

シリーズ刊行にあたって

近年、さまざまな診療ガイドラインが提供されるようになり、診断の進め方、治療法の選択などにおいて大変参考になるようになってきました。このようなガイドラインの作成にあたっては、Evidence-based medicine (EBM) という考え方が積極的に取り入れられ、それがどの程度の根拠に基づくものか、という点が十分に吟味された上で診療ガイドラインに反映されています。このような資料は非常に有用であり、日々の診療に欠かせないものとなっていますが、一方で、一定のマニュアル的な位置づけになりやすく、診断の組み立て、疾患の成り立ち、治療法の機序などについて深く理解するという、本来、プロフェッショナルリズムの観点から求められることが、十分には達成しにくいという面もあります。

同じ疾患であっても、患者さん一人一人は、その症状一つを取っていても多様であるように、必ず特徴 (variance) があり、それは、病態に関連する背景因子の個人差などを反映していると考えられます。すなわち、それぞれの患者さんが持っている病態の本質と、その特徴をよく把握して診療にあたることが求められるのです。EBM が group-oriented medicine と言われることもあるように、患者集団の平均的なところを把握して診療を進めるような考え方となっているのに対して、実際の診療の場では、患者さん個人の持つ variance をよく把握して最適な診療を進めることが望まれることとなります (individual-oriented medicine)。このような考え方は、医師の裁量部分に適切に反映されるため、われわれは、疾患の症候、病態、診断、治療についての深い理解と、それぞれの患者さんの持つ特徴をよく把握した上で、診療を進めることが必要になります。

シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》は、このような考え方に立って、神経内科医ならびに神経内科専門医を目指す方々、さらには神経内科専門医取得後の生涯教育に役立つシリーズとして企画したのですが、他の診療科の方々でも神経内科疾患の診療に際して参考となるような内容となっています。各巻でテーマを絞り、その“take-home-message”が何であるかを読者にわかりやすいものとして発信するように努め、巻ごとに編集担当者を決めて専門編集体制をとるとともに、随時編集委員会を開催してその企画内容などを十分に吟味検討し、充実した内容を目指しています。各テーマの“focus”としては、できるだけ最新の動向を反映したものとするようにし、特に、“神経内科医としてのプロフェッショナルリズムを究める”，という立場を重視して、そのような視点に立つ記述を少しでも多く盛り込むようにしました。

構成にあたっては、最新の進歩・知識の全体をバランスよく理解できること、実地診療に役立つように検査、診断、治療などの診療上のノウハウをできるだけ盛り込むことに留意し、さらに必要に応じてその科学的根拠について簡潔に記述するようにしました。冒頭に述べましたように、同じ疾患であっても、患者ごとの病態の特徴をどのようにして把握・理解するか、という視点を記述に含めるようにし、さらに、本文での記載に加えて、「Column」「Case Study」「Lecture」「Memo」「Key words」などの項目の活用やフローチャートやイラストを積極的に取り入れることで、読者が理解を深めやすいように工夫しています。

本シリーズが、神経内科医のプロフェッショナリズムを目指す方々に座右の書として活用されるものとなることを編集委員一同祈念しています。

2011年10月吉日

東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教授
辻 省次

序

神経内科の守備範囲はきわめて広く、脳血管障害、神経変性疾患、脱髄疾患、神経感染症、てんかん・頭痛などの機能性疾患、末梢神経・筋疾患など多岐にわたる。しかも各領域における新たな知見は日進月歩である。そのため、神経内科を標榜しても各領域の「今」のスタンダード」および「トピックス」を自分のペースでしっかりと修めていくことは、きわめて困難である。このような状況の中、本シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》は、拡大し多様化しつつある臨床の現場に従事している神経内科医のために企画された。

本巻は広範囲の神経領域の中から、神経内科医に必要最低限の「頭痛」に関する知識を包括的にまとめたものである。頭痛は、神経内科のみならず一般あるいは総合内科においても最も一般的な「主訴」あるいは「症候」である。もちろん、救急医学においても生命を脅かす危険な疾患の警告症状として極めて重要である。しかし、一般的であるがゆえに、最もアプローチしにくい症候であることも確かである。それは、いくつかの二次性頭痛（主として器質性疾患による頭痛）以外は、MRI、X線検査、血液検査などの補助的検査で異常が認められないため、臨床検査ベースでの客観的診断が難しいことがその原因であると考えられる。したがって頭痛の診断は患者との「医療面接（問診）」によって、診断に必要な確実な情報を直接得ることが重要になってくる。確実な情報を得るためには、各頭痛の診断の鍵となる「キーワード」をしっかりと頭に刻みこんでおかなければならない。そのためには、『国際頭痛分類 第2版』を基盤とした各頭痛の特徴や診断基準を理解することはもちろんであるが、頭痛ダイアリーなどの診断を補助する「支援ツール」や頭痛診断・診療のアルゴリズムを理解しておく必要がある。

本書では、頭痛診療現場で活躍中の先生方に執筆をお願いし、各論的記述では片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛に加え、最近、特に増加傾向にある薬物乱用頭痛あるいは慢性連日性頭痛、神経内科医も遭遇することの多い小児・思春期の頭痛、難治性の末梢性あるいは中枢性顔面痛を中心に詳細に解説していただいた。それに加えて、先に述べたような、診断へのアプローチのしにくさを考慮して、「頭痛診療のポイント」と題する独立した章を設けて、とっつきにくいとされる「頭痛診療」への先入観を排除することに努力した。さらに、本シリーズの特徴である〈Case Study〉を利用して、遭遇する機会の比較的多いと思われる症例を具体的に提示して、臨床実地トレーニングを試みた。

最後に、本書の構成企画における慶應義塾大学医学部神経内科専任講師 清水利彦先生の多大なご協力に感謝の意を表したい。本書が、神経内科を志す若き医師たちの「これからの頭痛診療の実践」に少しでも役立つことを期待してやまない。

2011年11月

慶應義塾大学医学部 神経内科教授
鈴木則宏

Contents

I. 頭痛のアウトライン

頭痛の疫学	根来 清	2
頭痛の分類	工藤雅子, 寺山靖夫	8
頭痛はどこが痛むか	飯塚高浩	15
頭痛の脳機能画像	麻生俊彦, 福山秀直	28

II. 頭痛診療のポイント

頭痛診療における医療面接	濱田潤一	34
頭痛診療支援ツール	飯ヶ谷美峰	41
Column 頭痛日記アプリ	49	
二次性頭痛（器質性疾患を伴う頭痛）の診療ポイント	井出俊光	51
頭痛診療のアルゴリズム	伊藤康男, 荒木信夫	63

III. 片頭痛

片頭痛の発症機序	竹島多賀夫, 神吉理枝, 山下 晋, 菊井祥二	74
片頭痛と神経伝達物質	古和久典, 中島健二	85
片頭痛と遺伝子	高橋祐二	91
片頭痛の分類	清水利彦	99
片頭痛の臨床症状	清水利彦	103
片頭痛の診断	清水利彦	107
片頭痛の薬物療法	清水利彦	113
Column 片頭痛の病態と治療薬の作用機序	119	
片頭痛の非薬物治療	清水利彦	122
女性の片頭痛		
月経と片頭痛	五十嵐久佳	125
Column 月経時の体調の変化と片頭痛	131	
妊娠・出産と片頭痛	五十嵐久佳	133
その他の片頭痛		
片麻痺性片頭痛	福田倫也	140
Column 片麻痺性片頭痛（HM）とトリプタン治療	144	
脳底型片頭痛	福田倫也	145

Contents

IV. 緊張型頭痛

緊張型頭痛の発症機序	北川泰久	150
緊張型頭痛の分類と診断基準	渡邊由佳, 平田幸一	160
緊張型頭痛の臨床症状	辰元宗人, 平田幸一	163
緊張型頭痛の鑑別診断	渡邊由佳, 平田幸一	169
緊張型頭痛の薬物療法	斎須章浩, 辰元宗人, 平田幸一	172
緊張型頭痛の非薬物治療	平田幸一, 高野雅嗣	176
片頭痛と緊張型頭痛の両方をもつ症例の診断と治療	竹島多賀夫	180

V. 群発頭痛

群発頭痛の発症機序	永田栄一郎	188
群発頭痛の臨床	今井 昇	193
Column 持続性片側頭痛 (Hemicrania continua)		195

VI. 薬物乱用頭痛, 慢性連日性頭痛

薬物乱用頭痛	柴田 護	208
慢性連日性頭痛	柴田 護	219

VII. 小児・思春期の頭痛

小児頭痛の疫学	藤田光江	224
小児頭痛の臨床	藤田光江	228
Column 小児脳波の成人との相違点		232
小児頭痛の診断	藤田光江	236
小児頭痛の治療	藤田光江	240

VIII. その他の一次性頭痛

一次性穿刺様頭痛	藤木直人	252
Column インドメタシン反応性頭痛		253
一次性咳嗽性頭痛	藤木直人	255
一次性労作性頭痛	藤木直人	258
Column 心臓性頭痛		259
性行為に伴う一次性頭痛	藤木直人	261
睡眠時頭痛	藤木直人	263
一次性雷鳴頭痛	藤木直人	266
Column 入浴頭痛		268
持続性片側頭痛	藤木直人	269
Column 後頭神経刺激		270
新規発症持続性連日性頭痛	藤木直人	272

IX. 頭部神経痛および中枢性顔面痛

三叉神経痛	五味愼太郎, 川崎仁志, 塩澤友規	276
舌咽神経痛	塩澤友規, 五味愼太郎, 川崎仁志	280
後頭神経痛	川崎仁志, 五味愼太郎, 塩澤友規	283

Case Study

CASE 1 10年前から視野障害を伴う頭痛発作があり, この2か月で頻度が増したため受診した29歳女性	清水利彦	288
CASE 2 月経前日に起きていられないほどの頭痛が必ず出現する42歳女性	小川果林, 五十嵐久佳	292
CASE 3 片頭痛治療中に妊娠が判明, 薬の影響を心配する32歳女性	渡邊由佳, 五十嵐久佳	298
CASE 4 心配のない頭痛といわれたまま近医で消炎鎮痛薬を処方されている 76歳男性	平田幸一, 山本真也	303
CASE 5 最近ほぼ連日頭痛が起こる42歳女性	竹島多賀夫	307
CASE 6 激しい右目の奥を中心とする顔の痛みを繰り返す28歳男性	今井 昇	314
CASE 7 中学生時に頭痛発作が出現, ライフイベントとともに病状が変動している 41歳女性	柴田 護	318

識る 診る 治す 頭痛のすべて

Contents

付録

国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II) 頭痛分類コード	324
国際頭痛分類 第2版 (ICHD-II) 診断基準	332
頭痛ダイアリー	337
頭痛の治療・予防に用いられる主な薬剤	338
索引	341

執筆者一覧（執筆順）

根来 清	ねごろ神経内科クリニック	五十嵐久佳	神奈川歯科大学附属横浜研修センター・ 横浜クリニック内科（神経内科）
工藤 雅子	岩手医科大学内科学講座神経内科・ 老年科分野	福田 倫也	北里大学医療衛生学部作業療法学専攻
寺山 靖夫	岩手医科大学内科学講座神経内科・ 老年科分野	北川 泰久	東海大学医学部付属八王子病院神経内科
飯塚 高浩	北里大学医学部神経内科学	渡邊 由佳	獨協医科大学神経内科
麻生 俊彦	京都大学大学院医学研究科附属脳機能 総合研究センター	平田 幸一	獨協医科大学神経内科
福山 秀直	京都大学大学院医学研究科附属脳機能 総合研究センター	辰元 宗人	獨協医科大学神経内科
濱田 潤一	北里大学医学部神経内科学	斎須 章浩	獨協医科大学神経内科
飯ヶ谷美峰	北里大学北里研究所病院総合内科 （神経内科）	高野 雅嗣	獨協医科大学神経内科
井出 俊光	北里大学医学部神経内科学	永田栄一郎	東海大学医学部内科学系神経内科
伊藤 康男	埼玉医科大学神経内科	今井 昇	静岡赤十字病院神経内科
荒木 信夫	埼玉医科大学神経内科	柴田 護	慶應義塾大学医学部神経内科
竹島多賀夫	富永病院神経内科・頭痛センター	藤田 光江	筑波学園病院小児科 東京クリニック小児・思春期頭痛外来
神吉 理枝	富永病院神経内科・頭痛センター	藤木 直人	国立病院機構北海道医療センター 神経内科
山下 晋	富永病院神経内科・頭痛センター	五味愼太郎	青山学院大学保健管理センター
菊井 祥二	富永病院神経内科・頭痛センター	川崎 仁志	青山学院大学保健管理センター
古和 久典	鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	塩澤 友規	青山学院大学保健管理センター
中島 健二	鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野	小川 果林	北里大学医学部神経内科学
高橋 祐二	東京大学医学部神経内科	山本 真也	獨協医科大学神経内科
清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科		

I. 頭痛のアウトライン

頭痛はどこが痛むか

Point

- 疼痛感受性を有する組織は、頭蓋外では皮膚、筋肉、血管および骨膜、頭蓋内では硬膜および硬膜動脈、静脈洞、主幹動脈および脳軟膜動脈である。一方、頭蓋骨、脳室上衣、脈絡叢、脳実質には疼痛感受性はない。
- 頭頸部の侵害刺激は、主に三叉神経第1枝と上位頸神経によって三叉神経脊髄路核尾側亜核と上位頸髄後角に伝えられ、視床を経由し大脳皮質に伝えられる。
- 脳幹には下行性疼痛調節系が存在し、中脳水道周囲灰白質 (PAG)、吻側延髄腹内側部 (RVM)、橋中脳背外側被蓋部 (DLPT) が二次侵害受容ニューロンの興奮性を制御している。
- 中枢の侵害受容ニューロンの中枢性感作あるいは末梢の三叉神経血管系の活性化 (末梢性感作) が片頭痛の痛みの起源と推測されているが、いまだ結論は出ていない。

頭痛は「頭が痛い」という自覚症状の総称であり、痛みの原因や部位を画像検査などで同定できることはむしろ少ない。くも膜下出血や髄膜炎などの器質的疾患を伴う頭痛 (二次性頭痛) では、出血、炎症細胞浸潤、種々の炎症メディエーターによる髄膜の感覚神経終末の直接刺激や頭蓋内圧亢進によって頭痛が生じると考えられている。しかし、器質的疾患を伴わない頭痛 (一次性頭痛) では痛みの起源 (有痛性インパルスの発生源) はいまだ明らかにされていない¹⁾。拍動性頭痛を特徴とする片頭痛、一側眼窩部の耐え難い疼痛を特徴とする群発頭痛、頭全体の締め付け感を特徴とする緊張型頭痛など、一次性頭痛でも頭痛の種類によって痛みの起源は異なると推測する。

画像診断技術の急速な進歩により、片頭痛や群発頭痛の病態が徐々に明らかにされてきている。たとえば、片頭痛の視覚前兆*¹は後頭葉の血管収縮によって生じ、頭痛は血管拡張によって生じるという Wolff の血管説²⁾が長い間広く受け入れられてきたが、現在では血管拡張により片頭痛発作が生じるとは考えられていない^{1,3)}。片頭痛の発生源(generator)は脳深部(特に脳幹)にあり⁴⁻⁶⁾、片頭痛の前兆は皮質拡延性抑制類似の大脳皮質由来と考えられている^{7,8)}。さらに、下行性疼痛抑制系の障害による脳幹の侵害受容ニューロンの興奮性の亢進が片頭痛の病態に重要な役割を果たしていると考えられるようになり^{9,10)}、中枢起源説が注目されてきた。一方、Olesen, Burstein, Ashina および Tfelt-Hansen らは、侵害受容感覚神経線維こそが痛みの起源であると、2009年の *Lancet Neurology* (personal view)¹⁾ で述べている。

本稿では、疼痛感受性を有する頭蓋内外の組織、それらの神経支配と侵害刺激に関する中枢性感覚路、下行性疼痛調節系について述べた後、片頭痛に焦点を絞って痛みの起源について解説する。

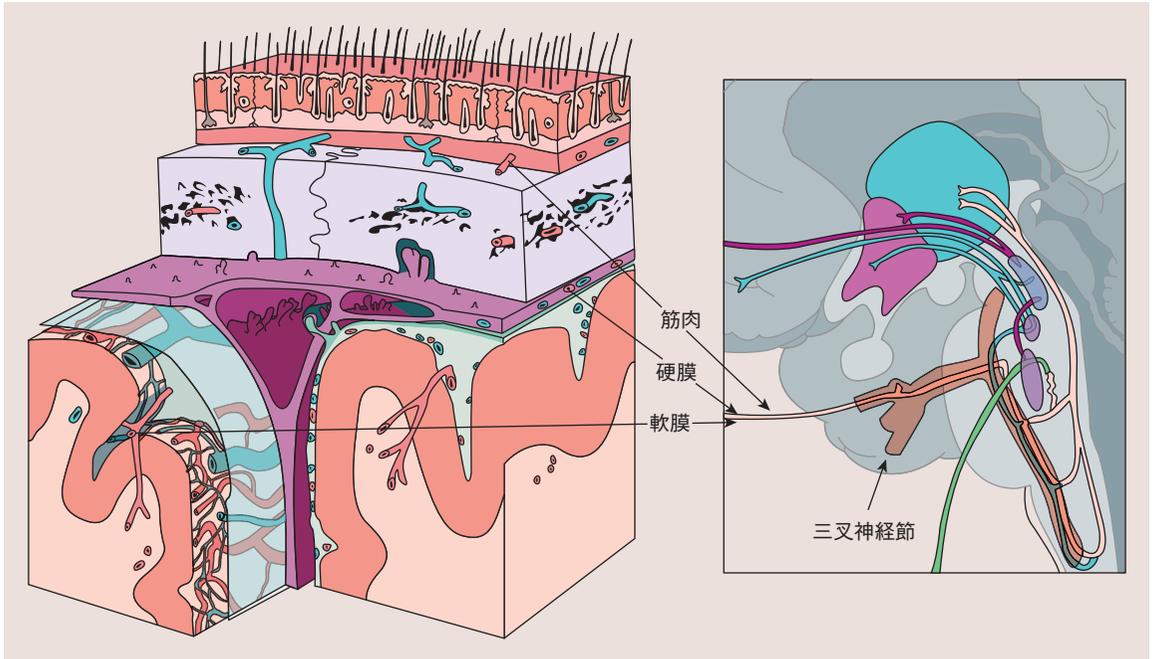
* 1
本巻 III. 「片頭痛の臨床症状」(p.103-104) 参照

Key words

皮質拡延性抑制(CSD)

CSD (cortical spreading depression) は、一過性の脱分極に引き続いて生じる神経細胞とグリア細胞の電気活動の抑制が、約 3 mm / 分の速度で周囲に伝播していく電気生理学的な現象である。1944年、Leaoによって提唱された現象であり、大脳皮質に物理的な刺激あるいは塩化カリウム (KCl) 局所投与を行った際に生じるが、現在では片頭痛の前兆の病態として考えられている。

1 頭蓋内外の疼痛感受性部位と三叉神経支配



頭蓋内外の疼痛感受性部位からの侵害受容刺激は、主に三叉神経第1枝を介して脳幹の神経核に伝えられ、その後視床へ伝えられる。

(Olesen J, et al, *Lancet Neurol* 2009¹⁾ より)

疼痛感受性を有する部位

疼痛感受性を有する頭蓋外組織は、皮膚、粘膜、筋膜、筋肉、血管および骨膜である (1)¹⁾。頭蓋骨には疼痛感受性はない。筋肉内の脂肪組織や結合組織内の血管周囲には感覚神経終末が密に分布しており、これらの神経終末由来の侵害刺激が筋肉の痛みを伝えているといわれている。したがって、側頭筋や頸部筋など頭蓋骨周囲の筋組織は、頭頸部の痛みや圧痛の起源となり得る。また、浅側頭動脈、後耳介動脈、後頭動脈、眼窩上動脈および前頭動脈など頭蓋骨を灌流するすべての動脈は、血管拡張刺激を含めた種々の疼痛刺激に感受性を有している。しかし、頭蓋骨の静脈には疼痛感受性はないか、あるとしてもわずかである¹¹⁾。

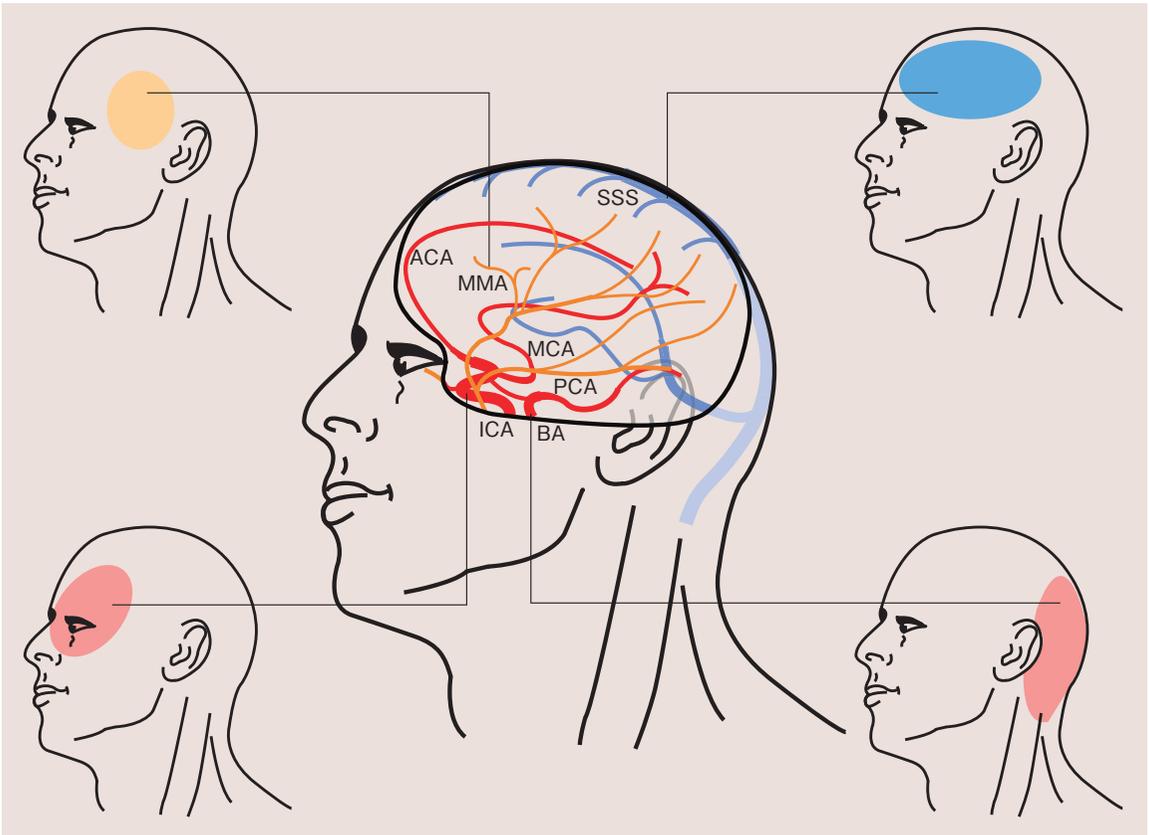
一方、頭蓋内組織では、頭蓋底部の硬膜、硬膜動脈、主要な太い大脳動脈、静脈洞および流入静脈に疼痛感受性があることが示されている。1940年 Ray と Wolff は、覚醒状態にある脳神経外科患者の硬膜、硬膜動脈、脳動脈および脳静脈に電気刺激を加え、うずくような疼痛が刺激側と同側の側頭・頭頂部に生じることを報告した¹²⁾。しかし、脳実質を刺激しても痛みは生じなかった。また、大脳半球円蓋部の脳軟膜動脈や静脈は疼痛感受性が高いわけではなく、大脳円蓋部を覆っている硬膜も他の硬膜と比べ疼痛感受性が低いことが示された。頭蓋内血管では硬膜動脈やウィリス輪 (circle of Willis) を形成している太い大脳動脈に、硬膜では中硬膜動脈と静脈洞の辺

Key words

ウィリス (動脈) 輪

両側の内頸動脈、前大脳動脈および後大脳動脈を脳底部で連結している脳動脈の輪である。

2 頭蓋内血管刺激によって誘発された疼痛誘発部位



ACA：前大脳動脈，BA：脳底動脈，ICA：内頸動脈，MCA：中大脳動脈，MMA：中硬膜動脈，PCA：後大脳動脈，SSS：上矢状静脈洞。

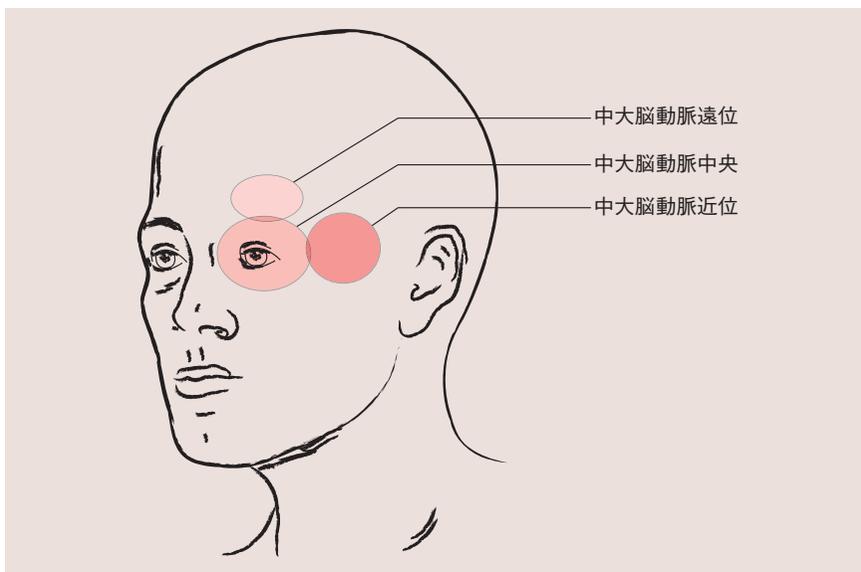
(Lance JW. Mechanism and Management of Headache, 5th edition. Oxford : Butterworths, Heinemann : 1993 より)

縁に沿って疼痛感受性が認められると彼らは結論づけている。中硬膜動脈は硬膜を灌流する主要な動脈であり、外頸動脈分枝の顎動脈から分岐した後、棘孔を通り中硬膜動脈洞に沿って走行する。また、三叉神経、舌咽神経および迷走神経、上位頸神経の頭蓋内部分にも疼痛感受性があるが、脳室上衣や脈絡叢には疼痛感受性はない¹¹⁾。

頭蓋内血管刺激時の疼痛誘発部位

疼痛誘発部位は頭蓋内血管の刺激部位により異なる⁽²⁾。たとえば、内頸動脈遠位部や中大脳動脈近位部を電気刺激すると、同側の眼窩後方から側頭部にかけて痛みが出現するが、前大脳動脈を刺激すると眼窩上部から眼窩後方にかけて痛みが誘発される¹²⁾。また、椎骨動脈刺激では同側後頭部に、脳底動脈刺激でも後頭から後頭部に痛みが誘発される¹²⁾。これらの疼痛誘発部位は片頭痛発作で見られる頭痛出現部位でもある。一方、脳表の小動脈や主要な動脈から離れた軟膜を電氣的、化学的、機械的に刺激しても痛みは誘発されない。また、中硬膜動脈を刺激すると頭頂、側頭、眼窩あるいは耳介部に痛みが生じ、前硬膜動脈刺激では眼窩部に痛みが生じる。

3 バルーンによる中大脳動脈拡張時の関連痛誘発部位



関連痛誘発部位を赤で示す。

(Nichols FT 3rd, et al, *Stroke* 1990¹³⁾ より)

脳動静脈奇形に対する塞栓術の術中に行われた血管バルーン拡張でも同様に疼痛が誘発されることが確認されている。たとえば、内頸動脈遠位部や中大脳動脈近位部の拡張刺激では同側の眼窩外側に、中大脳動脈中央部の刺激では眼窩後方に、中大脳動脈遠位部刺激では眼窩上部に疼痛が誘発される(3)¹³⁾。内頸動脈遠位部から中大脳動脈近位部の拡張刺激で、眼窩後方から眼窩周囲に限局した疼痛が誘発されることは、群発頭痛やトロサ・ハント症候群 (Tolosa-Hunt syndrome) における痛みの起源を考えるうえで重要な臨床知見である。

しかし、Olesen らのグループは、これらの実験は限局した小さな領域の短時間刺激による疼痛誘発実験であり、関連痛の研究には適しているが、片頭痛の研究には不十分であると述べている¹⁾。つまり、痛みの強度は刺激強度と刺激時間により影響を受けることから、片頭痛などの持続性疼痛疾患では、侵害刺激の空間的・時間的加算を考慮して評価する必要がある。太い脳動脈と脳表の細い軟膜動脈の両者を神経支配している三叉神経は、侵害刺激の空間的加算をもたらすに十分な解剖学的基盤を提供している¹⁾。古典的な Ray と Wolff の実験では太い動脈の重要性が強調されてきたが、びまん性持続性の弱刺激による軟膜あるいは硬膜の侵害受容器の活性化が、片頭痛の頭痛発作発現に重要な役割を果たしている可能性がないわけではないと Olesen らは述べている¹⁾。

頭蓋内外の感覚神経支配

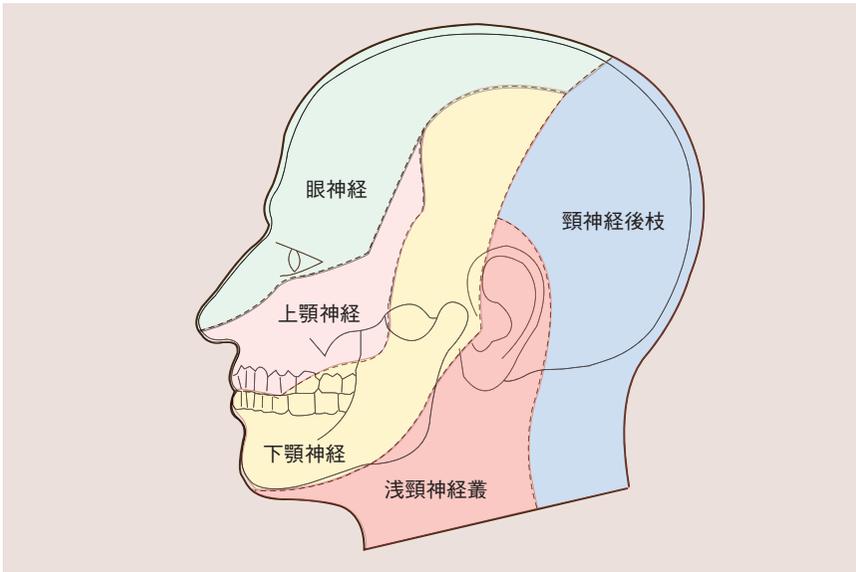
顔面および頭頸部皮膚の感覚神経支配は明確に区分されている(4)。顔面は三叉神経第1枝(眼神経)、第2枝(上顎神経)および第3枝(下顎神経)

Key words

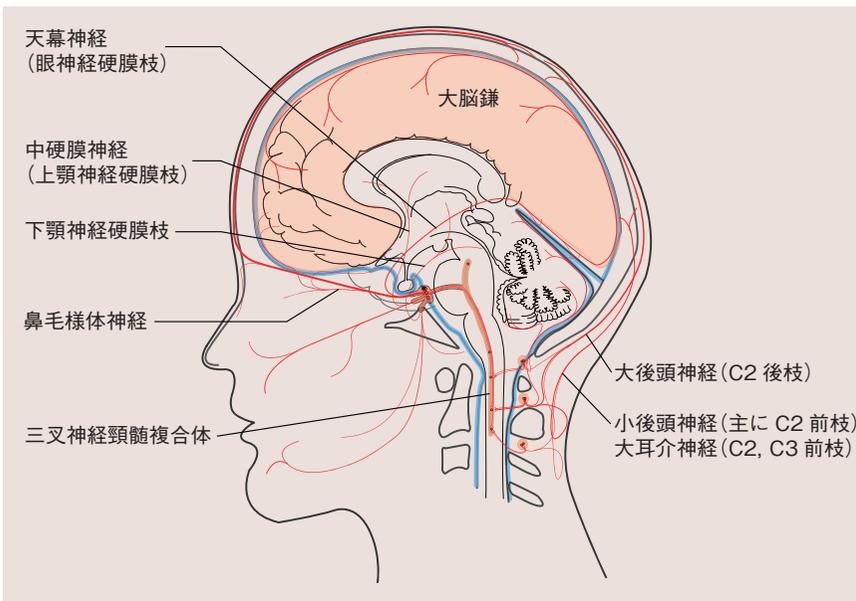
トロサ・ハント症候群

本症候群は、海綿静脈洞部の非特異的な炎症性肉芽腫によって生じる一側眼窩周囲の激しい疼痛と同側の眼球運動障害を特徴とする疾患である。

4 顔面の感覚支配



5 頭蓋内構造物の感覚神経支配



の神経支配を受けているが、後頭および後頸部は、大後頭神経（主に C2 頸神経後枝）、小後頭神経（主に C2 頸神経前枝）および大耳介神経（C2, C3 頸神経前枝）の神経支配を受けている。

一方、硬膜や頭蓋内血管など疼痛感受性のある頭蓋内組織は、三叉神経（主に眼神経）と上位頸神経（C1, C2）の感覚神経支配を同側性に受けている（5）。小脳テントの上面、大脳鎌の後方、矢状静脈洞、横静脈洞および直静脈洞を広範囲に神経支配している天幕神経（テント枝）（tentorial nerve of Arnold）は、眼神経の硬膜枝であり、上眼窩裂に入る手前の眼神経から直接分岐し反転し

* 2
本巻 V. 「群発頭痛の発症機序」(p.189-190) も参照

* 3
本巻 III. 「片頭痛と神経伝達物質」(p.89, 87) 参照

Key words

CGRP

カルシトニン遺伝子関連ペプチド、37 個のアミノ酸から成る神経ペプチドであり、末梢神経および中枢神経に存在している。CGRP は三叉神経に豊富に存在しており、血管周囲神経終末から放出されると脳血管を拡張させる。CGRP は三叉神経節および脳幹内でも作用し、侵害受容伝達を促進させると考えられている。

ていると古くは記載されている。しかし、眼神経からの直接分枝ではなく、自律神経線維と三叉神経線維が混在している海綿静脈洞神経叢から起始しているともいわれている¹¹⁾。また、眼神経は、海綿静脈洞*2 通過中に動眼神経、滑車神経、外転神経に細い感覚枝を送っており、これらの神経の侵害刺激も中枢に伝えている。眼神経は、上眼窩裂通過後、眼神経前硬膜枝（鼻毛様体神経と同義）を分岐し、前および後篩骨神経を介して前頭蓋窩と大脳鎌の前半部を神経支配している。中頭蓋窩前部と錐体稜の硬膜は上顎神経の中硬膜枝（middle meningeal nerve）、前および中頭蓋窩と頭蓋外側部の硬膜は下顎神経の硬膜枝（nervus spinosus of Luschka）が神経支配している（5）¹¹⁾。

侵害受容線維と神経伝達物質

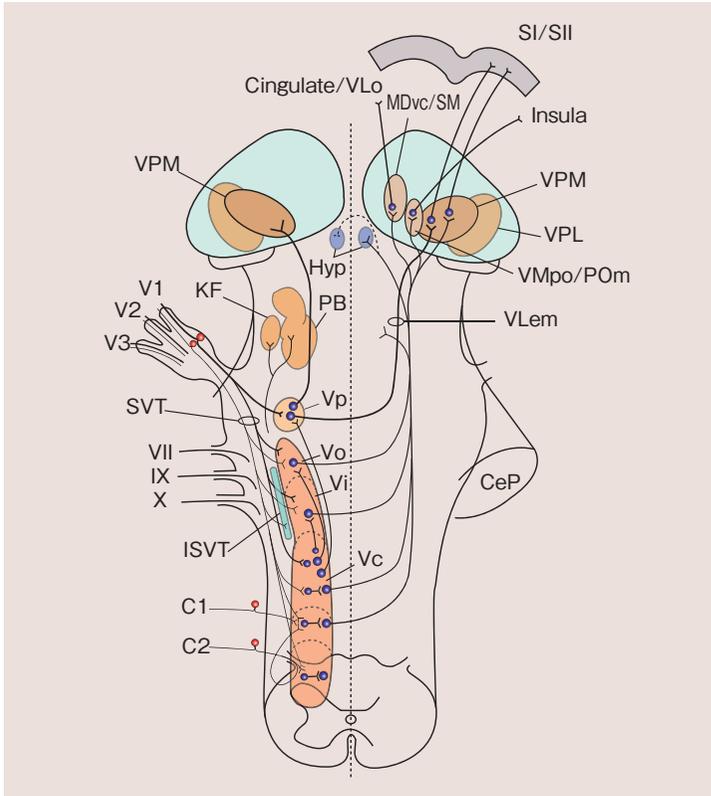
温痛覚などの侵害刺激は、小径線維である無髄 C 線維と A δ 線維（有髄線維の中では最も細い線維）を介して脳幹に伝えられている（触覚や圧覚は大径有髄 A β 線維を介している）。侵害受容器（nociceptor）はこれらの侵害受容線維の自由神経終末であり、機械的・化学的・熱刺激などの侵害刺激がここで電気信号に変換されている。一次侵害受容ニューロンは後根神経節あるいは三叉神経節に細胞体をもつ小さい偽単極細胞であり、C 線維はサブスタンス P（substance P：SP）*3、calcitonin gene-related peptide（CGRP）、グルタミン酸*3 を介して、A δ 線維はグルタミン酸を介して中枢に侵害刺激を伝えている。

頭蓋内の疼痛感受性部位の脳血管周囲には小径線維が密に分布している。しかし、これらの小径線維のすべてが侵害受容線維ではない。頭蓋内の主幹動脈や脳軟膜動脈は自律神経支配を受けており、ニューロペプチド Y（neuropeptide Y：NPY）陽性線維は同側の上顎神経節起源の交感神経線維であり、血管作用性腸管ペプチド（vasoactive intestinal polypeptide：VIP）陽性線維は同側の翼口蓋神経節および耳神経節起源の副交感神経線維である。これらの自律神経線維は片頭痛や群発頭痛の病態に深く関わっている¹⁴⁾。一方、脳血管周囲からの侵害刺激を伝えている感覚神経は、SP、ニューロキニン A（neurokinin A：NKA）、CGRP およびグルタミン酸を含有している三叉神経節起源の神経線維である。これらの神経ペプチド含有線維は、ウィリス動脈輪の近位部と椎骨脳底動脈系の主幹動脈には豊富に分布しているが、遠位部の末梢の動脈には密には分布していない。三叉神経節を電気刺激すると、種々の神経伝達物質が中枢および末梢の神経終末から放出される。中枢ではグルタミン酸はイオン型グルタミン酸受容体を介する即時型伝達として、SP、NKA および CGRP は細胞内の化学的制御機構を介する遅発型伝達として侵害受容伝達に関与している。また、後述するように、末梢の三叉神経末端から血管周囲に放出された神経伝達物質は、片頭痛の病態に関与している。

三叉神経頸髄複合体とその中枢経路

三叉神経からの侵害刺激は、延髄から C2 レベルまで分布している三叉神

6 侵害受容刺激に関連する三叉神経中枢路



CeP: 小脳脚, Hyp: 視床下部, ISVT: 三叉神経脊髄路間質核, KF: Kölliker-Fuse 核, PB: 橋結合傍腕核, SI: 第1体性感覚皮質, SII: 第2体性感覚皮質, SVT: 三叉神経脊髄路, Vc: 尾側亜核, Vi: 中間亜核, VLem: 三叉神経毛帯, Vo: 吻側亜核, Vp: 三叉神経主知覚核, VPL: 後外側腹側核, VPM: 後内側腹側核.
(Messlinger K, et al. The Headaches, 3rd ed, 2006¹⁵⁾ より)

経脊髄路核の二次侵害受容ニューロンに伝えられている。一方、後頭蓋窩と後頭部からの侵害刺激は、後根神経節に起源を有する上位頸神経（主にC2）によって頸髄後角に伝えられている。C1およびC2レベルでは両神経からの侵害刺激が入力・収束している¹⁵⁾。二次侵害受容ニューロンからの神経線維は対側の三叉神経視床路を上行し、視床の後内側腹側核（VPM）の三次侵害受容ニューロンに投射している。その後、侵害情報は頭頂葉皮質の一次感覚野に伝えられている。また、侵害情報は、二次侵害受容ニューロンから直接あるいは間接的に視床下部、前部帯状回および島皮質に伝えられている（6）*4。

三叉神経脊髄路核は、三叉神経頸髄複合体（trigemino-cervical complex）とも呼ばれており³⁾、吻側亜核、中間亜核および尾側亜核の3つに分けられている（6）。三叉神経脊髄路核の吻側端は三叉神経主知覚核に続いており、尾側端は頸髄後角に続いている。尾側亜核は、解剖学的、生理学的に脊髄後角に類似していることから延髄の後角とも呼ばれている。三叉神経由来の大径有髄線維は主に三叉神経主知覚核に投射し触覚を伝えているが、小径線維は主に尾側亜核に投射し侵害刺激を伝えている（6）。尾側亜核は、三叉神経系の侵害刺激を対側のVPMに中継するだけでなく、上位頸神経からの侵害刺激も同部に収束していることから、頭頸部領域全域の侵害刺激を中継す

* 4
本巻 I. 「頭痛の脳機能画像」(p.29) も参照