

緊張型頭痛

病態と診断

緊張型頭痛は、慢性頭痛の中で最も多い型の頭痛で、片頭痛と対照的に性差はなく中高年にも多くみられる。頭を締めつけられるような頭痛が毎日のようにおこる持続性の頭痛であるが、日常生活への著しい支障はなく、体動による悪化や悪心・嘔吐がみられることも少なく、光・音過敏も少ないのが特徴である。緊張型頭痛はストレスにより惹起されるが、精神的ストレス(対人関係など)・身体的ストレス(不自然な姿勢など)いずれもが原因となる。また、緊張型頭痛には、肩こり、首筋のこり、目の疲れ、全身倦怠感、非回転性めまいなどが随伴症状としてみられることが多い。

治療方針

病歴や頭痛日記などから原因を分析し、① ストレスのコントロール、② 姿勢の是正、肩こりなどを解消するための運動の指導、③ 薬物療法を行う。精神的ストレスは原因が複雑で深淵なものも多いので、状況によっては精神神経科の介入が必要になることもある。薬物療法は抗不安作用をあわせ持つ中枢性筋弛緩薬が有効であることが多い。また、緊張型頭痛と片頭痛が同一患者に併存することはまれでなく、この場合は両者に対する治療が必要となる。

＜処方例＞下記のいずれかを用いる。

① エリスパン錠(0.25 mg) 3錠 分3 または
デパス錠(0.5 mg) 3錠 分3

これに以下のいずれかを組み合わせる。

② ミオナール錠(50 mg) 3錠 分3 または
テルネリン錠(1 mg) 3錠 分3

痛みが激しい場合には、以下の鎮痛薬を併用する(上記薬剤と組み合わせず、これら鎮痛薬単独では効果が弱いことが多い)。

③ バファリン錠(330 mg) 1回 1~2錠 頓用 または
ポンタール錠(250 mg) 1回 1~2錠 頓用

1日3回まで

(エリスパン、ミオナール、テルネリンは保険適用外)

群発頭痛

病態と診断

群発頭痛は、有病率約0.07~0.09%と稀な頭痛であるが、ある一定の期間(多くの場合1~2ヵ月間)連日しかも夜間、明け方のほぼ一定の時間におこる激しい頭痛で、そのおこり方が群発性のためにこう呼ばれている。群発期は、年に1~2回のこともあり、また数年に1度のこともある。激しい頭痛は1~2時間続きその後自然に軽快するが、主に睡眠中に発症する。片頭痛が女性に多いのと対照的に群発頭痛は20~30歳代の男性に圧倒的に多いことが特徴である(男:女=5:1)。群発期と寛解期を示すepisodic type(反復性群発頭痛)が全群発頭痛の85%を占めるが、残り15%は寛解期の認められないchronic type(慢性群発頭痛)である。慢性群発頭痛の2/3は発症時から寛解期のない型であるが、1/3は発作型から変化したものである。

群発頭痛の症状は、片側の目の奥に出現する激しい痛みで、多くは「キリでえぐられるような痛み」と表現することが多い。さらに同側のHorner症候群、流涙、結膜充血、鼻閉・鼻汁などの自律神経症状を合併することが特徴である。

治療方針

群発頭痛の治療は片頭痛同様、発作急性期治療(発作頓挫治療)と発作予防治療に分けられる。

1) 頭痛発作時の治療

＜処方例＞下記のいずれかを用いる。

① 100%酸素を7l/分で15分間吸入

② イミグラン注3(3 mg) 1アンプル 皮下注
(使用上の注意は片頭痛の項参照)

③ ゴーミッグ錠(2.5 mg) 1錠 発作時に頓用
(保険適用外)

④ キシロカイン(2%) 0.5~1.0 ml 点鼻 (保険適用外)

イミグラン注3皮下注前後でのゴーミッグの内服は24時間以内は禁忌

2) 群発期における頭痛発作の予防

反復性群発頭痛の群発期には、アルコール摂取や亜硝酸製剤服用などで頭痛発作が誘発されるため、これらを避けることが大切である。さらに群発期における毎日の発作予防には、以下のいずれかを用いる。

① カフェルゴット錠 1~2錠 眼前

② テラナス錠またはミグシス錠(5 mg) 2錠 分2

③ ワソラン錠(40 mg) 3錠 分3

④ プレドニン錠(5 mg) 8錠~12錠、分2~分3 2週間連日投与後漸減

(以上すべて保険適用外)

診断と治療〔第95巻・第4号〕別刷

2007年4月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社



Key Words

頭痛診療をめぐる最近のトピックス

片頭痛と脳梗塞

片頭痛
脳梗塞
危険因子
卵円孔開存

.....
* 慶應義塾大学医学部神経内科

鈴木 則宏*

はじめに

急性期治療薬トリプタンの出現と一般化に始まり、病態として脳血管疾患から脱却して中枢神経疾患としての概念への移行など、片頭痛にまつわる近年の話題には枚挙にいとまがない。さらにこの数年、それらに輪をかけてこの領域の話題をさらったのは、「片頭痛が将来発症する可能性のある脳梗塞の危険因子である」という衝撃的な疫学研究結果報告が相次いだことであろう。本稿ではこの片頭痛と関連性について、その研究の流れと内容の吟味、および問題点などを冷静かつ批判的な立場で眺めてみたい。

片頭痛と脳梗塞

片頭痛と脳梗塞は、片頭痛の病態としての血管収縮との関係で片頭痛患者に脳梗塞が合併することは十分可能性のあることと考えられていた。しかし、客観的証左は乏しく両者の因果関係は結論に達するに至っていなかった。

国際頭痛分類第2版では片頭痛と関連する脳血管障害は「1.5.4 片頭痛性脳梗塞」として

片頭痛の亜型として分類され、一つ以上の片頭痛前兆があり神経画像検査によって責任領域に虚血性梗塞巣が証明されるものとされている。頭痛自体は「前兆のある片頭痛」をもつ片頭痛患者に起こる頭痛発作であり、一つ以上の前兆が60分を超えて続くこと以外は、今まであった頭痛発作と同じであると定義されている。すなわち、片頭痛の前兆がそのまま脳血管障害の局所症状に移行してしまう、というものである。実際の臨床で片頭痛患者における脳梗塞は、①前兆のある典型的片頭痛の前兆がそのまま改善せずに残存し脳梗塞に移行するもの、②片頭痛と共存する（あるいは片頭痛を既往とする）その他の原因による脳梗塞、そして③前兆のある片頭痛に類似した症状を呈するその他の原因による脳梗塞、の3つに分類される。これらのうち①のみが国際頭痛分類の基準を満たし「1.5.4 片頭痛性脳梗塞」と診断されることになり、これは極めてまれな病態といえる。

前述のように、最近話題になっているのは、②のカテゴリーに属する病態である。すなわち片頭痛がその個体に将来発症する可能性のある脳梗塞の危険因子であるか否かの議論で

ある。

これまで系統的な調査が行われていなかったこの領域で、Kruitらにより30～60歳の片頭痛患者を対象とした頭部MRIを用いた無症候性を含む脳病変（梗塞）の横断的有病率調査が行われた⁹⁾。その結果、全脳病変の有病率は片頭痛群と対照群に差はなかったが、脳後部循環領域では片頭痛群が対照群に比し有意に有病率が高く、特に前兆のある片頭痛群で高かったと報告された（表1）。さらにこの所見は特に小脳、しかも各灌流動脈の分水嶺領域に顕著であること⁹⁾また脳幹、特に橋に目立つことが報告された⁹⁾。これらは、非器質性疾患であるはずの片頭痛が、血管イベントの遠隔的な危険因子になるとの極めて衝撃的な報告であり、その信憑性について議論が沸いた。

このような報告を受けてさらに正確を期す

ために、Etminanらにより片頭痛患者の脳梗塞の発生危険度を系統的レビューとメタアナリシスが行われた⁹⁾。この分析では脳梗塞発症の相対危険度は片頭痛全体で2.16、前兆のある片頭痛で2.27、前兆のない片頭痛で1.83、さらに片頭痛で経口避妊薬使用者は8.72と報告された（表2）。本報告についても大きな議論が起こり、データや分析方法に対する批判が相次ぎ、最初の報告の翌年にオンラインバージョンで最終改訂版が報告された⁹⁾。

このように、片頭痛患者に虚血性脳病変の発生危険度が高いのであれば、その原因をどこに帰せよいのであろうか。このような疑問に対し、その後片頭痛患者における全身の心血管イベントの危険因子に関する研究が行われている。

一つはScherらによる20～60歳を対象とした調査で、そこでは血圧、総コレステロー

表1 片頭痛の既往、病型、発作頻度による後方循環領域脳梗塞の発症危険度⁹⁾

Risk of PCT Infarcts by Migraine Diagnosis, Subtype, Attack Frequency, and Combination			
Migraine Characteristic	Total No. of Participants	No. of Participants With PCT Infarct	OR (95% CI) Model 2
Migraine History			
No (controls)	140	1	1.0
Yes	295	16	7.1 (0.9 ~ 55)
Diagnostic groups			
Migraine without aura	134	3	2.3 (0.2 ~ 23)
Migraine with aura	161	13	13.7 (1.7 ~ 112)
Migraine attacks			
< 1 attack per month	159	6	5.1 (0.6 ~ 44)
≥ 1 attack per month	136	10	9.3 (1.1 ~ 76)
Migraine attacks and subtype			
Migraine without aura			
< 1 attack per month	67	0	...
≥ 1 attack per month	67	3	4.4 (0.4 ~ 45)
Migraine with aura			
< 1 attack per month	92	6	11.3 (1.3 ~ 102)
≥ 1 attack per month	69	7	15.8 (1.8 ~ 140)

Abbreviations: CI, confidence interval; PCT, Posterior circulation territory; OR, odds ratio

ル、HDL コレステロール、喫煙、経口避妊薬などを片頭痛群と対照群とで比較している⁵⁾。その結果、片頭痛群特に前兆のある片頭痛群では、高コレステロール、高血圧、冠動脈疾患および脳血管障害の早期発症率が有意に高く、心血管イベントの発生危険度が片頭痛を有さない対照群よりも高いことが明らかになっている。さらに、Kurtらにより片頭痛が脳血管障害発症の危険因子となっているかどうかを検証するための45歳以上の米国女性対象の脳血管障害発症についての前向きコホート研究が行われている⁶⁾。観察期間は9年間で、脳血管障害は発症については自己申告であるがそれに対して医学的確認を条件に検討されている。この結果、片頭痛は全脳血管障害（虚血性、出血性）の発症とは関連しないが、サブグループ解析（45歳以上、55歳未満）では前兆のある片頭痛群で全脳血管障害のリスクの増加がみられた。ただし、こ

のリスクの絶対増加は極めて低く、3.8人/年/10,000人・女性であったと報告されている。

以上のように、近年施行された多くの調査が、片頭痛、特に前兆のある片頭痛が後年、虚血性脳血管障害を発症する危険度が高いと結論を下している。しかし、これらの調査・研究には、片頭痛の既往は自己申告である、片頭痛治療の詳細は不明である、脳梗塞の診断が一定していないなどの、情報としていくつかの不備があることは否めない。また、メタアナリシス報告⁹⁾については分析の対象となった試験の大部分が症例対照試験である、各患者において薬剤内服状況がコントロールされていない、抗リン脂質抗体などは両者の発症に関与している可能性がある、脳血管障害の診断に画像上の裏付けなど客観性が乏しい、片頭痛と脳血管障害発症の経時的関係は分析困難であるなどの、問題点が横たわっている。また、危険因子に関する調査では⁵⁾⁶⁾、

表2 片頭痛の病型、経口避妊薬使用および年齢により増強される脳梗塞発症の相対危険度⁹⁾

Pooled relative risks of ischemic stroke stratified by migraine type, oral contraceptive use, and age				
	No. of studies	Relative risk (95% CI)	Ri*	P value †
Migraine (any)				
All studies	14	2.16 (1.89 to 2.48)	0.00	0.77
Case-control studies	11	2.18 (1.86 to 2.56)	0.00	0.51
Cohort studies	3	2.10 (1.61 to 2.75)	0.00	0.96
Migraine with aura				
Case-control studies	7	2.27 (1.16 to 3.19)	0.49	0.06
Migraine without aura				
Case-control studies	6	1.83 (1.06 to 3.15)	0.60	0.04
Migraine among oral contraceptive users				
Case-control studies	3	8.72 (5.15 to 15.05)	0.26	0.28
Migraine among men and women < 45 years				
Case-control studies	9	2.36 (1.92 to 2.90)	0.07	0.38
Migraine among women < 45 years				
Case-control studies	7	2.76 (2.17 to 3.52)	0.00	0.82

* Proportion of the total variance due to between study variance. Large values (> 0.75) indicate large heterogeneity between studies; small values (< 0.4) indicate lack of heterogeneity † DerSimonian and Laird Q static

表3 Woman's Health Study 参加女性における片頭痛の種類と脳梗塞発症イベントの多変量補正ハザード比 (N = 27,840)^{a)}

	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)									
	No Migraine History (n = 22715)		Any History of Migraine (n = 5125)		Active Migraine Without Aura (n = 2176)		Active Migraine With Aura (n = 1434)		Prior Migraine (n = 1515)	
Ischemic Vascular Event	n = 458	n = 122	n = 47	n = 18	n = 17	n = 46	n = 37	n = 12	n = 12	
Major cardiovascular event	1.00	1.42 (1.16 ~ 1.74)	.001	2.15 (1.58 ~ 2.92)	<.001	1.23 (0.88 ~ 1.73)	.23	1.14 (0.82 ~ 1.58)	.45	
Multivariable-adjusted										
Ischemic stroke	n = 2.4	n = 47	n = 18	n = 17	n = 12					
Multivariable-adjusted	1.00	1.22 (0.88 ~ 1.68)	.23	1.91 (1.17 ~ 3.10)	.01	1.27 (0.77 ~ 2.09)	.36	0.77 (0.43 ~ 1.38)	.38	
Myocardial infarction	n = 196	n = 53	n = 20	n = 16	n = 17					
Multivariable-adjusted	1.00	1.41 (1.03 ~ 1.91)	.03	2.08 (1.30 ~ 3.31)	.002	1.22 (0.73 ~ 2.05)	.45	1.14 (0.69 ~ 1.88)	.60	
Coronary revascularization	n = 404	n = 110	n = 36	n = 30	n = 44					
Multivariable-adjusted	1.00	1.35 (1.09 ~ 1.67)	.006	1.74 (1.23 ~ 2.46)	.002	0.98 (0.67 ~ 1.42)	.90	1.46 (1.07 ~ 2.00)	.02	
Angina	n = 314	n = 94	n = 28	n = 27	n = 39					
Multivariable-adjusted	1.00	1.47 (1.17 ~ 1.86)	.001	1.71 (1.16 ~ 2.53)	.007	1.12 (0.75 ~ 1.66)	.58	1.66 (1.19 ~ 2.32)	.003	
Death due to cardiovascular disease	n = 102	n = 28	n = 10	n = 6	n = 12					
Multivariable-adjusted	1.00	1.63 (1.07 ~ 2.50)	.02	2.33 (1.21 ~ 4.51)	.01	1.06 (0.46 ~ 2.45)	.89	1.65 (0.90 ~ 3.01)	.10	

45歳未満の女性片頭痛患者については情報がないことが問題となる。

このような状況下で、最近 Kurth らは、大規模な前向き研究の女性コホートにおいて、片頭痛と主要心血管イベント、脳梗塞、心筋梗塞、冠血行再建術狭心症および虚血性心血管疾患による死亡とのリスクを検討している⁹⁾。その結果、前兆のある片頭痛がいずれの項目のリスクの上昇とも関連していたと報告している(表3)。これは、これまでの患者対照試験の結果を裏付けるものであり、極めて貴重なデータであるといえる。

片頭痛と虚血性脳血管障害、両者の関連、因果関係について最終結論を得るためにはさらに両疾患の診断の正確さと患者プロフィール情報の一貫性を有する前向き研究が必要であろう。

片頭痛と卵円孔開存

最近注目されているのは卵円孔開存(PFO)と片頭痛である。片頭痛患者にはPFOの合併が多く、特に前兆のある片頭痛患者の合併率は約50%にも達することが報告されている⁸⁹⁾。また、逆に、PFOを有する血管障害患者の片頭痛有病率は27~52%と高率である¹⁰⁾。PFOの合併も片頭痛患者における脳梗塞の発症に寄与している可能性がある。さらに興味深いのは、PFO閉鎖は脳梗塞を有する患者の片頭痛を改善するとの報告がある¹¹⁻¹³⁾。しかし、PFOと片頭痛の因果関係は、PFOの有病率(25~35%)も片頭痛の有病率(10~12%)もともに高率であり、PFOと前兆のある片頭痛は同時に遺伝透過する可能性がある点、さらに片頭痛の中樞神経を起源とする最近の病態の考え方から、直接の結びつきは考えにくい。すなわち、奇異性塞栓がどのように片頭痛発症に関与するのか、肺循環を通過しない循環血液による脳灌流における何らかの液性因子による機序があるのか、すなわ

ち右左シャントによる低酸素血流の流入や肺で捕捉されるべき種々のchemical mediatorの流入が片頭痛の誘発因子になっている可能性があるのかなど、PFOの高率な合併には片頭痛の発症機序の本態を、今までと異なった視点から眺めなければならない必要性を示しているのかもしれない。

まとめ

片頭痛、特に前兆のある片頭痛が、後年、脳梗塞を発症する危険度が高いことが報告されている。片頭痛患者における基礎となる危険因子の合併頻度の高さや、前兆および頭痛発作時の脳低灌流によるたび重なる脳に対する虚血のエピソードなど片頭痛と脳梗塞の関連性については、種々の考案がなされているがまだ結論がでていない。また、PFOと片頭痛の因果関係も注目されているがこれもまだ結論に至っていない。特に脳梗塞の発症率が高いわが国では、確固とした診断基準と症例選択基準に基づく独自の前向き研究の推進が必要である。

文 献

- 1) Kruit MC, et al.: Migraine as a risk factor for sub-clinical brain lesions. JAMA 291:427-434, 2004
- 2) Kruit MC, et al.: Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. Brain 125:2068-2077, 2005
- 3) Kruit MC, et al.: Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. Stroke 37:1109-1112, 2006
- 4) Etminan M, et al.: Risk of ischemic stroke in people with migraine: systemic review and meta-analysis of observational studies. Brit Med J 330:63-65, 2005/doi:10.1136/bmj.38302.504063.8F (published 20 December 2004) (BMJ. 2005 Jan 8;330 (7482): 63. Epub 2004 Dec 13. Review. Erratum in: BMJ. 2005 Feb 12; 330 (7487): 345. BMJ. 2005 Mar 12;330 (7491): 596.)
- 5) Scher AI, et al.: Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population study. Neurology 64:

- 614-620, 2005
- 6) Kurth T, et al.: Migraine, headache, and the risk of stroke in women. A prospective study. *Neurology* 64:1020-1026, 2005
 - 7) Kurth T, et al.: Migraine and risk of cardiovascular disease in woman. *JAMA* 296:283-291, 2006
 - 8) Del Sette M, et al.: Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: A case control study. *Cerebrovasc Dis* 8:327-330, 1998
 - 9) Anzola GP, et al.: Potential source of cerebral embolism in migraine with aura. *Neurology* 52:1622-1625, 1999
 - 10) Lamy C, et al.: Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA study. *Stroke* 33:706-711, 2002
 - 11) Wilmhurst PT, et al.: Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet* 356:1648-1651, 2000
 - 12) Schwertmann M, et al.: Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine. *Neurology* 62:1399-1401, 2004
 - 13) Anzola GP, et al.: Shunt-associated migraine responds favorably to atrial septal repair: A case-control study. *Stroke* 37:430-434, 2006

著者連絡先

(〒160-8582)

東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部神経内科

鈴木則宏

[E-mail: nrsuzuki@sc.itc.keio.ac.jp]

薬局別冊

June 2007
Vol.58 No.7

特集

片頭痛の発症メカニズム説

清水利彦 鈴木則宏

株式
会社 **南山堂**

片頭痛の発症メカニズム説

清水 利彦*¹⁾ 鈴木 則宏*²⁾

はじめに

片頭痛の発生を説明する病態として血管説、三叉神経血管説および神経説の3つの機序が考えられている。血管説は、片頭痛発作の原因を頭蓋血管の反応性の異常によるものである。この考え方に三叉神経や脳硬膜血管周囲に生じる神経原性炎症の関与を加え、頭痛の生ずる原因をより明確にしたものが三叉神経血管説である。神経説は先に述べた2説とは異なるもので、大脳皮質の神経細胞の過剰興奮が片頭痛発作のはじめに生ずると考えるものである。各々の学説は片頭痛の病態の一面をうまくとらえており、現在ではこれらの病態が相互的に働くことにより片頭痛発作が生じるのではないかと考えられている。また片頭痛は本誌でも取り上げているように女性に多いことが知られ、片頭痛の病態に女性ホルモンが影響を及ぼす可能性も示唆されてきている。本稿ではこれら片頭痛の発生に関するメカニズムについて概説するとともに、これらのメカニズムに対する女性ホルモンの影響についても紹介する。

血管説

(vascular theory)

片頭痛の病態の中心を脳血管におく考え方である。片頭痛発生の機序としては、前兆期には脳血管が収縮し、その後さまざまな血管作動性物質の放出に伴い血管の異常な拡張が起こり血管に分布している痛覚神経が刺激された結果、拍動性の頭痛が生ずるのではないかと説明している¹⁾。

片頭痛患者において脳血流を測定すると、前兆期には脳血流が低下し頭痛期には脳血流が増加することが示されている²⁾。また片頭痛患者の発作間欠期において交感神経系や神経ペプチドの機能低下の存在も報告されている^{3,4)}。これらの結果は片頭痛患者において血管反応性の異常が存在することを示すものである。しかし、血管反応性の異常のみで片頭痛の病態を説明することは困難であると考えられるようになり、次に述べる三叉神経血管説のほうが片頭痛の病態をより明確に説明しているのではないかと推察されてきている。

三叉神経血管説

(trigemino-vascular theory)

硬膜血管や脳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。また三叉神経節を実

*慶應義塾大学医学部神経内科 1) 専任講師 2) 教授

験的に刺激すると、これらの神経を介して逆行性に刺激が伝わり硬膜の血管拡張および神経原性炎症が生じることが知られている⁵⁾。

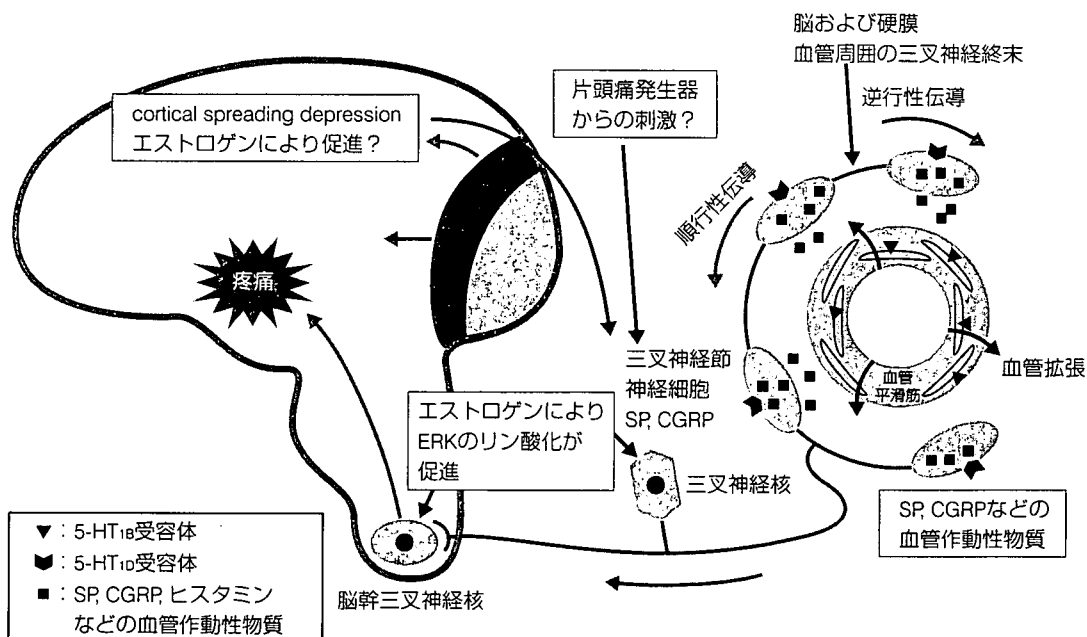
三叉神経血管説は、血管反応性の異常に加え、このような三叉神経を介した神経原性炎症が関与し頭痛を起こしているとするもので、次に述べるような機序が考えられている。

何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用すると、神経終末から substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), ニューロキニン A などの神経伝達物質でありかつ血管作動性物質の神経ペプチドが放出され、硬膜周辺に存在する肥満細

胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが生じ神経原性炎症が惹起される。このような硬膜で起きた神経原性炎症は三叉神経を介し順行性伝導により中枢に疼痛として伝達され頭痛が生じるのではないかと三叉神経血管説では説明している(図1)。

なお三叉神経終末からの神経ペプチドの放出は三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の 5-HT_{1D} 受容体により一部抑制を受ける。トリプタン系薬剤は 5-HT_{1B/1D} 受容体のアゴニストで、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の 5-HT_{1D} 受容体により神経ペ

【図1】 三叉神経血管説を中心とする片頭痛の発生機序およびエストロゲンの影響



硬膜血管周囲の三叉神経の軸索に何らかの刺激(cortical spreading depression を介するものや片頭痛発生器からの信号などの可能性があるが現在詳細は不明)が加わり、SP や CGRP などが遊離され、血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞からのヒスタミンの遊離などにより神経原性炎症が生じる。三叉神経終末の刺激が順行性に伝えられると三叉神経核に至り、大脳に至り痛みとして自覚される。トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する 5-HT_{1B} 受容体を介し血管収縮作用を示し、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の 5-HT_{1D} 受容体により神経ペプチド放出を抑制し神経原性炎症を抑制し頭痛発作改善に効果を示すと考えられている。エストロゲンは cortical spreading depression を促進させたり、三叉神経節および三叉神経脊髄路核で mitogen-activated protein kinase 系酵素の 1 つである extracellular signal-regulated kinase(ERK) のリン酸化が誘導され侵害刺激の伝達を促進させる可能性も示唆されている。

ブチドの放出を抑制するとともに、頭蓋内血管平滑筋に存在する 5-HT_{1B}受容体を介し血管を収縮させ片頭痛に対し効果を示すと考えられている。

また最近、片頭痛発作の trigger となる部位として片頭痛発生器の存在が考えられ、脳幹の縫線核、青斑核および中脳水道周囲灰白質 (periaqueductal gray matter ; PAG) などが想定される部位としてあげられている⁶⁾。とくに、PAG は、前頭葉や視床下部から入力を受け、三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射する下行性痛覚抑制系の神経回路を形成する一部であり、高解像度 MRI により片頭痛患者で PAG における鉄含有量の増加が認められたことと合わせ注目されている⁷⁾。

神経説

(neural theory または neuronal theory)

片頭痛では神経細胞の活動性変化がまず生ずるとする考え方で、血管の関与を中心に考える前 2 説とは異なるものである。神経説が考えられたのは、1944 年 Leão によりウサギの脳を用いた実験で報告された spreading depression という現象と関係する⁸⁾。この現象は脳局所に存在する神経細胞やグリア細胞の細胞膜に起こる脱分極とその後 15~30 分間生ずる電気的活動の抑制で約 2~3 mm/分の速さで周囲に伝播する。また spreading depression に伴い脳血流は一過性に上昇し、その後数時間の血流低下を示すことが動物実験において明らかにされている。

一方、片頭痛患者の脳血流動態を測定すると spreading oligemia と呼ばれる後頭葉にはじまり、約 2~3 mm/分の速さで前方に拡大していく血流の低下が観察され、spreading oligemia と spreading depression との類似性が指

摘された⁹⁾。脳表における spreading oligemia の伝播が、血管の支配領域とは無関係であることから、spreading oligemia は大脳皮質神経細胞由来の変化を反映していると考えられた。また前兆を伴う片頭痛患者で観察される脳血流低下の程度は軽度であり、閃輝性暗点などの神経症状が出現するためには神経細胞自体の異常がはじめに起こる必要があるのではないかと考えられた。このことは、片頭痛発作が単に反応性の血管拡張作用によるものではないことを示しており、片頭痛発生の機序として神経説が注目されるようになった。なお神経説では頭痛の発生する機序を説明することが困難なため、最近では spreading depression により三叉神経系の活性化が生じる可能性も示唆されているが結論は得られていない。

片頭痛発生の機序と女性ホルモン

女性における片頭痛頻度の高さは初経後~閉経前において顕著であることからエストロゲンの影響が示唆されている。さらに、これまで述べてきた片頭痛発生の機序とエストロゲンについてさまざまな角度からの検討が行われている。動物実験によると、三叉神経脊髄路核および三叉神経節ではエストロゲン α および β 受容体がオスに比較しメスが有意に多く発現しており、さらにメスの性周期においてエストロゲンの多い発情前期にこれらの受容体の数が増加することが報告されている^{10,11)}。エストロゲンを三叉神経節に投与すると痛覚の情報伝達に関する mitogen-activated protein kinase 系酵素の 1 つである extracellular signal-regulated kinase が誘導されることから、エストロゲンが侵害刺激の伝達を促進させる可能性が示唆されている⁵⁾。

さらに、エストロゲンにより三叉神経節の痛覚に関係する神経伝達物質である galanin の mRNA の上昇や¹²⁾、多機能をもつオレキシン系ペプチド ghrelin mRNA の上昇が認められることからエストロゲンが神経ペプチドを介する痛覚の伝達にも関与している可能性が考えられている¹¹⁾。中枢神経系に対して、エストロゲンは前述した spreading depression の発生に対して促進的に働くという報告がされていることから片頭痛の前兆の発生率を増加させている可能性も考えられる¹³⁾。またエストロゲン α および β 受容体は片頭痛発生の可能性がある PAG や縫線核に存在することから痛覚感受性の調節や片頭痛の trigger などに関するエストロゲンの役割にも興味をもたれている。

おわりに

これまで片頭痛の病態生理を説明する3つの学説を紹介してきたが、最後に片頭痛の病態生理についてエストロゲンの関与を一部加え図1に記す。

片頭痛発作は前述したような片頭痛発生器からの信号を引き金として spreading depression や三叉神経血管系の異常な活性化により誘発および増強されていくのではないかと推察される。このような中でエストロゲンは中枢神経系レベルでは spreading depression を促進させ、末梢の三叉神経のレベルでは侵害刺激の伝達を促進させる可能性が示されており、女性に片頭痛の多いことを説明する理由の一部となるのではないかと推察される。

これまで述べてきたように片頭痛の病態生理については徐々に明らかにされてきているが、いまだに謎にまつまれた部分も多い。今後の研究により、片頭痛の病態生理が解明され、有効な治療の開発につながることを期待される。

文 献

- 1) Graham JR, Wolff HG : Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry, 39 : 737-763, 1938
- 2) Sakai F, Meyer JS : Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headaches measured by the ¹³³Xe inhalation method. Headache, 18 : 122-132, 1978
- 3) Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N et al : Noradrenergic nervous activity in migraine. Arch Neurol, 41 : 951-955, 1984
- 4) 清水利彦, 福内靖男, 荒木信夫ほか : 前兆を伴う片頭痛患者(migraine with aura)の発作間欠期における血管作動物質の検討. 自律神経, 30 : 385-389, 1993
- 5) Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol, 16 : 157-168, 1984
- 6) Weiller C, May A, Limmroth V et al : Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med, 1 : 658-660, 1995
- 7) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK et al : Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine : cause or the burden of illness? Headache, 41 : 629-637, 2001
- 8) Leão AAP : Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol, 78 : 359-390, 1944
- 9) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M : Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol, 9 : 344-352, 1981
- 10) Bereiter DA, Cioffi JL, Bereiter DF : Oestrogen receptor-immunoreactive neurons in the trigeminal sensory system of male and cycling female rats. Arch Oral Biol, 50 : 971-979, 2005
- 11) Puri V, Cui L, Liverman CS et al : Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. Neuropeptides, 39 : 409-417, 2005
- 12) Puri V, Puri S, Svojanovsky SR et al : Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture : implications for hormonal effects on migraine. Cephalalgia, 26 : 33-42, 2006
- 13) Sachs M, Pape H-C, Speckmann E-J et al : The effect of estrogen and progesterone on spreading depression in rat neocortical tissue. Neurobiol Dis, 25 : 27-34, 2007

「日本医事新報」別刷

第四三三四号（二〇〇七年五月一九日発行）

Q & A 内科

群発頭痛の診断・治療

慶應義塾大学神経内科
専任講師 清水利彦
教授 鈴木則宏

Q&A

内科

群発頭痛の診断・治療



群発頭痛の症状、診断、原因、治療、予防、予後、好発年齢、性差等について。

(北海道 F)



群発頭痛の症状は、ある一定の期間(多くの場合1〜2カ月間)、夜間または明け方のほぼ一定の時間に連日生じる激しい頭痛で、流涙・鼻漏などの自律神経症状を伴うのが特徴である。激しい頭痛は1〜2時間続き、その後自然に軽快する。その起こり方が群発性で

あるために、群発頭痛と呼ばれている。群発期は、年に1〜2回、また数年に1回のこともあるが、その時期を過ぎると頭痛は消失する。

診断は、国際頭痛分類第2版(ICH D-II)の診断基準(表1)に基づき行われる¹⁾。なお、群発頭痛は反復性群発頭痛および慢性群発頭痛に分類され、前者は群発頭痛発作が7日〜1年間続く群発期があり、群発期と群発期の間には1カ月以上の寛解期があるもの、後者は発作が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カ月未満であるものと定義されている。

原因として、中枢および末梢神経系の機能異常が推察されている。中枢神経系の関与を思わせるもの

表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1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

発作時の治療として、本邦ではトリプタン系薬剤の一つであるスマトリプタン3mgの皮下注射(1日6回まで、保険適用)が推奨されている²⁾。

として、群発頭痛ではサーカディアンリズムに関係したメラトニンなどに変化がみられることから、視床下部が群発頭痛発作の generator となっている可能性が考えられている。末梢神経系の関与として、群発頭痛患者の発作期に頸静脈血中の神経伝達物質 calcitonin gene-related peptide (CGRP)

や vasoactive intestinal peptide (VIP) が増加していることから、脳血管を支配する三叉神経や副交感神経系の活性化が生じている可能性が示されている。

また、海綿静脈洞や側頭骨の頸動脈管内における内頸動脈周囲なども群発頭痛の病態に関与していると思われる。海綿静脈洞内には

三叉神経由来の痛覚神経線維、上頸神経節由来の交感神経線維、副交感神経節である海綿静脈洞神経節が存在している。さらに頸動脈管内には上頸神経節由来の交感神経線維に加え、副交感神経系と感覚神経系の神経伝達物質を含有する内頸動脈神経節の存在がヒトで確認されており、群発頭痛特有の自律神経症状を呈する責任病巣となつている可能性が高い。

質疑応答

スマトリブタン点鼻20mg/回による鼻腔内投与、およびゾルミトリブタン5〜10mgの経口投与による有効性が報告されているが、エビデンスは確立されておらず、本邦においては保険適用外である。純酸素(フエイスマスク側管より7ℓ/分で15分間)の吸入も有効とされている。

海外ではソマトスタチンのアナログ、オクトレオチドの有効性が報告されているが、本邦での臨床試験は未施行である。

反復性群発頭痛の予防療法としてはカルシウム拮抗薬ベラパミル360mg/日が効果を示すが、心伝導遅延作用による徐脈や心不全の合併に注意が必要である。塩酸ロメリジン¹⁾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。酒石酸エルゴタミン(1〜2mg)の就寝前の予防内服は有効なこともある。

慢性群発頭痛の予防療法として炭酸リチウム、バルプロ酸および副腎皮質ステロイド薬等の有効性が報告されているが、確立はされていない。薬物療法無効例では、神経ブロック療法や三叉神経根切

除、翼口蓋神経節切除が行われることがある。ガンマナイフ治療、脳深部刺激療法も行われているが、効果は確立されていない。

予後について、群発頭痛の寛解は少ないと報告されている³⁾。一方で、長期間群発頭痛発作頻度を経過観察すると、約4分の1の症例は1回しか発作が認められないことも報告されている²⁾。これらは、群発頭痛発作が一度起きた場合、しばらく発作を認めなくても、突然再発する可能性があることを示している。群発頭痛の好発年齢は20〜40歳代とされ、男性における有病率は女性の3〜7倍である。

なお、詳細については2006年日本頭痛学会により編集された慢性頭痛の診療ガイドラインの「IV.群発頭痛」の項目を参照されたい²⁾。

△△△△文 献△△△△

- 1) 日本頭痛学会・厚生労働科学研究 共訳：国際頭痛分類第2版 日本語版。日頭痛会誌 31:1, 2004.
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン。日本頭痛学会編。医学書院。東京。2006. p150.
- 3) Pearce JM: Headache 33:253, 1993.

◆◆◆回 答◆◆◆
慶應義塾大学神経内科・専任講師
清水利彦 鈴木則宏
教授

セロトニンと片頭痛

清水利彦 鈴木則宏

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 5 2007年5月1日発行

中外医学社

セロトニンと片頭痛

清水 利彦 鈴木 則宏

はじめに

片頭痛の病態にはいまだに不明な点が多い。頭痛の性質が拍動性であることから片頭痛の病態を説明する仮説として脳の血管を主な病変と考える説がはじめに唱えられた。それが血管説 vascular theory で、頭蓋内外の血管反応性が変化することにより前兆と拍動性の頭痛が生じるとする説である¹⁾。その後、片頭痛の前兆期にみられる閃輝性暗点などを cortical spreading depression (皮質性拡延性抑制) と呼ばれる神経細胞の興奮性の変化で説明する神経説 (neural theory または neuronal theory) が提唱された²⁾。Cortical spreading depression は、一過性に神経細胞が脱分極したあと電気的活動に抑制された状態が 15~30 分継

続する (皮質性拡延性抑制) 現象である。しかし、これらの学説のみでは片頭痛の病態生理を説明するには不十分であり、三叉神経と硬膜の関与を視野に入れた三叉神経血管説 trigeminovascular theory が考えられるようになった³⁾。これら 3 つの病態仮説が主張する点は片頭痛の病態の一面をそれぞれ上手くとらえており、現在ではこれら血管説、神経説および三叉神経血管説の 3 つがお互いに関連しながら片頭痛の病態を形成しているのではないかと考えられている。さらに、生化学的分析からこれらの病態には多くの神経伝達物質や血管作動性物質が関与している可能性が報告され、セロトニン (serotonin) もそれらの物質の中の一つに含まれていることが明らかにされている。セロトニンと片頭痛との関連は、1961 年に Sicuteri らが片頭痛患者の尿中セロトニンの代謝産物である 5-HIAA が健常人より高いことを発見したことに端を発し、その後も数多くの研究が行われている⁴⁾。本稿ではセロトニンと片頭痛についてその病態と関連させ概説することとする。

セロトニンについて

セロトニンは動植物に広く分布する生理活性アミンで、血清中にある血管収縮物質として発見されたため “serotonin” と命名された。その後、化学構造がインドール基を有する 1-(β-アミノエチル)-5-ヒドロキシインドールと同等されると、5-ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) と呼ばれ、現在でもセロトニンまたは 5-HT と 2 つの名前で呼ばれている⁵⁻⁷⁾。

セロトニンは図 1 のようにアミノ酸であるトリプトファン (tryptophan) から、5-ヒドロキシトリプトファン (5-hydroxytryptophan) を経て生合成される。Tryptophan から 5-hydroxytryptophan の生成にトリプトファンヒドロキシラーゼ (tryptophan-5-hydroxylase)、5-hydroxy-

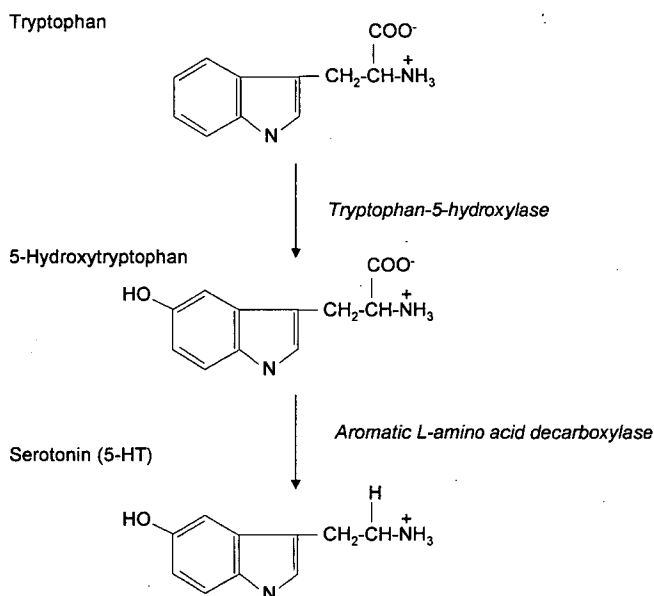


図 1 セロトニン生合成の経路

セロトニンはトリプトファン (tryptophan) から、5-ヒドロキシトリプトファン (5-hydroxytryptophan) を経て生合成される。酵素としてトリプトファンヒドロキシラーゼ (tryptophan-5-hydroxylase)、芳香族-L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (aromatic L-amino acid decarboxylase; AADC) がそれぞれ必要となる。

しみず としひこ 慶應義塾大学専任講師/神経内科
すざき のりひろ 同 教授

tryptophan から 5-hydroxytryptamine の生成には、芳香族-L-アミノ酸デカルボキシラーゼ (aromatic L-amino acid decarboxylase ; AADC) の酵素がそれぞれ必要となる。

約 90% のセロトニンは消化管粘膜の enterochromafin cell に存在しており末梢組織のセロトニンのほとんどがこの細胞で生成されている。残り 10% は血小板と中枢神経系に存在している。脳内ではセロトニン作動性ニューロンは縫線核を中心に局在が認められている。上行路は背側縫線核や上中心核を主な起源として、① 線条体、黒質および視床下部、② 前脳基底部、③ 大脳皮質へ投射し、睡眠、感情や行動の調節に関与している。また橋縫線核や上中心核より中小脳脚を経て小脳に入り、小脳皮質と小脳核に至る経路も存在する。下行路は上中心核、橋縫線核および大縫線核よりおこり、脳幹を下行して延髄の背側被蓋核、青斑核、橋および延髄の網様体、下オリーブ核などに至っている。また延髄の腹側部にある淡蒼縫線核、不確縫線核、大縫線核よりおこり、下行して脊髄の前角、中間質外側核、後角に至る経路もある。特に延髄大縫線核等より脊髄に投射する脊髄下行路は、脊髄後角に終わる痛覚一次線維の神経伝達を抑制し、痛みを減弱させるため片頭痛の軽減にも関与している可能性が考えられている。また、この縫線核には中脳水道中心灰白質からの連絡線維があり疼痛をコントロールしている。

血管説とセロトニン

前述した血管説では、前兆のある片頭痛とセロトニンの関係について以下のような病態が想定されている。まず脳血管の収縮が生じ、脳血流が減少して視野異常など様々な前駆症状が出現すると推定されている。この血管収縮には、ストレスなどの外的要因が norepinephrine や遊離脂肪酸を放出させ血小板を活性化させた結果、放出されたセロトニンが一部関与しているとされている。その後、脳血管が収縮を維持できない状態となり、拡張に転じた時点で頭痛がおこると推測されており、片頭痛患者においてセロトニンの急激な代謝が関与している可能性も考えられている⁹⁾。

このような仮説は、生化学的解析により片頭痛患者における血小板中のセロトニンが頭痛発作期では非発作時と比較し約 40% 減少していること⁹⁾や、血小板からのセロトニ

ンを遊離する作用をもつ reserpine を片頭痛患者に投与すると片頭痛類似の頭痛が誘発されることも一致している¹⁰⁾。脳血流の測定では前兆期に血流は減少し頭痛期には血流が増加するという結果が多く報告されたが、前兆を伴う片頭痛の発作時に脳血流量の変化を経時的に測定すると、前兆期に脳血流は低下しているが、すでにこの血流減少期の後半には頭痛発作が始まっていることが Olesen らにより報告され、片頭痛発作は単に反応性の血管拡張作用によるものではない可能性が示された¹¹⁾。また、血管反応性の異常が全身血管ではなく脳血管に限定される理由について十分説明することは困難で、三叉神経系の関与などを含めて考えるほうが病態を素直に説明することができると考えられている。

神経説とセロトニン

神経説は、血管説に対し前述した spreading depression のような神経細胞の活動性変化が前兆を伴う片頭痛の一次的な要因としてまず生ずるとする考え方である。セロトニンと spreading depression の関係については明らかにされていないが最近いくつかの研究が行われてきている。これらによれば、セロトニンは spreading depression の進行範囲を抑制する可能性が示されている^{12,13)}。また頭痛が生じる機序について神経説では、spreading depression が誘発された後に三叉神経核での *c-fos* の発現や神経原性炎症が惹起されるなどの可能性が提示されているが、まだはっきりとした結論は導かれていない¹⁴⁾。最近の知見では、セロトニンが spreading depression に生じる *c-fos* の発現を抑制する報告も行われている¹³⁾。

なお、*c-fos* は核内のリン酸化された蛋白で、中枢神経系における *c-fos* 蛋白の発現は侵害刺激により活性化される神経細胞の分布を示す目的で用いられる。つまり、三叉神経脊髄路核での *c-fos* の発現は、侵害刺激により同部位の神経細胞が活性化されていることを意味している。

三叉神経血管説とセロトニン

三叉神経血管説では、血管反応性の異常と三叉神経の機能を結びつけ、さらに脳の硬膜に生じる神経原性炎症の関与を加え頭痛を説明するものである³⁾。

神経原性炎症は何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在す

る三叉神経の軸索に作用すると、神経終末から substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), およびニューロキニン A などの神経伝達物質でありかつ血管作動性物質の神経ペプチドが放出される。この結果、硬膜周辺に肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが惹起され疼痛をきたし、片頭痛発作の原因となるのではないかと考えられている。これら一連の反応は、三叉神経終末を介する無菌的な炎症であるため神経原性炎症と呼ばれている。その後、三叉神経では順行性および逆行性の伝導がおり、順行性の伝導は脊髄の三叉神経脊髄路核に至り同部位での *c-fos* の産生を促し頭痛を生ずるとともに、悪心、嘔吐、自律神経の活性化などを引き起こす。一方、逆行性の伝導は SP の遊離を促進しさらに炎症を助長し疼痛が増強すると考えられている。

このような三叉神経血管説において、セロトニンおよび後述するトリプタン系薬剤は、三叉神経終末に存在するセロトニン 5-HT_{1D} 受容体に働き神経原性炎症の原因となる神経ペプチドの放出を抑制するとともに、頭蓋内血管平滑筋に存在する 5-HT_{1B} 受容体を介し血管を収縮させ片頭痛軽減効果を示すと考えられている。さらに、脳幹の三叉神経核に存在している 5-HT_{1B/1D/1F} 受容体に作用し、片頭痛発作を抑制している可能性が考えられている。

トリプタン系薬剤とセロトニン

片頭痛発作とセロトニンとの関連性から片頭痛発作治療薬としてセロトニンを使用することが考えられていた。しかし、セロトニン自身の投与は全身血管に作用しさまざまな副作用を呈するため残念ながら薬剤としては不相当であった。このため、脳血管に選択的に作用するセロトニン作動薬の開発が必要となった。

その後、セロトニンには 5-HT₁~5-HT₇ までの 7 種類の受容体が存在し、脳血管の収縮は主に 5-HT₁ 受容体を介することが明らかにされ、その結果 Humphrey らは、セロトニンと同様のインドール核を有するが置換基を 3 位と 5 位

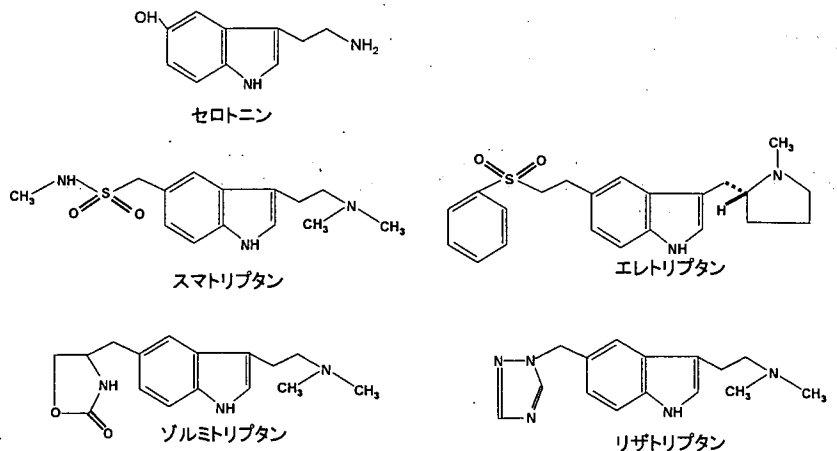


図 2 トリプタン系薬剤の構造

トリプタンは置換基を 3 位と 5 位にもつインドールの誘導体であり、セロトニンの構造を元に開発された。

に有する 5-HT₁ 受容体の作動薬であるスマトリプタンを開発し(図 2)、さまざまな検討を経て片頭痛発作に有効であることを明らかにした¹⁵⁾。5-HT₁ 受容体はその後の研究で 5-HT_{1A}~5-HT_{1F} までのサブタイプを有し、スマトリプタンが 5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} 受容体のアゴニストであることが明らかにされた。

以後スマトリプタンを改良した数種類のトリプタン系薬剤が出現した(図 2)。これらは最初に開発されたスマトリプタンに対し、第 2 世代のトリプタン系薬剤と呼ばれ、本邦ではゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタンが処方可能となっている。第 2 世代のトリプタン系薬剤はスマトリプタンに対し生物学的活性度が高く、血中濃度が治療域に達する時間が短く血中半減期が長く、脂溶性が高いため、血液脳関門を通過して中枢神経内に作用させることができるため、スマトリプタンとともに片頭痛発作改善の中心的薬剤として用いられている¹⁶⁾。

むすび

片頭痛におけるセロトニンの役割について概説してきたが、図 3 にそのまとめを示す。セロトニンは血管系では平滑筋 5-HT_{1B} 受容体に作用し血管収縮作用を示す。また、血管周囲に存在する三叉神経終末の 5-HT_{1D} 受容体に作用し、SP や CGRP などの痛覚や血管拡張に働く神経伝達物質の放出を抑制し、神経原性炎症を抑制するとされている。