

じない刺激で痛みを感知する状態と定義されている。アロディニアは片頭痛発作中に脳の感作が進展した結果と考えられている。近年、米国の Burstein ら<sup>9)</sup>によってアロディニアの有無によりトリプタンの治療効果が予測できるとの報告がなされ、アロディニア発現前のトリプタンの使用が推奨されるようになった。

片頭痛発作中のアロディニアは、三叉神経の支配領域におこる頭部アロディニアと三叉神経領域以外におこる頭蓋外アロディニアを区別して記載する<sup>10)</sup>。片頭痛発作中、顔に風が当たると痛い、髪の毛がピリピリする、髪の毛を結んでいるのがつらい、メガネ、イヤリングが不快、整髪ブラシや櫛が痛くて使えない、洗面や髭剃りができない、あるいは痛い側が枕に当たると寝ていられないといった症状はいずれも頭部アロディニアである。さらに、頭痛発作が進展すると、手足のしびれ感、ピリピリ感、腕にはめた腕時計が不快、ベルトがきつい、布団や毛布が体に触れると不快といった症状がみられることがあり、これらは頭蓋外アロディニアである。約 2/3 の片頭痛患者に、なんらかのアロディニアが存在し、決して稀な症状ではないが、患者が自ら訴えることはそれほど多くない。丁寧に問診すれば聴取することができる。

### 片頭痛における末梢性感作

患者がアロディニアを自覚する時には、その患者の神経細胞は感作されている。三叉神経が末梢性に感作され、三叉神経尾側核が中枢性に感作されると頭部のアロディニアがおこる。さらに視床の感作がおこると頭蓋外アロディニアがおこる(図 2)。

末梢感作 peripheral sensitization は、末梢神経の局所的な活性プロセスによる求心性活動の増加である。熱や化学刺激により C 線維が活性化され末梢性感作が惹起される。末梢感作の卑近な例は日焼けで、過剰な日光暴露による皮膚障害が水素イオン放出を促進し、熱感受性受容体を活性化させている<sup>11)</sup>。

TRPV 1 受容体は、前述のごとくカプサイシンの他、熱や酸の侵害刺激に対するイオンチャネル型受容体で感覚神経の痛覚受容の入口を担う分子である。最近、神経感作やアロディニアとの関連が注目されている。TRPV 1 は C 線維に分布し、ヒトの三叉神経節にも見出されている。プロ

スタグランジン E2 や、ブラジキニン、セロトニンは強力な炎症惹起物質で、これらの混合液は炎症スープとして片頭痛の動物実験モデルに使用されている。炎症スープを硬膜に塗布すると、局所に化学的な遊離反応がおこり、神経原性炎症をきたし三叉神経感作が誘導できる。このメカニズムにより、三叉神経領域の頭痛を明快に説明することができる。

### 片頭痛における中枢感作

感覚経路の二次ニューロンに中枢感作がおこると、感覚神経の痛覚受容領域が拡大し、自発性発射が増加し、通常は活性化をおこさない刺激に対して発火するなどの神経細胞の挙動の変化がおこる。第二ニューロン感作への進展にはグルタミン酸 NMDA 受容体<sup>12)</sup>や、副交感神経の活性化の関与が重視されている。

広汎な感作が成立するとその急速な抑制は困難である。トリプタンは中枢感作がおこると効かないが、トリプタンの早期使用により中枢感作を予防することができると考えられている。

一方、cox 阻害薬、ケトロラクは実験的に硬膜の炎症から進展する中枢感作を遮断できるが、スマトリプタンはこのような作用がない<sup>13)</sup>。中枢感作、すなわちアロディニアがおこるとトリプタンが効かないことを説明するデータである。また、中枢感作への関与が注目されている TRPV 1 受容体の拮抗薬、SB-705498 が片頭痛の治療薬として開発が進められている (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00269022>)。前臨床実験では SB-705498 が TRPV 1 抑制により、中枢感作を阻止し、また、既に完成した中枢感作を解除すると報告されている<sup>14)</sup>。

片頭痛は三叉神経第 1 枝の支配領域に頭痛がおこることが多いが、患者によっては頸髄神経、C2 の支配領域である大後頭神経領域の痛みが目立つ。これは脳幹レベルで三叉神経系と頸髄神経求心路が同じ経路を取るためにおこる相互作用と推定されており、三叉神経-頸部複合 trigemino-cervical complex とよばれている<sup>11,15)</sup>。三叉神経-頸神経複合体は、ラット、ネコ、サルで三叉神経背側核から頸髄の C1・2 レベルの後角に形成していることが明らかにされており、さらに脊髄視床路における上行性侵害受容経路は、視床や高次大脳皮質に投射している。片頭痛の病態に

は、これらの感作現象に加え、中枢の抑制系の障害による感作が関与すると考えられている。三叉神経核から硬膜に分布する感覚神経系の感受性は、中枢神経系のさまざまなレベルから複雑な調節を受けている。脳幹からの抑制系には前述した PAG, NRM に加え、延髄吻腹側 rostroventral medulla (RVM) が重要とされている。さらに、視床下部や視床、特定の大脳皮質の関与も検討されている。

### 片頭痛治療における意義

アロディニアが出現する前にトリプタンを使用するほうが急性治療の効果がすぐれていることが非盲検試験で示されており<sup>9)</sup>、トピックスとしてとりあげられている。ただし、この説にはいくつかの議論があり、そのひとつに、早期治療と軽症時治療の混同が指摘されている<sup>11)</sup>。一般的に軽症片頭痛を治療するほうが、重度の片頭痛を治療するよ

りも良好な結果が期待できるということは驚くに値しないし、経口エレクトリプタンによる治療では頭痛の完全消失をエンドポイントにすると、服薬時の頭痛の程度と相関し、発症からの時間経過とは相関しないことも示されている<sup>16)</sup>。トリプタンが視床や PAG の神経に作用して抗片頭痛作用を発揮している可能性の報告もあり、アロディニアの有無が真にトリプタンの治療効果の有無を規定しているか否かは今後検討の余地がある。この問題は病態と薬剤メカニズム理解の観点からは未解決の重要なポイントである。しかしながら、実地診療上はこの問題はあまり重要ではない。アロディニアの有無にかかわらず、片頭痛がひどくなるまでトリプタンの投与を待つ必然性がないからである。すなわち「トリプタンの使用をアロディニアが出現するほどまで頭痛が重度になるまで待つべきではない」というステートメントは片頭痛診療において重要である。

### 文 献

- 1) Millan MJ. The induction of pain : an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999 ; 57 : 1-164.
- 2) Gu JG, MacDermott AB. Activation of ATP P2X receptors elicits glutamate release from sensory neuron synapses. *Nature.* 1997 ; 389 : 749-53.
- 3) Makowska A, Panfil C, Ellrich J. ATP induces sustained facilitation of craniofacial nociception through P2X receptors on neck muscle nociceptors in mice. *Cephalalgia.* 2006 ; 26 : 697-706.
- 4) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor : a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997 ; 389 : 816-24.
- 5) Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain.* 1978 ; 101 : 1-18.
- 6) Dickenson AH. Gate control theory of pain stands the test of time. *Br J Anaesth.* 2002 ; 88 : 755-7.
- 7) Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation : much ado about something? *Prog Neurobiol.* 2000 ; 61 : 169-203.
- 8) Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature.* 1992 ; 356 : 521-3.
- 9) Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans : a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol.* 2004 ; 55 : 19-26.
- 10) Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology.* 2004 ; 63 : 848-52.
- 11) Goadsby PJ. Migraine, allodynia, sensitization and all of that. *Eur Neurol.* 2005 ; 53 suppl 1 : 10-6.
- 12) Gallai V, Alberti A, Gallai B, et al. Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache : evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia.* 2003 ; 23 : 166-74.
- 13) Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, et al. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX 1/COX 2 inhibitors. *Headache.* 2005 ; 45 : 850-61.
- 14) Szallasi A, Cruz F, Geppetti P. TRPV 1 : a therapeutic target for novel analgesic drugs? *Trends Mol Med.* 2006 ; 12 : 545-54.
- 15) Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine : current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 ; 7 : 371-6.
- 16) Brandes J, Kudrow D, Cady R, et al. Eletriptan in the early treatment of acute migraine : influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia.* 2005 ; 25 : 735-42.