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（表 4-6-4）

英語ではSUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) とよばれているものである。群発頭痛と同様に自律神経症状を認めるが、群発頭痛や発作性片側頭痛よりさらに頭痛発作の持続時間が短く（5～