

作を呈していた。

片麻痺性片頭痛の病態

FHMの原因遺伝子がイオンチャンネルであることが明らかになってきたことにより、FHMをchannelopathyの一つとして理解しようとする考えが有力²⁰⁾になってきた。Caチャンネルは神経細胞に存在し、その異常により神経細胞の興奮性が変化する。

FHM1変異遺伝子(CACNA1A, R192Q変異)のノックインマウスモデルによる検討²¹⁾では、小脳の神経細胞におけるCa電流の増加、神経筋接合部における神経伝達の促進、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)の閾値の低下と伝播速度の上昇が確認されている。CSDは片頭痛の前兆のメカニズムであるとする説を支持するデータが多く出されているが、CACNA1A遺伝子変異はCSDの感受性増加や片頭痛における大脳皮質の過敏性に関与するものと考えられる。

ATP1A2遺伝子はATPを利用して細胞内のNaイオンと細胞外のKイオンを交換するチャンネル分子であり、中枢神経系ではアストロサイトに豊富に存在している。ATP1A2遺伝子の機能障害により中枢神経系の細胞外K濃度が上昇し広汎な大脳皮質の脱分極を促進し、また、細胞内のNa濃度の上昇はNa/Ca交換体を介して細胞内Caを増加させる可能性が推定されている¹³⁾。

FHM遺伝子変異による、中枢神経系の細胞外イオン濃度の変化がもたらす神経細胞の興奮性の異常をシェーマに示した(図3)。さらに、これらの異常が片麻痺を含む片頭痛性前兆の開始と、片頭痛の疼痛の発生機序の双方に深く関与しているのではないかと考えられており、FHMのみならず、通常の片頭痛でも同様のメカニズムが推定²²⁾されるようになってきている(図4)。

片麻痺性片頭痛類似疾患・鑑別診断

CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : OMIM # 125310)は若年から中年期発症の大脳白質優位な再発性脳梗塞をきたす常染色体優性遺伝疾患である。高血圧、高脂血症など

の動脈硬化リスクファクターを有さず、Davous²³⁾により診断基準が提唱されている。欧米の家系では片頭痛様頭痛を高頻度に合併することが有名である。約半数が片頭痛様発作で発症し、経過とともに片麻痺、失調症などをきたし、てんかん、認知機能障害も併発する。日本人の報告も蓄積されつつある²⁴⁾。形態学的には皮膚生検組織などにより血管周囲の顆粒状オスミウム好性物質(GOM)が証明できれば診断は確実である。CADASILは19p13に連鎖しNotch3遺伝子の点突然変異²⁵⁾が原因である。

HERNS(hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke)およびhereditary vascular retinopathy associated with migraine and Raynaud phenomenon(OMIM # 192315)は常染色体優性遺伝形式で、多発性脳梗塞に網膜障害や障害を伴う家系が中国系アメリカ人においてHERNSとして報告²⁶⁾されている。眼底網細血管の脱落とアンジオパチー性毛細管拡張を黄斑浮腫を認め、蛋白尿や血尿などの腎障害をきたす。初発症状は視力障害と腎機能異常が多く、多発性脳梗塞による神経障害は30~40歳代で起こる例が多い。片頭痛様頭痛、精神症状、構音障害、片麻痺、失行症などが出現する。神経画像検査では、周辺浮腫を伴う増強効果のある皮質下病巣を認める。オランダの家系で片頭痛とRaynaud現象を伴う遺伝性血管性網膜症が報告されていたが、染色体3p21.1-p21.3に有意な連鎖が認められ、HERNSの家系でも同じ遺伝子座位に連鎖したと報告²⁷⁾されている。

遺伝性出血性毛細管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT, Osler-Weber-Rendu disease)は繰り返す鼻出血、皮膚、粘膜の毛細管拡張、肺、脳・脊髄、肝、消化管に動脈瘤や動脈奇形の発生を主要症候とする遺伝性疾患で、endoglin(HHT1, OMIM # 187300)とactivin receptor-like kinase type I(ALK-1, HHT2, OMIM # 600376)の遺伝子異常が同定されている。半数近い患者がMA類似の頭痛を併発²⁸⁾する。いずれもtransforming growth factor-β(TGF-β)のシグナル伝達に関与しており、片頭痛におけるTGF-βの関与²⁹⁾が注目されていることから興味もたれる。また、HHTと若年性polyposisのオーバー

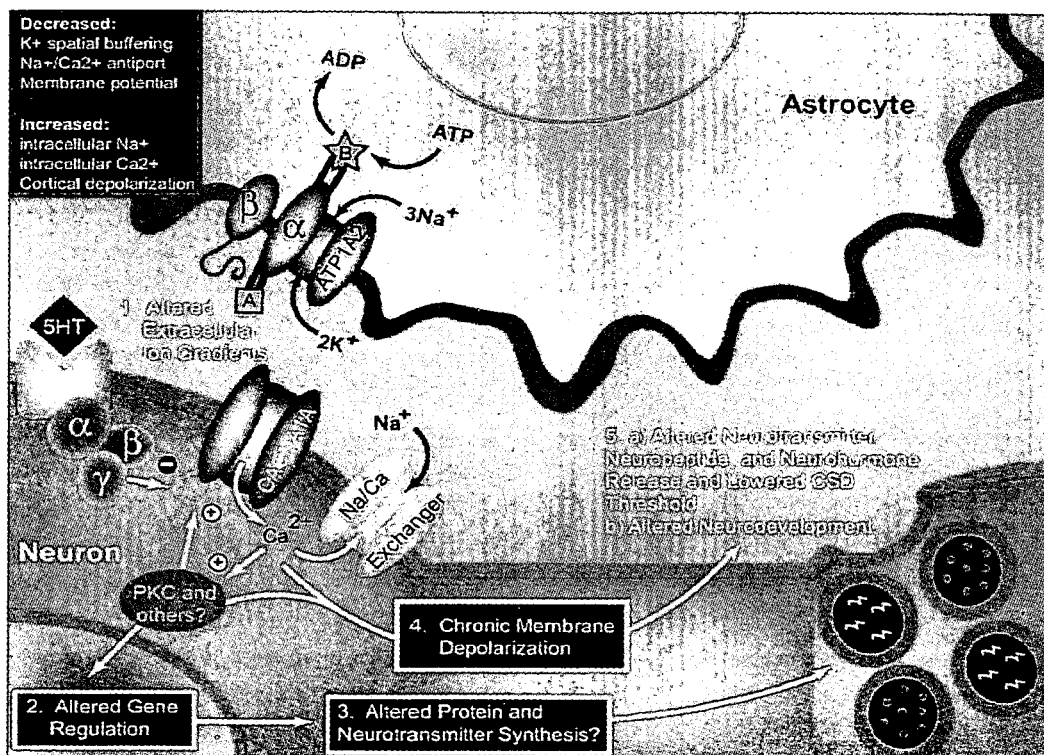


図3 ATP1A2機能異常とCACNA1A遺伝子依存性の経路を統合したFHMのモデルの仮説

Na/K ATPase分子の細胞外のサブユニット領域(正方形A)あるいは細胞内ATP結合作用部位(星B)における変異によりATP1A2機能が破綻すると1~5で示した異常が引き起こされ片頭痛が発症しやすくなる。アストロサイト: ATP1A2はP型Na⁺, K⁺-ATPase(α, βサブユニット), ニューロン: CACNA1AはαA calcium channel subunit; Na⁺/Ca²⁺交換ポンプ; 5-HT(セロトニン)受容体, 5HT(菱形)を示す。

複数のシグナルがCACNA1AのCa²⁺やcalmodulinを活性化するシグナルプロテインに影響を与えている可能性がある。カルシウム依存性のキナーゼ(PKC)はCACNA1Aのβγsubunit結合部位をリン酸化することが知られており、G-蛋白を介したCACNA1A機能増強に関与している。セロトニンレベルの低下は、同様のメカニズムを介してCACNA1A機能を増強させている可能性がある。CACNA1Aの異常な活性化の最終的なターゲットは依然未解明であるが、セロトニン合成の変化、CGRPなどの神経ペプチドの転写調節の変化や興奮性の神経伝達物質グルタミン酸の放出促進などを起こすものと考えられている。(文献²²⁾より改変引用)

ラップ症候群がTGF-β受容体に関連するsmad4遺伝子の変異によることが明らかとなっており、また、HHT3の遺伝子座は第5番染色体にあると報告³⁰⁾された。

MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)はmtDNAのcodon 3243, 3271, 3252などの遺伝子変異によって起こる症候群で進行性のミオパチーと脳症をきたす。反復性の嘔吐、けいれん、乳酸アシドーシスに加え、片麻痺、半盲、皮質盲などの脳卒中様発作を繰り返すことが特徴である。前兆のある片頭痛や片頭痛性梗塞をきたすことが知られている。

おわりに

家族性片麻痺性片頭痛(FHM)の原因遺伝子の発見とその機能の研究により片麻痺性片頭痛の病態が明らかにされつつあり、FHMにおける知見は、通常の片頭痛のメカニズムの概念や研究にも大きく影響を及ぼしている。FHMの研究からの大きな成果は片頭痛をchannelopathyとして捉らる契機となったこと、そして、片頭痛における皮質拡張性抑制の関与や意義について再評価がなされるようになったことがあげられる。今後ますます研究が進展し、FHMを含めた頭痛性疾患の病態解明と画期的な治療法の開発がな

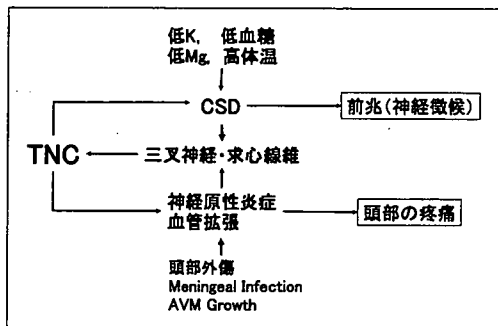


図4 皮質拡延性抑制(CSD)と神経原性炎症のバラレるな関係のシェーマ

片頭痛は閃輝暗点などの前兆と、血管拡張を伴う拍動性頭痛によって特徴づけられる。前兆の本態は後頭葉を中心とした大脳皮質の過剰な興奮性と神経機能抑制が皮質上で拡延していく現象、すなわち皮質拡延性抑制(cortical spreading depression : CSD)であると理解されている。また、片頭痛の疼痛は硬膜の血管をとりまく三叉神経終末において、神経原性炎症が起こることがその本態である(Moskowitzの三叉神経血管説)。CSDと神経原性炎症・血管拡張は、硬膜血管の三叉神経終末を活性化して「brainstem migraine generator」を活性化している。Brainstem migraine generatorは、それ自体CSDや神経原性炎症・血管拡張を増強し、遺伝的な片頭痛感受性がある患者では内因性の脳幹機能活性化によって新たにこれらの経路の活性化が起こりうると考えられる。多くの代謝の異常や神経血管への刺激はこれらの経路に統合される。(CSD cortical spreading depression, TNC trigeminal nucleus caudalis, AVM arteriovenous malformation)(文献²²⁾より改変引用)

されるものと期待される。

文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988 ; 8 Suppl 7 : 1-96.
- 2) 国際頭痛分類第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004 ; 31 : 1-188.
- 3) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996 ; 87 : 543-52.
- 4) 野村哲志, 涌谷陽介, 土井浩二, ほか. Pseudomigraine with pleocytosisの1例. *臨床神経* 2002 ; 42 : 954-8.
- 5) Lykke TL, Kirchmann EM, Faerch RS, et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2002 ; 22 : 361-75.
- 6) Takeshima T, Fusayasu E, Kusumi M, et al. Epidemiology of hemiplegic migraine in Japan : an interim report of the nationwide survey. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 852.
- 7) Ohta M, Araki S, Kuroiwa Y. Familial occurrence of migraine with a hemiplegic syndrome and cerebellar manifestations. *Neurology* 1967 ; 17 : 813-7.
- 8) Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993 ; 5 : 40-5.
- 9) Ducros A, Denier C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 17-24.
- 10) Takeshima T, Adachi Y, Nakashima K. Familial hemiplegic migraine. *Intern Med* 1998 ; 37 : 108-9.
- 11) Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, et al. Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 ; 72 : 676-7.
- 12) Ducros A, Joutel A, Vahedi K, et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 885-90.
- 13) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 192-6.
- 14) Marconi R, De Fusco M, Aridon P, et al. Familial hemiplegic migraine type 2 is linked to 0.9Mb region on chromosome 1q23. *Ann Neurol* 2003 ; 53 : 376-81.
- 15) Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003 ; 54 : 360-6.
- 16) Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, et al. A G301R

- Na⁺/K⁺-ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics* 2004 ; 5 : 177-85.
- 17) Jurkat-Rott K, Freilinger T, Dreier JP, et al. Variability of familial hemiplegic migraine with novel A1A2 Na⁺/K⁺-ATPase variants. *Neurology* 2004 ; 62 : 1857-61.
- 18) Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, et al. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology* 2005 ; 65 : 1826-8.
- 19) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005 ; 366 : 371-7.
- 20) Hanna MG. Genetic neurological channelopathies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006 ; 2 : 252-63.
- 21) Van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorosso T, et al. A cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron* 2004 ; 41 : 701-10.
- 22) Estevez M, Gardner KL. Update on the genetics of migraine. *Hum Genet* 2004 ; 114 : 225-35.
- 23) Davous P. CADASIL : a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998 ; 5 : 219-33.
- 24) Uchino M, Hirano T, Uyama E, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-Like Disorders in Japan. *Ann NY Acad Sci* 2002 ; 977 : 273-8.
- 25) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996 ; 383 : 707-10.
- 26) Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 1997 ; 49 : 1322-30.
- 27) Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 447-53.
- 28) Berg J, Porteous M, Reinhardt D, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia : a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 585-90.
- 29) Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, et al. Increased plasma transforming growth factor-beta1 in migraine. *Headache* 2005 ; 45 : 1224-8.
- 30) Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, et al. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 577-82.

* * *



頭痛診療の進歩

頭痛発症に関与する遺伝子 (2) *MTHFR* 遺伝子*

● 古和久典** / 安井建一** / 中曾一裕** / 竹島多賀夫** / 中島健二**

Key Words : homocysteine, migraine, aura, case-control association study

はじめに

片頭痛は、原因遺伝子が明らかとなった家族性片麻痺性片頭痛などを除くと、一般の高血圧や糖尿病などと同様に、その発症には複数の遺伝的要因と環境要因が関与し、いわゆる多因子(遺伝)病と考えられている。多因子病としての片頭痛関連遺伝子の検討は大きく二つの方法で進められている。すなわち、候補遺伝子アプローチとマイクロサテライトマーカーを用いた網羅的解析である。

本稿では、候補遺伝子アプローチにより、われわれが初めて片頭痛との関連性を報告したメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(*MTHFR*)遺伝子について概説する。

MTHFR と *MTHFR* 遺伝子多型

MTHFR は、生体内でメチル化が生じる際に働く経路のなかで 5,10-methylenetetrahydrofolate を 5-methyltetrahydrofolate に変換する酵素である。含硫アミノ酸代謝経路(図 1)において、必須アミノ酸である食餌由来のメチオニンを再メチル化して保持することに働く¹⁾。また、この代謝経

路では、葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂が補因子として必要となる。ホモシステイン(homocysteine)は、中間代謝産物として存在する含硫アミノ酸の一つで、その代謝には、*MTHFR* のほかシスタチオニンβ合成酵素(CBS)、メチオニン合成酵素などが関与している¹⁾。ホモシステイン尿症の原因として多いのはCBS欠損症である。

MTHFR 遺伝子は染色体1p36に位置し、C677T、A1298T、C1711Tなどの複数の一塩基多型(single nucleotide polymorphism : SNP)が存在することが明らかにされている。中でももっともありふれた多型とされているC677T多型での酵素化学的研究や患者対照研究による検討が多くなされている。1995年Frosstら²⁾によりC677T多型は、*MTHFR* 酵素活性と関係し、CC、CT、TT多型の順に酵素活性が低下すること(図 2)や、46℃の条件下ではTT多型でより著明に酵素活性が低下すること、さらに、*MTHFR* 活性の低下に伴い血漿ホモシステイン値が上昇すること(図 2)により、TT多型と脳梗塞などの動脈硬化性疾患との有意な関連性を認めることが報告された。われわれも日本人において*MTHFR* 酵素活性と遺伝子多型との関連性をすでに検討し同様の結果となることを確認した³⁾。

MTHFR 遺伝子多型が動脈硬化性疾患の関連遺伝子として働く病態機序としては、高ホモシス

* Molecular genetics of headache syndromes. (2) *MTHFR* gene.

** Hisanori KOWA, M.D., Ph.D., Kenichi YASUI, M.D., Ph.D., Kazuhiro NAKASO, M.D., Ph.D., Takao TAKESHIMA, M.D., Ph.D. & Kenji NAKASHIMA, M.D., Ph.D.: 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科(〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1); Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8504, Japan.

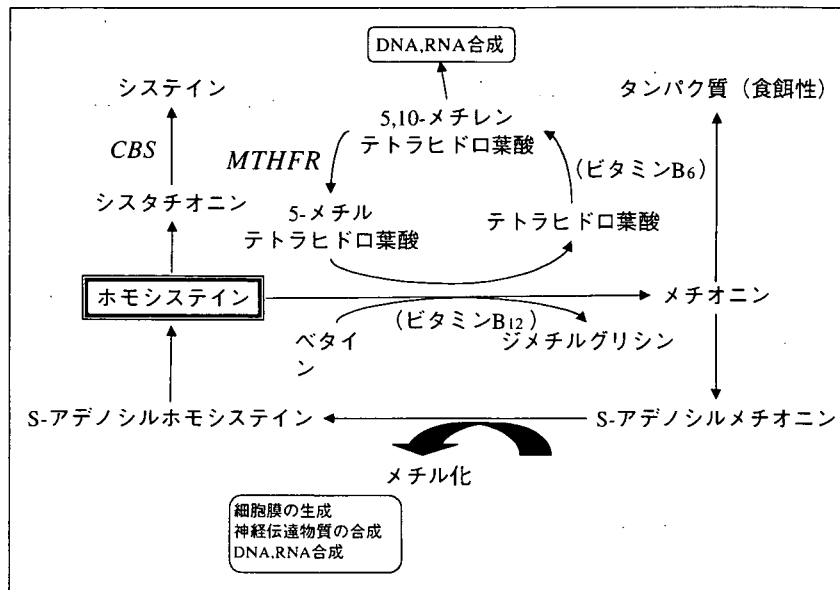


図1 含硫アミノ酸代謝経路

生体内でメチル化が生じる際に働く経路である。MTHFRは、ホモシステインを必須アミノ酸であるメチオニンへ再メチル化する系に働く葉酸依存性の酵素である。MTHFRの酵素活性が低下することにより軽度の高ホモシステイン血症をきたす。MTHFR：メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素、CBS：シスタチオニンβ合成酵素。(神経進歩 2004 ; 48 : 715-25. より引用)

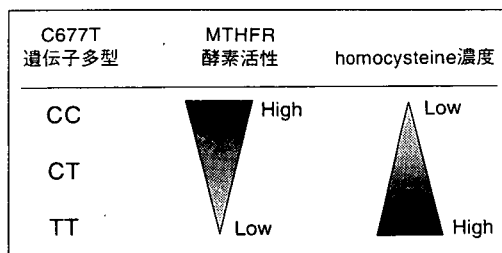


図2 MTHFR遺伝子C677T多型と血漿ホモシステイン濃度の関係(模式図)

CC, CT, TT多型の順に酵素活性が低下し、それに伴い血漿ホモシステイン値が上昇することが報告されている。

テイン血症と関連して血小板や血管内皮細胞の機能障害をきたすことなどが考えられているが、詳細は不明である。MTHFR遺伝子C677T多型による生体内での変化に関して、大腸菌より精製したMTHFRによる多型の検討では、677C->T変異部位はフラビン・アデニン・ジヌクレオチド(flavin adenine dinucleotide : FAD)結合ドメインに位置し、677T変異によりフラビン補因子の減少傾向を招くことにより酵素活性が低下すること、葉酸の補充によりフラビンの減少を保護す

表1 MTHFR677C->T多型との関連性が指摘されている疾患

Vascular disease	Down syndrome
Neural tube defects	Cancer
Cleft lip/pate	Depression
Preeclampsia	Schizophrenia
Thrombosis	Migraine with aura
Retinal artery occlusion	

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) より作成。

る可能性が報告されている⁴⁾。今後のさらなる解明が待たれる。

最近では、MTHFR遺伝子C677T多型は動脈硬化性疾患のみならず、悪性腫瘍や骨塩密度など幅広い領域の疾患や症候で患者対照研究がなされている。現在、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)に登録されている本多型との関連性が指摘されている疾患を表1に示す。

ホモシステインと疾患

ホモシステインの関係する病態として、重度の高ホモシステイン血症を伴うホモシチン尿

症と軽度の高ホモシステイン血症がある。

ホモシステイン尿症は先天性代謝異常症の一つで、新生児マススクリーニングの対象疾患にもなっている。頻度は1:19万人といわれ、重症高ホモシステイン血症をきたし、精神発達遅滞や白内障とともに血管内皮障害による血栓症や梗塞をきたすことが知られている。

ホモシステイン尿症とは異なり、正常上限(12~14nmol/ml程度)の5~6倍の軽度の高ホモシステイン血症が、成人における心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子となることが欧米の大規模疫学調査^{5)~7)}の結果により明らかとなった。さらに、ホモシステイン代謝に関係する酵素遺伝子の検討から、先述するように軽度の高ホモシステイン血症とMTHFR遺伝子多型との関連性が多く報告されている。

片頭痛におけるMTHFR遺伝子； われわれの検討結果

片頭痛は、その発症機序において脳血流の変化や血小板機能異常の関与などが報告されていることや、時には一過性あるいは永続的な神経脱落症状を随伴することなどより脳血管障害との関連性が以前から指摘されている。総説⁸⁾によると、若年性脳梗塞の10%が片頭痛の既往をもち、7%が片頭痛発作中に脳梗塞をきたし、また、片頭痛患者の4%で頭部CTで異常所見を伴っていたとされる。しかし、両者に共通した病態は明らかにされていない。

われわれは、心・脳血管障害の関連遺伝子と指摘されていたMTHFR遺伝子多型に着目し、片頭痛との関連性を検討した。その結果、前兆のある片頭痛(MA)において677TT多型頻度、677Tアレル頻度は、頭痛を有しない健常対照者(CTL)と比較して有意に高頻度を示すことを報告した(図3)⁹⁾。この報告では、片頭痛の症例数も少なかったことより、その後にMA 52例、前兆のない片頭痛(MO) 118例、CTL 275例と症例数を蓄積して再検討を行った結果、CTLを基準としたMAのオッズ比は、TT遺伝子多型2.94、Tアレル1.85とともに有意であり、少なくとも日本人において、MTHFR遺伝子C677T多型はMAの関連遺伝子であることが明らかとなった。

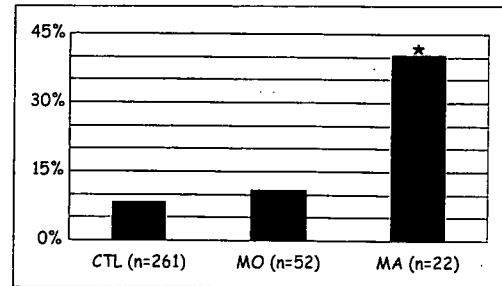


図3 MTHFR遺伝子677TT多型の頻度⁹⁾

*: $p < 0.01$ vs CTL. CTL: control, MA: migraine with aura, MO: migraine without aura.

片頭痛とMTHFRとの関連については、後述する高ホモシステイン血症による影響がもっとも有力な考え方であるが、詳細は不明である。以前から多数の検討により、片頭痛患者では自律神経機能障害を有することが報告されている^{10)~13)}。MTHFRは、セロトニンやL-dopa、エピネフリンなどの神経伝達物質の生合成にも関与しており¹⁾、遺伝子多型に基づく酵素活性の変化から自律神経機能に影響を及ぼし、片頭痛の臨床症状を修飾している可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

他施設からの報告

われわれの報告に続く形で、異なった地域、人種による検討が報告されている。概要を表2に示す。片頭痛、とくに前兆を伴う片頭痛との有意な関連性を示す報告^{14)~17)}が多いが、関連を否定する報告も2報¹⁸⁾¹⁹⁾ある。Kaunistoらの検討¹⁹⁾では、多数例であるが双子研究登録症例が1/3を占めている点は慎重な対応が必要と思われる。さらに、西欧では二分脊椎の出生予防対策として葉酸強制添加政策が施行されており、今後、ホモシステイン、葉酸、ビタミンB₁₂も含めた検討が必要と考えられる²⁰⁾。

小児の片頭痛を対象とした報告²¹⁾では、MA 33例、MO 12例と例数が少なく統計学的に有意差は認められなかったが、677TT多型との関連性が示唆される傾向であった。

片頭痛とホモシステイン

片頭痛とMTHFR遺伝子多型との関連性についての報告に比して、ホモシステインとの関連性

表 2 片頭痛におけるMTHFR遺伝子C677T多型の検討報告

	Migraine		MA		Control			MA Odds(注1)		備考
	case	case	T allele	TT genotype	case	T allele	TT genotype	T allele	TT genotype	
<POSITIVE>										
Kowa Japan (2000) ⁹⁾	hospital	74	22	0.64	40.9%	261	0.35	9.6%	3.3*	6.59*
Kara Turkey (2003) ¹⁴⁾	hospital	102	23	0.26	4.3%	136	0.25	1.5%	1.04	3.05 (注2)
Oterino Spain (2004) ¹⁵⁾	hospital	230	78	0.42	18.0%	204	0.36	13.2%	1.75*	2.34* (注3)
Lea Australia (2004) ¹⁶⁾	hospital	268	168	0.40	19%	269	0.33	9%	1.41*	2.54*
	family-based	566	247	0.39	13%					
Scher Netherlands (2006) ¹⁷⁾	population	413	187	0.39	16%	1,212	0.315	10%	1.40*	2.05*
<NEGATIVE>										
Todt Germany (2006) ¹⁸⁾	pain clinic	656	656	0.33	11.7%	625	0.358	11.8%	0.88	0.87
Kaunisto Finland (2006) ¹⁹⁾	twin cohort + population	898	898	0.24	5%	900	0.24	6%	none	0.89

関連のあるとした報告(POSITIVE)と、ないとした報告(NEGATIVE)を分けて作成した。

(注1)原則として、CTLに対するMAのodds比を示す。有意なものに*を示す。(注2)片頭痛全体およびMOはCTLに対して有意であった。(注3)MAはMOに対して有意であったが、CTLとは有意でなかった。CTL: control, MA: migraine with aura, MO: migraine without aura, none: data unknown.

についての検討は少ない。われわれは、HPLC-ECD法を用いて²²⁾、MA 35例、MO 56例、年齢を一致させたCTL 71例における血漿総ホモシステイン濃度を検討した。平均血漿濃度は、MA 13.1nmol/mlで、CTL 9.5nmol/ml、MO 9.4 nmol/mlの両群に比して有意に高値であった(図4)。遺伝子多型に分けた検討においては、MAのTT多型においてMAのCT多型を除く他の7群と比して有意に高値であった²³⁾。

過去の臨床報告では、Eversら²⁴⁾は、MA 17例、MO 45例を含む頭痛患者でホモシステイン、ビタミンB₁₂、葉酸濃度を測定した。その結果、MAとCTL 18例との間では有意差は認められなかったが、MOと比較してMAは有意にホモシステイン濃度が高値であること、ビタミンB₁₂、葉酸値に異常はなく、ホモシステイン値と相関関係がなかったと報告している。一方Schlesingerらは、MA 2例とMO 4例の全例でホモシステイン濃度は10nmol/ml以下の正常範囲であり、片頭痛の病態との関連性を否定している²⁵⁾。しかし、CTLとの比較はなされていない。Hering-Hanitらは、

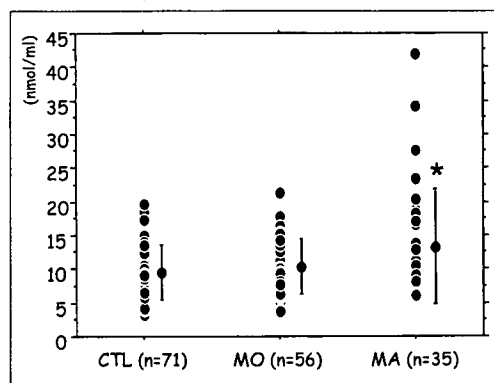


図4 血漿総ホモシステイン濃度²³⁾

Barはmean±SEを示す。*: p<0.01 vs CTL, MA (ANOVA, post hoc)。CTL: control, MA: migraine with aura, MO: migraine without aura.

MA 22例を含む片頭痛患者78例とCTL 126例でホモシステイン値を比較し、その多くが正常範囲内であり、両群間で有意差がなかったと報告している²⁶⁾が、MAとMOを分けた検討はなされていない。オランダの住民調査においては、MAとMTHFR遺伝子TT多型との有意な関連性は認めら

れたが、MAとホモシステイン値や葉酸、ビタミンB₁₂との関連性は認められなかった。今後、この点に関しては、人種差も念頭に置いたさらなる検討が必要と思われる。

一方で、1/3の症例で片頭痛を伴うとされている家族性の特殊な脳梗塞である「皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳動脈症」(cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : CADASIL)²⁷⁾65家系127症例を対象として、原因遺伝子の変異部位や白質病変に関連する脳血管障害危険因子と臨床症状との関連性をみた検討によると、*notch3*遺伝子変異部位と臨床症状の間には関連がなかったが、15 μ mol/l以上の高ホモシステイン値を呈した症例では、それ以下の症例に比して有意に片頭痛発作をきたしやすいこと、また、より早期に片頭痛発作を呈することが報告されている²⁸⁾。CADASILと*MTHFR*遺伝子多型との関連性について大変興味をもたれるところである。

高ホモシステイン血症の片頭痛に関する病態機序は不明であるが、Storerら²⁹⁾は、ネコ片頭痛モデルにおいてホモシステインの類縁物質であるホモシステイン酸が痛み侵襲を惹起し、エルゴタミンやトリプタン系薬物である5HT_{1B/1D} agonistにより抑制されることを報告しており、片頭痛における神経細胞の興奮性との関与が示唆される。

今後の課題

一般に高ホモシステイン血症への対策とされている葉酸補充療法が片頭痛患者に対して有効か否かに関する検討はなされていない。その際に、葉酸のサプリメントと食事療法で効果が異なるのかも注意を要すると思われる。

先にも述べたが、一部の国や地域では葉酸強制添加政策が施行されており、葉酸強制添加後の片頭痛に関する疫学データの変化にも目を向けておく必要がある。

近年、片頭痛と脳梗塞との有意な関連性を指摘する報告も増えており、両者の共通した遺伝的背景因子としても注目される可能性があるものと考え³⁰⁾。

おわりに

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(*MTHFR*)遺伝子C677T多型は、片頭痛の単一原因遺伝子ではなく、多因子遺伝病としての関連遺伝子の一つである。現在、世界の多数の国から関連性を示唆されており、*MTHFR*遺伝子多型や高ホモシステイン血症が、片頭痛の病態機序にどのように関与するのかを解明することは、新たな治療法や予防法を検討するうえで重要な課題と考える。

文 献

- 1) Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate transport and metabolism. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. New York : McGraw-Hill, Inc ; 1995. p. 3111-28.
- 2) Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease : a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995 ; 10 : 111-3.
- 3) Yasui K, Kowa H, Nakaso K, et al. Plasma homocysteine and *MTHFR* C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000 ; 55 : 437-40.
- 4) Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, et al. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nat Struct Biol* 1999 ; 6 : 359-65.
- 5) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992 ; 268 : 877-81.
- 6) Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 1994 ; 25 : 1924-30.
- 7) Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly : the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 38-44.
- 8) Welch KMA, Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and

- stroke. In : Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, et al, editors. *Stroke, pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 1998. p. 845-67.
- 9) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000 ; 96 : 762-4.
 - 10) Takeshima T, Takao Y, Takahashi K. Pupillary sympathetic hypofunction and asymmetry in muscle contraction headache and migraine. *Cephalalgia* 1987 ; 7 : 257-62.
 - 11) Takeshima T, Takao Y, Urakami K, et al. Muscle contraction headache and migraine. Platelet activation and plasma norepinephrine during the cold pressor test. *Cephalalgia* 1989 ; 9 : 7-13.
 - 12) Takeshima T, Mishima T, Tabata M, et al. Acrophase amplitude of ambulatory blood pressure decreases in migraineurs. *Headache* 1997 ; 37 : 577-82.
 - 13) Tabata M, Takeshima T, Burioka N, et al. Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache* 2000 ; 40 : 457-63.
 - 14) Kara I, Sazci A, Ergul E, et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res* 2003 ; 111 : 84-90.
 - 15) Oterino A, Valle N, Bravo Y, et al. MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004 ; 24 : 491-4.
 - 16) Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med* 2004 ; 2 : 3.
 - 17) Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 372-5.
 - 18) Todt U, Freudenberg J, Goebel I, et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine with aura. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 621-2.
 - 19) Kaunisto MA, Kallela M, Hamalainen E, et al. Testing of variants of the MTHFR and ESR1 genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 1462-72.
 - 20) Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al. Reply. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 622-3.
 - 21) Bottini F, Celle ME, Calevo MG, et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 731-7.
 - 22) 安井建一, 古和久典, 楠見公義, ほか. 片頭痛患者における血漿ホモシステイン濃度の検討. *日本頭痛学会誌* 2000 ; 27 : 21-3.
 - 23) Kowa H, Yasui K, Fusayasu E, et al. The C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and plasma homocysteine levels in Japanese patients with migraine[Abstract]. *Cephalalgia* 2005 ; 25 : 867.
 - 24) Evers S, Koch HG, Husstedt I-W. Plasma homocysteine levels in primary headache. In : Olesen J, Edvinsson L, editors. *Headache pathogenesis monoamines, neuropeptides, purines, and nitric oxide*. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1997. p.215-8.
 - 25) Schlesinger I, Hering R. Homocysteine levels in migraine patients. *Cephalalgia* 1997 ; 17 : 46.
 - 26) Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, et al. Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache* 2001 ; 41 : 779-81.
 - 27) 古和久典, 足立芳樹, 土井浩二, ほか. CADASIL. *神経内科* 2006 ; 65 : 450-9.
 - 28) Singhal S, Bevan S, Barrick T, et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 2004 ; 127 : 2031-8.
 - 29) Storer RJ, Goadsby PJ. Microiontophoretic application of serotonin (5HT)1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain* 1997 ; 120 : 2171-7.
 - 30) 古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛と脳梗塞～comorbidityの観点から. *内科専門医会誌* 2006 ; 18 : 318-22.

* * *

特 集

稀な脊椎・脊髄症候

頸部疾患による頭痛

竹島多賀夫 今村 恵子 中島 健二

脊椎脊髄ジャーナル

VOL. 20 NO. 6 別刷

2007年6月25日発行

三 輪 書 店

頸部疾患による頭痛*

竹島多賀夫** 今村 恵子 中島 健二

はじめに

頸性頭痛 (cervical headache) あるいは、頸原性頭痛 (cervicogenic headache) の疾患概念に関して多くの議論があり多様な考え方がある。本稿では国際頭痛学会による頭痛分類第2版 (ICHD-II)¹⁶⁾の# 11.2「頸部疾患による頭痛」に沿って記載する。また、いわゆるバレー・リュウ症候群 (Barré-Liéou) について私見をまじえ簡単に解説する。

ICHD-IIでは、すべての頭痛を14のグループに分けており、第11番目のグループとして「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛」(第2部、2次性頭痛)が記載されている。このグループのサブタイプとして11.2「頸部疾患による頭痛」があり、そのサブフォームとして、11.2.1「頸原性頭痛」、11.2.2「咽頭後方腱炎による頭痛」、11.2.3「頸頭部ジストニーによる頭痛」が採択されている。頸部疾患に

よる頭痛と考えられる病態であっても、これらの診断基準のいずれをも満たさないものについては十分には確証されておらず、今後の研究課題であるとされた。

頸原性頭痛 (cervicogenic headache)

頸性頭痛という用語が以前は広く使用されていた。頸部の病変と頭痛の関連をより明確に示すためにICHD-IIでは頸原性の用語が採択されている。

頸椎障害が頭痛を起こすというアイデアは古くからあり1860年のHiltonの記載が最初⁷⁾とされているが、頸性頭痛や頸原性頭痛の概念と範囲に関する議論は実に多岐に及んでいる。Sjaastadら²⁰⁾が、頸原性頭痛の概念と診断基準を1983年に提唱したことにより多くの議論がなされた。概念の変遷については平田ら¹⁰⁾の総説に詳しい。現在も多くの議論があるが、少なくとも頸原性頭痛は症候群で、独立した疾患単位ではないと考えられている。すなわち、いくつかの頸部疾患から生じる疼痛の結果としての頭痛を中心とした症候群であると理解されている^{1,7,15)}。頸原性頭痛の原因疾患には、神経、神経根、神経節、錐体鉤状関節、椎間板、椎間関節、靭帯、筋肉その他の頸部構造

Key words

頸原性頭痛 (cervicogenic headache)
国際頭痛分類第2版 (ICHD-II)
咽頭後方腱炎による頭痛 (headache attributed to retropharyngeal tendinitis)

* Headache Attributed to Disorder of Neck

** 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科〔〒683-8504 米子市西町36-1〕/Takao TAKESHIMA, Keiko IMAMURA, Kenji NAKASHIMA : Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine

表 1 頸原性頭痛の原因となる構造と疾患, 機能障害 (文献5より)

疼痛感受組織	疾患または機能障害
脊椎	
椎間関節と他の滑膜関節	関節リウマチ, 強直性脊椎炎, 骨関節炎, 外傷, 亜脱臼
椎間円板線維輪	椎間板ヘルニア, 炎症, 外傷
脊髓靭帯	姿勢異常, 外傷, 炎症
椎体骨膜	感染, Paget 病, 腫瘍
頸部の筋肉	姿勢異常, 外傷, 炎症
頸部神経根・神経	病変 (円板, 腫瘍) による圧迫, 関節の亜脱臼を伴う牽引, 外傷による直接損傷, 炎症 (帯状疱疹など)
脊椎動脈, 頸動脈	解離, 血栓症

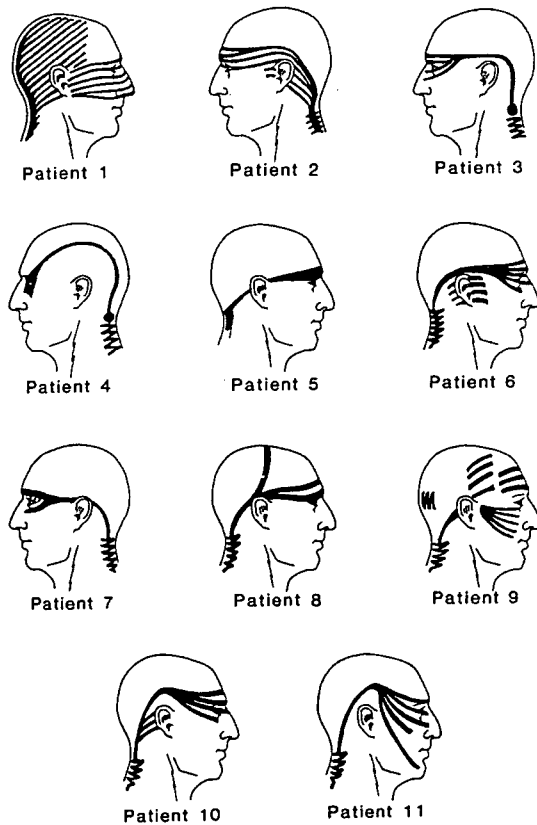


図 1 頸原性頭痛症例の痛みの分布 (文献6より引用)

の異常が含まれる⁹⁾(表 1).

① 症状と特徴, 鑑別診断

首の運動や不自然な頭位, 頸部の圧迫などによって発生する片側性の頭痛で, 持続時間は数時間~数日, 疼痛の性状は多くの場合, 鈍痛ないし刺すような痛みと表現される. 図 1 に Fredriksen

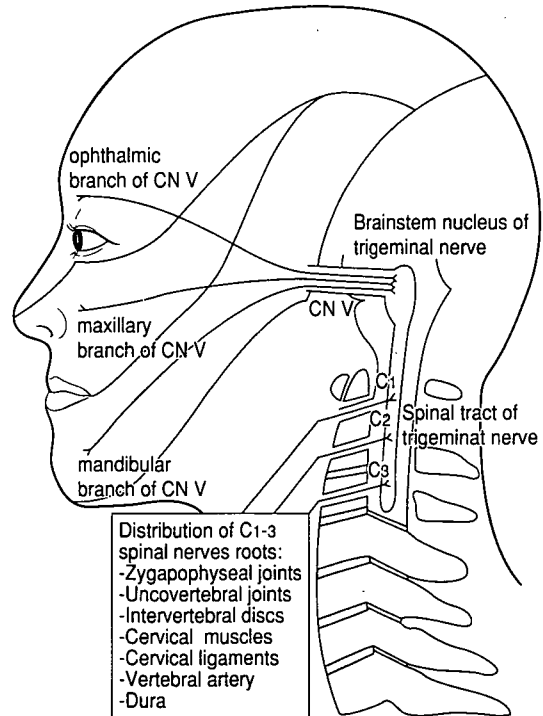


図 2 上位頸髄の知覚入力と三叉神経核の連合のシエマ (文献7より引用改変)

ら⁹⁾による頸原性頭痛の症例の痛みの分布を示した. 頭痛の分布は多様であるが, 頸部と三叉神経領域にまたがっていることが特徴である. 頸部の異常によって頭痛が発症するメカニズムには, 多くの研究者が頸髄上部の感覚入力と三叉神経背側核および脳幹の三叉神経核の関与を想定している (図 2)⁷⁾.

頸原性頭痛の特徴は, 原則としてサイドシフト

表 2 # 11.2.1 「頸原性頭痛の診断基準」¹⁶⁾

- A. 頸部から生じる痛みが頸部または顔面部あるいはその両方の1カ所以上の領域に放散し、かつCおよびDを満たす。
- B. 頭痛の妥当な原因としての妥当性が知られているか、もしくは一般に認められている頸椎もしくは頸部軟部組織内の疾患あるいは病変の証拠が、臨床上、臨床検査上、または画像検査上のいずれか1つにみられる(注1)。
- C. 頸部疾患または病変による痛みの証拠があり、少なくとも以下の1項目を満たす。
1. 頸部内に痛みの原因となる臨床徴候が認められる(注2)。
 2. プラセボまたはその他の適宜な操作を用いて、頸部構造またはその神経支配を診断的に遮断すると頭痛が消失する(注3)。
- D. 原因疾患または病変の治療成功後、3カ月以内に痛みが消失する。

注：

- 1) 頸椎の腫瘍、骨折、感染症、および関節リウマチは、正式には頭痛の原因として認められてはいないが、個々の症例ごとに原因と判断される場合は、妥当な原因として受け入れられている。頸椎症および骨軟骨炎は、診断基準Bを満たす原因として、受け入れられていない。頸部筋膜圧痛点が原因である場合、その頭痛は、2.「緊張型頭痛」のもとにコード化する。
- 2) 診断基準C1に該当する臨床徴候は、信頼性および妥当性を必ず証明されたものでなければならない。今後、そのような信頼性と妥当性を備えた実践的な検査を確立する必要がある。頸部痛、限局性頸部圧痛、頸部外傷歴、痛みの機械的増悪、片側性、併存する肩痛、頸可動域制限、項部発症、悪心、嘔吐、光過敏などの臨床的特徴は、頸椎性頭痛に特有のものではない。これらは、頸椎性頭痛の特徴である場合もあるが、疾患と頭痛の原因との関連を決定づけるものではない。
- 3) 頭痛消失とは、頭痛の完全寛解を意味し、視覚アナログ尺度(visual analogue scale; VAS)のスコア0に相当する。しかしながら、90%以上の痛み寛解、または100点VAS法で5未満のレベルは、診断基準C2を満たすとして容認できる。

のない片側性頭痛とされてきた。国際頭痛学会の診断基準が2004年に改訂された際に、厳密な片側性の基準が緩和された。頸部に痛みの原因となる臨床徴候があり、診断的なブロックにより頭痛が消失すること、頭痛は頸部の痛みから生じて頭部や顔面に放散すること、頸椎あるいは頸部軟部組織内の疾患あるいは病変の証拠があることなどが挙げられている。診断基準を表2に示した。

頸原性頭痛は他の片側性の頭痛性疾患、特に前兆のない片頭痛との鑑別が困難な場合がある。以前に頸原性頭痛と診断されていた症例の中には、現在の診断基準にしたがえば前兆のない片頭痛と診断すべき症例が含まれていたと思われる。どの診断基準によって診断するかは、学問的な立場にもよるが、実地臨床では前兆のない片頭痛の診断基準を満たしており頸部の病変の関与が不明確であるならば、まずは片頭痛として治療を行うほうが患者のメリットが大きい。両側性の頸原性頭痛のケースでは、緊張型頭痛との鑑別が重要で、麻酔薬による神経ブロックの効果の確認が肝要である。頸部筋膜の圧痛点が原因である場合は、頸原性頭痛ではなく緊張型頭痛と診断すべきである。

頭頸部の神経画像検査や首の運動分析も頸原性頭痛の鑑別診断に役立つことがある。ただし、頸椎その他の画像検査の異常所見を直ちに頭痛の原因であるとするには多くの異論がある。痛みが頸部から後頭部に限局しておりX線検査やMRI検査で頸椎の退行変性の所見がある場合、しばしば、頸椎が頭痛の原因であるとみなされてきたが、最近のデータでは頸椎変性がみられる割合は頭痛のない集団と同程度でその因果関係が乏しいとされ、ICHD-IIでは、脊椎症(spondylosis)、骨軟骨症(osteochondrosis)は頭痛の直接の原因とはしないよう提唱され¹⁶⁾、頸部の画像検査の軽微な異常所見をあまり重視していない¹⁴⁾。一方で、国際頭痛分類は頸原性頭痛を過少評価しているとの意見もあり、今後の研究成果が俟たれる。

② 治療

頸原性頭痛は症候群であって、単一疾患ではないので、治療はその原因となる頸部の疾患によって異なる。また、原因となる頸部の疾患の治療が根本的な治療法であることは当然である。

1. 薬物療法

頸原性頭痛の対症療法として、文献的には経口

鎮痛薬、抗炎症薬、三環系抗うつ薬、抗てんかん薬などの使用例の記載¹⁵⁾もあるが、有用性のエビデンスは不十分である。非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は頸原性頭痛に対してほとんど効果がないとの報告⁵⁾もある。

2. 神経ブロック治療

神経ブロックは頸原性頭痛の診断に必須の処置であるが、同時に治療の効果もある。局麻薬とステロイドが用いられており、大部分のケースで有効であり持続的な鎮痛が得られる¹⁵⁾。C2/3 神経と大後頭神経のブロック、あるいは椎間関節への麻酔薬注入による頸原性頭痛の持続的な軽減が報告^{3,12)}されている。

3. 手術

他の治療が無効で頭痛が長引くような限られた状況で、大後頭神経の外科的切離などの手術療法が試みられるとの記載¹⁵⁾がある。

4. リハビリテーション療法

物理療法は、多くの医療機関で実施することができ、かつ通常無害な処置である。したがって、物理療法が頸原性頭痛に効果があるかどうかのエビデンスは乏しいが選択肢の1つとなりうるであろう。物理療法としては、頸部の牽引や運動療法、徒手治療、頸部マニピュレーションなどが挙げられるが、椎骨動脈解離による脳梗塞のリスクの指摘もあることを勘案して、適応を判断すべきである^{7,10)}。

経皮的電気刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS) の有効性も報告されているが、無効との報告⁹⁾もある。

バレー・リュウ症候群

バレー・リュウ (Barré-Liéou) 症候群は下頸部交感神経症候群 (syndrome sympathique cervical postérieur) として、頭痛、めまい、その他さまざまな症状を呈する症候群として記載されている。1920年代のBarréとLiéouの報告に由来するので、頸原性頭痛の原型とも考えられるが疾患概念は確立しておらず、独立した疾患単位とは考えがたい。しばしば、整体や鍼に関連した文献、

あるいはWeb上の市民向けの情報として取り上げられているが、医学的にはまったく無価値であるとする見解¹⁸⁾と、概念に混乱はあるものの一定の位置を占める症候群であるとする立場¹¹⁾がある。

後頭部に強い頭痛、耳痛、眼痛、顔面痛、顔面紅潮感、結膜充血、流涙、角膜の知覚過敏、耳鳴、めまい感、頭位変換時の眼振、視障害 (霧視、羞明、眼性疲労)、無声、嗄声、咽頭異常感、失神、悪心、上肢のしびれ感などが症状として記載されている¹¹⁾。さらに不安、抑うつ、記憶力障害、認知障害をきたす例もある¹⁸⁾。古典的には慢性的な頸椎の障害に伴う症候群と理解されていたものが、頸部外傷後の不定症状を診断未確定のままに包括する便利な疾患名として使用されていることが問題であるとも指摘¹⁸⁾されている。バレー・リュウ症候群の位置づけはさらに検討が必要であり、この診断名の使用には注意を要する。

咽頭後方腱炎による頭痛 (headache attributed to retropharyngeal tendinitis)

比較的まれな頭痛であるが、因果関係が明瞭な二次性頭痛の1つである。頸長筋の石灰化を伴う炎症により、片側または両側の非拍動性後頸部痛と後頭部または頭部全体に放散する頭痛が出現する。頸の可動範囲が制約され、後屈により痛みが著しく悪化することが特徴である (表3)。1964年に最初の報告がなされた⁸⁾。症例は20~60歳代の報告が多い。微熱のある例が多く、血沈促進と軽度の白血球増多がある。咽頭痛、嚥下困難を伴う。画像検査でC1とC2前方の石灰化とC1-4レベルの椎体前方の軟部組織腫脹が認められる¹⁹⁾。

膿瘍や化膿性脊椎炎などの感染症、外傷、悪性新生物、脊椎関節症、上部経動脈解離などとの鑑別を要する。多くの症例は正しく診断されていないと考えられ、真の有病率は不明である。CT検査が有用である。MRIの有用性を強調した報告¹³⁾も増えている。

表 3 11.2.2 「咽頭後方腱炎による頭痛の診断基準」¹⁶⁾

- A. 片側性または両側性の非拍動性後頸部痛で、後頭部または頭部全体に放散し、かつCおよびDを満たす。
- B. 成人において、C1-4 レベルで7 mm を超える椎体前軟部組織腫脹 (X 線検査の特殊技術を要する場合あり)。
- C. 頭部後屈により痛みが著しく悪化する。
- D. 推奨用量の非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) により、2 週間以内に痛みが緩和する。

頭頸部ジストニーによる頭痛

痙性斜頸や咽頭ジストニー、下顎ジストニーなど痛みを伴う頭頸部限局性ジストニーが頭痛を起こすことがある。後頭部もしくは頭部全体の痛みないし緊張感、つっぱり感が出現し、異常な筋収縮による頭頸部の姿勢異常を認める。ジストニアの治療により頭痛は消失する¹⁷⁾。ジストニアが明確で異常収縮した筋に痛みを伴っており、頭部に放散しているケースの診断は比較的容易であるが、軽度のジストニアの例では緊張型頭痛との鑑別が問題となる (表 4)。

ジストニア発症前から頭痛を有している例の診断には注意が必要である。Barbanti ら²⁾は 80 例の頭痛を有する頭頸部ジストニーのシリーズで、A 型ボツリヌス毒素によるジストニア治療と頭痛の変化を検討したところ、ジストニア発症に伴い頭痛が出現し、A 型ボツリヌス毒素の治療により頭痛が消失したものはわずか 1 例で、他は片頭痛あるいは緊張型頭痛の診断基準を満たしていた。前兆のない片頭痛と診断した 28 例ではジストニア発症時に頭痛が増悪したものが 2 例、以前と変わらなかったものが 26 例で、A 型ボツリヌス毒素の治療により頭痛が改善したものが 7 例あったが、消失した例はなく、21 例では頭痛は不変であった。他の頭痛も同様の結果で、厳密な定義による頭頸部ジストニーによる頭痛は比較的まれであると結論している。他方、片頭痛や緊張型頭痛における A 型ボツリヌス毒素の頭痛予防治療も注目⁴⁾されており、興味を持たれる。

表 4 11.2.3 「頭頸部ジストニーによる頭痛の診断基準」¹⁶⁾

- A. 後頭部または頭部全体に放散する頸部の痙攣感、緊張、または痛みで、かつCおよびDを満たす。
- B. 筋肉活動の亢進による頸部または頭部の運動異常または姿勢異常。
- C. 筋肉活動の亢進による痛みであることを示す証拠が存在し、少なくとも以下の 1 項目を満たす。
 1. 活動亢進状態の筋肉内に痛みの原因があることを示す臨床徴候が認められる (例えば、筋収縮、運動、同一姿勢の持続、あるいは外的圧力により痛みが誘発または増強される)。
 2. 痛みと筋肉活動の亢進が同時に発生する。
- D. 原因疾患の治療成功後、3 カ月以内に痛みが消失する。

まとめ

頸部の疾患に伴う頭痛の概念は変わりつつある。X 線上の頸椎の変性と頭痛を関連づけるエビデンスが乏しく、これまで頸性頭痛と診断されていた頭痛患者の多くは現在の診断基準では片頭痛あるいは緊張型頭痛と診断されるようになった。他方、比較的まれではあるが咽頭後方腱炎による頭痛や頭頸部ジストニーによる頭痛などの疾患概念が明確になりつつあり、適切な診断によって適正な治療ができるようになってきた。同時に頸部の異常と頭痛の関係は未解決の問題も多く残されており、今後の研究の進展が俟たれる。

文 献 (太字番号は重要文献)

- 1) Antonaci F, Bono G, Chimento P: Diagnosing cervicogenic headache. *J Headache Pain* 7: 145-148, 2006
- 2) Barbanti P, Fabbrini G, Pauletti C, et al: Headache in cranial and cervical dystonia. *Neurology* 64: 1308-1309, 2005
- 3) Bovim G, Berg R, Dale LG: Cervicogenic headache: anesthetic blockades of cervical nerves (C2-C5) and facet joint (C2/C3). *Pain* 49: 315-320, 1992
- 4) Chilson CN, Brown SJ: Role of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine headaches. *Ann Pharmacother* 39: 2081-2085, 2005
- 5) Edmeads JG: Disorder of the Neck: Cervicogenic Headache. in Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (eds): *Wolff's Headache and other Head Pain*, 7th ed. Oxford University Press, Oxford, 2001, pp 447-

- 6) Fredriksen TA, Hovdal H, Sjaastad O: "Cervicogenic headache": clinical manifestation. *Cephalalgia* 7: 147-160, 1987
- 7) Haldeman S, Dagenais S: Cervicogenic headaches: a critical review. *Spine J* 1: 31-46, 2001
- 8) Hartley J: Acute cervical pain associated with retropharyngeal calcium deposit. A case report. *J Bone Joint Surg* 46 A: 1753-1754, 1964
- 9) Haspeslagh SR, Van Suijlekom HA, Lame IE, et al: Randomised controlled trial of cervical radio-frequency lesions as a treatment for cervicogenic headache [ISRCTN 07444684]. *BMC Anesthesiol* 6: 1, 2006
- 10) 平田幸一, 伊澤直樹, 江幡敦子: Cervicogenic headache の概念とメカニズム. 脊椎背髄 17: 778-783, 2004
- 11) 平山恵造: Barré-Liéou 症候群と鞭打ち損傷. 神経症候学, 改訂第2版. 文光堂, 2006, pp 835-837
- 12) Inan N, Ceyhan A, Inan L et al: C2/C3 nerve blocks and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment. *Funct Neurol* 16: 239-243, 2001
- 13) Jimenez S, Millan JM: Calcific retropharyngeal tendinitis: a frequently missed diagnosis. Case report. *J Neurosurg Spine* 6: 77-80, 2007
- 14) Laimi K, Erkintalo M, Metsahonkala L, et al: Adolescent disc degeneration-no headache association. *Cephalalgia* 27: 14-21, 2007
- 15) Mariano da Silva H, Jr., Bordini CA: Cervicogenic headache. *Curr Pain Headache Rep* 10: 306-311, 2006
- 16) 日本頭痛学会新国際頭痛分類普及委員会: 国際頭痛分類第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 31: 1-188, 2004
- 17) Ondo WG, Gollomp S, Galvez-Jimenez N: A pilot study of botulinum toxin a for headache in cervical dystonia. *Headache* 45: 1073-1077, 2005
- 18) Pearce JM: Barre-Lieou "syndrome". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 319, 2004
- 19) Ring D, Vaccaro AR, Scuderi G, et al: Acute calcific retropharyngeal tendinitis. Clinical presentation and pathological characterization. *J Bone Joint Surg* 76 A: 1636-1642, 1994
- 20) Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, et al: "Cervicogenic" headache. An hypothesis. *Cephalalgia* 3: 249-256, 1983

読者の意見 (Letters to the Editor) 原稿募集

本誌では「読者の意見 (Letters to the Editor)」を設けております。読者交流の場として意見交換にご利用いただきたく、下記の要領で編集室宛に原稿をお寄せください。

趣 旨

- ①掲載論文に対する意見。
 - ②編集方針に対する意見, 希望など。
- *①に関しては, 著者側からのコメントも掲載いたします。

執筆内容

- ①本文は図表も含め1,200字以内(文献は3文献以内, 写真・図・表は1点以内とし, その数に応じて本文を減じてください)。
- ②筆名, 所属を明記してください。
- ③著者側からのコメントは600字以内。

採 否

編集委員会で決定いたします。不採用の場合は速やかに連絡いたします。また, 採否の如何にかかわらず, 原稿は返却いたしません。

そ の 他

- ・論文掲載後6ヵ月以内に意見をお寄せください。
- ・文章は書簡の形式(口語体)としてください。
- ・原稿は多少の字句の変更をさせていただくことがありますので, ご了承ください。
- ・採用の場合は掲載誌1部をお送りいたします。

【脊椎背髄ジャーナル】編集委員会

痛覚受容の促進と抑制・疼痛感作とアロディニア

竹島多賀夫 今村恵子 中島健二

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 5 2007年5月1日発行

中外医学社

痛覚受容の促進と抑制・疼痛感作とアロディニア

竹島 多賀夫 今村 恵子 中島 健二

疼痛メカニズムからみた頭痛の分類

頭痛に限らず疼痛は3種類に大別できる。第1は、疼痛感受部位に炎症や圧迫などの有害刺激が加わった結果おこる侵害受容性疼痛、第2は、神経の異常によって必ずしも有害な刺激がなくてもおこる神経因性疼痛、第3は、有害刺激や神経異常がないのに脳が痛みを感じる心因性疼痛に分類される。大部分の頭痛は、頭蓋内を含む頭頸部領域、三叉神経を中心とした脳神経と上位頸髄神経に発生した侵害受容性疼痛と理解できる。

疼痛の伝達系

一次ニューロン： 痛み刺激(侵害刺激)は一次求心性神経がその侵害受容器を通して受容する。侵害受容器は神経

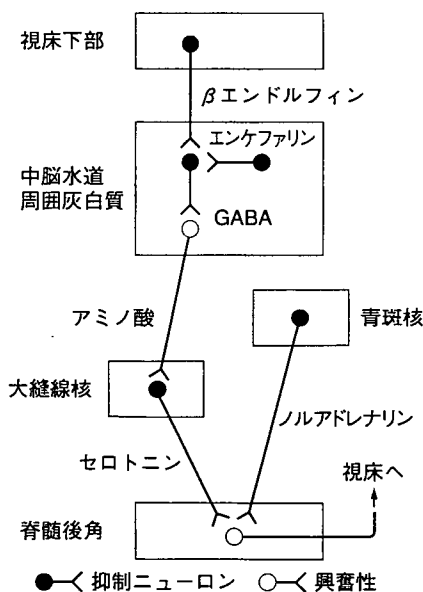


図1 下行性疼痛抑制系の模式図

自由終末に存在し受容体やチャンネルを通して侵害刺激を電気信号として伝達する。高閾値機械受容器は侵害性機械刺激を受容し、ポリモーダル受容器は数種の侵害刺激を受容する。有髄のA δ 線維はfast pain(15~30 m/s)を、無髄のC線維はslow pain(0.5~2.0 m/s, 遅く鈍い痛み)を伝導している¹⁾。

二、三次ニューロン： 三叉神経や上位頸髄神経は、脳幹の三叉神経核主知覚核や三叉神経脊髄路核に入り、二次ニューロンとシナプスを形成している。二次ニューロンの大部分は交叉して対側の視床へ投射する(図1)。三叉神経核ではA δ 線維は興奮性アミノ酸であるグルタミン酸を放出し、C線維はグルタミン酸とサブスタンスPやCGRPなどのペプチドを放出して、シナプス伝達を行っている。

発痛物質と侵害受容器

侵害受容器を刺激して痛みを惹起する物質を発痛物質という。カリウム(K⁺)や水素(H⁺)イオン、ブラジキニン、セロトニン(5-hydroxytryptamine, 5HT)、ヒスタミン、アセチルコリン、ATPなどは内因性発痛物質²⁾である。細胞が傷害されて細胞外に遊出したK⁺は侵害受容器を刺激する。炎症や虚血では細胞外液のpHが低下して、H⁺が酸感受性イオンチャンネルacid-sensing ion channel(ASIC)やバニロイド受容体(VR)などを刺激する。炎症、血管内皮傷害、血液凝固促進によりブラジキニンの産生が惹起される。ブラジキニンは発痛作用の他、血管拡張作用、血管透過性亢進作用などもあり、頭痛の進展に関与している。セロトニンは血小板を刺激し、血小板凝集と血小板の放出反応を促進する。また、セロトニンは、侵害受容線維のセロトニン受容体を介して発痛作用を示す他、痛覚過敏にも関与し

たけしま たかお 鳥取大学助教授/医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科
 いまむら けいこ 鳥取大学/医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科
 なかしま けんじ 同 教授, 施設長

ている。ATP 受容体が疼痛の伝達に関与していることが最近の研究^{2,3)}から明らかにされつつある。細胞傷害により漏出した ATP は、イオンチャンネルに作用して発痛作用を示す。

外因性発痛物質としてはカプサイシンが重要である。唐辛子に含まれるアルカロイドで辛味成分のひとつである。カプサイシン受容体遺伝子が transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV 1, 別名 VR 1) としてクローニング⁴⁾され、その後急速に研究が進んだ。TRPV 1 受容体はカプサイシン、43 度以上の温熱(組織傷害をおこす熱)、細胞外液の酸性化によって活性化され、その結果として焼けつく痛みが感じられる。カプサイシンは発痛物質であるが、脱感作による鎮痛作用があることも古くから知られており、唐辛子は歯痛に対する民間療法として使用されていた。

プロスタグランジン(PG)は、アラキドン酸から生合成される生理活性物質で、多様な機能を有するが発痛増強物質として作用する。アラキドン酸にシクロオキシゲナーゼ(cox)が作用すると、アラキドン酸カスケードに入って各種プロスタグランジンが生成される。NSAIDs やアスピリンは cox 阻害によりプロスタグランジンの生成を抑制して鎮痛効果を発揮することは周知のとおりである。

痛覚の受容とその促進と抑制メカニズム

痛みは侵害刺激による興奮が痛み中枢に伝達され疼痛と感じられるものであるが、その伝達をコントロールするメカニズムが存在する。侵害刺激信号は前述のごとく A δ , および C 線維により伝達される。一部の神経線維は刺激の強さにより興奮頻度が変化する。また、脊髄後角や三叉神経脊髄路核には侵害受容神経以外の末梢神経のインパルスによってその発射頻度が変化する。さらに、脳から下行する制御系により疼痛信号の伝達の調節を受けている¹⁾。即ち、脳は侵害受容性信号、非侵害受容性信号、および下行制御の影響下にあるゲートコントロール系を経由したメッセージを受け入れていると考えられる(疼痛のゲートコントロール説)^{5,6)}。

中枢神経系には、内因性疼痛抑制系が存在する。下行性セロトニン神経系は、視床下部から中脳水道周囲灰白質 periaqueductal gray matter (PAG) を経由し、大縫線核 nucleus raphe magnus (NRM) から下行する系である。視

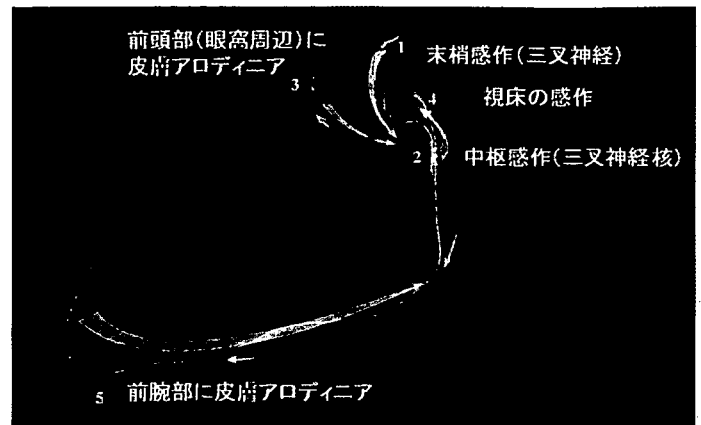


図 2 アロディニアがおこるメカニズム(Burstein ら⁹⁾より作図) 神経原性炎症により末梢三叉神経が感作(1)され、三叉神経尾側核の感作(中枢性感作、2)がおこり、前頭部の皮膚アロディニア(3)がおこる。引き続いて視床感作(4)がおこり、前腕部に皮膚アロディニアがおこる(5)。

床下部、PAG では、 β エンドルフィン、エンケファリン、 γ -アミノ酪酸(GABA)などの伝達物質が関与している。下行性ノルアドレナリン神経系では青斑核のノルアドレナリン作動性神経が脊髄の後外側索を下行する¹⁾(図 2)。また、PAG から視床への投射があり、PAG の中脳背側縫線核 nucleus raphe dorsalis (NRD) を電気刺激すると視床の侵害受容ニューロンの反応を抑制し、さらにモルヒネ投与によりオピオイド μ 受容体を介して、視床の髄板内核群侵害受容ニューロンを抑制することが報告されている。すなわち視床に作用する上行性疼痛抑制系である。

感作 sensitization とワインドアップ wind-up

感覚神経は刺激を繰り返すと疲労により反応が悪くなるが、逆に感受性が高まって刺激に対する反応が増強し、また、応答が長く持続するという現象がある。この感作現象は末梢神経および中枢神経においておこり得る。また、頻回刺激により、元来痛みを感じない刺激により痛みを感じるようになる現象が知られている(ワインドアップ)。感作やワインドアップには、グルタミン酸受容体、特に NMDA 受容体と AMPA 受容体の関与が重要と考えられており⁹⁾、その他、タキキニン NK 1 受容体⁷⁾、protein kinase C⁸⁾などの関与が報告されている。

片頭痛発作とアロディニアの臨床像

アロディニア allodynia が片頭痛の病態において注目されている。アロディニアは異痛症と訳され、本来痛みを感