



## Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods

Emi Fusayasu \*, Hisanori Kowa, Takao Takeshima, Kazuhiro Nakaso, Kenji Nakashima

Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago 683-8504, Japan

Received 30 March 2006; received in revised form 22 August 2006; accepted 11 September 2006

### Abstract

Substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), and angiotensin converting enzyme (ACE) may have roles in trigeminovascular nociceptive mechanisms. We investigated interictal levels of SP, CGRP, ACE activity, and their correlation, in a sample of migraineurs. Forty-one patients suffering from migraine with aura (MA), 54 without aura (MO), and 52 non-headache subjects (controls) participated in this study. Blood samples were collected from cubital veins. Plasma levels of SP and CGRP were measured by enzyme immunoassay. Plasma ACE activities were measured spectrophotometrically. SP levels in MA ( $6.6 \pm 3.7$  pg/ml; mean  $\pm$  SD) and MO ( $6.6 \pm 3.2$  pg/ml) were significantly higher than in controls ( $4.8 \pm 2.4$  pg/ml) ( $P < 0.01$ ). CGRP levels in MA ( $18.8 \pm 8.8$  pg/ml) and MO ( $19.1 \pm 9.4$  pg/ml) were also significantly higher than in controls ( $13.4 \pm 4.4$  pg/ml) ( $P < 0.01$ ). ACE activities in MA ( $34.6 \pm 19.0$  U/l) were significantly higher than in MO ( $25.3 \pm 13.2$  U/l) and controls ( $27.0 \pm 20.4$  U/l) ( $P < 0.05$ ). There was a significant correlation between SP and CGRP levels ( $P < 0.05$ ). In MA, SP and CGRP showed a tendency toward positive correlation, which was not significant. There was a weak, but significant positive correlation between SP levels and ACE activities ( $P < 0.01$ ). However, a relationship between ACE activities and CGRP levels was not observed. The data suggest that SP, CGRP, and ACE are relevant to migraine pathophysiology, and that they may interact.

© 2006 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Substance P; Calcitonin gene-related peptide (CGRP); Angiotensin converting enzyme (ACE); Migraine; Headache

### 1. Introduction

Migraine is a common disabling disease. In spite of considerable research on the mechanisms of migraine, details of its pathogenesis remain unclear. Among some theories, the trigeminovascular theory that Moskowitz proposed first in 1984 (Moskowitz, 1984) is widely accepted today. The hypothesis is that unknown triggers for headache activate perivascular trigeminal axons, which release vasoactive neuropeptides, such as substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), and neurokinin A, to promote neurogenic inflammation (vasodilation, plasma extravasation, mast cell degranu-

lation) and spread the inflammatory response to adjacent tissues, and that orthodromic conduction along trigeminovascular fibers transmits nociceptive information toward the trigeminal nucleus caudalis and higher brain centers for the registration of pain (Moskowitz, 1992; Goadsby et al., 2002).

There have been only a few studies of plasma SP and CGRP levels in adult patients with migraine headache, and these have provided contradictory results. Goadsby et al. (1990) reported that plasma CGRP level increased in both MA and MO, but that SP level did not change. On the other hand, Tvedskov et al. (2005) found no difference in CGRP levels during and outside of attacks. It must be pointed out that Goadsby et al. compared levels of the neuropeptides during migraine attacks with those of non-migraine controls and that Tvedskov et al. compared ictal and interictal levels in the same patients.

\* Corresponding author. Tel.: +81 859 38 6757; fax: +81 859 38 6759.

E-mail address: piala@mx5.tiki.ne.jp (E. Fusayasu).

They did not compare the levels in interictal migraine patients and healthy controls. In adult patients, there has been only one report of plasma CGRP levels in interictal migraineurs compared to non-migraine controls (Ashina et al., 2000), and none regarding SP levels. We therefore attempted to compare plasma SP and CGRP levels in interictal periods with those in non-migraine controls.

In addition, we examined the interictal activity of angiotensin converting enzyme (ACE), which is one of the enzymes involved in the metabolism of SP (Harrison and Geppetti, 2001), in the same samples. Furthermore, we investigated the correlations between these substances, and report them, to the best of our knowledge, for the first time.

The aim of the present study was to investigate the levels of SP, CGRP, and ACE activity in a sample of migraineurs outside of their attacks compared to controls, and to examine the correlations between these substances.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Subjects

Forty-one patients suffering from migraine with aura (MA) (11 men, 30 women, mean age:  $28.3 \pm 10.1$  years), 54 with migraine without aura (MO) (7 men, 47 women, mean age:  $31.4 \pm 10.5$  years), and 52 non-headache healthy subjects (controls) (13 men, 39 women, mean age:  $29.2 \pm 9.7$  years) participated in this study. The diagnosis of migraine was made according to the International Headache Society (IHS) criteria (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 1988). The migraine group (18 men, 77 women, mean age:  $30.0 \pm 10.4$  years) consisted of the MA group and the MO group. The patients were recruited from the outpatient headache clinic at Tottori University Hospital. None of the subjects took ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers. All of the subjects gave their informed consent for the study. All patients were examined on days without headache and when they had not suffered from any type of headache for at least 72 h prior to their examination.

### 2.2. Blood collection and sample preparation

Blood samples were drawn from cubital veins of subjects at rest between 9 a.m. and noon in a fasting condition to prevent the influence of circadian related variation and diet. The blood was collected into tubes, and then plasma was separated after centrifugation at  $4^\circ\text{C}$ , 2000g for 10 min and stored at  $-30^\circ\text{C}$  until assayed. SP, CGRP levels, and ACE activity were assessed in the same samples.

### 2.3. Determination of plasma substance P (SP) and CGRP levels

Plasma levels of SP and CGRP were determined using enzyme immunoassay (EIA) kits according to the manufacturer's instructions (SP: Cayman Chemical Company, Ann

Arbor, MI; CGRP: Spi-bio, Montigny le Bretonneux, France). Briefly, SP and CGRP were eluted from C18 reversed-phase columns with 90% ethanol in 4% acetic acid. The eluates were dried by vacuum centrifugation and the residues were redissolved in the EIA buffer. Absorption levels were then measured with an absorption spectrophotometer (Wallac 1420 ARVOMx multilabel counter: Perkin Elmer, Turku, Finland). Peptide concentrations were thus determined. We confirmed that the detection limits of the assays were  $<1$  pg/ml for SP and  $<4$  pg/ml for CGRP. The intra- and inter-assay variabilities of SP were 4% and 7%, respectively, and those of CGRP were 3% and 10%, respectively.

### 2.4. Determination of ACE activity

ACE activity was determined by a spectrophotometric method using a kit according to the manufacturer's instructions (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO). Briefly, the ACE reagent, which contains *N*-[3-(2-furyl)acryloyl]-*L*-phenylalanyl-glycylglycine (FAPGG), was added to each plasma sample and the ACE calibrator, which were then brought to  $37^\circ\text{C}$  in a waterbath. The absorbance at 340 nm was read twice (after 5 and 10 min later) using a spectrophotometer (U-2010: Hitachi, Tokyo, Japan), and the ACE activities were determined from the ratio of the absorbances.

### 2.5. Data analysis

Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). The Mann-Whitney *U* test was used to compare the migraine group with the healthy controls. SP, CGRP levels, and ACE activity in the plasma sample from the MA, MO, and healthy controls were compared using the one-way analysis of variance (ANOVA). When appropriate, the Fisher's protected least significant difference was also applied as a post hoc test. Correlations between these values were examined using the Pearson correlation coefficient, *r*. A five percent limit of significance was used throughout the study.

## 3. Results

### 3.1. Plasma levels of substance P (SP), CGRP, and ACE activity

The values of interictal plasma levels of SP, CGRP, and ACE activity are presented in Table 1. SP levels in the migraine, MA, and MO patients were significantly higher than those in controls ( $P < 0.01$ ). CGRP levels in the migraine, MA, and MO patients were also significantly higher than those in controls ( $P < 0.01$ ). ACE activities in MA patients were significantly higher than those in MO patients and controls ( $P < 0.05$ ).

### 3.2. Correlations of SP, CGRP, and ACE activity levels

There was a significant correlation between SP and CGRP levels in all subjects (Fig. 1: Pearson's correlation coefficient,  $r = 0.196$ ,  $P < 0.05$ ). In the MA group, SP and CGRP showed a tendency toward positive

Table 1  
Plasma levels of substance P, CGRP and ACE activity

	Substance P (pg/ml)	CGRP (pg/ml)	ACE (U/l)
Controls	4.8 ± 2.4	13.4 ± 4.4	27.0 ± 20.4
Migraine	6.6 <sup>b</sup> ± 3.4	19.0 <sup>b</sup> ± 9.1	29.3 ± 16.5
MA	6.6 <sup>b</sup> ± 3.7	18.8 <sup>b</sup> ± 8.8	34.6 <sup>a</sup> ± 19.0
MO	6.6 <sup>b</sup> ± 3.2	19.1 <sup>b</sup> ± 9.4	25.3 ± 13.2

MA, migraine with aura; MO, migraine without aura.

<sup>a</sup> Significantly higher than controls and MO ( $P < 0.05$ , ANOVA;  $P < 0.05$ , Fisher's post hoc test vs. controls and MO).

<sup>b</sup> Significantly higher than controls ( $P < 0.01$ , ANOVA;  $P < 0.01$ , Fisher's post hoc test vs. controls). Values are given as mean ± standard deviation.

correlation, but this was not significant ( $r = 0.306$ ,  $P = 0.0580$ ).

There was a weak, but significant positive, correlation between SP level and ACE activity in all subjects (Fig. 2:  $r = 0.224$ ,  $P < 0.01$ ). The correlation was strongest in MA patients ( $r = 0.384$ ,  $P < 0.05$ ), but there was no correlation in the MO group.

On the other hand, no correlation was found between CGRP level and ACE activity.

#### 4. Discussion

We demonstrated that interictal levels of SP and CGRP in adult migraineurs were elevated compared to those in non-headache controls. In migraine pathophysiology, SP and CGRP have been considered to be associated with neurogenic inflammation of trigeminal nerve fibers and dural vasodilation (Williamson and Hargreaves, 2001). In adult patients, we could find only one report regarding interictal CGRP levels, and no reports of SP levels. CGRP levels outside of attacks

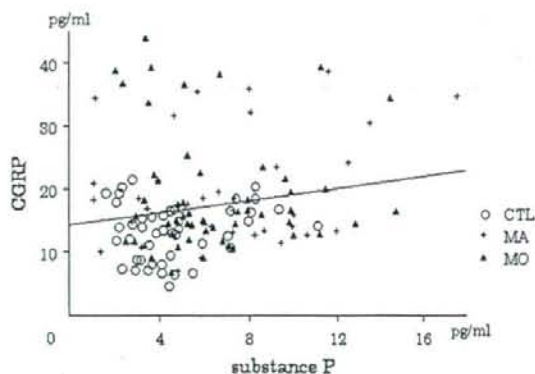


Fig. 1. Correlation between substance P (SP) and CGRP levels. A weak but significant correlation was observed between SP and CGRP levels in all subjects. (Pearson's correlation coefficient,  $r = 0.196$ ,  $P < 0.05$ ).  $Y = 14.1 + 0.511 \times X$ ;  $r^2 = 0.038$ . Open circles denote controls (CTL); plus signs denote migraine with aura (MA); triangles denote migraine without aura (MO).

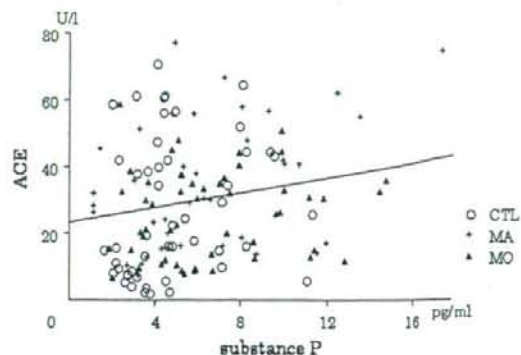


Fig. 2. Correlation between substance P (SP) level and ACE activity. A weak positive, correlation was found between SP level and ACE activity. (Pearson's correlation coefficient,  $r = 0.224$ ,  $P < 0.01$ )  $Y = 21.1 + 1.26 \times X$ ;  $r^2 = 0.05$ . Open circles denote controls (CTL); plus signs denote migraine with aura (MA); triangles denote migraine without aura (MO).

have been reported to be significantly higher than in controls (Ashina et al., 2000). Our results supported these findings. To the best of our knowledge this is the first reported study to show plasma SP levels in adult migraineurs and the significant positive correlation between SP and CGRP levels.

We speculate that the increased levels of SP and CGRP in interictal migraineurs may be related to vascular dysregulation under neurogenic control, which is one of the important factors in migraine pathophysiology. Several studies have suggested an increased cerebrovascular reactivity to carbon dioxide (Sakai and Meyer, 1979; Thomas et al., 1990; Harer and von Kummer, 1991; Fiermonte et al., 1995; Kastrop et al., 1998) and functional activation (Thie et al., 1992) in the interictal migraineurs. Moreover, it has been reported that patients with migraine are supersensitive to nitric oxide (NO) (Olesen et al., 1993; Thomsen et al., 1993). Levels of the stable metabolite of NO, nitrite, in migraine patients increased not only during attacks (Sarchielli et al., 2000) but also outside of attacks (D'Amico et al., 2002). NO activates both the synthesis and release of CGRP (Bellamy et al., 2006) and mediates vasodilation induced by SP (Fiscus et al., 1992). It has been suggested that interictal hyperactivity of NO-producing mechanisms may be one of the biochemical abnormalities that are present outside attacks in migraine patients (D'Amico et al., 2002). In this study, we suggest that SP and CGRP might be associated with vascular dysregulation during the interictal periods.

From another point of view, the increased interictal levels of SP and CGRP may indicate a preparatory state for the next migraine attack. Elevations of these neuropeptides would facilitate exceeding the threshold to induce meningeal vasodilation and to sensitize meningeal nociceptors in migraine patients. It has been

reported that the forearm vascular response to NO and CGRP did not differ between migraine patients and control subjects (de Hoon et al., 2006), while it was suggested that at a low dose of nitroglycerin, which acts as an exogenous source of NO, more migraine patients developed headache than controls did (Olesen et al., 1993), and that the middle cerebral artery (MCA) in migraine patients dilated more in response to nitroglycerin in low doses than the MCA in healthy controls (Thomsen et al., 1993). Thus the elevated levels of interictal neuropeptides may facilitate exceeding their response threshold in patients, which may cause the development of a migraine attack.

ACE is one of the key enzymes in the renin-angiotensin-aldosterone system, and converts angiotensin I to the vasoconstrictor angiotensin II. Recently, several ACE inhibitors (Bender, 1995; Schrader et al., 2001) and an angiotensin II receptor blocker (Tronvik et al., 2003) have been reported to have a clinically important prophylactic effect in migraine. Plasma ACE levels have a strong genetic determination (Cambien et al., 1988). An insertion (I) or deletion (D) polymorphism in intron 16 of the ACE gene was found to be associated with plasma and cellular ACE levels (Costerousse et al., 1997). Several reports suggested ACE activity in the subjects with the D/D genotype is higher than in I/I and I/D genotypes (Rigat et al., 1990; Tiret et al., 1992; Paterna et al., 2000). Moreover, the incidence of the D/D genotype of the ACE gene in MA was found to be significantly higher than in controls (Kowa et al., 2005). Our study showed higher ACE activity in MA patients, which is consistent with these previous reports. It is possible that increased ACE levels may modulate the levels of neurotransmitters and increase vulnerability to cranial vascular activity.

SP and CGRP are often co-localized in the trigeminal sensory fibers (Uddman and Edvinsson, 1989; Jansen et al., 1992), and it has been demonstrated that activation of the trigeminal nerve leads to release of these neuropeptides (Goadsby et al., 1988). It has been suggested that CGRP enhances the action of SP when these peptides are coadministered in the central nervous system (Wiesenfeld-Hallin et al., 1984; Goodman and Iversen, 1986), because of the ability of CGRP to inhibit an enzyme involved in SP degradation (Le Greves et al., 1985). On the other hand, SP can exert negative feedback on its own release via activation of inhibitory neurokinin-1 autoreceptors, and also can enhance its own release (Malcangio and Bowery, 1999). Furthermore there is a difference in the half-lives between CGRP and SP, which are approximately 15 s and 10 min, respectively (Kraenzlin et al., 1985; Struthers et al., 1986; McEwan et al., 1988). Thus a weak, not strong, correlation between SP and CGRP was observed.

In this study, we also found a weak, but significant, correlation between SP level and ACE activity. SP is

metabolized by a number of enzymes, including NEP and ACE (Harrison and Geppetti, 2001). If ACE activity was higher, the more SP could be inactivated, and then SP level might be lower, but the opposite tendency was observed in this study. Although the exact mechanism is still unknown, in consequence of some compensative mechanism, SP level and ACE activity would show a positive correlation, or the elevated SP level might induce the higher ACE activity. In our study, a correlation of SP and ACE activity was observed, especially in MA patients, but not in the MO group. ACE function may be different between MA and MO patients. Vascular regulation via ACE might exert more influence in MA patients than in MO patients.

There was no correlation between CGRP level and ACE activity found by our study (data not shown). ACE seemed to have little influence on the metabolism of CGRP. Several studies have indicated that neutral endopeptidase (NEP) is most important for CGRP degradation (McDowell et al., 1997; Kramer et al., 2005). So, ACE may not have a crucial role for CGRP metabolism, and that is a possible explanation for the lack of any correlation between CGRP level and ACE activity.

Several limitations of our study should be discussed. The first limitation is that our data were based on a one-time measurement of plasma SP, CGRP, and ACE levels, which may not accurately reflect the status of the study participants. However, any variability would not account for the relationship observed in the present study. A second limitation is that the origins of the peptides and ACE in plasma, and to what extent they reach the circulation from the central nervous system, were not fully investigated. We cannot exclude the possibility that plasma concentrations in the peripheral circulation differ from values in cranial circulation. Several studies have indicated that in rats, most circulating CGRP was released from perivascular nerve terminals (Zaidi et al., 1986; Wimalawansa and Macintyre, 1988) and that SP and CGRP were increased in the external jugular vein during thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans (Goadsby et al., 1988). However, in this study we have not identified the sources of the substances in the peripheral circulation. The third limitation is that ACE I/D polymorphism was not fully investigated.

In summary, we have evaluated the plasma levels of SP, CGRP, and ACE activity between migraine attacks in the same samples. Our findings suggest that SP, CGRP, and ACE are relevant to the pathophysiology of migraine, and that they may have various interactions with each other. In a clinical trial, SP antagonists were ineffective in the prophylaxis of migraine (Goldstein et al., 2001). Agents modulating both SP and CGRP, or medication in consideration of these interactions may be effective in migraine prevention. In this study,

we did not examine samples during migraine attacks. Further studies are required to clarify this point.

## Acknowledgments

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Contract Grant No.: H14-Kokoro-014.

## References

- Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000;86:133–8.
- Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 2006;23:2057–66.
- Bender WI. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 1995;35:470–1.
- Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovo R, Gonzales MF, et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study. *Am J Hum Genet* 1988;43:774–80.
- Costerousse O, Danilov S, Alhenc-Gelas F. Genetics of angiotensin I-converting enzyme. *Clin Exp Hypertens* 1997;19:659–69.
- D'Amico D, Ferraris A, Leone M, Catania A, Carlin A, Grazzi L, Bussone G. Increased plasma nitrites in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-arginine-NO pathway? *Cephalalgia* 2002;22:33–6.
- de Hoon JN, Smits P, Troost J, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM. Forearm vascular response to nitric oxide and calcitonin gene-related peptide: comparison between migraine patients and control subjects. *Cephalalgia* 2006;26:56–63.
- Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, Cosentino FI, Soccorsi R, Giacomini P. Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995;92:166–9.
- Fiscus RR, Gross DR, Hao H, Wang X, Arden WA, Maley RH, et al. N Omega-nitro-L-arginine blocks the second phase but not the first phase of the endothelium-dependent relaxations induced by substance P in isolated rings of pig carotid artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:S105–8.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23:193–6.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183–7.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257–70.
- Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, Phebus LA, Hipskind P, Johnson KW, et al. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 2001;21:102–6.
- Goodman EC, Iversen LL. Calcitonin gene-related peptide: novel neuropeptide. *Life Sci* 1986;38:2169–78.
- Harer C, von Kummer R. Cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in migraine: assessment by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurol* 1991;238:23–6.
- Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:555–76.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1–96.
- Jansen I, Uddman R, Ekman R, Olesen J, Ottosson A, Edvinsson L. Distribution and effects of neuropeptide Y, vasoactive intestinal peptide, substance P, and calcitonin gene-related peptide in human middle meningeal arteries: comparison with cerebral and temporal arteries. *Peptides* 1992;13:527–36.
- Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Cerebral blood flow and CO<sub>2</sub> reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. *Headache* 1998;38:608–13.
- Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett* 2005;374:129–31.
- Kramer HH, Schmidt K, Leis S, Schmelz M, Sommer C, Birklein F. Inhibition of neutral endopeptidase (NEP) facilitates neurogenic inflammation. *Exp Neurol* 2005;195:179–84.
- Kraenzlin ME, Ch'ng JL, Mulderry PK, Ghatei MA, Bloom SR. Infusion of a novel peptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP) in man. Pharmacokinetics and effects on gastric acid secretion and on gastrointestinal hormones. *Regul Pept* 1985;10:189–97.
- Le Greves P, Nyberg F, Terenius L, Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide is a potent inhibitor of substance P degradation. *Eur J Pharmacol* 1985;115:309–11.
- Malcangio M, Bowers NG. Peptide autoreceptors: does an autoreceptor for substance P exist? *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:405–7.
- McDowell G, Coutie W, Shaw C, Buchanan KD, Struthers AD, Nicholls DP. The effect of the neutral endopeptidase inhibitor drug, candoxatril, on circulating levels of two of the most potent vasoactive peptides. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:329–32.
- McEwan JR, Benjamin N, Larkin S, Fuller RW, Dollery CT, MacIntyre I. Vasodilatation by calcitonin gene-related peptide and by substance P: a comparison of their effects on resistance and capacitance vessels of human forearms. *Circulation* 1988;77:1072–80.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157–68.
- Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:307–11.
- Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993;4:1027–30.
- Paterna S, Di Pasquale P, D'Angelo A, Scidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000;43:133–6.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343–6.
- Sakai F, Meyer JS. Abnormal cerebrovascular reactivity in patients with migraine and cluster headache. *Headache* 1979;19:257–66.
- Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 2000;20:907–18.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001;322:19–22.
- Struthers AD, Brown MJ, Macdonald DW, Beacham JL, Stevenson JC, Morris HR, et al. Human calcitonin gene related peptide: a

- potent endogenous vasodilator in man. *Clin Sci (Lond)* 1986;70:389–93.
- Thie A, Carvajal-Lizano M, Schlichting U, Spitzer K, Kunze K. Multimodal tests of cerebrovascular reactivity in migraine: a transcranial Doppler study. *J Neurol* 1992;239:338–42.
- Thomas TD, Harpold GJ, Troost BT. Cerebrovascular reactivity in migraineurs as measured by transcranial Doppler. *Cephalalgia* 1990;10:95–9.
- Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TA, Olesen J. Arterial supersensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine sufferers. *Cephalalgia* 1993;13:395–9.
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992;51:197–205.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65–9.
- Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005;58:561–8.
- Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptides in the cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:230–52.
- Wiesenfeld-Hallin Z, Hokfelt T, Lundberg JM, Forssmann WG, Reinecke M, Tschopp FA, et al. Immunoreactive calcitonin gene-related peptide and substance P coexist in sensory neurons to the spinal cord and interact in spinal behavioral responses of the rat. *Neurosci Lett* 1984;52:199–204.
- Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microsc Res Tech* 2001;53:167–78.
- Wimalawansa SJ, Macintyre I. Heterogeneity of plasma calcitonin gene-related peptide: partial characterisation of immunoreactive forms. *Peptides* 1988;9:407–10.
- Zaidi M, Bevis PJ, Abeyasekera G, Girgis SI, Wimalawansa SJ, Morris HR, et al. The origin of circulating calcitonin gene-related peptide in the rat. *J Endocrinol* 1986;110:185–90.

## 特集

高齢者の痛み①—頭痛・神経痛を中心に—

CASE  
REPORT1) 高齢者の一次性頭痛3症例：  
新規発症持続性連日性頭痛，慢性片頭痛，  
睡眠時頭痛

竹島多賀夫\* 今村 恵子\* 安井 建一\* 中島 健二\*

## KEY WORD

変容片頭痛  
薬物乱用頭痛  
リチウム  
トリプタン  
国際頭痛分類

## POINT

- 新規発症持続性連日性頭痛(NDPH)は緊張型頭痛に類似しているが、発症時から頭痛が寛解することなく連日性に起こる。
- 薬物乱用がないのに片頭痛様の頭痛が連日続くものが慢性片頭痛である。トリプタンが奏効する。
- 睡眠時頭痛は高齢者に好発し、ほぼ毎日睡眠中の決まった時間に生じ覚醒する。カフェインや少量のリチウムが奏効する。
- 高齢者にも一次性頭痛があり、的確な診断と治療により患者は多大な恩恵を受けることができる。

0387-1088/07/4500/論文/JCLS

## はじめに

高齢者に新たに起こった頭痛の多くは、脳血管障害や頭蓋内占拠性病変、頭蓋内、副鼻腔の炎症あるいは血管炎など二次性頭痛である。したがって、高齢者の頭痛診療に際しては器質疾患の検索が重要であることは論をまたない。一方、片頭痛に代表される一次性頭痛は若年～中壮年に多いが、高齢者にも起こり得る。本稿では、頭痛を主訴に受診した高齢者で、比較的珍しい一次性頭痛の3例を紹介する。

## 症例呈示

## 1. 症例1：82歳，女性

これまで、時に肩こりや首の痛みはあったが、頭痛として感じた経験はほとんどない。某年11月のある日、パズルゲームに熱中しているときに頭痛を感じた。両側の後頭部の締め付けられるような痛みであった。この日以降、連日頭痛が続いており消失しない。頭痛は気になるが、家事その他日常生活はなんとか可能である。頭痛があっても何をしても面倒くさく感じる。12月に総合病院を受診、脳画像など検査を受けたが異常なしといわれた。鎮痛薬は無効であった。翌年4月に当院頭痛外来を紹介受診。

## 1) 頭痛の特徴

①昨年11月某日に新規発症、以後連日性(約5カ月)。

②両側後頭部の締め付け感が主体、めまい感

\*たけしま たかお、いまむら けいこ、やすい けんいち、なかしま けんじ：鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科

表1 4.8 新規発症持続性連日性頭痛(NDPH)の診断基準(ICHD-II)<sup>1)</sup>

- A. B~Dを満たす頭痛が3カ月を超えて続く  
 B. 頭痛が、発症時または発症後、3日未満から寛解することなく、連日みられる(注1)  
 C. 次の痛みの特徴のうち少なくとも2項目を満たす  
 1. 両側性  
 2. 圧迫感または締めつけ感(非拍動性)  
 3. 程度は軽度~中等度  
 4. 歩行または階段を昇るなどの日常的な動作により増悪しない  
 D. 以下の両方を満たす  
 1. 光過敏、音過敏、軽度悪心は、あっても1項目のみ  
 2. 中等度または重度の悪心、嘔吐のいずれもない  
 E. その他の疾患によらない(注2)

注:

1. 頭痛は、発症の瞬間から一度も寛解することがないか、あるいは非常に速やかに、持続性で非寛解性の痛みに移行する。そのような発症または急速な発現状況が、患者によって明瞭に想起され、その説明が曖昧でないことが必要である。そうでなければ、2.3「慢性緊張型頭痛」にコード化する。  
 2. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5~12(8.2「薬物乱用頭痛」とそのサブフォームを含む)を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時期的に一致しない。

も伴う。

③頭痛の程度は中等度であり変動はなく朝から就寝まで続くが、頭痛により夜間目覚めることはない。

④頭痛は動作で悪化せず、音過敏、光過敏、嘔吐はない。鎮痛薬を飲んだ後に悪心を経験したことがあるが、頭痛に伴う悪心はない。

⑤体位変換による頭痛の増悪や軽減はない。

#### 2) 身体所見, 神経所見

特記すべき異常なし。側頭動脈も正常。血算、血液生化学検査に特記すべき異常なし。脳MRIは、軽度の脳萎縮のみ。

#### 3) 頭痛診断

##### #4.8 新規発症持続性連日性頭痛

#### 4) 経過

アミトリプチリン10mgを就寝前投与し、外来フォローとした。治療6週目から頭痛がやや軽減してきたことを自覚し、6月(治療8週目、発症7カ月目)には9割方頭痛はなくなった。9月(治療5カ月、発症10カ月目)にはほぼ頭痛が消失した。アミトリプチリン10mgを隔日投与、3日に1度と漸減し、翌年2月(治療10カ月、発症15カ月)で中止した。その

後1年は全く頭痛の再発がない。

#### 5) 解説

高齢者に急に出現した緊張型頭痛様の頭痛である。明らかな頭痛の既往がないこと、頭痛改善後再発がないことから、通常の緊張型頭痛とは経過が異なっている。新規発症持続性連日性頭痛(New Daily Persistent Headache: NDPH)は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)<sup>1)</sup>では、「4. その他の一次性頭痛」のサブタイプとして掲載されている。発症後非常に早期(最長3日以内)から、寛解することなく連日みられる頭痛であり、痛みは、典型例では両側性で、圧迫感または締めつけ感を示し、程度は軽度~中等度である。光過敏、音過敏、または軽度悪心がある場合もあるが、原則として過敏症状や消化器症状は軽微である。診断基準を表1に示した。

何らかのウイルス感染、原因物質の曝露、血管性のイベントなどが想起されるが、適切な検査によっても原因不明である。Silbersteinら<sup>2)</sup>が慢性連日性頭痛の1型として取り上げて、注目されるようになったが、比較的稀な頭痛である。本邦では高瀬らの報告<sup>3)</sup>がある。ICHD-IIでは、NDPHを慢性緊張型頭痛とは別の頭痛と



みなしている。緊張型頭痛との類似点が多いが、発症時から頭痛が寛解することなく毎日起こる点が独特である。薬物乱用がある場合には薬物乱用頭痛とする。NDPHは治療なしで数カ月以内に消失するものと、治療抵抗性で難治のものがある。

本例においては、アミトリプチリン投与後6～8週で頭痛が軽減しており、アミトリプチリンが有効であったようにみえるが、全体像をみわたすと自然経過の可能性の方が高かったように思われる。NDPHとして頭痛の特徴を説明したことで、急性に起こった一次性頭痛ということが理解でき、患者は比較的安心して治療を継続することができた点を強調したい。多数のNDPH例が、慢性緊張型頭痛ないし他の頭痛診断を受けているものと思われる。

## 2. 症例2：78歳、女性

30歳代には年に数回、頭痛で臥床することがあった。悪心と音過敏があった。50歳代よりときどき頭を締め付けるような頭痛が出現した。60歳頃より、頭痛、頭重はほぼ連日出現し約20年間続いている。後頭部や首筋が痛む。肩こりも自覚している。前兆なし。動作により頭痛が増悪することがある。悪心はない。光過敏はないが音過敏と臭過敏がある。薬は嫌いで、これまでは頭痛薬を使用せずがまんしていた。某年6月に疲れた翌日に、かなり強い頭痛が出現した。かかりつけ医より紹介受診。

### 1) 頭痛の特徴

①30歳頃、前兆のない片頭痛。50歳頃、反復性緊張型頭痛。

②60歳頃から緊張型頭痛様の連日性の頭痛になり20年来続いている。

③最近頭痛が増悪しているが、薬物乱用や過剰使用はない。

④頭痛の性状は非拍動性で締め付ける感が主体だが、時にひどくなりガンガンする。

⑤頭痛は動作により増悪する。音過敏と臭過敏がある。

### 2) 身体所見、神経所見

特に異常を認めない。血圧：152/88。項部硬

直なし。血液一般、生化学検査、特記すべき異常なし。脳MRI：中等度の虚血性変化のみ。

### 3) 頭痛診断

現在の頭痛

①#2.3 慢性緊張型頭痛

②#A1.5.1 慢性片頭痛

既往の頭痛

③#1.1 前兆のない片頭痛

④#2.2 反復性緊張型頭痛

### 4) 経過

頭痛ダイアリーの記載を求め、アミトリプチリン10mgとオルメサルタン10mgを開始した。頭痛発作時の頓用薬として鎮痛薬を処方した。3週後來院、頓用薬(鎮痛薬)はやや有効であったが、頭痛が完全にはとれなかった。頭痛ダイアリーでは軽度から中等度の頭痛が連日あり、生活上の支障もあった(図1)。心血管系の問題がないことを確認して、エレクトリプタン20mgを処方した。エレクトリプタンの内服により約30分で頭痛が完全に消失し、生活の支障が軽減した。エレクトリプタンを月に4～5回使用していたが、全く頭痛のない日が増えてきた。3カ月後には頓用薬の使用が月に1～2回となり、6カ月後には連日性の頭痛はほぼ完全に消失した。その後6カ月以上、頭痛の増悪なく、月に数回の軽度の頭痛を自覚する程度で良好に経過している。

### 5) 解説

片頭痛は本来、エピソード的な疾患であり、頭痛発作中は生活に支障が起こる、発作間欠期は障害がない。片頭痛発作が、加齢や薬剤乱用により慢性化することがあり、緊張型頭痛様の頭痛に変容することが多い。このような病態は、頭痛診療において重要な課題であるが、研究者により様々な見解があり、必ずしもコンセンサスが得られていない。古くは、片頭痛に緊張型頭痛(筋収縮性頭痛)が加わった連合性頭痛(combined headache)とされていたが、近年は片頭痛と緊張型頭痛の合併とするか、緊張型頭痛様に変化した変容片頭痛(transformed migraine)<sup>4)</sup>とすることが多かった。ICHD-IIでは、薬物乱用によって慢性化した頭痛は薬物乱

# 頭痛ダイアリー

日付	生理	頭痛の程度			影響度	MEMO (頭痛のタイプ、はき気、前ぶれ、誤嚥など)
		午前	午後	夜		
/	痛	—	—	—	—	
(月)	薬					
/	痛	—	—	—	—	
(火)	薬					
/	痛	—	—	—	—	
(水)	薬					
/	痛	—	—	—	—	
(木)	薬					
/	痛	—	—	—	—	
(金)	薬					
6/17	痛	++	++	++	+	
(土)	薬					
6/18	痛	++	++	++	+	
(日)	薬					
6/19	痛	++	++	++	++	
(月)	薬					
6/20	痛	++	++	++	+	目がつかれた
(火)	薬		×△			
6/21	痛	+	++	+	+	
(水)	薬					
6/22	痛	—	+	+	+	肩こり
(木)	薬					
6/23	痛	+	—	—	+	
(金)	薬					
6/24	痛	+	—	++	+	
(土)	薬					
6/25	痛	++	++	+	+	選挙・買物
(日)	薬		×△			

年 月 日 ~ 月 日 / 担当医:

名前: 歳 男・♀ / 患者ID:

日付	生理	頭痛の程度			影響度	MEMO (頭痛のタイプ、はき気、前ぶれ、誤嚥など)
		午前	午後	夜		
6/26	痛	++	++	++	+	
(月)	薬		×△			
6/27	痛	+	+	+	—	
(火)	薬					
6/28	痛	++	++	++	+	
(水)	薬		×△			
6/29	痛	++	++	++	+	
(木)	薬					
6/30	痛	+	—	—	+	
(金)	薬					
7/1	痛	+	+	+	+	
(土)	薬					
7/2	痛	++	++	++	+	買物に行く
(日)	薬					
7/3	痛	++	++	++	++	
(月)	薬					
7/4	痛	++	+	++	+	
(火)	薬					
7/5	痛	++	+	+	+	
(水)	薬					
7/6	痛	+	+	++	+	
(木)	薬					
7/7	痛	+++	—	—	—	
(金)	薬					
/	痛	—	—	—	—	
(土)	薬					
/	痛	—	—	—	—	
(日)	薬					

×:メフェナム酸使用  
△:効果不十分

図1 症例2の頭痛ダイアリーの記録  
連日性の頭痛があり、ときどき頭痛が増強している。

用頭痛として括り、薬物乱用がないにもかかわらず片頭痛が慢性化したものを慢性片頭痛と定義している。さらに、2006年に出された慢性片頭痛の改訂付録基準<sup>5)</sup>では、トリプタンなど片頭痛の特異的治療薬が有効な症例は、現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなく

ともよいとした点が注目される。診断基準を表2に示す。

本例は明確な片頭痛の既往があり、60歳以降、慢性緊張型頭痛の診断基準を満たす連日性頭痛が続いていたが、時に重度の頭痛となり生活上の支障があった。治療はまずは緊張型頭痛、

表2 慢性片頭痛の改訂基準(文献5より引用)

付録 A 1.5.1 慢性片頭痛(Appendix 1.5.1 Chronic migraine)

- A. 頭痛(緊張型または片頭痛あるいはその両方)が月に15日以上頻度で3カ月以上続く
- \*B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者に起こった頭痛。
- C. 少なくとも3カ月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が月に8日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある。
1. 以下のa~dのうちの少なくとも2つを満たす。
- (a)片側性
  - (b)拍動性
  - (c)痛みの程度は中程度または重度
  - (d)日常的な動作(歩行や階段昇降など)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。そして、以下のaまたはbの少なくとも1つ。
    - (a)悪心または嘔吐(あるいはその両方)
    - (b)光過敏および音過敏
2. 上記C1の頭痛発作に進展することが推定される場合にトリプタンまたはエルゴタミン製剤による治療により頭痛が軽減する。
- D. 薬物乱用が存在せず<sup>1</sup>、かつ、他の疾患によらない<sup>2</sup>。

\*頻繁に起こる頭痛の特徴を明確にするためには、通常、少なくとも1カ月は日々の頭痛と随伴症状の性状を記録する頭痛ダイアリーをつける必要がある。ダイアリーのサンプルはWebから入手できる(<http://www.i-h-s.org>)。

<sup>1</sup>薬物乱用は8.2 薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

<sup>2</sup>病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5~12を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時間的に一致しない。

片頭痛の両方に有効性のエビデンス<sup>6)</sup>があるアミトリプチリンを少量投与とした。さらに、慢性片頭痛として、降圧薬には片頭痛予防効果も期待できるオルメサルタンを選択し<sup>7)</sup>、生活に支障を生じる頭痛発作ではエレクトリプタンを試みることにより、数カ月の治療で20年来の頭痛が消失した。高齢者におけるトリプタンの使用は慎重であるべきであるが、高齢者というだけでトリプタンの恩恵から排除されることは不合理と思われる。心血管リスクが少なければ慎重に判断し、かつ、適正に管理した上で投与することが可能であると思われる。

### 3. 症例3:71歳、女性

20歳代、30歳代には全く頭痛の経験がない。40歳代後半からときどき頭痛があった。52歳

で閉経、この頃より頭痛がひどくなった。頭痛は左右どちらか一方から始まり、数時間で頭部全体が痛む。拍動性で、動作で悪化する。頭痛がひどくなると悪心が出現する。早めに市販の鎮痛薬を服用すると頭痛は軽減する。目の前にキラキラした光の模様が出現することがある。頭痛の前に起こることもあるが、頭痛とは無関係に起こることの方が多い。最近、頭痛の頻度が増し、ほとんど毎日のように頭痛が起こる。また、夜間睡眠中に頭痛のため目が覚めるようになった。緊張型頭痛+片頭痛として投薬を受けたが、改善しないので当科頭痛外来を紹介受診。特に誘因は自覚していない。最近市販の頭痛薬か、近医から処方された配合頭痛薬をほぼ毎日服用している。

### 1) 頭痛の特徴

- ①更年期から始まり、閉経以降増悪した頭痛。
- ②緊張型頭痛+片頭痛としての治療に抵抗性。
- ③夜間、睡眠中に頭痛で覚醒する。この頭痛は2時間程度で、眼充血、流涙などの自律神経症状を伴わない。

④予防薬としてロメリジンが使用されていたが奏効しなかった。トリプタンは鎮痛薬と同程度に有効。鎮痛薬の乱用あり。

### 2) 身体所見、神経所見

特記事項なし。血液検査、脳画像検査も特記すべき異常は認めなかった。

### 3) 頭痛診断

- ①#8.2 薬物乱用頭痛
- ②#1.1 前兆のない片頭痛
- ③#1.2 前兆のある片頭痛
  - (1)#1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
  - (2)#1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
- ④ #4.5 睡眠時頭痛

### 4) 経過

薬物乱用頭痛について説明をして、鎮痛薬(市販および近医より処方)を完全に中止することの重要性を理解させた。これまで処方されていたロメリジンに加え、アミトリプチリン20mgと炭酸リチウム100mgを就寝前に追加した。これまで過剰使用していた鎮痛薬の使用は一切禁止した。乱用薬剤中止後、1週間は頭痛が増強したが、その後頭痛の程度が軽減した。また、夜間の頭痛はほぼ消失し、よく眠れるようになった。

### 5) 解説(表3)

本例は閉経期以降に顕在化した片頭痛である。通常片頭痛は中年期までに発症し、加齢とともに軽減するか変容する傾向にあるが、閉経期以降に発症するグループがある(post-menopausal migraine)。片頭痛は適正に診断されないと薬物乱用に陥りやすい。正確な説明と患者の理解により、かなりの薬物乱用頭痛が対処可能である。さらに本例は夜間睡眠中の頭痛があり、連日のように続いており、睡眠不足を引き起こし、

表3 4.5 睡眠時頭痛の診断基準(ICHD-II)<sup>1)</sup>

- A. B~Dを満たす鈍い頭痛
- B. 睡眠中にのみ起こり、覚醒を来す
- C. 次の特徴のうち少なくとも2項目を満たす
  1. 1カ月当たり15回を超えて起こる
  2. 覚醒後15分以上持続する
  3. 初発年齢は50歳以上
- D. 自律神経症状がなく、悪心、光過敏、または音過敏のうち2つ以上を示さない
- E. その他の疾患によらない(注1)

注:

1. 頭蓋内疾患を必ず否定する必要がある。効果的な管理のためには、三叉神経・自律神経性頭痛に含まれる疾患との鑑別が必要である。

病態を複雑にしていた。

睡眠時頭痛は、高齢者に好発する一次性頭痛で、睡眠中の一定の時間に起こり、必ず患者を睡眠から覚醒させる鈍い頭痛発作である。別名「目覚し時計」頭痛("alarm clock" headache)とも称されている。群発頭痛と異なり、自律神経症状を伴わないことがポイントである。少量のリチウムやカフェインが奏効する。これまで睡眠時頭痛の報告<sup>8)</sup>は少ないが、受診しない患者が多く、受診しても診断されていないものと思われる。複数の混在した頭痛を的確に診断し、おのおの適切に対処することで、絡み合っていた頭痛が解けていくように改善したケースである。

## まとめ

高齢者にみられた一次性頭痛の3症例を紹介した。慢性片頭痛や睡眠時頭痛は適切に診断がなされれば、治療はそれほど難しくない疾患である。いずれも、本邦での報告は少ないが罹患している患者は多いと推定される。

## 文 献

- 1) 国際頭痛分類 第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 31:13-188, 2004.
- 2) Silberstein SD et al: Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. Headache 34:1-7, 1994.
- 3) 高瀬 靖ほか: 一次性 new daily persistent

- headache の臨床的検討 43 例の発症様式, 誘因, 発症年齢, 男女比, 頭痛の性状, 頻度について. 臨床神経学 43 : 533-538, 2003.
- 4) Mathew NT et al : Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. Headache 42 : 796-803, 2002.
  - 5) Olesen J et al : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26 : 742-746, 2006.
  - 6) 日本頭痛学会編 : 慢性頭痛の診療ガイドライン. pp1-227, 医学書院, 東京, 2006.
  - 7) Charles JA et al : Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. Headache 46 : 503-507, 2006.
  - 8) 福原葉子ほか : 睡眠時頭痛(hypnic headache)の本邦 3 症例. 臨床神経学 46 : 148-153, 2006.

---

(執筆者連絡先) 竹島多賀夫 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1 鳥取大学医学部附属脳脳幹性疾患研究施設・脳神経内科

特集 頭痛診療の進歩

# 頭痛発症に關与する遺伝子 (1)片麻痺性片頭痛\*

● 竹島多賀夫\*\* / 今村恵子\*\* / 中島健二\*\*

Key Words: CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, cortical spreading depression, epilepsy

## はじめに

片頭痛発作の前兆として閃輝暗点や感覚障害、失語性言語障害、片麻痺などの完全可逆性の神経徴候が一過性に出現するものを前兆のある片頭痛(migraine with aura: MA)と称する。気分や食欲の変化など漠然とした症状が片頭痛発作の前に起こる患者が多いが、大脳皮質、脳幹に由来する神経徴候と見做すことができない症状は「前兆」ではなく、予兆(premonitory symptoms)と定義して区別している。片頭痛は症状が多様で、確実な診断マーカーがないため症候学的な臨床診断が重要であるが、1988年の国際頭痛学会の基準<sup>1)</sup>により診断の標準化が行われた。この基準では1時間以内の片側性の視覚障害、片側性感覚障害、失語性言語障害、片麻痺の4種類は典型的な前兆として他と区別して記載されている。

その後、近年の神経科学、分子生物学の進歩とあいまって片頭痛研究が進み、2004年の国際頭痛学会分類第2版(ICHD-II)<sup>2)</sup>では、研究成果を受けていくつかの改訂がなされたが、片麻痺を含む運動障害(脱力)は典型的な前兆から分離して記載するように変更されている。

## 家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine: FHM)の概念

FHMはMAのサブフォームとして分類されている。前兆に運動障害(脱力)がみられ、第1度・第2度近親者の少なくとも一人に同様の発作がある。2004年のICHD-IIのFHM診断基準<sup>2)</sup>を表1に示した。

脱力と感覚消失の厳密な区別は時に困難であるが、詳細な病歴聴取と遺伝子検査などにより以前よりも正確なFHMの診断が可能になってきた。FHMでは眼振、小脳萎縮がみられる家系やけいれん、意識障害を伴う家系などがある。小脳萎縮のある家系の解析から、1996年にOphoffら<sup>3)</sup>によりP/Q-type  $Ca^{2+}$  channel  $\alpha_1$  subunit (CACNA1A)の点変異が同定された(OMIM 141500, FHM1)。

家族歴がない場合は孤発性片麻痺性片頭痛(sporadic hemiplegic migraine: SHM)とする。SHMとFHMの有病率は同じで、臨床的特徴もほぼ同様であるとされている。SHMでは、その他の原因を除外するために神経画像検査など十分な検査が必要である。リンパ球性髄液細胞増多を伴う偽性片頭痛(pseudomigraine with pleocytosis)<sup>4)</sup>の否定のため髄液検査が必要な場合もある。SHMは、通常の片頭痛と異なり男性の有病率が高く、一過性不全片麻痺と失語を伴うケースが多いと

\* Molecular genetics of headache syndromes. (1) Hemiplegic migraine.

\*\* Takao TAKESHIMA, M.D., Keiko IMAMURA, M.D. & Kenji NAKASHIMA, M.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.

表1 1.2.4家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine)の診断基準<sup>2)</sup>

- A. BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある
- B. 前兆は、完全可逆性の運動麻痺(脱力)と、少なくとも以下の1項目からなる
1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
  2. 陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
  3. 失語性言語障害で完全可逆性
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 少なくとも一つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および・または異なる複数の前兆がひき続き5分以上かけて進展する
  2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
  3. 1.「前兆のない片頭痛」の診断基準B~Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆開始後60分以内に生じる
- D. 少なくとも一人の第1度もしくは第2度近親者にA~Eを満たす頭痛発作がある
- E. その他の疾患によらない(注1)
- 注: 1. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5~12を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時期的に一致しない。

されている。SHMはFHMの診断基準の症候を満たし家族歴がないことが要件となっている<sup>2)</sup>。

片麻痺性片頭痛の患者の実数は明確でないが、デンマークの検討<sup>5)</sup>では人口の0.01%と報告されている。本邦の全国医療機関調査<sup>6)</sup>では、145例の片麻痺性片頭痛患者が認められ、単純に人口比を算出すると0.0001%(人口10万人当たり0.1人)であったが、実際にはもっと多いと推定される。本邦における片麻痺性片頭痛の記載は、1967年Ohtaら<sup>7)</sup>の59歳と30歳の親子男性例を発端とした5例の報告が最初である。発症は10~28歳で、いずれのケースも30~45分の視覚障害、言語障害、感覚障害、脱力などの前兆があり、悪心、嘔吐も伴っていた。頭痛の部位は後頭部痛あるいは頭部全体の拍動痛で2~3日持続した。発作頻度は変動するが、年に数回程度であった。神経学的評価がなされた親子は、父親に失調があり、息子は眼振を認め失調の存在が疑われたと記載されている。

#### 1. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-1(FHM1: OMIM #141500)

1993年Joutelら<sup>8)</sup>は、FHMの約半数の家系が19p13に連鎖することを明らかにした。19p13に連鎖する家系の患者の大部分に小脳萎縮がみられる。前述のように、1996年Ophoffら<sup>9)</sup>が19番染色体上のCACNA1Aの点変異を同定した。FHM1は典型的な前兆の症状以外に脳底型の症状を示すことが多く、発作時にはほぼ毎回頭痛が存在す

る。

Ducrosら<sup>10)</sup>は、FHM28家系について遺伝子検索と臨床症状の解析を行った。CACNA1Aの変異を有する者の89%に片麻痺を伴う片頭痛発作があり、約3分の1の者は昏睡や遷延性の片麻痺を伴う激しい片頭痛発作を呈していた。彼らの28家系では9種類の変異があり、T666M変異がもっとも多かった。T666Mを含む6種類は片麻痺性片頭痛と小脳症状に相関しており、他の3種類は、「純粋型」片麻痺性片頭痛(pure hemiplegic migraine)の原因遺伝子で永続的な小脳症状は呈さないことを見出した。図1にCACNA1A遺伝子のシューマと遺伝子変異部位を示す。小脳症状を伴うFHMと純粋型FHMには発症年齢や前兆の内容に有意な差異を認めないが、純粋型FHMの方が昏睡や錯乱状態を伴う激しい発作の頻度が少ないとした。

遺伝子変異部位と臨床症状の関連の検討では、T666M変異の患者では片麻痺性片頭痛98%、昏睡を伴う重度発作は50%、眼振は86%の頻度で認められた。R583Q変異の表現型としては眼振がないケースでも81%に運動失調を認めたことが特徴的であった。D715E変異では片麻痺性片頭痛が64%ともっとも低頻度であった。

FHM1の発作中には、意識障害、発熱、髄液細胞増多および錯乱状態なども起こりうる。Ducrosらの重度発作における臨床症状の頻度を表2に示した。重度の片麻痺性片頭痛発作の臨床像は

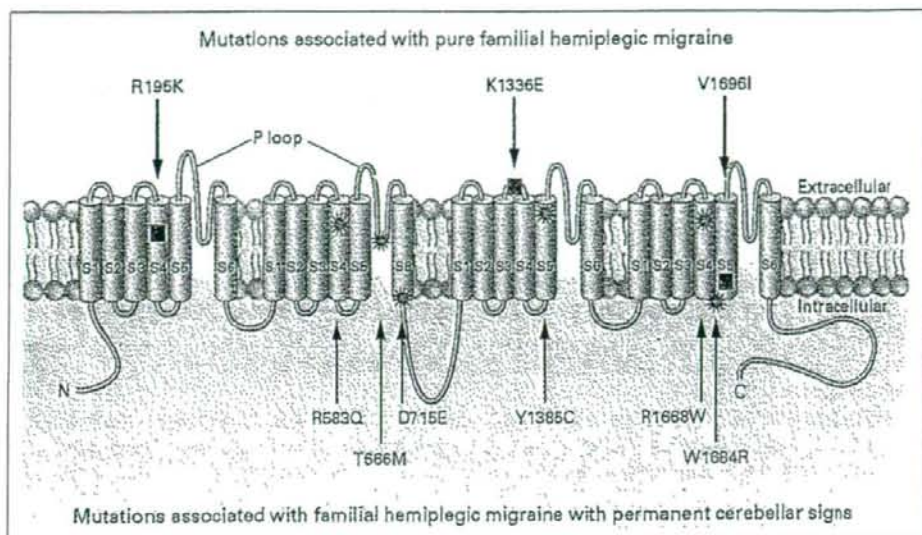


図1 CACNA1A遺伝子の変異と片麻痺性片頭痛

P/Q-型電位依存性Caチャンネルの $\alpha$ -1Aサブユニットは4個のドメインから構成されており、細胞膜表面に発現している。各ドメインは6個の細胞膜貫通セグメント(S1~S6)を有し、S5とS6の間に、いわゆるPループがある。4個のS4セグメントはチャンネルの電圧センサを形成しており、4個のS5、S6セグメントがチャンネル孔の内側部分を形成し、4個Pループはこの孔の内部に沿って並ぶ構造をとっている。

図中に9種類の遺伝子変異の位置が示されており、純粋FHMの変異は■で、永続的な小脳症状を呈するFHMの変異は●で示している。(文献<sup>9)</sup>より改変引用)

表2 FHM1 38例における意識障害を伴う重度発作中(59回)の臨床的徴候と症状の頻度

症状・徴候	症例数, N=38 例数(%)	発作, N=59 回数(%)
Somnolence	14(37)	20(34)
Mild coma	14(37)	18(31)
Severe coma	6(16)	10(17)
Confusion	22(58)	27(46)
Severe agitation	5(13)	5(8)
Complex visual and auditory delusions	4(11)	5(8)
Prolonged hemiplegia (>6 hr)	30(79)	53(90)
Prolonged aphasia (>6 hr)	23(61)	25(42)
Meningismus	6(16)	9(15)
Fever	18(47)	32(54)
Epileptic seizures	3(8)	10(17)

(文献<sup>9)</sup>より)

通常の片頭痛発作の様相とは大きく異なっており、脳症の範疇で捉えたほうが理解しやすい病像である。日常臨床において、家族歴のある反復性の脳症をみた場合にはFHMも考慮する必要がある。また、FHM1の発作は軽度の頭部外傷などによっても誘発される。とくにカテーテルを

用いた脳血管造影は致死的な重度発作の誘因となりうるので注意が必要と強調されている<sup>10)</sup>。FHM1家系の約50%で進行性の小脳失調が片頭痛発作とは別に発生している。また、FHM1はしばしばてんかんと誤診されており、無効な治療をされている<sup>11)</sup>。

本邦でのCACNA遺伝子の解析がなされたFHM症例としては、Takahashiら<sup>12)</sup>による3例1家系の報告がある。

症例1: 67歳、女性。小脳性運動失調。両親はいとこ婚。30歳時に3日間の意識消失のエピソードがあった。47歳から片麻痺を伴う数時間の拍動性頭痛を繰り返し、52歳頃まで続いたが自然に寛解。一方、62歳頃から歩行困難が出現し徐々に進行した。67歳時の神経学的評価では、水平注視眼振と軽度の構音障害、軽度の四肢失調と失調性歩行を認めた。筋力や自律神経系に異常はなかった。脳MRIは著明な小脳虫部萎縮を認め、SPECTは小脳の低灌流を示した。

症例2: 63歳、女性(症例1の妹)。36歳から軽度の言語障害が出現。構音障害、体幹失調、



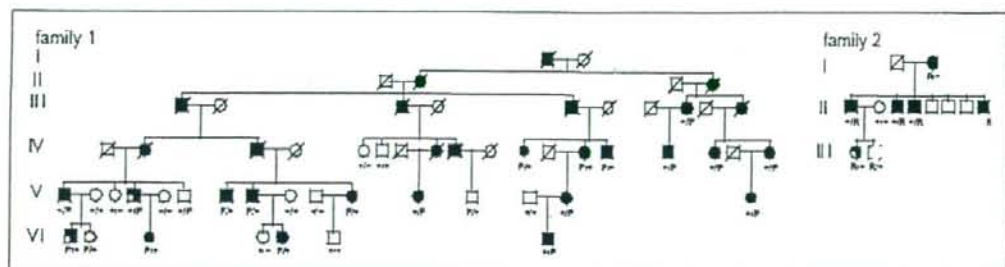


図2 ATP1A2遺伝子変異を有するFHM2の2家系の家系図

P: Pro764変異, R: Arg887変異. 黒塗りのシンボルはFHM発症者. 3/4塗りシンボルはけいれんを有するもの. 灰色のシンボルはFHMよりも軽症の片頭痛罹患者を示す. (文献<sup>12)</sup>より引用)

四肢協調運動障害, 注視眼振があり, 神経内科医により遺伝性失調症と診断されていた. 40歳時, 2日間持続する意識消失のエピソードがあった. また, この頃から失調性歩行が出現. 55歳から一過性の片麻痺を伴う拍動性の片頭痛発作を繰り返すようになった. 神経学的には水平注視眼振, 軽度の構音障害と体幹, 四肢の協調運動障害を認め, 脳MRIで小脳萎縮がみられた.

症例3: 37歳, 男性(症例2の息子)は, 小児期から進行性の歩行障害と言語障害があったが片頭痛のエピソードはなかった. 四肢・体幹失調, 眼振, 断綴言語, 腱反射亢進, 頸部ジストニアを認めた. 脳MRIは虫部に強い小脳萎縮がみられた.

CACNA1A遺伝子のT666M変異が症例1, 2で確認されている. この家系ではFHMおよび失調症の臨床症状が変化に富んでおり, 同じ突然変異であっても, 症例ごとに異なる臨床症状を示している点をTakahashiらは強調している. これは, 他の遺伝的要因または環境要因が表現型を修飾する可能性を示唆している.

## 2. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-2 (FHM2: OMIM #602481)

Ducrosら<sup>12)</sup>はフランスのFHM家系を検討し, 染色体1q21-q23への連鎖を見出した. FHM1と比較して浸透率が低いこと, 重度片頭痛発作の際にてんかん発作が起こることが特徴である. 6世代にわたる常染色体優性遺伝形式FHMのイタリア大家系において, De Fuscoら<sup>13)</sup>は2003年に, Na-K ATPase,  $\alpha_2$  (ATP1A2遺伝子)の点変異を同定した. また, 7人の患者を含む第2のFHM家系においてATP1A2遺伝子の異なる点変異を同定

した(図2). また, ATP1A2遺伝子の機能解析により, 点変異により単一アレルの機能喪失が引き起こされることも合わせて報告している<sup>14)</sup>.

FHM2のイタリア2家系の記載<sup>14)</sup>によれば, 発病年齢は2~18歳, 視覚障害, 言語障害, 片麻痺, 異常感覚などの前兆を伴う片頭痛で, しばしば錯乱状態をきたしており, 二つの家系の臨床像は類似していた. 5例の患者にてんかん発作があり, 大家系の3例では中軽度の精神発達遅滞を呈した. オランダの家系でも同様の臨床像が報告<sup>15)</sup>されている.

FHM2の特徴として小脳萎縮や失調を伴わない点が強調されていたが, 小脳失調を伴うFHM2家系も報告されている<sup>16)</sup>.

FHM2家系の非定型の前兆として, 構音障害, 複視, alien limb phenomenon (他人の手敬候), 難聴, 回転性めまいなどの記載があり, また, 発作の誘因には運動, 高温, 心理的ストレス, 頭部外傷, 脳血管撮影などがある<sup>17)</sup>. 脳底動脈片頭痛の親子例でFHM2変異が確認されたとの報告<sup>18)</sup>がある.

## 3. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-3 (FHM3: OMIM #609634)

2005年Dichgansら<sup>19)</sup>は, ヨーロッパのFHMの3家系を解析し2q24への連鎖を見出した. ハプロタイプ解析では始祖効果を示唆する結果であったとしている. この領域の存在する神経電位依存性ナトリウムチャンネル, SCN1A遺伝子のヘテロ接合変異を確認し, FHM3の原因遺伝子とした. これらの家系では, 発病年齢は6~15歳, 発作は悪心, 嘔吐, 光過敏, 音過敏など種々の症状と関与していた. 3例では幼少期にけいれん発

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<sup>20)</sup>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<sup>21)</sup>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、皮質拡張性抑制(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<sup>19)</sup>。

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<sup>22)</sup>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、Davous<sup>23)</sup>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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>27)</sup>されている。

遺伝性出血性毛細血管拡張症(hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT, Osler-Weber-Rendu disease)は繰り返す鼻出血、皮膚、粘膜の毛細血管拡張、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, OMIN#187300)とactivin receptor-like kinase type I(ALK-1, HHT2, OMIN#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<sup>28)</sup>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<sup>29)</sup>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

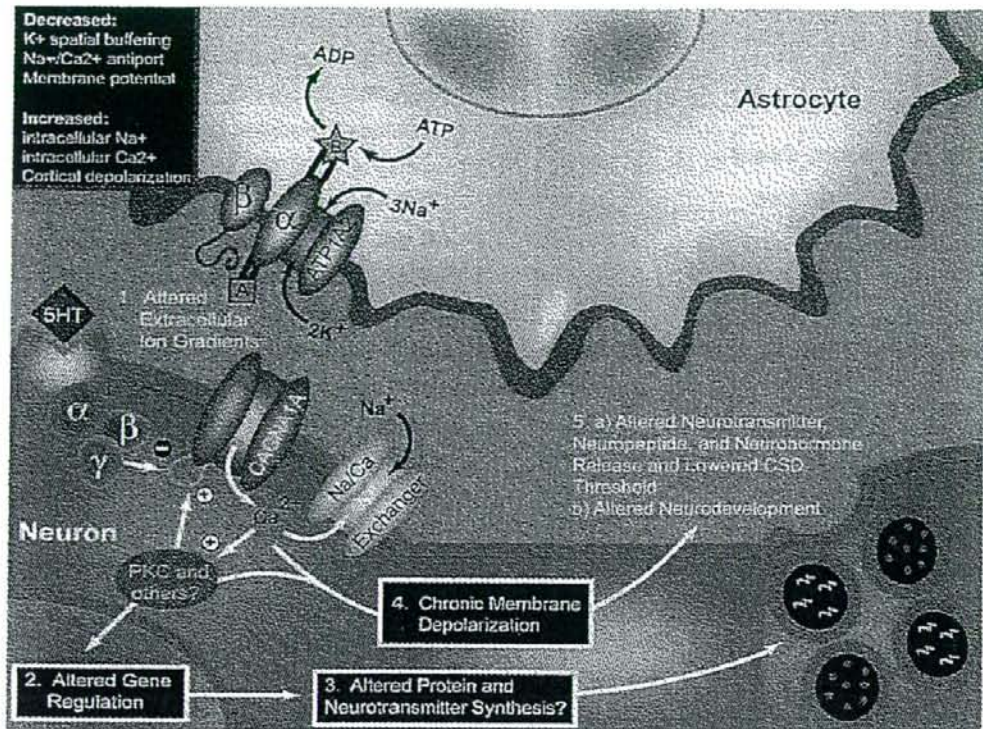


図3 ATP1A2機能異常とCACNA1A遺伝子依存性の経路を統合したFHMのモデルの仮説

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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase(α, βサブユニット), ニューロン: CACNA1Aはα<sub>1</sub>A calcium channel subunit; Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>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Ca<sup>2+</sup>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βsubunit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<sup>20)</sup>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<sup>30)</sup>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

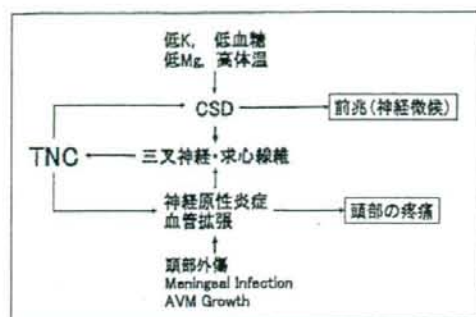


図4 皮質拡張性抑制(CSD)と神経原性炎症のバラレる関係のシエマ

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張していく現象、すなわち皮質拡張性抑制(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<sup>22)</sup>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 Ca<sup>2+</sup> 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-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