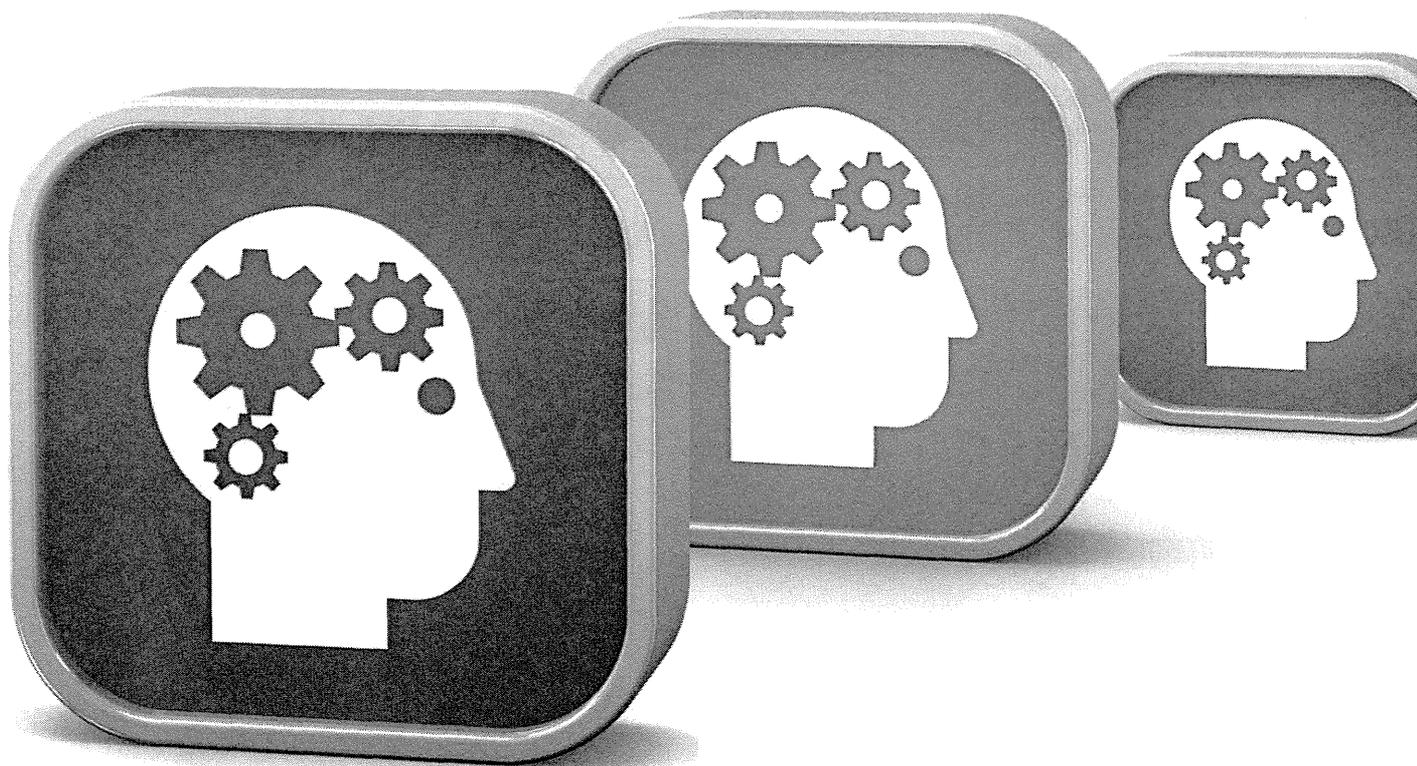
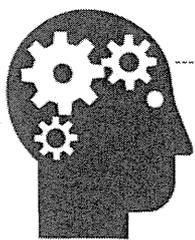


参考文献

- 1) Bigal M, Lipton RB : Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11 : 139—148, 2011.
 - 2) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al : AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68 : 343—349, 2007.
 - 3) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al : Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 106 : 81—89, 2003.
 - 4) Manack A, Buse DC, Serrano D, et al : Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 76 : 711—718, 2011.
-



頭痛診療

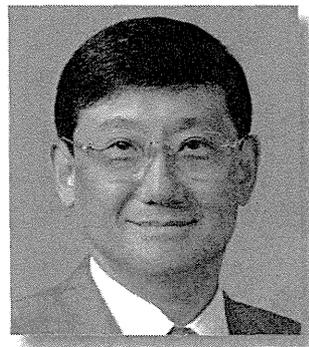


→ 頭痛学のいま

慢性頭痛を社会における 支障度から再認識すべき

鈴木則宏

慶應義塾大学医学部神経内科 教授



世の中に頭痛を経験したことがない人はいない、と言ってよいくらい「頭痛」は一般的な症状である。その「頭痛」は、単なる症状としてのみ扱われていた時代から、現在は医学の独立した学問としての「頭痛学」にまで発展してきている。二日酔いの翌日やアイスクリームを急いで食べた

時に起こるような頭痛など、無害な「頭痛」もあるが、他方、生命に重大な危機を与える「くも膜下出血」の初発症状であったり、生命には影響がないものの、頭痛により働けなくなったり、学業が困難になったりする「片頭痛」のような、重篤な「頭痛」もある（図1）。したがって、「頭



薬物頭痛 P.26
 急性期薬剤の適切な使用が何より予防に
 濱田潤一 北里大学医学部神経内科学

緊張型頭痛 P.24
 機能的頭痛で最も多い、中枢感作がある慢性型に適切に対処
 平田幸一 獨協医科大学神経内科

群発頭痛 P.22
 人生最悪の激痛も適切な治療で10分で消失
 今井昇 静岡赤十字病院神経内科

片頭痛 P.19
 予防薬併用で発作回数を抑え慢性化に至らせない
 清水利彦 慶應義塾大学医学部神経内科

頭痛の鑑別診断 P.16
 生命に危険を及ぼす二次性頭痛を見逃さない
 古和久典/中島健二 鳥取大学医学部脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

頭痛学のいま P.12
 慢性頭痛を社会における支障度から再認識すべき
 鈴木則宏 慶應義塾大学医学部神経内科

頭痛は、プライマリケア医が遭遇するありふれた疾患の一つでありながら、一部に命にかかわるものも潜んでいる。また、長期の慢性頭痛は、生活の質を著しく損なうもので、“三大頭痛”に加え、薬物に起因する頭痛も増加している。近年、頭痛を取り巻くエビデンスや知識の集積が進んだことで、より良い頭痛診療が可能になっている。専門家から最新の診療の知識をお届けする。

のフロンティア

企画協力 鈴木則宏=慶應義塾大学医学部神経内科 教授

企画・構成・取材 塚崎朝子=ジャーナリスト

痛」を自覚した本人はもちろん、それを診察し診断する医師を含む医療従事者においても、疾患としての「頭痛」をしっかりと認識し、対応する必要がある。

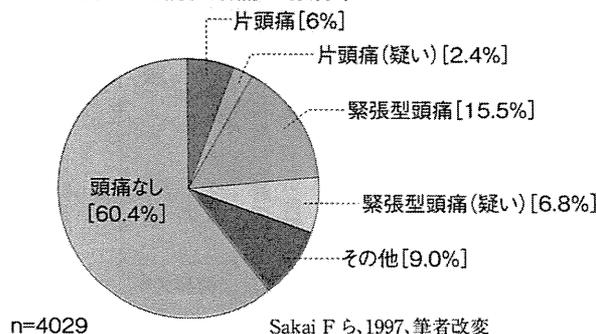
しかし、臨床の現場では意外にも「頭痛」に対する医療者側のアプローチは、頭痛患者側の治療満足度を十分に満たしているとは言い難いのが現状である。救命救急科に搬送されるような緊急性を帯びた「頭痛」は別として、「頭痛」に悩む患者は通常、神経内科医や脳神経外科医を受診する。しかし、血液検査、CT、MRI、脳波検査などで異常を呈することのない、いわゆる慢性頭痛（国際頭痛分類では、器質性疾患によらない頭痛を一次性頭痛と呼んでいる）では、確定診断には患者本人からの詳細な問診しか材料がないので、多くの医師たちにとっては、検査で異常を

示す器質性疾患による二次性頭痛のほうが、診断にたどり着きやすく、アプローチしやすい傾向がある。片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛を正確に診断するためには、これらの疾患概念と診断基準をしっかりと理解しておく必要がある。

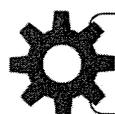
図1 頭痛の種類

1.日常的に起こる頭痛	二日酔い、アイスクリーム頭痛など
2.脳や全身の病気による頭痛	①頭蓋内疾患 くも膜下出血、脳出血、脳腫瘍、髄膜炎 ②頭蓋外疾患 眼、耳、鼻、歯など ③全身性疾患 熱性疾患、褐色細胞腫など
3.頭痛持ちの頭痛(慢性頭痛)	片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛

図2 慢性・反復性頭痛の有病率



本特集は、このような「一次性頭痛診療アレルギー」を、臨床現場の第一線で活躍されている先生方から限りなく取り除こうというのが、主な目的である。



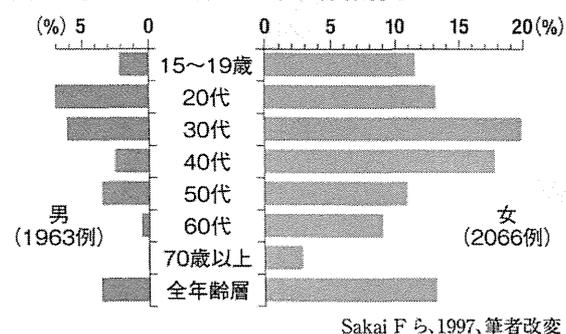
血管説と神経説で片頭痛の発生機序を説明

片頭痛に着目してその発生機序研究の歴史をたどってみたい。既に述べたように、「頭痛学」は症候学から発展してきた歴史がある。すなわち、頭痛患者が有する多くの症候・徴候を分析類型化して、いくつかのタイプに分類されたのが、米国神経学会の専門委員会による「血管性頭痛の分類」(1962年)である。当時は、片頭痛は前兆を有する古典型片頭痛 (classic migraine) と前兆を有さない普通型片頭痛 (common migraine) に分類された。「血管性頭痛」という分類名から理解できるように、当時は、片頭痛は脳血管固有の疾患と考えられていた。すなわち、典型的視覚前兆である「閃輝暗点」は脳血管の収縮による脳虚血症状であり、次いで収縮が維持できなくなった脳血管は拡張に転じ、その時に激しい拍動性の頭痛が生じるという明快で簡潔な解釈がなされ、「片頭痛の血管説」と呼ばれた。

しかし、80年代になり、片頭痛の病態研究で患者の脳血流を継時的に観察した Olesen、Lauritzen らは、片頭痛前兆時には当初は脳血流が減少するが、血流低下中にもかかわらずその後期には頭痛が既に始まることを確認し、さらに頭痛発作時には脳血流は正常よりも増加することを報告した。すなわち、脳血管の拡張と頭痛の出現の間には時間的なずれがあることを示した。これにより、片頭痛では脳血管の変化は一義的なファクターではなく、始まりは脳神経細胞の活動の変化が重要な鍵を握っているとする「片頭痛の神経説」を提唱した。

さらに、同研究グループは、前兆のある片頭痛では後頭

図3 性別・年齢層別 片頭痛有病率



極に始まる局所脳血流の減少が見られ、それが前方に向かって2~3mm/分の速度で大脳皮質を広がり中心溝と側頭溝で停止することを示し、これを 拡延性乏血現象 (spreading oligemia) と表現した。この血流現象変化は、44年にLeãoが提唱した大脳皮質を刺激した時に見られる神経細胞の異常興奮とそれに続く神経活動の低下現象、すなわち、大脳皮質拡延性抑制現象 (cortical spreading depression; CSD) との類似性が指摘され、2001年、実際に前兆のある片頭痛患者の後頭葉において機能的MRI (fMRI) による脳血流量の継時的変化が確認された。

「神経説」は、片頭痛の臨床症状と脳血流変化の継時的なずれを説明するには優れた説であったが、問題は前兆時に生じる神経興奮がなぜ頭痛を引き起こすのか、というステップの説明がつかないことであった。

これに対応して1984年にMoskowitzにより提案されたのが「三叉神経血管説」である。不明の刺激が、脳硬膜血管に分布する三叉神経終末を刺激し、疼痛関連神経伝達物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、サブスタンスP、ニューロキニンAなどが放出される。これらが血管を拡張させるとともに、血管壁周囲に存在する肥満細胞を刺激してヒスタミンやブラジキニンを放出させ、血漿蛋白の血管外漏出が起こり、いわゆる無菌性の神経原性炎症が惹起される。この炎症が三叉神経終末を刺激し、その興奮が末梢性 (逆行性) に伝わり炎症が拡大するとともに、中枢性 (順行性) にも伝達され、脳幹では悪心・嘔吐などの自律神経症状を惹起し、さらに視床に伝達され激的な「拍動性の疼痛」として頭痛を感じるとする説である。

Moskowitzは、このように片頭痛発生機序に三叉神経と血管を結び付けること (三叉神経血管系) により、また不明の刺激をCSDと想定することにより、「血管説」と「神経説」を見事に融合させたのであった。



さらに近年では、GoadsbyらはCSDを発生させる機序として片頭痛発生器(generator)の存在を視床下部から脳幹に想定し、脳幹から大脳皮質への投射が、片頭痛における「前兆」と「脳血管反応性の変化」のそれぞれに独立して関与し、脳幹の活動性がそれぞれの出現自体と出現側を規定するのであろうとする「神経血管説」に発展してきている。脳幹では、下行性疼痛調節系の中樞である中脳水道周囲灰白質(PAG)が着目されており、この機能障害を片頭痛の根本的原因と考える説が多く見られる。

しかし、Olesenらは、PAGはあくまで疼痛調節系であり、発生源としては血管と三叉神経が最も重要として脳幹起源説に疑義を唱えている。



三叉神経血管説からトリプタンに

片頭痛のこれらの病態研究が、理論にとどまらず、実臨床に貢献したことも事実である。その最たる例が、片頭痛急性期治療薬であるトリプタンの開発に「三叉神経血管説」が理論的裏付けになったことであろう。セロトニン(5-hydroxytryptamine; 5-HT)が片頭痛の発作に何らかの関与があることは、60年代から想定されていた。それは片頭痛患者の発作後に尿中のセロトニン代謝物が著増することや、5-HT自体が発作を頓挫させることが証明されていたことが基になっていた。しかし、生体内活性のあまりにも強い5-HT自体が治療薬として使用されることはあり得ず、治療薬としてのセロトニンは顧みられなくなっていた。

ところが、80年代になり「三叉神経血管説」が提唱されるとともに、5-HT受容体のクローニングが進み、頭蓋内血管には受容体の中でも1B型と1D型が発現・分布していることが示された。5-HT_{1B}受容体は血管平滑筋に、5-HT_{1D}受容体は三叉神経終末に発現しており、5-HT_{1B}受容体は血管収縮を、5-HT_{1D}受容体は三叉神経終末の興奮を抑制する機能を有することが明らかになった。

すなわち、この知見は、「三叉神経血管説」の基本コンセプトである「三叉神経血管系」に5-HT受容体が分布しており、本説の片頭痛基本的病態としている「血管拡張」と「神経原性炎症」とを両受容体を活性化させることにより抑制しうることを示唆している。この理論に裏付けられて英国で90年に登場した5-HT_{1B/1D}受容体刺激薬であるトリプタン

製剤は、現在でも片頭痛急性期の第一選択薬として使用されている。



トリプタン登場で頭痛学全体が活発化

さて次に、日本の頭痛医療事情を眺めてみたい。93年、坂井文彦らによって実施された頭痛の全国調査では、日常生活支障度の高い片頭痛は有病率8.4%、特に思春期から40歳代の女性に多いことが明らかにされた(図2、3)。

わが国の頭痛診療にブレークスルーをもたらしたのは、2000年のスマトリプタンの登場である。それまでは、頭痛の治療においては、作用が一定しないエルゴタミンや非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)しか選択肢がない状況であった。スマトリプタン以後、次々にトリプタン系薬が頭痛診療の現場に登場し、片頭痛予防薬の開発・認可も相まって、片頭痛を含む頭痛全体への取り組みが活発化したことは画期的であった。また、05年にはアジアで初の国際頭痛学会が京都で開催され、「京都頭痛宣言」が採択されるなど、日本の頭痛診療レベルが世界に示された。

06年には『慢性頭痛の診療ガイドライン』が厚生労働省班会議の議論を基に作成公表され、さらに07年には「国際頭痛分類第2版(ICHD-II, 2004)」の日本語版が出版され、頭痛診療の充実さらに拍車をかけた。一方、日本頭痛学会では専門医制度をつくって、毎年「頭痛専門医」を試験により資格認定し、頭痛診療を専門とする「頭痛外来」や「頭痛センター」も全国の地域で開設され、これらは頭痛に悩む多くの患者のよりどころとなっている。

最近の話題としては、『慢性頭痛の診療ガイドライン』が13年に改訂刷新されて公表され、最新の頭痛医療状況を反映した指針となった。また、04年以来の国際頭痛分類も改訂され、「国際頭痛分類第3版β版(ICHD-3β, 2013)」として国際頭痛学会から公表された。第2版以後10年間に現れた多くの疑問や批判が反映されているが、名称の「β版」からも分かるように、全世界からの批判をこれから受け、16年の最終完成版を目指す予定である。

以上のように、症候学から痛みのサイエンスまで発展してきた「頭痛学」、そして「たかが頭痛」と、とかく軽視されがちであった「慢性頭痛」を社会における支障度から再認識し、今まさに頭痛診療をもう一度考え直す時期が到来したと言えよう。

MA

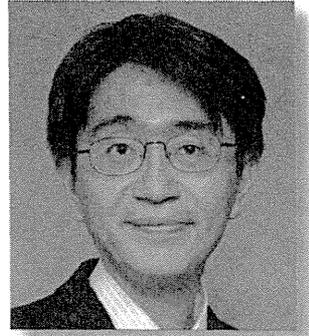


→ 片頭痛

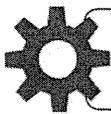
予防薬併用で発作回数を抑え 慢性化に至らせない

清水利彦

慶應義塾大学医学部神経内科 専任講師



片頭痛は国際頭痛学会の頭痛分類第2版 (ICHD-II) では六つのサブタイプに分類されるが、大きくは前兆のあるものとないものに分類される。前兆は頭痛に先行するかまたは随伴する脳局所症状を呈するものである。日常の診療でよく見かけるものは、「前兆のない片頭痛」と閃輝暗点などの視覚性前兆を伴う「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」である。



脈打つような拍動性の痛みから 持続性へ

片頭痛では特徴的な時間経過を示す症例が多い。特に「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」では予兆期、前兆期、頭痛期、頭痛消退期および回復期と呼ばれる時間経過を経る。

予兆は片頭痛発作の前に起こる非特異的な体調の変化を示すもので、あくび、過睡眠、疲労感、集中困難、思考緩慢、頸部のこりなどがある。片頭痛発作の数時間から1日または2日前に出現することが多い。

前兆は予兆と異なり、脳の一過性の局所巣症状と定義される。ICHD-IIにおいて前兆は「通常5～20分にわたり徐々に進展し、かつ持続時間が60分未満の可逆性局在神経症状」と記載されている。頭痛の起こる直前または発作中に出現する。前兆の主なものとしては、視覚症状、感覚症状、言語症状および運動症状がある。「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」では前兆として、視覚症状、感覚症状、言語症状のみを呈する。前兆として運動症状が出現する症例は、片麻痺性片頭痛と診断する。閃輝暗点は片頭痛における視覚性前兆であり、多くの症例で認められる。通常はこの前兆が終了するところから片頭痛発作が出現する。

片頭痛における頭痛は片側のこめかみから眼周囲が多いとされる。痛み方は脈打つような「ズキズキ」する感じと表現されることが多い。ひどくなると頭全体に広がり、拍動性の痛みから持続性の痛みとなる。頭痛の程度としては「日常生活がととても続けられない」ほどの強さで、ひどいと

寝込んでしまうこともある。片頭痛発作中は悪心や嘔吐を伴うほかに光過敏および音過敏を認めることも多い。また「階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する」というのも片頭痛の重要な特徴である。大部分の患者では頭痛は徐々に消退する。片頭痛発作が終了しても、気分の変化、筋力低下、疲労感、食欲低下などを訴える症例も多く、この時期を後兆期と呼ぶこともある。

片頭痛発作はこのような時間経過を示すが、その診断には問診が重要となる。問診を進めるにあたっては、ICHD-IIの診断基準に沿って頭痛の部位や性状、持続時間、発作頻度および随伴症状の有無などを確認するのが効率的である(表1、2)。また、二次性頭痛を除外することも重要である。そのため、神経学的診察や血液検査および頭部CTやMRIなどの画像検査を行う。



トリプタンは起き始めに服用で効果

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。急性期治療は片頭痛発作を確実に速やかに消失させ、片頭痛患者の機能を回復させることを目的に行われるものである。「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」(以下、「ガ

表1 「前兆のない片頭痛」の診断基準

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(未治療もしくは治療が無効の場合)
- 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

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

表2 「典型的前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準

診断基準
A. B~Dを満たす頭痛発作が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(例えばきらきらした光・点・線)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. 同名性の視覚症状、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

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

イドライン)では、片頭痛急性期治療薬として、アセトアミノフェン、非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)、エルゴタミン製剤、トリプタンおよび制吐薬を挙げている。軽度~中等度の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~重度の頭痛、または軽度~中等度の頭痛でも過去にNSAIDsで効果が認められなかった症例ではトリプタンが推奨されており、いずれの場合も制吐薬の併用で効果の増強が認められている。

1) アセトアミノフェン

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投与が勧められている。「ガイドライン」では、グレードA(行うよう強く勧められる)にランクされている。

2) 非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)

軽度~中等度の片頭痛に対し、痛みおよび随伴症状を有意に改善させることから、「ガイドライン」では、軽度~中等度の片頭痛の第一選択薬とされ、グレードA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ていない。

3) エルゴタミン製剤

「ガイドライン」によれば、トリプタンの使用で片頭痛発作が一時的に改善しても24~72時間以内に再度頭痛再燃が見られる患者には使用価値があるとされて推奨のグレー

ドとしてグレードB(行うよう勧められる)にランクされている。また妊娠中・授乳中の使用は禁忌である。

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、投与経路も経口・静注・筋注・座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「ガイドライン」では勧められている。

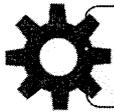
5) トリプタン

トリプタンは「ガイドライン」において、片頭痛発作急性期の有効な治療薬としてグレードAに位置付けられている。わが国での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。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、頭痛が起きた時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。なお「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。

- 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(50mg)の追加が可能となる。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。
- ②ゾルミトリプタン(ゾーミッグ[®]) 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2.5mg)も開発されている。効果出現時間はスマトリプタンよりやや遅いが、効果の持続時間は長いとされる。
- 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(Tmax)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[®]) 頭痛発作期におけるトリプタンのTmaxは頭痛発作間欠期に比べ長いのに対し、リザトリプタンは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時間と長く、血中濃度の持続性のあることから、トリプタン内服2時間後くらい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Tmaxが約2.7時間と即効性に欠ける点がある。



予防療法

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。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。

- ①カルシウム拮抗薬 「ガイドライン」においてロメリジン10mg/日の使用はグレードBにランクされている。
- ②β遮断薬 プロプラノロール20mg/日から開始し、20～60mg/日の用量で経過観察を行う治療法が「ガイドライン」でグレードAに位置付けられている。
- ③抗てんかん薬 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。「ガイドライン」ではバルプロ酸400mg/日の内服はグレードAに位置付けられている。このほかトピラマートも片頭痛予防効果を有することが知られている。
- 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持つ。「ガイドライン」ではアミトリプチリン（10～60mg/日）がグレードAに位置付けられている。
- ⑤その他 アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるリシナプリルおよびアンジオテンシン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、「ガイドライン」ではグレードBに位置付けられている。



慢性化すると難治性で確立した治療がない

「片頭痛の慢性化」とは簡単に説明すれば、「1カ月に15日またはそれ以上頭痛を認める」ことであり、しばしば、片頭痛の「変容」とも呼ばれる。片頭痛はその時間経過により、自然消失するタイプ、発作の頻度および程度が安定し変化を認めないタイプおよび増悪するタイプの三つに分類される。これらの中で慢性化は「増悪するタイプ」に属するものである。

表3 「慢性片頭痛」の付録診断基準

- 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カ月以上続く
- B. 「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カ月にわたり次の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のうち少なくとも二つを満たす
 - a. 片側性
 - b. 拍動性
 - c. 中等度～重度の頭痛
 - d. 日常的な動作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の少なくとも一つを満たす
 - 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、かつその他の疾患によらない

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

変容性片頭痛は、慢性連日性頭痛という概念に含まれるものである。慢性連日性頭痛は3カ月を超えて1日4時間以上の頭痛が月15日以上（1年間に180日以上）出現する頭痛で、①変容性片頭痛、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四つに分類されている。

この中で、片頭痛の慢性化に関係する変容性片頭痛は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、片頭痛が変化した詳細な過程を述べられる患者に限ることや、薬物乱用による変化との区別が付きにくいなどの理由から、ICHD-IIでは変容性片頭痛との診断名は付けられず慢性片頭痛とされ、表3のような付録診断基準が設けられている。

慢性片頭痛は非常に難治性であり、確立された治療はない。片頭痛が慢性化する詳細な機序については明らかにされていないが、慢性化を促進する因子として頭痛発作回数の増加、薬物乱用、カフェイン乱用、肥満およびいびきなどが挙げられている。このため、片頭痛の治療にあたり、予防薬を併用し、鎮痛薬やトリプタンの頻用を避けながら、片頭痛発作回数の増加をコントロールしていくことを心がけることが大切である。

111

Q 冷たいものを飲むと頭痛がするのはどうしてですか？

A 冷たいものを飲むことにより生じる頭痛は「アイスクリーム頭痛」とも呼ばれよく知られている現象である。この頭痛は、頭痛の分類および診断基準をまとめた国際頭痛分類第2版において「13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛」におけるサブタイプ「13.11 寒冷刺激による頭痛」の中のサブフォーム「13.11.2 冷たいものの摂取または冷気吸息による頭痛」に位置している¹⁾。また、極度の寒気や冷水への飛び込みなどの低温環境に頭部を曝露した際にも同様の頭痛が生じることが知られている^{2,3)}。このような頭痛はサブタイプ「13.11 寒冷刺激による頭痛」の中のサブフォーム「13.11.1 外傷的寒冷刺激による頭痛」に分類されている。なお2013年に出版された国際頭痛分類第3版β版では、これらの頭痛は「4. その他の一次性頭痛」のサブタイプに分類されているが診断基準の概要について大きな変更は行われていない⁴⁾。

このような寒冷刺激により誘発される頭痛は片頭痛など慢性頭痛を有する症例に多いといわれているが、健常人の30~40%にも認められると報告されている^{5,6)}。痛みは冷たい食べ物や飲み物を摂取した後すぐに始まり30~60秒でピークに達する。痛みは通常、前額部中央に位置するが、片側の前額部、側頭部または眼窩後部に認められることもある。刺すようなまたは疼くような性質を有し、発生後10~20秒で消退するが、まれに2~5分程度継続すること

もある(表)。

口蓋または咽頭後壁に氷片を当てて寒冷刺激を加えると、それぞれ前頭部および耳介後部に疼痛が生じることから、これらの痛みは口蓋や咽頭後壁からの寒冷刺激による関連痛ではないかと考えられている。さらに一側の口蓋に氷片を当てると20~30秒後、同側の側頭部と眼窩周辺部に痛みが、口蓋の中央に寒冷刺激を加えると両側の側頭部と眼窩部周辺部に痛みがおこることも報告されている⁶⁾。なお、寒冷刺激に伴う関連痛発生機序については、手指に寒冷刺激を加えると皮膚色の変化や局所の血流変化に伴う血管反応性が関与している可能性が推察されている。しかし残念ながらその詳細なメカニズムについては明らかにされていない。さらに、中大脳動脈の血流速度が寒冷刺激に伴う頭痛発作中に低下していることも報告されている⁷⁾。寒冷刺激による頸動脈血の温度低下が血管収縮を惹起する可能性、または寒冷刺激が口蓋や咽頭に分布する感覚神経を介し神経原性の血管収縮を誘発させる可能性などが指摘されているが、頭痛との関係については明らかにされていない。

寒冷刺激による頭痛は片頭痛患者において健常人より多くみられることから、その発生機序を片頭痛の病態と関連づけて考察する場合も多い。片頭痛の病態の一部には、三叉神経における侵害刺激に対する反応性亢進が関与している可能性が示唆されている。このため片頭痛患者では寒冷刺激に対しても三叉神経の反応性が亢進し頭痛が誘発される可能性が指摘されている⁸⁾。さらに、最近ドイツとオランダで収集された前兆のない片頭痛患者のゲノムに関するゲノムワイド関連研究からは transient receptor potential (TRP) ファミリーに属する TRPM8 が片頭痛発症との関連性を有することが明らかにされている⁹⁾。TRPM8 は

menthol などとともに寒冷刺激に反応するイオンチャネルであり、寒冷刺激による頭痛と片頭痛との病態についての関連を考える上でも興味深い知見と思われる。

寒冷刺激による頭痛は、その原因となる基礎疾患が存在する可能性はほとんどなく、この頭痛のため医療機関を受診するケースは非常に少ないといわれている。寒冷刺激による頭痛に対しては各人がそれぞれ独自の解決法を有している場合が多い。その中で効果的な対処法の一つとして、最も痛みを誘発しやすいとされる口蓋の後壁に冷たい食べ物がふれないようにして食すことがあげられている⁶⁾。

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, 新訂増補日本語版, 医学書院; 2007.
- 2) Jankelowitz SK, Zagami AS. Cold-stimulus headache. *Cephalalgia*. 2001; 21: 1002.
- 3) Harries M. Ice cream headache. Ice cream headache occurred during surfing in winter. *BMJ*. 1997; 315: 609.
- 4) Third Headache Classification Committee Members. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed Beta version. *Cephalalgia*. 2013; 33: 629-808.
- 5) Raskin NH, Knittle SC. Ice cream headache and orthostatic symptoms in patients with migraine. *Headache*. 1976; 16: 222-5.
- 6) Hulihan J. Ice cream headache. *BMJ*. 1997; 314: 1364.
- 7) Sleight JW. Ice cream headache. Cerebral vasoconstriction causing decrease in arterial flow may have role. *BMJ*. 1997; 315: 609.
- 8) de Oliveira DA, Valença MM. The characteristics of head pain in response to an experimental cold stimulus to the palate: an observational study of 414 volunteers. *Cephalalgia*. 2012; 32: 1123-30.
- 9) Freilinger T, Anttila V, de Vries B, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012; 44: 777-82.

冷たいものの摂取または冷気吸息による頭痛の診断基準 (ICHD-2) (文献1より)

- A. 非拍動性の急性前頭部痛があり、CおよびDを満たす
- B. 冷たい食物または飲み物の摂取、あるいは冷気の吸息による口蓋または咽頭後壁あるいはその両方への寒冷刺激がある
- C. 頭痛は寒冷刺激後に限り、直ちに出現する
- D. 頭痛は寒冷刺激除去後、5分以内に消失する

清水 利彦 慶應義塾大学専任講師
し みず とし ひこ 神経内科

鈴木 則宏 同 教授
すず き のり ひろ

片頭痛／群発頭痛

Migraine / cluster headache

清水利彦 Toshihiko Shimizu / 鈴木則宏 Norihiro Suzuki

片頭痛

1 概念

片頭痛は、片側性、拍動性の頭痛で、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴うことが多い。急性期治療としては、トリプタンが第1選択薬となる。発作予防療法としては、カルシウム拮抗薬であるロメリジンや抗てんかん薬のバルプロ酸などが用いられる。

2 疫学

わが国における片頭痛の有病率は約8.4%（男性3.6%，女性13.0%）と報告されている。その傾向は海外においてもほぼ同様で女性が男性に対し約2~3倍多いとされている。

3 臨床所見

片頭痛は、表1のようにいくつかの病型に分類される。そのなかで大きく「前兆のない

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 典型的な前兆に非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

（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、2007：2-17より引用）

い片頭痛」と「前兆のある片頭痛」に2分される。しかし、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持ち、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・音過敏を呈する。

前兆は通常5~20分にわたり徐々に進展し、かつ持続時間が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1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。視野のなかに輝く部分（閃輝）と見えにくい部分（暗点）が混在する閃輝暗点は、最も一般的な前兆で、患者は「眼前のチカチカ」と表現することが多い。

4 病態生理

片頭痛が発生するメカニズムについては前兆および頭痛の両者ともいまだに明らかにされていない。

a) 片頭痛における前兆発生のメカニズム

現時点では、片頭痛における前兆には、大脳皮質拡延性抑制（cortical spreading depression）と呼ばれる現象が関与していると考えられている。大脳皮質拡延性抑制は、脳局所の神経細胞やグリア細胞の細胞膜に30~60秒の脱分極が生じた後、15~30分間電氣的活動が抑制された状態が約2~3mm/分の速さで周囲に伝播する現象である。

b) 片頭痛における頭痛の発生するメカニズム

頭痛には、三叉神経血管系の異常な活性化による脳血管および脳硬膜動脈の拡張や脳硬膜の神経原性炎症の関与が推察されている。硬膜血管や脳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

V
よくみられる神経疾患
機能性疾患

えている。三叉神経節を実験的に刺激すると、これらの神経を介して逆行性に刺激が伝わり、硬膜の血管拡張および神経原性炎症が生じることから、これらの現象が頭痛発生に関与しているのではないかと考えられている。

5 診断

国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) では、片頭痛の病型に対しそれぞれ診断基準が設けられている。ここでは「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」の診断基準について解説する。そのほかについては国際頭痛分類第2版を参照されたい。なお2013年7月には国際頭痛分類第3版 Beta version (ICHD-III Beta) が出版された (日本語版は未出版)。

a) 前兆のない片頭痛 ICHD-II の診断基準を表2に示す。項目B~Dには発作時間、頭痛の性状および随伴症状などが列挙され、項目Eには二次性頭痛の可能性を否定することが記載されている。

b) 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの 頭痛の性質としては項目Dに『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分以内に生じると記載されている (表3)。典型的な前兆としては視覚症状、感覚症状、言語症状があげられている。

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) 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. そのほかの疾患によらない

(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: 2-17より引用)

6 経過・予後

片頭痛発作頻度の多い症例では、慢性片頭痛への移行が報告されている。慢性片頭痛は、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ほかは緊張型頭痛に類似した性質の頭痛が頻回に (月の半分以上かつ3か月以上) 出現するものである。慢性片頭痛では治療に抵抗性の場合が多いため、移行を防ぐためにも片頭痛発作に対する適切な治療が必要となる。

7 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_{1B/1D}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1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。

わが国で使用可能なトリプタンはスマトリ

表3 「典型的な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1つの前兆が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. そのほかの疾患によらない

(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: 2-17より引用)

プタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、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。

予防療法としてカルシウム拮抗薬であるロメリジン、抗てんかん薬のバルプロ酸、β遮断薬のプロプラノロールおよび抗うつ薬アミトリプチリンが有効とされている。このほか、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、漢方薬なども投与されることがある。

群発頭痛

1 概念

片側の眼窩周囲や眼窩に生じる疼痛で群発期と寛解期を持つ。頭痛と同側に流涙・結膜充血・鼻閉・鼻汁などの自律神経症状を伴うことが特徴で、海綿静脈洞付近の機能異常が病態に関係すると考えられている。スマトリプタンの皮下注射および純酸素投与が急性期には有効である。

2 疫学

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。

3 臨床所見および診断

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ホルネル徴候（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日以上寛解期を挟む例は反復性群発頭痛、寛解期を挟まず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

表4 「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1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. そのほかの疾患によらない

（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；26-31より引用）

性群発頭痛とそれぞれ呼称されている。表4に「群発頭痛」の診断基準を示す。

4 病態生理

疼痛部位が主に三叉神経第一枝領域を中心とすることや交感神経症状を呈することから、病変として内頸動脈分岐部遠位から海綿静脈洞付近が想定されている。さらに発作中にみられる流涙や鼻汁分泌などは中間神経から翼口蓋神経節を経て分布する大浅錐体神経の副交感神経線維の亢進症状と考えられる。これら三叉神経血管系や副交感神経系の活性化により血管周囲に炎症を起こし三叉神経第一枝や交感神経にも影響を及ぼし特有の症状を形成するものと推察される。このような末梢性の病変を視床下部が時間的な調節を行い、頭痛が発生するのではないかと考えられている。

5 治療

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、カルシウム拮抗薬であるベラパミルやステロイドなどを用いる。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。

よくみられる神経疾患
機能性疾患

部位別	KeyWords
<p>頭痛</p> <p>Author <small>たきざわ つばさ しみずとしひこ すい きのりひろ</small> 滝沢 翼*, 清水利彦*, 鈴木則宏*</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 一次性頭痛 ○ 二次性頭痛 ○ SNOOP4 ○ 片頭痛 ○ PIN <p style="text-align: right;">*慶應義塾大学医学部神経内科</p>

Headline

1. 頭痛診療で重要なことは二次性頭痛を見落とさないことである。
2. 二次性頭痛を疑う頭痛の性状として、Dodickの提唱するSNOOP4に含まれる症候は重要である。特に、全身症状や全身性疾患の既往を伴う、神経学的所見や徴候を有する、突然発症、50歳以降の新規発症、以前と異なるパターンの頭痛などには注意する。
3. 「突然発症した今まで経験したことのない激しい頭痛」では、くも膜下出血を鑑別することが重要である。
4. 二次性頭痛の可能性を除外した後に、一次性頭痛の診断を進める。症状あるいは経過の特徴から片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経頭痛、あるいはその他の一次性頭痛と進めていく。
5. 片頭痛の診断にはDodickらの提唱するPIN（光過敏、日常生活の支障、悪心）が有用である。

はじめに

頭痛を主訴に一般外来や救急外来を受診する患者は多い。頭痛の分類および診断は現在国際頭痛学会の頭痛分類第2版（The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition; ICHD-II）に基づき行われている^{1,2)}。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・一次性顔面痛およびその他の頭痛の3部に分けている。一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛および群発頭痛などを含むもので慢性頭痛ともよばれている。二次性頭痛は器質的疾患に起因する頭痛である。本編では一次性頭痛の診断および治療を中心に解説するとともに、鑑別が必要となる二次性頭痛の診断について概説する。

見落としはならない二次性頭痛

頭痛診療で最も大切なことは器質的疾患に起因する頭痛、いわゆる二次性頭痛を見落と

さないことである。このため一次性頭痛の診断基準には「その他の疾患によらない」という項目が含まれている。

二次性頭痛を疑うポイントとして、慢性頭痛の診療ガイドラインでは、表1で示した9項目をあげている³⁾。また、Dodickは一次性と二次性頭痛の鑑別の手がかりとしてSNOOP4を紹介している（表2）⁴⁾。以下に二次性頭痛の原因となる重要な疾患を紹介する。

1. くも膜下出血

くも膜下出血による総死亡率は10~67%と報告されている。典型的な症候としては雷鳴頭痛（thunderclap headache）、「今まで経験したことがない突然の激しい頭痛」がある。雷鳴頭痛の10~30%がくも膜下出血と報告されている⁵⁾。髄膜刺激徴候を伴うこともあるが、発症数時間以内では認めないことも多い。くも膜下出血の原因としては脳動脈瘤の破裂が最も多い。その他の原因疾患としては脳動脈解離、脳動静脈奇形、もやもや病、感

表1 二次性頭痛を疑うポイント①

1. 突然発症の頭痛
2. 今まで経験したことがない頭痛
3. いつもと様子の異なる頭痛
4. 頻度と程度が増していく頭痛
5. 50歳以降に初発の頭痛
6. 神経脱落症状を有する頭痛
7. 癌や免疫不全の病態を有する患者の頭痛
8. 精神症状を有する患者の頭痛
9. 発熱・項部硬直・髄膜刺激症状を有する頭痛

(文献3)より引用)

染性動脈瘤、血管炎、凝固異常などがある。

くも膜下出血の診断には画像検査が有用であり、頭部CTの発症24時間以内の診断率は92%と報告されている⁶⁾。しかし、少量の出血を呈する症例では頭部CTによる診断が困難なこともあり、このような場合、頭部MRIのFLAIR画像によりくも膜下腔に存在する血液が確認されることもある。動脈瘤の確認には頭部MRアンギオグラフィ(magnetic resonance angiography;MRA)や頭部3D-CTアンギオグラフィが有用な場合も多い。

2. 脳出血

小脳出血、皮質下出血、脳室穿破を伴う視床出血や尾状核頭部出血では頭痛を認めることがある。脳出血では意識障害、めまい、悪心、嘔吐、局所神経症状、血圧上昇を伴うことが多い。鑑別診断のために頭部CTが有用である。

3. 脳動脈解離

動脈解離による頭痛は持続的で灼熱感を伴うことが多いと報告されている。頭痛の部位は一般的に解離した血管の部位に依存し、内頸動脈では前頭側頭部や眼窩周囲、前大脳動脈解離では前頭部、中大脳動脈では側頭部、椎骨脳底動脈では後頭部や後頭部に頭痛を自覚することが多い。

わが国における脳動脈解離の部位は椎骨脳底動脈が多く、延髄外側部梗塞(Wallenberg症候群)を伴うこともしばしばみられる。このため神経学的診察により小脳失調、嚥下障

表2 二次性頭痛を疑うポイント②…SNOOP4

- Systemic symptoms/signs/disease**
 …全身症状(発熱、悪寒、寝汗、筋肉痛)を伴う
 …全身性疾患の既往(悪性疾患、免疫不全状態、HIV)を伴う
- Neurologic symptoms or signs**
 …神経学的症状や徴候(性格変化を伴う)を有する
- Onset sudden (thunder clap headache)**
 …突然の発症(雷鳴頭痛)
- Onset after age 50 years**
 …50歳以降の新規発症
- Pattern change**
 …以前と異なるパターン
- Progressive headache with loss of headache-free periods
 …頭痛発作間隔が次第に狭くなる進行性
 - Precipitated by Valsalva maneuver
 …Valsalva法により誘発
 - Postural aggravation
 …立位や臥位などの体位で増悪
 - Papilledema
 …一過性の視野障害、複視などを伴う

(文献4)より引用)

害、構音障害、Horner徴候の有無を確認するとともに、頭部MRAや頭蓋内椎骨脳底動脈の外観を簡便に描出できるBasi-Parallel Anatomical Scanning (BPAS) MRI、頭部3D-CTアンギオグラフィなどの施行が診断に有用である。

4. 脳静脈洞血栓症

脳静脈洞の閉塞により静脈灌流が障害され、頭蓋内圧亢進をきたすことで頭痛が生じる。乳頭浮腫、両側外転神経麻痺に起因する複視などの頭蓋内圧亢進症状を伴う。その他、意識障害、痙攣、悪心、嘔吐、光過敏を伴うこともある。発症の危険因子として凝固系異常、妊娠産褥期、経口避妊薬、抗リン脂質抗体症候群などがある。診断には頭部MR静脈造影(MR venography;MRV)や頭部3D-CTアンギオグラフィが有用である。血液所見ではFDP、D-ダイマーの高値を伴うことが多い。

5. 髄膜炎

髄膜炎では持続性、拍動性の頭痛を呈することが多い。時に光過敏、悪心、嘔吐など片頭痛と類似した随伴性状を示すことがある

表3 片頭痛の診断基準

①「前兆のない片頭痛」の診断基準

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（未治療もしくは治療が無効な場合）。
- 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（歩行や階段の昇降などの）により増悪する、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

②「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」の診断基準

診断基準

- A. B~Dを満たす頭痛発作が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（例えばきらきらした光・点・線）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. 同名性の視覚症状または 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60分以内
- D. 「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)

が、発熱や項部硬直などの髄膜刺激徴候から鑑別することができる。

6. 脳腫瘍

脳腫瘍による頭痛の原因としては腫瘍自体による牽引性頭痛、水頭症、頭蓋内圧亢進、出血などがある。そのため、頭痛の性質として特異的なものはないが、中等度の鈍い痛みが多いという報告もある⁷⁾。悪心、嘔吐、痙攣や局所神経症状などの随伴症状を伴うことも多い。診断には頭部CT、頭部MRIが有用である。

7. 急性緑内障発作

急性緑内障発作は中高年の女性に多く認められる。急激な眼痛、散瞳をきたすため、くも膜下出血との鑑別が困難な場合がある。結膜充血、角膜混濁の有無などにより鑑別が可能なこともあるが、診断には眼圧測定が必要である。

8. 側頭動脈炎

側頭動脈炎は高齢者に多く認められる。側頭、頭頂部の拍動性頭痛とともに発熱、食思不振および全身倦怠感を伴う。典型的な症例では浅側頭動脈の発赤、圧痛、硬結および肥厚などが認められる。診断には、赤沈亢進や側頭動脈生検が有用である。

一次性頭痛の診断と治療

1. 片頭痛

a) 概念

わが国における有病率はおよそ8.4%（男性3.6%、女性12.9%）と報告されている。片側性および拍動性の頭痛で、悪心、嘔吐、光過敏や音過敏などを伴う。

片頭痛は、前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛の二つに分類することができる。前兆とは視覚症状、感覚症状、言語症状などの可逆性脳局在症状であり、最も一般的なものとして閃輝暗点がある。前兆の持続時間は通常5~20分のことが多い。

b) 診断

片頭痛の診断基準を表3に示す。DodickとLiptonらは片頭痛の診断に有用な三つのポイントとしてPIN（Photophobia；光過敏、Impairment；日常生活の支障、Nausea；悪心）を紹介している（表4）^{4,8)}。PINにおける片頭痛の陽性的中率は、三つの質問項目のうち二つが陽性であれば93%、三つとも陽性であれば98%と報告されている⁴⁾。

c) 治療

片頭痛の薬物治療には急性期治療と予防療

法がある。

1) 急性期治療

軽症の発作にはアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) を用いる。これらの薬剤に効果を示さない症例や中等度以上の発作にはトリプタンを投与する。トリプタンはセロトニン受容体作動薬で、現在わが国における使用可能なトリプタンは5種類である。各製剤で最高血中濃度到達時間 (Tmax) や半減期が異なり、頭痛が急速に最高強度に達する患者にはTmaxの短いトリプタン、頭痛発作時間が長く、かつ一度頭痛が寛解してもすぐに再発しやすい患者には半減期の長いトリプタンを選択する。また、トリプタンは頭痛の起き始めに内服すると効果を示す。

スマトリプタン (イミグラン[®]) には錠剤の他に注射薬や点鼻薬が開発されており、これらの薬剤は頭痛発作時に嘔吐があり内服が困難な症例に有用である。トリプタンの禁忌としては虚血性心疾患や脳梗塞の既往があげられる。

制吐薬であるドンペリドン (ナウゼリン[®])、メトクロプラミド (プリンペラン[®]) は片頭痛の随伴症状である悪心や嘔吐に効果があり、トリプタンや鎮痛薬と併用して用いられることも多い。薬剤の処方例を表5に記載する。

2) 予防療法

急性期治療のみで片頭痛による生活の支障を十分に改善できない症例では予防療法を考慮する。慢性頭痛の診療ガイドラインでは片頭痛発作が月に2回以上ある場合は予防療法を考慮することが推奨されている。また、投与期間に関しては、有害事象がなければ少なくとも3~6か月とし、コントロールが良好になったら徐々に漸減していくと記載されている³⁾。予防療法は頭痛の発作頻度、重症度、持続時間の軽減および急性期治療に対する反応を改善させることが知られている。

表4 片頭痛のスクリーニング…PIN

P	Photophobia	頭痛があるときに光が嫌になりますか？
I	Impairment	頭痛によって日常生活に支障はありますか？
N	Nausea	頭痛時に吐き気や腹部不快感はありますか？

陽性的中率は三つの質問項目のうち
二つが陽性であれば93%
三つとも陽性であれば98%

(文献4, 8)より引用)

予防療法にはCa拮抗薬 (ロメリジン〈テラナス[®]、ミグシス[®])、 β 遮断薬 (プロプラノロール〈インデラル[®])、抗うつ薬 (アミトリプチリン〈トリプタノール[®])、抗てんかん薬 (バルプロ酸〈デパケン[®]R、セレニカ[®]R)、トピラマート〈トピナ[®])などが用いられる。それぞれの薬剤の処方例と特徴を表6に記載する。

2. 緊張型頭痛

わが国における有病率は22.3%と報告されており、一次性頭痛のなかで最も多く認められる頭痛である。診断基準を表7に示す。緊張型頭痛の症状は「以前より頭が重い感じがする」、「すっきりしない」などである。通常、動作による頭痛の増悪、悪心や嘔吐はみられない。パソコン、睡眠不足などが誘因となる。筋弛緩薬、抗不安薬を投与し、頭痛時に鎮痛薬を用いながら経過観察をする。処方例を表8に記載する。

3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経頭痛

群発頭痛およびその近縁疾患は、短時間、片側性の頭痛発作と結膜充血、流涙、鼻漏などの自律神経症状を伴うことが特徴である。これらの症候は、三叉神経-自律神経反射の活性化によると考えられ、ICHD-IIでは三叉神経・自律神経性頭痛という項目が設けられている。三叉神経・自律神経性頭痛には、群発頭痛のほか、発作性片側頭痛、結膜充血お

表5 片頭痛の急性期治療

①アセトアミノフェン/NSAIDs

一般名	商品名	用量・用法
アセトアミノフェン	カロナール [®] 錠など	1回400～500 mg, 6回/dayまで
アスピリン	バファリン [®] 錠など	1回330～660 mg, 3～4回/dayまで
ナプロキセン	ナイキサン [®] 錠	1回300 mg, 2回/dayまで
イブプロフェン	ブルフェン [®] 錠	1回200 mg, 3回/dayまで

②トリプタン (Tmax/半減期の値は文献9)より引用)

一般名	商品名	用量・用法	Tmax/半減期 (hr)
コハク酸マトリプタン	イミグラン [®] 錠50 mg	1回50 mg, 200 mg/day以内. 50 mgで効果不十分のときは次回より 100 mg投与可. 追加投与間隔 2時間以上	1.8/2.4
	イミグラン [®] 皮下注3 mg	1回3 mg, 6 mg/day以内. 追加投与間隔 1時間以上	0.21/1.46
	イミグラン [®] 点鼻液20 mg	1回20 mg, 40 mg/day以内. 追加投与間隔 2時間以上	1.30/1.87
ゾルミトリプタン	ゾーミッグ [®] 錠2.5 mg	1回2.5 mg, 10 mg/day以内. 追加投与間隔 2時間以上	3.00/2.4
	ゾーミッグ [®] RM錠2.5 mg	1回2.5 mg, 10 mg/day以内. 追加投与間隔 2時間以上	2.98/2.9
臭化水素酸エレクトリプタン	レルパックス [®] 錠20 mg	1回20 mg, 40 mg/day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	1.0/3.2
安息香酸リザトリプタン	マクサルト [®] 錠10 mg	1回10 mg, 20 mg/day以内. 追加投与間隔 2時間以上	0.8/2.3
	マクサルトRPD [®] 錠10 mg	1回10 mg, 20 mg/day以内. 追加投与間隔 2時間以上	1.0/1.6
ナラトリプタン塩酸塩	アマージ [®] 錠2.5 mg	1回2.5 mg, 5 mg/day以内 追加投与間隔 4時間以上	2.86/5.05

RM：口腔内速溶 RPD：口腔内崩壊

③制吐薬

一般名	商品名	用量・用法
ドンペリドン	ナウゼリン [®] 錠or坐薬	錠1回5 mg, 30 mg/dayまで. 坐薬1回60 mg.
メトクロプラミド	プリンペラン [®] 錠or注	錠1回5 mg, 30 mg/dayまで. 注1回10 mg, 20 mg/dayまで.

よび流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctive injection and tearing; SUNCT) などがある。

a) 群発頭痛

わが国での有病率は0.07～0.09%で、20～30代の男性に多い。一側の眼窩、眼窩周囲お

よび側頭部に15～180分(大部分は60～90分)出現する非常に激しい痛みを特徴とし、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を伴う。発作は夜間、睡眠中に出現することもある。また激しい疼痛のため患者は発作中落ち着きなく動き回ること

表6 片頭痛の予防療法

一般名	商品名	用量・用法	特徴
ロメリジン	テラナス [®] , ミグシス [®]	10~20 mg/day, 分2	副作用は低血圧, めまいなど.
バルプロ酸	デバケン [®] R, セレニカ [®] R	400~600 mg/day	てんかんの用法よりも少量で用いる. 100 mg/日から開始してもよい. 副作用は体重増加, 肝機能障害. 血中濃度が50 µg/mL未満で副作用が少ないとされている.
プロプラノロール	インデラル [®]	20~60 mg/day, 分2 または分3	副作用は徐脈, 起立性低血圧, めまいなど. 気管支喘息, うっ血性心不全は禁忌. リザトリプタン (マクサルト [®]) は併用禁忌.
アミトリプチリン	トリプタノール [®]	10~60 mg/day, 分1	副作用は眠気, 口渇など. 緑内障では使用禁忌.
トピラマート	トピナ [®]	25~100 mg/day, 分1または分2	副作用は体重減少, しびれ感, 記憶力障害など.

表7 頻発反復性緊張型頭痛の診断基準

診断基準
A. 3か月以上にわたり, 平均して1か月に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. <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
D. 以下の両方を満たす. <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
E. その他の疾患によらない.

(文献1, 2)より引用)

表9 群発頭痛の診断基準

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~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一つ以上の部位に, 15分~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. <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
D. 発作頻度は1回/2days~8回/dayである.
E. その他の疾患によらない

(文献1, 2)より引用)

表8 緊張型頭痛の治療薬

一般名	商品名	用量・用法
①鎮痛薬		
アセトアミノフェン	カロナール [®] など	500 mg
アスピリン	バファリン [®] など	500~1,000 mg
ロキソプロフェン	ロキソニン [®]	60 mg
イブプロフェン	ブルフェン [®]	200 mg
ナプロキセン	ナイキサン [®]	300 mg
②筋弛緩薬		
チザニジン塩酸塩	テルネリン [®]	3.0 mg/day, 分3
エベリゾン塩酸塩	ミオナール [®]	150 mg/day, 分3
③抗不安薬		
エチゾラム	デバス [®]	0.5~1.5 mg/day, 分1~3
フルジアゼパム	エリスパン [®]	0.25~0.75 mg/day, 分1~3

表 10 群発頭痛の治療薬

一般名	商品名	用量・用法
①急性期治療		
コハク酸スマトリプタン	イミグラン®皮下注3 mg	1回3 mg, 6 mg/day以内 追加投与間隔 1時間以上
	イミグラン®点鼻液20 mg	1回20 mg, 40 mg/day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®錠2.5 mg	1回2.5 mg, 10 mg/day以内 追加投与間隔 2時間以上 効果不十分であった場合は1回5 mgに増量可
	ゾーミック® RM錠2.5 mg	1回2.5 mg, 10 mg/day以内 追加投与間隔 2時間以上 効果不十分であった場合は1回5 mgに増量可
純酸素吸入		7 L/min, 15分間
②予防療法		
ベラパミル	ワソラン®錠	120~240 mg/day, 分3. 副作用は徐脈, 便秘, 歯肉肥厚など.
プレドニゾン	プレドニン®錠	30~40 mg/day, 分2. (1週間で10 mgずつ漸減する.)

が多い(表9)。タバコ、アルコール、ストレス、不眠などにより発作が誘発される。

急性期治療としてはスマトリプタン(イミグラン®)皮下注や純酸素(7L/min, 15分間)吸入が有効である。予防療法にはベラパミル(ワソラン®)が用いられる。プレドニゾン(プレドニン®)も有効である。処方例を表10に記載する。

b) その他の三叉神経・自律神経頭痛

発作性片側頭痛は女性に多く、発作持続時間が2~30分で、発作頻度は平均11回/dayで

ある。インドメタシン(インテバン®)が著効する。SUNCTは男性に多く、発作持続時間が5~240秒で、発作頻度は3~200回/dayである。一般に難治性であるが、ラモトリギン(ラミクタール®)が有効との報告がある。

おわりに

以上、頭痛の診断と治療について、一次性頭痛を中心に概説した。本稿が頭痛診療の一助になれば幸いである。

文献 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders 2nd 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(共訳): 国際頭痛分類第2版・新訂増補日本語版. 医学書院, 2007

3) 日本頭痛学会(編): 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院, 2006

4) Dodick DW: Pearls: headache. Semin. Neurol 30:74-81, 2010

5) Martin V: The diagnostic evaluation of secondary headache disorders. Headache 51: 346-352, 2011

6) Kassell NF, et al.: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery part 1: overall management results. J Neurosurg 73:18-36, 1990

7) Schankin CJ, et al.: Characteristics of brain tumour-associated headache. Cephalalgia 27:904-911, 2007

8) Lipton RB, et al.: A self administered screener for migraine in primary care: the ID Migraine™ Validation Study. Neurology 61:375-382, 2003

9) 柴田 護: 頭痛の治療-片頭痛. Bio Clinica 27:25-30, 2012

著者連絡先 (〒160-8582) 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部神経内科 滝沢 翼

頭痛

清水 利彦

はじめに

頭痛は、日常臨床において遭遇する機会の非常に多い症状であるが、その原因となる疾患は多岐にわたることが多い。本稿では、頭痛の原因となる疾患を診断する手順について概説する。

頭痛の分類

頭痛は国際頭痛学会の頭痛分類第2版(ICHD-II)¹⁾において、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部に分けられている(表1)。一次性頭痛については症候論的立場から、二次性頭痛については病因論的立場から頭痛をきたす疾患をそれぞれ分類している。

頭痛診療の手順

頭痛を主訴として来院した患者の診療で重要な点は、その頭痛が生命予後に影響を及ぼすような二次性頭痛であるかどうかを診断することである。その後、その頭痛が一次性頭痛と判断された場合、一次性頭痛の鑑別診断を行っていく。

これらの診断過程において、問診は重要なポイントとなる。下記にそのポイントを記す。

1. **頭痛のおこり方**：「何月何日何時から始まった」など頭痛発症時期を正確に答える患者の場合はいくも膜下出血や髄膜炎による頭痛の可能性を考える。

2. **頭痛の性状**：今まで経験したことのない強い頭痛、突如後頭部をバットで殴られたような頭痛はいくも膜下出血を疑う。片頭痛では拍動性で「ズキンズキンと脈打つような頭痛」、緊張型頭痛では締め付けられるような頭痛を呈することが多い。

3. **頭痛の持続、頻度、出現時間**：持続性か反復性かを質問する。さらに、持続性の場合には頻度や程度が悪化してきているかを聞く。

4. **頭痛の部位**：頭痛がどこに出現するか、片側性か

しみず としひこ 慶應義塾大学専任講師/神経内科

両側性かなどを確認する。

5. **随伴症状**：頭痛時に悪心、嘔吐また光過敏や音過敏を伴うかを確認する。

6. **増悪・寛解因子**：片頭痛では緊張、空腹、月経、食品などで増悪することがある。

7. **基礎疾患の有無**：悪性腫瘍や免疫不全などの合併の有無を確認する。

8. **その他**：最近の血管造影や髄液検査の施行の有無、また現在内服中の薬剤(ビタミンA、ペニシリン、イブプロフェン、免疫グロブリン投与)、アルコール摂取量、多量に内服している薬剤の有無なども確認する。

二次性頭痛の診断

生命予後に影響を及ぼすような危険な二次性頭痛を疑わなければならない頭痛の性質として、初めて出現した頭痛、突然発症した頭痛、今まで経験したことのない激しい頭痛、50歳以上で初めて自覚された頭痛、頻度が増加するか程度が悪化してきている頭痛、癌や免疫不全など基礎疾患のある患者の頭痛、熱、髄膜刺激症状を呈する頭痛、その他神経症状を伴う頭痛などがある。必要な検査として、血液検

表1 国際頭痛学会の頭痛の分類(文献1より)

- 第1部：一次性頭痛(機能性頭痛)
 - 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(症候性頭痛)
 - 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、頭、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