

れる。その機能については明らかでないが細胞内 Ca^{2+} 濃度の緩衝作用を有すると考えられている²²⁾。

また tachykinin peptide family に属し SP に高い親和性をもつ NK_1 受容体も脳血管、上頸神経節、翼口蓋神経節、耳神経節、内頸動脈神経節および三叉神経節に分布していることが明らかにされている。さらに NK_1 受容体抗体陽性の神経線維は副交感神経系の神経線維である VIP と共存しており、このことは脳血管において SP が神経伝達物質として作用するのみでなく神経調節因子としても働く可能性を示している^{23,24)}。

PACAP (下垂体性アデニレートサイクラーゼ活性ペプチド) は視床下部から放出され、下垂体でアデニレートサイクラーゼ活性を上昇させる神経ペプチドで N 末端アミノ酸残基の 68% が VIP の N 末端アミノ酸残基と同様な構造を示し、脳血管に対して用量依存性に血管拡張および血流増加作用をもつことが報告されている。PACAP は、脳血管、翼口蓋神経節および耳神経節での分布が報告され NOS および VIP と共存している²⁵⁾。

Endothelin-1 (ET-1) を含有する神経線維はラット脳底動脈で認められていたがヒト中大脳動脈周囲の神経線維でもその存在が報告されている。また感覚神経と交感神経の denervation による研究から脳血管周囲の ET-1 含有神経線維は三叉神経からの感覚神経と共存している可能性が考えられている。薬理的には ET-1 が感覚神経の調節因子であり、また ET-1 が節後交感神経の神経細胞で合成分泌されることが示されている²⁶⁾。

これらの他最近、セロトニン受容体の一つである $5HT_{1B}$ 受容体、ATP 受容体である P_2X_3 受容体陽性の神経が認められ、これらは感覚神経系の脳血管支配神経との共存が確認されている⁵⁾。

C. 脳血管周囲の神経叢の構造支配神経と血管の連絡

このような特徴をもっている脳血管支配神経では外膜の表面の一部に perivascular nerve bundle とよばれる太い神経束が観察されている。この神経束はそこから外膜の中を貫通し外膜と中膜の境界まで達する。この外膜深部にある神経叢は "terminal plexus", "deep plexus" または "intrinsic plexus" などとよばれ、"terminal plexus" と中膜平滑筋層とは 60~500nm 程度の距離で接している³⁾。さらにニューロトランスミッターが放出されると考えられる軸索が数珠状に腫大した varicosity を有していることから局所的に血管反応性を調節している可能性も考えられている。また "terminal plexus" の分布形態から平滑筋層の最外層しか神経支配の影響を受けないのではないかと考えられている³⁾。これは、VIP の受容体の一つで VIP と PACAP の両方に親和性をもつ VPAC1 やアデノシン受容体およびムスカリン受容体が中膜にあり血管外膜の副交感神経と近接していることも一致する^{27,28)}。

SP および CGRP など含有している感覚神経線維の神経終末は guinea-pig やヒトでは血管外膜のみ観察され外膜と中膜の境界付近には発見されないとされているが、外膜と中膜の境界付近で観察されたとする報告もある³⁾。

一方、ヒト大脳皮質において副交感神経線維が小および細動脈では中膜まで、毛細血管では血管内皮細胞まで到達していたとも報告されており²⁹⁾、脳血管支配神経が血管平滑筋や内皮細胞とどのような連絡をもっているのかは今後の詳細な検討が必要である。

D. 脳血管支配神経の発達過程

脳血管支配神経の発達過程については、動物や

ヒトで多くの検討が行われてきた。

マウス脳血管において生後の発達をみた検討では、生後1日でNE含有神経線維の存在が確認されている。これに対しACh含有神経線維は生後1週間を経てから存在することが報告されている。その後3~4週間で交感および副交感神経はほぼ完全に発育する。また脳血管には血管に対し縦走する神経線維と輪状に走行する神経線維があるが、発育過程では縦走線維の方が早く出現するとされている³⁰⁾。

ラットでは、NEおよびNPYを含有する交感神経線維は内頸動脈付近から成長し生後3日までは内頸動脈全体に広がり、生後5日頃までには後交通枝を通り椎骨動脈からの神経と脳底動脈中間部でオーバーラップすることが観察されている³¹⁾。

一方、AChおよびVIPを含有する副交感神経線維は主に内篩骨動脈から発達し、Willis動脈輪前半部を生後1週間までに支配し、生後2週までには脳底動脈遠位部に到達することが明らかにされている³¹⁾。これに対し内頸動脈系からの神経線維の発育は中大脳動脈付近にとどまるのみでNOS含有の副交感神経線維も同様の傾向を示すことが最近報告された³²⁾。またこれらAChとVIPを含有する副交感神経線維は生後21日頃までには成長したラットとほぼ同様の分布密度を示すとされている。

椎骨脳底動脈系における副交感神経線維は交感神経線維の発達と異なり生後30日を過ぎても脳底動脈尾側部であり多く観察されない。この原因として副交感神経線維は椎骨動脈系からの神経線維と内篩骨動脈系から発達する神経線維のオーバーラップが脳底動脈上で生じないためではないかと考えられている。

さらにVIPとNOS神経の成長をラットで比較した検討では、椎骨脳底動脈ではNOS含有神経線維はVIP含有神経線維より遅れて出現するがその後の神経線維の分布範囲および分布密度はVIP

含有神経線維とNOS含有神経線維で差を認めないことから両神経線維とも同一の起源より発達していくものではないかと推測されている³³⁾。

脳血管を支配する神経線維は様々な動物でその存在が報告されている³⁾。大部分の動物において脳動脈前半部の神経支配が椎骨脳底動脈系と比較し密となっている。その中でこうもりおよびニワトリは椎骨脳底動脈系に存在する神経線維の密度が脳動脈前半部の神経線維の密度に比較的高いと報告されている³⁴⁾。こうもりでは椎骨脳底動脈系が内頸動脈系に比較し著しく発達しているためとされているが、それ以外のほとんどの動物で脳動脈前半部の神経支配が椎骨脳底動脈系に比べ密となっている理由については明らかにされていない。最近、脳血管の中で椎骨脳底動脈は中胚葉から発生するが、脳動脈前半部は神経系の起源である神経堤細胞に由来することが報告されており、脳血管支配神経線維の分布密度の部位による違いを説明する可能性の一つとして注目されている³⁵⁾。

なおヒト脳底動脈では胎生12週で血管に対し縦走するNEとACh含有神経線維の出現が報告されている。その後、血管に対し輪状に走行する神経線維が徐々に増加し、20週までに完了する。NPYおよびVIP含有神経線維は胎生16週までに脳底動脈に対し縦走する神経線維がはじめに観察され、その後血管に対し輪状に走行する神経線維が徐々に増加し、24週までに発達完了するとされている³⁶⁾。

E. 脳血管支配神経の年齢および疾患による変化

このような経過で発達する脳血管支配神経であるが、年齢や疾患によりその分布範囲や密度が変化していく。

ACh含有脳血管支配神経の分布密度について加齢による変化をラットで観察すると成人に当た

る生後15カ月のラットおよび老年に当たる生後22カ月のラットは若年に相当する生後6カ月のラットと比べると明らかに神経線維の密度が低下していることから、加齢によりACh含神経線維の密度は減少すると考えられている³⁷⁾。

一方、Alzheimer病の患者では健常者と比較し前大脳動脈領域の脳血管支配神経密度が低下しており、加齢による脳血管支配神経密度低下の分布と異なることから、疾患によっても脳血管支配神経の密度が変化すると考えられるようになった³⁸⁾。

さらに嗅覚を消失させたラットでの脳血管支配神経をprotein gene product (PGP) 9.5. で染色し神経線維の密度を測定すると嗅覚消失群では前大脳動脈の密度の有意な減少が観察されている。このことから神経細胞の代謝が変化するとそれに関連した領域の血流の減少がおき、血流調節に関与する脳血管支配神経も変化する可能性が示されている³⁹⁾。

このような加齢や神経疾患の他に、高血圧の脳血管支配神経に及ぼす影響についても spontaneously hypertensive rat (SHR) を用い脳血管支配神経の神経線維密度の変化が検討されている。この検討からは血管収縮性に働く交感神経線維であるNEおよびNPY含有神経線維はコントロールと比較しSHRで密度が高くなるが、ACh, VIP, SPなど血管拡張性に働く神経線維では密度に差を認めなかったことから、SHRでは血管収縮作用をもつ神経線維密度が上昇することで血液脳関門の破綻を妨げ高血圧脳症への進展を抑制しているのではないかと考えられている⁴⁰⁾。

糖尿病において脳血管支配神経が減少することは以前から報告されているが⁴¹⁾、最近では脳血管でのNOS含有神経線維と関連する神経細胞の変化が検討された。これによると軽度の糖尿病ではNOS含有神経線維が減少するがインスリン治療により回復する。しかし、糖尿病が重症化する

と神経節のNOS含有神経細胞の消失が不可逆的におこり、同時に脳血管平滑筋の不可逆性肥厚が生じるとされ、脳血管支配神経の面からも糖尿病の早期治療が推進されている⁴²⁾。

なお、脳血管支配神経の再生については上頸神経節のdenervationによる再生過程を観察した研究が報告されている。神経線維の再生はdenervationの4~6週後に近位の内頸動脈から始まるが、再生された神経線維は蛍光染色では弱い信号強度を示し、varicosityに乏しいとされている。再生は9~12カ月後で終了するが、正常の約半分程度にまでしか再生されない⁴³⁾。

F. 脳血管支配神経の機能

脳血管支配神経は血管の収縮と拡張に関与しているが、この血管の反応性は、血管の部位により異なることが報告されている⁴⁴⁾。さらに脳血管拡張機能を有する神経がラットにおいて三叉神経の枝である鼻毛様体神経と翼口蓋神経節からの副交感神経節後線維が篩骨孔から頭蓋内に入ることが明らかにされてから、このextrinsic innervationの実験系を用いた研究が数多く行われ脳梗塞や片頭痛の病態の解明に大きな役割を果たしてきたことは周知の事実である。それらの研究の中で最近行われたものとしてcortical spreading depression (CSD) とextrinsic innervationによる血管調節の関係を調べたものがある。この研究では鼻毛様体神経の慢性的なdenervationによりCSD後の脳血流増加の程度が減少することから、CSDは三叉神経と副交感神経を活性化し血管反応性の神経伝達物質を放出させるのではないかと考えられている⁴⁵⁾。

またcapsaicinを前投与したラットにおいて鼻毛様体神経を電気刺激するとコントロールに比較し、脳血流量の増加の程度が低いことから、capsaicinの慢性投与は脳血管支配神経からSPや

CGRPを放出させ、鼻毛様体神経電気刺激時の血管拡張作用を減弱させると考えられている⁴⁶⁾。

感覚神経は逆行性刺激により脳血管拡張反応を示す一方で、順行性刺激により脳幹を経由するか、軸索を介し交感または副交感神経と連絡し血管反応性に影響を及ぼしている可能性がある。これは翼口蓋神経節に三叉神経からの感覚神経線維が観察されることから解剖学的にも明らかにされている。生理学的にはdiving reflexがこの血管調節機構を示す現象と考えられている。Diving reflexは顔面の冷感刺激で徐脈、末梢血管収縮、血圧上昇などがおこる現象でこの際、全身の血管抵抗の上昇と血管収縮がみられるが、脳血管抵抗は他の末梢血管抵抗の増加に比べて弱く、脳血管収縮の程度も全身の血管収縮より少ないとされている。その原因として感覚神経を介した副交感神経の関与が考えられている⁴⁷⁾。

このような感覚神経と副交感神経の関連の他に、交感神経と副交感神経が脳血管上でお互いに影響している可能性も示唆されている⁴⁸⁾。このことは、Willis動脈輪前半部において電子顕微鏡を用いた検討でNOS含有神経と交感神経線維の共存が認められたことから考えられるようになり⁴⁹⁾、いくつかの研究結果も報告されている⁴⁸⁾。

ブタ脳血管において、脳血管の交感神経線維上にあるACh受容体 $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors ($\alpha 7$ -nAChRs)をニコチンで刺激するとNOを介した血管拡張がおこることが明らかにされた⁵⁾。さらにAlzheimer病の病因となるbeta-amyloid peptides (A β tas)がこの交感神経線維にある $\alpha 7$ -nAChRsの受容体をブロックして血管拡張を抑制することからAlzheimer病の早期に起こる脳血流低下に関与している可能性も示唆されている⁵⁰⁾。

むすび

以上、脳血管支配神経について、その解剖、発

育および機能について最近の知見を含み概説した。脳血管支配神経について、以前は交感神経や副交感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。しかし最近intrinsic innervationでは、血管周囲の局所神経細胞やアストロサイト、extrinsic innervationではそれぞれの脳血管支配神経が相互に作用し脳血管の神経性調節に関与しているのではないかと考えられるようになってきている。今後は、intrinsic innervationとextrinsic innervationの関係や、神経性調節とその他の因子と関連などについての検討が行われ、脳梗塞や片頭痛に対するよりよい治療薬の開発につながっていくことが期待される。

文献

- 1) 鈴木則宏. 脳血管の神経支配. 脳神経. 1993; 45: 6-19.
- 2) Branston NM. Neurogenic control of the cerebral circulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev. 1995; 7: 338-49.
- 3) Bleys RL, Cowen T. Innervation of cerebral blood vessels: morphology, plasticity, age-related, and Alzheimer's disease-related neurodegeneration. Microsc Res Tech. 2001; 53: 106-18.
- 4) Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. J Appl Physiol. 2006; 100: 1059-64.
- 5) 清水利彦, 鈴木則宏. 新しい脳循環調節神経. Clin Neurosci. 2004; 22: 403-5.
- 6) Si ML, Lee TJ. Alpha7-nicotinic acetylcholine receptors on cerebral perivascular sympathetic nerves mediate choline-induced nitroergic neurogenic vasodilation. Circ Res. 2002; 91: 62-9.
- 7) Cohen Z, Bonvento G, Lacombe P, et al. Serotonin in the regulation of brain microcirculation. Prog Neurobiol. 1996; 50: 335-62.
- 8) Yamada M, Lamping KG, Duttaroy A, et al. Cholinergic dilation of cerebral blood vessels is abolished in M(5) muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 14096-101.
- 9) Harder DR, Zhang C, Gebremedhin D. Astrocytes

- function in matching blood flow to metabolic activity. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 27-31.
- 10) Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature.* 2004; 431: 137-8.
 - 11) Filosa JA, Bonev AD, Nelson MT. Calcium dynamics in cortical astrocytes and arterioles during neurovascular coupling. *Circ Res.* 2004; 95: e73-81.
 - 12) Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci.* 2003; 6: 43-50.
 - 13) Cauli B, Tong XK, Rancillac A, et al. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *J Neurosci.* 2004; 24: 8940-9.
 - 14) Thomsen K, Offenhauser N, Lauritzen M. Principal neuron spiking: neither necessary nor sufficient for cerebral blood flow in rat cerebellum. *Physiol.* 2004; 560(Pt 1): 181-9.
 - 15) Yang G, Huard JM, Beitz AJ, et al. Stellate neurons mediate functional hyperemia in the cerebellar molecular layer. *J Neurosci.* 2000; 20: 6968-73.
 - 16) Suzuki N, Hardebo JE, Owman Ch. Origins and pathways of cerebrovascular vasoactive intestinal polypeptide-positive nerves in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988; 8: 697-712.
 - 17) Shimizu T. Distribution and pathway of the cerebrovascular nerve fibers from the otic ganglion in the rat: anterograde tracing study. *J Auton Nerv Syst.* 1994; 49: 47-54.
 - 18) 清水利彦, 鈴木則宏. 脳血管支配神経. *Brain Rescue.* 2005; 9: 14-7.
 - 19) Bleys RL, Thrasivoulou C, Cowen T. Cavernous sinus ganglia are sources for parasympathetic innervation of cerebral arteries in rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 149-56.
 - 20) Suzuki N, Hardebo JE, Owman Ch. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience.* 1989; 31: 427-38.
 - 21) Fukuda M, Suzuki N, Maruyama S, et al. Effects of sumatriptan on cerebral blood flow under normo- and hypercapnia in rats. *Cephalalgia.* 2002; 22: 468-73.
 - 22) Shimizu T, Suzuki N, Takao M, et al. Calbindin-D28k in cerebrovascular extrinsic innervation system of the rat. *Auton Neurosci.* 2000; 84: 130-9.
 - 23) Shimizu T, Koto A, Suzuki N, et al. Occurrence and distribution of substance P receptors in the cerebral blood vessels of the rat. *Brain Res.* 1999; 830: 372-8.
 - 24) Suzuki N, Shimizu T, Takao M, et al. Neurokinin-1 receptors in the cerebrovascular vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves in the rat. *Auton Neurosci.* 2002; 95: 103-11.
 - 25) Edvinsson L, Suzuki N, Shimizu T, et al. Origin and Co-localization of nitric oxide synthase, CGRP, PACAP, and VIP in the cerebral circulation of the rat. *Microsc Res Tech.* 2001; 53: 221-8.
 - 26) Loesch A, Burnstock G. Endothelin in human cerebrovascular nerves. *Clin Sci (Lond).* 2002; 103 Suppl 48: 404S-7S.
 - 27) Fahrenkrug J, Hannibal J, Tams J, et al. Immunohistochemical localization of the VIP1 receptor (VPAC1R) in rat cerebral blood vessels: relation to PACAP and VIP containing nerves. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1205-14.
 - 28) Di Tullio MA, Tayebati SK, Amenta F. Identification of adenosine A1 and A3 receptor subtypes in rat pial and intracerebral arteries. *Neurosci Lett.* 2004; 366: 48-52.
 - 29) Tayebati SK, Di Tullio MA, Tomassoni D, et al. Localization of the m5 muscarinic cholinergic receptor in rat circle of Willis and pial arteries. *Neuroscience.* 2003; 122: 205-11.
 - 30) Kobayashi S, Tsukahara S, Sugita K, et al. Histochemical studies on the postnatal development of autonomic nerves in mice cerebral arteries. *Histochemistry.* 1981; 73: 15-20.
 - 31) Ando K, Ishikawa A, Kawakami H, et al. Development of AChE-positive, NA-containing and VIP- and NPY-immunoreactive nerves in the major cerebral arteries of the rat. *Anat Embryol (Berl).* 1991; 184: 25-32.
 - 32) Ando K, Mishima Y, Sakai M. Development of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves in the cerebral arteries of the rat. *J Vet Med Sci.* 2004; 66: 933-40.
 - 33) Ando K, Yoshida S, Yamauchi H, et al. Separate

- development of nitric oxide synthase- and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerves arising from the vertebral artery in the rat. *J Vet Med Sci.* 2006; 68: 125-30.
- 34) Kusaba H, Ando K, Noboru M, et al. Comparative study of the innervation of acetylcholinesterase-positive nerves in the cerebral arterial tree of birds. *Animal Sci J.* 2002; 73: 143-7.
- 35) Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, et al. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development.* 2001; 128: 1059-68.
- 36) Kawamura K, Takebayashi S. The development of noradrenaline-, acetylcholinesterase-, neuropeptide Y- and vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves in human cerebral arteries. *Neurosci Lett.* 1994; 175: 1-4.
- 37) El-Assouad D, Tayebati SK. Cholinergic innervation of pial arteries in senescent rats: an immunohistochemical study. *Mech Ageing Dev.* 2002; 123: 529-36.
- 38) Bleys RL, Cowen T, Groen GJ, et al. Perivascular nerves of the human basal cerebral arteries: II. Changes in aging and Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996; 16: 1048-57.
- 39) van Denderen JC, van Wieringen GW, Hillen B, et al. Zinc sulphate-induced anosmia decreases the nerve fibre density in the anterior cerebral artery of the rat. *Auton Neurosci.* 2001; 94: 102-8.
- 40) Kawamura K, Takebayashi S. Perivascular innervation of the cerebral arteries in spontaneously hypertensive rats--an immunohistochemical study. *Angiology.* 1991; 42: 123-32.
- 41) Lagnado ML, Crowe R, Lincoln J, et al. Reduction of nerves containing vasoactive intestinal polypeptide and serotonin, but not neuropeptide Y and catecholamine, in cerebral blood vessels of the 8-week streptozotocin-induced diabetic rat. *Blood Vessels.* 1987; 24: 169-80.
- 42) Celtek S, Anderson PN, Foxwell NA. Nitroergic neurodegeneration in cerebral arteries of streptozotocin-induced diabetic rats: a new insight into diabetic stroke. *Diabetes.* 2005; 54: 212-9.
- 43) Kobayashi S, Tsukahara S, Tsuji T, et al. Histochemical studies on the regeneration of aminergic nerves in rat cerebral artery after superior cervical ganglionectomy. *Histochemistry.* 1983; 77: 57-62.
- 44) Jansen-Olesen I, Gulbenkian S, Engel U, et al. Peptidergic and non-peptidergic innervation and vasomotor responses of human lenticulostriate and posterior cerebral arteries. *Peptides.* 2004; 25: 2105-14.
- 45) Reuter U, Weber JR, Gold L, et al. Perivascular nerves contribute to cortical spreading depression-associated hyperemia in rats. *Am J Physiol.* 1998; 274 (6 Pt 2): H1979-87.
- 46) Ayajiki K, Fujioka H, Shinozaki K, et al. Effects of capsaicin and nitric oxide synthase inhibitor on increase in cerebral blood flow induced by sensory and parasympathetic nerve stimulation in the rat. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 1792-8.
- 47) Brown CM, Sanya EO, Hilz MJ. Effect of cold face stimulation on cerebral blood flow in humans. *Brain Res Bull.* 2003; 61: 81-6.
- 48) Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev.* 2003; 55: 271-324.
- 49) Tsuchida A, Handa Y, Nojyo Y, et al. Ultrastructure of NADPH diaphorase-positive nerve fibers and their terminals in the rat cerebral arterial system. *J Chem Neuroanat.* 2001; 21: 267-75.
- 50) Si ML, Long C, Yang DI, et al. Statins prevent beta-amyloid inhibition of sympathetic alpha7-nAChR-mediated nitroergic neurogenic dilation in porcine basilar arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 1573-85.

1

頭痛

柴田 護, 鈴木 則宏

A

突発性頭痛を呈する器質性疾患の鑑別

突発性頭痛を呈する重要な疾患を表1に挙げる。くも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) を見逃さないということは頭痛診療でもっとも気遣うべきポイントである。頭痛を主訴とする症例の1~5%がSAH症例であると報告されており、典型的には雷鳴頭痛 (thunderclap headache) とよばれる突然発症の激痛を主訴にする。項部硬直や Kernig 徴候などの髄膜刺激徴候は必ずチェックするが、陽性率は80%程度にとどまる。また、視野異常や瞳孔不同の有無も重要である。まず頭部CTを行うが、Sidmanら¹⁾の検討によれば、頭痛発症12時間以内ではCTでSAHが診断できる確率がほぼ100% (95%信頼区間: 95~100%) であるが、12時間以降では81.7% (95%信頼区間: 69.5~90.4%) へと低下す

る。したがって、頭痛重症度からSAHが疑われ、かつCT所見に異常を認めない場合、とくに頭痛発症後12時間を超えた症例では躊躇なく髄液検査を施行すべきである。キサントクロミア (xanthochromia) の陽性率は4時間以降で上昇する²⁾ため、そのような状況において髄液検査の実施価値は高いといえる (表2)。最近MRIが頻用されているが、FLAIR法によるSAHの検出率は非常に高い。SAHと同様の頭痛を呈するが、検査所見で異常を認めない場合は一次性雷鳴頭痛 (primary thunderclap headache) に分類される。

髄膜炎の頭痛は、SAHに比較すると軽症であるが、前述の髄膜刺激徴候の有無と発熱が診断上重要である。髄膜炎の診断に有用とされる jolt accentuation (頭部をすばやく左右に揺り動かすことで、頭痛が増強する現象。髄膜炎における陽性率はほぼ100%と考えられている) の有無は、後頭蓋窩病変や頸椎損傷が否定できない段階では安易に確認すべきでない。発熱・項部硬直・意識

表1 突発する頭痛を呈する器質性疾患

病名	頭痛の特徴	注意すべき臨床所見	診断に必要な検査
くも膜下出血	今まで経験したことのない激痛	悪心・嘔吐・髄膜刺激症状	頭部CT・髄液検査
急性髄膜炎	頭全体の激痛	発熱・悪心・嘔吐・髄膜刺激症状	髄液検査
椎骨動脈解離	片側後頭部で灼熱感や拍動性	めまい・小脳失調・嚥下障害・Horner徴候	頭部MRI・MRA・血管造影
内頸動脈解離	眼窩周囲や前頭部で灼熱感や拍動性	Horner徴候・片麻痺・失語 (左側の場合)	頭部MRI・MRA・血管造影
小脳出血・梗塞	後頭部痛	めまい・小脳失調・構音障害	頭部CT・MRI
下垂体卒中	眼窩奥の痛み	視野障害・眼球運動障害	頭部MRI・下垂体ホルモン測定
内頸動脈海綿静脈洞瘻	眼窩奥の痛み	眼球結膜充血・眼球運動障害	頭部MRI・MRA・血管造影
緑内障発作	眼痛	眼球結膜充血・視野中のhalo	眼圧測定
褐色細胞腫	後頭部を中心として拍動性	高血圧・頻脈・発汗	カテコラミン・メタネフリン測定
第三脳室コロイド嚢胞	前傾姿勢によって誘発される		頭部CT・MRI

変容の髄膜炎の3徴が揃う症例は67%にとどまる³⁾。いずれにせよ、髄膜炎を疑った場合には髄液検査を行い、とくに medical emergency である細菌性髄膜炎を見逃さないようにする。

突然の後頭部～後頭部痛とめまいを呈した場合には、脳血管障害を念頭に置く。片側性の場合には椎骨動脈解離に伴う延髄外側部梗塞による Wallenberg 症候群を考えるが、小脳の出血や梗塞では左右差があまり明瞭でない。内頸動脈解離が頭蓋内に及ぶと眼窩外側に関連痛を認める。それに引き続いて眼窩後部や眼窩上部に痛みが生じた場合には、解離が中大脳動脈領域に及んだ可能性を考える。随伴症状としては Horner 徴候が重要である。一般に動脈解離による疼痛は、灼熱感や拍動性である。

眼窩部の疼痛が急激に起きた場合は下垂体卒中、糖尿病性微小血管症を考慮する。下垂体卒中では視野障害がみられ、糖尿病性微小血管症（眼球糖尿病性神経障害）では動眼神経麻痺（瞳孔は正常）の有無が重要な鑑別点である。急激な眼痛と結膜充血を呈する場合は、緑内障発作か頸動脈海綿静脈洞瘻を考える。

その他の特徴的な性状を示す頭痛としては、動悸や発汗とともに拍動性頭痛を発作的に呈する褐色細胞腫や、前屈姿勢によって閉塞性水頭症が生じて頭痛が起こる第三脳室コロイド嚢胞がある。

B 非突発性頭痛の部位や性状などからの鑑別

a. 側頭部

締めつけられるような両側頭部痛は緊張型頭痛の特徴である。高齢者で拍動性頭痛の訴えがあれば、側頭（巨細胞）動脈炎を考慮する。浅側頭動脈の怒張・圧痛に注意する。診断が遅れると失明の可能性もあるため、赤沈測定や生検などの検査とともに、迅速なステロイド治療開始が肝要である。

b. 眼窩周囲の穿刺性疼痛

夜間帯に連日起こり、片側性の場合には群発頭痛を考える。えぐられるような耐えがたい頭痛で、多くは持続性である。疼痛側の結膜充血・鼻閉・Horner 徴候などの自律神経異常を伴う。このような三叉神経領域の疼痛と自律神経障害が同時に認められる疾患群は三叉神経・自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgia: TAC）とよばれる。群発頭痛と鑑別が重要なのは発作性片側頭痛（paroxysmal hemicrania）である（表3）。

c. 眼窩後部

海綿静脈洞付近の腫瘍（悪性リンパ腫など）・炎症性疾患（Tolosa-Hunt 症候群など）を考える。

表2 くも膜下出血後のキサントクロミア出現の時間的推移

発症からの時間	キサントクロミア検出率
0～2時間	0/4 (0%)
2～4時間	1/16 (6.3%)
4～6時間	16/25 (64%)
6～12時間	26/30 (87%)
12～24時間	31/31 (100%)
24～78時間	53/53 (100%)

[Eblow JA: Neurocrit Care 2: 99-109, 2005より引用]

表3 群発頭痛と発作性片側頭痛の鑑別点

	群発頭痛	発作性片側頭痛
性差(男女比)	男性に多い (5:1)	女性に多い (1:2)
持続時間	10分～2時間	2～30分
好発時間	夜中	昼夜を問わない
発作頻度	1～3回/日	2～40回/日
群発期と寛解期の区別	比較的明瞭	不明瞭なことが多い
アルコールによる誘発	あり	まれ
自律神経症状	あり	あり
治療	100%酸素吸入、スマトリプタン皮下注、ソマトスタチン・アナログ	インドメサシン

良球運動障害の合併に留意。造影剤を用いたMRI検査が重要である。

1. 起床時あるいは覚醒時に起こる

慢性の場合は、脳腫瘍をはじめとした頭蓋内占拠性病変や睡眠時無呼吸による脳圧亢進を考慮する。脳静脈血栓症による場合は多くは亜急性である。原因疾患としての副鼻腔炎や中耳炎の合併に注意する。

2. 起立時に起こる

低髄圧症候群を考慮する。典型的な症例では、起床後20秒程度で頭痛を感じ始め、約50秒後にピークに達する。仰臥位をとることで急速に回復する。造影MRIによる硬膜増強効果が診断に重要である。

3. 月経の際に起こる

片頭痛患者の中には月経開始前後に集中して発作が多く認められる症例がある。原則として前兆のない片頭痛(migraine without aura)であり、月経関連片頭痛と呼ばれる。トリプタンを用いても症状コントロールが困難な症例が多い。

4. 咳によって増強する

頭蓋内占拠性病変やChiari-I型奇形の可能性を考慮する。労作やいきみによっても増強することが多い。

5. 顎運動によって誘発される

顎関節症による頭痛を考慮する。下顎頭の圧痛が重要であるが、同側の側頭筋と胸鎖乳突筋の圧痛

もしばしば認められる。

i. ピリピリ・チクチクとした発作的な痛み

神経痛を考慮する。三叉神経痛は、上顎神経と下顎神経領域に多い。鼻や口唇周囲にトリガーポイントがあり、発語や咀嚼によっても誘発を受ける。眼神経領域の三叉神経痛は全体の5%程度であるが、顔面の帯状疱疹は同領域に多い(herpes ophthalmicus)。したがって、皮疹が出る前には三叉神経痛と診断される可能性があるため注意が必要である。また、眼神経領域の帯状疱疹の場合は、眼圧亢進を生じることがあるので眼科専門医へのコンサルトが必要である。同様の疼痛が後頭部に起こった場合は後頭神経痛を考慮する。

j. 片側の拍動性頭痛

片頭痛を考慮する。両側性の拍動性を呈することもある。悪心・嘔吐や光過敏・音過敏を伴い、動作によって頭痛が増悪する。一過性の神経学的徴候が先行あるいは随伴することがあり、その場合は前兆のある片頭痛(migraine with aura)である。頭痛側の同名性閃輝暗点の頻度が高い。

k. その他

副鼻腔炎による頭痛は、前頭洞・上顎洞で起きた場合はそれらに相当した顔面表面に叩打痛が観察される。篩骨洞と蝶形骨洞で起きた場合は(図1)、鼻の奥の正中部にドリルでえぐられたような痛みを感じる。頭痛は前傾姿勢にて増悪する。細菌性副鼻腔炎に用いられる抗生物質を表4に示す⁴⁾。

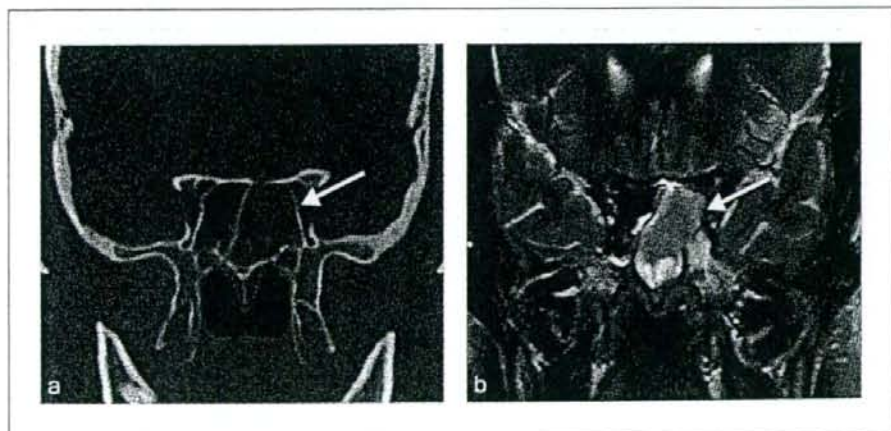


図1 急性蝶形骨洞炎症例

左蝶形骨洞に膿貯留が認められる(矢印)。CT(a)では骨の情報が見られるのに対して、MRIのT2強調画像(b)では周囲脳組織との関係が把握できる。

表4 急性細菌性副鼻腔炎に用いられる抗生物質

薬効の評価	薬剤名(商品名)
優	セフトリアキソン(ロセフィン®) アモキシシリン/クラバン酸(オーグメンチン®*) ガチフロキサシン(ガチフロ®**) レボフロキサシン(クラビット®**)
良	セフジニル(セフゾン®*) セフロキシム(zinacef, オラセフ®*) セフポドキシム(パナン®*) cefprozil(cefzil®*)
可	アモキシシリン(サワシリン®*) アジスロマイシン(ジスロマック®*)
やや難あり	ST合剤(バクタ®*, バクトラミン®*)

*経口薬

**2008年9月に発売中止

cefprozilはわが国では未承認。

[Pichichero ME et al : Am J Manag Care 12 : S292-302, 2006より引用]

老人や大酒家では慢性頭痛の原因として慢性硬膜下血腫が重要である。認知症や片麻痺などの神経学的症状を随伴することもある。

また、上部頸髄後角と三叉神経脊髄路核尾側亜核(spinal trigeminal nucleus caudalis)は接しており、trigemino-cervical complexとよばれる。三叉神経由来のA δ 線維やC線維は上部頸髄(C1~2)にも入力するので、上部頸椎・頸髄疾患でも前頭部などに関連痛を呈することがあることは覚えておきたい。

Topics

動脈解離の内科的治療

Engelter ST et al (The Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients Study Group) : Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. Stroke 38 : 2605-2611, 2007

椎骨あるいは内頸動脈の解離に対して抗血栓療法を行う際には、常にSAHのリスクを考慮しなければいけないというジレンマが存在し、かつ抗血小板療法と抗凝固療法との優劣に関しては確固たるエビデンスが存在しない。本論文では、NIH(National Institutes of Health) Stroke Scale 15点以上・頭蓋内解離の随伴・虚血症候を欠く局所性圧迫症候群・出血リスクを高める合併症を呈する症例では抗血小板療法を、解離動脈の(偽)閉塞・2剤の抗血小板療法によっても経頭蓋超音波検査で確認されるHITS(high intensity transient signal)・同一灌流域に発生する多発性虚血イベント・浮遊性血栓を認める症例では抗凝固療法を推奨している。

文献

- 1) Sidman R, Connolly E, Lemke T : Subarachnoid hemorrhage diagnosis : lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. Acad Emerg Med 3 : 827-831, 2004
- 2) Eblow JA : Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2 : 99-109, 2005
- 3) Attia J, Hatala R, Cook DJ et al : The rational clinical examination. Does this patient have acute meningitis? JAMA 282 : 175-181, 1999
- 4) Pichichero ME, Brixner DI : A review of recommended antibiotics therapies with impact on outcomes in acute otitis media and acute bacterial sinusitis. Am J Manag Care 12 : S292-302, 2006
- 5) Lance JW, Goadsby PJ : Mechanism and Management of Headache, 7th ed, Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2005
- 6) Olesen J et al (eds) : The Headaches, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006

The change in cortical spreading depression induced by different concentrations of KCl in rats

Junko Yonekura, Junichi Hamada, Eiji Kitamura, Kenzo Koizumi,
Ray Masuda, Michinari Fukuda, Fumihiko Sakai

Department of Medicine (Neurology), Kitasato University School of Medicine

Objective: We investigated to see if the different concentration of KCl influences the wave of cerebral blood flow and direct current (DC) potential of cortically spreading depression (CSD).

Materials and Methods: Six male Sprague-Dawley rats weighing 350-400 g were used. A laser-Doppler probe and platinum electrode was placed on the left brain through bone fenestration for measuring cerebral blood flow (CBF) and DC potential.

Results: The peak amplitude of CBF and DC potential was not changed by different concentrations of KCl solution ranging from 0.001 to 0.1 mol. The CSD wave with changes in CBF and DC potential certainly occurred clearly after placing KCl of 1.0 mol.

Conclusions: We consider that in this rat model, the induction of CSD can be produced by dropping KCl at a concentration of 1.0 mol on the cortical surface.

Key words: cortical spreading depression, KCl solution, laser-Doppler, concentration-dependent

Abbreviations: CSD, cortical spreading depression; CBF, cerebral blood flow; DC, direct current

Introduction

Spreading depression in the gray matter (cortical spreading depression, CSD)¹ is thought to be a neuronal mechanism underlying migraine aura.² CSD is a depolarization wave characterized by a transient negative direct current (DC) shift that propagates slowly from a focus across the hemisphere. In animal experiments, the cerebral blood flow (CBF) rises transiently with CSD, and afterwards CBF decreases for several hours.³ In the present study, we investigated whether CSD induced by KCl solution is concentration-dependent or not and evaluated the appropriate concentration of KCl solution to induce CSD.

Materials and Methods

Six male Sprague-Dawley rats (Oriental Yeast Co., Ltd., Tokyo) weighing 350-400 g were used. Rats were kept under standard laboratory conditions, with tap water and regular rat chow available ad libitum, and lights were maintained on a 12:12-hour light-dark cycle. After anesthetizing each rat by administering α -chloralose

(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka) and urethane intraperitoneally (Showa Chemical Industry, Co., Ltd., Tokyo), a tracheostomy was performed for controlled ventilation (Shinano Mfg. Co., Ltd., Tokyo). After catheterizing the right femoral artery, the heart rate and systolic arterial pressure were measured via a pressure transducer (NEC San-ei Instruments, Ltd., Tokyo). Blood gases were sampled from the same root, and CO₂ was kept within the range of 34 ± 1.0 torr by measuring femoral artery gases (ABL 505, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Rectal temperature was adjusted to 37°C using a warmer (A.S. One Co., Ltd., Osaka). A laser-Doppler probe (ALF-21N, Advance, Tokyo) was placed on the cerebral cortex through the left bone fenestration at 2 mm posterior and 2 mm left of the bregma to measure CBF. A coated platinum electrode with chloroplatinic acid (MT Giken Seisakusho Co., Ltd., Tokyo) was placed through the left bone fenestration at 2 mm posterior and 4 mm left of the bregma to measure the DC potential. One bone fenestration was opened at 7 mm posterior and 3 mm left of the bregma to drop KCl (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka) solution. Indifferent electrode (Ag/AgCl) was placed on the

Received 13 December 2007, accepted 10 January 2008

Correspondence to: Junko Yonekura, Kitasato University Graduate School of Medicine, Department of Medicine (Neurology)

1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan

E-mail: yonekura@med.kitasato-u.ac.jp

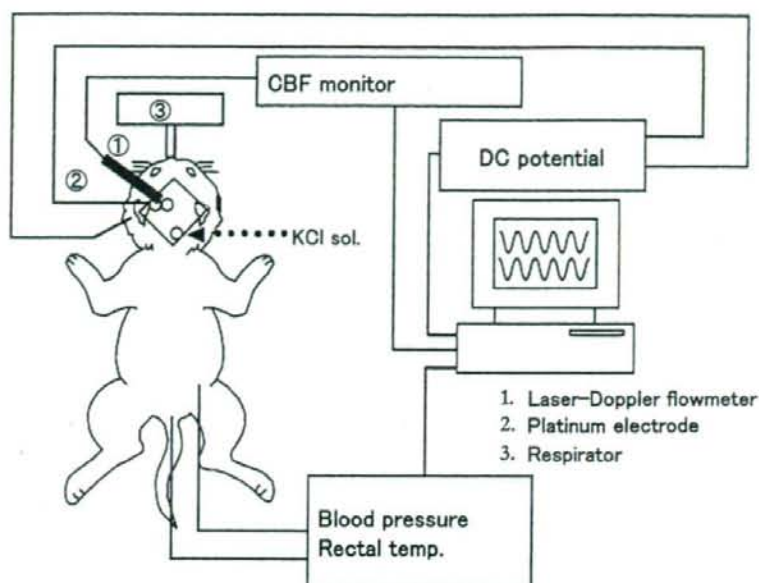


Figure 1. Experimental setup for the induction of cortical spreading depression using a Sprague-Dawley rat. A laser-Doppler flow probe was placed on the surface of the brain (window 1). A coated platinum electrode with chloroplatinic acid was placed on window 2 to measure the direct current potential. Also, one cranial window was opened to drop KCL solution on the left side.

temporal muscle. All data were continuously monitored by the PowerLab Systems (ADInstruments, Ltd., Dunedin, New Zealand) (Figure 1).

All procedures were done in accordance with the Japanese Physiological Society's guidelines for animal care. This study was approved by the principles of morality in animal experiments of Kitasato University School of Medicine.

Electrical stimulation by KCl

KCl solution was dropped through a bone fenestration, and the concentrations of KCl were increased gradually from 0.001 to 1.0 mol with the volume of $3 \mu\text{l}$. We continuously measured CBF and DC potential (Figure 2).

Data analysis

The change in CBF before and after placement of the KCl solution was evaluated as an increase or a decrease in CBF. The amplitude of the DC potential was also evaluated similarly. Results were expressed as averages (SEM). Statistic analysis was carried out by one-way ANOVA followed by the Bonferroni test.

Experiment protocol

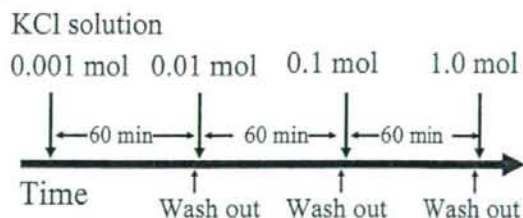


Figure 2. This figure as shown, the concentration of KCl solution was gradually increased from 0.001 to 1.0 mol.

Results

The peak amplitude of CBF and DC potential did not change in spite of the change in the concentration of the KCl solution from 0.001 to 0.1 mol. Therefore, CSD did not occur with this concentration of KCl. However, a CSD wave of CBF and DC potential clearly occurred after dropping KCl at a concentration of 1.0 mol (Figure 3). At this time, the average peak amplitude of CBF was increased by an average of 100.10% (SEM 24.83%), and the average amplitude of DC potential was increased by an average of 18.13 mV (SEM 11.21 mV).

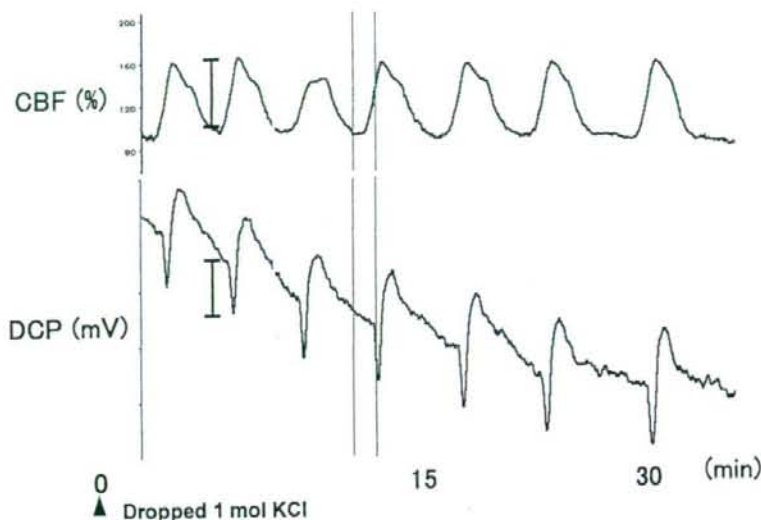


Figure 3. The actual recording of cerebral blood flow (CBF) responses (upper wave) and DC deflections (bottom wave) after dropping KCl solution at a concentration of 1.0 mol. The CSD wave of CBF and DC potential clearly occurred. As shown in the enlarged image of one wave, the percentage of change of CBF and DC potential was evaluated after dropping KCl solution at a concentration of 1.0 mol. We analyzed the percentage of change of CBF and DC potential before and after dropping the KCl solution on the cerebral surface. There was no induction of CSD at concentrations of KCl solution from 0.001 to 0.1 mol.

Discussion

The amplitude of CBF and DC potential did not change in spite of changing the KCl concentration over the range of 0.001-0.1 mol. Grafstein postulated that the release of K^+ from neurons may play a role in the initiation of CSD.⁴ CSD is usually recognized by its large interstitial potassium concentration change.² The spreading mechanism of CSD has been proposed and likely involves reaction-diffusion processes, e.g., elevated potassium and/or glutamate have been suggested to be involved in CSD initiation and propagation.⁵

As shown in Figure 3, the wave of the DC potential started with a negative shift that gradually returns to the previous level after an overshoot. Similarly, the change in CBF started with a positive shift that gradually returns to the previous level after an overshoot.

According to a past report about regenerative processes in CSD, increased extracellular K^+ leads to an increase in the Na^+/K^+ of ATPase activity and to glial depolarization.⁴ The 1.0 mol KCl was adequate to increase extracellular K^+ on the cortical cells inducing CSD in all the rats.

There are only a few reports that conducted a similar study that would explain our present results. According to Yavich et al.,⁶ local application of 3 M KCl on the

dura initiated CSD in the cortex. It was found that CSD modulated evoked dopamine release in subcortical structures at the same time when the wave of depression of cortical activity reached reciprocally connected subcortical areas. We concluded that KCl solution at lower concentrations to 0.1 mol partially depolarized the cortex cell membrane, and that a concentration of 1.0 mol KCl solution spontaneously produced a depolarization when K^+ increases in the extracellular space above the threshold.

We evaluated the concentration-dependence of CSD to the changing concentrations of KCl. We have shown that in this rat model, the induction of CSD can be produced by KCl at a concentration of 1.0 mol dropped on the cortical surface.

References

1. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-90.
2. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.
3. Lauritzen M, Jorgensen MB, Diemer NH, et al. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 1982;12:469-74.

4. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1956;19:154-71.
5. Obrenovitch TP, Zilkha E, Urenjak J. Evidence against high extracellular glutamate promoting the elicitation of spreading depression by potassium. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:923-31.
6. Yavich L, Ylinen A. Spreading depression in the cortex differently modulates dopamine release in rat mesolimbic and nigrostriatal terminal fields. *Exp Neurol* 2005;196:47-53.

Plasma orexin-A levels in patients with migraine

Junko Yonekura, Junichi Hamada, Naomi Kanazawa, Fumihiko Sakai

Department of Medicine (Neurology), Kitasato University School of Medicine

Objective: The aim of the study is to measure plasma orexin (OX)-A in patients with migraine and to evaluate hypothalamic function in these patients. There is no previous report on the measurement of plasma levels of OX-A in patients with migraine.

Materials and Methods: The subjects were 20 patients with migraine (median age, = 37.2 years; range, 23-67). Ten healthy volunteer subjects were also studied as normal controls. All the patients had been free of migraine attacks and had not taken any medicine for at least 7 days prior to the blood sampling. We measured plasma OX-A levels by radioimmunoassay.

Results: The plasma OX-A level of patients with migraine was 6.7 ± 2.3 pg/ml (N = 20). It was significantly lower ($P < 0.05$) than that of the control group (8.5 ± 1.2 pg/ml, N = 10).

Conclusions: Our study revealed that the level of plasma OX-A, which is synthesized in the hypothalamus, is significantly lower in patients with migraine compared with the control subjects. This is the first report in the literature revealing plasma OX-A levels are low in patients with migraine.

Key words: orexin/hypocretin, migraine, plasma, hypothalamus

Abbreviations: OX, orexin; PAG, periaqueductal gray; TFA, trifluoroacetic acid; HPLC, high-performance liquid chromatography

Introduction

Migraine attacks can be induced by excessive sleep or sleeplessness,¹ and sleep often provides patients suffering migraine attacks with relief.² However, we do not have adequate information regarding the relationship between sleep and the mechanism of migraine.³ Considering these findings, we focused on the role of the hypothalamus which may act on the pathophysiology of migraine through the regulation of the sleep-wake cycle.

Orexin (OX)-A and -B (hypocretin-1 and -2) are recently discovered neuropeptides processed from a common precursor, preproorexin.⁴ OX-containing cells are located exclusively in the posterolateral hypothalamus with widespread projections to the entire neuroaxis.⁴ The functional relevance of the OX system has been reported to be most strongly linked to the central nervous system controlling sleep/wake states. In fact, the loss of OX neurons in rodents leads to a narcolepsy-like phenotype.⁵ In addition, it was discovered that human narcolepsy is associated with decreased OX levels in the brain and

cerebrospinal fluid.⁶

However, there have been only a few studies of plasma OX-A levels in other human diseases.⁷ OX-A has been shown to cross the blood-brain barrier rapidly by simple diffusion.⁷ Therefore, circulating plasma OX-A could originate from the hypothalamus, and plasma OX-A levels can reflect the production of OX-A in the hypothalamus. Thus, the measurement of plasma OX-A may be useful to estimate hypothalamic function in patients with migraine. To date, there has been no report in the literature on the measurement of plasma OX-A levels in patients with migraine compared with healthy controls.

Materials and Methods

Subjects

The 2004 diagnostic criteria by the International Headache Society (ICHD-II)⁸ for the diagnosis of migraine was used in this study.

The subjects were 20 patients with migraine, including 9 patients with migraine with aura and 11 patients with

Received 12 December 2007, accepted 10 January 2008

Correspondence to: Junko Yonekura, Kitasato University Graduate School of Medicine, Department of Medicine (Neurology)

1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

E-mail: yonekura@med.kitasato-u.ac.jp

migraine without aura (median age, 37.2 yrs; range, 23-67; male:female, 7:13), who visited our outpatient clinic. None of the patients showed evidence of any other neurologic diseases or eating disorders. Each patient had been free of migraine attacks and did not take any medicine for at least 7 days prior to collecting the blood samples. Ten healthy (headache-free) volunteer subjects were the normal control subjects (median age, 28.6 yrs; range, 21-42; male:female, 6:4).

The ethical committee of the Kitasato University School of Medicine reviewed the study protocol and approved this study. All the patients and control subjects were informed of the study and gave written informed consent.

Sample collection

The patients and the control subjects were instructed not to eat after 9:00 PM the day before the examination. On the day of the examination, the patients were kept resting in a supine position in a quiet room for 30 minutes. Subsequently, a blood sample was collected from a forearm vein of each subject between 8:00 AM and 10:00 AM. Blood was collected in vacutainer blood collection tubes containing ethylenediamine-tetraacetic acid, Trasylol (500 kallikrein inhibitor units/ml blood) in the vacutainer tubes. The blood was centrifuged at 1,000 rpm at 4°C for 10 minutes, and the supernatant plasma was aliquoted and stored at -80°C until analyzed.

Extraction of peptides from plasma

Plasma was acidified with an equal amount of buffer A (1% trifluoroacetic acid (TFA, high-performance liquid chromatography [HPLC] grade) in H₂O), and was mixed by centrifuge at 17,000 × g for 20 minutes at 4°C. The acidified plasma solution was purified by Waters Sep-Pack C18 column (Waters Associates, Milford, MA, USA) and equilibrated by washing with buffer A (3 ml, 3 times). Subsequently, the eluent containing the peptide was slowly collected into a polystyrene tube with buffer B (1% TFA, HPLC grade, 60% acetonitrile, in H₂O) (3 ml, once). The eluent containing the peptide was evaporated in a centrifugal concentrator. We measured the plasma OX-A levels using a commercially available antibody (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) by radioimmunoassay.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using one-way ANOVA (Bonferroni correction). Data are shown as means ± SEM.

Results

The plasma OX-A level of patients with migraine was 6.7 ± 2.3 pg/ml (N = 20). It was significantly lower ($P < 0.05$) than that of the control group (8.5 ± 1.2 pg/ml, N = 10) (Figure 1).

The plasma OX-A level of migraine with aura (5.5

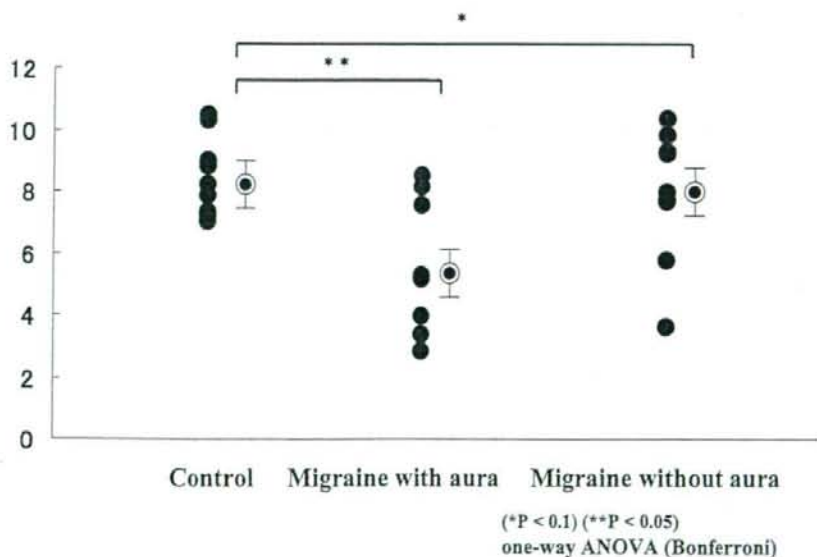


Figure 1. Plasma concentration of orexin (OX)-A in 10 control subjects, 9 patients with migraine with aura, and 11 patients with migraine without aura. Data are shown as means ± SEM.

± 2.1 pg/ml) was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The plasma OX-A level of the migraine without aura, 8.0 ± 2.0 pg/ml, there was a tendency that this was lower than the control ($P < 0.1$). There was no difference in age and gender.

Discussion

These results revealed that the level of plasma OX-A in patients with migraine was significantly lower than that in the control subjects. This is the first study that measured plasma OX-A levels in patients with migraine. There are only a few researchers who have reported having measured plasma OX-A levels in patients with narcolepsy.⁹

The origin of plasma OX has not been elucidated because of the technical difficulty involved in measuring plasma OX-A levels by radioimmunoassay. Our results indicate that the OX concentration is low in patients with migraine. OX cells exist in the hypothalamus.⁴ And there is no evidence that the existence of OX cells was shown outside the hypothalamus, as suggested by Higuchi et al. in a report regarding the measurement of plasma OX-A in patients with narcolepsy,⁹ we suggest that plasma OX-A is synthesized in the hypothalamus. These results suggest that low levels of plasma OX-A come from the brain and indicate hypofunction of the hypothalamus during headache-free periods.

From the hypothalamus, orexinergic nerve fibers spread to several nuclei, such as to the raphe nuclei,¹⁰ the locus caeruleus,⁴ the ventral tegmental area,¹¹ the laterodorsal tegmental nucleus,¹² and the periaqueductal gray (PAG) area.¹⁰ Notably, the orexinergic nerve spread to the PAG,¹² and OX-A microinjection into the PAG activated the PAG.¹³ Considering the pathophysiological mechanism of migraine, iron homeostasis in the PAG was selectively impaired in the episodic migraine group and the role of the PAG, which is a possible "generator" of migraine attacks, may lose appropriate control of the trigeminovascular nociceptive system.¹⁴ From the results of the present study, low plasma OX-A indicates the dysfunctional hypothalamus in migraine patients even during headache-free periods. These findings indicate that a hypofunction of OX-A may play a role in affecting the PAG and that the PAG may produce severe pain and migraine. Reduction of OX during headache-free periods indicates that there is a condition that facilitates the production of headache in patients who suffer migraine.

Considering the plasma OX-A level of migraine with

aura was a significantly lower than that of the control group, the OX-A may have some role in the mechanism of aura. Meanwhile, there was a tendency that the plasma OX-A level of the migraine without aura was lower. The low level of OX-A may influence the common pathomechanism in migraine.

The present study revealed that the level of plasma OX-A, which is synthesized in the hypothalamus, is significantly lower in patients with migraine compared with the control. This is the first report that directs measurement of plasma OX-A in patients with migraine. These results suggest that migraine patients could have a hypothalamic dysfunction and that OX may play a role in the pathophysiological mechanism of migraine.

References

1. Barbanti P, Fabbrini G, Aurilia C, et al. A case-control study on excessive daytime sleepiness in episodic migraine. *Cephalalgia* 2007;27:1115-9.
2. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalalgia* 1999;19(Suppl 25):57-9.
3. Jennum P, Jensen R. Sleep and headache. *Sleep Med Rev* 2002;6:471-9.
4. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res* 1999;827:243-60.
5. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999;98:437-51.
6. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-7.
7. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:219-23.
8. IHS. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
9. Higuchi S, Usui A, Murasaki M, et al. Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett* 2002;318:61-4.
10. Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience* 2002;111:379-87.
11. Burlet S, Tyler CJ, Leonard CS. Direct and indirect excitation of laterodorsal tegmental neurons by Hypocretin/Orexin peptides: implications for wakefulness and narcolepsy. *J Neurosci* 2002;22:2862-72.

12. **Uschakov A, Gong H, McGinty D, et al.** Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience* 2007;150:104-20.
13. **Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM.** Muscle tone facilitation and inhibition after orexin-A (hypocretin-1) microinjections into the medial medulla. *J Neurophysiol* 2002;87:2480-9.
14. **Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al.** Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001;41:629-37.

2. 片頭痛様回転性めまい

北里大学神経内科学准教授 濱田潤一

key words migraine, vertigo, migrainous vertigo, vestibular migraine, triptan

要 旨

片頭痛とめまいについては、合併が多く認められることは以前より疫学的に指摘されてきた。最近、発作性の回転性めまいに片頭痛の特有の頭痛や随伴症状を認める状態につき、片頭痛様回転性めまいとして、1つの疾患群として扱うべきとする概念が提唱されている。回転性めまいが診断上の重要な特徴であることから、脳底型片頭痛や小児期の小児良性発作性めまいとの異同が問題となる。病態生理を考察すると前庭神経系と片頭痛発症に關与する脳幹内の諸神経核が、密接な連絡を有することが明らかにされており、めまいと片頭痛の発症に共通する基盤があることが推測されている。治療も片頭痛で効果を有する薬剤の有効性が知られつつある。今後、片頭痛様回転性めまいの概念を確実なものか否かを明らかにするために正確な診断基準を確立して、さらに治療上のエビデンスが集積されることが期待される。

動 向

片頭痛とめまい（回転性・非回転性めまいのどちらも）が、臨床的に何らかの関連を有する可能性は、19世紀から文献内に散見される。しかし、その因果関係や、病態との関連については正確な検討がなされていなかった。最近改訂された、国

際頭痛学会の分類¹⁾には、めまいとの関連が正確に記載されているものとして脳底型片頭痛と小児良性発作性めまいが含まれている。しかし、最近になりこれらの診断基準には完全には当てはまらないが、片頭痛の患者のうちで特徴的な回転性めまいを頻回に発作的に認める例が多数存在することが明らかにされ、臨床的にもよく経験される場所である。1999年、Dieterichら²⁾は、90例の発作性めまいを呈した片頭痛患者に關してretrospectiveに調査を行った。これによると、国際頭痛学会の診断基準の脳底型片頭痛の条件を満たしていなかったことを基盤に、病歴や薬剤の効果、検査所見によりMénière病、一過性脳虚血発作、その他の発作性の前庭神経障害を除外して、以下のような特徴をみいだした。すなわち

- (1) いずれの年齢層にも出現するが、40代の男性あるいは30～50代の女性に認めやすい。
 - (2) 回転性あるいは揺り動かすようなめまいが数秒から数時間続く（それ以上はまれ）が、数分から数時間が多い。
 - (3) 約3割は、めまいの出現時に頭痛を伴わない。
- これらのことから脳底型片頭痛とは異なる状態が存在することが推測される。後にこれらの患者に対して片頭痛と密接に関連するめまいという意味を含めて、片頭痛様回転性めまい migrainous

vertigo (MV)あるいは前庭性片頭痛 vestibular migraineという名称を与えて、包括的にとらえるべきであるということが提唱されている³⁾。

しかし、これが1つの独立したentityとして認められるか否かについては議論が多く、国際頭痛学会の分類では片頭痛のsubtypeとしても記載されていない。本稿ではMVとして新しく提唱されている臨床的な概念について概説したい。MVについては上記のようなvestibular migraineの他にmigraine-associated vertigo, migraine-associated dizziness, migraine-related vestibulopathy, migraine-related vertigo, vertigo related migraine, dizziness related migraine, benign recurrent vertigoなどの用語が同じような症候を有する患者に対してさまざまな文献で使用されており、ときには脳底型片頭痛の診断基準を適用しようとする脳底型片頭痛とは診断できないために、不全型の脳底型片頭痛や古い文献では脳底型片頭痛の中に包括して扱われている場合さえある。しかし、本稿では特別な場合を除いてはMVを使用する。

A. 疫学からみためまいと片頭痛

片頭痛は疫学的にめまいあるいはめまい感を合併しやすいことが知られている^{4,5)}。また、大人の片頭痛患者で認める再発性の回転性めまいのなかではMVは良性発作性めまいについて頻度が高いことが推測される⁶⁾。

この片頭痛と回転性めまいとの間に何らかの関連がある可能性が、疫学的な報告からも推測されている。すなわちMVは、めまいを診察している専門クリニックにおいて全患者数の6~7%を占めることが報告されている³⁾。また、片頭痛専門のクリニックでは、MVは患者の9%に認められるとされるが、さらに動揺性めまいを含むめまいを片頭痛患者に認める率は70%を超えるとされ、

その原因としてはMVだけではなく他にさまざまな疾患を合併していることも多いことが明らかにされており、この点は注意を要する⁷⁾。

また、めまいを起こす代表的な疾患であるMénière病と片頭痛との関連についても検討がなされており、Ménière病の患者では前兆の有無を問わず、片頭痛の生涯有病率が高いことが示されている⁸⁾。またMénière病の発作時に、本来の症状に加えて片頭痛によると考えられる症状を認めることも多く、両疾患の病態に何らかの関連を有することが示唆されている⁸⁾。

さらに、それぞれ約300例の片頭痛患者とコントロールで、めまいについて調査した報告⁹⁾では、片頭痛の51.7%で動揺性あるいは回転性のめまいを有しており、コントロールの31.5%に比べて有意に頻度が高かった。また、片頭痛でめまいを認めた患者の23.2%がNeuhauserらの診断基準³⁾を満たすMVと診断されたという。また前兆のある片頭痛では、有意に片頭痛発作にめまいを合併する率が高かったという。これも片頭痛とめまいが関連して存在する可能性を示唆したうえで、MVというentityを考慮する必要があることを示す成績と考えられる。

MVの生涯有病率は、0.98% (95%CI 0.70~1.37)で、12カ月の有病率は0.89% (95%CI 0.70~1.27)と報告されている¹⁰⁾。これらの率を考えると、MVは特殊な病態ではなく、むしろよく遭遇することがある状態であると考えられる。また男女比をみると、1.5~5.1倍の頻度で女性に多い³⁾。また幼年から老年に至るまでの年齢でも認められるが、30~50歳代に頻度が高い。

B. 片頭痛様回転性めまいと遺伝

再発性のめまいに関しては、原因となる遺伝子を明らかにすることでvestibulopathyとepisodic ataxiaやMénière病と明確に区別しようとする研