

Copyright © 2001, National Academy of Sciences, U.S.A. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98: 4687-92.

図2 後頭葉における皮質拡延性抑制(CSD)発生を示すfMRI所見(文献7より許可を得て引用)

は2桁(サブタイプ)のレベルの診断基準の使用が勧められ、専門診療、頭痛センターなどの診療では、2桁(サブタイプ)または3桁(サブフォーム)の最も深い階層レベルの診断基準による診断が勧められる。

【グレードA】

片頭痛の診断は、前兆のない片頭痛(表2)および前兆のある片頭痛(表3)を国際頭痛分類第2版(International

Classification of Headache Disorders; 2nd Edition: ICHD- II)の診断基準に従って診断することがガイドラインに明記されている。しかし、2013年に国際頭痛学会によってICHD-3βが発表されたため、現時点では可能な限りこちらを使用すべきである(日本語版は近いうちに日本頭痛学会から発表される予定である)。

前兆のない片頭痛に関してはまったく変更がない。問診では、頭痛の持続

時間・性状・随伴症状(悪心・嘔吐・光過敏・音過敏)の有無・動作による頭痛増悪をチェックする。診断には、基準に合致する頭痛発作が最低5回あることを要求している。また、片頭痛は拍動性の片側頭痛が典型的であるが、中等度以上の頭痛で動作によって増悪すればそのような特徴を欠いても片頭痛と診断できる。器質的疾患の除外は常に重要である(表4)。持続時間が長い頭痛、遷延する神経学的脱落

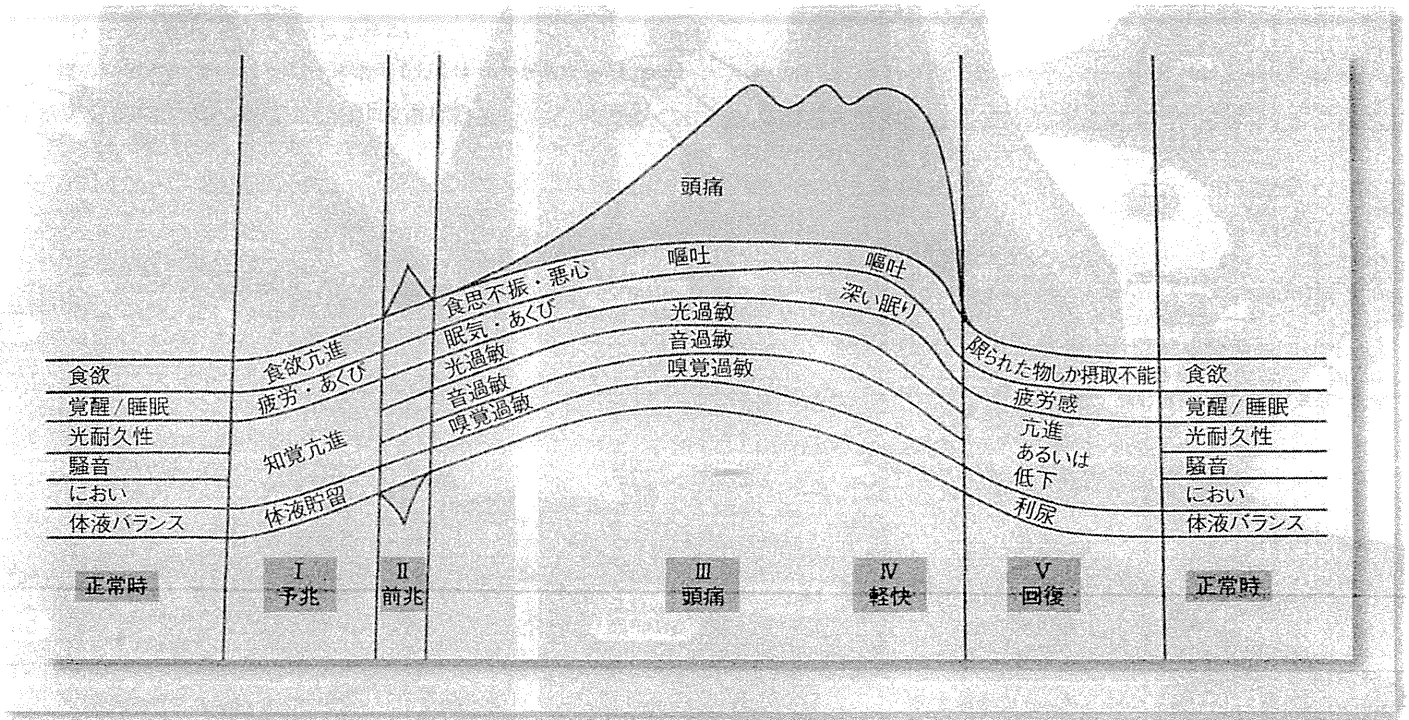


図3 片頭痛発作の時間経過(文献8より引用)

名称	責任遺伝子	遺伝子産物	蛋白質機能	遺伝形式	MIM (表現型)	文献
FHM1	CACNA1A	Cav2.1 α1サブユニット	亢進	AD	141500	13
FHM2	ATP1A2	Na ⁺ /K ⁺ ポンプα2サブユニット	低下	AD	602481	14
FHM3	SCN1A	Nav1.1	亢進あるいは低下	AD	609634	15
	KCNK18	TRESK K2Pチャネル (K ⁺ チャネル)	低下	AD	613656	16
	SLC4A4	Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ 共輸送体 (NBCe1)	低下	AD		17
	PRRT2	PRRT2 (シナプス蛋白)	低下	AD		18

表1 家族性片頭痛の遺伝子異常

FHM: familial hemiplegic migraine(家族性片麻痺性片頭痛)

症状、発熱などの全身症状などは典型的なred flagであり、画像検査やときには髄液検査を含めた積極的な原因精査が必要である。

前兆のある片頭痛の診断基準の文

言は大きく変わっている(表5)。前兆を視覚症状・感覚症状・言語症状・運動症状・脳幹症状・網膜症状と再分類している。このなかで、典型的な前兆(typical aura)とは5~60分間持続する

視覚・感覚・言語症状に関する神経症状と定義されている。前兆の症状は複数出現してもよいが、そのうち1つは片側性でなければいけない(言語症状は優位半球による片側性症状と解釈

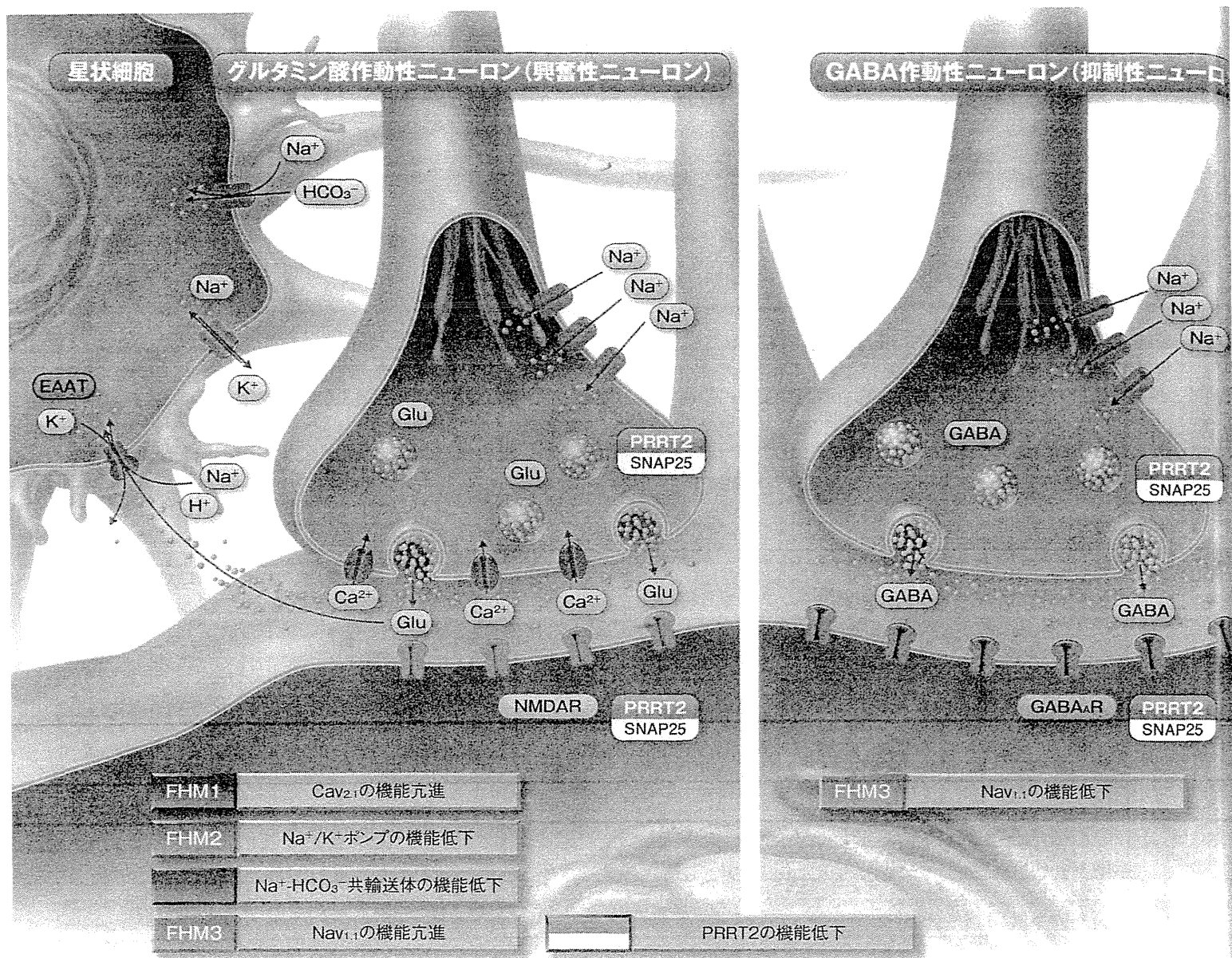


図4 家族性片麻痺性片頭痛(FHM)の分子病態

EAAT：興奮性アミノ酸輸送体、GABA：γ-アミノ酪酸、
 NMDAR：NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸)型グルタミン酸受容体、
 PRRT2：proline-rich transmembrane protein 2、SNAP25：synaptosomal-associated protein 25

FHM1では、Caチャンネルの機能亢進によって、シナプスでのグルタミン酸放出が促進されると考えられている。FHM2では、Na⁺/K⁺ポンプの機能低下によって細胞内外のNa⁺とK⁺の濃度変化が生じた結果、EAATによるグルタミン酸のクリアランスが低下してシナプスでのグルタミン酸濃度が上昇すると考えられている。FHM3では、Na⁺チャンネルが興奮性ニューロンでは機能亢進を呈し、抑制性ニューロンでは機能低下を呈することで神経興奮性の上昇が引き起こされていると考えられている。Na⁺-HCO₃⁻共輸送体の機能低下によるシナプスにおけるpH調節異常や、シナプス蛋白質PRRT2の機能異常による家族性片頭痛の報告がある。

する)。運動麻痺・脳幹症状・網膜症状(単眼性の視覚異常)を伴うもの片頭痛は別個のサブフォームとして扱われる。実際の臨床では、視覚性前兆がほとんどで同名性の視野障害や閃輝暗

点を訴える。また、ICHD-IIでは、前兆のある片頭痛に認められる頭痛は前兆のない片頭痛と共通の特徴を有すると規定していたが、ICHD-3βでは、前兆に随伴あるいは60分以内に続発

して頭痛が起こるとのみ記載されている点は注意を要する。診断にはこのような発作が2回以上あることが必要である。

また、問診に際しては上述の前兆の

- 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. そのほかの疾患によらない

表2 前兆のない片頭痛の診断基準（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.より引用）

- A. B~Dを満たす頭痛発作が2回以上ある。
- B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺（脱力）は伴わない。
 1. 陽性徴候（例えばきらきらした光・点・線）および・または陰性徴候（視覚消失）を含む完全可逆性の視覚症状
 2. 陽性徴候（チクチク感）および・または陰性徴候（感覚鈍麻）を含む完全可逆性の感覚症状
 3. 完全可逆性の失語性言語障害
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす。
 1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状（あるいはその両方）
 2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
 3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
- D. 「前兆のない片頭痛」の診断基準B~Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる。
- E. その他の疾患によらない。

表3 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの診断基準（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.より引用）

- くも膜下出血
- 脳出血
- 動脈解離
- 小脳梗塞
- 可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome)
- 下垂体卒中
- 髄膜炎
- The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL症候群)
- 第三脳室コロイド嚢胞
- 急性副鼻腔炎
- 緑内障発作
- 側頭動脈炎

表4 片頭痛と鑑別を有する主な器質的疾患

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 min, and/or two or more symptoms occur in succession
2. each individual aura symptom lasts 5-60 min¹
3. at least one aura symptom is unilateral²
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.

1. When for example three symptoms occur during an aura, the acceptable maximal duration is 3×60 minutes. Motor symptoms may last up to 72 hours.
2. Aphasia is always regarded as a unilateral symptom; dysarthria may or may not be.

表5 ICHD-3βによる前兆のある片頭痛の診断基準(原文)
(国際頭痛学会; 2013. <http://www.ihs-headache.org/>)

有無についても聴取する。漠然とした倦怠感などを訴える。また、一部の患者では誘発因子が存在する。女性では月経が多い。男女共通の因子としては、睡眠不足・睡眠過多・低気圧・空腹などが挙げられる。

文献

- 1) Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-8.
- 2) Amin FM, Olesen J, Ashina M. Intracranial and extracranial arteries in migraine-authors' reply. *Lancet Neurol* 2013; 12: 848-9.
- 3) Farkkila M, Diener HC, Geraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F)receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 405-13.
- 4) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-68.
- 5) Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)and migraine current understanding and state of development. *Headache* 2013; 53: 1230-44.
- 6) Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010; 68: 81-91.
- 7) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4687-92.
- 8) Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992; 339: 1202-7.
- 9) de Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 144-55.
- 10) Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2013; 45: 912-7.
- 11) Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 2011; 31: 1937-43.
- 12) Moulton EA, Burstein R, Tully S, et al. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS one* 2008; 3: e3799.
- 13) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
- 14) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na⁺/K⁺ pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-6.
- 15) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-7.
- 16) Lafreniere RG, Cader MZ, Poulin JF, et al. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010; 16: 1157-60.
- 17) Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, et al. Defective membrane expression of the Na⁽⁺⁾-HCO⁽³⁾(-)cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 15963-8.
- 18) Riant F, Roze E, Barbance C, et al. PRRT2 mutations cause hemiplegic migraine. *Neurology* 2012; 79: 2122-4.

XV 頭 痛

一次性頭痛 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)

発作性片側頭痛

Paroxysmal hemicrania

清水利彦

Key words : 発作性片側頭痛, paroxysmal hemicrania, インドメタシン, indomethacin

1. 概念・定義

発作性片側頭痛 (paroxysmal hemicrania) は、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalalgias: TACs) の一つでインドメタシン (indomethacin) が効果を示すものである。1974年に Sjaastad と Dale が治療可能な頭痛として報告し、1976年に 'chronic paroxysmal hemicrania' (慢性発作性片側頭痛) と名づけられた¹⁾。その後この頭痛の寛解型の存在が認識され 'episodic paroxysmal hemicrania' (反復性発作性片側頭痛) とされた²⁾。国際頭痛分類初版では chronic paroxysmal hemicrania のみが記載されたが、国際頭痛分類 第2版 (ICHD-2) では paroxysmal hemicrania のサブフォームとして chronic paroxysmal hemicrania と episodic paroxysmal hemicrania に分類されている³⁾。

2. 疫 学

発作性片側頭痛の有病率は明らかにされていない。群発頭痛に対する相対頻度は1-3%と報告されており、群発頭痛の有病率が人口1,000人に対し1人であることから、発作性片側頭痛の有病率はおよそ人口50,000人に1人程度と推察されている^{4,5)}。男女比は、1:1.6-2.36と女性にやや多いといわれている^{5,6)}。発作性片側頭痛はいかなる年齢においても発症することが知られているが、発症の平均年齢は30歳代とされている。

3. 病因・病態

TACsは三叉神経領域の痛みと三叉神経に関連する脳神経の自律神経症状を呈することから病態には三叉神経自律神経反射の関与が示唆されている。三叉神経自律神経反射の経路には、脳幹の三叉神経脊髄路核、上唾液核および顔面神経が含まれており、三叉神経系の活性はこれら副交感神経を刺激する可能性も示唆されている⁷⁾。三叉神経節の刺激は、calcitonin gene-related peptide (CGRP) および vasoactive intestinal polypeptide (VIP) など血管作動性の神経伝達物質の放出を促進することが知られ、群発頭痛および発作性片側頭痛患者において発作中にこれらの物質の血中濃度が上昇することが明らかにされている。

一方、TACsにおいて視床下部は三叉神経活性化のトリガーとして作用する可能性が示唆されている。視床下部は三叉神経脊髄路核との線維連絡をもつことから侵害刺激と自律神経の調節的役割を担う可能性が考えられている⁸⁾。また群発頭痛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) の発作時における脳機能画像では視床下部の活性化が報告されている⁹⁻¹¹⁾。さらに持続性片側頭痛の患者ではインドメタシンで頭痛が消失しても対側視床下部および同側橋に活性化が認められることが報告されている¹²⁾。

インドメタシンが発作性片側頭痛および持続性片側頭痛に効果を示す理由は明らかにされて

表1 発作性片側頭痛の診断基準 (ICHD-2)

-
- A. B~Dを満たす発作が20回以上ある
 - B. 一側性の重度の痛みが眼窩部、眼窩上部または側頭部に2~30分間持続する
 - C. 頭痛と同側に少なくとも以下の1項目を伴う
 - 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)
 - D. 発作頻度は大半で5回/日を超えるが、これよりも頻度が低い期間があってもよい
 - E. 発作は治療用量のインドメタシンで完全に予防できる
 - F. その他の疾患によらない
-

[日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会(訳): 国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版, p28. 医学書院, 2007. より転載]

表2 発作性片側頭痛の診断基準 (ICHD-3 beta)

-
- A. B~Eを満たす発作が20回以上ある
 - B. 重度の一側性の痛みが、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2~30分間持続する
 - C. 痛みと同側に少なくとも以下の症状あるいは徴候の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. 前額部および顔面の発汗
 - 5. 前額部および顔面の紅潮
 - 6. 耳閉感
 - 7. 縮瞳または眼瞼下垂(あるいはその両方)
 - D. 発作の頻度は病悩期間の半分以上においては、5回/日以上である
 - E. 発作は治療量のインドメタシンで完全寛解する
 - F. ほかに最適なICHD-3の診断がない
-

[日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版, p30. 医学書院, 2014. より転載]

いない。インドメタシン以外の非ステロイド系鎮痛薬(NSAIDs)がこれらの疾患に対し効果を示さないことからプロスタグランジン合成経路が病態に関与しているとは考えにくいとされている。一方、インドメタシンは群発頭痛や片頭痛のトリガーとして知られている一酸化窒素(nitric oxide: NO)の産生を抑制する。NOは三叉神経終末からのCGRP放出促進作用を有しており、さらにNOとVIPとの副交感神経における共存も明らかにされている。また発作性片側頭痛の発作中には血中CGRPおよびVIP濃度が上昇し、さらにインドメタシン治療により正常値に戻ることからインドメタシンが発作性片側頭痛におけるNO合成経路に作用している可能

性も考えられている⁶⁾。

4. 診断と鑑別診断

ICHD-2において発作性片側頭痛は、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た。これは国際頭痛分類 第3版 beta版 (ICHD-3 beta)でも同様であるが、頭痛のタイプが「群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛」から「三叉神経・自律神経性頭痛」に変更された¹³⁾。発作性片側頭痛は表1の診断基準に記載されているように一側の眼窩、眼窩周囲および側頭部などに出現する非常に激しい群発頭痛と類似した痛みが特徴とされている。また頭痛と同側に流涙・結膜充血・鼻閉・鼻漏、前頭部

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。しかし持続時間は2-30分と短いことが群発頭痛と異なる点である。なおICHD-3 betaでは表2¹⁴⁾に示したように診断基準の項目Cにforehead and facial flushing(前額部および顔面の紅潮)およびsensation of fullness in the ear(耳閉感)が加えられている¹³⁾。発作性片側頭痛も群発頭痛と同じように発作期と発作のない寛解期と呼ばれる期間に分かれ, その長さの違いにより反復性発作性片側頭痛と慢性発作性片側頭痛に分類される。反復性発作性片側頭痛は発作期が7日~1年間発現し, 寛解期は1カ月以上続くもので, 慢性発作性片側頭痛は1年間を超えて発作が繰り返され, 寛解期がないか, または寛解期があっても1カ月未満のものとされている。なお発作性片側頭痛と鑑別を要する可能性のある疾患について表3に示した。

5. 治療と予後

発作性片側頭痛の予後については明らかにされていない。平均罹病期間は13.3±12.2年と報告されているが, 発作性片側頭痛は反復性発作性片側頭痛から慢性発作性片側頭痛またその反対へ変容することもある⁶⁾。発作性片側頭痛患者はインドメタシンに対するタキフィラキシーに陥ることはなく, 発作がない状態を保つためにインドメタシン投与量を減量できることが多い。

欧州神経学会における2006年のガイドラインでは, 発作性片側頭痛には, 予防療法としてインドメタシンが最も有効と記載されている¹⁵⁾。なおインドメタシンの投与量について, ICHE-2の診断基準では「効果不十分を避けるため, インドメタシンを用量150mg/日以上で経口または直腸投与, または100mg以上を注射する

表3 Paroxysmal hemicraniaと鑑別を要する疾患

血管系の疾患	aneurysms within the circle of Willis parietal arteriovenous malformation stroke middle cerebral artery infarct occipital infarction collagen vascular disease
腫瘍	frontal lobe tumor gangliocytoma of the sella turcica cavernous sinus meningioma pituitary microadenoma cerebral metastases of parotid epidermoid carcinoma pancoast tumor
その他	maxillary cyst intracranial hypertension essential thrombocythemia

[Adapted from Springer, Drugs, 63, 2003, p 1637-1677, Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. Matharu MS, Table 9, with kind permission from Springer Science and Business Media]

が, 維持用量はこれより低用量で十分な場合が多い。」と記載されている³⁾。一方, 我が国で使用可能なインドメタシンの投与量については「本邦ではインドメタシン経口薬の使用は最高量75mgまで, 直腸投与(坐薬)は最高量100mgまでとされている。したがってインドメタシン有効頭痛の鑑別の場合, 本邦では経口薬の使用は最高量75mgまで, 直腸投与(坐薬)は最高量100mgまで使用して効果なければ, 無効と判断してよいと考えられる。」と記載されている³⁾。その他, ベラパミル, NSAIDsおよびトピラマートが有効とする報告があるがいずれも明確なエビデンスは確立されていない。

文献

- 1) Sjaastad O, Dale I: A new(?) clinical headache entity "chronic paroxysmal hemicrania" 2. Acta Neurol Scand 54: 140-159, 1976.
- 2) Kudrow L, et al: Episodic paroxysmal hemicrania? Cephalalgia 7: 197-201, 1987.
- 3) 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.

- 4) Boes CJ, Swanson JW: Paroxysmal hemicrania, SUNCT, and hemicrania continua. *Semin Neurol* 26: 260–270, 2006.
- 5) Antonaci F, Sjaastad O: Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. *Headache* 29: 648–656, 1989.
- 6) Boes CJ, Dodick DW: Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache* 42: 699–708, 2002.
- 7) Goadsby PJ, Lipton RB: A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 120: 193–209, 1997.
- 8) Matharu MS, et al: Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 63: 1637–1677, 2003.
- 9) May A, et al: PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 55: 1328–1335, 2000.
- 10) May A, et al: Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 46: 791–794, 1999.
- 11) Sprenger T, et al: SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain* 113: 422–426, 2005.
- 12) Matharu MS, et al: Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache* 44: 747–761, 2004.
- 13) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629–808, 2013.
- 14) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳): 国際頭痛分類 第3版 beta版, 医学書院, 2014.
- 15) 日本頭痛学会(編): 慢性頭痛の診療ガイドライン, 医学書院, 2013.

XV 頭 痛

一次性頭痛 三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)

持続性片側頭痛

Hemicrania continua

Key words : 持続性片側頭痛, hemicrania continua, インドメタシン, indomethacin

清水利彦

1. 概念・定義

持続性片側頭痛 (hemicrania continua) は、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalgias: TACs) の一つでインドメタシン (indomethacin) が効果を示す持続性かつ一側性の頭痛である。この頭痛は Medina と Diamond らおよび Boghen と Desaulniers らにより報告された^{1,2)}。その後 1984 年 Sjaastad および Spierings らにより初めて 'hemicrania continua' という名称が用いられ多くの臨床医にも認識されるようになった³⁾。国際頭痛分類 第2版 (ICHD-2) において、持続性片側頭痛はその他の一次性頭痛に分類され診断基準も設けられた⁴⁾。その後国際頭痛分類 第3版 beta 版 (ICHD-3 beta) では、群発頭痛や発作性片側頭痛と同様に TACs のサブタイプに分類されている⁵⁾。

2. 疫 学

持続性片側頭痛は以前はまれな疾患と考えられていたが、最近では確定診断に至らない症例が多く存在している可能性も指摘されている。男女比は、1:2 と女性に多く、平均発症年齢は 28 歳で 5-67 歳までの発症が報告されている^{6,7)}。

3. 病因・病態

TACs は三叉神経領域の痛みと三叉神経に関連する脳神経の自律神経症状を呈することから病態には三叉神経自律神経反射の関与が示唆されている。三叉神経自律神経反射の経路には、

脳幹の三叉神経脊髄路核、上唾液核および顔面神経が含まれており、三叉神経系の活性はこれら副交感神経を刺激する可能性も示唆されている⁸⁾。三叉神経節の刺激は、calcitonin gene-related peptide (CGRP) および vasoactive intestinal polypeptide (VIP) など血管作動性の神経伝達物質の放出を促進することが知られ、群発頭痛および発作性片側頭痛患者において発作中にこれらの物質の血中濃度が上昇することが明らかにされている⁹⁾。

一方、TACs において視床下部は三叉神経活性化のトリガーとして作用する可能性が示唆されている。視床下部は三叉神経脊髄路核との線維連絡をもつことから侵害刺激と自律神経の調節的役割を担う可能性が考えられている¹⁰⁾。また群発頭痛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) の発作時における脳機能画像では視床下部の活性化が報告されている¹¹⁻¹³⁾。さらに持続性片側頭痛の患者ではインドメタシンで頭痛が消失しても対側視床下部および同側橋に活性化が認められることが報告されている¹⁴⁾。

インドメタシンが発作性片側頭痛および持続性片側頭痛に効果を示す理由は明らかにされていない。インドメタシン以外の非ステロイド系鎮痛薬がこれらの疾患に対し効果を示さないことからプロスタグランジン合成経路が病態に関与しているとは考えにくいとされている。一方、インドメタシンは群発頭痛や片頭痛のトリガーとして知られている一酸化窒素 (nitric oxide: