

ト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 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¹⁾。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²⁾。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1²⁾; 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)

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)²⁾。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)²⁾。

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「日常生活がとてつづけられない」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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾⁶⁾。

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⁷⁾。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⁸⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。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 >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 >3 months, fulfilling any of the following :</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <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)²⁾¹⁰⁾。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¹¹⁾。さらにScher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¹²⁾、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¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾¹⁸⁾。

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) Chutka 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，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¹⁾。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¹⁾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²⁾。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²⁾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²⁾。

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¹⁾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²⁾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するとする報告もある。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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。また、オープン試験においてメチルプレドニゾ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¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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⁹⁾。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⁹⁾。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¹⁶⁾。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¹⁶⁾。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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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¹⁶⁾。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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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¹⁶⁾。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²⁰⁾。

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²¹⁾。

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, Vandenhede 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.

* * *

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 β 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¹⁾。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²⁾ 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 β を公表した。これは β 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

表1 慢性片頭痛の診断基準 (ICHD-2 付録診断基準)

<p>A. 頭痛（緊張型または片頭痛あるいはその両方）が月に15日以上頻度で3ヵ月以上続く。</p> <p>B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者に起こった頭痛。</p> <p>C. 少なくとも3ヵ月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が月に8日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある。</p> <p>1. 以下のa～dのうちの少なくとも2つを満たす。</p> <p>(a) 片側性</p> <p>(b) 拍動性</p> <p>(c) 痛みの程度は中程度または重度</p> <p>(d) 日常的な動作（歩行や階段昇降など）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。そして、以下のaまたはbの少なくとも1つ。</p> <p>(a) 悪心または嘔吐（あるいはその両方）</p> <p>(b) 光過敏および音過敏</p> <p>2. 上記C1の頭痛発作に進展することが推定される場合に、トリプタンまたはエルゴタミン製剤による治療により頭痛が軽減する。</p> <p>D. 薬物乱用が存在せず、かつ、他の疾患によらない。</p>
--

り、最終的な改訂版ではないが、慢性片頭痛の概念に重要な変更が加わっている（表2）。まず、本疾患は片頭痛の合併症ではなく、独立した片頭痛のサブタイプに位置づけられた。さらに、診断時点で認めている片頭痛は従来は前兆のない片頭痛に限定されていたが、前兆のある片頭痛でも良いことになった。また、診断には薬物乱用頭痛を除外する必要がなくなり、慢性片頭痛の診断基準を満たす薬物乱用状態の頭痛患者において薬物乱用頭痛が除外されていない場合には、慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の両方の診断を並列することが許されている。

慢性片頭痛の患者の有病率は1～2%と推定されている。慢性片頭痛は、発作性片頭痛（その大多数は前兆のない片頭痛）を呈していたものが、次第に頭痛頻度が増えるとともに、頭痛の性質が変化し、かつ悪心や光過敏などの随伴症状の頻度が減少する形で発生する。1年間の片頭痛の病状変化に関しては不変が83.29%を占め、9.85%は部分寛解を示し、3.26%は完全寛解を示す。しかし、2.97%

の患者は頭痛発作頻度が高くなり、病気による障害度も上昇する³⁾。そのような患者が慢性片頭痛に変化していくものと考えられている。

片頭痛慢性化の要因

1. 先天的要因

(1) 家族歴：母親に慢性連日性頭痛があると、子の発症リスクが上昇することが知られている。

(2) 出生前曝露：胎児期における母親の飲酒と喫煙がリスクとなる。

2. 頭痛の病状

(1) ベースラインにおける頭痛を認める日数：Scherら⁴⁾の疫学研究によって、頭痛を認める日数が多いと慢性化しやすいことが明らかにされている（図1）。

3. 共存症

(1) 肥満：慢性連日性頭痛（慢性片頭痛を含む）の発生は、BMIが25～29kg/m²で正

表 2 ICHD-3β による慢性片頭痛の診断基準 (原文)

<p>A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on ≥ 15 days per month for > 3 months² 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 <i>Migraine without aura</i> and/or criteria B and C for 1.2 <i>Migraine with aura</i></p> <p>C. On ≥ 8 days per month for > 3 months, fulfilling any of the following³ :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. criteria C and D for 1.1 <i>Migraine without aura</i> 2. criteria B and C for 1.2 <i>Migraine with aura</i> 3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative <p>D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis.</p> <p>Notes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The diagnosis of 1.3 <i>Chronic migraine</i> excludes the diagnosis of 2. <i>Tension-type headache</i> or its subtypes because tension-type-like headache is within the diagnostic criteria for 1.3 <i>Chronic migraine</i>. 2. The reason for singling out chronic from episodic migraine is that it is impossible to distinguish the individual episodes of headache in patients with such frequent or continuous headaches. In fact, the characteristics of the headache may change not only from day to day but even within the same day. Such patients are extremely difficult to keep medication-free in order to observe the natural history of the headache. In this situation, attacks with or without aura are both counted, as well as tension-type-like headaches. The most common cause of symptoms suggestive of chronic migraine is medication overuse, as defined under 8.2 <i>Medication-overuse headache</i>. Around 50% of patients apparently with 1.3 <i>Chronic migraine</i> revert to an episodic migraine subtype after drug withdrawal; such patients are in a sense wrongly diagnosed as 1.3 <i>Chronic migraine</i>. Equally, many patients apparently overusing medication do not improve after drug withdrawal, and the diagnosis of 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> may in a sense be inappropriate (assuming that chronicity induced by drug overuse is always reversible). For these reasons, and because of the general rule, patients meeting criteria for 1.3 <i>Chronic migraine</i> and for 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> should be given both diagnoses. After drug withdrawal, migraine will either revert to the episodic subtype or remain chronic, and be re-diagnosed accordingly; in the latter case, the diagnosis of 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> may be rescinded. In some countries, it is usual practice to diagnose 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> only on discharge. 3. Characterization of frequently recurring headache generally requires a headache diary to record information on pain and associated symptoms day-by-day for at least one month. Sample diaries are available at http://www.i-h-s.org.
--

常体重者と比較して3倍、30kg/m²以上で5倍リスクが高くなる⁵⁾。したがって、片頭痛患者に肥満を認めた場合には、生活指導などによって適切な体重に是正することが推奨される。

(2) いびきと睡眠時無呼吸：睡眠時無呼吸は片頭痛慢性化の危険因子であると同時に、血中CO₂蓄積に伴う脳圧亢進が頭痛の増悪因子になるため、専門医にコンサルトする。

(3) 精神疾患やストレスの多い生活：うつや不安などの気分障害と慢性片頭痛の関連が

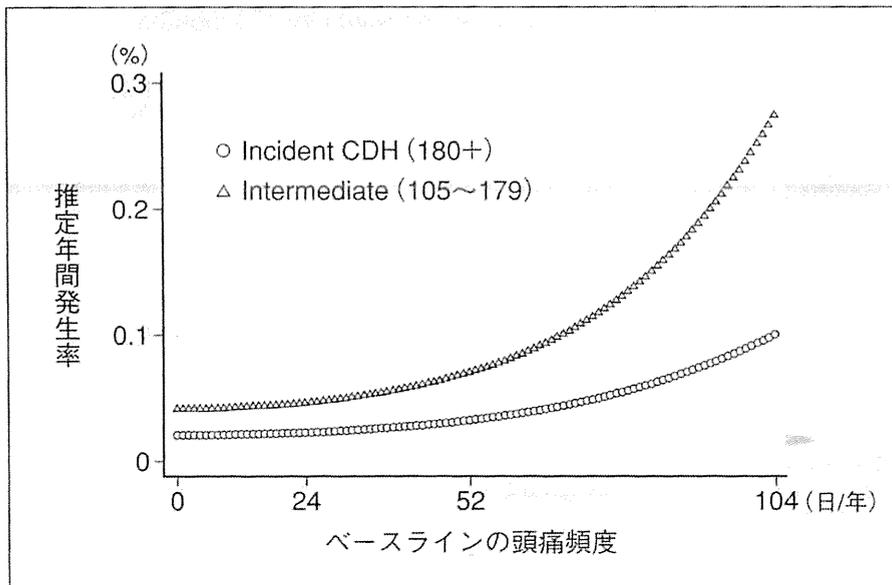
指摘されている。大きなライフイベント(引越し・失業など)も片頭痛慢性化の引き金になる。

(4) 顎関節症：開口や閉口時に下顎運動の異常や顎関節の雑音がないかどうかを調べる。異常を認めた場合には、歯科口腔外科専門医にコンサルトする。

4. 外的因子

(1) 過剰な鎮痛薬使用：オピオイドとバルビツール酸の使用は片頭痛慢性化のリスクに

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



なることが知られている。最近になり、オピオイドであるトラマドールとアセトアミノフェンの合剤が発売されたため、注意が必要である。トリプタンと非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、月に 10 日以上頭痛を認める患者に投与した場合には慢性化に寄与する。しかし、より頭痛頻度が低い症例においては、NSAIDs は頭痛の慢性化に対して保護的に作用するという疫学データがある⁶⁾。

- (2) カフェイン摂取
- (3) 頭部外傷

片頭痛慢性化のメカニズム

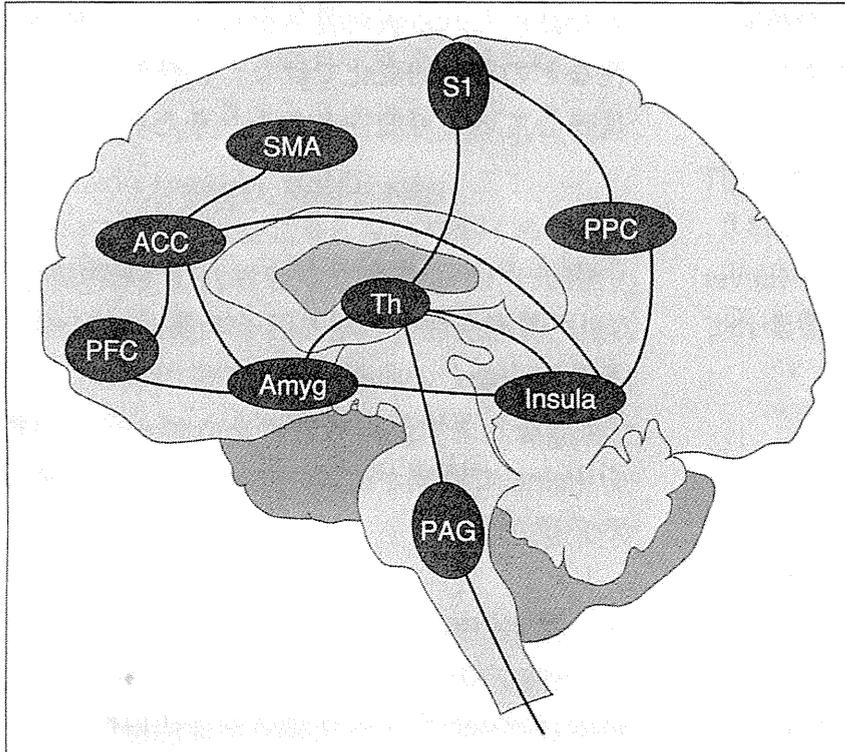
片頭痛慢性化の詳細なメカニズムは不明である。しかし、頭痛頻度が上昇していることは疼痛発生閾値の低下が起きていることを示し、緊張型頭痛様の頭痛が生じていることは疼痛発生閾値が低下した受容野の範囲が頭頸部筋膜へも拡大していることを示唆している。このような状況は中枢性感作が成立しているために起きていると推察されるが、これを支持するように、中枢性感作を反映する皮膚アロディニア (cutaneous allodynia) が慢性片頭痛で高頻度に認められ、かつ頭痛頻度

の上昇や慢性化の予測因子になっていることも報告された⁶⁾⁷⁾。片頭痛発生に三叉神経終末への侵害刺激が必要なのは、あるいは片頭痛は純粹に中枢性の疼痛なのかという議論には決着がついていない。したがって、慢性片頭痛に認められる中枢性感作が末梢性感作に続発して発生したものなのか、あるいは直接中枢神経系の異常によって生じているのかという疑問にも答えは出ていない。一方、多くの臨床研究によって、慢性片頭痛患者では疼痛をはじめとした感覚刺激に対するプロセシングの異常と中枢神経系における器質的変化が報告されているため、これらの点について少し詳しく述べる。

1. 感覚刺激に対するプロセシング異常

片頭痛患者では、疼痛のプロセシングが健常人と異なることが、機能画像の解析結果から明らかになっている。熱疼痛刺激を受けると、下行性痛覚抑制系に属する楔状核 (N. cuneiformis) の活性化が生じるが、発作間欠期の片頭痛患者では健常人と比較して活性化の程度が有意に低いことが示されている。すなわち、片頭痛患者は発作間欠期において

図2 Pain matrix の解剖図 (May, 2011)



ACC：前帯状皮質，Amyg：扁桃体，Insula：島皮質，PFC：前頭前野，PAG：中脳水道周囲灰白質，PPC：後部頭頂皮質，S1：一次感覚野，SMA：補足運動野，Th：視床

も下行性痛覚抑制系の作用が減弱していると考えられる⁸⁾。中枢性感作の有無や、刺激に対する慣れ (habituation) の異常を調べる目的で、各種の電気生理学的手法が用いられる。これらの手法は比較的侵襲性が低い状態で神経機能評価が可能であり、慢性片頭痛患者を対象にした研究も存在する。疼痛関連反応 (pain-related responses) とは、短時間の皮膚レーザー照射によってC線維あるいはA δ 線維に侵害性刺激を加えて、電位変化を頭皮上で記録する手法である。de Tommasoら⁹⁾は、慢性片頭痛患者ではN2-P2振幅が発作性片頭痛患者や健常人に比較して上昇していることを報告した。同グループは、眼窩上部にレーザー照射による刺激を加えて脳各部位の活性化をブレインマッピングで解析したところ、慢性片頭痛患者では前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) 吻側における活性化が健常人と発作性片頭痛患者に比較し

て亢進しており、かつその程度は頭痛頻度と正の相関を示していたと報告した¹⁰⁾。ACCは、疼痛刺激が加わった際に視床の外側中心核、背内側核、束傍核を介して投射を受け、痛みによる情動変化の発現に関与する。ACCに加え、島皮質や扁桃体などからなる疼痛に関連した神経回路は pain matrix (図2) と呼ばれ、さまざまな慢性疼痛疾患でも異常な活性化が確認されている¹¹⁾。最近の resting-state functional MRI (fMRI) を用いた片頭痛患者を対象にした研究では、頭痛発作頻度が上昇すると pain matrix を構成する脳各部位間での機能的結合性の変化が生じることが報告されている¹²⁾。

Chenら¹³⁾は、慢性片頭痛患者 (頭痛を認めない時期)、発作間欠期の発作性片頭痛患者、発作期の発作性片頭痛患者を対象に、脳磁図で視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) を解析している。慢性片頭痛患

者では、最初の視覚刺激で認められた P100m 振幅と、慣れを反映する連続刺激後の振幅低下の 2 つのパラメーターは、発作期の発作性片頭痛患者と同様のパターンを呈していた。この所見は、慢性片頭痛患者では片頭痛発作時と同様の後頭葉皮質の異常が持続しており、「決して終わることのない片頭痛発作 (never ending migraine attack)」の状態に置かれている可能性を示すものである。

2. 中枢神経系の器質的变化

Welch ら¹⁴⁾によって、慢性片頭痛の患者では赤核の鉄沈着が亢進しているという報告がなされ、中枢神経系における器質的变化の片頭痛慢性化における役割が注目されるようになった。その後の検討で、鉄沈着は基底核でも認められることが報告された¹⁵⁾。それと並行して、MRI の voxel-based morphometry (VBM) を用いて慢性片頭痛の脳各所の灰白質体積の異常が次々に明らかにされた¹⁵⁻¹⁹⁾。そのような器質的变化が、頭痛慢性化の原因なのか結果なのか、病理学的にどのような病態を反映しているかは定かではない。脊髄神経結紮モデルでは、痛覚抑制性線維を送る吻側延髄腹内側部のセロトニン作動性ニューロンが変性し、痛覚過敏の発生に寄与していることが報告されている²⁰⁾。慢性片頭痛患者に認められる灰白質体積変化に、そのような抑制ニューロンの変性が関与している可能性は否定できない。一方、灰白質体積の変化は、血流やシナプス活動など可逆的要因によっても起こり得ることが知られている。最近になり、高頻度発作の片頭痛患者と低頻度発作の片頭痛患者を対象に、大脳皮質の厚みと熱疼痛による活性化の程度の相関性に関して脳各部位で検討された²¹⁾。発作頻度によって有意な大脳皮質の厚さの相違を呈していた部位が確認されたが、その相違は熱刺激による当該部位の活性化の程度と相関性が認められたと

結論されている。したがって、慢性片頭痛患者で認められる灰白質体積の変化は、神経変性などの器質的变化ではなく、機能的変化を反映している可能性もあると考えられる。

慢性片頭痛の治療

慢性片頭痛の治療の柱は、① 薬物療法、② 片頭痛慢性化の増悪因子の是正、③ 認知行動療法などの非薬物療法の併用の 3 つである⁶⁾。もし薬物乱用状態があれば、乱用薬物を中止して頭痛が改善するかどうかを見極める必要がある。

1. 薬物療法

片頭痛予防薬を使用する。その目的は、頭痛重症度の改善と急性期頭痛薬使用量を必要最低限に抑えることである。

1) バルプロ酸

慢性片頭痛症例を含めた慢性連日性頭痛に対して、プラセボと比較した比較試験で有効性が確認されている。我が国で保険適応を取得していることもあり、まず用いるべき予防薬と思われる。眠気、肝機能障害、高アンモニア血症、体重増加などが比較的良好に認められる副作用である。催奇形性の観点から、妊娠可能年齢の女性患者には慎重に使用する必要がある。

2) トピラマート

イオンチャネル拮抗作用や GABA_A 受容体刺激作用、さらには AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗作用もある多機能薬である。複数のプラセボと比較したランダム化比較臨床試験で慢性片頭痛に有効性が確立している薬剤であるため、本来第 1 選択薬と考えられるが、我が国では片頭痛に対して保険適応を取得していない。めまいや使用初期に異常感覚を認めることがあり、服薬継続が困難な症例がある。体重減少作用があるが、これは肥満合併例ではむしろ利点となりうる。海外では慢性

片頭痛に対する効果は 100mg で認められているが、25mg で投与開始することが筆者の経験からは勧められる。

3) A型ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin type A : BoNT-A)

BoNT-A は以前より片頭痛に効くのではないかと考えられており、まず発作性片頭痛の予防効果が検討されたが、良好な結果が得られなかった。慢性片頭痛を含めた慢性連日性頭痛患者の中で、特に頭痛頻度の高い患者に有効との結果が出たために、慢性片頭痛患者のみを対象にした国際的な第Ⅲ相臨床研究 (PREEMPT1 および 2) が行われ、プラセボに対して有意な治療効果が確認された²²⁾²³⁾。投与方法としては、合計 155 単位を頭頸部の 31 ヶ所に分けて注射されている。PREEMPT1 および 2 の結果を受けて、諸外国では保険適応が承認されたが、我が国では慢性片頭痛に対して依然として使用できない状況にある。

2. 非薬物療法

海外では後頭神経刺激術の有効性が報告されている²⁴⁾。また、経験的ではあるが鍼治療もときに有効である。

文 献

- 1) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 2) Silberstein SD, et al: Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology 47: 871-875, 1996.
- 3) Lyngberg AC, et al: Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. Neurology 65: 580-585, 2005.
- 4) Scher AI, et al: Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 106: 81-89, 2003.
- 5) Bigal ME, et al: Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology 67: 252-257, 2006.

- 6) Bigal ME, et al: Migraine chronification. Curr Neurol Neurosci Rep 11: 139-148, 2011.
- 7) Louter MA, et al: Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain 136: 3489-3496, 2013.
- 8) Moulton EA, et al: Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. PLoS One 3: e3799, 2008.
- 9) de Tommaso M, et al: Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. Pain 101: 25-32, 2003.
- 10) de Tommaso M, et al: Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. Headache 45: 1208-1218, 2005.
- 11) May A: A review of diagnostic and functional imaging in headache. J Headache Pain 7: 174-184, 2006.
- 12) Mainero C, et al: Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. Ann Neurol 70: 838-845, 2011.
- 13) Chen WT, et al: Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. Pain 152: 254-258, 2011.
- 14) Welch KM, et al: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache 41: 629-637, 2001.
- 15) Rocca MA, et al: Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. Stroke 37: 1765-1770, 2006.
- 16) Schmidt-Wilcke T, et al: Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. Cephalalgia 28: 1-4, 2008.
- 17) Valfre W, et al: Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. Headache 48: 109-117, 2008.
- 18) Kim JH, et al: Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. Cephalalgia 28: 598-604, 2008.
- 19) Schmitz N, et al: Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. Headache 48: 1044-1055, 2008.
- 20) Leong ML, et al: Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. J Neurosci 31: 17028-17039, 2011.

片頭痛のメカニズムと診断の実際

柴田 護 (慶應義塾大学医学部神経内科専任講師)

Point

- 片頭痛は中枢神経疾患であり、発作間歇期においても感覚プロセッシングの異常が存在していることが明らかとなっている。
- トリプタンの薬効を含めて、三叉神経血管説は頭痛発生の機序の多くを説明できる学説である。
- 片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) あるいはICHD-3βの診断基準によって厳密に行う必要がある。
- 片頭痛診断は除外診断によって行われるべきであり、器質的疾患を疑った場合は画像検査を含めた精査を積極的に行う。

片頭痛のメカニズム

CQ II-1-4-1

片頭痛の病態にはどのような説があるか

推奨

片頭痛の病態生理はいまだ確定的な機序は示されていないが、従来から、血管説、神経説および三叉神経血管説が片頭痛の病態仮説として提唱されてきた。現在では、三叉神経血管系、脳幹部の下行性疼痛制御系および各種神経ペプチドが片頭痛に重要な役割を果たしていると考えられている。特に、セロトニン

およびその受容体(5-HT_{1B/1D}受容体)、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide (CGRP)*1が片頭痛発作の疼痛に密接に関与している可能性が高い。一方、片頭痛の前兆は皮質拡張性抑制による現象と考えられている。

【グレードB】

CQ II-1-4-3

片頭痛の前兆のメカニズムはどのように考えられているか

推奨

片頭痛の前兆は現時点においては、皮質拡張性抑制(CSD)やspreading

oligemiaといった現象により起こると考えられている。

【グレードB】

血管拡張のみでは片頭痛発生は説明できない

片頭痛のメカニズムは現在でも完全には解明されていない。古くは、頭部の血管が異常に拡張して頭痛が生じるという血管説(vascular theory)が唱えられていた。これは、片頭痛の痛みが拍動性であり、頭痛が側頭動脈の拍動に一致して起こっていることが観察されたために提唱された。また、血管壁には痛覚神経が分布している。

しかし、Olesenらが、片頭痛発作中の患者で ^{133}Xe -CTやSPECT(single photon-emission computed tomography)を用いて脳血流を観察したところ、確かに脳血流の増加は認められたが、患者が頭痛を感じている時期と一致していなかった¹⁾。そのため、血管説では片頭痛発生を説明しきれないことが明らかとなった。

最近行われた高解像度MRAによる複数の研究によっても、片頭痛発作時の血管拡張に関して一致した見解は得られていない²⁾。さらには、血管収縮作用をほとんど有さない5-HT_{1F}作動薬の投与によっても片頭痛発作が頓挫することが報告されている³⁾。

三叉神経血管説

Moskowitzのグループは、脳硬膜など侵害刺激に対して感受性を有する頭蓋内組織に分布する三叉神経終末(無髄C線維や有髄A δ 線維)が、何らかの刺激を受けるとCGRPやsubstance P(SP)などの神経ペプチドを放出し、局所的な神経原性炎症(neurogenic inflammation)が発生して片頭痛発生を引き起こされると提唱した⁴⁾(三叉神経血管説 trigeminovascular theory)(図1)。また、CGRPは血管拡張作用もあり、局所で異常血管拡張が引き起こされている可能性がある。

炎症は、血管透過性亢進による血漿漏出と硬膜に分布する肥満細胞からのヒスタミンなどの炎症性メディエーター放出が主因である。このような炎症性変化は軸索反射(axon reflex)によって隣接した神経終末に伝播する

ことで拡大していくと考えられた。炎症性メディエーター的作用によって、末梢神経の侵害刺激に対する感受性が亢進することが知られており、この現象は末梢性感作(peripheral sensitization)とよばれる。

この説に従えば、頭痛は、“何らかの刺激”が引き起こす三叉神経の順行性伝導に加えて、神経原性炎症と感作の両者の作用によって持続的な痛みとして表現されるわけである。一方、“何らかの刺激”は次項で詳しく説明する皮質拡延性抑制(cortical spreading depression :CSD)ではないかという説もあるが、いまだに確定していない。

トリプタンは5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストであるが、三叉神経終末の5-HT_{1D}受容体刺激によって上記神経ペプチドの放出が抑制を受けることが実証されている。また、トリプタンによる頭蓋内血管の5-HT_{1B}受容体刺激は血管を収縮させるため、CGRPによる血管拡張を是正すると考えられる。さらには、複数のCGRP受容体拮抗薬が片頭痛発作頓挫に有効であることが大規模研究によって明らかにされたことから、CGRPが頭痛発生に重要な役割を果たすこともほぼ確実と思われる⁵⁾。

一方、SPの受容体であるNK₁受容体の拮抗薬は、片頭痛発作頓挫に関して有効性が示せなかったため、片頭痛発生にNK₁受容体を介した作用が必要であるのか否かについては現在でも議論のあるところである。

以上述べたように、三叉神経血管説は片頭痛治療薬の薬効機序を含めて片頭痛病態を少なくとも一部はうまく説明できる学説といえる。

また、神経原性炎症によって引き起こされた三叉神経一次ニューロン(三叉神経節ニューロン)での末梢性感作は、二次ニューロン(三叉神経脊髄路核尾側亜核)以上における中枢性感作(central sensitization)を引き起こすことも知られている。片頭痛発作に伴って認められるアロディニア(allodynia 通常は痛みと感知されない触覚刺激などが痛みとして感知される感覚異常)が、三叉神経領域にとどまらず頭蓋外にも認められることがある。これは、視床レベルでの中枢性感作の成立によって生じると考えられているが、最近のfunctional MRI(fMRI)を用いた研究によって、片頭痛発作時に視床の活性化が生じていることが実証された⁶⁾。

以上まとめると、三叉神経血管説は

*1…CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)

カルシウム濃度調節に関わるペプチドホルモンであるカルシトニンの遺伝子が転写された後に選択的スプライシングを受けて産生される。37個のアミノ酸からなるペプチドで、 α および β CGRPがある。片頭痛との関連では、 α CGRPが三叉神経の小型～中型細胞の痛覚に関わるニューロンに存在し、神経終末から放出される。強力な血管拡張作用を有するが、定常状態の血管口径維持には関与していないため、CGRPの機能を阻害しても虚血を引き起こすような血管収縮は生じないと考えられている。CGRP受容体は、RAMP1とCRLR(calcitonin receptor-like receptor)から構成される。CGRP受容体拮抗薬に加えて、CGRPあるいはCGRP受容体を標的にした抗体を用いた片頭痛治療が開発中である。