

## 器質性病変のない慢性頭痛

氏家 弘<sup>1)~3)</sup>, 加藤 宏一<sup>2)</sup>, 寺島 華江<sup>2)3)</sup>

<sup>1)</sup>氏家脳神経外科内科クリニック

<sup>2)</sup>東京労災病院脳神経外科

<sup>3)</sup>鎌ヶ谷総合病院脳神経外科

(2020年4月10日受付)

**要旨：**頭痛は、器質性病変のない一次性頭痛、原因病巣によって生じる二次性頭痛、そして神経痛に大別される。日常生活でいわゆる頭痛もちと言われる場合、これらの頭痛が混在することが多く、頭痛の原因を見極めるのは困難な症例も多い。しかし過労から慢性頭痛が生じる場合には、長時間の姿勢の固定、眼精疲労などによって生じる筋緊張性頭痛、さらには精神的な要因、不眠に由来する頭痛も考えられ、就労をしながら治療するのに長期間を要する場合が多い。患者によっては頭痛が慢性化し、鎮痛剤服用が常態となる場合もある。

脳腫瘍やくも膜下出血による生じる脳神経外科的頭痛ではなく、いわゆる日常生活で遭遇する頭痛を対象とし、そのメカニズムについて最近の知見を紹介し、筆者の考察を加えて述べる。

(日職災医誌, 68:245-248, 2020)

### —キーワード—

片頭痛, 緊張型頭痛, 薬物乱用頭痛

### はじめに

頭痛の分類は国際頭痛分類 (ICHD-II: International Classification of Headache Disorders, second edition) に一次性頭痛、二次性頭痛、頭部神経痛他、中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛に分けられている<sup>1)</sup>。脳腫瘍、脳出血、髄膜炎、など原因が明確な頭痛は、二次性頭痛に分類されており、未だに明確に原因が解明されていない機能的頭痛は、一次性頭痛に分類されている。一次性頭痛には片頭痛、緊張型頭痛がある。片頭痛、そして緊張型頭痛についてもその疼痛の原因を検討した研究は数多くあるが、統一的な見解で頭痛のメカニズムを説明できるものはまだない<sup>2)</sup>。

痛みは痛覚受容器が刺激されて生じる侵害受容性疼痛、痛覚受容器は関与せず神経系の異常によって生じる神経障害性疼痛、そして原因となる身体的異常がないのに生じる心因性疼痛がある。疼痛が慢性化した時には、おそらくこれら3種類の疼痛のメカニズムが同時に起きるため、治療は極めて難しくなる。

慢性反復頭痛と診断される患者は、日本で800万人をこえ、その大部分が片頭痛と緊張型頭痛である。片頭痛の有病率は8%、緊張型頭痛の有病率は22%で、その患者数は4,000万人と推定され、患者の大多数は日常生活

に支障を持ち、経済的損失も年間3,000億円に上る<sup>3)</sup>。

### 頭蓋内に分布する痛覚線維

頭蓋内に分布する痛覚線維は、大きな静脈洞及びそれに流入する架橋静脈、脳底部の動脈、脳硬膜動脈、頭蓋底部の硬膜であり、他の頭蓋骨、円蓋部硬膜、クモ膜、軟膜、脳実質、等は痛みを感じない<sup>4)</sup>。小脳テントより上方のテント上組織の痛覚線維は三叉神経に含まれ、小脳テントより下のテント下は顔面神経、舌咽神経、迷走神経および第1~3頸神経から伝えられる。

痛みの神経が分布しているのは頭皮、筋肉組織、硬膜それも脳底部に近いところなので、脳神経外科の開頭手術で皮膚・筋組織の局所麻酔のみで覚醒下手術を行うことができるのである。

すなわち頭痛は、硬膜か血管に分布している痛覚神経の刺激によって生じる。

### 硬膜の刺激によって生じる頭痛

脳腫瘍等の占拠性病変で頭蓋内圧が上昇した時に生じる頭痛、腰椎穿刺をした時に髄液が漏れて低脳脊髄圧になって生じる頭痛、どちらも脳圧の変動によって頭痛が生じている。この時に生じる頭蓋内圧の変動は、正常圧を8mmHg前後とすると、脳圧変動は-4mmHgから+

10mmHg になるが、実際には脳圧が急に変動することによって頭痛が引き起こされる。

脳神経外科で開頭手術をした後に、患者は台風等の低気圧、または天候不順等によって頭痛を訴えるようになる。大気圧は1気圧=760mmHg=101,325Pa=1,013.25hPa (ヘクトが100倍を表すSI接頭辞)なので、1mmHgは101,725/760=133.322Paとなる。したがって1,000hPaの台風が来たかすると大気圧より13hPa低下し、これはおよそ10mmHgの大気圧の低下を意味する。大気圧の低下は、つまり身体にかかる圧力の低下を意味し、皮膚表層に位置する静脈圧の低下、眼圧の低下、鼓膜の膨張等が最初に起こり、静脈圧の低下に引き続いて脳圧の低下が起こる。そして硬膜への圧の変化は頭痛を引き起こす。実際低気圧が到来した時、結膜下出血を生じる患者が急増するのも、静脈圧の低下が原因である。また、開頭術を行った後では、硬膜が頭蓋骨内面と癒着していることが多いので、わずかな硬膜への圧力変化も硬膜への刺激となり、頭痛を引き起こしやすくなる。

慢性痛モデルラットを使った研究では、人工的な気圧低下・低温環境に曝露すると痛みが増強し、この気圧変化の検出には内耳器官が関与する可能性が報告されている<sup>5)</sup>。また低気圧下において、三叉神経脊髄路核の神経細胞の活動性をしらべると角膜からの入力を受ける三叉神経脊髄路核神経細胞の活動性が上昇していることが明らかにされている<sup>6)</sup>。

### 片頭痛

脳底部の主幹動脈から大脳皮質表面の軟膜動脈および硬膜血管には、三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。片頭痛発作では何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経終末に作用し、神経終末から substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) 等の神経ペプチドの放出がおこると考えられている。その結果、硬膜周辺では肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などの神経原性炎症が惹起され疼痛が生じる。中枢では三叉神経脊髄路核にいたり、悪心、嘔吐、そして自律神経の活性化などを生じる。片頭痛の比較的長く持続する頭痛は、炎症によって引き起こされていると考えられる。実際、片頭痛の50%近くが、低気圧によって片頭痛の発作を引き起こすことを考慮すると、片頭痛発症のメカニズムに硬膜が関与しているのは間違いない。また、いわゆる拍動性の頭痛とは、頭蓋内動脈の収縮、拡張によって引き起こされているのではなく、硬膜動脈の炎症そしてその炎症血管に血流が流れ込むときに拍動性の痛覚として捉えられると考えられる。

選択的セロトニン作動性薬剤であるトリプタンは、末梢で5-HT<sub>1B</sub>を介した血管収縮と5-HT<sub>1D/1F</sub>を介した神経ペプチド放出抑制を起こす。これによって神経原性炎症

を軽減する。中枢では中脳水道周囲灰白質の5HT<sub>1D</sub>刺激で下降性疼痛抑制系の増強、孤束核での5HT<sub>1D</sub>刺激で悪心抑制作用が惹起される<sup>1)</sup>。トリプタンの治療効果を説明するために、前記で説明した三叉神経血管説は合理的であると考えられている<sup>7)</sup>。

### 緊張型頭痛

緊張型頭痛は一次性頭痛の中で最も多い頭痛の一つであるが、その発生機序、病態生理は十分に理解されていない。頭蓋周囲筋の圧痛が緊張型頭痛で健常者より頻度が高く証明されている。一般に筋肉は物理的刺激に対して鈍感であるが、虚血筋が収縮すると容易に痛みを引き起こす。骨格筋には痛覚神経末端が豊富に存在するだけでなく、それらの痛覚線維はブラジキニン、セロトニン、代謝産物の蓄積等の発痛物質に容易に反応する<sup>8)</sup>。

頭蓋骨を支える胸鎖乳突筋、僧帽筋、肩甲挙筋では容易に筋・筋膜症候群が起きうる。その場合、筋肉に圧痛点(trigger point)が現れ、局所性筋収縮によるしこりとなり、それを圧迫すると強い痛みが生じる。Trigger pointの指圧は本症候群の緩解に役立つことは経験で知られている。筋肉組織の持続的な拘縮が持続することによって、血流が障害され虚血状態となり、さらに拘縮によるエネルギー消費の増大が加わって代謝産物、発痛物質が蓄積し、痛覚線維が興奮し痛みが生じると思われる<sup>9)</sup>。この時に生じる頭痛は、これらの筋肉の体性痛が引き起こした関連痛、または神経痛と考えられる。しかし、これらの頭蓋周囲筋の圧痛点では、炎症性メディエーターの増加も見られないという報告もあり<sup>10)</sup>、緊張型頭痛は筋・筋膜症候群のみでは証明できない<sup>11)</sup>。

### 反復する慢性頭痛

Silberstein および Lipton ら<sup>12)</sup>は、1日に4時間以上の頭痛が1カ月に15日間以上続く頭痛を慢性連日性頭痛と4病型を分類した。この分類はICHD-IIには採用されていないが、日常的に遭遇する頭痛患者を包括して評価できるため現在も使用されている。慢性化する頭痛の大部分は、緊張型頭痛と片頭痛である。慢性化した頭痛患者では、年余にわたってエルゴタミン、NSAIDs等の投薬治療が続いているケースも少なくない。この慢性化の原因として、急性期治療薬が過剰使用されることによって、疼痛に対する感受性が増して頭痛が増悪する、薬剤使用過多による薬物乱用頭痛 (medication overuse headache: MOH) が強く疑われている。MOHの場合では、片頭痛と緊張型頭痛の両者の症状が混在しており、さらに無力感や不安、集中力低下といった精神活動の低下の症例もある。有病率は約1~2%で、男性に比べて女性が約2倍多い<sup>13)</sup>。

## 慢性疼痛による中枢性感作

疼痛の知覚に関しては、一次・二次体性感覚野、視床、帯状回(前部、後部)、扁桃体、海馬、前頭前野、中脳水道周囲灰白質といった複数の領域の活性化または不活性化が関与している。なかでも体性感覚野と視床は疼痛の識別に関連しており、大脳辺縁系は疼痛に関連した情動と記憶に関連している。痛みを反復して常に思い出すことによって、痛みの閾値が下がりより痛みを強く感じるようになり、痛みに結びついた不快な感情を繰り返して呼び起こすことによって、うつ傾向、さらには痛みとともに恐怖感や不安を呼び起こす神経ネットワークが作られる。すなわち、痛み関連情動ネットワークの機能変容が起きている。最後には中脳水道周囲灰白質の変容を招き、痛みの抑制が効かない状態を引き起こす。疼痛が慢性化すると賦活化される中枢神経は、感覚領域だけでなく、不快情動や忌避にかかわる領域、早く痛みから逃れたいという運動領域、過去の痛みと比較して再認識する扁桃体・海馬領域などが一斉に活性化している<sup>14)~16)</sup>。すなわち生体警報が繰り返し出ているために、脳全体が疲弊した状態となっている。

慢性疼痛患者では中枢機能障害性疼痛も合併していることになり、単純に痛みの治療をするだけにとどまらないことになる。そのような場合には、睡眠障害、慢性的疲労感、意欲の低下、うつ状態などを合併し、治療は難渋する<sup>2)3)</sup>。

[COI 開示] 本論文に関して開示すべき COI 状態はない

## 文 献

- 1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第2版 (ICHD-II)。日本頭痛学会誌 31：13—188, 2004.
- 2) 清水利彦, 柴田 護, 鈴木則宏：片頭痛の病態研究及び治療に関する最近の知見。臨床神経 51：103—109, 2011.
- 3) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編。日本神経学会, 日本頭痛学会監修：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013。東京, 医学書院, 2013.
- 4) Ray BS, Wolff HG: Experimental studies on headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. Arch Surg 41: 813—856, 1940.
- 5) Funakubo M, Sato J, Honda T, et al: The inner ear is involved in the aggravation of nociceptive behavior induced

- by lowering barometric pressure of nerve injured rats. Eur J Pain 14: 32—39, 2010.
- 6) Messlinger K, Funakubo M, Sato J, et al: Increases in Neuronal Activity in Rat Spinal Trigeminal Nucleus Following Changes in Barometric Pressure-Relevance for Weather-Associated Headaches? Headache 50: 1449—1463, 2010.
  - 7) Moskowitz MA, Macfarlane R: Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. Cerebrovasc Brain Metab Rev 5: 159—177, 1993.
  - 8) Simons DG, Travell J: Myofacial trigger points, a possible explanation. Pain 10: 106—109, 1981.
  - 9) Frickton JR, Kroening R, Haley D, et al: Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of 164 patients. Oral Surg 60: 615—623, 1985.
  - 10) Fumal A, Schoenen J: Tension-type headache: current research and clinical management. Lancet Neurol 7: 70—83, 2008.
  - 11) Ashina S, Bendtsen L, Jensen R, et al: Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. Brain 123: 1830—1837, 2000.
  - 12) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M: Classification of daily and near-daily headaches. Field trial of revised HIS criteria. Neurology 47: 871—875, 1996.
  - 13) Stovner LJ, Andree C: Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 11: 289—299, 2010.
  - 14) Moisset X, Bouhassira D: Brain imaging of neuropathic pain. Neuroimage 3: 80—88, 2007.
  - 15) Kucyi A, Moayed M, Weissman-Fogel I, et al: Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. J Neurosci 34: 3969—3975, 2014.
  - 16) Fayed N, Andres E, Rojas G, et al: Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. Acta Psychiatr Scand 126: 115—125, 2012.

別刷請求先 〒102-0094 東京都千代田区紀尾井町 3—19  
紀尾井町コートビル 2階  
氏家脳神経外科内科クリニック  
氏家 弘

## Reprint request:

Hiroshi Ujiie  
Ujiie Private Neurosurgical Clinic, 3-19, Kioi-cho, Chiyoda city, Tokyo, 102-0094, Japan

## Headache without Organic Diseases

Hiroshi Ujiie<sup>1-3)</sup>, Koichi Kato<sup>2)</sup> and Hanae Terashima<sup>2,3)</sup>

<sup>1)</sup>Ujiie Private Neurosurgical Clinic

<sup>2)</sup>Department of Neurosurgery, Tokyo Rosai Hospital

<sup>3)</sup>Department of Neurosurgery, Kamagaya General Hospital

Headache is categorized as chronic recurring headaches such as migraine and muscle contraction headache (tension headache), headache due to pathology, and painful cranial neuropathies and other facial pains. If headaches occur in daily life, these headaches are often mixed, and it is often difficult to determine the cause of the headache. However, when chronic headache occurs due to overwork, headache caused by fixation of posture for a long time, eye strain, etc., as well as headache caused by mental factors and insomnia may be considered. It often takes a long time to treat maintaining routine work. In some patients, headaches become chronic, and taking NSAIDs is usual.

This paper focuses on headaches encountered in daily life, not on the headaches caused by brain tumors and subarachnoid hemorrhage, and introduces recent findings on the mechanism and discusses the author's considerations.

(JJOMT, 68: 245—248, 2020)

### —Key words—

migraine, muscle contraction headache, medication overused headache (MCH)