

2 神経内科領域の頭痛

中野 亮一

佐藤神経内科クリニック

Headaches in Neurology

Ryoichi NAKANO

Sato Neurology Clinic

要 旨

ごく最近、国際頭痛学会によって頭痛の新しい国際分類が発表された。新分類では神経内科や一般内科の日常臨床で遭遇する頻度の高い慢性機能性頭痛は一次性頭痛 primary headache として分類され、その主要病型は片頭痛、群発頭痛、緊張型頭痛の3つである。これらの頭痛は異なった発症メカニズムを持ち、それぞれの病態に適した治療を行う必要があることから、適切な診断が求められる。頭痛の診断には問診が最も重要で、各病型の臨床的特徴をふまえた詳細な問診により診断は比較的容易であるが、鑑別診断に苦慮する例や、複数の頭痛が混在する例も多く、注意が必要である。頭痛の治療については最近、日本神経学会でEBMに基づいたガイドラインが作成され、参考になる。本邦でもセロトニン作動薬であるトリプタンが発売され、片頭痛治療は大きく進歩した。

キーワード：慢性頭痛、片頭痛、群発頭痛、緊張型頭痛、トリプタン

はじめに

頭痛は神経内科外来のみならず一般内科外来でも遭遇することの多い症候の一つである。「頭痛」はあくまで症候名であり、その原因は様々である。頭痛の診療で最も重要なことは頭痛の中に生命の危険に直結するものが潜んでいる場合があり、これを見逃さないことである。臨床の現場では頭痛は大きく3つに分けて考えるのがよい。一つは二日酔いの頭痛のように、放っておいてもその日のうちに自然と改善するような頭痛である。二つ目は片頭痛や緊張型頭痛のような慢性機能性頭痛

で、一般に生命に危険はないが、しかし医療の対象となる頭痛である。三つ目は背景に中枢神経疾患があって頭痛を生じるいわゆる症候性頭痛である。この中にはクモ膜下出血や髄膜炎、脳炎、脳腫瘍など生命の危険を伴うような頭痛があり、これを見逃してはならない。これらの頭痛のうち、日常臨床の中で最も遭遇する頻度が高いのは第2の慢性機能性頭痛であるが、その中でも重要な位置を占める片頭痛はトリプタン製剤の登場により治療が大きく進歩した。ここでは慢性機能性頭痛を取り上げ、病態と診断、治療について述べる。

Reprint requests to: Ryoichi NAKANO
Sato Neurology Clinic
6-877 Nishibori-dori,
Niigata 951-8061 Japan

別刷請求先：〒951-8061 新潟市西堀通り6-877
佐藤神経内科クリニック 中野 亮一

表1 頭痛の新しい国際分類
(International Classification of Headache Disorders 2nd Edition)

第1部：一次性頭痛 The primary headaches
1. 片頭痛 Migraine
2. 緊張型頭痛 Tension-type headache
3. 群発頭痛と他の三叉神経・自律神経性頭痛 Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias
4. その他の一次性頭痛
第2部：二次性頭痛 The secondary headaches
5. 頭頸部外傷による頭痛
6. 頭頸部血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. 物質またはその離脱による頭痛
9. 感染による頭痛
10. 恒常性の障害による頭痛
11. 頭蓋、頸部、眼、耳鼻、副鼻腔、歯、口腔などによる頭痛・顔面痛
12. 精神科的頭痛
第3部：頭部神経痛、顔面痛、その他
13. 頭部神経痛、中枢性顔面痛
14. その他

頭痛の分類

頭痛の診断の統一性をはかり、頭痛の臨床研究を進展させるには国際的に使用される頭痛分類が必要であるが、国際頭痛学会の分類がその役割を果たしており、2003年9月に新しい分類が発表された。新しい国際頭痛分類は The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) と呼ばれ、頭痛を一次性頭痛 primary headache と二次性頭痛 secondary headache、さらに頭部神経痛、顔面痛に大別している¹⁾。一次性頭痛とは慢性機能性頭痛と呼ばれているもので、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛がある。二次性頭痛はいわゆる症候性頭痛であり、外傷、血管障害、感染症など8項目に分類されている(表1)。

頭痛の疫学

ここでテーマとしている一次性頭痛、すなわち

慢性機能性頭痛の有病率が Sakai ら²⁾により報告されており、それによると本邦の15歳以上を対象とした調査では39.6%に何らかの慢性反復性頭痛が認められ、そのうち8.4%が片頭痛あるいは片頭痛の疑い例で、22.1%は緊張型頭痛あるいは緊張型頭痛疑い例であった。このうち片頭痛では74%が頭痛により寝込んだり、日常生活に支障が大きいと答えているものの、30.6%の患者で医療機関への受診歴がなく、56.8%は市販の鎮痛薬に頼っているという結果であった。頭痛の有病率が高く、片頭痛のように日常生活に影響の大きい頭痛でも適切な治療を受けていない患者が非常に多いことが示された。

片頭痛

片頭痛はICHD-IIでは表2のように分類され、頻度的には前兆を伴わない片頭痛が多い。その診断基準が臨床的特徴をよく捉えているが、片頭痛の特徴をまとめると表3のようになる。慢性機能

表2 片頭痛 Migraine の ICHD-II 分類

1.1 Migraine without aura
1.2 Migraine with aura
1.2.1 Typical aura with migraine headache
1.2.2 Typical aura with non-migraine headache
1.2.3 Typical aura without headache
1.2.4 Familial hemiplegic migraine (FHM)
1.2.5 Sporadic hemiplegic migraine
1.2.6 Basilar-type migraine
1.3 Childhood periodic syndromes that are commonly precursors of migraine
1.3.1 Cyclic vomiting
1.3.2 Abdominal migraine
1.3.3 Benign paroxysmal vertigo of childhood
1.4 Retinal migraine
1.5 Complications of migraine
1.5.1 Chronic migraine
1.5.2 Status migrainosus
1.5.3 Persistent aura without infarction
1.5.4 Migrainous infarction
1.5.5 Migraine-triggered seizure
1.6 Probable migraine
1.6.1 Probable migraine without aura
1.6.2 Probable migraine with aura
1.6.3 Probable chronic migraine

性頭痛の診断では問診が最も重要で、これらの特徴を問診により明らかにできれば診断は難しくないが、非典型例で診断の困難な例も珍しくない。血管障害等の器質的疾患を除外するために CT や MRI による頭部の画像診断は可能な限り行うべきである。片頭痛は一般に片側性であること、拍動性頭痛であることが診断上重視されがちであるが、実際には両側性の例や非拍動性頭痛の例も少なくない。緊張型頭痛と比較して、階段昇降程度の日常的な運動でも頭痛が悪化すること、光や音に過敏性であること、悪心嘔吐を伴いやすいことは鑑別診断上、重要なポイントである。前兆を伴う頭痛では頭痛発作の 20 - 60 分前に閃輝暗点（視野の一部にきらきらする線が出現し、その周辺が見えにくくなる）が出現することが多い。

片頭痛の発症メカニズムはこれまでに血管説³⁾、神経説⁴⁾、三叉神経血管説⁵⁾などが提唱されてき

たが未だ確定していない。しかしトリプタンが著効することなどから、現在は三叉神経血管説が有力視されている。これは硬膜の血管周囲の三叉神経軸索に何らかの刺激が作用して血管作動性ペプチド（サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチドなど）が遊離し、神経原性炎症（血管拡張、血漿蛋白の漏出、肥満細胞の脱顆粒）を生じる。これにより三叉神経では順行性と逆行性の刺激伝導を生じるが、前者は三叉神経核、さらには視床や大脳皮質に至って痛み感覚を引き起こし、後者は血管作動性ペプチドの遊離をさらに助長することで頭痛を増幅させるというものである。トリプタンは脳血管に分布するセロトニン受容体 1B に作用することで脳血管の拡張を防止し、また、三叉神経終末に分布するセロトニン受容体 1D に作用して血管作動性ペプチドの放出を抑制し、片頭痛を緩和する。ところで、一部の片頭痛

表3 片頭痛の臨床的特徴

-
1. 10～30歳代に多い。女性に多い(男:女=3:4:1)。
 2. 前兆を伴う型がある(約20%)。(頭痛発作の直前に閃輝暗点や脳局所徴候の前兆が20～60分く。)
 3. 頭痛の性状
 - 1) 慢性反復性の頭痛。
 - 2) 拍動性で中等度から強度の頭痛。
 - 3) 片側性が多いが、両側性の場合もある。
 - 4) 持続時間は4時間～3日程度。
 4. 悪心・嘔吐を伴う場合が多い。
 5. 光過敏、音過敏がある。
 6. 運動や日常生活動作などで悪化する。入浴でも悪化する。
 7. 週末やストレスから解放されたとき、生理の前後に多い傾向がある。
 8. その他にも頭痛を誘発しやすい要因がある。食物(アルコール(特に赤ワイン)、チーズ、チョコレート、ナッツなど)、閃光、睡眠不足、睡眠過多、低血糖など。
 9. 一般検査では特異的な異常所見はない。
 10. 遺伝因子の関与があり、母親が片頭痛である例が多い。
-

は遺伝性に発症することが知られており、優性遺伝性の家族性片麻痺性片頭痛の家系で連鎖解析が行われ、1q23⁶⁾、1q31⁷⁾、14q21-22⁸⁾、19q13⁹⁾、Xq24-28¹⁰⁾などの連鎖部位が見いだされてきた。このうち、19q13ではP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル α 1サブユニット遺伝子(CACNL1A4)が、また、1q23ではATP1A2 Na(+), K(+)-ATPase pump 遺伝子がそれぞれ原因遺伝子として同定された¹¹⁾¹²⁾。これらの遺伝子変異により片頭痛が発生する詳細な分子メカニズムについては今後の課題である。

片頭痛の治療は急性期の頭痛頓挫治療と、頭痛発作頻度の減少を目的とした予防治療に分けて考えることができる。前者では従来エルゴタミン製剤が頻用されて一定の効果を上げてきたが、最近、本邦でもトリプタン製剤が発売され、片頭痛治療が大きく進歩した。セロトニン受容体(5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇)のうち、5-HT₁が片頭痛に関連しており、5-HT₁にはさらに5種類のサブタイプがある(1A～1F)。トリプタン製剤は5-HT_{1B/1D}のアゴニストである。日本神経学会の片頭痛治療ガイドライン¹³⁾が参考になるが、要約すると、1) 軽症例はNSAIDsで対処できる(アセトアミノフ

エン、アスピリンなど)。2) 中等度以上ではトリプタンが第一選択。3) 但し、虚血性心疾患や血管障害の既往例、家族性片麻痺性片頭痛、Basilar-type migraine, Retinal migraineは適応外。4) トリプタンの妊婦における安全性は確立していないが、重篤な副作用は知られていない。5) 通常は経口トリプタン製剤を使用するが、スマトリプタンは点鼻、皮下注製剤も利用できる。6) 現在市販されている4種類のトリプタン製剤はいずれかが無効でも他剤が有効な場合がある。7) トリプタン無効例ではNSAIDsの座薬やエルゴタミン(発作の初期に用いる)が有効。8) 悪心、嘔吐に対して制吐薬を積極的に使用する。特にNSAIDsやエルゴタミンの併用薬として有用性がある。一方、片頭痛発作頻度が高い患者(概ね月に3回以上頭痛発作がある場合)や、急性期治療ができない、頓挫薬が無効、急性期治療薬が乱用されている、医療経済学的に予防治療が勧められる、片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞などの場合には片頭痛の予防治療を検討する。予防治療としては通常、塩酸ロメリジンが第一選択となる。その他にアミトリプチリン、バルプロ酸、プロプラノロールなどが有効とされており、頭痛以外の病状(脳血管障害、虚血

性心疾患, てんかん, 神経症, うつ病などの合併)も考慮して薬剤の選択を行う。これらの薬剤の薬効判定には少なくとも2ヶ月間の観察が必要である。

群発頭痛

群発頭痛は比較的稀な頭痛で若い男性に多く(男:女=5-9:1), 平均発症年齢は20歳代後半である。数週間から1-2ヶ月間続く群発期には毎日決まった時間帯(早朝や夜間就眠時が多い)になると片側の眼窩周囲, 前額部など三叉神経第一枝領域に強烈な頭痛が生じる。頭痛の性状は「えぐられるような, 焼けるような, きりで刺されるような」と表現されるように, 慢性機能性頭痛の中でも最も強い痛みで, 1-2時間で自然と消失する。随伴症状として頭痛側の流涙, 眼球結膜の充血, ホルネル徴候, 鼻閉, 鼻汁など自律神経症状を伴う。片頭痛と異なり, 嘔吐を伴うことは少ない。群発期には飲酒やニトログリセリンの内服で頭痛が誘発される。群発期がすぎると頭痛は消失する。

群発頭痛の近縁疾患として, 三叉神経領域に生じて比較的短時間持続する頭痛で, 自律神経症状を伴うような一群の頭痛が知られているが, ICHD-IIではこれらの頭痛をtrigeminal-auto-nomic cephalalgiaとして群発頭痛と同一項目に分類している¹⁾。この中には慢性発作性片側性頭痛, 反復性発作性片側性頭痛, SUNCT症候群などが含まれる。

群発頭痛の発生メカニズムは明らかにされていないが, 何らかの末梢性trigger(血液酸素分圧の低下, ニトログリセリン, アルコールなど)が直接脳血管を刺激することで三叉神経あるいは副交感神経の興奮を引き起こし, その結果, 海綿静脈洞内の内頸動脈に神経原性炎症と血管拡張, 海綿静脈洞のうっ血が生じ, また涙腺, 鼻粘膜の分泌を促進することが考えられている¹⁴⁾。一方で, 光周期の変化に対するストレスや睡眠覚醒サイクルの変化などが中枢性triggerとして視床下部や視交叉上核に作用して, 特徴的な頭痛の周期性を形

成していると考えられているが, 詳細は不明である。

群発頭痛の治療は頭痛の頓挫にはトリプタン製剤を用いるのが一般的となっている¹³⁾(但し保険適応外)。また, 発作時には酸素吸入が有効である(100%酸素7L/分15分間の吸入)。群発頭痛の予防治療としてはカルシウム拮抗剤(塩酸ロメリジン, ベラパミル), ステロイド, エルゴタミンの就寝前服用が効果的とされているが, トリプタン, β ブロッカーの予防効果は確認されていない。

緊張型頭痛

緊張型頭痛は慢性頭痛の中でもっとも高頻度で, その特徴は, 1) 軽度から中等度の両側性頭痛, 2) 圧迫されるような, 締め付けられるような非拍動性頭痛, 3) 持続時間は30分~7日程度(episodic type), 4) 悪心, 嘔吐を伴うことは少ない, 5) 音過敏, 光過敏も少ない, 6) 日常生活程度の運動で悪化することも少ない, とまとめられる。緊張型頭痛の病態としては, 1) 緊張性頭痛因子(精神的ストレス): すなわち精神的, 社会的ストレスを背景にした不安, 抑うつ, 神経症など, 2) 筋収縮性頭痛因子(筋性ストレス): すなわち頸椎症, 後頸筋筋力低下, 姿勢異常, 眼科耳鼻科疾患などが原因となり, 頭頸部筋の過剰かつ持続的収縮を引き起こし, その結果, 筋血流が低下して乳酸, ピルビン酸などの蓄積を起こす, という2種のストレス因子が脳内のストレス応答系, 筋収縮抑制系などの機能低下を引き起こすことで頭痛を発生させると考えられている¹⁵⁾。

緊張型頭痛の治療としては, NSAIDs(日本で保険適応が認められているのはアスピリン, アセトアミノフェン, メフェナム酸のみ)がまず試みられる。NSAIDsにカフェインを併用すると効果がある。また, トランキライザー(エチゾラムは保険適応あり)や筋弛緩薬もある程度有効である。また, 抗うつ薬, 特に三環系薬剤には頭痛の予防効果がある¹³⁾。緊張型頭痛では各種頭痛体操が考案されており, 試みる価値がある。

おわりに

慢性機能性頭痛の代表的3疾患(片頭痛, 群発頭痛, 緊張型)の臨床について解説した。頭痛性疾患は有病率が高いが, 適切な治療がされないまま市販薬等に頼っている患者が多い。これには患者のみならず, 医療者側にも頭痛診療を軽視する傾向のあることが一つの要因ではないかと思われる。しかし頭痛の治療にも正確な診断と適切な治療薬剤の選択が重要であるのは他疾患と同様である。特に片頭痛患者ではトリプタン系薬剤の登場は朗報であり, 多くの患者が適切な治療を受けられるようになることが期待される。

文 献

- 1) The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 24: supplement 1, 2004.
- 2) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 17: 15-22, 1997.
- 3) Wolff H: Headache and other head pain. Oxford University Press, New York, 1963.
- 4) Lauritzen M and Olesen J: Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. Brain 107: 447-461, 1984.
- 5) Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 16: 157-168, 1984.
- 6) Marconi R, De Fusco M, Aridon P, Plewnia K, Rossi M, Carapelli S, Ballabio A, Morgante L, Musolino R, Epifanio A, Micieli G, De Michele G and Casari G: Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. Ann Neurol 53: 376-381, 2003.
- 7) Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ and Hoffman EP: A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31. Neurology 49: 1231-1238, 1997.
- 8) Soragna D, Vettori A, Carraro G, Marchioni E, Vazza G, Bellini S, Tupler R, Savoldi F and Mostacciolo M.: A locus for migraine without aura maps on chromosome 14q21.2-q22.3. Am J Hum Genet 72: 161-167, 2003.
- 9) Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, Maciazek J, Meyer B, Bach MA, Weissenbach J, Lathrop GM and Tournier-Lasserre E: A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. Nat Genet 5: 40-45, 1993.
- 10) Nyholt DR, Curtain RP and Griffiths LR: Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24-28. Hum Genet 107: 18-23, 2000.
- 11) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Hann J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD and Frants PR: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. Cell 87: 543-552, 1996.
- 12) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P and Casari G: Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 33: 192-196, 2003.
- 13) URL: <http://www.neurology-jp.org/guideline/headache/index.html>
- 14) Waldenlind E and Drummond PD: Synthesis of cluster headache pathophysiology. The Headaches 2nd ed, (ed by Olesen J et al) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp709-715, 2000.
- 15) Olsen J and Choenen J: Synthesis of tension-type headache mechanisms. The Headaches 2nd ed, (ed by Olesen J et al) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp615-618, 2000.

司会(田中) ご質問ございませんでしょうか。

高橋 片頭痛に対するトリプタン製剤は患者さんのADLを向上させた点で優れており, 家に帰ったらご飯がないとか家が真っ暗だったといったことが少なくなって, 非常にいい薬だと思いますが, 副作用の問題と服薬のタイミングが難しい薬と思います。結局頭痛ははじまって, 血管が拡張してしまっからの服薬となると効

きが悪いのか、と考えますが、その点を教えて下さい。

中野 副作用につきましては、あまり虚血性心疾患とか血管障害の既往のある人は通常使いませんので、きちんとやりなさいとは書いてはありませんけど、投与する前に心電図のチェックは一般にやった方がいいという風に言われていますが、そういうことでそういう患者さんを外して投与しますので、一般的にあまり大きな問題はないんですね。ただ私の経験からいうと、飲んだ後に倦怠感が出る、だるくなる、というような患者さんは結構おられますね。それも、先程もちょっとお話ししましたが、4種類あるトリプタンを使い分けると副作用がなくなってよくなったりということがあります。だから手当たり次第試してみるのがいいと思います。それからあとタイミングは、昔使われてたエルゴタミンというのは頭痛の発症初期に使わないと効かないといわれておりましたが、トリプタンはかなり頭痛が強くなっても一応効くとは言われていますが、やっぱり有効率に差があるみたいで、発症早期に使用すると通常は8割9割くらい改善が見込めるんですが、かなり痛くなってからの時期では半分程度ということで落ちるみたいですね。で、トリプタンの場合、前兆の段階で飲むとどうかっていう

問題もあると思うんですが、これは頭痛を一般的に防止しないと言われてまして、実際頭痛が出てからでないと有効ではないと言われています。

司会 (田中) その他いかがでしょうか。トリプタン製剤が出てから、だいぶ頭痛の診療が変わったというか、今まで本当にセデスを飲んで暗くして寝てるしかなかったという方が割りに受診されて薬をもらうようになったっていう状況があるんじゃないかと思うんですけど、逆の意味であまりにも最近広く使われるために先生がおっしゃったような危険な頭痛とかを最初に十分検索するということが少し疎かになってくる面があるんじゃないかっていう危惧があるんですけども、そんなところはいかがでしょうかね。

中野 実際最初に強調しましたように、その症候性頭痛、危険な頭痛を見逃さないということが我々の一番の大事な点でありまして、病歴上はこういう慢性頭痛だと思っても一度は必ず脳の画像チェックは、私はやった方がいいと思います。

司会 (田中) ありがとうございます。

司会 (高橋) それでは第3席は脳外科領域の頭痛ということで、西野先生からお願いします。