

各ツボに低出力レーザー鍼(約13J/cm²)を実施した。プラセボ群には、出力をゼロにして、同じ処理を行った。頭痛日記を用い、頭痛強度(VAS)と頭痛日数を指標として、治療3ヵ月後まで評価した。レーザー鍼治療群で、プラセボ鍼治療群と比較して有意な頭痛強度の改善と頭痛日数の減少が得られた。

青年期の緊張型頭痛患者において、リラクゼーション訓練アプローチが有用であったとの報告⁵¹⁾もある。

III. 群発頭痛

群発頭痛では、厳密に一侧性の重度の頭痛発作が眼窩部や側頭部におこり15~180分間持続する。発作の頻度は2日に1回~1日に8回程度で、頭痛と同様に結膜充血、流涙、鼻閉、鼻漏、前頭部および顔面の発汗、縮瞳、眼瞼下垂、眼瞼浮腫などの自律神経症状を伴う。多くの患者は発作中に落ち着きのなさや興奮した様子がみられることも群発頭痛の特徴である。頭痛発作にはsumatriptanの皮下注射、点鼻、高濃度酸素吸入が有効である。頭痛期の予防療法には、verapamilが標準的に用いられるが、かならずしも十分ではない。そのため、多くの経験的治療や新たな試みがなされている。

欧米ではsumatriptan皮下注射は6mgが使用されており、群発頭痛発作の急性治療に効果的である。群発頭痛期には頻回に使用されることが多いので、低用量(3mg, 2mg)でも検討が行われ、有効性が示された。従って個々患者の有効用量を確認して使用するべきであるとの報告がなされている⁵²⁾。なお、本邦では現在3mgの皮下注が認可され、標準的に使用されている。

副腎皮質ステロイドは群発頭痛の治療で汎用されており、発作期の即効性予防薬とみなされており、また、頭痛期からの寛解を導入するための治療として実施されているがエビデンスは不十分である。Antonaciら⁵³⁾は、反復性群発頭痛13例(女性3, 男性10)において、高用量methylprednisolone(MPD)の効果を検討した。頭痛期が始まって8日目に、MPD 30mg/kgを点滴静注し、その後7日間の頭痛頻度を評価したところ、MPD投与により1日の平均発作頻度は1.4(±

0.4)回/日から0.8(±0.78)回/日へと有意に減少した。13例中3例(23%)のみが、完全に頭痛が寛解した。有意な有害事象は認めなかった。著者らは高用量ステロイドの全身投与は2~3日の間、発作を中断する可能性があるが、完全な寛解を維持する効果は期待できないとし、単回高用量のMPD投与は通常使用されるprednisolone投与以上の利点がないと結論している⁵⁴⁾。

群発頭痛における経口ステロイドの運用に関しては議論があるところであるが、短時間作用型と長時間作用型のステロイドの混和物による後頭下局所注射による効果を検討した報告がなされている。反復性群発頭痛16例、慢性群発頭痛7例において、betamethasone短時間型と長時間型混合製剤または、プラセボ(生食)をランダムに大後頭神経の部位に局所注射した。実薬群では13例中11例で注射後、1週間は発作がおこらなくなったが、プラセボ群は1例も寛解しなかった。8例は4週間発作が寛解し、5例では4~26ヵ月の観察期間、寛解が持続しており、後頭下ステロイド注射は80%以上の群発頭痛患者において完全に発作を抑制し、大多数で少なくとも4週の間は寛解効果があると結論している⁵⁵⁾。

慢性群発頭痛患者の約30%は難治で寛解が得られていないが、warfarinが有用であったとの報告がある。3例中2例ではwarfarinを服用中群発頭痛が消失し、1例ではwarfarinの開始後3週間は群発頭痛発作の頻度と強度が増強したが、その後寛解したと記載されている。いずれの症例もINRは2~3程度でコントロールされており、経口抗凝固療法は慢性群発頭痛の有望な治療かもしれない⁵⁶⁾。

深部脳電極による視床下部刺激の試みがなされている。難治性の慢性群発頭痛6例に電極が埋め込まれ最適刺激パラメータ設定後平均14.5ヵ月、追跡した。3例が著効し、うち2例は完全疼痛寛解、1例は1ヵ月の頭痛発作が3回未満となった。1例は一過性の寛解後に再発した。1例は自律神経症状を伴うパニック発作のため中断した。1例は、外科処置の数時間後に電極に沿っておこった脳内出血により死亡した。視床下部電気刺激は、治療抵抗性慢性群発頭痛に全例でないが、著効例がある。ただし脳内出血のリスクに留

意が必要³⁶⁾。

片頭痛の項で詳細を記述したが、慢性群発頭痛にも迷走神経刺激が有効であったとの報告³²⁾がある。

難治性群発頭痛におけるγナイフ治療は1998年Fordら³⁷⁾によって報告された。Donnetら³⁸⁾が前向きな検討を重度かつ薬剤抵抗性の慢性群発頭痛10例(男性9例、女性1例)で実施し、平均13.2ヵ月の期間追跡調査した。2例は無効で、3例は完全寛解した。3例は6ヵ月間は発作が極めて少なくなったが、その後再発した。2例は1~2週間の完全疼痛寛解の後に、治療前と同じ重症度に戻った。3例で感覚異常を呈し、1例で感覚鈍麻、1例で求心路遮断痛が発現した。結論として、有効率が低く、また、効果が一過性であることより群発頭痛におけるγナイフ療法はあまり魅力的な治療とはいえないと結論している。

群発頭痛に類似した特異な頭痛に、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)がある。一側性の痛みからなる短期持続性の発作を特徴とし、発作は短時間(5~240秒)で、顕著な流涙と同側眼の充血を伴う。発作頻度は日に3~200回にも及ぶ。抗てんかん薬などが試みられているが薬剤抵抗性であることが多い。fMRIでは発作中に、同側の視床下部の血流量増加と活性化が報告されている。

Leoneら³⁹⁾は、14年の病歴がある難治性のSUNCTの66歳女性に視床下部への電極挿入と持続刺激によって、頭痛発作をコントロールできた第1例を報告した。

IV. その他の一次性頭痛

一次性咳嗽性頭痛は、咳や息みによって誘発される1~30分の頭痛である。Indomethacinが投与されることもあるが、副作用が問題である。眼球圧迫法により眼圧を上げると、咳で引き起こされた脈絡叢の静脈うっ血の影響を制限することができると考えられ、2例で試行し即座に咳嗽性頭痛を減弱させることができた。この手技による効果は、一次性咳嗽性頭痛が眼性脈絡叢のうっ血と逆方向性の三叉神経活性化に起因するという最近の仮説を支持している⁴⁰⁾。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Cephalalgia 24 (suppl 1): 1-160, 2004
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会(日本頭痛学会訳). 国際頭痛分類第2版. 日本頭痛会誌 31: 13-188, 2004
- 3) Pascual J et al: Headache 45: 1140-1150
- 4) Zhang L et al: CNS Drugs 19: 635-642
- 5) Winner P et al: Clin Ther 27: 1785-1794
- 6) Diener HC et al: Headache 45: 874-882
- 7) Sternieri E et al: J Headache Pain 6: 319-321
- 8) Smith TR et al: Headache 45: 983-991
- 9) Burstein R et al: Ann Neurol 55: 19-26, 2004
- 10) Jakubowski M et al: Headache 45: 850-861
- 11) Tietjen GE et al: Headache 45: 751-753
- 12) Okuma H et al: J Headache Pain 6: 455-458
- 13) Kruit MC et al: JAMA 291: 427-434, 2004
- 14) Lipton RB et al: Neurology 65: S50-S58
- 15) Gawel M et al: Headache 45: 7-16
- 16) Lainez MJ et al: Headache 45: 883-890
- 17) Kudrow D et al: Headache 45: 1151-1162
- 18) Reiter PD et al: Headache 45: 899-903
- 19) Diener HC et al: Cephalalgia 25: 776-787
- 20) Colman I et al: Ann Emerg Med 45: 393-401
- 21) Silberstein SD et al: Headache 45: 1317-1327
- 22) Engindeniz Z et al: J Headache Pain 6: 143-148
- 23) Cady RK et al: Med Sci Monit 11: I65-I69
- 24) Goadsby PJ: Drugs 65: 2557-2567
- 25) Winner P et al: Headache 45: 1304-1312
- 26) Borzy JC et al: Pediatr Neurol 33: 314-316
- 27) Sheftell FD et al: Headache 45: 1400-1406
- 28) Silberstein SD et al: Neurology 47: 871-875, 1996
- 29) Diener HC et al: Cephalalgia 25: 1031-1041
- 30) Chilson CN et al: Ann Pharmacother 39: 2081-2085
- 31) Groves DA et al: Neurosci Biobehav Rev 29: 493-500
- 32) Mauskop A: Cephalalgia 25: 82-86
- 33) Ciancarelli I et al: J Headache Pain 6: 341-342
- 34) Wilmshurst PT et al: Heart 91: 1173-1175
- 35) Linde K et al: JAMA 293: 2118-2125
- 36) Zhao CH et al: Headache 45: 716-730
- 37) Biondi DM: Headache 45: 738-746
- 38) Dowson AJ et al: J Headache Pain 6: 81-87
- 39) Massiou H et al: Eur J Neurol 12: 774-781
- 40) Moschiano F et al: Neurol Sci 26 (Suppl 2): s162-s166
- 41) Allais G et al: Neurol Sci 6 (Suppl 2): s125-s129
- 42) Lewis DW et al: Headache 45: 232-239

- 43) Damen L et al : Pediatrics 116 : e295-e302
 44) Curran MP et al : CNS Drugs 9 : 335-343
 45) Nasal sumatriptan. Prescrire Int 14 : 45-47
 46) Packman E et al : Headache 45 : 1163-1170
 47) Cerbo R et al : Eur J Neurol 12 : 759-767
 48) Leinisch-Dahlke E et al : Cephalalgia 25 : 704-708
 49) Melchart D et al : BMJ 331 : 376-382
 50) Ebneshahidi NS et al : Acupunct Med 23 : 13-18
 51) Larsson B et al : Headache 45 : 692-704
 52) Gregor N et al : Headache 45 : 1069-1072
 53) Antonaci F et al : Cephalalgia 25 : 290-295
 54) Ambrosini A et al : Pain 118 : 92-96
 55) Kowacs PA et al : J Headache Pain 6 : 417-419
 56) Schoenen J et al : Brain 128 : 940-947
 57) Ford RG et al : Headache 38 : 3-9, 1998
 58) Donnet A et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 76 : 218-221
 59) Leone M et al : Ann Neurol 57 : 924-927
 60) Gupta VK : Headache 45 : 612-614

Review/Advances in Functional Neurological Therapeutics (2005)

Takao TAKESHIMA, Tamami LJIRI, Kenji NAKASHIMA

Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences,
 Tottori University Faculty of Medicine

In this article, we have reviewed the original papers and systematic reviews concerning the therapy of functional neurologic disorders published in 2005.

Migraine is a highly disabling episodic disorder and occasionally develops to chronic form. Triptans are serotonin agonist, specific acute medication for migraine headache. Recent data suggests that management with triptans improve quality of life of adult migraineurs. Early intervention and combination use with analgesics increase the therapeutic efficacy of triptans. Topiramate, an anti-epileptic, is a potential effective prophylactic drug for migraine. The vagus nerve stimulation may a potential option for refractory headache disorders. Menstrual migraine and its treatment is one of the major top-

ics. Short-term prophylaxis during menstrual phase by long-acting triptans or NSAIDs is a promising strategy. Headache in childhood is also an important issue.

A problem still remained to be approached is high placebo response rate in child headache sufferers. Efficacy of triptans for child migraineurs are still controversial. For treatment of tension-type headache, various kinds of analgesics are available. Selective cox-2 inhibitors, coxibs are also potential agents against tension-type headaches. Cluster headaches is characterized by severe unilateral pain with autonomic symptoms. A successful trial of hypothalamic stimulation for refractory chronic cluster headache have been reported.

症例報告

睡眠時頭痛 (hypnic headache) の本邦 3 症例

福原 葉子¹⁾ 竹島多賀夫¹⁾ 石崎公郁子¹⁾ 鯉岡 直人²⁾ 中島 健二¹⁾

要旨：睡眠時頭痛は夜間就寝中におこる特徴的な頭痛である。日本人の 3 症例を経験した。症例は 48~70 歳の女性で、いずれも夜間就寝中一定時間に頭痛により覚醒し、明らかな随伴症状はなく、群発頭痛とはことなる様相を呈していた。頭部 MRI をふくむ各種検査では特記すべき異常をみとめなかった。1 例において視床下部下垂体系の関与を示唆すると考えられる心拍変動概日リズムの変化と、TRH 負荷試験時のプロラクチン過剰反応をみとめた。3 例中 2 例は炭酸リチウム睡前内服、1 例はカフェインの睡前内服が奏功し、3 例とも夜間の頭痛は完全に消失した。本疾患は治療可能な一次性頭痛のひとつであり注意が必要である。

(臨床神経, 46: 148-153, 2006)

Key words: 睡眠時頭痛, 片頭痛, 視床下部, 炭酸リチウム, カフェイン

睡眠時頭痛 (hypnic headache) は、1988 年に Raskin¹⁾ により夜間就寝中一定の時間にくりかえしおこることを特徴とするまれな良性的頭痛性疾患として報告された。初老期以降に夜間就寝中一定の時間帯に出現する頭痛で、患者は常に疼痛のために覚醒する。目覚まし時計 (alarm clock) 頭痛の名称でも報告²⁾されている。群発頭痛でみられるような自律神経症状はともなわず、頭痛は通常数十分から数時間のうちに自然軽快するが、数日に 1 回からほぼ毎晩の頭痛発作を長年にわたりくりかえす³⁾。炭酸リチウム内服が有効なことが多い⁴⁾とされている。治療可能な良性的頭痛で、これまでに欧米で 90 例以上の報告^{1)~12)}があり、2004 年の国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) で新たに採用され¹³⁾、診断基準も提案されているが本邦では詳細な報告論文がない。

われわれは今回、治療によりすみやかに症状の消失をみた睡眠時頭痛の 3 症例を経験した。そのうち 1 例において、下垂体機能と概日リズムの異常を示唆する検査所見をえたので報告する。

症例 1

48 歳、女性。

主訴：就寝中の頭痛。

現病歴：中学生頃から年に数回、両前頭部から側頭部にかけての拍動性頭痛があった。1992 年 (40 歳) 頃から同様の頭痛が月 2~5 回と頻発するようになった。頭痛は高度な拍動痛で 2~3 日持続し、悪心・嘔吐、体動による頭痛の増悪、光過敏、音過敏をともなう。前兆はなかった。2001 年 2 月、当科頭痛外来を受診し、前兆のない片頭痛と診断、塩酸ロメリジン

内服を開始した。以後、頭痛の頻度は月 1 度程度に減少し、発作時にはスマトリプタンまたは鎮痛薬の頓用で良好なコントロールであった。同年 10 月頃から、とくに誘因なく就寝中午前 1~2 時頃の間には頭痛発作が出現し、毎回痛みで目覚めるようになった。頻度は週 2~3 回、1 晩に 1 回の発作で、両側前頭部から側頭部の中等度の鈍い拍動性の頭痛が 1~2 時間持続し、とくに頓挫薬を使用しないうちに自然に消失した。普段の片頭痛発作でみられる悪心・嘔吐、光過敏・音過敏はなく、流涙、鼻閉、結膜充血などの自律神経症状をともなわない。夜間の頭痛発作が続き、頻度が増えたので 12 月に精査加療の目的にて入院した。

既往歴：19 歳、虫垂炎手術。43 歳、腰椎椎間板ヘルニア手術。47 歳、頸椎椎間板ヘルニア。47 歳で閉経。

家族歴：母は頭痛持ち。娘に片頭痛、von Recklinghausen 病 (父方由来)。

生活歴：飲酒、喫煙なし。

入院時現症：身長 142.5cm、体重 40kg、血圧 100/74mmHg、脈拍 80/分、整。腹部の手術創以外一般身体所見に異常なし。神経学的所見では、高次機能正常、脳神経系に異常なし。明らかな四肢筋力の低下はなく、腱反射は上肢で正常、下肢で両側軽度亢進がみられた。病的反射はみとめなかった。立位・歩行は正常。明らかな四肢・体幹失調なし。左上肢に軽度の感覚低下としびれ感があり、Jackson 試験、Spurling 試験陽性で、いずれも左上肢にしびれが放散した。自律神経系に明らかな異常なし。

検査所見：尿、血算、生化学、血清など一般検査、髄液検査は正常であった。内分泌検査では TSH 1.2 μ U/ml、GH 13 ng/ml、FT3 3.6pg/ml、コルチゾール 13.3 μ g/dl、LH 34.1

¹⁾鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科 (〒683-8504 米子市西町 36-1)²⁾同 統合内科医学分子制御内科学 (受付日：2005 年 7 月 8 日)

Table 1 Summary of single cosinor analysis of ABP and HRV parameters in the case1

	MESOR \pm SE	Acrophase		Amplitude	Zero-amplitude test
		Time (h)	Degrees		
ABP					
Systolic BP (mmHg)	96.9 \pm 3.0	14 : 31	217	7.18	significant
Mean BP (mmHg)	76.3 \pm 2.8	14 : 18	214	7.02	significant
Diastolic BP (mmHg)	65.0 \pm 2.8	14 : 18	214	6.77	significant
HRV					
MI (ms)	793 \pm 30.6	19 : 48	297	37	N.S.
SD (ms)	41.3 \pm 3.9	9 : 39	144	1.86	N.S.
RMSSD (ms)	27.0 \pm 1.3	10 : 25	156	0.952	N.S.
%RR50 (%)	4.4 \pm 0.7	9 : 10	137	0.4	N.S.
Spectral analysis of HR					
LF (ms ²)	757 \pm 114	0 : 34	8	111	N.S.
HF (ms ²)	63.2 \pm 13.2	21 : 59	329	20.9	N.S.
LF/HF	18.1 \pm 4.2	5 : 24	81	3.21	N.S.

The circadian rhythm of ambulatory blood pressure (ABP) and heart rate variability (HRV) parameters were analyzed by single cosinor method.

The circadian rhythm of each parameter is able to fit a cosinor curve; $y = M + A \cos(\omega t + \phi)$

Where, M: MESOR, A: amplitude, ϕ : acrophase, $\omega = 360^\circ/24$, t = time (hour).

According to cosinor analysis, three variables, that is MESOR, amplitude and acrophase, characterize the circadian rhythm of each parameter.

ABP: ambulatory blood pressure

HRV: heart rate variability

MESOR: midline estimating statistic of rhythm;

Abbreviations and definition of time domain analysis

MI: mean interval of heart rate

SD: standard deviation

RMSSD: root mean square successive differences

$$\%RR50 = \frac{\text{Number of } (t_i - t_{i-1} > 50\text{msec})}{n-1} (\%)$$

n = number of beat in 60 minutes,

t_i = R-R interval in msec, where $i = 1, 2, 3, \dots, n$

The spectral analysis of HRV: the spectral decomposition was imposed on the heart rate time series by a Fast Fourier transform (FFT).

The heart rate power spectrum was computed in a frequency band from 0.020-0.400Hz. Low frequency (LF: 0.020-0.150 Hz), high frequency (HF: 0.150-0.400 Hz) heart rate fluctuations, and LF/HF ratio (LF/HF) were calculated hourly.

Significance of circadian rhythm was analyzed by zero-amplitude test as demonstrated in Fig. 1.

N.S.: not significant

See references 14) and 15) for details of the method and the parameters

mIU/ml, FSH 72.2mIU/mlと正常範囲であったが, PRLが31.8ng/mlと軽度上昇していた。下垂体負荷検査では, LHRH試験でLH, FSH分泌, GRH試験によるGH分泌, CRH試験によるACTH, コルチゾール分泌はいずれも正常反応であった。TRH試験によるTSHの分泌は正常反応を示したが, PRLはpeak値(15分値)が485.6ng/mlと著明な過大反応を示した。頭部MRIは下垂体をふくめ異常をみとめなかった。頸椎MRIにてC5/6の椎間板ヘルニアをみとめたが脊髄圧迫や髄内信号変化はなかった。脳波は正常であった。夜間酸素飽和度モニター正常。24時間連続血圧測定ではnon-dipper型を示した。48時間Holter心電図で明らかな不整脈はみとめなかった。起立検査で有意な血圧低下はなく, 血中ノルエピネフリンの反応は正常であった。点眼試験ではノルエピネフリン, チラミン点眼にて正常反応を示した。

概日リズム解析: 既報¹⁴⁾のプロトコールにしたがい, シン

グルコサイナー法をもちいて24時間血圧計測定およびHolter心電図による連続48時間のデータを解析した。血圧は収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧を, 心拍変動のタイムドメイン解析および心拍変動の周波数解析のパラメータについて概日リズムを解析した。血圧の解析では, 収縮期, 拡張期, 平均血圧いずれも有意な概日リズムを検出したが, Holter心電図心拍変動パラメータはすべての項目で有意な概日リズムが検出されなかった。データの詳細とコサイナー表示例をTable 1およびFig. 1に示した。

経過: 入院後も週に約3~4回の頻度で, 深夜1~2時の間に約1~2時間持続する鈍い拍動性の頭痛の出現が続いた。頭痛出現時, スマトリプタン50mg内服を試み約60分後に頭痛は消失したが, 自然経過と明らかな差異はなかった。特徴的な頭痛のパターンから睡眠時頭痛と診断し, 無水カフェイン60mgの眠前内服を開始したが, 頭痛の程度はやや軽減したも

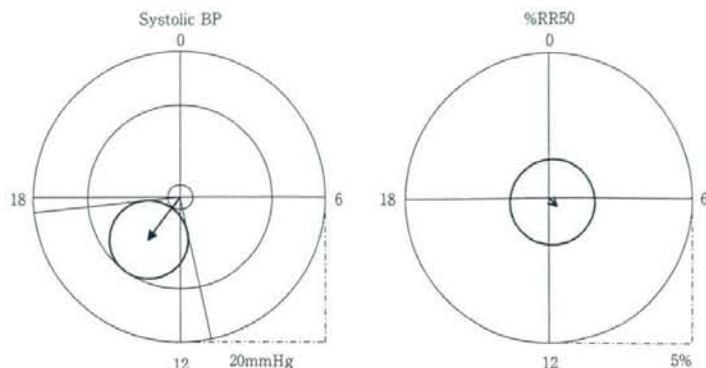


Fig. 1 The examples of cosinor display of the circadian rhythm analysis

Left: Cosinor display of the circadian rhythm of systolic BP. The vector in the figure represents acrophase (14:31h, i.e., 217 degree) and amplitude (7.2mmHg). The circle at the tip of vector represents 95% confidence of acrophase and amplitude. The circle does not include zero-point. Therefore, zero amplitude test is rejected, and circadian rhythm of systolic BP was regarded as statistically significant.

Right: The cosinor display of %RR50, a parameter of HRV time domain analysis. The acrophase-amplitude vector (9:10h-0.4) can be calculated, however, the 95% confidence circle include zero-point, therefore, the circadian rhythm is regarded as not significant.

See footnote of the Table 1 for details.

の頭痛発作は持続した。炭酸リチウム 200mg 眠前投与を開始したところ、内服開始 3 日後から夜間の頭痛発作は完全に消失した。約 8 カ月後に炭酸リチウムを減量し隔日投与とすると、夜間頭痛が再発したためふたたび連日投与とした。2005 年 3 月現在再発していない。なお以前よりあった日中の片頭痛発作は性状や程度・頻度などにとくに変化はみられず経過している。

症例 2

68 歳、女性。

主訴：就寝中の頭痛。

現病歴：約 30 年前から慢性頭痛症にて当科頭痛外来通院中であつた。頭痛診断は慢性緊張型頭痛で、イミプラミン内服、アスピリン頓用にてコントロール良好であつた。2002 年夏頃 (66 歳時) から、就寝中午前 3 時ごろに頭痛発作が出現し、痛みで目覚めるようになった。頻度は週に 3~4 回、一晩に 1 回の発作で、主に左側の側頭部から頭頂部にかけて、中等度のガンガンするような鈍い痛みであつた。頭痛は約 30 分持続し、とくに頓挫薬を使用しなくとも自然に消失し、ふたたび入眠できた。悪心・嘔吐、光過敏・音過敏はなく、流涙、鼻閉、結膜充血などの自律神経症状はともなわなかつた。定期的に受診していたが、2003 年 5 月の診察時に、はじめて夜間の頭痛について訴えがあり、睡眠中の頭痛の存在が明らかとなつた。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

経過：一般身体・神経学的所見に異常をみとめず、頭部 MRI 画像検査は正常所見であつた。特徴的な頭痛パターンから睡眠時頭痛と診断し、安息香酸 Na カフェイン 200mg の眠前内服を開始したところ、内服開始 4 日目から夜間の頭痛発作は完全に消失した。以後カフェイン内服を眠前にコーヒーまたは紅茶の飲用に切りかえた。カフェイン飲料の飲用を数日中断すると頭痛がおこることがあるが以後 2005 年 3 月現在、良好なコントロールがえられている。

症例 3

70 歳、女性。

主訴：就寝中の頭痛。

現病歴：10 代から片頭痛の既往あり、39 歳で閉経後、非拍動性の頭痛が連日出現するようになった。63 歳から当科頭痛外来にて、慢性緊張型頭痛と前兆のない片頭痛の診断で Amitriptyline を中心に加療し、良好なコントロールであつた。2003 年 (69 歳) から、就寝中午前 0~1 時の間に頭痛により覚醒するようになった。頻度は 2 日に 1 回以上で、後頭部の中等度の鈍い拍動痛が約 90 分持続した。悪心嘔吐や自律神経症状の随伴はなかつた。頭痛発作時のアスピリン内服は無効であつた。2004 年 4 月に夜間の頭痛を約 1 年経過した後訴えた。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

経過：一般身体・神経学的所見に異常をみとめず、頭部 MRI による画像精査では明らかな異常所見はみられなかつた。

た: 特徴的な頭痛パターンから睡眠時頭痛と診断し、安息香酸 Na カフェイン 200mg の眠前内服を開始したが、頭痛の頻度・程度・持続時間は変わらず、不眠が出現したため内服を中断した。炭酸リチウム 100mg 眠前内服を開始したところ、内服1週間目から夜間の頭痛発作は完全に消失し、以後2005年3月まで再発をみとめていない。

考 察

睡眠時頭痛はこれまでに90症例以上の報告^{1)~12)}がある。睡眠時頭痛は視床下部下垂体系の概日リズム異常の関与が推定され¹³⁾、炭酸リチウムが奏功する例が多い¹⁴⁾。炭酸リチウムの有効性については Raskin の最初の報告¹⁾で述べられている。作用メカニズムの詳細はいまだ不明であるが、トリプトファンの吸収を増加させ、中枢神経系のセロトニンの産生とセロトニン神経伝達を改善する作用、夜間のメラトニンの増加作用などが推定²⁾されている。一方、炭酸リチウムの副作用による中止例や無効例の報告もあり、カフェイン²⁾、インドメサシン¹⁰⁾¹²⁾、プレドニゾロン¹¹⁾などによる治療の報告もある。

われわれの症例は、いずれも夜間就寝中一定時間に出現する頭痛が、週2~3回以上の頻度で数ヶ月以上にわたって慢性的に持続しており、群発頭痛のような厳格な片側性・自律神経症状や、片頭痛発作でみられる悪心・嘔吐、光・音過敏などの明らかな随伴症状をとまなっていない。3例とも、ICHD-IIの診断基準に合致しており、また、これまでの多くの報告と共通した特徴がある。ICHD-IIでは群発頭痛に類似した一次性頭痛のひとつとして「結膜充血および流涙をとまなう短時間持続片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)」が記述されている。5~240秒の短時間の神経痛様頭痛が1日に3~200回おこることがその特徴である。一方、睡眠時頭痛は睡眠中にのみおこり覚醒をきたし、15分以上持続することが主要な相違点である。

文献報告された睡眠時頭痛71症例のレビュー⁴⁾では、63.1%が女性症例で、30例に他の頭痛の既往ないし並存があり、12例で片頭痛がみられた。われわれの3症例は全例女性で、3例とも片頭痛または緊張型頭痛の既往・並存があるが、これはわれわれの症例が頭痛外来通院中の患者からみいだされたことも関与していると考えられる。

症例1では、心拍変動パラメータの概日リズムが消失していた。血圧のパラメータは主として交感神経系機能¹⁵⁾を、心拍変動パラメータは主として副交感神経系機能を反映する¹⁶⁾とされていることから、本症例では副交感神経系機能を主体とした概日リズム異常が存在する可能性がある。さらにTRH負荷試験におけるプロラクチンの過剰反応も視床下部下垂体系の機能異常を示唆している¹⁷⁾。概日リズムのペースメーカーは視床下部の視交叉上核に存在するが、セロトニン神経と視交叉上核の神経活動は相互に影響することが知られている。また、TRH負荷に対するプロラクチンの過剰反応に、TSHの過剰反応がともなわない場合はドパミン神経系よりもむしろセロトニン神経系の機能異常を反映すると推定¹⁸⁾される。

したがって、症例1における概日リズムや内分泌試験の異常は睡眠時頭痛の病態に視床下部が関与する可能性を示唆し、また、炭酸リチウムの薬理作用点のひとつであるセロトニン神経系とも関与していることが推測される。これまでの海外の症例では polysomnography による検討¹⁹⁾²⁰⁾がなされており、REM睡眠との関連が論じられている。われわれの3症例のうち2例は下垂体機能やリズム解析など詳細な検査ができなかった。1症例の検査結果のみから本疾患の病態について断じることはできないが、さらに症例を蓄積してリズム解析をふくめた検討を進める必要がある。

睡眠時頭痛は比較的にまれな頭痛とされているが、海外における多くの症例で発症から診断までに数年を要しており、実際には疾患の認知度が低いために見過ごされていたり、診断に時間を要する例が多数あると考えられる。本邦では山尾らによる58歳、女性例の学会報告²¹⁾が1例あるのみで、本邦患者の詳細な記述は本報告が最初である。本疾患は夜間の頻回な中途覚醒をひきおこし、患者のQOLを損なう。とくに症例2, 3では長年にわたり頭痛専門外来に通院している環境にありながら、実際に睡眠時頭痛を訴えるまでに発症から1年近く要していた。このことから医療機関を受診しない患者は相当数存在すると予想される。また正確な診断と適切な治療により寛解しえる頭痛性疾患であることから、壮年~老年期に始まる特徴的な夜間就寝中の頭痛では、本疾患も念頭におく必要がある。

本論文の要旨は第72回日本神経学会中国・四国地方会(平成14年6月22日、岡山)、第32回日本頭痛学会総会(平成16年11月13日、鹿児島)で発表した。

文 献

- 1) Raskin NH: The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988; 28: 534-536
- 2) Dodick DW, Mosek AC, Campbell JK: The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalalgia* 1998; 18: 152-156
- 3) Goadsby PJ, Lipton RB: A review of paroxysmal hemi-craniias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209
- 4) Evers S, Goadsby PJ: Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurology* 2003; 60: 905-909
- 5) Newman LC, Lipton RB, Solomon S: The hypnic headache syndrome: a benign headache disorder of the elderly. *Neurology* 1990; 40: 1904-1905
- 6) Morales-Asin F, Mauri JA, Iñiguez C, et al: The hypnic headache syndrome: report of three new cases. *Cephalalgia* 1998; 18: 157-158
- 7) Centonze V, D'Amico D, Usai S, et al: First Italian case of hypnic headache, with literature review and discussion of nosology. *Cephalalgia* 2001; 21: 71-74

- 8) Dodick DW, Eross EJ, Parish JM : Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003 ; 43 : 282—292
- 9) Evers S, Rahmann A, Schwaag S, et al : Hypnic headache—the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003 ; 23 : 20—23
- 10) Pinessi L, Rainero I, Cicolin A, et al : Hypnic headache syndrome : association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003 ; 23 : 150—154
- 11) Relja G, Zorzon M, Locatelli L, et al : Hypnic headache : rapid and long-lasting response to prednisone in two new cases. *Cephalalgia* 2002 ; 22 : 157—159
- 12) Ghiotto N, Sances G, Di Lorenzo G, et al : Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. *Funct Neurol* 2002 ; 17 : 211—219
- 13) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification Of Headache Disorders ; 2nd ed. *Cephalalgia* 2004 ; 24 (suppl 1) : 1—160
- 14) Takeshima T, Mishima K, Tabata M, et al : Acrophase amplitude of ambulatory blood pressure decreases in migraineurs. *Headache* 1997 ; 37 : 577—582
- 15) Tabata M, Takeshima T, Burioka N, et al : Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache* 2000 ; 40 : 457—463
- 16) Ivañez V, Soler R, Barreiro P : Hypnic headache syndrome : a case with good response to indomethacin. *Cephalalgia* 1998 ; 18 : 225—226
- 17) Dodick DW, Jones JM, Capobianco DJ : Hypnic headache : another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache* 2000 ; 40 : 830—835
- 18) Awaki E, Takeshima T, Takahashi K : A neuroendocrinological study in female migraineurs : prolactin and thyroid stimulating hormone responses. *Cephalalgia* 1989 ; 9 : 187—193
- 19) Molina-Arjona JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vela-Bueno A, et al : Hypnic headache associated with stage 3 slow wave sleep. *Headache* 2000 ; 40 : 753—754
- 20) Dodick DW : Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000 ; 40 : 748—752
- 21) 山尾 哲, 白樫義知, 北口浩史ら : Hypnic headache の一例 (会). *臨床神経学* 2001 ; 41 : 751

Abstract

Three Japanese cases of hypnic headache

Yoko Fukuhara, M.D.¹⁾, Takao Takeshima, M.D.¹⁾, Kumiko Ishizaki, M.D.¹⁾,Naoto Burioka, M.D.²⁾ and Kenji Nakashima, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences and²⁾Department of Internal Medicine, Tottori University Faculty of Medicine

We described three cases of hypnic headache with successful treatment by lithium carbonate or caffeine. This is the first detail report of Japanese cases. An endocrinological test and rhythm analyses of ambulatory blood pressure (ABP) and heart rate variability in a case suggested possible association between hypnic headache and hypothalamic-pituitary dysfunction.

Case 1: A 48-year-old female migraineur complained of new-onset nocturnal headaches. Her headache awakened her from sleep between 1 AM and 2 AM. The headache occurred 3-4 times per week and lasted from 1 hour to 2 hours. The headache were moderate intensity and bilateral dull throbbing pain that located in the forehead to temples. There was no accompanying symptoms such as nausea, phonophobia, photophobia, nor the other autonomic features including conjunctival injection or tearing during the headache attacks. Physical and neurological examinations showed normal results except slight weakness and mild dysesthesia of the left arm due to a vertebral disk herniation at C5/6 level. In the pituitary endocrinological test, the prolactin level remarkably increased in response to the TRH loading. The single cosinor analysis demonstrated significant circadian rhythm of ABP parameters. However, the analysis did not demonstrate any significant circadian rhythm of Holter ECG parameters of time domain analysis and frequency analysis. Receiving 200mg lithium bicarbonate before sleep, her nocturnal headache completely disappeared.

Case 2: A 68 year-old woman had been followed up by her chronic tension-type headache since her forties. At her 66-years, she suffered from a new nocturnal headache. She awoke from sleep by the headache about 3 AM and the headache lasted 30min. Moderate, dull headache located on her left temple to parietal head, 3-4 times/week. She was able to go back asleep without any medication after spontaneous headache cessation. She first complained the nocturnal headache at the 10 months later of the new headache appearance. She received 200mg caffeine just before sleep and her headache has been disappeared.

Case 3: 70 year-old women had been regularly visited our clinics for her migraine and chronic tension-type headache. She received amitriptyline and her headaches was well controlled. At her 69 years, she complained nocturnal headache. It occurred every other day. The headache was moderate pulsative dull pain on the occipital region and lasted 90 minutes without any autonomic symptoms. Headache began between midnight and 1 AM. She told us her new nocturnal headache one year later of the onset. Oral caffeine (200mg) just before sleep did not improve her headache and caused insomnia. Receiving 100mg lithium before sleep, her hypnic headache disappeared completely.

These three cases are compatible with the diagnostic criteria proposed in ICHD-II. There were some patients with hypnic headache in Japan and neurologists should pay attentions to this form of benign headache, because some beneficial treatments are currently available.

(Clin Neurol, 46 : 148-153, 2006)

Key words : hypnic headache, migraine, hypothalamus, lithium, caffeine

今月のテーマ 片頭痛



片頭痛患者における体性感覚誘発高周波応答

Altered somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine

佐久間 研司*¹ 竹島 多賀夫*² 中島 健二*³

SAKUMA Kenji

TAKESHIMA Takao

NAKASHIMA Kenji

片頭痛患者における体性感覚誘発高周波応答 (HFOs) を検討した。HFOs は体性感覚誘発電位一次感覚野の応答に重畳する500~800Hzの5~8個の頂点をもち500nV以下の小さな波の連続である。片頭痛患者ではHFOsの振幅低下とピーク数の減少傾向を認めた。発作間欠期の片頭痛患者における感覚情報処理異常を検出することができ、その原因はコリン作動性であるLayer IIIでの“chattering cells”あるいは高速発火性のGABA作動性抑制性介在性ニューロンの機能異常が推定された。

KEY WORDS 片頭痛, 体性感覚刺激高周波応答, ガンマ-アミノ酪酸

はじめに

片頭痛はわが国において有病率6~8.4%のありふれた神経疾患である¹⁾。WHOが世界神経学連盟と協力して行った調査ではプライマリーケアで多く遭遇する神経疾患のトップに頭痛があげられており、各国より頭痛による経済的損失に関する報告がなされている²⁾。選択的5-HT_{1B/1D} agonists製剤の市場導入以来、患者のQOLは大いに改善されたが、いまだ社会生活に制限を余儀なくされている患者は少なくない。

片頭痛への神経生理学的なアプローチでは体性感覚誘発電位の慣れ現象の欠如が認められるなどいくつかの報告があり³⁾、こうした客観的異常を見出しにくい疾患における病態把握に神経生理

学的手法は有用である。慎重な測定環境で2,000回程程度の加算を行い体性感覚誘発電位 (SEPs) の測定を行うとN20の上昇スロープに小さなノッチが見て取れる。Digital filterによる処理を行うと同部に体性感覚誘発高周波応答 (HFOs) が同定される。HFOsはSEPsのN20電位に重畳する500~800Hzの5~8個の頂点をもち500nV以下の小さな波の連続である。HFOsはN20とは異なる発生起源を持つことがいくつかの研究から明らかになっている。その潜時により発生している部位が異なっており、発生に関与している細胞集団に関して一定の知見が蓄積されつつある。少数ながら疾患群での検討もされつつあり、病態との関連に関する一定の情報を提供している⁴⁾⁻⁸⁾。

片頭痛患者におけるHFOsの挙動は発生に関与している細胞集団から片頭痛の病態生理に中枢で

鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設脳神経内科 *¹学部内講師 **助教授 **教授
Address/SAKUMA K: Dept. of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, TOTTORI 683-8504

の神経伝達物質の異常の観点⁹⁾から迫ることができるとの仮説から本研究を行った⁹⁾。

■ ■ 対象と方法

対象は19例の発作間欠期片頭痛患者と19例の健常対象者である。片頭痛患者は当院の頭痛専門外来に通院中の患者で同意の得られた者を対象とした。19例の内訳は女性が14例、男性が5例、15歳から67歳で平均年齢は38.5歳であった。前兆のある片頭痛（6例）と前兆のない片頭痛（13例）の2群に分類した。患者は記録時に鎮痛剤およびバルプロ酸製剤の投与を受けておらず、問診により記録前の最低3日の発作間欠期があることを確認した。両側正中神経を交互に電気刺激し、SEPsを記録した。電気刺激には0.2msの矩形波を用い、刺激強度は刺激側母指にわずかなtwitchを認める強度とし刺激間隔は211から262msの間隔で変動させた。記録は国際10~20法でC3'-Fz、C4'-Fz、Erb1-Erb2、Erb2-Erb1、Cv6-Fzより導出を行った。記録帯域は0.3~3000Hz。加算回数は左右で各々5000回とし、A/D converter (micro1401, CED, Cambridge, UK) を介して20kHzのサンプリングレートでコンピュータに取り込んだ。Offlineで刺激をトリガーとして50msのエポックごとの加算を行ったものをwide-band SEPsとした。HFOsの抽出のためには元の1試行ごとの原波形にnarrow band (400~800Hz) でフィルターをかけた後に加算を行った。wide-band SEPsにおいてはN9、N13、N20、P25の測定を行い、HFOsについてはその大きさをRMSで計測した。HFOsのonset/offset criteriaは背景雑音レベルの3SDを超える点を基準とした。

■ ■ 結 果

Conventional SEPsのN9、P14、N20、P25の振幅、潜時には有意差はなかった。HFOsは全被験者より記録ができた。HFOsのピーク数は片頭痛患者では健常群と比べて減少の傾向が見られたが

有意差はなかった。HFOsの振幅はC3-Fz導出においてはコントロールで0.098に対し片頭痛患者では0.063と有意に小さかった ($p < 0.05$) (図1)。HFOsをN20潜時を基準点として前半部と後半部に分けた場合でも同様に片頭痛患者では振幅低下がみられた。

片頭痛患者群を前兆のある群と前兆のない群に分けた場合、両者の間に有意な統計学的な差はなかった。

■ ■ 考 察

HFOsについては当初、容積伝導やhigh-pass filteringのringing effectによる人工産物ではないかとの批判もあったが、著者らはTime-frequency analysisを用いてこの批判に応えた⁸⁾。time-frequency変換では各周波数での誘発電位の時系列に沿ったエネルギー量を測定できるためHFOsの発生している潜時にこの高周波帯域の反応が存在することを証明できる。また最近、Valenciaら¹⁰⁾は一試行ごとのtime-frequency analysisの加算と同一の周波数帯域での刺激ごとでのコヒーレンスを比較することにより、HFOsが現在進行でおきている脳の活動のphase-resetting現象であると述べている。こうした検証の結果、HFOsが感覚情報処理の一翼を担っていることは明白となった。

しかし、HFOsの生理学的な発生機序については、議論のあるところである。議論の中心はそうした頭蓋外から記録可能なほどの高周波反応が生体でいかにして発生しているかという点とその発生源がどこであるかという点である。N20がarea 3bの錐体細胞のEPSPsが発生源と考えられる一方で、HFOsは①Layer IIIでの“chattering cells”、②高速発火性のGABA作動性抑制性介在性ニューロン、③regular spiking cellsなどが提案されている¹¹⁾。

本研究では発作間欠期の片頭痛患者における感覚情報処理異常を検出することができた⁹⁾。先行研究では片頭痛の感覚情報処理異常については1次視覚野の経頭蓋磁気刺激により得られる磁気閃

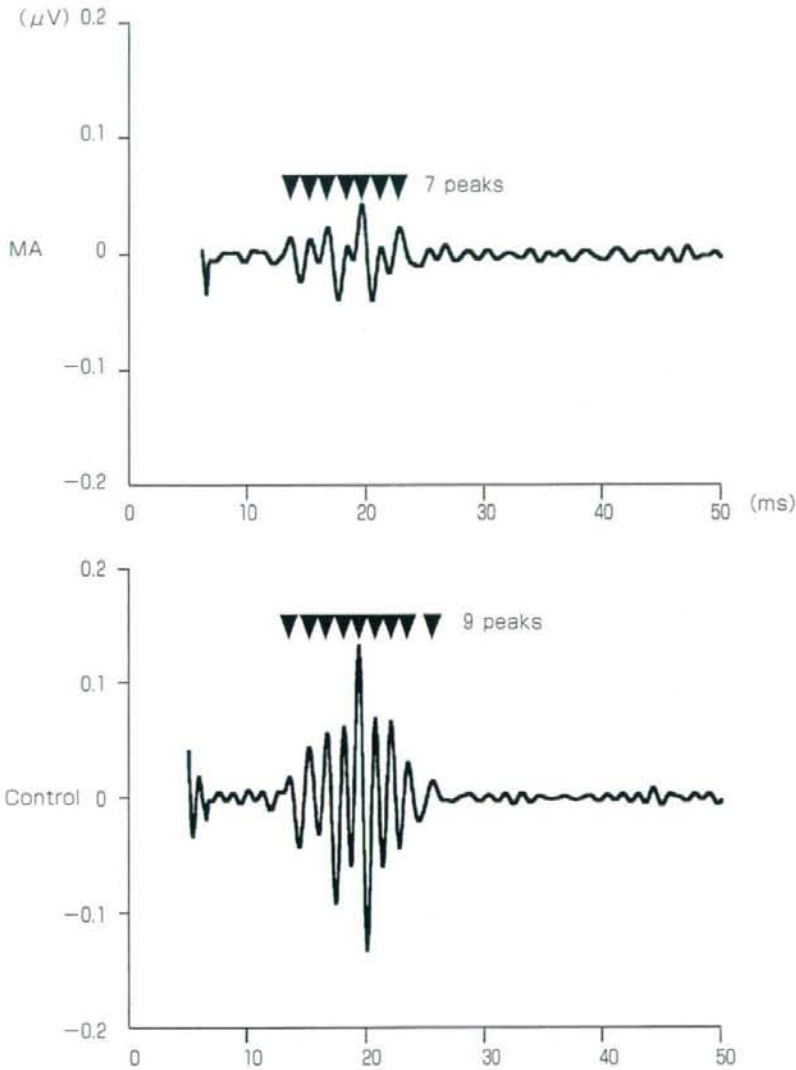


図1 片頭痛患者 (MA) と健常対象者 (control) から記録した HFO. 片頭痛患者では HFO のピーク数が少なく (7 vs. 9 peaks), 振幅の減衰を認める.

(文献 6 より引用)

光 (magnetophosphene) の異常がよく知られている。磁気閃光に関する報告はその閾値が上昇するとする報告と低下するとする報告があり、やや controversial ではあるが、片頭痛患者における視覚皮質の興奮性が変容していると解釈されている。興奮性の変化は度重なる Cortical spreading depression が GABA 作動性抑制性介在性ニューロンの喪失を引き起こしたものと考えられている。

GABAergic anticonvulsants である Valproate sodium は片頭痛治療薬として用いられることから片頭痛での GABA 系の機能異常が示唆される。この仮説は磁気閃光の異常がバルプロ酸の投与により正常化したことより裏づけられた。以上より片頭痛患者では前述の高速発火性の GABA 作動性抑制性介在性ニューロンの機能異常から HFOs の振幅低下をきたしたものと考えた。

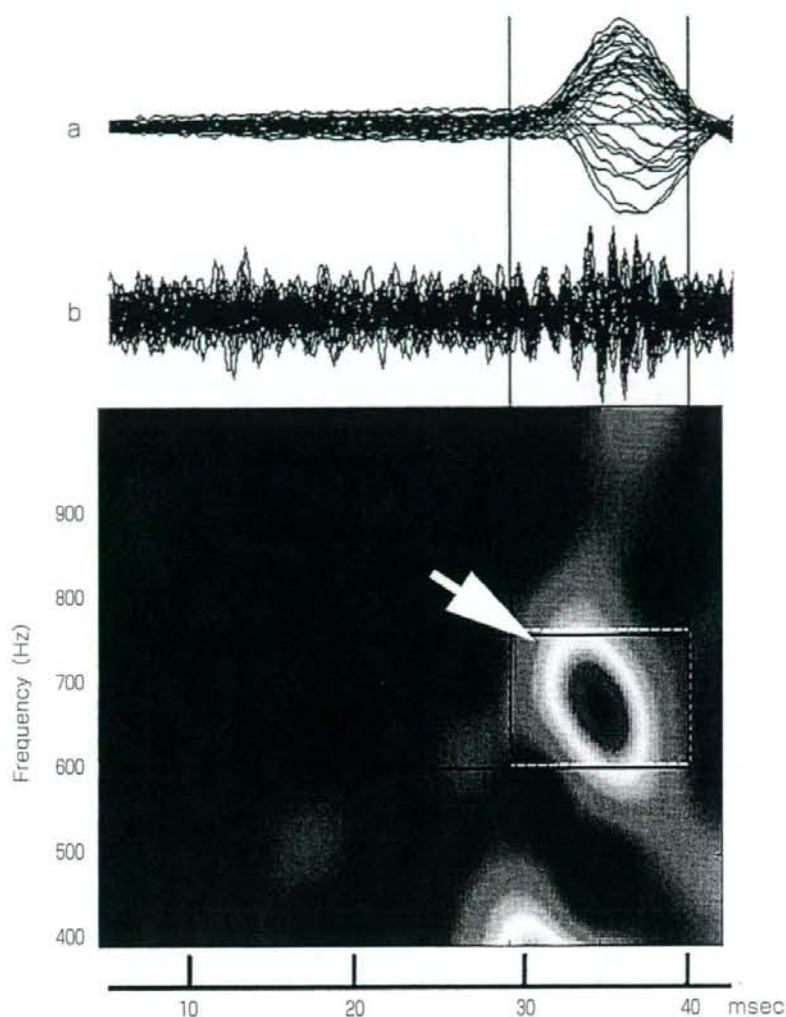


図2 HFOsのtime-frequency analysis

後脛骨神経刺激の体性感覚誘発脳磁界では37msをピークとした反応が出現する (a)。500~800Hzのデジタルフィルター処理を行うと同潜時にHFOsが抽出される。time-frequency analysisでは600~700Hzに島状の反応領域が描出される (白矢印)。(文献8より引用、一部改変)

一方、片頭痛でのセロトニン系機能異常は選択的5-HT_{1B/1D} agonistsの効果からもよく知られている。セロトニン系は脳内でコリン系とお互い影響を及ぼしあう。これを背景として抗コリンエステラーゼ剤が片頭痛の頓座作用があるとの報告もある。これらの基礎的・臨床的知見より片頭痛におけるセロトニン系を介したコリン系の機能異常の存在も示唆され、コリン作動性であるLayer

Ⅲでの“chattering cells”の機能異常がHFOsの振幅低下をきたすとの解釈も可能である。

ここで、HFOsはすべての潜時において均質な発生源から発しているものではないという議論がある。少なくともN20周辺で2つのコンポーネントの報告がされてきた。最初のコンポーネントはおそらく皮質下起源と考えられ、2つ目は皮質起源とされている。いくつかの研究で2つ目の

HFO コンポーネントと N20は同じ部位から発生しているが異なる細胞集団から発生していると考えられている。それらは睡眠により異なる反応を示し¹²⁾、ロラゼパムの投与で異なる反応を示し¹³⁾、干渉により異なる反応を示し¹⁴⁾¹⁵⁾、異なる発生源が両者に見つかったりしていることから証明されている¹⁶⁾¹⁷⁾。本研究では HFOs の変化は後半部のみならず前半部においても認めている。このことは HFOs 発生に関与する皮質下起源の細胞集団にも一部は片頭痛の病態生理学的基盤が存在すると仮定される。中脳水道周囲灰白質 periaqueductal gray matter (PAG) は解剖学的な部位によって入力されるニューロンが異なり、深部痛(筋や関節からの侵害性入力)や内臓痛は主に ventrolateral PAG (vlPAG) のニューロンを興奮させ、体表痛は lateral PAG (lPAG) のニューロンを賦活させる。それらは鎮痛に関係する下行性のニューロンネットワークを形成して疼痛制御を行っていると考えられる。片頭痛においてはこの PAG が発作の generator であるとの説がある。PAG の機能不全により痛覚情報処理の促進性、抑制性の調節異常をきたし、頭部を動かすことによる頭痛の再燃、異痛症 (allodynia)、体幹や上肢の痛みを引き起こす。片頭痛患者の fMRI や positron emission tomography (PET) を用いた研究で PAG の活性化が上昇していたとの報告がある¹⁸⁾。こうした皮質下構造の異常を HFOs の変

化として反映させている可能性も考えられる。

高速発火性の GABA 作動性抑制性介在性ニューロンと Layer III での "chattering cells" のどちらの機能異常を背景としているのかは現時点では結論が出ない。HFOs 自体の機能解明についても引き続き基礎的な研究が待たれるとともに、こうした疾患群での薬理的検討が病態へのアプローチの可能性を示唆する。

われわれの報告⁶⁾に追隨して、独立した他の研究室より同様の結果の報告があり¹⁹⁾、われわれの結果の妥当性の証明となった。彼らは皮質下の抑制系が発作間欠期に異常であることが皮質興奮性を引き起こしているのだと述べている。

HFOs 研究は1976年²⁰⁾に最初の報告がされた古く新しいテーマである。この分野においては日本とドイツが世界をリードしており、今後の疾患例での解明や脳磁図研究での発展が期待される。片頭痛は、その社会的インパクトの高さにもかかわらず、客観的評価法の欠如から、ややもすれば怠け病などと揶揄され患者は不利益を被ってきた。近年、頭痛の国際分類の再編が試みられ、新たな治療戦略が確立しようとしている²¹⁾。これは長い頭痛診療研究において大きな分岐点であるといえるかもしれない。今回、発作間欠期の片頭痛患者において機能的異常を検出したが、本特集の他稿の研究とともに片頭痛病態解明における生理学的研究が貢献できることを願っている。

文 献

- 1) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44: 8-19, 2004.
- 2) World Health Organization: World Federation of Neurology. Atlas: country resources for neurological disorders 2004. World Health Organization 2004.
- 3) Lozza A, Proietti CA, Afra J et al: Neurophysiological approach to primary headache pathophysiology. *Cephalalgia* 18 Suppl 21: 12-16, 1998.
- 4) Curio G: Linking 600-Hz "spikelike" EEG/MEG wavelets ("sigma-bursts") to cellular substrates: concepts and caveats. *J Clin Neurophysiol* 17: 377-396, 2000.
- 5) Hashimoto I, Mashiko T, Imada T: High-frequency magnetic signals in the human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 47: 67-80, 1996.
- 6) Sakuma K, Takeshima T, Ishizaki K et al: Somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine patients. *Clin Neurophysiol* 115: 1857-1862, 2004.
- 7) Sakuma K, Hashimoto I: High-frequency magnetic oscillations evoked by posterior tibial nerve stimulation. *Neuroreport* 10: 227-230, 1999.
- 8) Sakuma K, Sekihara K, Hashimoto I: Neural source estimation from a time-frequency component of somatic evoked high-frequency magnetic oscillations to posterior tibial nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 110: 1585-1588, 1999.
- 9) Edvinsson L, Goadsby PJ: Neuropeptides in mi-

- graine and cluster headache. *Cephalalgia* 14 : 320-327, 1994.
- 10) Valencia M, Alegre M, Iriarte J, Artieda J : High frequency oscillations in the somatosensory evoked potentials (SSEP's) are mainly due to phase-resetting phenomena. *J Neurosci Methods* 154:142-148, 2006.
 - 11) Hashimoto I : High-frequency oscillations of somatosensory evoked potentials and fields. *J Clin Neurophysiol* 17 : 309-320, 2000.
 - 12) Hashimoto I, Mashiko T, Imada T : Somatic evoked high-frequency magnetic oscillations reflect activity of inhibitory interneurons in the human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100 : 189-203, 1996.
 - 13) Restuccia D, Valeriani M, Grassi E et al : Dissociated changes of somatosensory evoked low-frequency scalp responses and 600 Hz bursts after single-dose administration of lorazepam. *Brain Res* 946 : 1-11, 2002.
 - 14) Inoue K, Harada T, Kaseda Y et al : Effects of movement on somatosensory N20m fields and high-frequency oscillations. *Neuroreport* 13 : 1861-1864, 2002.
 - 15) Klostermann F, Gobbele R, Buchner H et al : Differential gating of slow postsynaptic and high-frequency spike-like components in human somatosensory evoked potentials under isometric motor interference. *Brain Research* 922 : 95-103, 2001.
 - 16) Gobbele R, Waberski TD, Simon H et al : Different origins of low- and high-frequency components (600 Hz) of human somatosensory evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 115 : 927-937, 2004.
 - 17) Ozaki I, Yaegashi Y, Kimura T et al : Dipole orientation differs between high frequency oscillations and N20m current sources in human somatosensory evoked magnetic fields to median nerve stimulation. *Neurosci Lett* 310 : 41-44, 2001.
 - 18) Sanchez dR, Alvarez LJ : Functional neuroimaging of headaches. *Lancet Neurol* 3 : 645-651, 2004.
 - 19) Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L et al : Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain* 128 : 98-103, 2005.
 - 20) Cracco RQ, Cracco JB : Somatosensory evoked potential in man : far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 41 : 460-466, 1976.
 - 21) The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia* 24 Suppl 1 : 9-160, 2004.



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 ± 3.7 pg/ml; mean \pm SD) and MO (6.6 ± 3.2 pg/ml) were significantly higher than in controls (4.8 ± 2.4 pg/ml) ($P < 0.01$). CGRP levels in MA (18.8 ± 8.8 pg/ml) and MO (19.1 ± 9.4 pg/ml) were also significantly higher than in controls (13.4 ± 4.4 pg/ml) ($P < 0.01$). ACE activities in MA (34.6 ± 19.0 U/l) were significantly higher than in MO (25.3 ± 13.2 U/l) and controls (27.0 ± 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 ± 10.1 years), 54 with migraine without aura (MO) (7 men, 47 women, mean age: 31.4 ± 10.5 years), and 52 non-headache healthy subjects (controls) (13 men, 39 women, mean age: 29.2 ± 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 ± 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°C , 2000g for 10 min and stored at -30°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°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 ^b ± 3.4	19.0 ^b ± 9.1	29.3 ± 16.5
MA	6.6 ^b ± 3.7	18.8 ^b ± 8.8	34.6 ^a ± 19.0
MO	6.6 ^b ± 3.2	19.1 ^b ± 9.4	25.3 ± 13.2

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

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

^b 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

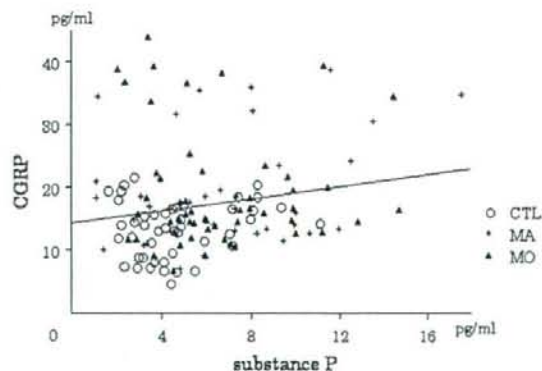


Fig. 1. Correlation between substance P (SP) and CGRP levels. A weak but significant correlation was observed between SP and CGRP levels in all subjects. (Pearson's correlation coefficient, $r = 0.196$, $P < 0.05$). $Y = 14.1 + 0.511 \times X$; $r^2 = 0.038$. Open circles denote controls (CTL); plus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

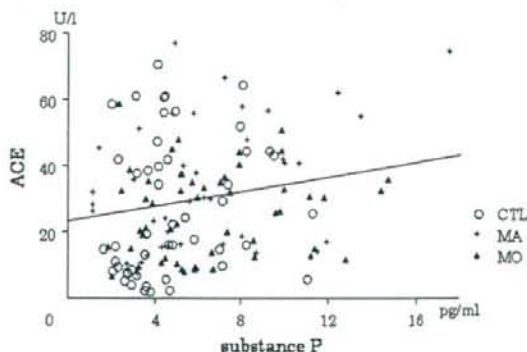


Fig. 2. Correlation between substance P (SP) level and ACE activity. A weak positive, correlation was found between SP level and ACE activity. (Pearson's correlation coefficient, $r = 0.224$, $P < 0.01$) $Y = 21.1 + 1.26 \times X$; $r^2 = 0.05$. Open circles denote controls (CTL); plus signs denote migraine 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 vasodilatation 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; Tired 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, Rakotavao 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 CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂ 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, Bowery 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, Seidita 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