

一次性頭痛の診断のための簡略図(濱田³⁾より改変)

査、頭部CT、頭部MRIなどの画像検査がある。さらに髄液検査の施行を考慮しなければならない症例もある。以下に、二次性頭痛の原因となる疾患のなかで特に重要と思われる疾患を記載する。

1. くも膜下出血(SAH): 突然バットで殴られたような頭痛と表現されることが多い。救急車で搬送される症例が多いが、一部には独歩で受診するケースも認められている。このような症例は“walking SAH”と呼ばれる。このため、一般の外来を受診した患者でも突然発症した頭痛では、くも膜下出血の可能性を疑う必要がある。出血量が少量の場合は頭部CTでの診断が困難なことも多い。このような症例では頭部MRI-FLAIR像で出血が高信号域として描出されることもあるが、やはり、腰椎穿刺を施行し、髄液の性状を確認することが重要である。MRアンギオグラフィーや3D-CTアンギオグラフィーで動脈瘤の有無をチェックすることも必要である。

2. 脳血管障害に伴う頭痛: 脳出血、脳動脈解離および椎骨脳底動脈系の塞栓症では、発症時から頭痛を自覚する症例が多い。椎骨脳底動脈系の動脈解離では、後頭部から頸部にかけての疼痛に加え、めまい、構音障害、歩行障害などの神経局所症状を認めることもあり、頭痛以外の随伴症状や神経学的診察が鑑別診断に有用である。

3. 髄膜炎・脳炎: 通常、後頭部から頭部全体にかけて生じる両側性の頭痛で、一般的な鎮痛薬で改善がみられないことが多い。症状は発熱のほか悪心・嘔吐、頸部の硬直感、光過敏などを呈することが多い。

4. 脳腫瘍: 腫瘍により頭蓋内圧亢進や水頭症が生じ、頭痛が出現するといわれている。脳腫瘍による頭痛は早朝起床時に強いとされている。

5. 慢性硬膜下血腫: 頭部外傷後、数週間から2ヵ月程度で発症することが多いとされている。しかし、受傷の既往がはっきりとしない症例も多い。神経局所症状、頭蓋内圧亢進症状を伴うこともあるが、高齢者では認知症のみ

表2 「前兆のない片頭痛」の診断基準(文献1より)

- 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

を呈する症例も多い。

6. 脳静脈洞血栓症: 静脈洞閉塞により静脈還流が障害され、頭蓋内圧亢進を来し頭痛が出現するとされている。神経局所症状、意識障害、けいれん、悪心・嘔吐などを伴うことがある。診断には頭部MR venography、脳血管造影などの検査を行う。

7. 側頭動脈炎: 高齢者に発症することが多い。発熱、食思不振、全身倦怠感などとともに側頭部や後頭部に拍動性・持続性の頭痛を生じる。浅側頭動脈の圧痛・怒張・蛇行、白血球増多、血沈亢進、CRP陽性などがあれば側頭動脈炎の可能性が高く、側頭動脈の生検を考慮する。

8. 下垂体卒中: 急性出血性下垂体梗塞では非常に強い急性の頭痛が生じる。頭部CTではトルコ鞍内出血による高吸収値を示すが、MRIの方が感度がよいとされている。

9. 急性緑内障発作: 急激な眼痛およびその後または上部の痛みを呈することが多い。眼周囲の疼痛を伴うため、眼科ではなく内科を受診する症例も多い。結膜の充血、角膜混濁などから急性緑内障発作を疑うことは可能であるが、診断には眼圧を測定する。視神経が障害されて失明に至る危険性があるため、すみやかに眼科医へのコンサルトが必要である。

一次性頭痛の診断

一次性頭痛は片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛などに分類されている。最終診断はそれぞれの診断基準に従い行うが、頭痛の発作時間と発作頻度に着目し、診断にある程度目安をつけることが可能である(図)。頭痛の発作時間はICHD-IIの診断基準によれば、「前兆のない片頭痛」で4~72時間、「群発頭痛」で15~180分、および「反復性緊張型頭痛」で30

表 3 「頻発反復性緊張型頭痛」の診断基準 (文献1より)

- 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
 - 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

分~7日間とされている。このため、頭痛発作時間について4時間を鑑別の目安とする。

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。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。表2にICHD-IIの「前兆のない片頭痛の診断基準」を記す。

緊張型頭痛は、両側性に出現する圧迫感または締め付けられる感じをもつ軽度~中等度の頭痛で、発作の出現頻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。「稀発反復性緊張型頭痛」はICHD-IIの診断基準において発作頻度が平均して1ヵ月に1日未満(年間12日未満)、「頻発反復性緊張型頭痛」(表3)は発作頻度が平均して1ヵ月に1日以上15日未満(年間12日以上180日未満)とされている。慢性緊張型頭痛は後述する慢性連日性頭痛の一つに分類する考え方もある。

三叉神経・自律神経性頭痛はその発作の持続時間から群発頭痛(発作時間15~180分)、発作性片側頭痛(発作時間2~30分)、および、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; 発作時間5秒~4分)に分類される。群発頭痛(表4)は三叉神経・自律神経性頭痛のなかで頻度の多いものであり、片側の眼窩周囲や眼窩に生じる疼痛である。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い、群発期と寛解期をもつことが特徴である。

頭痛の発作頻度であるが、1ヵ月のうち15日以上の場合是一次性頭痛が「慢性化」している可能性が考えられる。もともと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を英語で“episodic”(日本語で

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~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

は反復性)という言葉で表現される。しかし、片頭痛や緊張型頭痛では経過中に“episodic”の要素が消失し、中等度~重度の頭痛が持続的に認められるようなものが一部にある。このような状態は“episodic”に対し“chronic”(慢性)と表現される。

このように慢性化した頭痛を「慢性連日性頭痛」と呼ぶことがある²⁾。慢性連日性頭痛は、3ヵ月にわたり1日4時間以上の頭痛が月15日以上(1年間に180日以上)出現する頭痛である。一部に薬物乱用頭痛の要素を含んでいることがあるため、鑑別のために薬剤乱用の有無を確認することが重要である。

慢性連日性頭痛は慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、持続性片側頭痛、新規発症持続性連日性頭痛に分類される。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他は緊張型頭痛に類似した性質の頭痛である。持続性片側頭痛は片側性に生じ、インドメタシンが有効な頭痛である。「新規発症持続性連日性頭痛」は発症後非常に早期から寛解することなく連日みられる頭痛で、痛みは両側性で圧迫感または締め付け感を示し、程度は軽度~中等度とされている。

むすび

以上、頭痛の原因疾患を診断する際の手順について概説した。本稿が神経内科臨床の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 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) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994; 34: 1-7.
- 3) 濱田潤一. 頭痛診療と診療アルゴリズム、鈴木則宏、編、頭痛診療ハンドブック、中外医学社;2009. p. 23-30.

第4章 緊張型頭痛

病態と治療法

要旨

頭痛は、日常診療の場でよく遭遇する症状であり、原因疾患も多岐にわたる。本稿は、緊張型頭痛に焦点を絞り、その病態および治療法について説明するものである。緊張型頭痛の病態については不明な部分が多いが、疲労、姿勢異常、過緊張および頸椎病変などにより、頭頸部筋肉の緊張が高まり、さらに精神的ストレスが影響し頭痛を誘発すると考えられている。治療法には、鎮痛薬、筋弛緩薬、抗不安薬、抗うつ薬などの薬物療法のほか、認知行動療法、後頸部指圧、percutaneous electrical nerve stimulation、および鍼灸治療も有効されている。

はじめに

頭痛は、神経内科および脳外科領域の日常臨床において遭遇する様会の非常に多い症状である。緊張型頭痛は慢性頭痛の中では最も頻度が多い疾患であり、我が国における有病率はおよそ20%と報告されている¹⁾。本稿では、緊張型頭痛の病態、および治療法を中心に概説する。

緊張型頭痛発生機序に関する病態

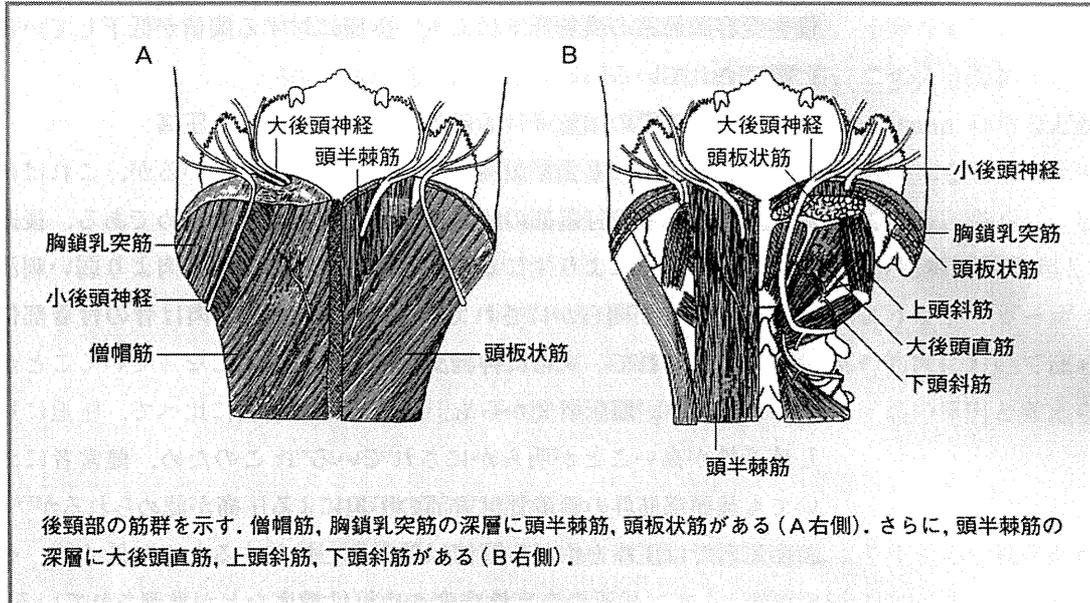
緊張型頭痛の発生機序について、その病態に不明な部分が多く、完全に解明されてはいない。精神的ストレスや社会的ストレスが大きな引き金となるが、そのほか、不安、抑うつ、神経症などの精神的な因子、姿勢異常、頸椎病変、顎関節異常、眼科疾患など、頭頸部の筋肉に緊張を与える病態が影響して、緊張型頭痛を引き起すと考えられている。

1. 緊張型頭痛に関連する部位

緊張型頭痛に関連する部位は、頭蓋表筋、顎関節部、および後頭部

● キーワード

緊張型頭痛
トリガーポイント
中枢性感作
治療

図1 緊張型頭痛に関係する後頭部の筋群 (文献²⁾より引用改変)

など頭頸部を中心とする領域が考えられている。頭蓋表筋は、前頭筋および後頭筋となり、顔面の表情に関与している²⁾。また、第2および第3頸髄に由来する、大後頭神経、小後頭神経および三叉神経の分枝である上眼窩神経による感覚神経支配を受けている。顎関節の運動に関する部位は、外側翼突筋、内側翼突筋、側頭筋、咬筋などの筋肉群、および顎関節より構成され、顎の運動に関与している。これらは、深側頭神経や耳介外側神経など、三叉神経第3枝下顎神経からの分枝による感覚神経支配を受けている。後頭部では主に、第1～第3頸髄からの感覚神経支配を受ける僧帽筋、胸鎖乳突筋、頭板状筋、頭半棘筋、大後頭直筋、上頭斜筋、下頭斜筋などの筋群 (図1) と、椎骨の関節および靭帯が、緊張型頭痛に関連すると考えられている。中枢神経系では、視床下部や大脳辺縁系から中脳水道周囲灰白質、縫線核を経て脊髄後角に至る、下行性侵害受容調節系の関与が考えられている。中脳水道周囲灰白質にある神経細胞の興奮は、縫線核のセロトニン作動性神経細胞を介し、脊髄後角で痛覚抑制に働いている。中脳水道周囲灰白質の興奮は、同部位に存在する γ -アミノ酪酸 (GABA) 介在ニューロンにより抑制されるが、さらにこの GABA 介在ニューロンは、視床下部、扁桃核、大脳島回などからの β エンドルフィン

含む神経線維による抑制を受けている。緊張型頭痛では、この下行性侵害受容調節系の機能低下により、疼痛に対する閾値が低下していると推察されている³⁾。

2. 後頭部筋群の頭蓋骨付着部の圧迫により生じる圧痛

後頭部筋群は、緊張型頭痛の病巣の1つとされているが、これは後頭部筋群の頭蓋骨付着部の圧迫により生じる圧痛のためである。後頭部筋群は、圧迫により生じる疼痛が、ほかの体部の筋肉より弱い刺激で生じることが明らかにされている⁴⁾。さらに、筋肉は骨の付着部位に近づくにつれて、次第に神経支配の密度が濃厚になっていくことが知られており、臨床研究からも、骨膜と腱は筋腹に比べて、圧迫に対し感受性が高いことが明らかにされている²⁾。このため、健常者においても後頭部筋群の頭蓋骨付着部の圧迫による圧痛が認められるが⁵⁾⁶⁾、頭痛患者では圧痛を生じる閾値は健常者と比較するとより低く⁷⁾⁸⁾、その原因として、局所の炎症性病変や中枢性機序などが推測されている。また、頭痛を誘発させる機序として、大後頭神経や小後頭神経の圧迫、頭蓋表筋などの筋痙攣などの可能性が挙げられている⁹⁾。腱の頭蓋骨付着部も緊張型頭痛の病巣となる可能性がある。筋肉は、腱から骨へと移行するにつれて血管が少なくなり、線維状となり、軟骨組織の中に埋まる。この移行部は enthesis (腱靭帯付着部) と呼ばれ、疼痛に敏感で痛みの病巣部位として、特にリウマチ疾患領域で注目されている¹⁰⁾。Enthesis は損傷されやすく、繰り返す外傷などにより、治癒が遅延し、慢性疼痛の原因と成りうる。しかし、頭部において enthesis の病変をとらえた報告はなく、推察の域を出ない。このほか、頸椎の環椎後頭関節、外側環軸関節、椎間関節、翼状靭帯の損傷や、顎関節において精神的なストレスが筋緊張を高め、噛合不全、関節痛、筋膜炎などを誘発し、頭痛を呈するとも考えられている¹¹⁾。

3. トリガーポイント

筋膜痛症候群は、トリガーポイント (痛みの誘発される刺激点) を筋に有する疾患で、緊張型頭痛の病因の1つとされている¹²⁾¹³⁾。トリガーポイントは、痛みの誘発される刺激点とされている。骨格筋への過剰な運動負荷や疲労は、運動神経末端からのアセチルコリン (ACh) を過剰に分泌させ、終板に持続的な脱分極を生じさせる。これに伴い、筋小胞体から多量のカルシウムイオンが持続的に放出され

る。その結果、筋線維の持続的収縮を来し、エネルギー必要量が増大するが、筋内の血管は筋収縮により圧迫されて、十分な血流を得られないため、筋肉へのエネルギー供給は低下する。このようなエネルギー不足を修復しようとして、周囲の肥満細胞や Schwann 細胞などから炎症性物質が放出され、感覚神経終末や自律神経終末を刺激し疼痛を起し、トリガーポイントを形成すると考えられている。さらに、筋肉からの痛覚線維の信号は、反射的に交感神経系の過剰活動を起し、血管を収縮させ、局所の虚血を加速させる。このようなトリガーポイントが、緊張型頭痛患者の後頭部および顎関節部の筋肉において認められたとの報告があり、緊張型頭痛に認められる圧痛の原因と考えられている¹⁴⁾。

4. 中枢性感作の成立

慢性緊張型頭痛患者においては、電気刺激により生じる疼痛閾値が上腕二頭筋や前脛骨筋で低下しており、感作が全身的に生じているとされている¹⁵⁾。このような広範な感作の起る原因として、前述した中脳水道周囲灰白質や、吻側延髄腹内側部に由来する下行性侵害受容調節系の機能不全による中枢性感作を反映したものが考えられている。動物実験の結果より、中枢性感作を誘導する機構に一酸化窒素 (NO) が関与すると考えられている。この仮説は、慢性緊張型頭痛患者に NO ドナーである glyceryltrinitrate を投与すると緊張型頭痛の発作が起きるが、NO 合成酵素阻害薬である NG モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA) を前投与しておく、筋肉の圧痛の程度に影響を与えることなく頭痛発作を抑制することからも支持されている¹⁶⁾。

5. 緊張型頭痛の病態のまとめ

緊張型頭痛の病態につき、筋肉と中枢神経系との関連を図2に示す。長期間の不適切な姿勢、運動不足、不眠などは、頭頸部筋群の緊張を高め疼痛を生じ、求心性の痛覚線維を刺激し、さらに脊髄後角や三叉神経核に伝達される。末梢組織である筋や筋膜の炎症や損傷は疼痛物質放出を誘発し、一次感覚神経の神経終末を興奮させる。発痛物質の連続的感作により、末梢性感作が生じ弱い刺激でも疼痛を感じるようになる。また、一次感覚神経から脊髄後角への入力の変延は中枢性感作を起し、脊髄後角二次神経細胞の興奮性を上昇させ、疼痛閾値を低下させる。通常では、これらの反応は下行性侵害受容調節系により抑

nerve stimulation²⁴⁾、および催眠療法²⁵⁾なども効果が認められたと報告がある。また、タイガーバーム®は、アセトアミノフェンと同一の効果を示したとの報告もある²⁶⁾。鍼灸治療も有効とする報告がい²⁷⁾²⁸⁾。

6. 治療の実際

緊張型頭痛の治療に関し、実際の現場では、鎮痛薬、筋弛緩薬、ンゾジアゼピン系薬剤を症状により組み合わせながら使用する場合多いと思われる。しかし、緊張型頭痛に対する鎮痛薬、ベンゾジアゼピン系薬剤および筋弛緩薬の併用によるエビデンスについて論じらる基礎データが皆無であり、今後の検討が必要である。

予防的投薬として三環系抗うつ薬が推奨されるが、口腔内乾燥、気、とりわけ、抗コリン作用の発生には注意が注がれるべきである。頭痛体操やバイオフィードバックは、副作用がなく簡易にできるためエビデンスの有無にかかわらず、考慮されるべきものであろう。

おわりに

以上、緊張型頭痛の病態および治療法について概説した。本稿が緊張型頭痛に対する診療の一助となれば幸いである。

清水 利彦

文献

- 1) 五十嵐久桂, 他: 緊張型頭痛の疫学調査. 日頭痛会誌 25: 17-19, 1997.
- 2) Bogduk N, et al: Anatomy and pathology of tension-type headache. In: The Headache 2nd ed. (Olesen J, et al, eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp551-pp559
- 3) Messlinger K, et al: Anatomy of central nervous system pathways related to head pain. In: The Headache 2nd ed (Olesen J, et al, eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp77-86. 2000.
- 4) Petersen KL, et al: Evaluation of pericranial myofascial nociception by pressure algometry. Reproducibility and factors of variation. Cephalalgia 12: 33-37, 1992.
- 5) Jensen R, et al: Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. Pain 48: 197-203, 1992.
- 6) Feinstein B, et al: Experiments on pain referred from deep somatic tissues. J Bone Joint Surg Am 36-A: 981-997, 1954.
- 7) Lous I, et al: Evaluation of pericranial tenderness and oral function in patients with

- common migraine, muscle contraction headache and combination headache. *Pain* 12: 385-393, 1982.
- 8) Langemark M, et al: Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia* 7: 249-255, 1987.
 - 9) Hammond SR, et al: Occipital neuralgia. *Clin Exp Neurol* 15: 258-270, 1978.
 - 10) Shaibani A, et al: The significance of enthesopathy as a skeletal phenomenon. *Clin Exp Rheumatol* 11: 399-403, 1993.
 - 11) Jonsson H Jr, et al: Hidden cervical spine injuries in traffic accident victims with skull fractures. *J Spinal Disord* 4: 251-263, 1991.
 - 12) 伊藤文雄: 筋感覚研究の展開. p89-103. 協同医書出版社, 東京, 1997.
 - 13) Wolfe F, et al: The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol* 19: 944-951, 1992.
 - 14) Davidoff RA: Trigger points and myofascial pain: toward understanding how they affect headaches. *Cephalalgia* 18: 436-448, 1998.
 - 15) Fernandez-de-las-Penas C, et al: Chronic tension-type headache: what is new? *Curr Opin Neurol* 22: 254-261, 2009.
 - 16) Fumal A, et al: Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 7: 70-83, 2008.
 - 17) Olesen J, et al: Synthesis of tension-type headache mechanisms. In: *The Headache* 2nd ed. (Olesen J, et al, eds) pp615-pp618. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
 - 18) 日本頭痛学会 編: 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2006.
 - 19) 柴田 護: 緊張型頭痛に対応する. これでわかる頭痛診療 頭痛外来でのノウハウとコツ (鈴木則宏, 他 著) p59-74. 南江堂, 東京, 2010.
 - 20) Pfaffenrath V, et al: Efficacy and tolerability of amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-centre controlled study. *Cephalalgia* 14: 149-155, 1994.
 - 21) Bogaards MC, et al: Treatment of recurrent tension headache: a meta-analytic review. *Clin J Pain* 10: 174-190, 1994.
 - 22) Arena JG, et al: A comparison of frontal electromyographic biofeedback training, trapezius electromyographic biofeedback training, and progressive muscle relaxation therapy in the treatment of tension headache. *Headache* 35: 411-419, 1995.
 - 23) Bove G, et al: Spinal manipulation in the treatment of episodic tension-type headache: a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1576-1579, 1998.
 - 24) Ahmed HE, et al: Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache* 40: 311-315, 2000.
 - 25) Spinhoven P, et al: Treatment outcome expectancies and hypnotic susceptibility as moderators of pain reduction in patients with chronic tension-type headache. *Int J Clin Exp Hypn* 48: 290-305, 2000.
 - 26) Schattner P, et al: Tiger Balm as a treatment of tension headache. A clinical trial in general practice. *Aust Fam Physician* 25: 216, 218, 220, 1996.
 - 27) Tavola T, et al: Traditional Chinese acupuncture in tension-type headache: a controlled study. *Pain* 48: 325-329, 1992.
 - 28) 鳥海春樹, 他: 頭痛外来における鍼治療の活用と効果検討. *日頭痛会誌* 39: 249, 2012.

3 片頭痛の予後はどうか また、片頭痛の慢性化とは何か

柴田 護*
しば た まもる

ポイント

- 毎年片頭痛患者の約3%では、症状が進行し慢性連日性頭痛の状態に至る。
- 慢性片頭痛の基本的な病像は、月に15日以上頭痛があり、そのうち8日以上に片頭痛としての性質を有する頭痛が存在する状態である。
- 慢性片頭痛患者の約1/4では、2年後に寛解を認めている。
- 片頭痛慢性化の危険因子には、肥満・うつなどの気分障害・睡眠時無呼吸などは正可能なものが存在する。
- 慢性片頭痛の患者には、中枢神経系の機能的および器質的異常が確認されている。



キーワード 慢性片頭痛、片頭痛慢性化、下行性疼痛抑制系、中枢性感作、馴れ (habituation)

*慶應義塾大学医学部 神経内科

●片頭痛患者の予後

American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP) が発表した年齢別の片頭痛有病率の推移によると、男女ともに30~40歳代でピークに達した後に低下を示す¹⁾。日常臨床においても、多くの症例で、中年期以降で片頭痛が寛解傾向を示すことは明らかである。しかし、一部の片頭痛において、主に頭痛を認める日数が増加する形で症状進行が認められる症例がある。後述のように、片頭痛患者では電気生理学的あるいは器質的な脳の異常が認められることから、片頭痛を進行性脳疾患としてとらえるべきという考え方がある。Scherら²⁾は、年間2~104日頭痛を認める発作性片頭痛症例の病状を縦断的に解析すると、1年後に約3%の症例で、月に15日以上頭痛を認めるいわゆる慢性連日性頭痛の状態に至り、さらに約6%の症例では、年間105~179日頭痛が存在する頻発反復性片頭痛に変化すると報告し

ている。一方、ひとたび慢性連日性頭痛の状態に至った患者も、多くの症例で寛解することが明らかにされている¹⁾。最近のAMPPによる疫学調査でも、2年後には約1/4の症例で寛解している(図1)³⁾。多変量解析の結果、寛解の予測因子としては、ベースラインの頭痛頻度(15~19/月 vs. 25~31/月 OR 0.29 [CI: 0.11~0.75])とアロディニアの存在しないこと(OR 0.45 [0.23~0.89])が挙げられている³⁾。

●慢性片頭痛の概念

前項で述べたような、慢性化した片頭痛は、慢性片頭痛と呼ばれている。最近まで、慢性片頭痛は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)付録診断基準(2006年)によって定義されていた。しかも、一般の片頭痛である発作性片頭痛と同格ではなく、片頭痛の合併症として位置づけられていた⁴⁾。月に15日以上頭痛を認め、そのうち片頭痛として

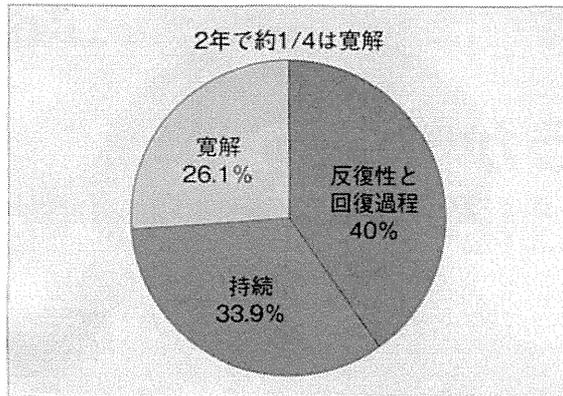


図1 慢性片頭痛の予後 (2年後の病状)
(Manack A, et al. : Neurology 76 : 711-718, 2011⁵⁾より改変して引用)

の特徴を有する頭痛が月に8日以上みられるというのが基本的病像である。本疾患は、典型的な発作性片頭痛が頻発しているというよりは、緊張型頭痛様の性質を持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⁵⁾の提唱した慢性連日性頭痛の中の変容片頭痛 (transformed migraine) を参考に形成された。発症当初は、典型的な片頭痛であったが、次第に発作が頻繁になり、かつ頭痛の性状も変容していくという経過を示す (図2)⁶⁾。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いる。ICHD-IIにおいては、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た。2013年になり、国際頭痛学会はICHD-IIIβバージョンを公表した。これは、暫定版であり最終的な改訂版ではないが、慢性片頭痛の概念に重要な変更が加わっている。まず、本疾患は、片頭痛の合併症ではなく、前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛と同格に位置付けられた。さらに、診断時点で認めている片頭痛は、前兆のない片頭痛に限定されていたが、前兆のある片頭痛でもよいと変更された。また、診断には薬物乱用頭痛を除外する必要がなくなり、慢性片頭痛の診断基準を満たす薬物乱用状態の頭痛患者において薬物乱用頭痛が除外されていない場合には、慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の両方の診断を並列することが許されている。

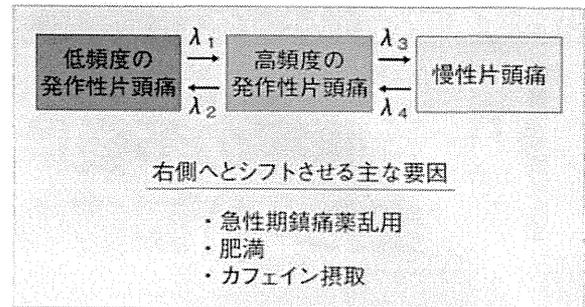


図2 片頭痛が慢性化していく過程
(Bigal ME, et al. : Neurology 71 (11) : 848-855, 2008⁶⁾より引用)

●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。

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3)²⁾。

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で正常体重者と比較して3倍、30以上で5倍リスクが高くなる⁷⁾。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CO₂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 (引越し・失業など) も片頭痛慢性化の引き金になる。

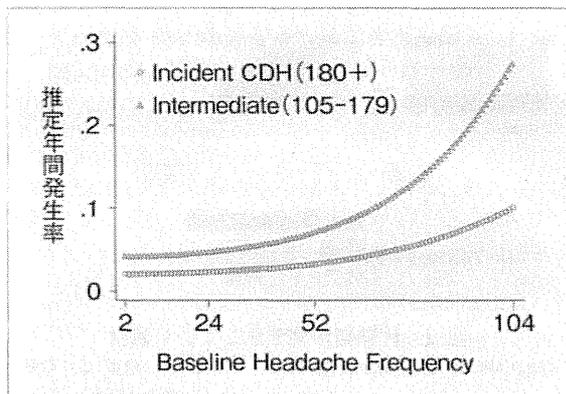


図3 慢性連日性頭痛の発生はベースラインの頭痛頻度に依存する

(Scher AI, et al. : Pain 106 : 81-89, 2003⁹⁾より引用)

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¹⁾。

② カフェイン摂取

③ 頭部外傷

●片頭痛の慢性化機構

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きていることを示し、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き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

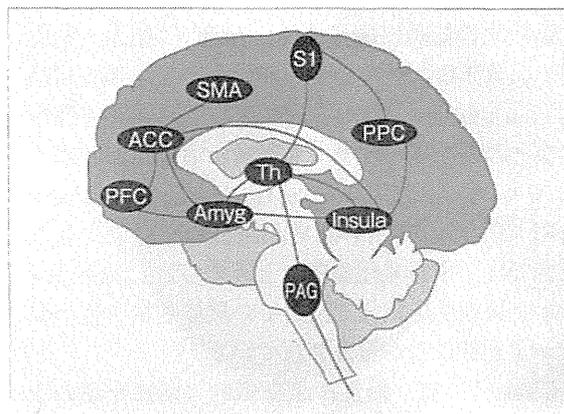


図4 Pain Matrix の解剖図

ACC : 前帯状回皮質 Amyg : 扁桃体 Insula : 島皮質
PFC : 前頭前野 PAG : 中脳水道周囲灰白質
PPC : 後頭部頂皮質 S1 : 一次感覚野
SMA : 補足運動野 Th : 視床
(May A : Nat Rev Neurol 5 : 199-209, 2009¹⁰⁾より引用)

も実証されている¹⁾。慢性片頭痛患者に認められる中枢神経系の異常は、電気生理学的手法や画像検査によって解析されている。

1. 電気生理学的異常

中枢性感作の有無や、刺激に対する慣れ (habituation) の異常を調べる目的で各種の電気生理学手法が用いられる。比較的侵襲性が低い状態で神経機能評価が可能であり、慢性片頭痛患者を対象にした研究も散見される。疼痛関連反応 (pain-related responses) とは、短時間の皮膚レーザー照射によってC線維あるいはA δ 線維に侵害性刺激を加えて、関連電位を頭皮上で記録する手法である。de Tommasoら⁶⁾は、慢性片頭痛患者ではN2-P2振幅が、発作性片頭痛や健常者に比較して上昇していることを報告した。同グループは、眼窩上部にレーザー照射による刺激を加えて、脳各部位の活性化をブレインマッピングで解析したところ、慢性片頭痛患者では前帯状回皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) 吻側における活性化が、健常人と発作性片頭痛患者に比較して亢進しており、かつその程度は頭痛頻度と正の相関を示していたと報告した⁹⁾。ACCは、疼痛刺激が加わった際に、視床の外側中心核・背内側核・束傍核を介して投射を受け、痛みによる

情動変化の発現に関与する。ACCに加え、島皮質や扁桃体などからなる疼痛に関連した神経回路は pain matrix (図4)¹⁰⁾と呼ばれ、神経障害性疼痛などの慢性疼痛疾患でも異常な活性化が確認されている¹¹⁾。最近の resting-state functional MRI (fMRI) を用いた片頭痛患者を対象にした研究では、頭痛発作頻度が上昇すると、pain matrix を構成する脳各部位間での機能的結合性の変化が生じることが報告されている¹²⁾。

Chenら¹³⁾は、慢性片頭痛患者(頭痛を認めない時期)・発作間歇期の発作性片頭痛患者・発作期の発作性片頭痛患者を対象に脳磁図で視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP) を解析している。慢性片頭痛患者では、最初の視覚刺激で認められた P100m 振幅と慣れを反映する連続刺激後の振幅低下の2つのパラメーターは発作期の発作性片頭痛患者と同様のパターンを呈していた。この所見は、慢性片頭痛患者では片頭痛発作時と同様の後頭葉皮質の異常が持続しており、「決して終わることのない片頭痛発作 (never ending migraine attack)」の状態に置かれている可能性を示すものである。

2. 中枢神経系の器質的変化

Welchら¹⁴⁾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¹⁵⁾。それと平行して、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次々に明らかにされた(表1)¹⁵⁻¹⁹⁾。そのような器質的変化が、頭痛慢性化の原因なのか結果なのか、病理学的にどのような病態を反映しているかは定かではない。脊髄神経結紮モデルでは、痛覚抑制性線維を送る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して、痛覚過敏の発生に寄与していることが報告されている²⁰⁾。慢性片頭痛患者に認められる灰白質体積変化に、そのような抑制ニューロンの変性による機能喪失が関わっているのかは興味深い問題と思われる。

表 1 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 et al. (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-Wilcke et al. (2008)	帯状皮質の灰白質密度低下。
Valfrè et al. (2008)	右上側頭回・下前頭回・左前中心回で灰白質密度低下。
Kim et al. (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 et al. (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。

まとめ

通常、片頭痛は40歳代以降になると病勢は減少して寛解に至るが、一部の症例では、慢性片頭痛へと進行する。片頭痛症例に、肥満などの是正可能な慢性化因子を認めた場合には、治療介入することで予後を改善できる可能性がある。

文献

- 1) Bigal ME, Lipton RB : Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 11 : 139-148, 2011
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Headache classification subcommittee of the international headache society : The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia : an international journal of headache* 24(Suppl 1) : 9-160, 2004
- 5) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M : Classification of daily and near-daily headaches : field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47 : 871-875, 1996
- 6) Bigal ME, Lipton RB : Clinical course in migraine : conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 71 (11) : 848-855, 2008
- 7) Bigal ME, Lipton RB : Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 67 : 252-257, 2006

- 8) de Tommaso M, Valeriani M, Guido M, et al. : Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain* 101 : 25-32, 2003
- 9) de Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, et al. : Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache* 45 : 1208-1218, 2005
- 10) May A : New insights into headache : an update on functional and structural imaging findings. *Nat Rev Neurol* 5(4) : 199-209, 2009
- 11) May A : A review of diagnostic and functional imaging in headache. *J Headache Pain* 7 : 174-184, 2006
- 12) Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N : Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology* 70 : 838-845, 2011
- 13) Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, et al. : Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain* 152 : 254-258, 2011
- 14) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. : Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine : cause or the burden of illness? *Headache* 41 : 629-637, 2001
- 15) Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. : Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions : a 3-T MRI study. *Stroke* 37 : 1765-1770, 2006
- 16) Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, et al. : Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 28 : 1-4, 2008
- 17) Valfre W, Rainero I, Bergui M, et al. : Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 48 : 109-117, 2008
- 18) Kim JH, Suh SI, Seol HY, et al. : Regional grey matter changes in patients with migraine : a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 28 : 598-604, 2008
- 19) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. : Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 48 : 1044-1055, 2008
- 20) Leong ML, Gu M, Speltz-Paiz R, et al. : Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. *J Neurosci* 31 : 17028-17039, 2011

女性を診る際に役立つ知識

生殖年齢にある女性に特有な症状、
疾患にスポットを当てたユニークな一冊!!

プライマリケア医
におすすめ!!

編著/武谷 雄二 (東京大学 名誉教授)

定価 4,725円 (本体4,500円+税5%)

A5判/264頁/ISBN978-4-88002-828-6

近年、個々の患者の満足度、QOLなどを考慮したきめ細かい対応が望まれています。少なくともジェンダーを考慮した診療を行うことは個々の患者に最適な医療を提供するための大前提といえるでしょう。

そこで本書は、各種疾患の診断学を網羅的に記載するのではなく、プライマリケア医がしばしば遭遇する女性特有の症候、疾患、病態を取り上げました。

おもな内容

第1章 総論

1. 生殖年齢にある女性を診る際の留意点

第2章 女性特有の症状・病気

1. 月経異常を伴う内科的疾患 / 2. 月経前症候群 / 3. 婦人科疾患を疑う下腹痛 / ほか

第3章 女性によくある症状・病気

1. 女性と片頭痛 / 2. 女性と貧血 / 3. 女性の排尿障害 / 4. 女性と便通障害 / ほか

第4章 女性とくすり

1. 薬剤と性差 / 2. 妊娠と薬物 / ほか

第5章 予防医学

1. 女性と予防接種 / 2. 知っておくべき乳がん検診のポイント / ほか

女性を診る際に 役立つ知識

武谷雄二



新興医学出版社



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

<http://www.shinkoh-igaku.jp>

e-mail: info@shinkoh-igaku.jp

●定価は消費税5%込みとなっています。

第3章 片頭痛

慢性片頭痛

要旨

慢性片頭痛は『国際頭痛分類第2版』(ICHD-II)付録診断基準(2006年)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作られた疾患概念である。基本的な病像は, 1ヵ月に15日以上頭痛があり, そのうち8日以上に片頭痛としての性質を有する頭痛が存在する状態である。片頭痛慢性化のメカニズムは不明であるが, 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。薬物治療については, パルプロ酸やトピラマートのエビデンスレベルが高い。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, 我が国では片頭痛に対する適応を取得しておらず, めまいや異常感覚などの副作用も多い。また, 大規模な臨床研究によって, A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)が慢性片頭痛に有効であることが最近明らかになった。

慢性片頭痛の概念

最近まで, 慢性片頭痛は表1に示した『国際頭痛分類第2版』(ICHD-II)付録診断基準(2006年)によって定義されていた。しかも, 一般の片頭痛である発作性片頭痛と同格ではなく, 片頭痛の合併症として位置づけられていた¹⁾。1ヵ月に15日以上頭痛を認め, そのうち片頭痛としての特徴を有する頭痛が1ヵ月に8日以上見られるというのが基本的な病像である。本疾患は, 典型的な反復性(episodic)片頭痛が頻発しているというよりは, 緊張型頭痛様の性質を持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²⁾の提唱した慢性連日性頭痛(CDH)の中の変容片頭痛(transformed migraine)を参考に作成された。発症当初は, 典型的な片頭痛であったが, 次第に発作が頻繁になり, かつ頭痛の性状も変容していくという経過を示す。ま

●キーワード

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

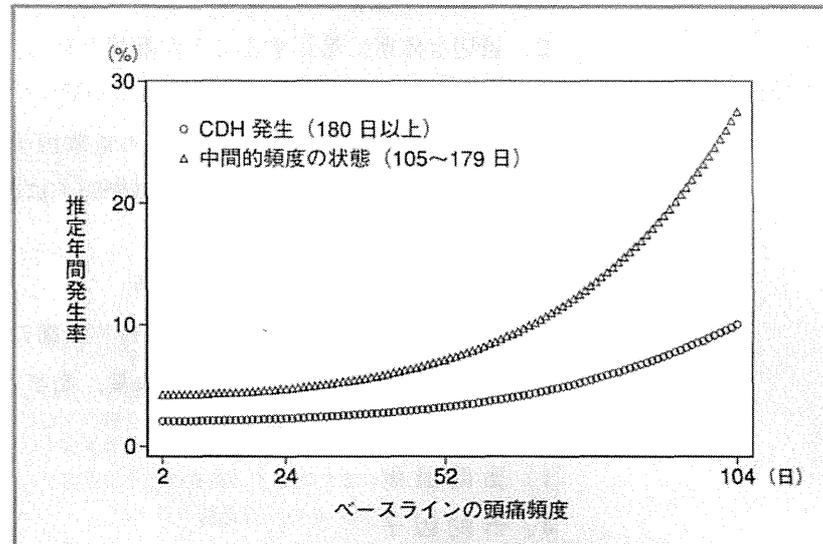
表1 慢性片頭痛の診断基準（『国際頭痛分類第2版』（ICHD-II）付録診断基準）

- A. 頭痛（緊張型または片頭痛あるいはその両方）が1ヵ月に15日以上頻度で3ヵ月以上続く。
- 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った頭痛。
- C. 少なくとも3ヵ月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が1ヵ月に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。
- C1. 以下の(a)～(d)のうちの少なくとも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(i)または(ii)の少なくとも1つ。
 - (i) 悪心または嘔吐（あるいはその両方）
 - (ii) 光過敏 および 音過敏
- C2. 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、ほかの疾患によらない。

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いる。ICHD-IIにおいては、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た。2013年になり、国際頭痛学会はICHD-IIIβバージョンを公表した。これは、暫定版であり最終的な改訂版ではないが、慢性片頭痛の概念に重要な変更が加わっている。まず、本疾患は、片頭痛の合併症ではなく、前兆のない片頭痛と前兆のある片頭痛と同格に位置づけられた。さらに、診断時点で認めている片頭痛は、前兆のない片頭痛に限定されていたが、前兆のある片頭痛でも良いと変更された。また、診断には薬物乱用頭痛を除外する必要がなくなり、慢性片頭痛の診断基準を満たす薬物乱用状態の頭痛患者において、薬物乱用頭痛が除外されていない場合には、慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の両方の診断を並列することが許されている。

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、反復性片頭痛（その大多数は前兆のない片頭痛）を呈していたものが、次第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

図1 慢性連日性頭痛 (CDH) の発生はベースラインの頭痛頻度に依存する
(文献⁴⁾より引用改変)



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³⁾。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CDH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。

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⁴⁾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

CDH(慢性片頭痛を含む)の発生は、体格指数(BMI)が25~29

で正常体重者と比較して3倍、30以上で5倍リスクが高くなる⁵⁾。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CO₂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

我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。トリプタンと非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、1カ月に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⁶⁾。

2) カフェイン摂取

3) 頭部外傷

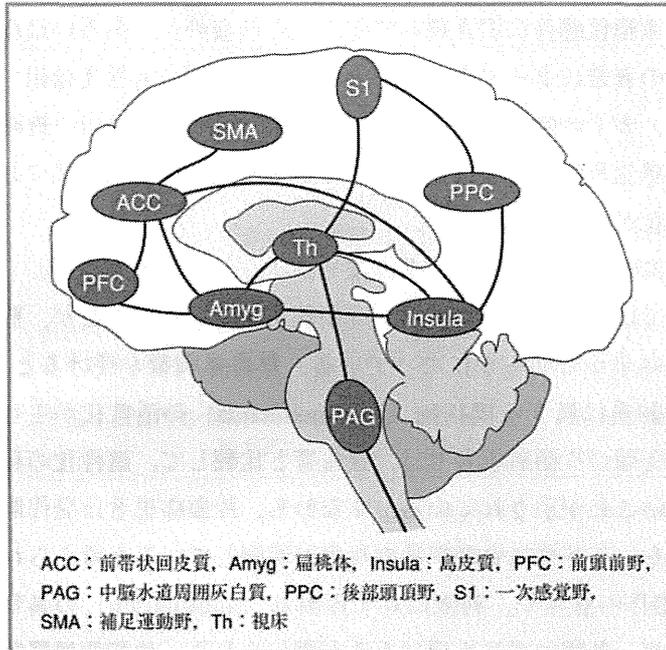
片頭痛慢性化のメカニズム

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きていることを、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き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⁶⁾。片頭痛発生に、三叉神経終末への侵害刺激が必要なのか、あるいは片頭痛は純粋に中枢性の疼痛なのか、という

議論には決着がついていない。したがって、慢性片頭痛に認められる中枢性感作が末梢性感作に引き続いて生じたものなのか、あるいは直接中枢神経系の異常によって生じているのか、の疑問にも答えは出ていない。一方、多くの臨床研究によって、慢性片頭痛患者では、疼痛を始めとした感覚刺激に対するプロセッシング異常と、中枢神経系における器質的变化が実証されている。

1. 感覚刺激に対するプロセッシング異常

片頭痛患者では、疼痛のプロセッシングが健常者と異なることが、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、下行性痛覚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、健常者と比較して、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、下行性痛覚抑制系の作用が減弱していると考えられる⁷⁾。中枢性感作の有無や、刺激に対する慣れ (habituation) の異常を調べる目的で、各種の電気生理学手法が用いられる。比較的侵襲性が低い状態で神経機能評価が可能であり、慢性片頭痛患者を対象にした研究も散見される。疼痛関連反応 (pain-related responses) とは、短時間の皮膚レーザー照射によってC線維あるいはA δ 線維に侵害性刺激を加えて、電位変化を頭皮上で記録する手法である。De Tommaso ら⁸⁾は、慢性片頭痛患者ではN2-P2振幅が、反復性片頭痛や健常者に比較して上昇していることを報告した。同グループは、眼窩上部にレーザー照射による刺激を加えて、脳各部位の活性化をブレインマッピングで解析したところ、慢性片頭痛患者では前帯状回皮質 (ACC) 吻側における活性化が、健常者と発作性片頭痛患者に比較して亢進しており、かつその程度は頭痛頻度と正の相関を示していたと報告した⁹⁾。ACCは、疼痛刺激が加わった際に、視床の外側中心核・背内側核・束傍核を介して投射を受け、痛みによる情動変化の発現に関与する。ACCに加え、島皮質や扁桃体などから成る疼痛に関連した神経回路は pain matrix (図2) と呼ばれ、さまざまな慢性疼痛疾患でも異常な活性化が確認されている¹⁰⁾。最近の機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた片頭痛患者を対象にした研究では、頭痛発作頻度が上昇すると、pain matrix を構成する脳各部位間での機能的結合性の変化が生じることが報告されている¹¹⁾。

図2 Pain matrix の解剖図 (文献¹⁰⁾より引用)

Chenら¹²⁾は、慢性片頭痛患者(頭痛を認めない時期)・発作間欠期の発作性片頭痛患者・発作期の発作性片頭痛患者を対象に、脳磁図で視覚誘発電位(VEP)を解析している。慢性片頭痛患者では、最初の視覚刺激で認められたP100m振幅と慣れを反映する連続刺激後の振幅低下の2つのパラメーターは、発作期の発作性片頭痛患者と同様のパターンを呈していた。この所見は、慢性片頭痛患者では片頭痛発作時と同様の後頭葉皮質の異常が持続しており、“決して終わ

ることのない片頭痛発作(never ending migraine attack)”の状態に置かれている可能性を示すものである。

2. 中枢神経系の器質的变化

Welchら¹³⁾によって、病期の長い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变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も報告された¹⁴⁾。それと平行して、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次々に明らかにされた¹⁴⁻¹⁸⁾(表2)。そのような器質的变化が、頭痛慢性化の原因なのか結果なのか、病理学的にどのような病態を反映しているかは定かではない。脊髄神経結紮モデルでは、痛覚抑制性線維を送る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して、痛覚過敏の発生に寄与していることが報告されている¹⁹⁾。慢性片頭痛患者に認められる灰白質体積変化に、そのような抑制ニューロンの変性による機能喪失がかかわっているか否かは、興味深い問題と思われる。

表2 片頭痛患者における高磁場 MRI を用いた voxel-based morphometry (VBM) 所見

報告者 (報告年)	所見
Rocca, et al. (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-Wilcke, et al. (2008)	帯状皮質の灰白質密度低下。
Valfrè, et al. (2008)	右上側頭回・下前頭回・左前中心回で灰白質密度低下。
Kim, et al. (2008)	島皮質 (Insula)・運動/前運動皮質・帯状皮質・右後部頭頂野 (PPC) で灰白質密度低下。病期と反比例。
Schmitz, et al. (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。

MA: 前兆のある片頭痛, MO: 前兆のない片頭痛

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⁶⁾。もしも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 CDH 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。我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、および胎児の将来の知能に対する悪影響の観点から、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

イオンチャネル拮抗作用や GABA_A 受容体刺激作用、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