

## 片頭痛を分類する

清水 利彦

(日本頭痛学会誌, 41: 121-125, 2014)

Key words: 国際頭痛分類第2版, 国際頭痛分類第3版β版, 片頭痛

## はじめに

頭痛の分類および診断は国際頭痛分類第2版 (ICHD-2) によりおこなわれていたが, 2013年6月に改訂された国際頭痛分類第3版β版 (ICHD-3 beta) が出版された<sup>1)2)</sup>. 本稿では第41回日本頭痛学会総会の生涯教育において講演した内容にもとづき ICHD-3 beta における片頭痛の分類について, ICHD-2 の比較を行いながら概説する.

## 1. ICHD-3 beta の概要

ICHD-3 作成に際しては ICHD-2 と同様に, 診断名を世界保健機構 (WHO) の国際疾病分類 (ICD) と対応させることを目的とした. WHO は ICHD-2 の病名と対応している ICD-10 を改訂し, ICD-11 を作成したが, 現時点で field test が行われている段階である. そこで ICHD-3 も同様に field test を行なうため ICHD-3 beta として出版された. 頭痛診療で活用し

ながら, 問題点などを修正し, 2016年には ICD-11 と対応した ICHD-3 が作成される予定である. ICHD-3 beta は ICHD-2 と同様に頭痛は第1部「一次性頭痛」, 第2部「二次性頭痛」および第3部「頭部神経痛, 顔面痛およびその他の頭痛」に分類されている.

## 2. 片頭痛の分類について

片頭痛は, ICHD-2 では前兆のない片頭痛, 前兆のある片頭痛, 小児周期性症候群, 網膜片頭痛, 片頭痛の合併症および片頭痛の疑いの6つのサブタイプに分類されている (表1). 一方, ICHD-3 では, 表2に示したようにサブタイプが Migraine without aura, Migraine with aura, Chronic migraine, Complications of migraine, Probable migraine および Episodic syndromes that may be associated with migraine の6つに改訂された.

## 1. Migraine without aura

ICHD-3 beta における Migraine without aura の診断基準

表1 ICHD-2 による片頭痛の分類 (文献1, より引用)

1.1	前兆のない片頭痛 (Migraine without aura)
1.2	前兆のある片頭痛 (Migraine with aura)
1.2.1	典型的な前兆に片頭痛を伴うもの (Typical aura with migraine headache)
1.2.2	典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの (Typical aura with non-migraine headache)
1.2.3	典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの (Typical aura without headache)
1.2.4	家族性片麻痺性片頭痛 (Familial hemiplegic migraine (FHM))
1.2.5	孤発性片麻痺性片頭痛 (Sporadic hemiplegic migraine)
1.2.6	脳底型片頭痛 (Basilar-type migraine)
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) (Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine)
1.3.1	周期性嘔吐症 (Cyclical vomiting)
1.3.2	腹部片頭痛 (Abdominal migraine)
1.3.3	小児良性発作性めまい (Benign paroxysmal vertigo of childhood)
1.4	網膜片頭痛 (Retinal migraine)
1.5	片頭痛の合併症 (Complications of migraine)
1.5.1	慢性片頭痛 (Chronic migraine)
1.5.2	片頭痛発作重積 (Status migrainosus)
1.5.3	遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの (Persistent aura without infarction)
1.5.4	片頭痛性脳梗塞 (Migrainous infarction)
1.5.5	片頭痛により誘発される痙攣 (Migraine-triggered seizures)
1.6	片頭痛の疑い (Probable migraine)
1.6.1	前兆のない片頭痛の疑い (Probable migraine without aura)
1.6.2	前兆のある片頭痛の疑い (Probable migraine with aura)
1.6.5	慢性片頭痛の疑い (Probable chronic migraine)

表2 ICHD-3 betaによる片頭痛の分類 (文献2,より引用)

1.1	Migraine without aura
1.2	Migraine with aura
1.2.1	Migraine with typical aura
1.2.1.1	Typical aura with headache
1.2.1.2	Typical aura without headache
1.2.2	Migraine with brainstem aura
1.2.3	Hemiplegic migraine
1.2.3.1	Familial hemiplegic migraine (FHM)
1.2.3.1.1	Familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1)
1.2.3.1.2	Familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2)
1.2.3.1.3	Familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3)
1.2.3.1.4	Familial hemiplegic migraine, other loci
1.2.3.2	Sporadic hemiplegic migraine
1.2.4	Retinal migraine
1.3	Chronic migraine
1.4	Complications of migraine
1.4.1	Status migrainosus
1.4.2	Persistent aura without infarction
1.4.3	Migrainous infarction
1.4.4	Migraine aura-triggered seizure
1.5	Probable migraine
1.5.1	Probable migraine without aura
1.5.2	Probable migraine with aura
1.6	Episodic syndromes that may be associated with migraine
1.6.1	Recurrent gastrointestinal disturbance
1.6.1.1	Cyclical vomiting syndrome
1.6.1.2	Abdominal migraine
1.6.2	Benign paroxysmal vertigo
1.6.3	Benign paroxysmal torticollis

表3 ICHD-3 betaによるMigraine without auraの診断基準 (文献2,より引用)

A.	At least five attacks fulfilling criteria B-D
B.	Headache attacks lasting 4-72 hr (untreated or unsuccessfully treated) 2 : 3
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.

は、表3に記載したようにICHD-2と同じである。

## 2. Migraine with aura

ICHD-3 betaにおけるMigraine with auraの診断基準では、ICHD-2の診断基準の項目B「片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1~1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす」を具体的に記載したため表4に記したように詳しく記載されている。

### ① Migraine with typical aura

ICHD-2におけるmigraine with auraの3つのサブフォーム「典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」、「典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの」および「典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの」をまとめたものである。さらにこのサブフォームを頭痛のあるものとならないもの(“Typical aura with headache”と“Typical aura without headache”)の2つに分類

しているが、頭痛のある場合はその頭痛が片頭痛様か非片頭痛様かは問わないこととしている。Typical aura with headacheの診断基準を表5に示す。

### ② Migraine with brainstem aura (表6)

ICHD-2では脳底型片頭痛(Basilar-type migraine)とされていたが、脳底動脈(basilar artery)の病態への関与が明らかでなく、前兆は脳幹に由来する症状のため名称が変更された。構音障害、めまい、耳鳴り、複視、失調などの前兆を呈するが、運動麻痺を示すものはICHD-2と同様に片麻痺性片頭痛に分類される。

### ③ Hemiplegic migraine (表7)

ICHD-2と同様に家族性と孤発性のサブタイプに分類される。さらに「家族性片麻痺性片頭痛」は原因となる遺伝子により、type 1(CACNA1A遺伝子の変異)、type 2(ATPIA2

表4 ICHD-3 betaによるMigraine with auraの診断基準(文献2より引用)

- 
- 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  $\geq 5$  min, and/or two or more symptoms occur in succession
  2. each individual aura symptom lasts 5-60 min
  3. at least one aura symptom is unilateral
  4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.
- 

表5 ICHD-3 betaによるMigraine with typical auraの診断基準(文献2より引用)

- 
- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of visual, sensory and/or speech/language symptoms, each fully reversible, but no motor, brainstem or retinal symptoms
- C. At least two of the following four characteristics :
1. at least one aura symptom spreads gradually over  $\geq 5$  min, and/or two or more symptoms occur in succession
  2. each individual aura symptom lasts 5-60 min<sup>1</sup>
  3. at least one aura symptom is unilateral<sup>2</sup>
  4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.
- 

表6 ICHD-3 betaによるMigraine with brainstem auraの診断基準(文献2より引用)

- 
- A. At least two attacks fulfilling criteria B-D
- B. Aura consisting of visual, sensory and/or speech/language symptoms, each fully reversible, but no motor<sup>1</sup> or retinal symptoms
- C. At least two of the following brainstem symptoms :
1. dysarthria
  2. vertigo
  3. tinnitus
  4. hypacusis
  5. diplopia
  6. ataxia
  7. decreased level of consciousness
- D. At least two of the following four characteristics :
1. at least one aura symptom spreads gradually over  $\geq 5$  min, and/or two or more symptoms occur in succession
  2. each individual aura symptom lasts 5-60 min<sup>2</sup>
  3. at least one aura symptom is unilateral<sup>3</sup>
  4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
- E. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.
- 

表7 ICHD-3 betaによるHemiplegic migraineの診断基準(文献2より引用)

- 
- A. At least two attacks fulfilling criteria B and C
- B. Aura consisting of both of the following :
1. fully reversible motor weakness
  2. fully reversible visual, sensory and/or speech/language symptoms
- C. At least two of the following four characteristics :
1. at least one aura symptom spreads gradually over  $\geq 5$  min, and/or two or more symptoms occur in succession
  2. each individual non-motor aura symptom lasts 5-60 min, and motor symptoms last  $< 72$  hr
  3. at least one aura symptom is unilateral
  4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
- D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis, and transient ischaemic attack and stroke have been excluded.
-

表8 ICHD-3 betaによるChronic migraineの診断基準(文献2,より引用)

- 
- A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on  $\geq 15$  days per month for  $>3$  months 2 and fulfilling criteria B and C
  - 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
  - C. On  $\geq 8$  days per month for  $>3$  months, fulfilling any of the following 3 :
    - 1. criteria C and D for 1.1 Migraine without aura
    - 2. criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
    - 3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative
  - D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis.
- 

表9 ICHD-3 betaによるBenign paroxysmal torticollisの診断基準(文献2,より引用)

- 
- A. Recurrent attacks in a young child, fulfilling criteria B and C
  - B. Tilt of the head to either side, with or without slight rotation, remitting spontaneously after minutes to days
  - C. At least one of the following associated symptoms or signs :
    - 1. pallor
    - 2. irritability
    - 3. malaise
    - 4. vomiting
    - 5. ataxia
  - D. Normal neurological examination between attacks
  - E. Not attributed to another disorder
- 

表10 ICHD-3 betaのappendixに記載されているmigraineの分類(文献2,より引用)

- 
- A1.1 Migraine without aura
    - A1.1.1 Pure menstrual migraine without aura
    - A1.1.2 Menstrually related migraine without aura
    - A1.1.3 Non-menstrual migraine without aura
  - A1.2 Migraine with aura (alternative criteria)
    - A1.2.1 Migraine with typical aura (alternative criteria)
  - A1.3 Chronic migraine (alternative criteria)
    - A1.3.1 Chronic migraine with pain-free periods
    - A1.3.2 Chronic migraine with continuous pain
  - A1.4 Complications of migraine
    - A1.4.5 Migraine aura status
  - A1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraine
    - A1.6.4 Infantile colic
    - A1.6.5 Alternating hemiplegia of childhood
    - A1.6.6 Vestibular migraine
- 

遺伝子の変異), type 3 (SCN1A 遺伝子の変異) および type 4 (その他の異常) に分類されている。

#### ④ Retinal migraine

ICHD-2では片頭痛のサブタイプに分類されていたが, ICHD-3 betaではMigraine with auraのサブフォームの一つに分類されているが, 診断基準に大きな変更はない。

#### 3. Chronic migraine (表8)

ICHD-2では片頭痛の「片頭痛の合併症」のサブフォームの一つであった。しかし, 発作が持続性となり episodic migraineと区別が困難なことから ICHD-3 betaではサブタイプに分類された。

#### 4. Complications of migraine

ICHD-3 betaでは chronic migraine が片頭痛のサブタイプに移動した以外は ICHD-2と同様で Status migrainosus, Persistent aura without infarction, Migrainous infarction, Migraine aura-triggered seizureの4つのサブフォームに分類され, それぞれの診断基準には大きな変更はない。

#### 5. Probable migraine

ICHD-3 betaでは Probable migraine without aura および Probable migraine with auraの2つのサブフォームに分類されている。

#### 6. Episodic syndromes that may be associated with migraine

ICHD-2で「小児周期性症候群」のサブタイプであったが ICHD-3 betaでは“episodic syndromes that may be associated with migraine”と改訂された。さらに ICHD-2で認められている3つのサブフォームのほかに“benign paroxysmal torticollis”が新しく加えられた(表9)。この疾患は反復発作性に頭部が片側に傾き自然寛解するもので, 乳児および年少の小児にみられる。この疾患は後に 1.6.2 Benign paroxysmal

vertigoまたは 1.2 Migraine with aura (特に 1.2.2 Migraine with brainstem aura) を呈する可能性がいられている。

## Appendix

Appendixには表10のような疾患が記載されている。月経関連片頭痛の診断基準については変更は行われていない。また Migraine with aura および Chronic migraineの代替診断基準が記載されている。さらにめまいを呈する片頭痛を Vestibular migraineと命名し診断基準も作成されている(表11)。そのコメントにはめまいと片頭痛における前兆との関係について記載されている。めまいを片頭痛の前兆の定義にあたる時間枠内である5-60分以内に自覚する症例はわずかであり, さらに頭痛の直前にめまいを自覚する症例もほとんどないことからめまいが片頭痛の前兆とみなすことは困難であると記している。また, Migraine with brainstem auraと診断するにはめまいに加え, もう1つの脳幹症状が必要となるが, これを満たすことができるのは Vestibular migraine患者の10%以下となることから, Vestibular migraineと Migraine with brainstem auraは同一の疾患ではないと述べている。この他に, A1.6.4 Infantile colicも加えられている。生後4ヶ月までにみられる疾患で後に, 1.1 Migraine without aura または 1.2 Migraine with auraを発生することがあるため appendixに記載されている。また ICHD-2にも記載されていた小児交代性片麻痺の70%近くの症例において, ATP1A3 gene ([Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>] ATPase  $\alpha 3$  subunit) の mutationのあること

表 11 ICHD-3 beta の vestibular migraine の診断基準 (文献 2, より引用)

## A1.6.6 Vestibular migraine

- 
- A. At least five episodes fulfilling criteria C and D
  - B. A current or past history of 1.1 Migraine without aura or 1.2 Migraine with aura
  - C. Vestibular symptoms of moderate or severe intensity, lasting between 5 minutes and 72 hours
  - D. At least 50% of episodes are associated with at least one of the following three migrainous features :
    - 1. headache with at least two of the following four ;
      - a) unilateral location, b) pulsating quality
      - c) moderate or severe intensity
      - d) aggravation by routine physical activity
    - 2. photophobia and phonophobia
    - 3. visual aura
  - E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis or by another vestibular disorder
- 

が記載されている。

## おわりに

以上、片頭痛の ICHD-3 beta における分類について概説した。本稿が片頭痛分類に関する理解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, 東京, 2007.
  - 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33 : 629—808, 2013.
-

## <特別企画 1—2 (1)>

# 国際頭痛分類改訂版βのポイント

清水 利彦

(日本頭痛学会誌, 41: 21—25, 2014)

Key words: 国際頭痛分類第2版, 国際頭痛分類第3版β版

### はじめに

これまでの頭痛診療は国際頭痛分類第2版 (ICHD-2) に基づきおこなわれていた。しかし、2013年6月に改訂され国際頭痛分類第3版β版 (ICHD-3 beta) が出版された<sup>1)2)</sup>。本稿では第41回日本頭痛学会総会のシンポジウムにおいて講演した内容を中心にICHD-3 betaについて、ICHD-2の比較を行いながら概説する。

### 1. 国際頭痛分類

国際頭痛学会の頭痛分類委員会による国際頭痛分類は、1988年に初版、2004年に第2版 (ICHD-2) が出されている。その後2006年に慢性片頭痛と薬物乱用頭痛について revised criteria が報告された<sup>3)</sup>。今回 (2013年) ICHD-3 beta が出版されているが、最終版として2016年ICHD-3の出版を予定している。ICHD-2は世界保健機構 (WHO) の国際疾病分類第10版 (ICD-10) に対応している。今回ICD-10が改訂され、ICD-11が作成されてfield testが行われている。ICHD-3はICD-11との対応を目指すため、ICD-11のfield testが終了するまで、同様にfield testを目的でICHD-3 betaとして出版された。ICHD-3 betaとして頭痛診療に活用し、問題点などがあれば修正し、ICD-11と対応したICHD-3の作成をめざす予定である。

### 2. ICHD-3 beta の概要

ICHD-3 betaはICHD-2と同様に頭痛は第1部「一次性頭痛」、第2部「二次性頭痛」および第3部「頭部神経痛、顔面痛およびその他の頭痛」に分類されている (表1)。各chapterにおいてははじめに、introduction (緒言) が書かれ、その後headache types, subtypes, subformsと分類されていく。それぞれの頭痛については、previously used terms (以前に使用されていた用語)、disorders that are related but coded elsewhere (他疾患にコード化する)、short descriptions (解説) などが行われたあと、diagnostic criteria (診断基準) が示されている。また診断基準の条文に対し、notes (注) が付加されていたり、全体的なcomments (コメント) が記載され、最後にbibliography (文献) があげられている。またICHD-2と同様に、患者の有するすべての頭痛のタイプを別々

に診断しコード化しなければならない。

### 3. 一次性頭痛

#### 1. 片頭痛

片頭痛は、ICHD-2では前兆のない片頭痛、前兆のある片頭痛、小児周期性症候群、網膜片頭痛、片頭痛の合併症および片頭痛の疑いの

6つのサブタイプに分類されていたが、ICHD-3 betaでは、Chronic migraineがサブタイプとして独立し、網膜片頭痛がMigraine with auraのサブフォームとなった。また小児周期性症候群は、Episodic syndromes that may be associated with migraineとサブタイプの名称が変更されている (表2)。それぞれのサブタイプであるが、1.1 Migraine without auraの診断基準は、ICHD-2とほぼ同様である。

1.2 Migraine with auraにおいては、ICHD-2の診断基準の項目B「片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1~1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす」と記載されていたのをICHD-3 betaでは項目Bにおいて前兆の種類を、項目Cにおいて前兆の時間経過を詳しく記載している (表3)。1.2 Migraine with auraは、さらに1.2.1 Migraine with typical aura, 1.2.2 Migraine with brainstem aura, 1.2.3 Hemiplegic migraine, 1.2.4 Retinal migraineの4つのサブフォームに分類されている。

1.2.1 Migraine with typical auraは、ICHD-2におけるmigraine with auraの3つのサブフォーム「典型的な前兆に伴うもの」、「典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛に伴うもの」および「典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの」をまとめたものである。さらにこのサブフォームを頭痛のあるものとないもの (“Typical aura with headache”と“Typical aura without headache”) の2つに分類しているが、ICHD-3 betaでは頭痛のある場合はその頭痛が片頭痛様か非片頭痛様かは問わないこととしている。

1.2.2 Migraine with brainstem auraは、ICHD-2では脳底型片頭痛 (Basilar-type migraine) とされていたが、脳底動脈 (basilar artery) の病態への関与が明らかでなく、前兆は脳幹に由来する症状のためこのように変更された。構音障害、めまい、耳鳴り、複視、失調などの前兆を呈するが、運動麻痺を示すものはICHD-2と同様に片麻痺性片頭痛に分類される。

1.2.3 Hemiplegic migraineは、ICHD-3 betaにおいても家

表1 ICHD-3 betaによる頭痛の分類 (文献2,より引用)

---

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
Appendix

---

表2 ICHD-3 betaによる片頭痛の分類 (文献2,より引用)

---

1.1 Migraine without aura
1.2 Migraine with aura
1.2.1 Migraine with typical aura
1.2.1.1 Typical aura with headache
1.2.1.2 Typical aura without headache
1.2.2 Migraine with brainstem aura
1.2.3 Hemiplegic migraine
1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM)
1.2.3.1.1 Familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1)
1.2.3.1.2 Familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2)
1.2.3.1.3 Familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3)
1.2.3.1.4 Familial hemiplegic migraine, other loci
1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine
1.2.4 Retinal migraine
1.3 Chronic migraine
1.4 Complications of migraine
1.4.1 Status migrainosus
1.4.2 Persistent aura without infarction
1.4.3 Migrainous infarction
1.4.4 Migraine aura-triggered seizure
1.5 Probable migraine
1.5.1 Probable migraine without aura
1.5.2 Probable migraine with aura
1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraine
1.6.1 Recurrent gastrointestinal disturbance
1.6.1.1 Cyclical vomiting syndrome
1.6.1.2 Abdominal migraine
1.6.2 Benign paroxysmal vertigo
1.6.3 Benign paroxysmal torticollis

---

族性と孤発性のサブタイプに分類される。さらに「家族性片麻痺性片頭痛」は原因となる遺伝子により、type 1 (CACNA1A 遺伝子の変異)、type 2 (ATP1A2 遺伝子の変異)、type 3 (SCN1A 遺伝子の変異) およびその他の異常に分類されている。

1.2.4 Retinal migraine は前述したように ICHD-3 beta では Migraine with aura のサブフォームの一つに分類されている

が、診断基準に大きな変更はない。

1.3 Chronic migraine は、ICHD-3 beta ではサブタイプに分類された。その理由として chronic migraine では発作が頻回または持続性となり episodic migraine と区別が困難なことが挙げられている。

1.4 Complications of migraine は chronic migraine が片頭痛のサブタイプに移動した以外は ICHD-2 と同様で Status

表3 ICHD-3 betaによるMigraine with auraの診断基準(文献2,より引用)

---

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 $\geq 5$ min, and/or two or more symptoms occur in succession
	2. each individual aura symptom lasts 5-60 min
	3. at least one aura symptom is unilateral
	4. the aura is accompanied, or followed within 60 min, by headache
D.	Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis, and transient ischaemic attack has been excluded.

---

表4 ICHD-3 betaによるTrigeminal autonomic cephalalgiasの分類(文献2,より引用)

---

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
	3.5.1 Probable cluster headache
	3.5.2 Probable paroxysmal hemicrania
	3.5.3 Probable short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks
	3.5.4 Probable hemicrania continua

---

migrainosus, Persistent aura without infarction, Migrainous infarction, Migraine aura-triggered seizureの4つのサブフォームに分類されている。それぞれの診断基準についても大きな変更は行われていない。

1.5 Probable migraineではProbable migraine without auraおよびProbable migraine with auraの2つのサブフォームに分類されている。

ICHD-2において「小児周期性症候群」と呼ばれていたが、ICHD-3 betaでは1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraineとされた。さらにICHD-2においてappendixに含まれていた“benign paroxysmal torticollis”が新しく加えられた。この疾患は反復発作性に頭部が片側に傾き自然寛解するもので、乳児および年少の小児にみられる。この疾患は後に1.6.2 Benign paroxysmal vertigoまたは1.2 Migraine with aura(特に1.2.2 Migraine with brainstem aura)を呈する可能性がいわれている。

## 2. 緊張型頭痛

分類および診断基準に大きな変更はない。慢性緊張型頭痛のコメント欄に慢性片頭痛と慢性緊張型頭痛の両方の診断基

準を満たす症例の診断について新しい記載が加えられている。頭痛が25日/月あり、片頭痛の診断基準を満たす頭痛が8日/月、緊張型頭痛の基準を満たす頭痛が17日/月認められるような症例ではICHD-3 betaにおいては、慢性片頭痛と診断し、慢性緊張型頭痛の診断名はつけないと記載されている。

## 3. 三叉神経・自律神経性頭痛(表4)

ICHD-3 betaでは「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛」から“trigeminal autonomic cephalalgias (TACs)”と頭痛のタイプの名称が変更された。さらにICHD-2でその他の一次性頭痛に含まれていた“hemicrania continua”はbeta版では“TACs”に含まれている。群発頭痛の診断基準のなかに“sensation of fullness in the ear”が加えられている。

## 4. その他の一次性頭痛性疾患(表5)

その他の一次性頭痛性疾患では誘発される原因より頭痛が分類されている。身体的活動により誘発されるものとして、4.1 Primary cough headache, 4.2 Primary exercise headache, 4.3 Primary headache associated with sexual activity, 4.4 Primary thunderclap headache, 身体的への直接的な刺激

表5 ICHD-3 beta による Other primary headache disorders の分類 (文献2,より引用)

4.1	Primary cough headache
4.1.1	Probable primary cough headache
4.2	Primary exercise headache
4.2.1	Probable primary exercise headache
4.3	Primary headache associated with sexual activity
4.3.1	Probable primary headache associated with sexual activity
4.4	Primary thunderclap headache
4.5	Cold-stimulus headache
4.5.1	Headache attributed to external application of a cold stimulus
4.5.2	Headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus
4.5.3	Probable cold-stimulus headache
4.5.3.1	Headache probably attributed to external application of a cold stimulus
4.5.3.2	Headache probably attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus
4.6	External-pressure headache
4.6.1	External-compression headache
4.6.2	External-traction headache
4.6.3	Probable external-pressure headache
4.6.3.1	Probable external-compression headache
4.6.3.2	Probable external-traction headache
4.7	Primary stabbing headache
4.7.1	Probable primary stabbing headache
4.8	Nummular headache
4.8.1	Probable nummular headache
4.9	Hypnic headache
4.9.1	Probable hypnic headache
4.10	New daily persistent headache (NDPH)
4.10.1	Probable new daily persistent headache

による頭痛として、4.5 Cold-stimulus headache, 4.6 External-pressure headache, 頭蓋表面の頭痛として、4.7 Primary stabbing headache, 4.8 Nummular Headache, その他として4.9 Hypnic headache, 4.10 New daily persistent headache (NDPH) があげられている。NDPH は緊張型頭痛のみならず、片頭痛様の症状を呈することもあるため ICHD-2 の診断基準に記載されていた緊張型頭痛様の症状は削除されている。また NDPH 診断の注意点として片頭痛、緊張型頭痛の既往はあってもよいが、頻度の増加があってはならないこと、薬物乱用による頭痛の増悪がないことが記載されている。さらに、NDPH の診断基準を満たす場合は慢性片頭痛および慢性緊張型頭痛の診断基準をその症例が満たしていても初期の診断は、NDPH だけとすることとされている。一方、NDPH と Hemispheric continuous の診断基準を満たす場合は、Hemispheric continuous と診断するとも記載されている。

#### 4. 二次性頭痛

二次性頭痛の分類については、ICHD-2 からの変更はない(表1)。5. Headache attributed to trauma or injury to the head and/or neck および 7. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder ではサブタイプ分類について若干の変更がされている。6. Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder ではサブタイプ分類についての若干の変更とともに、reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) による頭痛について診断基準が新しく追加されている。8.2 Medication overuse headache も 2006 年の revised criteria と比較し大きな相違はない。9. Headache

attributed to infection では、HIV/AIDS による頭痛が appendix に移された。10. Headache attributed to disorder of homeostasis では、10.1 Headache attributed to hypoxia and/or hypercapnia のサブフォームとして、10.1.2 Headache attributed to aeroplane travel が追加された。11. Headache or facial pain attributed to disorder of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structure では 11.8 Head or facial pain attributed to inflammation of the stylohyoid ligament がサブタイプに追加された。12. Headache attributed to psychiatric disorder では大きな変更点はない。

#### 5. Part 3 : Painful Cranial Neuropathies, other Facial Pains and Other headaches

ICHD において primary condition (e.g. idiopathic trigeminal neuralgia) と secondary condition (e.g. post herpetic neuralgia) の両者を含むユニークな part である。ICHD-3 beta において、三叉神経痛において、続発性三叉神経痛の原因疾患が詳細に分類されている。Ophthalmoplegic migraine は "Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy にその名称が変更された。また、前述したように 13.11 Cold-stimulus headache と External compression headache は chapter 4 Other primary headaches に移動している。

#### 6. Appendix

Appendix は頭痛臨床の研究のために設けられていると記

載されている。十分な根拠の得られていない新しい疾患にたいする試験的診断基準や代替診断基準が記載されているとともに、また以前作成されたが十分なエビデンスがないような診断基準を取り除くための第一段階としても準備されている。片頭痛では月経関連片頭痛の診断基準が記載されているがICHD-2からの変更は行われていない。またMigraine with aura および Chronic migraine の代替診断基準が記載されている。さらにめまいを呈する片頭痛を Vestibular migraine と命名し診断基準も作成されている。そのコメントにはめまいと片頭痛における前兆との関係について記載されている。めまいを片頭痛の前兆の定義にあたる時間枠内である5—60分以内に自覚する症例はわずかであり、さらに頭痛の直前にめまいを自覚する症例もほとんどいないことからめまいが片頭痛の前兆とみなすことは困難であると記している。また、Migraine with brainstem aura と診断するにはめまいに加え、もう1つの脳幹症状が必要となるが、これを満たすことができるのは Vestibular migraine 患者の10%以下となることから、Vestibular migraine と Migraine with brainstem aura は同一の疾患ではないと述べている。またその他の一次性頭痛には、片側頭蓋表面を直線またはジグザグ型の軌跡を示す発作性の穿刺様の痛みが短時間発作性に出現するとされる「Epicrania fugax」の診断基準が作成されている。二次性頭痛においてもそれぞれの頭痛のタイプにおいて appendix が設けられている。その中で、新しいものとして A10.8.1 Headache attributed to travel in space があげられる。この

頭痛は、宇宙飛行士（男性16例、女性1例）のうち、12名（71%）は宇宙にいるときに頭痛を自覚したことにもとづく報告から作成されたものである<sup>4)</sup>。なお、これら12名の宇宙飛行士は地球上では頭痛を自覚していないことも興味深い。

#### おわりに

以上、ICHD-3 beta についてそのポイントを概説した。本稿がICHD-3 beta に対する理解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。東京。2007。
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33 : 629—808, 2013.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26 : 742—746, 2006.
- 4) Vein AA, Koppen H, Haan J, et al : Space headache : a new secondary headache. Cephalalgia 29 : 683—686, 2009.

# 緊張型頭痛の病態と治療法

清水利彦\*

## 要 旨

緊張型頭痛の病態には、頭頸部筋肉など末梢部位の炎症や圧痛と、それに伴う一次感覚神経終末の感作が関係すると考えられている。さらに精神的ストレスや緊張が疼痛抑制に働く下行性侵害受容調節系の障害も関与するといわれている。急性期治療法には鎮痛薬、予防療法として筋弛緩薬、抗不安薬、抗うつ薬などの薬物療法がある。また、バイオフィードバックとリラクセーションを併用した治療法も効果を示すとされている。

## はじめに

わが国における緊張型頭痛の有病率は約20%と報告されており、一次性頭痛の中では最も頻度の高い疾患である<sup>1)</sup>。本稿では、緊張型頭痛の病態および治療法について概説する。

### 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、その他、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、緊張型頭痛を引き起こ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として、末梢および中枢神経の2つが考えられている。

末梢部位としては、頭蓋表筋、顎関節部および後頭部など頭頸部を中心とする領域が関連するとされている。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<sup>2)</sup>。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。

\* 慶應義塾大学医学部 神経内科 専任講師

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

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および三叉神経脊髄路核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、脊髄後角および三叉神経脊髄路核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エンドルフィンを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<sup>3)</sup>。

## 2. 後頭部筋群の頭蓋骨付着部の圧迫により生じる圧痛およびトリガーポイント

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、圧迫によって生じる疼痛が他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<sup>4)</sup>。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、圧迫に対する感受性が高いことが明らかにされている<sup>5)</sup>。このため、健常人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<sup>5)6)</sup>、頭痛患者では圧痛を生じる閾値は健常人と比較するとより低く<sup>7)8)</sup>、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<sup>9)</sup>。

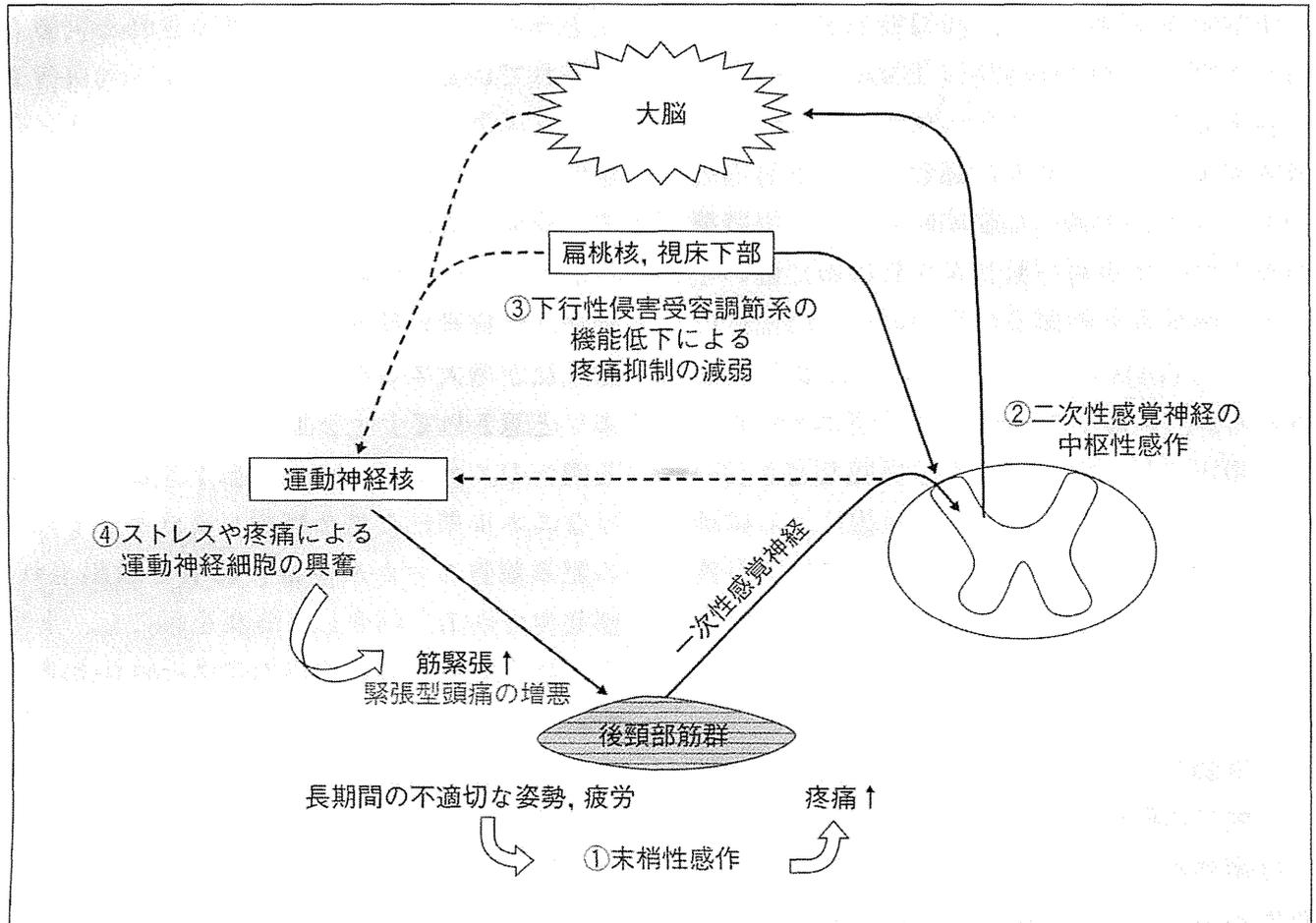
筋膜痛症候群はトリガーポイント（痛みの誘発される刺激点）を筋に有する疾患で、緊

張型頭痛の病因の1つとされている<sup>10-12)</sup>。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などから炎症性物質が放出され、感覚神経終末を刺激して疼痛を起こし、トリガーポイントを形成するのではないかと考えられている。さらに筋肉からの痛覚線維の信号は反射性に交感神経を活性化させ、血管収縮を誘発し局所の虚血を加速させると考えられている。

## 3. 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<sup>13)</sup>。このような広範な感作の起こる原因として、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。

このように緊張型頭痛では、長期間の不適切な姿勢、運動不足、不眠などにより頭頸部筋群の緊張が高まって疼痛を生じ、求心性に痛覚線維が刺激されるのではないかと考えられている。さらに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の感作が生じ、弱い刺激でも疼痛を感じるのではないかとされている。また、一次感覚神経から脊髄後角および三叉神経脊髄路核へ痛覚の入力が遷延すると、中

図1 緊張型頭痛の病態生理 (文献<sup>14)</sup>より改変引用)

- ① 長期間の不適切な姿勢などは頭頸部筋群の緊張を高め、疼痛を生じ疼痛物質放出を誘発し、一次感覚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。
- ② 脊髄後角および三叉神経脊髄路核への入力の変延は中枢性感作を起こし、二次性感覚神経細胞を興奮させる。
- ③ 緊張型頭痛患者では、下行性侵害受容調節系の機能が低下し、疼痛が緩和されない。
- ④ ストレスや疼痛は運動神経核を刺激して筋肉の緊張を増し、緊張型頭痛を増悪させる。

枢性感作を惹起し、二次性感覚神経細胞の興奮性を上昇させ、疼痛閾値を低下させる可能性も示唆されている。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制されコントロールされるが、緊張型頭痛患者ではストレス、不安、感情障害によりこれら疼痛抑制システムが低下し、疼痛が中枢性に緩和されにくいと考えられている。さらにストレスや疼痛は運動神経核を刺激して筋肉の緊張を増し、緊張型頭痛を増悪させていくと考えられている (図1)<sup>14)</sup>。

#### 緊張型頭痛の治療

疼痛に鎮痛薬、筋緊張に対し筋弛緩薬、不

安に対し抗不安薬といったような対症療法が中心となる<sup>15)16)</sup>。

#### 1. 鎮痛薬および NSAIDs

緊張型頭痛における頭痛時の鎮痛には、鎮痛薬であるアセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を使用する。『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』では、以下の鎮痛薬が推奨グレード A (行うよう強く勧められる) とされている。

- |             |             |
|-------------|-------------|
| ① アセトアミノフェン | 500mg       |
| ② アスピリン     | 500~1,000mg |
| ③ イブプロフェン   | 200~800mg   |
| ④ ケトプロフェン   | 25mg        |

- ⑤ ナプロキセン 200~600mg
- ⑥ ジクロフェナク 12.5~50mg
- ⑦ ロキソプロフェン 60mg

また、カフェイン 65~200mg の頓用は併用薬として有用であり、推奨グレード B (行うよう勧められる)、選択的 COX-2 阻害薬は推奨グレード C (行うよう勧めるだけの根拠が明確でない) とされている。

## 2. 筋弛緩薬

チザニジンやエペゾリンが使用される。『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』ではチザニジンが推奨グレード B、エペゾリンが推奨グレード C とされている。

- ① チザニジン 3~6 mg/日
- ② エペゾリン 150mg/日

## 3. 抗不安薬

ベンゾジアゼピン系薬剤には抗不安作用と筋弛緩作用があり、緊張型頭痛に用いられることが多い。我が国ではエチゾラムが緊張型頭痛に対して保険適用を取得しているが、依存の発生に注意が必要である。『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』ではメフェナム酸との併用で推奨グレード B~C とされている。

- ① エチゾラム 0.5~1 mg/日

## 4. 抗うつ薬

抗うつ薬の中で、アミトリプチリンのエビデンスは高いと考えられているが、口腔内乾燥、眠気などの副作用に注意が必要である。『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』では推奨グレード A がつけられている。

- ① アミトリプチリン 5~75mg/日

## 5. その他

『慢性頭痛の診療ガイドライン 2013』では、精神行動療法 (推奨グレード A, C)、理学療法 (推奨グレード C)、鍼灸 (推奨グレード

C) およびタイガーバーム (推奨グレード C) などが紹介されている。これらの中で、精神行動療法の筋電図バイオフィードバックとリラクゼーションの併用が推奨されている<sup>15)</sup>。

## 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、筋弛緩薬ベ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ケースが多いと思われる。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れ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、眠気、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。

## 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), p551-559. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- 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), p77-86. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- 4) Petersen K L, 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) 伊藤文雄: 筋感覚研究の展開, p89-103. 協同医書出版社, 東京, 1997.
- 11) 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.
- 12) Davidoff RA: Trigger points and myofascial pain: toward understanding how they affect headaches. *Cephalalgia* 18: 436-448, 1998.
- 13) Fernández-de-las-Peñas C, et al: Chronic tension-type headache: what is new? *Curr Opin Neurol* 22: 254-261, 2009.
- 14) Olesen J, et al: Synthesis of tension-type headache mechanisms. *In: The Headache*, 2nd ed (Olesen J, et al, eds), p615-618. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- 15) 日本神経学会・日本頭痛学会 編: 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 医学書院, 東京, 2013.
- 16) 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.

---

## Tension-Type Headache: Pathophysiology and Treatment

Toshihiko Shimizu

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

## 片頭痛のメカニズム

柴田 護

(日本頭痛学会誌, 41: 26—29, 2014)

Key words: 片頭痛, ゲノムワイド関連解析, 皮質拡張性抑制, アストロサイト, optogenetics, HMGB1 (high-mobility group box 1)

International Headache Congress 2013 (IHC2013) は2013年6月27~30日までアメリカ東部のボストンで開催された。学会のスローガンは“Revolutionizing Headache Care through Science (科学を通じて頭痛治療に革命をもたらす)”であったが、まさにその言葉通りに様々な科学的なアプローチを用いた頭痛研究が数多く発表され、会場は活況を呈していた。本稿では、その中から特に片頭痛病態の解明に重要と思われる演題をピックアップして紹介したい。

### 片頭痛に関する遺伝学的研究の進歩

片頭痛の病因に関しては不明な点が多い。しかし、糖尿病や高血圧などの他のコモンディーズと同様に、片頭痛は遺伝因子に環境因子が加わった形で発症する多因子疾患であると推察されている。遺伝因子に関しては、メンデルの法則に従って単一遺伝子異常に基づいて発症する家族性片頭痛の存在が知られており、1996年に片頭痛がP/Q型カルシウムチャネルをコードする遺伝子の変異によって出現しうることが明らかにされたことは我々片頭痛診療に関わる者にとって衝撃的な出来事であった<sup>1)</sup>。もちろん、圧倒的多数の片頭痛患者はそのような単純な遺伝形式に従って発症するわけではないが、一卵性双生児間と二卵性双生児間における片頭痛発症の一致率が前者で高いことは明らかであり<sup>2)3)</sup>、日常臨床においても片頭痛患者の近親者に片頭痛患者が多いことはよく経験される。一般の片頭痛患者の発症にどのような遺伝子が関与しているかを調べる目的で、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) が近年行われている。これは、数千例規模で患者と対照者のDNAを採取し、遺伝子上に存在する多数のSNP (single nucleotide polymorphism) をチップでタイピングし、そのデータを解析することで疾患感受性遺伝子座の同定を試みる手法である。患者群と対照者の間で有意差を示したSNPは、マンハッタンプロットを行うとひとときわ高いポジションに位置するため、そのSNPの近傍に疾患感受性遺伝子があると推測される。本学会ではAnttilaらのグループが、欧米で行われた片頭痛患者を対象にした複数のGWASデータのメタアナリシスの結果を発表した<sup>4)</sup>。片頭痛患者23285例と対照者95425例を対象にした解析結果であり、これまでの研究で同定されていた遺伝子座に加えて、次の5つの新たな遺伝子座が同定された。rs13208321は6q16に存在し、FHL5遺伝子上に位置するが、FHL5はシナプス可

塑性や記憶形成と関連する転写因子である。rs4379368は7p14に存在し、C7orf10遺伝子上に位置するが、これは極めて軽症のグルタール酸尿症III型の責任遺伝子である。rs10915437は1p36に存在し、その近傍にはAJAP1が存在するが、この遺伝子産物は脳で発現されており、腫瘍浸潤やメタロプロテイナーゼ活性調節に関与することが知られている。rs12134493は1p13に存在し、その近傍にはTSPAN2が存在するが、この遺伝子産物は細胞の分化・活性化・成長・運動など多くの機能に関わるシグナル伝達を仲介する細胞表面蛋白質である。rs10504861は8q21に存在し、その近傍にはMMP16が存在するが、MMP16はマトリックスメタロプロテイナーゼの1つである。MMP16は大脳皮質ニューロン表面のNgR1の修飾を介して軸索やシナプスの可塑性を調節することが知られている。これらの新たに同定された感受性遺伝子候補に加えて、以前の研究において片頭痛との関連性が指摘されたTRPM8 (寒冷疼痛に関わるTRPチャネルで三叉神経節ニューロンにも発現) などに関しては今回のメタアナリシスでも再現性が確認されたが、8q22に存在するrs1835740などには関連性が確認できなかった。新規のものも含めて、今回明らかにされた疾患感受性遺伝子候補の多くがシナプス機能に関与する蛋白質をコードしていた (図1)。これは、片頭痛の病態にニューロンの興奮性やシナプス伝達の異常が重要な役割を果たしていることを示唆している。本研究では、感受性遺伝子座におけるexpression quantitative trait locus (eQTL) 検索も行われた。eQTLとは、ある組織において特定の遺伝子由来のmRNAや蛋白質の発現量を規定している遺伝子座のことを示し、発現量が規定されている遺伝子とeQTLは近接していることもあれば、離れていることもある。ヒト前頭葉組織の転写産物について解析すると、第1染色体のMEF2D遺伝子近傍のSNPであるrs12136718がAPOA1BP遺伝子に対するeQTLであることが確認された。APOA1BPは様々な細胞に発現しており、コレステロールを細胞外へ排出する際に機能する蛋白質である。本研究で同定された遺伝子座の近傍において、前頭葉および小脳組織の転写産物について解析したところ、上記rs12136718を含めて5つのeQTLの存在が明らかとなった。このことは、GWASで検出された疾患関連SNPが意外な遺伝子の発現調節を行っている可能性を示しており、結果の解釈は単純でないことを物語っている。また、GWASで検出されるのは発症に対して弱い効果を持つ高頻度の遺伝子多型である<sup>5)</sup>。したがっ

シナプス機能	プロテアーゼ機能	血管機能	侵害刺激受容	その他
<i>FHL5</i>	<i>AJAP1</i>	<i>TGFR2</i>		<i>C7orf10</i>
<i>TSPAN2</i>	<i>TSPAN2</i>			
<i>MEF2D</i>				
<i>MMP16</i>	<i>MMP16</i>			
<i>PHACTR1</i>		<i>PHACTR1</i>		
<i>ASTN2</i>				
<i>LRP1</i>				
<i>TRPM8</i>			<i>TRPM8</i>	

イタリックは新規に同定された遺伝子

図1 GWASで明らかになった片頭痛疾患感受性遺伝子候補、機能別分類(一部重複あり)(文献4より)

て、本研究で同定された個々の感受性遺伝子の機能異常が有する発症寄与度がそれほど大きくない点は留意すべきである。

もうひとつ注目すべき演題としては、casein kinase Iδ (CKIδ) をコードする遺伝子の変異による新規の家族性片頭痛に関する報告である<sup>6)</sup>。変異としては p.T44A と p.H46R の2つが確認されており、前兆のある片頭痛あるいは前兆のない片頭痛を呈していた。CKIδは、時計遺伝子 *Per2* の遺伝子産物のリン酸化に関わるセリン・スレオニンキナーゼであるが、前述の変異によって酵素活性は低下していた<sup>7)</sup>。また、上記の家族性片頭痛患者には家族性睡眠相前進症候群 (familial advanced sleep phase syndrome : FASPS) という睡眠障害が合併していた。FASPSでは、通常の人と比べて就寝と起床に時間が早い時間にずれており、極端な早寝早起きの習慣が認められる。これらの患者では、現時点で機能画像や電気生理学的な解析が充分に行われていないようであるが、同変異を有する遺伝子改変マウスでは片頭痛前兆と関連の深い皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression : CSD) の誘発閾値の低下や CSD 誘導時に認められる動脈拡張の亢進が認められた。CSD の発生や伝播にはアストロサイトの作用が重要と考えられているが、同マウスから得られた初代培養アストロサイトで  $Ca^{2+}$  オシレーションの増大が検出されている。このような家族性片頭痛の存在は、概日リズムと片頭痛との強い関連性を物語っていると考えられる。

### CSD 発生におけるアストロサイトの役割

前述のように CSD は前兆の発生に決定的な役割を果たしている現象であるが、CSD の発生源がニューロンにあるのかアストロサイトにあるのかはわかっていない。Charles らのグループは、Cre-loxP システムを用いてアストロサイトにチャネロドプシン2と tdTomato (赤い蛍光を発する蛋白質) の融合蛋白質を発現する遺伝子改変マウスを作製した。アストロサイト選択的に発現している GFAP 遺伝子のプロモーター下に Cre リコンビナーゼという遺伝子組換えを起こす酵素の cDNA をつけた組み換え遺伝子を有するマウスと Cre リコンビナーゼが作動して loxP に挟まれた遺伝子部分が消失するとチャネロドプシン2と tdTomato が発現するように作製された遺伝子改変マウスの両者を交配することで、チャネロドプシン2と tdTomato 融合蛋白質がアストロサイトのみで発現されるようになる (図2)。チャネロドプシン2は青色の波長 (480nm) の光を当てることによって開口するイオンチャ

ネルである。このようにして作製されたマウスでは特定の細胞に青色の光を当てるとのみで  $Ca^{2+}$  などの陽イオンの細胞内流入を引き起こすことが可能となる。本研究で用いられているような遺伝子操作は optogenetics とよばれ最近脚光を浴びている。このマウスに頭窓を開けて青色光を当てたところ、確かに CSD が誘発されることを電位変化と反射光変化で捉えることができたと報告している。これによって、アストロサイトが CSD の発生源になりうることを示されたわけである。また、CSD は高濃度カリウムや物理的刺激で誘発するのが一般的な手法であるが、本研究で用いられた CSD 誘発法は非常に侵襲性が低いことも注目点といえる。

### 片頭痛患者における三叉神経終末末梢の炎症性変化

片頭痛発作の発生に、侵害受容器である三叉神経終末の周囲に発生する炎症が関与しているのかについては議論のあるところである。硬膜は片頭痛発生の場合ではないかと考えられているが、硬膜側から伸展して骨を貫通後に骨膜や皮下組織に分布する三叉神経線維の存在が知られている<sup>8)</sup>。Burstein らは、美容形成外科手術や深部脳刺激法の電極挿入術の際に得られた頭皮を用いて、メッセンジャー RNA とマイクロ RNA の発現解析を行った。片頭痛患者とそれ以外の者に分けて炎症に関連した遺伝子について解析したところ、片頭痛患者検体は炎症促進的な発現プロファイリングを示していたと報告した。さらに、pathway enrichment analysis を行うと、免疫担当細胞の遊走や細胞の分化・成長に関連する遺伝子発現が特に増加していたという。以上の所見は、片頭痛発生に三叉神経の末梢レベルでの炎症が関与することを支持している。しかし、研究対象になった患者の背景が充分把握されているのかが不明であること、頭皮採取に際して組織に加わったと思われる侵襲の影響、対照者が健常者でないことなどが本研究の問題点として指摘できよう。

### 頭痛発生に関与する視床ニューロンの機能調節

Burstein らのグループは、ラットを用いた電気生理学的な動物実験を行って、片頭痛発作時には、視床ニューロンレベルでの中枢性感作が成立していることを以前に報告している<sup>9)</sup>。さらに、同論文において片頭痛患者に PET を施行し、頭痛発作時に視床枕を始めた複数の視床核で異常活性化が起こることも示されている。片頭痛発生に関与する視床

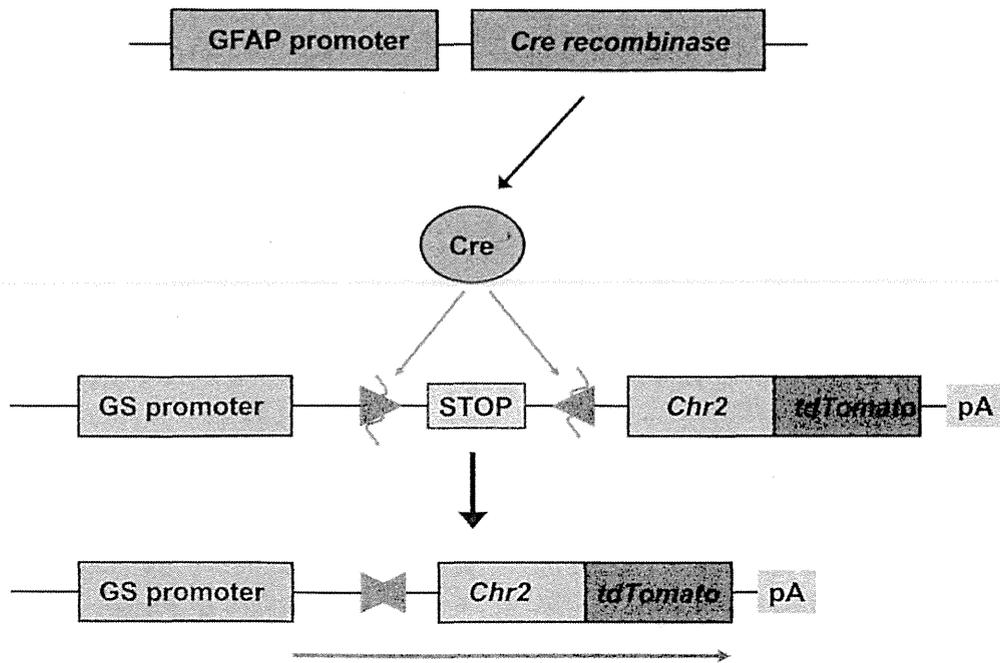


図2 Cre/loxP システムによるアストロサイト選択的チャネロドプシン発現

ニューロンは硬膜への侵害刺激に反応して電気活動を示すニューロンと考えられる。同グループが今回の学会で行った研究では、蛍光免疫組織染色を行って、これらのニューロンがどのようなニューロンとシナプスを形成しているか解析した。神経伝達物質と起始ニューロンの部位を列挙すると、オレキシン（外側視床下部および perifornical area）・ドパミン（腹側被蓋野）・セロトニン（縫線核）・ノルアドレナリン（青斑核）・アセチルコリン（対角帯）・ヒスタミン（結節乳頭核）・ガラニン（視索前野）作動性ニューロンと直接シナプス形成している他、GABAニューロンを介して melanin concentrating hormone（外側視床下部）作動性ニューロンとの線維連絡も存在することが明らかとなった。これらの結果の機能的な意義に関しては、睡眠や血糖上昇が頭痛を改善するのは、melanin concentrating hormone-GABA を介した視床ニューロンを負に調節する機能が、逆に覚醒や空腹による頭痛の悪化にはオレキシンやドパミンなどを介した正の調節がそれぞれ関係しているのではないかと推測している。

### 片頭痛における前兆と頭痛発生の連続性

片頭痛発作時の前兆と頭痛発生は独立の現象なのか、あるいは前兆が頭痛発生の原因になっているのかはわかっていない。Dalkara らのグループは、前兆が頭痛を引き起こす機序に関するデータを発表している<sup>10)</sup>。マウスでCSDを誘発すると、大脳皮質および歯状回ニューロンの細胞表面に存在するPannexin1 (Panx1) というメガチャネルが開いて、HMGB1 (high-mobility group box 1) が細胞外に放出された。髄液にもHMGB1 が出現していることが確認されたため、かなり大量の放出が起きたと推測される。HMGB1 は核内で転写調節に関する一方で、細胞外へ放出されて周囲の細胞に有害な変化が生じていることを伝える作用を持つユニークな蛋白質である。また、これと同時にニューロンにおいてカスパーゼ1が活性化されてIL-1 $\beta$ の細胞外放出も生じていた。放出され

たHMGB1は、アストロサイトに作用して、転写因子NF $\kappa$ Bの核内移行を促進する。NF $\kappa$ Bは、誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthase : iNOS) やシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現を上昇させる。このような変化は、脳表の glia limitans を形成するアストロサイトを含めて広範に起きると報告された。するとiNOSによって産生された一酸化窒素やCOX-2で産生されたプロスタグランジンによって血管拡張や炎症性変化が惹起される。その結果脳表付近の三叉神経終末に侵害刺激が加わり、感作も生じて頭痛が起きるといふ説明が可能である。さらに、硬膜でも神経原性炎症が生じていることが肥満細胞からの脱顆粒所見により裏付けられ、マウスが疼痛を感じていることも行動実験から確認された。本研究結果は、①前兆と頭痛発生の連続性、② glia limitans からのプロスタグランジン放出による三叉神経終末への侵害刺激、③ iNOSとCOX-2といった誘導型酵素の活性化による持続的な血管拡張・炎症惹起作用、の3点をうまく説明するパラダイムといえる(図3)。一方、本研究で観察されたようなHMGB1やIL-1 $\beta$ の放出は虚血脳で報告があり、虚血後の炎症性変化発生に関与している<sup>11)12)</sup>。基本的には予後良好であり余り大きな組織変化を引き起こさないと考えられている前兆のある片頭痛で、虚血時と同等の変化を生じているものなのか、硬膜で惹起された炎症は拡散性の高い炎症性メディエーターによる直接作用の結果か、あるいは三叉神経軸索反射を介した作用によるものなのかといったいくつかの疑問が浮かんでくる。

### おわりに

以上のように、片頭痛病態解明を目指した研究は様々な手法を用いて行われていることがわかる。本稿では紹介できなかったが、PETなどの機能画像やMRI拡散テンソル画像を用いた研究や電気生理学的解析から病態に迫ろうとする動きも活発である。これらに加えて、カルシトニン遺伝子関連ペ

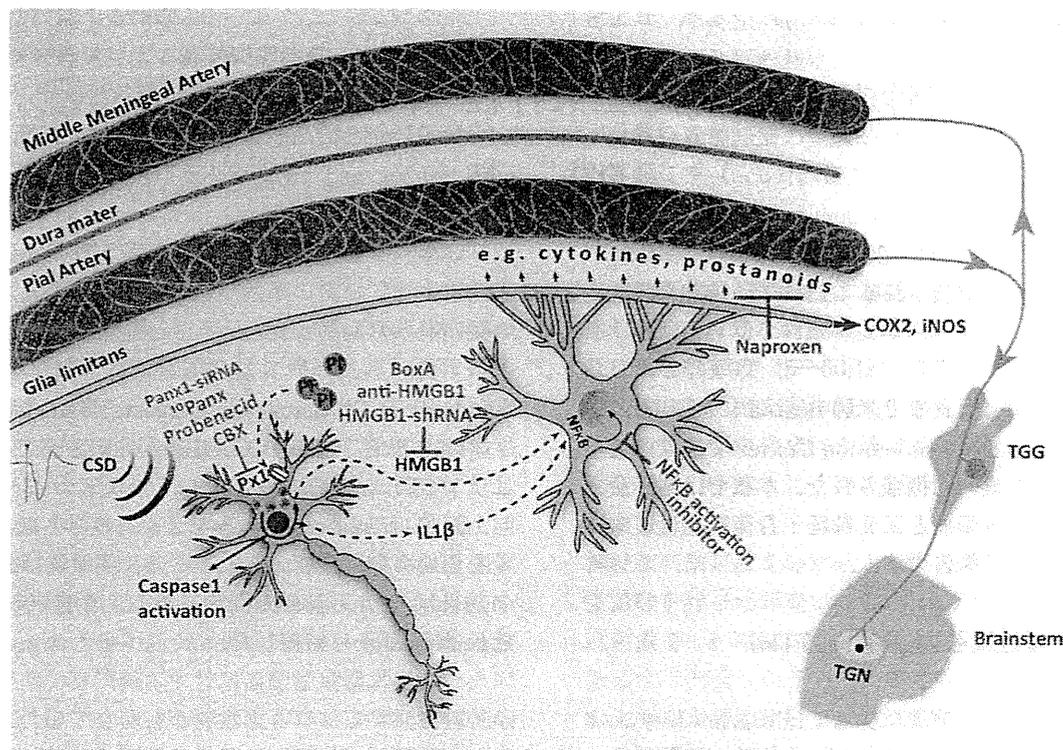


図3 CSDが三叉神経系を活性化する機序（文献8より）

プチド (calcitonin gene-related peptide : CGRP) そのものや CGRP 受容体に対する抗体を用いた片頭痛予防治療の臨床試験が進行中であるという発表が注目を浴びていた。CGRP 受容体拮抗薬 (gepant 薬) の多くが副作用の問題で開発中止となる中で、新たな治療戦略として期待されている。また、抗体は血液脳関門が破壊されていない限りは、それを超えて中枢神経に入らないと考えられている。したがって、本療法の有効性が示されたあかつきには、片頭痛の頭痛を引き起こすメカニズムが中枢神経系内に限局しているのか、あるいは末梢の部位も関係しているのかという片頭痛発生メカニズムに関する論争が解決するのではないかと予想されている。

#### 参考文献

- 1) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 87 : 543—552. 1996.
- 2) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, et al : Evidence of a genetic factor in migraine with aura : a population-based Danish twin study. *Annals of neurology* 45 : 242—246. 1999.
- 3) Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, et al : Migraine without aura : a population-based twin study. *Annals of neurology* 46 : 606—611. 1999.
- 4) Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al : Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature genetics* 45 : 912—917. 2013.
- 5) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al : Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461 : 747—753. 2009.
- 6) Brennan KC, Bates EA, Shapiro RE, et al : Casein kinase idelta mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Science translational medicine* 5 : 183ra156. 1—11. 2013.
- 7) Knippschild U, Gocht A, Wolff S, et al : The casein kinase 1 family : participation in multiple cellular processes in eukaryotes. *Cellular signalling* 17 : 675—689. 2005.
- 8) Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, et al : Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *The Journal of comparative neurology* 515 : 331—348. 2009.
- 9) Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al : Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of neurology* 68 : 81—91. 2010.
- 10) Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al : Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 339 : 1092—1095. 2013.
- 11) Qiu J, Nishimura M, Wang Y, et al : Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 28 : 927—938. 2008.
- 12) Kim JB, Lim CM, Yu YM, et al : Induction and subcellular localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain. *Journal of neuroscience research* 86 : 1125—1131. 2008.

# 慢性片頭痛の診療

柴田 護\*

## 要 旨

慢性片頭痛は、最新の国際頭痛分類である ICHD-3 $\beta$  によって独立した片頭痛のサブタイプとして位置づけられ、ICHD-2 で片頭痛の合併症として扱われていた状況から大きく変化した。慢性片頭痛は Silberstein らが提唱した変容片頭痛 (transformed migraine) を参考に作られた疾患概念である。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。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、睡眠時無呼吸など是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行うべきである。薬物治療については、バルプロ酸やトピラマートの有効性が報告されている。特に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いない。また、海外では A 型ボツリヌス毒素の頭頸部注射が慢性片頭痛治療に使用されているが、やはり我が国では適応が承認されていない。

## 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-2) 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<sup>1)</sup>。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月に 8 日以上見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<sup>2)</sup> の提唱した慢性連日性頭痛の中の変容片頭痛 (transformed migraine) を参考に作成された。変容片頭痛は、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、かつ頭痛性状の変容も呈するようになる。また、しばしば慢性片頭痛患者は急性期頭痛治療薬を多用している。ICHD-2 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、国際頭痛学会は新たな国際頭痛分類として ICHD-3 $\beta$  を公表した。これは  $\beta$  バージョン (暫定版) であ

\* 慶應義塾大学医学部 神経内科 専任講師

キーワード：慢性片頭痛，片頭痛慢性化，痛覚プロセッシング異常，トピラマート，ボツリヌス毒素