

慢性連日性頭痛：特に薬物乱用頭痛について

平田 幸一

相場 彩子 星山 栄成

獨協医科大学内科学(神経)講座

要 旨

慢性連日性頭痛 (CDH) は正式名称ではないが、日常臨床では治療経過の長い頭痛症例で種々の抗頭痛薬の効果が乏しい、治療に難渋する頭痛症例の総称である。CDH は一般住民中の 4~5% に存在し、頭痛専門外来では受診者のほぼ 7~8 割にも上るといわれている。CDH の最も多い原因は、頭痛の急性期治療薬の乱用による薬物乱用頭痛 (MOH) であると考えられている。この MOH の背景にしばしば共存症と安易で不適切な患者指導・治療がある。

(ペインクリニック 29: 1353-1361, 2008)

キーワード：変容性頭痛, 混合型頭痛, 身体表現性障害

はじめに

片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患であり、中等度から重度の強い発作が 4~72 時間も持続し、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴である。また、片頭痛の 54.3% は 1 日の時間帯に関係なく、いかなる時にでも頭痛発作を起こし、48.1% の患者は片頭痛の発作から 1 時間以内に頭痛のピークを迎えることが多く、随伴症状として悪心・嘔吐、めまい、光過敏、音過敏、におい過敏などを伴うことから、多くの患者は日常生活や社会生活に多大な支障をきたしている¹⁾。このような QOL に悪影響をおよぼす頭痛が毎日のように生じることがあり、大きな問題となっている。

慢性連日性頭痛は chronic daily headache (CDH) の日本語訳で、他に慢性習慣性頭痛などの訳もあるが、国際頭痛学会 (International Headache Society: IHS) の分類²⁾ には見当たらない名称である。しかし、日常臨床では、治療経過の長い頭痛症例で種々の抗頭痛薬の効果が乏しい、治療に難渋する症例の多いことも現実的には重大な問題で、米国の頭痛学者たちを中心にこの疾患病名の必要性を主張している。CDH は、わが国では成人総人口の 4~5% に存在し、頭痛専門外来では受診者のほぼ 78% にも上るといわれている^{3,4)}。また、この頻度はアジアでもほぼ同様であり⁵⁾、また、小児科領域でも、成人ほどでないものの、多くの患者が存在するとの報告があり⁶⁾、不登校の原因の一部となっている。この CDH の最も多い原因は、頭痛の急性期治療薬の乱用による薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache: MOH) であると考えられている。欧米では以前から注目されていたこの頭痛は、不適切な治療が招いた、いわば医原病との考えもあり、わが国でも注目されつつある。

(Review)

Chronic daily headache and medication-overuse headache

Koichi Hirata, et al

Department of Neurology, Dokkyo Medical University

表1 慢性連日性頭痛 CDH の分類 (文献9より引用)

<p>原発性 CDH</p> <p>頭痛持続 > 4 時間:</p> <p>Chronic migraine (transformed migraine: 変型した片頭痛と以前称されていたもの)</p> <p>Chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)</p> <p>New daily persistent headache (新たな持続的頭痛)</p> <p>Hemicrania continua (持続性片頭痛)</p> <p>頭痛持続 < 4 時間:</p> <p>群発頭痛</p> <p>Paroxysmal hemicrania</p> <p>Hypnic headache</p> <p>Ideopathic stabbing headache</p>
<p>続発性 CDH</p> <p>外傷後頭痛</p> <p>脊椎病変</p> <p>血管病変に伴う頭痛</p> <p>(動静脈奇形, 側頭動脈炎を含む動脈炎, 動脈解離そして硬膜下血腫)</p> <p>血管病変ではない頭蓋内病変による頭痛</p> <p>(特発性頭蓋内圧亢進症, 感染 (EB ウイルス, 後天性免疫不全症), 悪性新生物)</p> <p>その他</p> <p>(顎関節症, 副鼻腔炎)</p>

1. CDH の概念

CDH は 1 つの独立疾患ではなく^{7,8)}, 表 1⁹⁾ に示すように原発性の頭痛, そして異論はあるものの, 二次性の頭痛からも成り立つ, 1 カ月に 15 日以上起こる慢性治療抵抗性頭痛の代表であり, 臨床区分とてよい. この表 1 にあるように, CDH は極めて広い解釈をすれば, 慢性片頭痛 (chronic migraine) などの他に, 群発頭痛の一部, 外傷後頭痛, 血管障害に伴う頭痛, 顎性頭痛, さらには心因的要素に関連する頭痛などを加えたものを総称しているともいえる. しかし, あくまでも増悪因子や背景となる疾患でない CDH の本態を成すものは薬物乱用頭痛, 慢性片頭痛, そして慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache: CTTH) であり, それ以外は鑑別疾患として考えるべきであろう.

歴史的には, CDH は緊張型頭痛に強い関連があり, 現在の CTTH とほぼ同義語として使用された経緯があった¹⁰⁾. しかし, 後に述べる

ように, 現在ではいわゆる原発性の CDH を呈する症例の多くは片頭痛が変容したもの, 特に MOH が多くを占めると考えられている. すなわち, 初期には片頭痛の様相を示し, 薬物乱用などを介し, 漸次, CDH に進展していく片頭痛を病態の主座としているものが多いと考えられている. すなわち, 環境の変化やストレスの加重, ホルモンバランスの変化などにより, 痛くなった時に飲むべき薬を, 痛くなる前にも飲むことになり, そしてその効果が薄れてくるのである (図 1).

2. MOH の概念

MOH は, 片頭痛の, 時に緊張型頭痛の対症療法薬または鎮痛薬もしくはその両方の乱用により生じた, 1 カ月に 15 日以上起こる片頭痛様頭痛や片頭痛様頭痛と緊張型頭痛様頭痛の混合した頭痛である. 先にも述べたが, CDH の最も多い原因は, 頭痛の急性期治療薬の乱用による MOH であり, 不適切な治療が招いた医原病の一つとしてわが国でも注目されつつある.

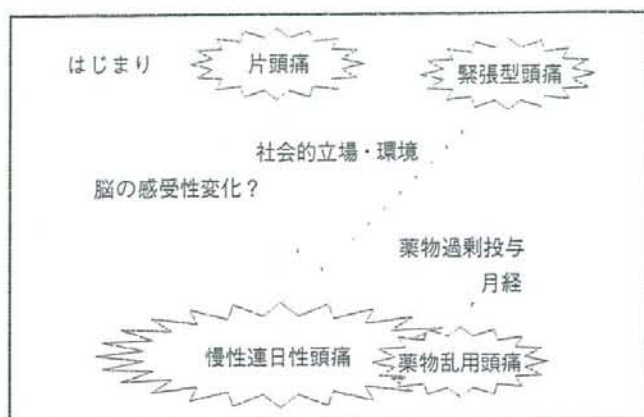


図1 慢性連日性頭痛の成り立ち

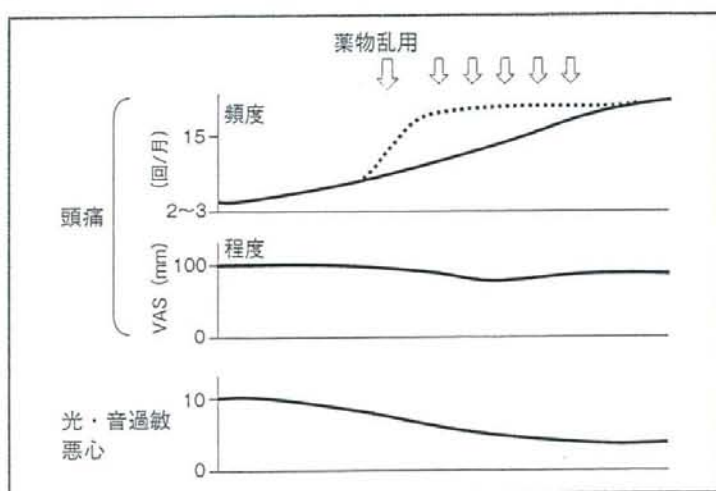


図2

すなわち、本来は治療に用いられるべき鎮痛薬、エルゴタミン製剤、時にはトリプタン製剤の過剰投与、慢性使用がこの原因になることが知られてきているのである。繰り返すが、痛くなった時に飲むべき薬を、痛くなる前にも飲むことになり、そしてその効果が薄れてくるのである(図2)。とりわけ種々の成分が混入された市販鎮痛薬の過剰投与は、その離脱を困難にすること、離脱自体による頭痛を引き起こすと考えられている。MOHは、CDHとは異なり、IHS新分類²⁾でも提唱されている。近年、その診断基準が追記・改訂された(表2)¹¹⁾。

3. CDH 発症の病態生理と MOH の関連

片頭痛の発症機序については未だに不明な点が多いが、セロトニン(5-HT)と片頭痛の関連性が明らかにされている。5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1B}受容体が脳血管に、5-HT_{1D}受容体が脳幹の三叉神経末端に分布することが明らかになっており、片頭痛発症に深く関与していることが知られている。CDHでは、頭痛や顔面痛の主な知覚受容伝達ニューロンである三叉神経核(nucleus caudalis)への何らかの感作により、通常非痛み刺激を痛み刺激

表2 A 8.2 薬物乱用頭痛 (Appendix 8.2 Medication Overuse Headache Diagnostic Criteria)
(文献11より引用)

- A. 頭痛は1カ月に15日以上存在する
- B. 8.2のサブフォームで規定される1種類以上の急性期・対症的治療薬を3カ月を超えて定期的に乱用している
- 3カ月を超えて1カ月に
- ≥10日 エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用
- ≥15日 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせを服用
- C. 頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している

として誤認し、三叉神経血管説に論じられる頭痛発生メカニズムを持続的に駆動させるためとも考えられている⁹⁾。特に、薬物の過剰投与は、情動ストレス、生理学的、病理学的外傷を含む皮質入力に対する痛み刺激感受性を変容・増大させていることされている。この基盤には個人の遺伝的背景があり、神経伝達物質の異常やNMDA受容体、NO産生が感覚神経ペプチド放出に関連するとの報告がある¹²⁾。これらの知覚変容は、皮質入力の脳幹への伝達、受容障害とも捉えられている。

一方、後述する共存症が基盤にある場合、より大きな役割を呈するlimbically augmented pain syndrome (LAPS) という概念¹³⁾が提唱されている。LAPSとは、脊髄より上位の痛覚伝達と感情制御に関連する皮質、辺縁系感作の臨床的表現と考えられており、外刺激性受容刺激を「記憶」に変換するメカニズム異常が根底にあり、受容知覚変容をさせ、疼痛の慢性化、難治性化気分、睡眠、発動性、リビド、記憶・集中力、ストレス耐用性を障害する概念である。実験上、細胞/シナプスのレベルで確認したものとされている。この点を鑑みるに、後述する共存症の存在がこの機序をより推進すると考えられる。MOHは、治療が頻繁でかつ定期的に行われる場合に起きやすく、何日間かまとめて治療し、休薬期間が長い場合は、MOHを引き起こす可能性はかなり低い。MOHは、市販薬の乱用などによっても引き起こされるので、発症前から前向き研究として追跡した厳密なRCT研究はない。ただ、MOH発症後の治療効果に関しての前向き研究はいくつかみら

れ¹⁴⁾、これらはMOH発症のリスク、発症の低減、発症した場合の治療法について言及したものがほとんどである。トリプタンの方が、鎮痛薬、NSAIDやエルゴタミンよりMOHからの離脱治療が簡単で速いが、MOHを発症するに至る時間は短く、この点、特効薬としてのトリプタン使用も注意が必要である。また、同じ慢性といっても、緊張型より片頭痛を基礎にした症例で発症しやすいが、逆にそれは比較的治疗に反応することを示している。さらに、あたりまえではあるが、MOHを治療し、薬物離脱をさせることで全般予後を改善することが示され、頻繁に頭痛をきたす患者にはより厳格な処方指針の作成が必要である¹⁵⁾。

MOHは、今述べたような過剰に使用された治療薬だけによるものではなく、感受性のある患者、精神的共存症を持つなどの患者の間の相互作用の結果である。MOHの前駆症状としての片頭痛の精神医学的共存症としては、大うつ病、不安、パニック障害、双極性障害は、片頭痛の共存症として報告されているが、このような背景を持つ患者が、より頭痛の慢性化に至る可能性、あるいは感受性を持っていると考えられている¹⁶⁾。つまり、MOHになりやすい素因として、片頭痛患者が変容する前に精神疾患的傾向と薬物依存傾向があることが指摘されている。このような片頭痛患者には、より注意深い治療計画の策定が必要であることを示したものと考えられる。

表3 IHS に対する CDH 追加案 (Silberstein ら, 1994¹⁰⁾ を 2001 年に改変⁹⁾)

毎日あるいはほぼ毎日続く頭痛が日に4時間, 月に15日以上存在するもの 1.8 Chronic migraine 2.2 Chronic tension-type headache 4.7 New daily persistent headache 4.8 Hemicrania continua 以上が従来の IHS 分類項目に加えられ, それぞれが with medication overuse と without medication overuse の細項目を持つ

表4 1.5.1 慢性片頭痛 (chronic migraine) の診断基準
(文献2より引用)

- | |
|---|
| A. 1カ月に15以上の頭痛が3カ月以上続く
B. 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす
C. 薬物誘発性頭痛ではない
D. 他の疾患が除外できる |
|---|

4. CDH の分類と診断

前述したように, CDH という疾患名はしばしば用いられているにもかかわらず, その名称は 1988 年の IHS 分類には採用されていない。Olesen は CDH の概念は明確でないとしており, 2004 年の IHS 新分類改訂版にもこの名称の分類は採用されなかった。したがって, CDH の分類といっても現実にはその意味をなさないとはいえるが, 米国の Silberstein ら^{9,10)} は CDH を IHS 分類に加えるべきとし, transformed migraine, CTTH, new daily persistent headache, hemicrania continua の 4 項目に分類し, それぞれを with medication overuse と without medication overuse に細分類することを提唱している (表1および表3)。

1) 慢性片頭痛: chronic migraine (transformed migraine)

片頭痛が変容したものであり, かつては transformed migraine と呼ばれた。transformed migraine は Mathew¹⁷⁾ らにより提唱されたもので, 始めは片頭痛であったものが次第に発作頻度が増し, 緊張型頭痛を合併, 毎日頭痛が起こるようになるものである。この変型してゆく過

程が明らかでない場合もあるので, 現在はこれを chronic migraine として分類することが提唱されているのである。かつて CDH のかなりの部分が慢性緊張型頭痛の特徴を持つと考えられていたが¹⁸⁾, Mathew¹⁷⁾ らは 630 例の CDH 患者を解析し, この transformed migraine の割合の方が多いことを明らかにした。同様に, Sandrini ら¹⁹⁾ も CDH を呈した例を対象として検討を加え, この結果 CDH を呈する症例の大多数は片頭痛の異型と考えられ, ごく一部が CTTH であったとした。Mathew²⁰⁾ は CDH を IHS 分類の改訂版には取り上げるべきと述べており, このことについての賛同者は多い。特に米国の研究者の多くはこれを IHS 分類の最大の問題点と指摘している。しかし, このような transformed migraine の名称の使用はおろか, CDH の名称自体に対して否定的意見もあり, 先に述べたように, ICHD-II²⁾ では chronic migraine (表4), 場合により MOH として分類されることになった。Mathew²⁰⁾ は, CDH 患者の約 80% に薬物の過剰使用が認められたと報告しており, この後の報告でも同等あるいはそれ以上の薬物の過剰服用がみられたとしている。さらに, Krymchantowski と Moreira²¹⁾ は, このタイプの CDH は明らかに女性に多く, 鎮痛薬の使用, とりわけ多薬同時使用が女性に多

表5 慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache) の診断基準
(文献2より引用)

A.	基準B~D項を満たし、3カ月以上にわたり、平均して1カ月に15日以上(年間180日以上)の頻度で発現する頭痛
B.	頭痛は数時間持続するか、あるいは絶え間なく続くこともある
C.	頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1.	両側性
2.	性質は圧迫感または締め付け感(非拍動性)
3.	強さは軽度~中等度
4.	歩行や階段の昇降のような日常的な身体活動により増悪しない
D.	以下の2項目を両方満たす
1.	光過敏、音過敏、軽度の悪心はあってもいずれか1つのみ
2.	中程度~重度の悪心や嘔吐はどちらも無い
E.	他の疾患による頭痛が否定できる

いことと関連している可能性があるとして報告している。また、これらの誘発因子には、高血圧、カフェインの過剰摂取、アレルギー、喘息などがあるという²²⁾。すなわち、CDHの大部分はMOHということになってしまうのである。

最初にあった片頭痛からCDHにいたるのに平均11~16年程かかり^{16,23)}、はじめに片頭痛が軽い群と、重い群とを比較しても、最終的には両者の重症度は同じであるとされている²³⁾。また、寺本と宮尾²⁴⁾は2,000例の片頭痛患者を対象とした検討から、高齢者の方が頭痛頻度が多いと報告している。片頭痛が突然連日化する症例が19%もあるという興味ある報告もある²³⁾。

2) 慢性緊張型頭痛: chronic tension-type headache (CTTH)

緊張型頭痛が背景にあるCDHである。緊張型頭痛が毎日生じるものである。したがって、個々の頭痛は緊張型頭痛の特徴を有する。すなわち、典型的片頭痛の既往はなく、しばしば肩凝りを伴う非拍動性の頭重感、頭痛が続く。また、片頭痛を母体としたものと異なり、階段昇降、あるいはそれと同等の運動での悪化はみられない、嘔吐がないこと、悪心、光過敏あるいは音過敏のうちの2つ以上ないことも診断的価値があるとされている(表5)。やはり多くは鎮痛薬の過剰服用によるものであが、うつなどの心因性要素が関与することが多い。

頭痛外来を訪れる中年以降の患者のうち、CTTHを主体とした頭痛がCDHのかかなりの部分をなしていることは事実であろう。

3) New daily persistent headache

1986年、Vanastにより提唱された。片頭痛や慢性緊張型頭痛の既往がなく、突然始まった4時間以上の頭痛が1カ月に15日以上持続する頭痛である。発症は3日以内と急速で、比較的若年、ウイルス感染後に発症しやすいとの報告もあるが詳細は不明といつてよい。

4) Hemicrania continua

1984年、Sjaastadらにより提唱された稀な持続性片側性頭痛である。痛みが片側に限局し、その強さの変動が著明で、流涙、結膜充血、鼻閉など群発頭痛にも似た特徴的な所見を有する²⁾。インドメタシンが有効⁹⁾などの特異性があるため、独立した頭痛疾患である可能性も残るがnew daily persistent headacheと同様、報告が少なく不明な点が多い。

5. 治療

治療に際しては、まずどのようなタイプの、どのような構成要素のCDHであるかという詳細な診断が必要である。もちろん第一に器質性の要素の除外が必要であることはいまでもない。その上で、具体的にはCDHに内在する片

表6 薬物乱用頭痛の治療 (日本神経学会「頭痛治療ガイドライン 2002」)
(文献 27 より引用)

1. 原因薬物の中止 原因となる薬物を中止後1カ月以内に薬物に起因する頭痛は改善 漸減する方法より即時中止する報告が多い
2. 薬物離脱症状に対する治療 薬物中止後に起こる頭痛への対処 ナプロキセン, トリプタン系薬物, プロクロルペラジン など
3. 薬物乱用の原因となった頭痛の予防 塩酸ロメリジン, アミトリプチン など
4. 患者教育 患者自身の「治そう」という強い意志がなければなかなか成功しない 日頃からエルゴタミン製剤, 鎮痛薬, トリプタン系薬物などの使用 が頻回にならないように指導することが必要 ※外来での管理が困難な場合は入院治療も必要

頭痛と緊張型頭痛の鑑別と、特に片頭痛に対する適切な治療が必要であり、重篤な片頭痛を薬物療法により押さえ込み、緊張型には非薬物療法で対処することが基本になる。

頭痛の状態、薬物の服用状況の把握する上で、頭痛ダイアリーの活用も有用である²⁵⁾、また、共存症をはじめとする精神的背景などの把握も重要となる。最も問題となる薬物の長期乱用について、頭痛をきたしやすい薬物には鎮痛薬、エルゴタミン、カフェイン、オピオイド、バルビツレート、トリプタン系薬物が知られている。前述したように、トリプタンは比較的早期にかつ低用量投与で薬物誘発性頭痛をきたすとの報告もある²⁶⁾。DodickとSaper³⁾は、CDH治療の方法について、まずは鎮痛薬の使用制限、生活指導を中心とした非薬物治療の開始、毎日の疼痛と急性の片頭痛を適切に鑑別し、適切な薬物療法を管理すること、さらには精神医学的なアプローチ、そして反跳性頭痛のために積極的な薬物療法が行われるべきと述べている。反跳性頭痛とは、断薬により、より激しい頭痛が到来することをいう。

薬物乱用頭痛がCDHの一つの本態であることはすでに述べたが、この場合、表現形がchronic migraineであってもCTTHであっても、思い切って薬を断つことが最も重要なことである。日本神経学会「頭痛治療ガイドライン

2002」による薬物乱用頭痛の治療を表6に挙げる。厳しい基準だが、よく考えられた案であり、これを遵守することにより、ある程度の効果は期待される²⁷⁾。

ただ、CDH治療方針として銘記すべき重要なことの一つは、基本的に頭痛の完全消失はないので、薬物制限や中止で完全に頭痛が取れることはないとの認識が必要であろう。薬物乱用の原因となった頭痛の予防、患者教育も必要である。薬物を中止することができれば、1週間くらいで頭痛が消失あるいは著明に軽快することが知られている。このような例での入院治療については、賛否両論があるが²⁸⁾、精神的、社会的見地から、断薬が困難なことも多く、必要なら入院して薬を断つことが必要である³¹⁾。また、断薬の困難さに加え、CDHのうち1/4が薬物を中止しただけでは効果がないとの報告もあり³⁰⁾、この際の補助薬としては、抗うつ薬、抗てんかん薬、ステロイド薬、トリプタン系薬物などが推奨されている。また、片頭痛の予防的治療薬として塩酸ロメリジン、β遮断薬やSSRIの内服もよいとされているが³¹⁾、これらの中で批判に耐えうる厳密な検討がされているのは三環系抗うつ薬のアミトリプチンだけとされている³²⁾。さらに、先に述べた共存症の発見、戦略性を持った同時治療は、今後、重視されるべきであろう。

おわりに

かつて CDH は一般住民中の 4~5% に存在するにもかかわらず、一部の専門化を除き今まであまり知られることのなかった頭痛であった。しかし、CDH は、頭痛診療を行う上で避けて通ることはできないことが、頭痛診療現場での問題となりつつある。特に、不適切な治療が招いた医原病の一つである MOH がその中核と考えられるようになった現在では、患者の信頼を得るためにも、その治療、予防が第一線の医師に非常に重要であろう。

文献

- 1) Kelman L: Pain characteristics of the acute migraine attack. *Headache* 46 : 942-953, 2006
- 2) Headache Classification Committee of the International headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 24 (Suppl), 2004
- 3) Dodick DW, Saper J: Cluster and chronic daily headache. *Neurology* 60 (Suppl) 2 : 31-37, 2003
- 4) Krusz JC: Prophylaxis for chronic daily headache and chronic migraine with neuronal stabilizing agents. *Curr Pain Headache Rep* 6 : 480-485, 2002
- 5) Wang SJ: Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3 : 104-108, 2003
- 6) Hershey AD: Chronic daily headaches in children. *Expert Opin Pharmacother* 4 : 485-491, 2003
- 7) 寺本 純: Chronic daily headache. *日本内科学会雑誌* 90 : 80-85, 2001
- 8) 作田 学: 臨床医のための片頭痛エッセンス. 東京, ライフサイエンス, 2000, 140-142
- 9) Silberstein SD, Lipton RB: Chronic daily headache including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. (Silberstein SD, Lipton RB, Dalesio DJ, eds: *Wolff's headache and other head pain*, 7th ed.) New York, Oxford University Press, 2001, 247-282
- 10) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al: Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 34 : 1-7, 1994
- 11) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 他: 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. *日本頭痛学会誌* 34 : 192-193, 2007
- 12) Gallai V, Alberti A, Gallai B, et al: Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 23 : 166-174, 2003
- 13) Rome HP Jr, Rome JD: Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. *Pain Med* 1 : 7-23, 2000
- 14) Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al: Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre: clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 24 : 483-490, 2004
- 15) 平田幸一, 木村裕一: 薬物長期乱用に伴う頭痛の対処はどうするか. *EBM 神経疾患の治療*. 東京, 中外医学社, 2007, 503-506
- 16) Peterlin BL, Ward TN: Neuropsychiatric aspects of migraine. *Curr Psychiatry Rep* 7 : 371-375, 2005
- 17) Mathew NT, Reuveni U, Perez F: Transformed or evolutive migraine. *Headache* 27 : 102-106, 1987
- 18) Solomon S, Lipton RB, Newman LC: Clinical features of chronic daily headache. *Headache* : 32 : 325-329, 1992
- 19) Sandrini G, Manzoni GC, Zanferrari C, et al: An epidemiological approach to the nosography of chronic daily headache. *Cephalalgia* 13 (Suppl 12) : 72-77, 1993
- 20) Mathew NT: Transformed migraine. *Cephalalgia* 13 (Suppl 12) : 78-73, 1993
- 21) Krymchantowski AV, Moreira PF: Clinical presentation of transformed migraine: possible differences among male and female patients. *Cephalalgia* 21 : 558-566, 2001
- 22) Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, et al: Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 42 : 575-581, 2002
- 23) Spierings EL, Ranke AH, Schroevens M, et al: Chronic daily headache: a time perspective. *Headache* 40 : 306-310, 2000
- 24) 寺本 純, 宮尾眞一: 片頭痛 "陳旧難治" 例の検討. *頭痛研究会誌* 21 : 22-23, 1994
- 25) 平田幸一: 頭痛診療における問診の重要性と診療コミュニケーションツール頭痛の確定診断への最短コースは? *Medicina* 43 : 1816-1819, 2006
- 26) Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al: Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 59 : 1011-1014, 2002
- 27) 日本神経学会治療ガイドライン-慢性頭痛の

- 治療ガイドライン。臨床神経学 43 : 330-362, 2002
- 28) Suhr B, Evers S, Bauer B, et al: Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 19 : 44-49, 1999
- 29) Baumgartner C, Wessely P, Bingol C, et al: Longterm prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 29 : 510-514, 1989
- 30) Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C: Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 20 : 658-662, 2000
- 31) Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, et al: Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. *Headache* 42 : 510-514, 2002
- 32) Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al: Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache* 41 : 178-182, 2001
- 33) Redillas C, Solomon S: Prophylactic pharmacological treatment of chronic daily headache. *Headache* 40 : 83-102, 2000

※ ※ ※

治療薬

シリーズ(24)

●片頭痛治療薬②

片頭痛の最新のトピックス

—薬物治療の問題点と今後望まれる薬剤

清水 利彦, 鈴木 則宏

要約：セロトニン 5-HT_{1B/1D} 受容体アゴニストであるトリプタン系薬剤は片頭痛急性期発作に用いられ、多くの患者で著効する。本邦ではスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタンおよびザトリプタンの4種類が使用可能なトリプタン系薬剤である。あるトリプタン系薬剤が無効な場合、別のトリプタン系薬剤が有効なこともあり、そのような症例では他のトリプタン系薬剤への変更を試みる価値がある。しかし片頭痛発作に対しすべてのトリプタン系薬剤が無効な症例も知られている。このため片頭痛の病態生理にもとづき新しい片頭痛治療薬として5-HT_{1F} 受容体作動薬、5-HT_{1D} 受容体作動薬、CGRP 受容体作動薬、アデノシン A₁ 受容体作動薬、TRPV1 受容体作動薬および GABA 受容体作動薬などが候補としてあげられ開発や臨床試験が現在行なわれている。

はじめに

片頭痛急性期治療に用いられるセロトニン 5-HT_{1B/1D} 受容体アゴニストであるトリプタン系薬剤の登場は頭痛診療を画期的に進歩させた。トリプタン系薬剤は指摘されているような心血管に対する副作用も明らかでなく、安全で多くの片頭痛患者に奏効している。このようなトリプタン系薬剤であるが残念ながら一部には有効性を示さない症例も認められておりトリプタン系薬剤以外の片頭痛治療薬も必要とされている。本稿では片頭痛の病態およびトリプタン系薬剤について概説するとともに今後の開発が望まれる薬剤について解説する。

1. 片頭痛の病態

片頭痛の病態は、①頭蓋血管の反応性の異常による

とする血管説 (vascular theory)、②拡延性抑制 (spreading depression) のような大脳皮質の神経細胞の過剰興奮がまず始めに生ずるとする神経説、③三叉神経と脳血管周囲や硬膜血管周囲の神経原性炎症の関与を考える三叉神経血管説の3つの機序により説明されていた。

これらの中で以前は、片頭痛の病態をもっともよく反映するものとして血管説が考えられていた。しかし最近では片頭痛は中枢神経系の活性化により生じる二次的な血管反応性の変化をとまなう脳の疾患であるという見解が受け入れられるようになってきている。

1) 血管説 (vascular theory)

片頭痛の病態が血管から始まるとする説で Wolff らにより唱えられた(1)。病態の中心を頭蓋内外の血管とし、前兆と拍動性の頭痛については生体内血管作動性物質に対する脳血管反応性の変化により生じるものと説明している。

2) 神経説 (neural theory または neuronal theory)

神経説は spreading depression のような神経細胞の活動性変化がまず片頭痛の1次的な要因として生ずるとする考え方である。Spreading depression は 1944 年 Leão によりウサギの大脳を用いた実験で報告された現象である(2)。脳局所における神経細胞やグリア細胞に生ずる脱分極とその後 15 分～30 分の間、電気的活動が抑制された状態となる現象であり約 2～3 mm/分の速さで周囲に伝播する。さらに spreading depression に伴い脳血流は一過性に上昇しその後数時間の血流低下を示すことが明らかにされている。

一方、片頭痛患者の脳血流動態を測定すると spreading oligemia と呼ばれる後頭葉に始まり、約 2～3 mm/分の速さで前方に拡大していく血流の低下

キーワード：片頭痛、トリプタン系薬剤、新しい片頭痛治療薬

慶應義塾大学 神経内科 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

e-mail: shimizu-toshi@umin.ac.jp 原稿受領日：2007年11月12日、依頼原稿

Title: Recent topics of migraine: issues of the current treatments and new drugs for the treatment of migraine.

Author: Toshihiko Shimizu, Norihiro Suzuki

が観察され、spreading oligemia と spreading depression との類似性が指摘された(3)。脳表における spreading oligemia の伝播が、血管の支配領域とは無関係であることから、spreading oligemia は大脳皮質神経細胞興奮性の変化を反映しているものと考えられた。このことは、片頭痛発作が単に反応性の血管拡張作用によるものではないことを示しており、片頭痛発生の機序として神経説が注目されるようになった。

3) 三叉神経血管説 (trigeminovascular theory)

硬膜血管や脳血管には三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。また三叉神経節を実験的に刺激すると、これらの神経を介して逆行性に刺激が伝わり硬膜の血管拡張および神経原性炎症が生じることが知られている(4)。三叉神経血管説は、血管反応性の異常に加え、このような三叉神経を介した神経原性炎症が関与し頭痛を起こしているとするもので、次に述べるような機序が考えられている。

何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用すると、神経終末から substance P, calcitonin gene-related peptide (CGRP), neurokinin A

などの神経伝達物質でありかつ血管作動性物質の神経ペプチドが放出され硬膜周囲に存在する肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進、血漿タンパクの流出、血管拡張などが生じ神経原性炎症が惹起される。このような硬膜でおきた神経原性炎症は三叉神経を介し順行性伝導により中枢に疼痛として伝達され頭痛が生じるのではないかと三叉神経血管説では説明している(図1)。

なお三叉神経終末からの神経ペプチドの放出は三叉神経終末に存在するセロトニン受容体のうち5-HT_{1D}受容体を介し一部抑制を受ける。

2. トリプタン系薬剤

1) トリプタン系薬剤と片頭痛

トリプタン系薬剤はセロトニン類似の脳血管収縮作用をもつ薬剤として開発された。セロトニンが片頭痛の病態に関与している可能性は1961年に Sicuteri らが片頭痛患者の尿中セロトニンの代謝産物である5-HIAAの高値を指摘したことに始まっている(5)。その後片頭痛の治療薬としてセロトニンを使用することが考えられたが、セロトニンの投与は全身血管に作用しさまざまな副作用を呈するため脳血管に選択的に

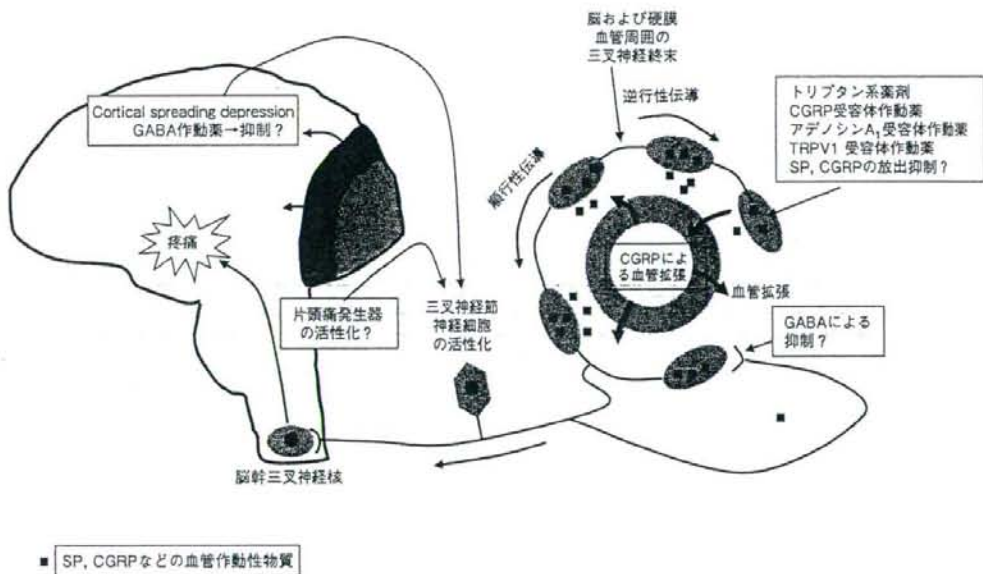


図1 三叉神経血管系を中心とした片頭痛の病態生理と片頭痛に対する有効性が示唆される薬剤の作用部位

三叉神経血管説では硬膜血管周囲の三叉神経の軸索に何らかの刺激 (cortical spreading depression を介するものや片頭痛発生器からの信号などの可能性があるが現在詳細は不明) が加わり、substance P や CGRP などが遊離され、血管拡張、血漿蛋白の漏出および肥満細胞からのヒスタミンの遊離などにより神経原性炎症が生じる。三叉神経終末の刺激が順行性に伝えられると脳幹三叉神経核から大脳に至り痛みとして自覚される。

トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体を介し血管収縮作用を示し、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の5-HT_{1D}受容体により神経ペプチド放出を抑制し神経原性炎症を抑制し頭痛発作改善に効果を示すと考えられている。CGRP受容体拮抗薬、アデノシンA₁受容体拮抗薬、TRPV1受容体拮抗薬はおもに三叉神経血管系に作用し片頭痛発作を鎮静させると考えられている。GABA受容体拮抗薬は大脳神経細胞に作用しspreading depressionなどを抑制することで片頭痛予防効果を示すほかに三叉神経血管系に作用する可能性も考えられている。(文献4を一部改変)

作用するセロトニン作動薬の研究開発が検討された。さらにセロトニンには5HT₁から5HT₇までの7種類の受容体が存在し、脳血管の収縮は主に5HT₁受容体、中でもそのサブタイプ5HT_{1B/1D}受容体を介することが明らかにされ、アゴニストとしてスマトリプタンが開発された。以後スマトリプタンを改良した数種類のトリプタン系薬剤が出現し、最初に開発されたスマトリプタンに対し、第二世代のトリプタン系薬剤と呼ばれている。これらはゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタンなどである。第二世代のトリプタン系薬剤はスマトリプタンに対し生物学的活性度が高く、血中濃度が治療域に達する時間が短く血中半減期が長い。さらに脂溶性が高いため、血液脳関門を通過して中枢神経内にも作用するといわれている。

トリプタン系薬剤の作用機序については不明な点が多いが、①頭蓋内血管平滑筋に存在するセロトニン5-HT_{1B}受容体を介する脳血管収縮、②脳血管を支配する三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体に作用し血管拡張性神経ペプチドの放出抑制、③脳幹の三叉神経核の5HT_{1B/1D/1F}受容体を介する疼痛伝導の抑制などが考えられている。

2) トリプタン系薬剤の使用法と問題点

今日、中等度以上の片頭痛発作では、トリプタン系薬剤の経口投与が第1選択となっている。本邦で使用可能なトリプタン系薬剤はスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタンおよびリザトリプタンの4種類である(6)。トリプタン系薬剤を使用する場合はコントロールされていない高血圧、重度の肝機能障害、心筋梗塞の既往、虚血性心疾患、脳血管障害の既往などの禁忌事項に加え併用禁止薬や併用注意薬もあり注意を要する(6)。

どのトリプタン系薬剤を第1選択とするかについて十分な根拠は現在得られていない。実際の臨床現場では、処方可能な4種類のトリプタン系薬剤の中から1種類をランダムに抽出し最少量から投与を開始し、片頭痛に対する効果の経過観察が行われている。

ある1種類のトリプタン系薬剤が無効な場合、別のトリプタン系薬剤が有効なことがあるため、初回投与で効果が無い場合は他のトリプタン系薬剤への変更を試みる価値があると思われる。またトリプタン系薬剤を連用していると効果が減弱するケースがあるが、他のトリプタン系薬剤に変更すると改善を認めることがある。なお、ノンレスポンスと称されるトリプタン系薬剤に反応しないケースもあり、このような症例では治療に難渋する。

3. 今後開発が期待される薬剤

トリプタン系薬剤はセロトニンと類似の性質である脳血管収縮作用におもな焦点をおき開発された薬剤である。しかし、最近では片頭痛はspreading depressionのような中枢神経系の活性化のあとに起こる二次的な血管反応性の変化をとまなう疾患ではないかとする考えが広く受け入れられるようになり、神経細胞の興奮性を調整する薬剤が片頭痛治療薬の候補としてあげられている(7)。また三叉神経血管説に見られるような三叉神経系の活動性の上昇とそれに伴う脳血流や脳硬膜血流の増加は片頭痛の病態を反映していると考えられており、三叉神経の活動性を抑制する薬剤も急性期の片頭痛治療薬のターゲットとなってきた。

1) 5-HT受容体作動薬

トリプタン系薬剤は脳血管での存在が知られている5-HT_{1B}受容体に加え、三叉神経に認められるが脳血管では存在が報告されていない5-HT_{1D}および5-HT_{1F}受容体に対するアゴニストの作用を有していることから片頭痛治療のターゲットとしてそれぞれの受容体に個々に親和性をもつアゴニストの開発が行われている。5-HT_{1D}および5-HT_{1F}受容体とも三叉神経系に対する抑制作用を示すが機能的な違いについては現在のところ明らかにされていない(8)。

① 5-HT_{1F}受容体作動薬

5-HT_{1F}受容体は脳幹三叉神経核および三叉神経節に存在し、この受容体の刺激はラットおよびネコにおいて神経細胞に対する抑制的な作用を示すことが知られている。LY-334370は強力な5-HT_{1F}受容体アゴニストとして開発された薬剤である。動物実験では脳硬膜の神経原性炎症によるplasma proteinの滲出を抑制するが血管反応性に対しては作用を示さないとされている(9)。片頭痛発作急性期にLY-334370は有効であったが、中枢神経系に対する副作用が認められ、さらに動物実験での毒性の問題で開発が中止された(7)。しかし、最近、脳幹三叉神経核のシナプス前終末にも5-HT_{1F}受容体の存在が報告されており、5-HT_{1F}受容体が片頭痛の治療薬として期待されている(10)。

② 5-HT_{1D}受容体作動薬

5-HT_{1D}受容体アゴニストは動物実験において神経原性炎症により脳硬膜に生じたplasma proteinの滲出を抑制するが5-HT_{1F}受容体アゴニストと同様に血管反応性に関しては作用も示さないことが知られている(10)。5-HT_{1D}受容体アゴニストのうちPNU-142633について片頭痛発作に対する臨床試験が行われたが有効性は認められなかった(11)。PNU-142633は、in vi-

troにおいてスマトリプタンと比べ5-HT_{1D}受容体アゴニストとしての作用は弱く脳血管門の透過性も乏しいとされている(10)。このため5-HT_{1D}受容体アゴニストとして片頭痛発作改善作用を十分に示さなかったと考えられ、今後さらに強力なアゴニストの開発が行われている。

2) CGRP 受容体作動薬

血管拡張作用をもつ神経ペプチドであるCGRPは脳血管を支配する神経線維のなかで三叉神経節を主な起源とする感覚系の神経線維に認められている(12)。三叉神経節の刺激は血中CGRP濃度およびsubstance P濃度を上昇させるが、片頭痛および群発頭痛の発作期には血中CGRP濃度のみが上昇しsubstance Pは変化しないことが報告されている(13)。さらに片頭痛および群発頭痛の発作がトリプタン系薬剤で鎮静されると血中CGRPレベルが正常化される。またネコ上矢状静脈洞の刺激はCGRPの血中への放出を促進し、この現象がトリプタン系薬剤で抑制される(7)。血中CGRPレベルはこのように三叉神経の興奮と関連し変動するため片頭痛の治療薬としてCGRP受容体作動薬が注目されている。CGRP受容体アンタゴニストであるBIBN4096BSは脳幹三叉神経核の活動性を抑制し、急性期の片頭痛発作の治療に有効であることが知られておりトリプタン系薬剤にかわる新しい治療薬の1つとして期待されている(14)。

3) アデノシンA₁受容体作動薬

侵害刺激に対しアデノシンのアンタゴニストであるmethylxanthine adenosine がラットにおいて侵害刺激の閾値を低下させたことから侵害刺激にアデノシンの関与が示唆されるようになった(15)。さらにアデノシン受容体に対する選択的アゴニストやアンタゴニストを用いた研究からアデノシンの侵害刺激に対する作用はアデノシンA₁受容体を介していると考えられている(16)。アデノシンA₁受容体は三叉神経節および三叉神経のシナプス前終末に存在し神経トランスマッターの放出抑制に関与している。これは2つの選択的なアデノシンA₁受容体アゴニストであるGR79236およびGR190178は脳幹三叉神経核の活動性を抑制するのみならず、三叉神経血管系の活性抑制および血中へのCGRPの放出を抑制することとも一致する(16)。このようにアデノシンA₁受容体作動薬では三叉神経系の抑制効果を有していることから急性期の片頭痛治療薬として有効性が期待されている。

4) TRPV1 受容体作動薬

TRPV1受容体は唐辛子の辛み成分として知られている「カプサイシン」に対する感受性を示す受容体で

ある。カプサイシンはその構造にvanillyl基を有することからvanilloidと総称されているため、クローニングされた受容体ははじめvanilloid receptor subtype 1 (VR1)と命名された。その後、VR1は構造上transient receptor potential (TRP)のサブファミリーの1つであるTRPVに属することが明らかにされたため、現在ではTRPV1と呼ばれている(17)。

TRPV1受容体はCa²⁺に高い透過性をもつ非選択性陽イオンチャネルであり、感覚神経系の後根神経節や三叉神経節の小型から中型の神経細胞とC線維およびAδ線維に特異的に発現している。さらにこれら神経細胞の投射先である脊髄後角の表層(第I, II層)や三叉神経脊髄路核にも認められている。さらに我々は最近、脳硬膜にも三叉神経節を起源とするTRPV1受容体陽性の神経線維が存在することを報告している(18)。

TRPV1受容体は侵害受容のほか神経伝達物質の放出にも関与している。カプサイシンの静脈内投与は炎症性の神経ペプチドであるsubstance P, neurokinin AおよびCGRPなどを三叉神経節から放出させ硬膜血管からの血漿滲出や血管拡張を促すことが知られている(19)。このことはTRPV1受容体が三叉神経節および脳硬膜支配神経においてCGRPと共存していることとも一致する(18)。さらにカプサイシンによる硬膜血管の拡張はTRPV1受容体のアンタゴニストであるcapsazepineで抑制されることも明らかにされている。なお最近分子量の小さいTRPV1受容体アゴニストSB-705498が開発され、カプサイシンおよび紫外線照射による皮膚炎に対する有効性が発表され、さらに片頭痛急性期の臨床試験としてphase II試験がイギリス、米国を中心におこなわれておりその結果が待たれるところである(20, 21)。

5) GABA受容体作動薬

γ-Aminobutyric acid (GABA)は、神経細胞に対し抑制性の機能を有する神経伝達物質である。GABAは大脳皮質や小脳のPurkinje cellなどのほかに脊髄後角や三叉神経脊髄路核など多くの部位に分布している(22)。GABA類似の作用を示すバルプロ酸が片頭痛発作の予防効果を示すことは以前から知られているが、このほかトピラメートや最近本邦で使用可能となったガバペンチン(ガバペン®)も片頭痛発作に対する予防効果を有している。本邦において片頭痛に対する臨床試験が最近開始されたトピラメートは神経終末にあるGABA_A受容体に作用し神経細胞の抑制機能を増強するとともにグルタミン酸のAMPA/kainate受容体に働き興奮機能を抑制する作用も機序として考えられて

いる。ガバペンチンは神経終末の電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し Ca^{2+} 流入を抑制しグルタミン酸の遊離抑制やGABAトランスポーターの活性化により興奮性アミノ酸抑制と抑制性アミノ酸の増強作用を示すことで効果を示すと考えられている(23)。GABAは中枢神経系のほかに三叉神経節や硬膜など末梢の侵害受容神経内での存在も報告されている(24)。三叉神経の刺激により生じる神経原性炎症がGABA_A受容体のアンタゴニスト投与で抑制されることから脳硬膜におけるGABA_A受容体の存在が示唆され片頭痛治療におけるGABA受容体作動薬の新たな作用部位となる可能性も考えられている(25)。

おわりに

最後にこれまで述べてきた片頭痛発作への有効性が示唆される薬剤の作用部位と片頭痛の病態生理の関係について図1に記す。

片頭痛の病態を考える上での重要なポイントは、まず発作のトリガーが生じた時に発作が増強されやすくなるような特性をもとに片頭痛患者が有している可能性である。これは一部の遺伝性片頭痛患者において Ca^{2+} チャネル異常による神経細胞機能の変調が存在することや片頭痛患者において発作間欠期に交感神経系の機能低下の存在することと一致する。このような片頭痛を増強しやすくと考えられる母体に何らかの原因で脳幹に存在していると考えられている片頭痛発生器(migraine generator)の活性化や神経説が唱えるspreading depressionがおこり三叉神経血管系が異常に活性化されることで血管説や三叉神経血管説が説明するような病態がおこり頭痛が生じていくと考えられている。

片頭痛発生器とは、片頭痛発生のトリガーとなる可能性が考えられている部位で脳幹の縫線核、青斑核および中脳水道周囲灰白質(Periaqueductal Gray Matter: PAG)などが候補としてあげられている。特に、PAGは、前頭葉や視床下部から入力を受け、三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射する下行性痛覚抑制系の神経回路を形成する一部であり、高解像度MRIにより片頭痛患者でPAGにおける鉄含有量の増加が認められたことと合わせ注目されている(26)。また中脳

PAGの血管奇形からの出血で慢性片頭痛となった症例が報告されており、この系の障害により疼痛抑制が生じ、頭痛発生が助長された可能性が考えられている(27)。

トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体を介し血管収縮作用を示すとともに、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の5-HT_{1D}受容体により神経ペプチド放出を抑制し神経原性炎症を抑制し頭痛発作改善に効果を示すと考えられている。

またCGRP受容体作動薬、アデノシンA₁受容体作動薬、TRPV1受容体作動薬はおもに三叉神経血管系、GABA受容体作動薬は大脳神経細胞に作用し片頭痛の発作改善および予防に働くと考えられている。

以上片頭痛治療薬について現在開発中の薬剤を含め概説した。今後トリプタン系薬剤に加え片頭痛発作および予防に有効な薬剤の登場が期待される。

文 献

- 1) Graham JR, et al. Arch Neurol Psychiatry. 1938;39:737-763.
- 2) Leão AAP. J Neurophysiol. 1944;78:359-390.
- 3) Olesen J, et al. Ann Neurol. 1981;9:344-352.
- 4) Moskowitz MA. Ann Neurol. 1984;16:157-168.
- 5) Sicuteri F, et al. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1961;19:55-58.
- 6) 清水利彦, 他. カレントセラピー. 2004;22:1005-1013.
- 7) Goadsby PJ. Curr Pain Headache Rep. 2004;8:393-398.
- 8) Goadsby PJ, et al. Neuroscience. 2003;122:491-498.
- 9) Phebus LA, et al. Life Sci. 1997;61:2117-2126.
- 10) Goadsby PJ. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:741-750.
- 11) Gomez-Mancilla B, et al. Cephalalgia. 2001;21:727-732.
- 12) Suzuki N, et al. Neuroscience. 1989;31:427-438.
- 13) Goadsby PJ, et al. Ann Neurol. 1990;28:183-187.
- 14) Olesen J, et al. N Engl J Med. 2004;350:1104-1110.
- 15) Paalzow G, et al. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1973;32:22-32.
- 16) Goadsby PJ, et al. Brain. 2002;125:1392-1401.
- 17) 清水利彦, 日本臨牀. 2005;63:1713-1719.
- 18) Shimizu T, et al. Brain Res. 2007;1173:84-91.
- 19) Akerman S, et al. Br J Pharmacol. 2003;140:718-724.
- 20) Szallasi A, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:357-372.
- 21) Chizh, B, et al. American Pain Society Meeting 2006 web site [online]. <http://www.ampsoc.org/db2/abstract/view? poster_id=2764#765> (2006).
- 22) 清水利彦, 他. 脳神経外科学大系1 神経科学. 中山書店; 2006. p. 83-98.
- 23) Silberstein SD, et al. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 545-551.
- 24) 清水利彦, 他. 日本頭痛学会誌. 2006;33:60.
- 25) Lee WS, et al. Br J Pharmacol. 1995;116:1661-1667.
- 26) Welch KM, et al. Headache. 2001;41:629-637.
- 27) Goadsby PJ. Cephalalgia. 2002;22:107-111.

2. 脳血管の自律支配神経

慶應義塾大学神経内科専任講師 清水利彦
同 教授 鈴木則宏

key words nerve fibers innervating cerebral blood vessels, sympathetic nerve, parasympathetic nerve, sensory nerve, regulation of cerebral blood flow

要 旨

脳血管の外膜には、交感神経、副交感神経、感覚神経線維が存在し血管反応性の調節に関与している。これらの神経線維は、脳自身に起源を発する intrinsic innervation と脳の外の神経節に最終的な起源を有する extrinsic innervation に大別される。Intrinsic innervation に関しては、前脳基底核などの脳内神経核が脳実質内血管を直接支配するだけでなく近接する神経細胞やアストロサイトが脳内神経核からの線維連絡を受け血管反応性に関与しているとの知見が最近報告されている。Extrinsic innervation では脳血管支配神経に関連する神経節に新しい神経伝達物質や受容体の存在が認められ、これらの脳血管に対する反応性が報告されている。また交感神経、副交感神経および感覚神経が相互に影響し血管反応性を調節している可能性も指摘されてきている。このように以前は脳血管を支配する自律神経線維がそれぞれ独立して血管反応性を調節していると考えられていたが、最近では脳血管支配に関係する自律神経線維、脳実質内神経細胞やアストロサイトなどが相互に影響をおよぼしながら血管反応性を調節しているのではないかと考えられている。

動 向

自律神経には、交感神経、副交感神経および内臓性求心性線維の3つの神経系が存在する。交感神経および副交感神経は遠心路として作用し、古典的な神経伝達物質としてそれぞれ norepinephrine (NE) および acetylcholine (ACh) を含有している。内臓性求心性線維は内臓からの情報を中枢に伝える経路であり substance P (SP) などの神経ペプチドが伝達物質である。

脳血管の外膜に神経線維が存在することは1600年台後半に Thomas Willis により確認され、免疫組織染色により、NE や neuropeptide Y (NPY) を含有する交感神経、ACh, vasoactive intestinal peptide (VIP) および nitric oxide synthase (NOS) を有する副交感神経が存在することが明らかにされている。同時に SP や calcitonin gene-related peptide (CGRP) および neurokinin A などを神経伝達物質とし三叉神経を主な起源とする神経線維が存在している。本稿ではこれら感覚神経線維もあわせて解説していくこととする¹⁻⁴⁾。

脳血管支配神経は、脳自身に起源を発する intrinsic innervation と脳の外の神経節に最終的な起源を有する extrinsic innervation に大別され

る^{1,2)}。それぞれの神経系の起源と神経伝達物質は、順行性神経軸索トレーサー、逆行性神経軸索トレーサーおよび免疫組織化学の組み合わせにより明らかにされてきている(図1)。

Intrinsic innervationに関しては、前脳基底核、

縫線核、青斑核などが脳実質内血管周囲の支配神経の起源とされ、これらの神経核の脳血管に対する反応性についての研究が行われてきた。最近では、脳実質内血管に近接する神経細胞やアストロサイトが脳内神経核からの線維連絡を受け血管反

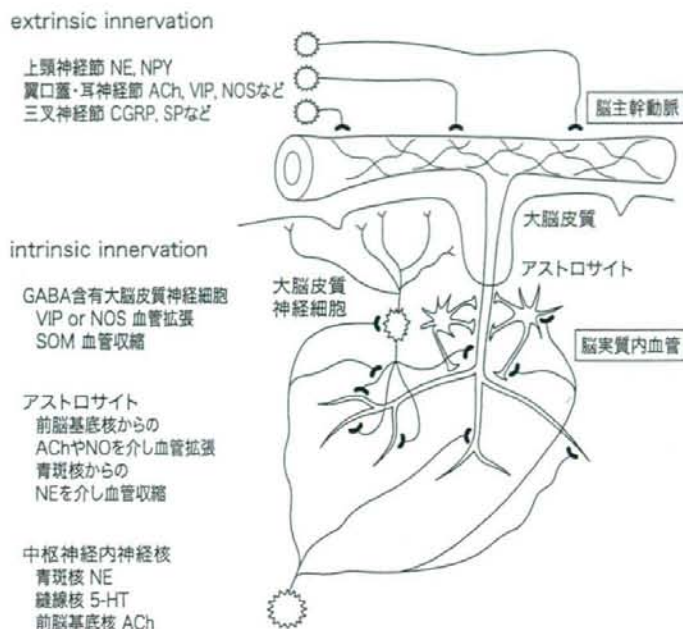


図1 extrinsic innervationとintrinsic innervationによる脳血管調節機構(文献4を一部改変)

脳血管のうち脳主幹動脈などの脳軟膜動脈は脳の外の神経節に最終的な起源を有しており、extrinsic innervationとよばれている。Extrinsic innervationにおいて交感神経線維は、上頸神経節を起源としNE, NPYを含有する。副交感神経線維は翼口蓋神経節、耳神経節のほか内頸動脈神経節、海綿静脈洞神経節を起源とし、ACh, VIP, NOSなどを神経伝達物質としている。感覚神経は、三叉神経節のほか内頸動脈神経節、後根神経節を起源としてSP, CGRPを含む。

これに対し、脳自身に起源を発する脳血管支配神経のシステムはintrinsic innervationとよばれ前脳基底核、青斑核、縫線核などの脳内神経核からのそれぞれACh, NEおよび5-HTを神経伝達物質とする神経線維を脳実質内血管に送っている。

さらにこれらの神経核からvaricositiesを有する遠心性線維が脳実質内血管周囲に存在している局所の神経細胞および脳実質内血管を取り巻くアストロサイトに近接していることが最近明らかにされている。

脳実質内血管に接するニューロンでGABAを含有している神経細胞の一部は血管の拡張または収縮を誘発し、さらにVIPまたはNOSと共存する神経細胞は血管拡張作用を示し、SOMと共存する神経細胞は脳血管収縮作用を有するとされている。

アストロサイトは、前脳基底核からAChとNOを含む神経線維の影響により脳実質内血管を拡張させ、青斑核からのNE作動神経により収縮させる。

ACh: acetylcholine, CGRP: calcitonin gene-related peptide, NE: norepinephrine, NO: nitric oxide synthase, NPY: neuropeptide Y, SOM: somatostatin, SP: substance P, VIP: vasoactive intestinal peptide, 5-HT: 5-hydroxytryptamine

応性の調節に関与しているとの実験結果が累積されつつある。この他に脳実質内血管周囲の神経細胞やアストロサイトが血管反応調節に関与することが明らかにされてきている⁴⁾。

Extrinsic innervationに関連する神経節では新しい神経伝達物質や受容体の存在が免疫組織染色や*in situ* hybridizationで認められ、それらの脳血管に対する反応性が報告されている⁵⁾。また交感神経、副交感神経および感覚神経が独立して血管反応性を調節しているのではなくこれらの神経系が相互に関連している可能性を示すデータも散見される⁶⁾。その他脳血管支配神経の発育過程や疾患での変性過程などについての知見もあり、これらについて概説する⁴⁾。

A. Intrinsic innervation (脳内からの血管支配) について

脳実質内動脈は前脳基底核 (nucleus basalis)、青斑核 (locus coeruleus)、縫線核 (raphe nucleus) などの脳内神経核からのそれぞれACh, NEおよび5-HT (5-hydroxytryptamine, serotonin) を神経伝達物質とする神経線維による支配を受けている (図1)⁴⁾。さらにこれらの神経核から varicosities を有する遠心性線維が脳実質内血管周囲に存在している局所の神経細胞および脳実質内血管を取り巻くアストロサイトに近接していることが最近明らかにされてから、脳内神経核、局所の神経細胞およびアストロサイトによる構成体は“neurovascular unit” とよばれ脳実質内血管の神経性調節に関与していると考えられるようになった (図1)⁷⁾。また血管内皮細胞、血管平滑筋細胞およびアストロサイトにもこれら神経伝達物質の受容体が存在することはこれらの考えを示唆している⁴⁾。

1. 脳内神経核とアストロサイトの役割

前脳基底核から脳実質内血管へ投射している神経線維はAChとNOを含有し、同部位の刺激は大脳皮質の脳血流量を増加させ、ACh受容体阻害剤またはNOS活性の抑制によりこの血流増加が減弱することが知られている。また最近その構造が同定されたACh受容体の一つであるmuscarinic M5受容体が脳血管に存在し脳血管拡張に関与することが明らかにされた⁸⁾。さらに他の多くのmuscarinic ACh受容体がアストロサイトに存在することから血管作動性物質の放出を通じてアストロサイトが脳血流調節に関与している可能性も考えられている⁹⁾。

5-HTを含有している縫線核の電気刺激では、脳幹の刺激部位により大脳皮質の脳血流量は増加もしくは低下することが知られている。アストロサイトでは5-HT受容体のサブタイプが数種類存在することが報告されているが、脳実質内血管への影響はまだ明らかにされていない⁴⁾。

これに対し、青斑核では脳血流調節に対するアストロサイトの役割がより明確にされてきている。青斑核のNE作動神経を電気刺激すると大脳皮質脳血流量が減少することはよく知られている。さらに青斑核から脳実質内血管周囲に到達する神経線維は脳実質内血管よりアストロサイトが主なターゲットであることが明らかにされている。このことは海馬の脳スライスにNEを投与するとアストロサイト細胞体と脳実質内血管周囲に近接しているアストロサイト突起内の細胞内Ca²⁺の濃度が増加し、さらにアストロサイトの突起に隣接する脳実質内血管に収縮が生じることからも明らかとされている¹⁰⁾。

このようにアストロサイト細胞内Ca²⁺濃度の上昇は、脳血管収縮に関与するとの報告がある一方で、電気刺激で神経細胞の活動性を上昇させた後やシナプスから放出されたglutamateによりアストロサイト内の細胞内Ca²⁺濃度が上昇すると

脳実質内血管が拡張するとの報告もある^{11,12)}。このようなアストロサイト細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇による脳血管反応性に対する矛盾したデータは、実験系の違いによるとする意見もあるが結論は得られていない⁴⁾。

2. 脳実質内血管周囲に存在するニューロンの役割

大脳と小脳皮質の血管周囲に存在する神経細胞は脳血管反応性の調節に関与している可能性が示唆されていた。この血管周囲に存在する神経細胞は、前述したような前脳基底核や縫線核からの神経線維入力をうけ、脳血管との間を取りもつことから局所介在ニューロン (local interneuron) とよばれることもある。脳スライス標本中の脳実質内血管周囲に存在する神経細胞を脱分極させ血管反応性の変化を検討すると脳実質内血管に接するGABA含有ニューロンの一部は血管の拡張または収縮を誘発することが明らかにされている¹³⁾。これらGABA含有ニューロンについて、そのsubpopulationは明らかにされていないが、VIPまたはNOSと共存する神経細胞は血管拡張作用を示し、somatostatin (SOM) と共存する神経細胞は脳血管収縮作用を有するとされている。

このNOS/NPYまたはSOMと共存するGABA含有ニューロンの70%が前脳基底核からのACh含有神経線維と連絡している。また30~40%のニューロンは縫線核からの5-HT含有神経線維と連絡があることから、脳実質内血管周囲に存在する神経細胞は独自に血流調節を行っているのではなく、前脳基底核などの脳内神経核からもコントロールを受けることで脳血流を調整しているのではないかと考えられている。

大脳皮質の脳実質内血管周囲に存在するニューロンと同様のはたらきを示す細胞として小脳ではじめにPurkinje細胞が脳血流増加に関連すると考えられていたが¹⁴⁾、その後星状細胞 (stellate

cell) がその役割を有していることが明らかにされた¹⁵⁾。さらに小脳スライスを用いた検討では星状細胞を興奮させると脳内および軟膜血管を拡張させるのに十分なNOを放出させることも示されている⁴⁾。

以上のようにintrinsic innervationについては、脳内の神経核の他に、アストロサイトおよび脳実質内血管周囲に存在するニューロンが関与する可能性が示されてきている。しかし、一部の脳実質内血管周囲の神経細胞やアストロサイトを介した局所の変化が上流に存在する抵抗血管に伝達される機序や頭蓋内圧を一定に保つ機構はまだ明らかにされておらず、これらの機序の検討は今後の課題の一つと考えられる。

B. Extrinsic innervation (神経節からの血管支配) について

脳血管に対して収縮作用を示す交感神経線維は、extrinsic innervationにおいて上頸神経節を起源とし内頸動脈にそって上行し内頸動脈神経となり頭蓋内に入り脳血管に分布する。

副交感神経線維は翼口蓋神経節、耳神経節、内頸動脈神経節を主な起源としている (図2)。翼口蓋神経節は、ラットでは翼突神経の先端に位置し、翼口蓋神経節から篩骨孔の間にある膜様の構造物を通り、篩骨孔より頭蓋内に入り、脳血管に分布する。耳神経節からの線維は小浅錐体神経、大浅錐体神経、大深錐体神経を経て、内頸動脈神経とともに上行し、脳血管に分布する。内頸動脈神経節は大浅錐体神経が側頭骨内で内頸動脈の外側に接して通過し、上頸神経節の頭蓋内枝である交感神経の内頸動脈神経と合流して翼突管神経となる部位に位置する小神経節である。この神経節からの節後線維は、大深錐体神経を経て耳神経節からの線維とともに脳血管に至る。内頸動脈神経節には、副交感神経系の神経伝達物質を含む神経

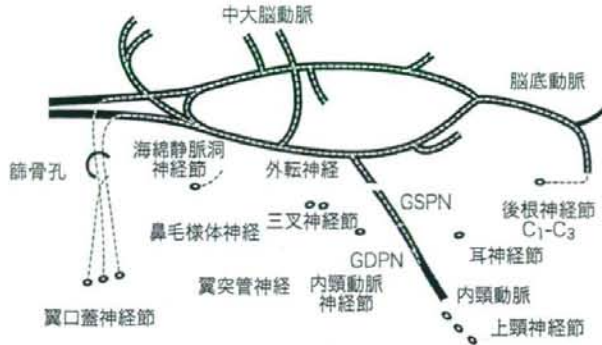


図2 extrinsic innervationにおけるラット脳血管支配神経の起源と経路^{1,3)}

交感神経は上頸神経節から内頸動脈にそって頭蓋内に入ると到達する。副交感神経線維は翼口蓋神経節から篩骨孔との間にある膜様の構造物を通り、頭蓋内に入り脳血管に分布する。耳神経節からは、大浅錐体神経 (GSPN)、大深錐体神経 (GDPN) を経て、上頸神経節からの神経とともに内頸動脈にそって上行し、脳血管に分布する。内頸動脈神経節からは、大深錐体神経 (GDPN) を経て耳神経節からの線維とともに脳血管に至る。また海綿静脈洞神経節からの副交感神経線維は外転神経から内頸動脈に至り脳血管に分布することが最近明らかにされた。感覚神経系は、三叉神経節、内頸動脈神経節および後根神経節を起源とする。三叉神経節からの線維の分枝である鼻毛様体神経を経て翼口蓋神経節からの神経線維とともに篩骨孔を経て頭蓋内に入り脳血管に分布する。

細胞の他に、感覚系の神経細胞も存在している^{1,16,17)}。

ヒト脳血管の副交感神経線維は翼口蓋神経節、内頸動脈神経節の他に海綿静脈洞神経節を主な起源としている¹⁸⁾。内頸動脈神経節から脳血管に至る経路はヒトにおいてほぼラットと同様であるが、翼口蓋神経節からの線維は、ヒトでは、海綿静脈洞内から内頸動脈に到達し脳血管に分布する。海綿静脈洞神経節は、海綿静脈洞内の外転神経と内頸動脈の間に存在しVIPおよびAChを含有している。節後線維は直接内頸動脈へ分布する群と外転神経を尾側に進み脳底動脈に到達する群にわかれている (図3)。

このようにヒトでは脳血管支配に海綿静脈洞神経節が関与をするが、ラットでも海綿静脈洞内の神経節が脳血管を支配する副交感神経の起源の一つであることが最近明らかにされた。中大脳動脈に逆行性の神経軸索トレーサーを application すると同側の海綿静脈洞の神経節、海綿静脈洞の神

経叢および外転神経に集積が認められたことにより、これらの神経節からの副交感神経線維は外転神経から内頸動脈に至り脳血管に分布すると考えられている¹⁹⁾。

感覚神経は、三叉神経節、内頸動脈神経節および後根神経節を起源としている。ラットでは、三叉神経の枝である鼻毛様体神経を経て翼口蓋神経節からの神経線維とともに篩骨孔を経て頭蓋内に入り脳血管に分布する^{1,20)}。鼻毛様体神経の電気刺激は脳血流量を増加させることが動物実験で明らかにされている²¹⁾。

脳血管支配神経はこれまで述べてきたように古典的な神経伝達物質や神経ペプチドを伝達物質として含有しているが、最近、脳血管において新しい血管作動性物質や受容体を含有する神経線維の存在が確認されている。

Ca²⁺結合タンパクの一つでEF-hand familyに属するcalbindin D-28kの存在がラット脳血管と三叉神経節および後根神経節など神経節に認めら

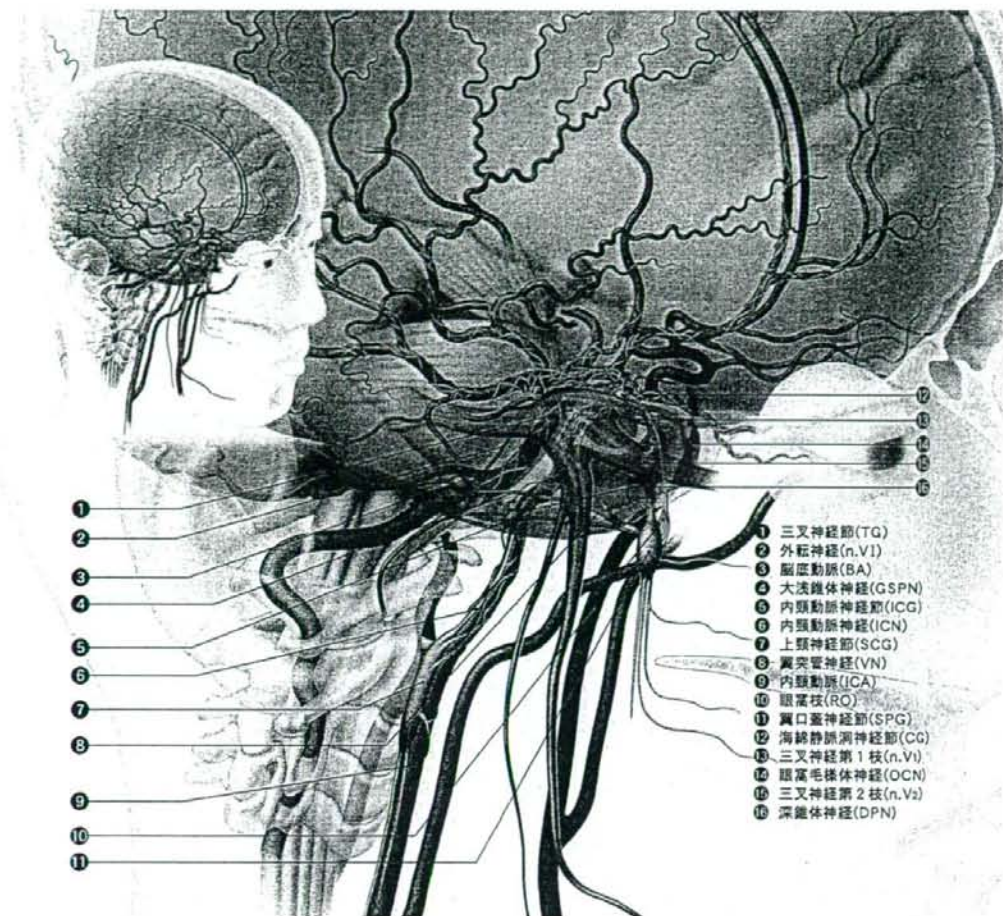


図3 extrinsic innervationにおけるヒト脳血管支配神経の起源と経路 (文献18より転載, イラスト作成・矢田 明 氏)

交感神経は上頸神経節(7)から内頸動脈にそって頭蓋内に到達する(黄緑色)。

感覚神経(緑色)の中で三叉神経第1枝である眼神経領域(13)からの線維は海綿静脈洞内で直接内頸動脈に分布する群と、外転神経(2)を尾側にすすみ脳底動脈に分布する群にわかれる。

サルでは三叉神経第2枝の上頸神経(15)を発した線維が上頸神経とともに翼口蓋窩に至り、眼窩毛様体神経(14)として分枝し反転するように海綿静脈洞に入り内頸動脈に至る経路が明らかにされているがヒトにおいてはまだ明らかではない¹⁾。

内頸動脈神経節(5)からの神経線維は、深錐体神経(16)を通り内頸動脈に達し、内頸動脈神経とともに頭蓋内を上行し脳血管に分布する。

副交感神経線維(オレンジ色)の中で翼口蓋神経節(11)からの線維は、その眼窩枝(10)から眼窩毛様体神経(14)を感覚神経とともに尾側に向い、海綿静脈洞内で内頸動脈に到達し、その後血管壁にそって上行し脳血管に分布する。

内頸動脈神経節(5)からの神経線維も、感覚神経とともに深錐体神経(16)を通り内頸動脈に達し、内頸動脈神経とともに頭蓋内を上行し脳血管に分布する。

海綿静脈洞神経節(12)は、海綿静脈洞内の外転神経(2)と内頸動脈の間に存在し節後線維は直接内頸動脈へ分布する群と外転神経を尾側に進み脳底動脈に到達する群にわかれる。