



## 第2章 頭痛医療システム

## プライマリーケアと病診連携

## 要旨

かかりつけ医や専門医に数多くの頭痛患者が受診するとともに、その中に症候性頭痛も隠れている場合もあるため、プライマリーケアにおいて頭痛は重要な疾患である。頭痛の病診連携により慢性頭痛患者、かかりつけ医、専門医の3者それぞれに多くのメリットが生まれる。病診連携による地域の医療資源を活用した地域完結型の頭痛診療態勢を構築し、慢性頭痛患者の日常生活のQOLを上げることを目指すgoal-orientedの診療を行うことが重要である。

## はじめに

プライマリーケアにおいて頭痛は極めて重要な疾患であり、症候性頭痛（二次性頭痛）と慢性頭痛（一次性頭痛）の鑑別、さらに慢性頭痛では片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛の鑑別が必要である。頭痛診療では初期対応が悪いと転帰不良となることもあるため、くも膜下出血や髄膜炎などの症候性頭痛の鑑別に重きが置かれている<sup>1)2)</sup>。症候性頭痛に関してはかかりつけ医と専門医（脳神経外科や神経内科）との病診連携は、脳卒中診療の一環としてほぼ確立されていると考えられる。一方、外来で最も多い緊張型頭痛や片頭痛などの慢性頭痛に関する病診連携の構築は遅れている。我が国でも片頭痛治療薬であるトリプタン系薬剤が2000年以降に数種類発売され、また日本神経学会より「慢性頭痛治療ガイドライン2002」<sup>3)</sup>が示され、頭痛の治療が大きく変わってきている。頭痛のプライマリーケアと病診連携について脳卒中<sup>4)7)</sup>と対比して述べる。

## ● キーワード

頭痛  
病診連携  
プライマリーケア  
かかりつけ医  
専門医

## 神経内科診療と病診連携

### 1. 急性期病院神経内科

現在、急性期病院では、急性期入院加算取得のために、① 紹介率の向上（紹介+救急車：30%以上）、② 在院日数の短縮（17日未満）、さらに急性期入院特定加算取得のためには、③ 外来患者の抑制（病床数の1.5倍未満）を行わねばならない<sup>47)</sup>。さらに、① 病診連携の推進、② 救急医療の推進（救急部・救急病棟・ICU・救急疾患診療科の充実）、③ 高度先進医療（攻撃陣の存在）が必要である。これらは、在院日数短縮による病床稼働率低下への対応策ともなる。

急性期病院の神経内科の診療範囲としては、① 頭痛・めまい・しびれなどの外来診療、② 脳卒中・脳炎・髄膜炎・痙攣・意識障害などの救急神経疾患の診療、③ 神経難病の診療、④ 痴呆の診療、⑤ 神経疾患のリハビリテーション（以下、リハ）、などと非常に幅広い。脳神経外科と神経内科がチーム医療を行って紹介患者や救急車を24時間断らずに受け入れ、急性期病院の専門医としての高度先進医療を行うためには、かかりつけ医やリハ専門病院との病診連携に基づく地域完結型の診療態勢構築が必要である。

### 2. かかりつけ医と専門医

医療の高度・専門化あるいは機能分化が進む中で、① 良質かつ適切な医療の提供、② 患者・家族と医療者の満足度向上、③ 地域の医療資源の有効活用、④ 診療報酬などの面から、かかりつけ医と急性期病院（あるいは専門病院）との病診連携がますます必要となっている。主治医権・責任の移動を伴う紹介を“refer（転医）”，伴わないで特定の課題につき解決・対応してもらう紹介を“consultation（紹介）”と呼ぶなどして紹介目的を明確化して医師間・医師患者間の信頼関係づくりに適切に配慮すべきである<sup>48)</sup>。慢性頭痛は“consultation”となる場合がほとんどである。

元来、主治医はかかりつけ医であり、専門医は主治医を介して、自らの専門的知識・技能・見識を患者のために使い、したがって、患者の生活・人生に責任を負う必要性はなく、主治医から指定のあった課題に対してのみ責任を負えばよい<sup>49)</sup>。

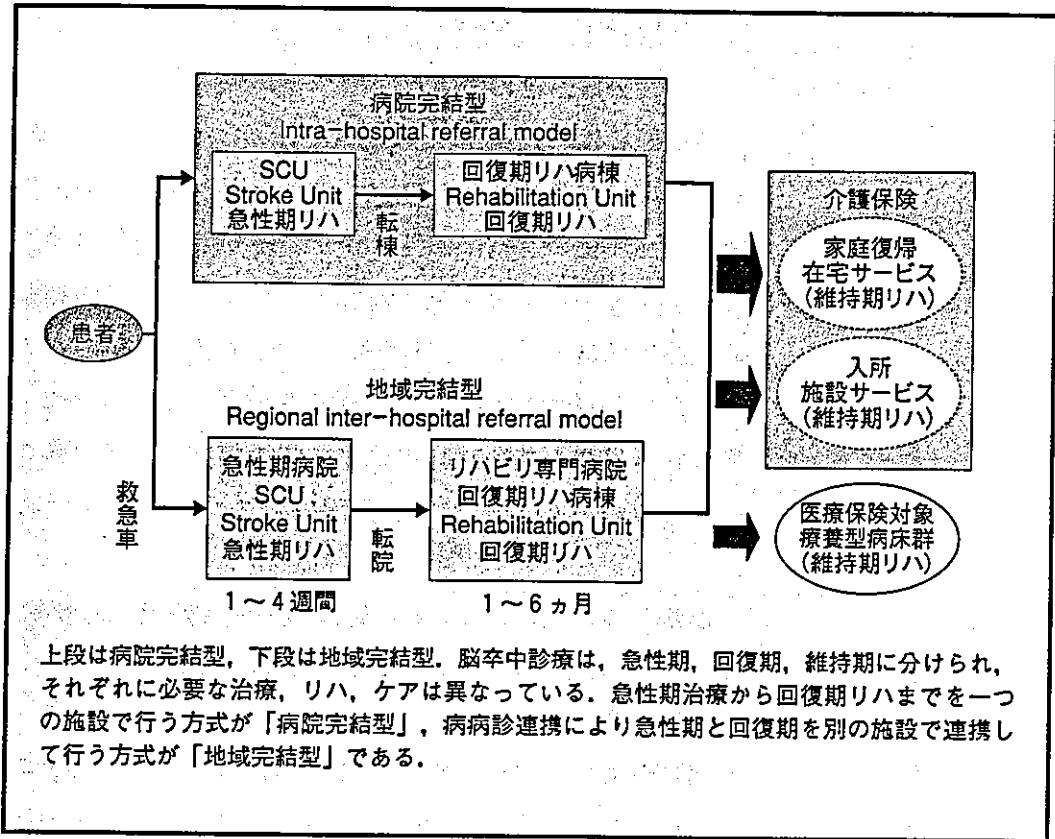
日本医師会は、患者が「かかりつけ医」を選ぶときに医師に求める

役割と機能として、① 近くにいること、② 十分に説明してくれること、③ どんな病気にも対応してくれること、④ いつでも診てくれること、⑤ 必要な時にふさわしい医師を紹介してくれること（振り分け機能）の5点を挙げている<sup>9)</sup>。住民の望むかかりつけ医とは、「病気や治療について良く説明し、どんな病気でも診てくれて、自分の手におえないときはふさわしい専門医を紹介してくれる近くの医者」であり、また「病状が悪化した場合に適切な病院を紹介してくれる、気軽に専門医を紹介してくれる、24時間対応してくれる」ということも求められている<sup>10)</sup>。「24時間の対応」とは「24時間の安心」を提供してくれることであり、必ずしも24時間診察をしてくれることを指しているのではない。診察や電話相談ができない場合に備え、連携している医師、病院、訪問看護師などが明示されていればよいのである。

### 3. 脳卒中の病診連携

症候性頭痛の多くは、脳卒中などの救急神経疾患を診療している急性期病院で診療されることが多い。脳卒中診療は、脳神経外科と神経内科がチームを組み、迅速で的確な診断と治療方針を決定しなければならず、専門医の実力が発揮できる疾患である。しかし、昨今の医療情勢の中では、専門医が24時間自己犠牲のもとに献身的に診療を行っても診療報酬の面で十分満足できうる状況ではなくなっており、診療報酬を考慮した診療態勢構築を行わなければならない。脳卒中診療はリハの観点から、① 急性期、② 回復期、③ 維持期の三つの病期に分けられ、① 普段の健康管理（1次予防）と再発予防（2次予防）を行うかかりつけ医（主治医）、② 超急性期や急性期の迅速な診断（症候、CT・MRI・超音波検査、血管造影など）と適切な治療（早期離床・早期リハ、感染対策・栄養管理、薬物・外科・血管内治療など）を行う急性期病院、③ 回復期リハを行うリハ専門病院、④ 維持期のリハ・ケアを行う療養型病院や老人保健施設などの4つのチームが必要である<sup>11)</sup>（図1）。病期に応じて患者は病棟あるいは施設を移動し、治療/ケア担当者が変わっていく。この際、いかに継ぎ目のない医療（シームレスケア）を実現できるかが重要な課題である。そのためには、急性期チーム、回復期チーム、維持期チームの間の連携が必要である。施設内あるいは地域における各チーム間の交流を行い、評価スケールを共通化し、互いの診療指針の理解を図らなければならない。

図1 脳卒中患者の流れ



治療の効率化のためには施設間の機能分化は必要であると思われるが，患者の全体像を見失わないようにするために，今後施設間の診療情報の共有と診療指針の共通化が必要である。

熊本市内で脳神経外科と神経内科が協力して脳卒中急性期医療を行っているのは熊本大学医学部附属病院を除くと済生会熊本病院，国立熊本病院，熊本赤十字病院，熊本市立熊本市民病院の4病院で，年間1,300例以上の虚血性脳血管障害を診療している（出血性脳血管障害は脳神経外科が担当）。熊本市（人口66万人）とその周辺を含む人口100万人が診療圏となっている。なお，4施設で熊本市内の全救急車の62%（2002年）を受け入れている。少ない神経内科で数多くの救急神経疾患の診療ができるのは，リハ専門病院との連携による地域完結型の脳卒中診療態勢構築のお陰である。多くの脳梗塞症例は，発症から2～3週で自宅退院か，リハ専門病院へと転院している。その場合，電話予約から1週間以内に多くの症例は転院となっている。

## 慢性頭痛の診療

### 1. 慢性頭痛診療の問題点

我が国では、15歳以上の成人で片頭痛840万人、緊張型頭痛2,200万人、群発頭痛10万人の約3,000万人が慢性頭痛を持っていると言われ、高血圧の有病率に匹敵する。多くの頭痛患者が、どこを受診してよいか分からず市販薬で済ませており、一方で鎮痛薬の服用量あるいは服用回数が増える、効かなくなってきたといった不安感を持っている。また適切な治療がなされておらず、多くの病院・医院を何度も受診する患者も多い。専門医のいる大病院に行けば待ち時間が長いいため、働き盛りの若年者では時間的ロスも大きく継続的通院は困難である。

かかりつけ医は、①大病院志向や受診抑制で患者減、②症候性頭痛が心配、③慢性頭痛の的確な診断が困難な場合がある、④新薬は使いにくい、といった問題を抱えている。

地域の頭痛診療の核になっているのは、脳卒中などの救急神経疾患を診療している急性期病院の神経内科医や脳神経外科医である。このように専門医のいる急性期病院（専門病院）は、救急患者や紹介患者を24時間断らずに受け入れ診療している。また、外来では患者が集中し、外来の待ち時間が長く外来機能が麻痺している。さらに、2004年度から研修医のスーパーローテーションが開始され、専門領域では人手不足とならざるをえない状況である。頭痛診療における専門医の役割として、①症候性頭痛の鑑別、②慢性頭痛（片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛）の正確な診断と治療方針決定を行わなければならない。しかし、頭痛の治療においては十分な治療効果を上げられず、苦慮する場合も多い。表1に頭痛治療失敗の理由を示す<sup>11)</sup>。診療報酬面からも外来患者抑制を行い、外来診療から病棟診療へシフトしなければならないようになっている。しかし、紹介患者や新患患者の増加は必要である。

### 2. 熊本市立熊本市民病院の外来での現況<sup>12)</sup>

2003年6月の1ヵ月間の神経内科外来の計11回（2回休診：脳卒中診療科が代診）における外来診療について検討した。なお対象症例は、通常の外来を受診したもので、救急外来受診者・入院患者の紹介

表1 頭痛治療失敗の理由（文献<sup>13</sup>より引用）

1. 診断が不完全ないしは不正確	・最終投与量が不適切
・症候性頭痛の見落とし	・治療期間が不適切
・機能性頭痛の誤診	・他の治療法の併用が必要
・頭痛の種類, 数が不明瞭	・吸収不良
2. 重大な増悪因子の見落とし	・コンプライアンス不良
・急性頭痛治療薬やカフェインの過剰服用	4. 非薬物治療が不適切
・ホルモン	・物理的医療
・食事やライフスタイル	・認知行動療法
・心理社会的要因	5. その他の要因
・そのほかの薬剤	・非現実的な期待
3. 薬物治療が不適切	・共存症
・薬剤が無効	・入院治療が必要
・初期投与量が過剰	

を除いた。外来における頭痛患者の新患数をトータルオーダリングのコンピュータ端末で、病名記入欄に記載してある主病名として拾い上げた。緊張型頭痛と片頭痛の両者を持っている症例も多いが、今回受診の契機となった頭痛（主病名）を診断名とした。11日間の外来総数は445例で、1日あたり平均41例であった。予約による再診患者は216例（20例/日）で、再来の外来患者抑制にある程度成功している。これは急性期病院の診療の中心は病棟診療であり、外来診療は新患、特に紹介患者に比重を移さなければならず、聖域なき逆紹介で外来患者を減らす努力を続けているためである。予約外での再診は56例（5例/日）であった。新患は173例（16例/日）で、うち紹介患者は58例（5例/日）であった（紹介率34%）。神経内科・脳卒中診療科の定床は22床であり、外来総数を病床数の1.5倍未満内に押さえることはできていない。これは他の地域と同様に熊本地区でも神経内科医が少なく、神経内科医の役割が高いため新患が多いからである。

頭痛患者は、70例（6例/日）で、新患の40%を占めており、非常に重要な疾患であることが分かる。その中で紹介は15例（21%）で頭痛患者の紹介率は低く、専門医を直接受信しており、病診連携が進んでいないことが分かる。頭痛の母集団が多いこともその一因であろう。

頭痛の新患の内訳としては、緊張型頭痛 61 例、片頭痛 4 例、群発頭痛 1 例、その他 4 例で、片頭痛の新患が少ない。この 70 名の頭痛患者の転帰としては、紹介患者 15 例中 14 例は問題点を解決して紹介医へ逆紹介となり、1 例は症候性頭痛で脳外科において手術となった。非紹介患者 55 例中 10 例は他院へ紹介（逆紹介）し、他院受診中の 3 例は紹介状なしでかかりつけ医へ戻ってもらった（診療情報提供書を希望せず）。13 例は当院のほかの科に定期的に受診中であり、その科でフォローアップすることになった。残りの 29 例は、1～数回の受診で終診となった。頭痛の逆紹介率は 24 例 / 15 例（160%）であった。

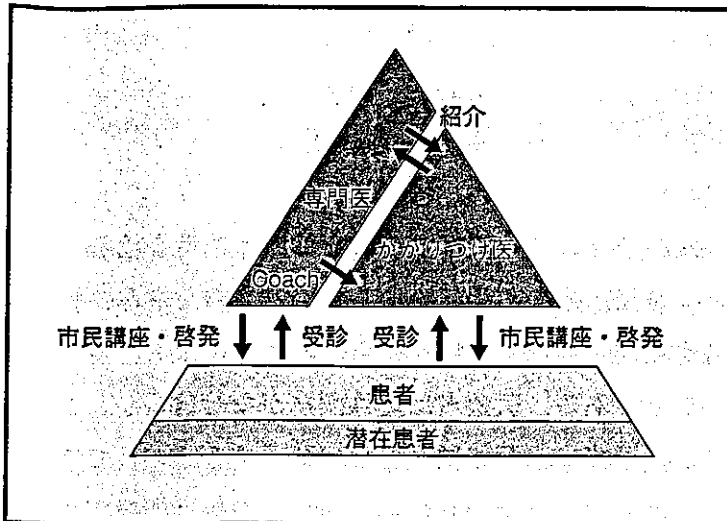
### 3. 頭痛治療推進ネットワーク熊本

熊本では脳卒中を中心とする救急神経疾患の病診連携は、ほぼ確立されている。しかし、慢性頭痛は患者数が多く、市販薬のみの治療など十分な診断・治療がなされていない。2001 年より脳神経外科、神経内科、精神科、救急部、麻酔科、総合診療部、発達小児科の世話人のもとに熊本頭痛研究会が年 1 回開催されている。また 2001 年から年 1 回、頭痛の市民公開講座も開催してきた。さらに、各地域の医師会講演会や薬局薬剤師向け講演会などで頭痛の講演を行ってきた。2003 年に専門医（脳神経外科医・神経内科医）とかかりつけ医の病診連携で頭痛診療の充実を図るために熊本県全体をエリアとする「頭痛治療推進ネットワーク熊本」を設立した。その設立目的は、① 頭痛の診療について最新の知識を習得する、② 各地域で脳神経外科医と神経内科医が中心となり頭痛治療の推進、地域のスペシャリストの研鑽、③ 地域スペシャリストを中心とした地域勉強会などの開催、かかりつけ医の頭痛診療の充実を図る、特に慢性頭痛（片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛）診療の標準化、④ 熊本県での病診連携による頭痛治療の確立、⑤ 慢性頭痛治療ガイドラインの普及などである。

熊本県の 10 の 2 次医療圏ごとに病診連携の核となる脳神経外科医 15 名、神経内科医 18 名が選定された。しかし、専門医の偏在があり、核となる神経内科医がいない地域が 3 箇所、脳神経外科医がいない地域が 1 箇所あり、その地域には他の地域からサポートドクターを配置した。2 次医療圏ごとに講演会（主に医師会講演会）を行っている。また数人単位のスモールグループ向けの勉強会も幾つか実施された。



図2 頭痛の病診連携



このスモールグループの勉強会には、かかりつけ医である神経内科医や脳神経外科医に行ってもらい、頭痛専門医の立場からと、同じかかりつけ医としての立場からの両面によるディスカッションなど、柔軟な意見交換の場となっている。慢性頭痛は、診療所と診療所の病診連携が可能である。

地域の核となる専門医のレベルアップも必要であり、そのた

めに年1回、専門医向けの勉強会（coach to coach）を開催することにした。さらに、各メンバーが各地の講演会で使用可能なスライドの提供、外來說明用の患者さん向けパンフレットの案文の提供も行った。

#### 4. 頭痛の病診連携の必要性

頭痛の病診連携ネットワークを構築することで、頭痛診療の問題点を解決し、慢性頭痛患者、かかりつけ医、専門医の3者の満足度を高めることができる（図2、病診連携による triple-win）。すなわち、慢性頭痛患者にとっては、かかりつけ医と専門医の2人から診てもらえるので満足度と安心感が向上する。さらに、自宅や勤務先の近くのかかりつけ医での診療が受けられるので継続受診が可能で大変便利である。かかりつけ医にとっては、必要時に専門医の指示が仰げるとともに、患者増にもつながる。専門医にとっては外来患者を抑制できるとともに、かかりつけ医の患者は患者予備軍となり、紹介率の向上、新患増につながる。かかりつけ医から専門医へ紹介し、専門医による診断・治療方針の決定がなされれば、それはかかりつけ医にとって“錦の御旗”となる。専門医がかかりつけ医へ“聖域なき逆紹介”を行えば、膨大な患者をかかりつけ医にフォローしてもらうことができ、外来患者の抑制が可能となる。すなわち、かかりつけ医は神経内科と脳神経外科の強力な“サポーター”であると考えられる。脳卒中の病診連携は、4つのチームが必要だが、頭痛の病診連携は、かかりつけ医と専門医の2者で成り立ち、比較的構築しやすい。地域全体で慢性

頭痛を診断・治療できる“地域完結型の頭痛診療態勢”を構築しなければならない。

## 慢性頭痛の治療

### 1. 生活習慣の修正

医療従事者は慢性頭痛に関しては、正確な診断と的確な治療（方針の決定）を行い、頭痛治療のお手伝いをしているものである。慢性頭痛の治療で一番重要なことは、頭痛を来さないように患者自身が生活習慣を修正することである。医療者は慢性頭痛がなぜ起るか、どうしたら軽減できるか、頭痛は自分で治すもの（軽くするもの）であることを十分患者に説明しなければならない。すなわち慢性頭痛では、頭痛の誘因となる ① 心理的ストレス（緊張、不安、いらいら、うつ）、② 身体的ストレス（姿勢、頸椎病変、運動不足、肩凝り）、③ 物理的ストレス（季節、天気、温度、湿度）、④ その他の誘因（食事など）を軽減しなければならない。一方、脳卒中では、危険因子となる ① 高血圧、② 糖尿病、③ 心疾患（心房細動など）、④ 高脂血症、⑤ 肥満、⑥ 喫煙、⑦ 多量飲酒、⑧ 身体不活動、⑨ 栄養（果物・野菜不足）、⑩ 薬物乱用（覚醒剤、麻薬）に対する対策が必要である。このような生活習慣の修正に対する指導はかかりつけ医が日頃から行うのが望ましい。

### 2. 受診促進

慢性頭痛患者は、① どこを受診したら良いか分からない、② 薬局で薬を買った方が病院受診より便利で楽、③ 病院を受診するメリットがない（十分な説明、診断・治療がなされていない）などの理由から病院を受診しないことが多い。

慢性頭痛患者が専門医への受診を推進する方策として、① 病診連携の推進（かかりつけ医からの紹介）、② 頭痛の市民公開講座、マスコミによる啓発活動、③ 薬局薬剤師向けの頭痛の講義などがある。特に薬局薬剤師向け講義で、市販薬の飲み過ぎによる「薬剤誘発性頭痛」について知ってもらう意義は大きい。薬局で市販の鎮痛薬を買う際に、鎮痛薬の量が増えたり、効かなくなったりした場合に患者が相談する重要な相手が薬剤師であり、今後の慢性頭痛診療で大きな役割の担うものと考えられる。

### 3. Goal-orientedの頭痛診療

急性期疾患は、治癒を目指すために problem-oriented の診療となる。一方、慢性疾患では治癒は望めないため、在宅、職場復帰などといった goal-oriented の診療となる。慢性頭痛は、慢性疾患的特性を持っており、日常生活の QOL の向上を目指す goal-oriented の診療が必要である。片頭痛や群発頭痛は急性疾患の側面も併せ持っている。慢性頭痛診療では、生活習慣の修正について十分説明すること、頓挫療法と予防療法を頭痛患者に十分理解してもらい医療者は適切な治療を提供すること、難治の頭痛の場合、症候性頭痛の鑑別、心療内科や精神科との連携、薬剤誘発性頭痛の入院加療など、多面的な戦術が必要である。

障害を持つ人々や高齢者が、住みなれた所で、そこに住む人々と共に、一生安全にいきいきとした生活が送れるよう、医療・保健・福祉および生活にかかわるあらゆる人々がリハの立場から行う活動のすべてを地域リハと言われている。頭痛診療も脳卒中における地域リハと同じように地域全体での取り組みが必要である。すなわち、病診連携により地域の医療資源を活用して慢性頭痛患者が住み慣れたところで安心して暮らせるように医療者がお手伝いできる態勢構築が必要である。

### 4. 症候性頭痛

数多くの頭痛患者の中に症候性頭痛（二次性頭痛）が隠れている場合がある。症候性頭痛を疑うポイントとしては、① 突然起る激しい頭痛、② いつもの頭痛とは違う頭痛（頻度、重症度）・重篤感のある頭痛、③ 発熱・嘔吐を伴う頭痛、④ 意識障害を伴う頭痛、⑤ 言語障害・運動麻痺などの神経局所症候を伴う頭痛、⑥ 複視・視力障害を伴う頭痛、⑦ 悪性腫瘍・膠原病などの基礎疾患を持っている頭痛などが挙げられる。症候性頭痛を疑った場合、X線 CT、MRI・MRA、脳血管造影、髄液検査を至急行わなければならない。頭痛のプライマリーケアの最前線にいるかかりつけ医と専門医との 24 時間対応できる病診連携が必要となる。

## おわりに

片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛の治療には多くの選択肢があり、それを適切に選択すれば慢性頭痛で長年困っている患者を救うことができる。日常生活が阻害されるため治療がうまくいけば社会的損失を大きく減らすことができる。従来の鎮痛薬のみによる治療では「鎮痛薬→再発→鎮痛薬依存→頭痛増悪→慢性化（薬剤誘発性頭痛，慢性連日性頭痛）」という悪循環を来すので鎮痛薬に依存しない治療戦略を立てることが肝要であり，かかりつけ医と専門医の病診連携のさらなる推進が望まれる。地域の医療資源を活用して慢性頭痛患者が住み慣れたところで安心して暮らせるような病診連携による地域完結型の頭痛診療態勢を構築し，日常生活の QOL を上げることを目指す goal-oriented の診療を行うことが重要である。

橋本洋一郎・井 重博・内野 誠

## 文 献

- 1) 粕谷潤二, 他: 激しい頭痛. *medicina* (増刊号) 35: 148-150, 1998.
- 2) 橋本洋一郎, 他: 頭部 X 線 CT をキャンセルした頭痛患者. *治療* 78: 1809-1812, 1996.
- 3) 日本神経学会: 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 42: 323-362, 2002.
- 4) 橋本洋一郎, 他: 脳卒中の診療体制 - 地域完結型 -. *脳卒中* 23: 364-369, 2001.
- 5) 橋本洋一郎, 他: 脳卒中における地域完結型リハビリテーション. *リハ医* 39: 416-427, 2002.
- 6) 平野照之, 他: 地域完結型脳卒中診療態勢 - 熊本市神経内科関連 3 施設の虚血性脳血管障害診療状況 -. *脳卒中* 24: 201-207, 2002.
- 7) 橋本洋一郎, 他: 急性期病院から回復期リハビリ病棟への期待と注文. 回復期リハビリテーション病棟 新しいシステムと運営のしかた, 日本リハビリテーション病院・施設協会, (全国回復期リハビリテーション病棟連絡協議会 編集), p114-123. 三輪書店, 東京, 2003.
- 8) 信友浩一: 医療経済の視点. 内科臨床研修指導マニュアル (社団法人日本内科学会認定内科専門医会 編集), p239-243. 日本内科学会, 2001.
- 9) 日本医師会: あなたの健康を守るために. 国民健康読本. *日医師会誌* 127 (3): 28-31 (付録), 2002.
- 10) 田坂佳千: 地域医療・在宅医療. 内科臨床研修指導マニュアル (社団法人日本内科学会認定内科専門医会 編集), p128-138. 日本内科学会, 2001.
- 11) LiptonRB, et al: Why headache treatment fails. *Neurology* 60: 1064-1070, 2003.
- 12) 橋本洋一郎, 他: プライマリー・ケアと頭痛医療と病診連携. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究班 平成 15 年度報告書 (印刷中)



## 第4章

## 片頭痛

## セロトニンの役割

## 要旨

片頭痛の病態には、以前よりセロトニンが関与していることが推測されてきた。ヒトにおいて片頭痛の発作間欠期において血漿中セロトニン濃度が低値であることが示され、また発作時には大量のセロトニン代謝産物の排泄が認められ、血小板中のセロトニン量が減少することも明らかになっている。近年、セロトニン受容体の検討が発展してセロトニンが実際いかなる部位で片頭痛の発症または病態に関与するかが明らかになってきた。また、選択的なセロトニン受容体作動性薬剤が、従来の薬剤と比べて著効を呈することが明らかとなっている。セロトニンは、脳血管および末梢・中枢神経系において、片頭痛の発症機序に強く関与している。

## はじめに

片頭痛は、日常でよく遭遇する疾患であるにもかかわらず、その本態は長らく不明なままであった。その理由として、致命的となる疾患でないがゆえに病理学的な検討が不可能であったこと、対症的に鎮痛薬を使用することで軽快する例も多く、独立した疾患としての位置付けと診断が曖昧であったことなどが考えられる。最近、生化学的あるいは分子生物学的な手法の進歩により、片頭痛は特徴ある疾患群であることが明らかにされ、病態生理の解明が進められている<sup>1)</sup>。そこで本稿では、従来より片頭痛の病態への関連が推測されていたセロトニンが神経系・血管においていかなる関与を有するかについて、概説する。

## ●キーワード

片頭痛  
セロトニン  
セロトニン受容体  
血管説  
三叉神経血管説  
スマトリブタン

## セロトニンの生理化学

セロトニン (5-HT) は、比較的以前より知られている物質であり、ヒト体内に広く分布する<sup>2)</sup>。5-HT は、消化管の粘膜におよそ 90% 程度が存在し、ほかに脳、松果体、血管、血液中などに存在することが知られている。血液中では少なくとも 90% が血小板内に存在する。しかし、血小板内の 5-HT は血小板内に合成酵素 (tryptophan hydroxylase) が存在しないことより、他組織で合成された後、血漿より取り込まれて dense granules として安定した状態で存在する。定常状態では、血小板中の 5-HT はほとんど代謝されず、他部位への作用も発現しない。しかし、ADP, ATP などの物質により血小板凝集が起ると、5-HT は放出されて生理活性を持つ。一方、血漿中に存在する 5-HT は量は少ないが、定常的な状態でも生理学的な役割を有することが明らかである。

5-HT は、脳内では抑制性の神経伝達物質として作用する<sup>3)</sup>。5-HT は中枢神経系においては脳幹 (橋から延髄) に存在する縫線核で合成されて、広く大脳から脊髄にまで投射される神経系ネットワークを介して作用する。神経系ではさまざまな作用を有するが、感情などの精神機能のほか、脳血管の反応性、嘔吐中枢や痛みの処理系における作用など多様である。

血管系に対しては、脳血管を中心とする血管系への直接的な作用を呈するが、投与量・投与方法・作用する血管により収縮・拡張いずれの作用をも有する<sup>3)</sup>。血管に対する作用の相違は後述するように受容体の種類と分布が、部位により異なるためであることが、最近明らかになった。

## セロトニンと血管説

5-HT は、1930 年代より片頭痛との関連性が推測されていた<sup>4)</sup>。1960 年代になり生化学的定量法の進歩に伴い、より直接的な証拠が示された。すなわち、片頭痛の発作直後に、5-HT の代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) が大量に尿中排泄されることが明らかにされた<sup>5)</sup>。また、血小板の 5-HT 濃度が発作期には発作間欠期に比べて著明に減少していることが報告された<sup>6)</sup>。ま

た、5-HT それ自体の投与が片頭痛発作に対して有効であることが報告されており<sup>7)</sup>、5-HT の拮抗薬が片頭痛発作に有効なことが明らかにされて、片頭痛の病態に対して 5-HT が関与することが明らかとなった。これ以後、5-HT の血漿中濃度、血小板中濃度に関する多数の報告があるが、健常者と比べて増加・減少いずれもの報告があるうえに、明らかな差はないとするものもあり一定しない。これは、サンプルを採取する条件や血液の処理法（例えば血漿でも、platelet-rich plasma と platelet-free plasma に分かれる）、時期（発作期、発作間欠期、その他）、性別、患者の背景など 5-HT 濃度に影響を与える因子の一様化が困難なために、データが一定にならないものと推測される<sup>1)</sup>。実際、著者らの研究室の検討では、喫煙などの生活習慣・食習慣などをできるだけ一定化した条件で、午前の一定の時間に採取した血漿を用いて定量を行った。この結果、片頭痛発作間欠期の患者では、健常者に比べ有意に 5-HT は低値を示している。以上の血液のデータをまとめると、片頭痛発作間欠期には 5-HT 濃度は低値であるが、発作中にセロトニン放出（主に血小板から）が起る。この結果、血小板中の 5-HT 量は減少し、尿中の 5-HIAA 量は増加する。そして、この時の 5-HT の代謝は間欠期よりも低下していると推測される。

このような結果と 5-HT には脳血管の収縮作用があることから、片頭痛の病態仮説の一つである血管説（vascular theory）と関連づけて、発症機序における 5-HT の役割が示されることになった<sup>8)</sup>。すなわち、ストレスや食品摂取などのさまざまな外因によって血中のカテコールアミン<sup>9)</sup>や遊離脂肪酸などの物質の増加や変動が起り、血小板が活性化される。活性化された血小板から 5-HT が放出される。これに加えて、血小板中のアミンなどのセロトニン放出因子（存在を疑問視する報告もある）の関与もあり、また 5-HT それ自体も 5-HT 放出を促進するので、さらに大量の 5-HT が血中に放出される。この結果、脳血管の収縮が起る。この収縮反応により、脳血流の低下が起り、前兆としての神経症状を惹起する。しかし、5-HT の血管内における代謝と枯渇により、収縮した血管のトーンスは維持できなくなり、過剰な血管拡張反応が起り、持続的かつ拍動性の頭痛が起る<sup>1)</sup>。また、この時に 5-HT には同時に血管透過性を亢進させたり、



ヒスタミンやブラジキニンの産生を促進し、プロスタグランジン系へとさらに影響し、痛覚の modulator としての作用も推測されることから、頭痛の持続に関与する。

しかし、これだけでは説明できない事実も多く、なぜ前兆の有無があるのか、5-HT を中心とする血管作動性物質と血管との関連で説明するとき、なぜ全身血管に脳血管と同様の変化を起さないのか、などの疑問が残ったままであった。

### セロトニンと神経血管説

1980年代になり、上記の疑問に答えるべき説として神経説 (naural theory) が提唱されたが、5-HT との関連については曖昧なままで検討が行われた。

一方、三叉神経と頭蓋内血管・硬膜動脈との関連に着目し、三叉神経より放出される神経ペプチドの血管に対する作用と、引き続き起る神経側の反応についての動物実験が行われた。この結果から、次のような三叉神経血管説 (trigeminovascular theory) が、Moskowitz により提唱された<sup>9)</sup>。すなわち、何らかの刺激により硬膜や脳表の動脈に分布する三叉神経終末や軸索が刺激され、calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, neurokinin A などの神経伝達物質であり拡張性血管作動性物質でもある神経ペプチドが放出される。この結果、これらの血管の拡張が起ると同時に、血管透過性の亢進により血漿タンパクの漏出、血管周辺に存在する肥満細胞の脱顆粒が起る (神経原性炎症: neurogenic inflammation)。これにより三叉神経の軸索内では以下のような impulse の伝導が起る。刺激部位より末梢への逆行性の伝導により血管拡張や神経原性炎症はより広汎な部位で出現するようになる。一方、順行性伝導により、痛覚を中心とする感覚刺激を伝える本来の役割を果たすが、この痛覚情報は三叉神経節を經由して三叉神経核、そしてより高次の痛覚情報の処理系へと伝えられる。また、片頭痛発作時の随伴症状は、脳幹内の三叉神経より各種の神経核への投射により説明する。

以上のような説が主張されつつある過程で、一時その位置付けがやや薄くなったかに見えた 5-HT の役割が見直されるようになった。この結果として 5-HT と trigeminovascular system との関係が明ら

かにされ、5-HT の受容体の解明と治療薬創薬への展開、すなわち別稿で記されるトリプタン系薬剤開発の発端となる大きな進歩となった。さらに、5-HT 受容体の三叉神経血管系と関連した脳幹内の局在が検討された結果、脳幹より大脳への神経投射が、片頭痛の前兆を中心とする神経局在徴候と脳血管反応性変化・脳血流変化のそれぞれに関与しており、しかも互いに独立して作用するという神経血管説 (neurovascular theory) が提唱されている<sup>113)</sup>。ここで脳幹内のある種の神経核あるいはグループ (migraine generator とも言うべき細胞群) が、片頭痛の頭痛発作そのものに加え、前兆あるいは随伴症状の出現をコントロールすることになる。この投射の経路においても 5-HT 受容体の関与が指摘されておりその重要性がさらに強調されている。

### セロトニン受容体とトリプタン系薬剤

前記の三叉神経血管説が脚光を浴びるようになり、5-HT 受容体についてサブタイプとそれぞれの機能的な役割、体内分布が明らかにされてきた<sup>10)11)</sup>。5-HT 受容体はその薬理学的特性によって、5-HT<sub>1</sub> より 5-HT<sub>7</sub> まで7種類のサブタイプに分類される。また、5-HT<sub>1</sub> 受容体は作動薬・拮抗薬により、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>、5-HT<sub>1F</sub> の5つのサブタイプに分類される (表1)。脳血管では 5-HT<sub>1B</sub> と 5-HT<sub>2A</sub> とが、血管収縮に関与していることが、動物実験で知られている。これらの受容体の特性とその分布領域に注目し、Humphrey ら<sup>12)</sup> は、選択的に脳血管に作用する片頭痛治療薬として、スマトリプタンを開発した。後になって、スマトリプタンは 5-HT<sub>1B</sub> 受容体と 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に選択的に結合して作動することが明らかにされ、また 5-HT<sub>1F</sub> 受容体にも結合することが明らかにされている<sup>13)14)</sup>。これらの研究過程で、上記の片頭痛の病態生理で現象的に不明であった点が合理的に説明できるようになり、メカニズムの解明に大きく貢献した。

5-HT<sub>1B</sub> 受容体は、脳血管中膜平滑筋およびその血管内皮細胞に存在し、5-HT<sub>1D</sub> 受容体は三叉神経におよび三叉神経節に存在することが知られている。5-HT<sub>1D</sub> 受容体は、その機能面而言えば、presynaptic side に存在するシナプス前受容体であり、これを刺激するこ

表1 セロトニン受容体の薬理学的分類と機能 (文献<sup>10)</sup>より引用改変)

受容体型	亜型	機能	作動薬	拮抗薬
5-HT <sub>1</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	神経細胞過分極, 低血圧	8-OH-DPAT, buspirone, 5-CT	WAY100135 [methiothepin (非選択的)]
	5-HT <sub>1B</sub>	ニューロトランスマッター放出抑制	CP93,129, 5-CT	SDZ21009 [methiothepin (非選択的)]
	5-HT <sub>1D</sub>	ニューロトランスマッター放出抑制	スマトリプタン, L694247, 5-CT	GR127935 [metergoline, methiothepin (非選択的)]
	5-HT <sub>1E</sub>	アデニレートシクラーゼ抑制	5-HT	なし [methiothepin (弱)]
	5-HT <sub>1F</sub>	アデニレートシクラーゼ抑制	5-HT	なし [methiothepin (弱)]
	5-HT <sub>1-like</sub>	平滑筋収縮 (脳血管)	スマトリプタン, 5-CT	なし [methiothepin (非選択的)]
5-HT <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	血管収縮, 血小板凝集, 気管支収縮	$\alpha$ -methyl-5-HT, DOI	ketanserin, cinanserin, pirenperone
	5-HT <sub>2B</sub>	ラット胃底部平滑筋収縮	$\alpha$ -methyl-5-HT, DOI	SB200646 [5-HT <sub>2c</sub> にも拮抗]
	5-HT <sub>2C</sub>	ホスフォイノシチド代謝促進	$\alpha$ -methyl-5-HT, DOI	mesulergine [5-HT <sub>2A</sub> にも拮抗]
5-HT <sub>3</sub>	脱分極 (中枢・末梢ニューロン)	2-methyl-5-HT, m-chlorophenyl-biguanide	オンダンセトロン, トロピセトロン	
5-HT <sub>4</sub>	消化管でのアセチルコリン放出促進, 頸脈, 中枢神経細胞での cAMP 増加	メトクロプラミド, レンザプライド (5-HT に比較して部分的作動)	GR113808, SB204070, トロピセトロン (弱)	
5-HT <sub>5A</sub> 5-HT <sub>5B</sub>	不明	5-HT	methiosepin	
5-HT <sub>6</sub>	アデニレートシクラーゼ活性化 (中枢神経系)	5-HT	methiosepin	
5-HT <sub>7</sub>	アデニレートシクラーゼ活性化 (中枢神経系)	5-HT	methiosepin	

DOI: 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane, 8-OH-DPAT: 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin

とで神経終末に存在する血管作動性物質あるいは神経伝達物質の放出が抑制される。この 5-HT<sub>1D</sub> 受容体のみを選択的に刺激することができれば、すでに述べたような血管作動性物質の遊離に伴う神経原性炎症を抑制し、脳血管収縮の如何にかかわらず片頭痛発作が抑制できると考えられる<sup>15)</sup>。しかし、現実的には 5-HT<sub>1D</sub> 受容体のみ作用する薬剤の臨床治験では否定的な結果が出ている。これは、片頭痛発作の主体が 5-HT<sub>1D</sub> 受容体のみで形成されるものではなく、5-

HT<sub>1B</sub> 受容体を介した脳血管の収縮拡張反応,あるいは末梢(三叉神経)・中枢神経系に分布する 5-HT<sub>1D</sub> 受容体および 5-HT<sub>1F</sub> 受容体あるいは 5-HT<sub>2B</sub> 受容体が関与して一つの現象を形成しているためと思われる。実際,スマトリプタンは 5-HT<sub>1B</sub> 受容体および 5-HT<sub>1D</sub> 受容体の作動性物質であり,片頭痛発作によく奏効するが作用機序として 5-HT<sub>1F</sub> 受容体の作用を有する<sup>15)</sup>。さらに,最近スマトリプタンは末梢・中枢の trigeminovascular system を抑制するのではなく,末梢の trigeminovascular neuron とより中枢のニューロンとの間のシナプス伝達を抑制し,中枢の痛みの処理に関与して,効果を発現するという報告<sup>16)</sup>もある。また,作用部位についても当初考えられたような脳血管や三叉神経に限定したものではなく,脳幹などのより中枢における作用も考えられ,当初考えられていたような単純なものではないと考えられる。

### おわりに

以上述べてきたように,5-HT が片頭痛の病態に関与していることは疑いのないものとなっているが,いまだに不明な点も依然として多い。5-HT 系の機能低下とそれに伴う枯渇が基盤にあるのか,機能の(相対的)亢進状態があるのか,ヒトの血中と神経における 5-HT 量または濃度が平行しているのかなどははっきりしないことはいまだに多い。しかし,トリプタン系薬剤の開発は片頭痛の研究においては大きな break であった。今後さらに受容体選択性と他神経系との関連が解明され,より正確な病態が明らかになることが期待される。

濱田 潤一