

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山口 智、菊池友和、 荒木信夫	慢性疼痛に対する鍼治療	神経内科	80	451-460	2014
山口 智	新しい時代の医療として期待される鍼灸 医療 連携に向けて新たなる展望	医道の日本	73	125-133	2014
森崎 敦三、小俣 浩、 山口 智	眼科領域における鍼灸治療の可能性 眼の疲労 感に対する鍼治療の一症例	医道の日本	73	135-143	2014
荒木 信夫	改訂ガイドライン2013の要点	Mebio	31	4-7	2014
Itoh K, Saito S, Sahara S, Naitoh Y, Imai K, Kitakoji H.	Randomized trial of trigger point acupuncture treatment for chronic shoulder pain: a preliminary study.	J Acupunct Meridian Stud	7	59-64	2014
荒木信夫	頭痛診療の最近の動き 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013	Clinical Neuroscience	32巻5号	490-492	2014
荒木信夫	頭痛診療における漢方薬の選択 慢性頭痛の診療ガイドライン2013	漢方医学	38巻4号	228-232	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
荒木信夫	頭痛診療Update ー新しい慢性頭痛の診療ガイドラインおよび 国際頭痛分類第3版β版の活用ー	最新医学	69巻6号	1091-1100	2014
伊藤康男 荒木信夫	特集/外来で汎用される薬剤の上手な使い方 片頭痛治療薬	臨牀と研究	91巻3号	365-370	2014
伊藤康男 荒木信夫	慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた 片頭痛の治療	日本病院薬剤師会雑誌	51巻2号	172-176	2015
山口 智	国際頭痛分類に基づく頭痛の病態と鍼灸治療 鍼治療は高位中枢を介し症状の改善に関与	現代鍼灸学	14巻1号	87-99	2014
菊池友和 山口 智	専門医より依頼があった片頭痛・緊張型頭痛の 鍼治療効果	現代鍼灸学	14巻1号	111-118	2014

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤康男 荒木信夫	緊急時の神経症候とその対 処法	小林祥泰 水澤英洋 山口修平	神経疾患最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	450-456

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

## 概 説

鈴木 則宏

「頭痛」は、経験したことがない人がいないといってよいくらい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、現在では病態生理の研究など、独立した医科学の一分野としての「頭痛学」にまで発展してきている。二日酔いの頭痛やかき氷を急いで口の中で溶かした時におこるような頭痛など、無害な「頭痛」がある一方で、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、仕事や家事が遂行困難になったりする「片頭痛」のような、重篤な「頭痛」もある。したがって、「頭痛」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「頭痛」をしっかりと認識し、それぞれの頭痛に個別に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いえないのが現状である。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のもとを受診する。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(国際頭痛分類における器質性疾患によらない頭痛である一次性頭痛)は、確定診断には患者本人からの詳細な問診しかないため、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方が診断にたどり着きやすく、むしろ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、そ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。

このように一般医家にとってはアプローチしにくい「一次性頭痛」ではあるが、近年の国際頭痛学会の頭痛分類および診断基準の確立およびわが国を含めた世界各国の頭痛診療ガイドラインの制定という大きな2つの軸により「一次性頭痛診療アレルギー」は徐々に駆逐されつつある。特

すずき のりひろ 慶應義塾大学教授/神経内科

にわが国では2013年に「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」<sup>1)</sup>が日本神経学会と日本頭痛学会の共同編集で作成公表され、さらに同年、国際的には国際頭痛学会から「国際頭痛分類第3版ベータ版(ICHD-3β)」<sup>2)</sup>が世界に向けて公表されるなど、頭痛診療の新たな潮流はきわめてダイナミックである。本総論・概説では、頭痛診療の今日に至るまでの経緯を振り返り、今後の展望につなげてみたい。

まず、一次性頭痛の代表である片頭痛に着目して、治療および診療の基礎となるその発生機序研究の歴史をたどってみたい。すでに述べたように、「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Ad Hoc Committeeによる「血管性頭痛の分類」(1962)<sup>3)</sup>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、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、1980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すで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極に始まる局所脳血流の減少がみられ、それ

が前方に向かって2~3 mm/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 spreading oligemia(拡張性乏血現象)と表現した。この血流現象変化は、1944年にLeãoが提唱した大脳皮質の刺激した時にみ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cortical spreading depression(大脳皮質拡張性抑制現象: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fMRIによるBOLD信号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、すぐれた説であったが、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」<sup>4)</sup>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、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、血漿タンパクの血管外漏出がおこり、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しい「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核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みられる。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もっとも重要として脳幹起源説に疑義を唱えている。さらには、学派によっては根本に立ち戻り、片頭痛は中枢よりも末梢の血管に原因の主座があるとする「血管説」への回帰の動きもみられる<sup>5)</sup>。

片頭痛のこれらの病態研究が理論にとまらず、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1960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、1980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<sub>1B</sub>受容体は血管平滑筋に、5-HT<sub>1D</sub>受容体は三叉神経終末に発現しており、1B受容体は血管収縮を、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1990年に登場した5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体刺激薬であるトリプタンは、現在でも片頭痛急性期の第1選択薬として使用されている。なお、トリプタンの開発と臨床への実用化には、1988年の国際頭痛学会による頭痛分類および診断基準の確立と一般化が、臨床治験における疾患均一化を容易にし、貢献したことも忘れてはならない<sup>6)</sup>。

さて次に、わが国の頭痛医療事情を眺めてみたい。1994年の坂井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<sup>7)</sup>。わが国の頭痛診療にブレイク・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、2005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。2006年にはわが国の「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もとに作成公表され、さらに2007年には「国際頭痛分類第2版(ICHHD-2, 2004)」<sup>8)</sup>の日本語版<sup>9)</sup>が出版され、わが国での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制定し、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、冒頭で述べたように「慢性頭痛の診療ガイドライン」<sup>10)</sup>が改訂刷新され、「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」<sup>1)</sup>として公表され、最新の頭痛医療状況を反映した指針となった。また、2004年以来の国際頭痛分類も改訂され、「国際頭痛分類第3版ベータ版(ICHHD-3 $\beta$ , 2013)」<sup>2)</sup>として国際頭痛学会から公表された。第2版以後10年間にあらわれた多くの疑問や批判が反映されている

が、名称の「ベータ版」からもわかるように、全世界からの批判をこれから受け(WHOの推奨するfield test)、2016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」の社会における支障度からの再認識と、今まさに頭痛診療をもう一度見つめなおす時が来たといえよう。

## 文 献

- 1) 日本神経学会・日本頭痛学会、監修、慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会、編、慢性頭痛の診療ガイドライン2013、医学書院；2013、p. 1-349.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition(beta version). Cephalalgia. 2013 ; 33 : 627-808.
- 3) Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of Headache. JAMA. 1962 ; 179 : 717-8.
- 4) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol. 1984 ; 16 : 157-68.
- 5) Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. Ann Neurol. 2011 ; 69 : 635-45.
- 6) Headache Classification Committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988 ; 8(suppl 7) : 1-96.
- 7) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia. 1997 ; 17 : 15-22.
- 8) Headache Classification Subcommittee of International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia. 2004 ; 24(suppl 1) : 1-160.
- 9) 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、p. 1-172.
- 10) 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、p. 1-227.

# 「頭痛学」からみる片頭痛の病態と治療 ～ Mechanism Based Treatment を目指して～

座長 荒木信夫  
*Nobuo Araki*  
埼玉医科大学神経内科 教授

演者 鈴木則宏  
*Norihiro Suzuki*  
慶應義塾大学医学部神経内科 教授

## 片頭痛診療を取り巻く環境の変化

近年の頭痛領域の学問としての発展には目覚ましいものがあり、頭痛は「単なる症状」から「治療すべき疾患」としての認識も高まってきた。また、その環境整備についても、2002年に日本神経学会より「慢性頭痛治療ガイドライン 2002」が発表されたことに始まり、2004

年に国際頭痛分類第2版 (ICHD-2) によって診断基準が体系化され、2006年には日本頭痛学会より「慢性頭痛の診療ガイドライン」が発表された。さらに2013年には、その改訂版として日本神経学会と日本頭痛学会の共同監修による「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」が発表されたほか、7月には新しい診断基準として国

際頭痛分類第3版 beta 版 (ICHD-3  $\beta$ ) も国際頭痛学会で発表され、頭痛診療の環境が飛躍的に整ってきた。

ICHD-3  $\beta$  ではエビデンスの蓄積とともに、より臨床に即した改訂がなされたことが特徴であり、例えば ICHD-2 では成人との発作時間や病態の違いから、「将来的に片頭痛に移行することが多いもの」として小児周期性症候群が独立していたが、ICHD-3  $\beta$  ではその小児の括りがなくなったり、慢性片頭痛が Appendix から独立して記載され、その診断基準も薬物乱用頭痛 (MOH) を含んでもよいと変更になるなど、疾患概念自体も変化してきている。

日本神経学会においても、これまで変性疾患中心であったのが common disease にも目が向けられるようになり、頭痛セクションが設けられ、ここでは日本頭痛学会と連動し、関連する社会的問題に対する働きかけも求められることになる。

こういった点からも、今や頭痛は単なる症状ではなく、「頭痛学 (Cephalalgology)」という1つの学問として確立してきていると言えよう。

## 片頭痛における病態仮説の変遷

片頭痛は痛みだけでなく、光・音過敏や悪心・嘔吐などの随伴症状を伴い、日常生活への支障度も大きいことが特徴である。Common disease ではあるものの、誰にでも出現するわけではなく、その発症には個々の素因の有無が関連するのではないかとされている。

病態仮説としては、血管説、神経説、三叉神経血管説の3つが有力とされてきたが、なかでも三叉神経血管説は、血管を元の大きさに収縮させるとともに末梢での神経原性炎症を抑え、中枢への痛み伝導経路を遮断することから、片頭痛の特異的治療薬であるトリプタンの作用機序の説明にも合致している。

ところが、最近では神経の関与が無視できないという議論が起こり、すべて神経で説明できるのではないかという説も出てくる一方で、逆に三次元の MR アンギオグラフィにより血管の拡張をみると神経説だけでは説明できないという反論も存在しており、混沌とし

ている。

前兆に関しては、cortical spreading depression (CSD) という現象によるものという説が有力であるが、CSD がなぜ痛みを起こすのかがわかっていないことが今後の研究課題である。前兆のない片頭痛でも脳内では CSD が起こっているという仮説もある一方で、前兆のある片頭痛の特徴として白質病変が多いという報告があり、前兆のあることが脳梗塞の危険因子になると考えられている。また、前兆があると、ピルを併用する女性においては虚血性変動が起こりやすいと言われており、前兆の有無によってなんらかのメカニズムの違いがある可能性があるものの、いまだ解明されていない。

片頭痛の外的誘因としては、光、人混み、香水などの強い臭い、急激な気圧変化や温度差、空気の悪さなどが関連すると言われている。また内的誘因として、精神的ストレスはストレスがかかったときだけではなくストレスから解放されたときも起こることが解明すべき病態の1つである。これらの外的・内的因子への考慮から、大脳辺縁から視床下部、あるいは中脳水道あたりにジェネレーターがあるのではないかと推測されている。

## 慢性化のメカニズム

臨床でも多く経験する片頭痛の慢性化については、発症当初はいわゆる nociception (侵害受容)、三叉神経末梢における炎症が原因の痛みであったのが、中枢神経にもなんらかの影響が及ぶことによって慢性化すると考えられる。そのメカニズムを解明するうえで、最近注目されている薬剤の使用過多による頭痛・MOH やアロディニア (異痛症) などの病態からヒントが得られる可能性がある。

われわれは三叉神経の終末にあるカプサイシン受容体への侵害受容刺激、あるいは炎症性の疼痛自体が神経障害性疼痛に進展するという仮説の検証を行っている。培養細胞を用いた実験では、カプサイシン受容体を過剰に発現させてアゴニストを大量に加えるとアポ

トーシスが起ることがわかっている。in vivo の検討では、ラットにカプサイシンを投与してミクログリア、アストロサイトの変化を調べたところ、ミクログリアのマーカーである Iba1 でその発現をみると、カプサイシン連日投与により増殖することが確認され、染色性が増強していることもわかった。定量的にも、2日目にはコントロール群と比較して単位面積当たりの Iba1 陽性ミクログリアの数が有意に増えていることから、単に三叉神経の細胞が興奮して脊髄路核に痛みの伝達をしているだけではなく、脊髄路核の側でもなんらかの変化が起っていることが示唆された。一方で、アストロサイトも GFAP 染色により2日目、4日目で増加していることがわかった。これらのことから、例えば頭痛が2日に1回起っているヒトでも中枢性の変化が起っている可能性がある。

また最近では三叉神経の神経細胞の周りにある satellite glial cell (SGC) が注目されており、そこにはカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 受容体があることがわかっている。そのため、中枢でのミクログリアあるいはアストログリアに相当する三叉神経の周囲における SGC の変化にも注目が集まっている。

そのような現象を考えるうえで、活性酸素種 (ROS) を無視できない。中枢神経系は代謝が活発で酸素の消費が大きいために ROS ができやすく、この処理の障害によっては神経障害が起り得る。われわれは神経堤由来の細胞に発現する転写因子 Sox10 に注目し、ROS と三叉神経における疼痛の発生との関連についての検討を進めている。Sox10 は胎生期には三叉神経節の神経細胞に発現することが知られているが、生後は三叉神経節の SGC に存在することがわかっている。

酸化ストレスのマーカーである 8-OHdG を染色すると、SGC は染色されるが神経細胞は染色されない。つまり両者の間には ROS の分解処理に差があり、SGC は酸化ストレスを受けやすいと考えられる。ROS の主な分解酵素 (SOD) として、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、ペルオキシレドキシシン (Prx)、カタラーゼという3つの酵素系が関与している。SOD の局在を調べ

ると、神経細胞には SOD1 と SOD2 が共存しているのに対し、SGC には SOD1 しか存在しないことがわかった。また、活性の強い GPx は神経細胞にあり、比較的活性の弱いカタラーゼは SGC にあることから、ROS の処理を分担して行っている可能性が示唆された。

これらの実験結果から、末梢での激しい炎症あるいは刺激によって、それが三叉神経の神経細胞に伝わり ROS を産生する。それによって、最終的にはアポトーシスに陥るが、その前段階として SGC にあるカタラーゼ、あるいは神経細胞にある Prx、GPx などの処理能力を上回った場合に中枢でも問題が起ると考えられた。これらの機序が片頭痛の慢性化に関与している可能性があると考えられた。

## Mechanism Based Treatment を目指して

片頭痛の共存症として、てんかん、うつ病、パニック障害、アレルギー性疾患などがあり、急性期治療薬のみならず予防薬の選択においても Mechanism Based Treatment が重要であるといえる。患者背景が多様であるが故にその個々の病態に合わせた薬剤を選ぶことが治療には不可欠であり、薬剤の組み合わせにも注意を払う必要がある。

最新の片頭痛治療について、メカニズムに基づいた治療法として注目されているのが CGRP 関連薬剤である。CGRP は三叉神経終末に存在し、片頭痛の痛みの最終段階にかかわっていると考えられている。当初は CGRP 受容体に対するアンタゴニストの開発が進んでいたが、消化器症状などの副作用のため開発が中止され、ごく最近では CGRP および CGRP 受容体に対する抗体医薬の開発も海外で進められており、期待が高まっている。

神経内科は神経変性疾患に加えて頭痛、脳卒中、認知症、てんかんなど common disease まで守備範囲が幅広い。頭痛に関しても、さまざまな病態があるため、症状や関連する因子を考慮したうえで、Mechanism Based Treatment を行っていく必要があると考える。

## 総説

## 老化と頭痛

## Aging and Headache

清水 利彦

Toshihiko Shimizu

(慶應義塾大学医学部神経内科専任講師, 教授\*)

E-mail : himizu-toshi@umin.ac.jp

鈴木 則宏\*

Norihiro Suzuki

Class

専門医向け



## Key Words

- 老化
- 高齢者
- 片頭痛
- 慢性片頭痛
- 慢性連日性頭痛

## Summary

To diagnose primary headache disorders in elderly patients, it is important to exclude secondary head pain disorders. Once such aetiologies are excluded, the correct primary headache disorder must be diagnosed. It is well known that clinical features of migraine in elderly patients are often different from those in younger individuals. In this review, we will explain clinical manifestations and treatments of migraine in elderly patients.

## はじめに

頭痛の分類および診断は、これまで2004年に「国際頭痛学会頭痛分類委員会」により改訂された国際頭痛分類第2版(The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition: ICHD-2)に基づき行われてきた<sup>1)</sup>。しかし、2013年6月にICHD-2を改訂した国際頭痛分類第3版 beta version (ICHD-3 beta) が出版された<sup>2)</sup>。ICHD-2の診断コードは、World Health Organization (WHO) の国際疾病分類第10版・神経疾患群のコード (WHO ICD-10 NA code) と対応するように作成されている。現

在、WHOはICD-10を改訂したICD-11のフィールドテストを行っている。このためICHD-3においても、ICHD-3 betaとして3年間のフィールドテストを行い、問題点が指摘された場合は改訂を行うこととされた。そして、ICHD-3 betaおよびICD-11のフィールドテスト終了後にそれぞれの診断コードを対応させ、「ICHD-3」とすることが予定されている。ICHD-3 betaではICHD-2と同様に、頭痛を一次性頭痛(表1<sup>2)</sup>;第1部,1~4)、二次性頭痛(表1;第2部,5~12)および頭部神経痛,中枢性・一次性顔面痛(表1;第3部,13~14)の3部に分けている。一次性頭痛は慢性頭痛などとも呼ばれ、片頭痛,緊張型頭痛,

群発頭痛を含み、診断が疾患名とともに症候名になっている。二次性頭痛は器質疾患に起因する頭痛群であり、一次性頭痛を診断する過程でも二次性頭痛の可能性を除外するようになっている。ICHD-2およびICHD-3 betaにおいても、老化に伴い出現する頭痛の分類および診断に関する項目は設けられていない。これは老化に伴い出現してくる頭痛が多様な特性をとるためではないかと推察される。特に、片頭痛は加齢に従いその症状が変容する症例も知られており、本稿ではその片頭痛に焦点を当て、老化との関係について概説する。

表1. 頭痛の分類

Part One : The Primary Headaches
1. Migraine
2. Tension-type headache
3. Trigeminal autonomic cephalalgias
4. Other primary headache disorders
Part Two : The Secondary Headaches
5. Headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck
6. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder
7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder
8. Headache attributed to a substance or its withdrawal
9. Headache attributed to infection
10. Headache attributed to disorder of homeostasis
11. Headache or facial pain attributed to disorder of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structure
12. Headache attributed to psychiatric disorder
Part Three : Painful Cranial Neuropathies, Other Facial Pains and Other headaches
13. Painful cranial neuropathies and other facial pains
14. Other headache disorders

(文献2より引用改変)

片頭痛患者では、発作が起こる前に予兆と呼ばれる現象を呈する症例がある。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、焦燥感、あくび、疲労感、頸部のこりなどがある。また、一部の片頭痛には前兆を伴うものがある。前兆は予兆と異なり、脳の局在性神経症状を示すもので、頭痛の起こる直前または発作中に出現し、通常5～20分にわたり徐々に進展し、60分以内に消失する。前兆の主なものとしては、閃輝暗点などの視覚症状のほか、感覚症状、言語症状および運動症状がある(表4)。

片頭痛では、頭痛が始まる前に頭部の不快感に気づくことが多いといわれている。その後、軽度の痛みから徐々に中等度から重度の頭痛へと強度を増していく。この間は30分から2時間とされる。一度片頭痛が生じると4～72時間持続する。頭痛の部位として、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」と表現されることが多く、頭痛の程度としては「日常生活がととても続けられない」程の強さである。片頭痛発作中は悪心や嘔吐を伴うほかに、光過敏(光がまぶしい)および音過敏(周囲の音や声が響く)を認めることも多く、このため多くの患者は暗い静かな環境を好む。また、臭いにも敏感となる症例もある。「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。このような経過を示す片頭痛は、時間とともに徐々に消退していく。一部の患者では、睡眠により頭痛が改善することが知ら

表2. Migraine without aura の診断基準

A. At least five attacks fulfilling criteria B-D
B. Headache attacks lasting 4-72 hr (untreated or unsuccessfully treated)
C. Headache has at least two of the following four characteristics:
1. unilateral location
2. pulsating quality
3. moderate or severe pain intensity
4. aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (eg. walking or climbing stairs)
D. During headache at least one of the following:
1. nausea and/or vomiting
2. photophobia and phonophobia
E. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis.

(文献2より引用改変)

## 片頭痛について

片頭痛は、ズキズキする拍動性の痛みで、悪心、嘔吐、光過敏および音過敏などを伴う頭痛である。持続時間は4～72時間程度で、10～30歳代の女性に好発する(表2)<sup>2)</sup>。また、緊張、空腹および月経などで増悪することが

知られている。頭痛の頻度は月に1～2回程度の症例が多く、少ない場合は年数回、多い例で週に1回程度認められる。ICHD-3 beta では片頭痛は6つのサブタイプに分類されているが、その中で日常の診療でよくみかけるものは、「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(表3)<sup>2)</sup>。

表3. Migraine のサブタイプ

1.1	Migraine without aura
1.2	Migraine with aura
1.3	Chronic migraine
1.4	Complications of migraine
1.5	Probable migraine
1.6	Episodic syndromes that may be associated with migraine

(文献2より引用改変)

表4. Migraine with aura の診断基準

A.	At least two attacks fulfilling criteria B and C
B.	One or more of the following fully reversible aura symptoms : 1. visual 2. sensory 3. speech and/or language 4. motor 5. brainstem 6. retinal
C.	At least two of the following four characteristics: 1. at least one aura symptom spreads gradually over 5 minutes, and/or two or more symptoms occur in succession 2. each individual aura symptom lasts 5-60 minutes 3. at least one aura symptom is unilateral 4. the aura is accompanied, or followed within 60 minutes, by headache
D.	Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.

(文献2より引用改変)

れている。

### 老化と片頭痛

わが国における片頭痛の有病率は8.4%と報告されている<sup>3)</sup>。さらに、そのうち男性の片頭痛有病率は3.6%、女性は12.9%であり、女性が男性の3.6倍となっている。年代別には男性では20歳代、女性では30歳代が最も多く、その後、有病率は年齢の増加とともに徐々に減少していく。このように加齢に従い片頭痛の有病率は減少していくが、50歳を超えてから片頭痛を発症す

ることも決して稀ではなく、女性の片頭痛患者のうち19%が50歳を超えてから発症したことを示す報告もある<sup>4)</sup>。しかし、60歳を超えてから片頭痛が発症することは稀とされている<sup>5)6)</sup>。

加齢とともに片頭痛の病像が変化することが知られている<sup>7)</sup>。高齢者における片頭痛の特徴として、片側性および拍動性などの特徴や悪心、嘔吐および光過敏などの随伴症状が顕著でなく、また頭痛の重症度についてもやや軽度になるとされている。Bigalらは、70歳以上の片頭痛患者では、18~29歳の片頭痛患者に比べて片側性である患者が54% vs. 60.3% (70歳以上

の片頭痛患者 vs. 18~29歳の片頭痛患者；オッズ比0.78)、拍動性である患者が65.7% vs. 83.1% (オッズ比0.37)、片頭痛の程度が重症である患者が63% vs. 78.3% (オッズ比0.47)、体動で悪化する患者が36.0% vs. 57.9% (オッズ比0.41)と、いずれの症状も70歳以上の患者のほうが少ないという結果を示した<sup>8)</sup>。さらに、随伴症状についても光過敏74.1% vs. 78.7% (70歳以上の片頭痛患者 vs. 18~29歳の片頭痛患者；オッズ比0.75)、聴覚過敏67.6% vs. 76.9% (オッズ比0.62)と減少することが明らかにされている。一方、月に10~14日発作が起こる患者は41.0% vs. 12.5% (オッズ比4.8)と70歳以上の患者において増加することが示されている<sup>8)</sup>。片頭痛発作を認める日数が徐々に増加し、1ヵ月に15日またはそれ以上頭痛が出現する現象は「片頭痛の慢性化」または「片頭痛の変容(transformation)」などと呼ばれる。さらに、3ヵ月にわたり1日4時間以上の頭痛が月15日以上出現する場合は、慢性連日性頭痛の範疇を満たすものとなる。Silbersteinらは、このような頭痛を変容性片頭痛、慢性緊張型頭痛、持続性片側頭痛および新規発症持続性連日性頭痛の4つに分類した<sup>9)</sup>。これらの頭痛の中で、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

表5. Chronic migraine の診断基準

- |  |
|--|
| <p>A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on 15 days per month for &gt;3 months and fulfilling criteria B and C</p> <p>B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura and/or criteria B and C for 1.2 Migraine with aura</p> <p>C. On 8 days per month for &gt;3 months, fulfilling any of the following :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. criteria C and D for 1.1 Migraine without aura</li> <li>2. criteria B and C for 1.2 Migraine with aura</li> <li>3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative</li> </ol> <p>D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis</p> |
|--|

(文献2より引用改変)

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つきにくいことなどの理由から、ICHD-2では変容性片頭痛との診断名はつけられず慢性片頭痛とされた。ICHD-3 betaの慢性片頭痛についての診断基準は、2006年にICHD-2の診断基準を改訂した付録診断基準に準じたものとなっている(表5)<sup>2)10)</sup>。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、肥満、いびき、薬物およびカフェイン乱用などに加え、加齢が重要な因子であることが指摘されている<sup>11)</sup>。さらにScherrらは、年間片頭痛の発作回数が100回に近づくほど慢性化のリスクが高まることを<sup>12)</sup>、またKatsaravaらも、片頭痛発作が5~9回/月の患者に比べて10日/月以上の患者のほうが慢性化しやすいことを報告している<sup>13)</sup>。これらの因子が脳や脳幹に器質的な変化をきたすために、疼痛の慢性化が起こるのではないかと推察されている。

このように老化とともに片頭痛の症状が変化するため、高齢者における片

頭痛の診断はしばしば困難となることが多い<sup>14)</sup>。鑑別すべき二次性頭痛として、慢性硬膜下血腫、側頭動脈炎、くも膜下出血、脳腫瘍、急性緑内障による頭痛などがある。また、ニトログリセリンやエストロゲンなどの薬剤も片頭痛様の頭痛を引き起こすことがあり、鑑別する必要がある。これら二次性頭痛の原因疾患には、くも膜下出血や脳腫瘍など生命に危険を及ぼす可能性のある頭痛も存在するため、慎重に鑑別診断を行う必要がある。

### 高齢者における 片頭痛の薬物治療

片頭痛急性期の治療薬としては、トリプタンやエルゴタミン製剤などの特異的治療に加え、非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)や制吐薬などがある<sup>15)</sup>。さらに、これらの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は、片頭痛予防療法が行われる。片頭痛予防療法に用いられる薬剤としては、カルシウム

(Ca)拮抗薬、抗てんかん薬、β遮断薬および抗うつ薬などがある。

#### 1. 片頭痛急性期の治療薬

トリプタンは虚血性心疾患、脳血管障害、重症の高血圧などがある症例には禁忌とされている。エルゴタミン製剤も冠動脈疾患、脳血管障害、末梢血管障害による閉塞性血管疾患および重症の高血圧の患者への投与は禁忌となっている。高齢者では、虚血性心疾患や脳血管障害など血管系の合併症を持ち合わせている頻度が高いため、これらの薬剤を投与する場合は既往歴などについて十分な注意が必要である。さらに、高齢者ではNSAIDsでも効果を示す症例が出現するため、Haanらは、急性期治療において第一選択はアセトアミノフェン、第二選択はトリプタンの使用を推奨している<sup>16)</sup>。

#### 2. 片頭痛発作予防の治療薬

片頭痛の予防療法としては、Ca拮抗薬、抗てんかん薬、β遮断薬、抗うつ薬などが用いられる。これらの中で、塩酸ロメリジンは副作用も少なく、高齢者でも安全に使うことができる。抗てんかん薬の中でバルプロ酸は、わが国において保険適用となっているが、高齢者では肝臓の体積減少や肝血流量の低下により、肝機能障害や骨髄抑制などの副作用が出現しやすいため、使用に注意が必要である。β遮断薬および三環系抗うつ薬は、高齢者において薬の血中濃度や代謝物の濃度が高くなることが多いため、それぞれ不整脈や抗コリン作用などの副作用が起きやす

くなり使用は制限される<sup>17)18)</sup>。

おわりに

以上、老化と頭痛について片頭痛を中心に概説した。本稿が高齢者における頭痛診療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。東京，医学書院，2007
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version). Cephalalgia 33 : 629-808, 2013
- 3) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 17 : 15-22, 1997
- 4) Rasmussen BK, Olesen J : Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia 12 : 221-228, 1992
- 5) Pascual J, Berciano J : Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 : 1255-1257, 1994
- 6) Bruining K : New onset migraine in the elderly. Headache 42 : 946-947, 2002
- 7) Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al : Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. Neurology 65 : 1556-1561, 2005
- 8) Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB : Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. Neurology 67 : 246-251, 2006
- 9) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al : Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. Headache 34 : 1-7, 1994
- 10) Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26 : 742-746, 2006
- 11) Bigal ME, Lipton RB : Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. Neurology 71 : 848-855, 2008
- 12) 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
- 13) Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al : Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 62 : 788-790, 2004
- 14) Biondi DM, Saper JR : Geriatric headache. How to make the diagnosis and manage the pain. Geriatrics 55 : 40-50, 2000
- 15) 日本頭痛学会 編：慢性頭痛の診療ガイドライン。東京，医学書院，2013
- 16) Haan J, Hollander J, Ferrari MD : Migraine in the elderly: a review. Cephalalgia 27 : 97-106, 2007
- 17) Chutkan DS, Takahashi PY, Hoel RW : Inappropriate medications for elderly patients. Mayo Clin Proc 79 : 122-139, 2004
- 18) McLean AJ, Le Couteur DG : Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 56 : 163-184, 2004

著者プロフィール



清水 利彦

慶應義塾大学医学部神経内科専任講師  
 1990年 慶應義塾大学医学部卒  
 1994年 慶應義塾大学大学院博士課程医学研究科修了  
 1999年 オーストラリア Flinders University に留学  
 2002年 慶應義塾大学医学部助手  
 2006年 現職  
 専門：神経内科学，特に頭痛



鈴木 則宏

慶應義塾大学医学部神経内科教授  
 1977年 慶應義塾大学医学部卒  
 1981年 慶應義塾大学大学院博士課程医学研究科修了  
 1989年 スウェーデン・ルンド大学，医学部大学院修了  
 1998年 北里大学医学部内科講師  
 2002年 北里大学医学部内科助教授  
 2004年 現職  
 専門：神経内科，特に脳卒中学，頭痛，パーキンソン病，認知症

## 特集 II 群発頭痛 update

# 群発頭痛の治療\*

清水利彦\*\*

**Key Words :** cluster headache, treatment, occipital nerve block, sphenopalatine ganglion, deep brain stimulation

### はじめに

群発頭痛の有病率は約0.07~0.09%, 男女比はおよそ3:1とされ, 発症年齢は20歳代後半から40歳に多いといわれている。群発頭痛による痛みは一側の眼窩, 眼窩周囲および側頭部などに出現し非常に激しいのが特徴である。頭痛発作の持続時間は15~180分と片頭痛と比べて短く, 頭痛と同側に流涙, 結膜充血, 鼻閉, 鼻汁, 前額と顔面の発汗, 縮瞳, 眼瞼下垂, 眼瞼浮腫などの自律神経症状が出現する。また, 群発頭痛では発作中落ち着きなく動き回ることも特徴である。

群発頭痛は発作が連日のように続く群発期と発作のない寛解期と呼ばれる期間に分かれる。さらに国際頭痛分類第2版(ICHD-II)では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のサブフォームに分類されている<sup>1)</sup>。反復性群発頭痛は群発期が7日~1年間続き, 寛解期は1カ月以上続くもので多くの群発頭痛がこれに該当する。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カ月未満と定義されている。ICHD-IIにおいて, 群発頭痛は近縁疾患とともに

表1 ICHD-IIによる群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の分類

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

(文献<sup>1)</sup>より引用)

表1に示したように群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の中に含まれている。なおICHD-IIは2013年6月に改訂され国際頭痛分類第3版β版(ICHD-3 beta)として出版されている<sup>2)</sup>。ICHD-3 betaでは3.「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」から“3. trigeminal autonomic cephalalgias(TACs)”と頭痛のタイプの名称が変更された。さらにICHD-IIで4.「その他の一次性頭痛」に含まれていた持続性片側頭痛(hemicrania continua)はbeta版では“3. TACs”に含まれている(表2)。群発頭痛の診断基準の中に“sensation of fullness in the ear”が加えられている。

### 群発頭痛の症状および診断

群発頭痛の診断には, その臨床症状が中心に作成されたICHD-IIの診断基準(表3)を用いる。なお, ICHD-3 betaでは, 表4に示したように

\* Treatment for cluster headache.

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

表 2 ICHD-3 betaによる三叉神経自律神経性頭痛 (TACs)の分類

- 3.1 Cluster headache
  - 3.1.1 Episodic cluster headache
  - 3.1.2 Chronic cluster headache
- 3.2 Paroxysmal hemicrania
  - 3.2.1 Episodic paroxysmal hemicrania
  - 3.2.2 Chronic paroxysmal hemicrania
- 3.3 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks
  - 3.3.1 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT)
    - 3.3.1.1 Episodic SUNCT
    - 3.3.1.2 Chronic SUNCT
  - 3.3.2 Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA)
    - 3.3.2.1 Episodic SUNA
    - 3.3.2.2 Chronic SUNA
- 3.4 Hemicrania continua
- 3.5 Probable trigeminal autonomic cephalalgia

(文献<sup>2)</sup>より引用)

診断基準に“forehead and facial flushing”および“sensation of fullness in the ear”が加えられた<sup>2)</sup>。

群発頭痛では、ほとんどの症例で痛みは一側性であるが、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、側頭部から始まり前頭部に拡大していき、時には頸部や肩にまで拡大する症例もある。群発頭痛の痛みの程度は、一次性頭痛の中で最も強い頭痛といわれている。頭痛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されることが多い。群発頭痛の発作前に漠然とした不快感を感じた後、ひどい疼痛が急速に出現および増加して約10分以内に最高潮に達する例が多い。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。

診断基準において群発頭痛の持続時間は15～180分とされている。群発期の初期に起こる頭痛発作の持続時間は短い、その後中期にかけて持続時間は延長し群発期の終了に近づくと再び持続時間が短くなっていく。発作頻度は診断基準には1～8回/日と記載されているが、実際には1日に1～2回出現する症例が多い。群発頭

表 3 ICHD-IIによる3.1「群発頭痛」の診断基準

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

(文献<sup>1)</sup>より引用)

表 4 ICHD-3 betaによる3.1「群発頭痛」の診断基準

- A. At least five attacks fulfilling criteria B～D
- B. Severe or very severe unilateral orbital, supraorbital and/or temporal pain lasting 15～180 minutes (when untreated)
- C. Either or both of the following :
  1. at least one of the following symptoms or signs, ipsilateral to the headache :
    - a) conjunctival injection and/or lacrimation
    - b) nasal congestion and/or rhinorrhea
    - c) eyelid oedema
    - d) forehead and facial sweating
    - e) forehead and facial flushing
    - f) sensation of fullness in the ear
    - g) miosis and/or ptosis
  2. a sense of restlessness or agitation
- D. Attacks have a frequency between one every other day and eight per day for more than half of the time when the disorder is active
- E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

(文献<sup>2)</sup>より引用)

痛の発作時には頭部における自律神経症状が認められる。最もよく出現する自律神経症状は流涙で約90%の症例に認められるとされている。その他、頭痛と同側の結膜充血、鼻閉と鼻汁分泌、不完全Horner症候群(眼裂狭小、縮瞳および眼瞼浮腫)などがある。鼻閉はほとんどが頭痛と同側であるが稀に両側性に出現することがある。片頭痛患者と異なり、群発頭痛患者では発作中に動きまわる例が多いこともよく知られている。その様子は「何かに扇動され、落ち着きなく、拷問による疼痛を緩和させるために動きまわっている」などと表現される。

このような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症例が多い。概日リズムとして午前1時～午前3時の間および午後9時に発作出現のピークを認めるものや午前4時～午前10時の間に多くみられるとする報告がある。1年の中では季節的には2月と6月に多く、8月と11月は少ないとの記載もあり、日照時間との関連性が考えられている。なお、群発頭痛の約4分1は1回の発作のみで終了とする報告もある。群発頭痛の誘発因子として、アルコール摂取に加えヒスタミンやニトログリセリンを含む薬剤の服用、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)のほか、昼寝、息こらえなどの可能性が指摘されている。群発頭痛と鑑別すべき一次性頭痛として発作性片側頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛発作、持続性片側痛および睡眠時頭痛などがある。また、群発頭痛の症状とあまり解剖学的に関連が考えにくい領域に生じた疾患でも群発頭痛様の症状を呈することが報告されている。それらには脳動静脈奇形、前交通動脈動脈瘤、後交通動脈動脈瘤、椎骨動脈動脈瘤、側頭動脈炎、下垂体腫瘍、傍トルコ鞍髄膜腫、三叉神経神経鞘腫、脳底部の鼻蓋咽頭腫、上位頸椎髄膜腫、急性歯髄炎、副鼻腔炎、眼窩筋炎などがあり、これらの疾患を鑑別するため血液検査や画像診断が必要である。

### 群発頭痛急性期(発作期)の 治療薬について

#### 1. トリプタン

トリプタンの中で群発頭痛急性期にはスマトリプタン3mg皮下注射、スマトリプタン点鼻薬20mg/doseによる鼻腔内投与およびゾルミトリプタン5～10mgの経口投与が用いられている。海外ではスマトリプタン6mgの皮下投与は副作用も少なく長期間使用しても有効性が減弱しないことが報告されている<sup>3)</sup>。皮下投与15分後に74%の症例で頭痛が減弱し30分後には77%の症例で頭痛が完全寛解を示したと報告され、わが国においても有効性が確立されている<sup>4)</sup>。最近、海外においてもスマトリプタン6mg以下の皮下投与が有効とする検討も報告されている<sup>5)</sup>。点鼻薬

による鼻腔内投与(20mg/dose)では、二重盲検ランダム化比較試験において30分以内に57%の症例で頭痛減弱を認めその有効性が報告されているが、わが国では保険適用外となっている<sup>6)</sup>。

ゾルミトリプタン経口投与も有効な場合が多いがわが国では保険適用外となっている<sup>7)</sup>。なお、最近海外ではゾルミトリプタン点鼻薬が開発され群発頭痛の発作急性期に用いられている。ランダム化二重盲検比較試験では、ゾルミトリプタン点鼻薬5mgおよび10mgの投与はプラセボと比較し有意に頭痛を改善させたことが報告されている<sup>8)</sup>。このためヨーロッパ神経学会による群発頭痛およびほかの三叉神経自律神経痛の治療ガイドラインでは、ゾルミトリプタン点鼻薬はグレードA/Bに位置づけられている<sup>9)</sup>。

#### 2. 酸素吸入

純酸素15分間の吸入(フェイスマスク側管より7l/分)も有効とされている。純酸素吸入群と室内気の吸入群間の二重盲検ランダム化比較試験では、純酸素吸入群では約80%に頭痛の改善がみられている<sup>10)</sup>。最近行われたhigh-flow酸素(12l/分)による二重盲検ランダム化比較試験では酸素吸入時78%の症例において頭痛消失がみられている<sup>11)</sup>。一方、室内気吸入時には頭痛の改善は20%であり、酸素吸入による頭痛の改善が有意に高値を示したことが報告されている。

### 群発頭痛発作期の予防療法

カルシウム拮抗薬の中では海外においてベラパミル360mg/日がプラセボ対照二重盲検試験で予防効果を示すことが報告されている<sup>12)</sup>。しかし、心伝導遅延作用による徐脈や心不全を合併することがあり注意を要する。なお、ベラパミルはわが国において片頭痛および群発頭痛での適応外使用が認められている。ロメリジンは臨床試験の段階で若干の予防効果が期待されているが現在保険適用外である。副腎皮質ステロイドについてエビデンスは明らかではないが効果はあるとされている。メチルプレドニゾロンの大量静注療法は有効であることが示されているが二重盲検ランダム化比較試験は行われていない<sup>13)</sup>。また、オープン試験においてメチルプレドニゾロン単剤投与はプレドニン以上の効果をもたら

す可能性は低いことも報告されている<sup>14)</sup>。プレドニン40~60 mg/日またはデキサメサゾン 8 mgを投与するとの報告もあるが<sup>15)</sup>、2006年ヨーロッパ神経学会によるガイドラインでは、60~100 mgのプレドニンを少なくとも5日間1日1回投与し、その後10 mg/日ずつ減量するプロトコルが勧められている<sup>9)</sup>。このガイドラインではステロイドは適切な二重盲検ランダム化比較試験が行われていないがグレードAにランクされている<sup>9)</sup>。なお、ステロイドはわが国においても群発頭痛での適応外使用が認められている。

### 薬物療法以外の療法

大後頭神経ブロック、脳深部刺激、後頭神経刺激、翼口蓋神経節刺激および迷走神経刺激などが行われることがある。一部の治療法などでは二重盲検ランダム化比較試験が行われているものもあり今後、難治性群発頭痛などにおいて施行可能になっていくと推察される。

#### 1. 大後頭神経ブロック

Ambrosiniらは、長および短時間作用型ステロイドと局所麻酔の投与が群発頭痛に効果を示したことを報告している<sup>16)</sup>。また、Gantenbeinらは60人の群発頭痛について大後頭神経へのステロイド注入を行い、1回の注入で24時間以内の発作を認めなかった症例が40.7%、25%以上発作の程度および頻度が減少した症例が24.1%であったことを報告している<sup>16)</sup>。Lerouxらは、大後頭神経へのステロイド注入した群では発作回数が減少したことを報告している<sup>16)</sup>。

#### 2. 脳深部刺激

脳深部刺激(deep brain stimulation : DBS)についてSchoenenらは6例の難治性群発頭痛患者を対象に視床下部のDBSを施行している。3例は有効、1例は無効、1例は刺激をoffにすると再発、1例は脳出血で死亡したことを報告している<sup>17)</sup>。その後、群発頭痛患者に対し視床下部のDBSの効果を検討した14例の報告をまとめると64%の群発頭痛において効果が認められている<sup>16)</sup>。しかし、Fontaineらの群発頭痛患者に対する視床下部DBSのランダム化二重盲検比較では、2カ月間において実刺激とsham刺激で差を認めなかったとされている。さらに群発頭痛患者において視床

下部DBSに対するresponderおよびnon-responderにおける電極刺入部位は解剖学的に有意差を示さなかったことも報告されており、DBSの治療効果は視床下部を刺激することとは関係せず、DBSは視床下部または中脳灰白質の群発頭痛のgeneratorまたは非特異的な抗侵害受容システムを調節し効果を示す可能性があるのではないかと考えられている<sup>18)</sup>。

#### 3. 後頭神経刺激

後頭神経刺激(occipital nerve stimulation : ONS)による群発頭痛に対する効果についてMagisらは、平均2.24回/日の群発頭痛発作回数が、38カ月後には0.12回/日と有意に低下したことを報告している<sup>19)</sup>。その後、群発頭痛患者に対するONSの効果に関する11例の報告結果をまとめると、67%の症例で改善したと報告されている<sup>16)</sup>。ONSにより慢性群発頭痛患者で脳代謝の変化が示されたことから、ONSは痛み調節系に作用するのではないかと考えられている<sup>20)</sup>。

#### 4. その他

最近では翼口蓋神経節刺激により67.1%の症例で改善が認められたこと、また迷走神経刺激も効果のあることが報告されている<sup>21)</sup>。

### おわりに

以上、群発頭痛について診断および最近の治療について紹介した。薬物療法以外の治療法において、デバイスを用いた治療では、一部において二重盲検ランダム化比較試験が行われているものもある。今後、難治性群発頭痛などにおいてこれらの施行がわが国においても施行可能となることが期待される。

### 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. 東京: 医学書院; 2007.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013 ; 33 : 629-808.
- 3) Gobel H, Linder V, Heinze A, et al. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan : findings of

- a one-year long-term study. *Neurology* 1998 ; 51 : 908-11.
- 4) 坂井文彦, 福内靖男, 松本 清, ほか. SN-308 (Sumatriptan)皮下注射液の第III相臨床試験—群発頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験. *臨床医薬* 2000 ; 16 : 301-23.
  - 5) Gregor N, Schlesiger C, Akova-Oztürk E, et al. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 2005 ; 45 : 1069-72.
  - 6) van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache : randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003 ; 60 : 630-3.
  - 7) Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000 ; 54 : 1832-9.
  - 8) Hedlund C, Rapoport AM, Dodick DW, Goadsby PJ. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache : a meta-analysis of two studies. *Headache* 2009 ; 49 : 1315-23.
  - 9) May A, Leone M, Afra J, et al ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 1066-77.
  - 10) Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 362-3.
  - 11) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache : a randomized trial. *JAMA* 2009 ; 302 : 2451-7.
  - 12) Leone M, D'Amico D, Frediani F, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache : double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000 ; 54 : 1382-5.
  - 13) Mir P, Alberca R, Navarro A, et al. Prophylactic treatment of episodic cluster headache with intravenous bolus of methylprednisolone. *Neurol Sci* 2003 ; 24 : 318-21.
  - 14) Ekblom K, Hardebo JE. Cluster headache : aetiology, diagnosis and management. *Drugs* 2002 ; 62 : 61-9.
  - 15) Antonaci F, Costa A, Candeloro E, et al. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 290-5.
  - 16) Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 708-19.
  - 17) Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache : a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005 ; 128 : 940-7.
  - 18) Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 2010 ; 133 : 1214-23.
  - 19) Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011 ; 51 : 1191-201.
  - 20) Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation : an FDG-PET study. *BMC Neurol* 2011 ; 11 : 25.
  - 21) Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1 : A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013 ; 33 : 816-30.

\*             \*             \*