

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

特集

高齢者の痛み①—頭痛・神経痛を中心に—

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

竹島多賀夫* 今村 恵子* 安井 建一* 中島 健二*

KEY WORD

変容片頭痛
薬物乱用頭痛
リチウム
トリプタン
国際頭痛分類

POINT

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

0387-1088/07N500/論文/JCLS

はじめに

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

症例呈示

1. 症例1：82歳，女性

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

1) 頭痛の特徴

①昨年11月某日に新規発症、以後連日性(約5カ月)。

②両側後頭部の締め付け感が主体、めまい感

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

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

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

注:

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

も伴う。

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

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

⑤体位変換による頭痛の増悪や軽減はない。

2) 身体所見, 神経所見

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

3) 頭痛診断

#4.8 新規発症持続性連日性頭痛

4) 経過

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

後1年は全く頭痛の再発がない。

5) 解説

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

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

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

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

2. 症例2：78歳，女性

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

1) 頭痛の特徴

①30歳頃、前兆のない片頭痛。50歳頃、反復性緊張型頭痛。

②60歳頃から緊張型頭痛様の連日性の頭痛になり20年来続いている。

③最近頭痛が増悪しているが、薬物乱用や過剰使用はない。

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

⑤頭痛は動作により増悪する。音過敏と臭過敏がある。

2) 身体所見，神経所見

特に異常を認めない。血圧：152/88。項部硬

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

3) 頭痛診断

現在の頭痛

①#2.3 慢性緊張型頭痛

②#A1.5.1 慢性片頭痛

既往の頭痛

③#1.1 前兆のない片頭痛

④#2.2 反復性緊張型頭痛

4) 経過

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

5) 解説

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

頭痛ダイアリー

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

年 月 日 ~ 月 日 / 担当医:

名前: 歳 男・♀ / 患者ID:

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

×:メフェナム酸使用
△:効果不十分

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

用頭痛として括り、薬物乱用がないにもかかわらず片頭痛が慢性化したものを慢性片頭痛と定義している。さらに、2006年に出された慢性片頭痛の改訂付録基準⁶⁾では、トリプタンなど片頭痛の特異的治療薬が有効な症例は、現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなく

ともよいとした点が注目される。診断基準を表2に示す。

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

表2 慢性片頭痛の改訂基準(文献5より引用)

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

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

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

¹⁾薬物乱用は8.2 薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

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

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

3. 症例3:71歳、女性

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

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

1) 頭痛の特徴

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

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

2) 身体所見、神経所見

特記事項なし。血液検査、脳画像検査も特記すべき異常は認めなかった。

3) 頭痛診断

①#8.2 薬物乱用頭痛

②#1.1 前兆のない片頭痛

③#1.2 前兆のある片頭痛

(1)#1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの

(2)#1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの

④#4.5 睡眠時頭痛

4) 経過

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

5) 解説(表3)

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

表3 4.5 睡眠時頭痛の診断基準(ICHD-II)¹⁾

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

注:

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

病態を複雑にしていた。

睡眠時頭痛は、高齢者に好発する一次性頭痛で、睡眠中の一定の時間に起こり、必ず患者を睡眠から覚醒させる鈍い頭痛発作である。別名「目覚し時計」頭痛("alarm clock" headache)とも称されている。群発頭痛と異なり、自律神経症状を伴わないことがポイントである。少量のリチウムやカフェインが奏効する。これまで睡眠時頭痛の報告²⁾は少ないが、受診しない患者が多く、受診しても診断されていないものと思われる。複数の混在した頭痛を的確に診断し、おのおの適切に対処することで、絡み合っていた頭痛が解けていくように改善したケースである。

まとめ

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

文 献

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

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

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



頭痛発症に關与する遺伝子 (1) 片麻痺性片頭痛*

● 竹島多賀夫** / 今村恵子** / 中島健二**

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

はじめに

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

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

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

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

脱力と感覚消失の厳密な区別は時に困難であるが、詳細な病歴聴取と遺伝子検査などにより以前よりも正確なFHMの診断が可能になってきた。FHMでは眼振、小脳萎縮がみられる家系やけいれん、意識障害を伴う家系などがある。小脳萎縮のある家系の解析から、1996年にOphoffら³⁾によりP/Q-type Ca^{2+} channel α_1 subunit (CACNA1A) の点変異が同定された (OMIM 141500, FHM1)。

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

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

** Takao TAKESHIMA, M.D., Keiko IMAMURA, M.D. & Kenji NAKASHIMA, M.D.: 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科 (〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1); Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Tottori 683-8504, Japan.

頭痛の遺伝子研究の現状

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設
脳神経内科* 助教授, **教授

たけしまた か お
竹島多賀夫*
なかじまけん じ
中島健二**

●はじめに

片頭痛は頭痛と悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などの不愉快な随伴症状により、生活に支障を来す発作を慢性的に繰り返す疾患である。通常、生命を脅かすことはないが、繰り返す片頭痛発作により患者と家族の生活を破壊し、ひいては患者の人生を破壊する疾患である。国際頭痛学会の診断基準によって片頭痛診断が標準化され、神経科学、分子生物学の進歩と相まって片頭痛の遺伝子研究が進んでいる。

①家族性片麻痺性片頭痛 (FHM)

FHM (familial hemiplegic migraine) は前兆に運動障害(脱力)がみられ、第1度・第2度近親者の少なくとも1人に同様の発作がある¹⁾。本邦の全国医療機関調査²⁾による有病率は人口10万人当たり0.1人であった。FHMの約半数の家系が染色体19p13に連鎖し、その大部分に小脳萎縮がみられる。

1996年にはP/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit (CACNA1A) の点変異³⁾が同定された(FHM1: OMIM^{④)} #141500)。FHM1では、典型的な前兆の症状以外に脳底型の症状を示すことが多く、発作時にはほぼ毎回頭痛がある。FHM1の28家系の遺伝子と臨床症状の検討では、変異を有する者の89%に片麻痺を伴う片頭痛発作があった。変異部位はT666Mの頻度が最も高く、小脳症状と相関した。また、約1/3の患者に昏睡や遷延性片麻痺、発熱、錯乱状態などを伴う激しい発作があった。重度の発作は通常の片頭痛の様相とは大きく異なっており、脳症

の範疇で捉えたほうが理解しやすい。軽度の頭部外傷やカテーテルを用いた脳血管撮影によって致死的な重度発作が誘発されることがある。しばしば、てんかんと誤診されている¹⁾。本邦ではTakahashiら⁴⁾による3例、1家系のT666M変異の家系報告がある。

染色体1q21-q23に連鎖するFHM家系があり、2003年にはイタリアの大家系においてNa-K ATPase $\alpha 2$ (ATP1A2 遺伝子)の変異が同定⁵⁾された(FHM2: OMIM #602481)。FHM2はてんかんと合併しやすいこと、小脳障害はまれであることなどが特徴である。2005年には2q24に連鎖するヨーロッパ家系の解析から、神経電位依存性ナトリウムチャンネル、SCN1A 遺伝子のヘテロ接合変異が確認され、FHM3 (OMIM #609634)の原因遺伝子と報告⁶⁾された。

イオンチャンネルの異常によりFHMが発症することから、channelopathyとして捉える考え方が有力となってきた。FHM1変異遺伝子を導入した動物モデルの検討で、小脳の神経細胞におけるCa電流の増加、神経筋接合部における神経伝達の促進、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression; CSD)の閾値の低下と伝播速度の上昇などが報告されており、FHMにおける神経系の易興奮性を反映する所見と理解されている。

ATP1A2 遺伝子はATPを利用して細胞内のNaイオンと細胞外のKイオンを交換するチャンネル分子で、中枢神経系ではアストロサイトに豊富に存在している。ATP1A2 遺伝子の機能障害により、中枢神経系の細胞外K濃度が上昇し広範な大脳皮質の脱分極を促進し、また、細

④OMIM: Johns Hopkins大学のMcKusick博士の「Mendelian Inheritance in Man」のオンライン版。

胞内のNa濃度の上昇はNa/Ca交換体を介して細胞内Caを増加させる可能性が推定されている⁵⁾。

②CADASIL

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, OMIM #125310) は若年から中年期発症の、大脳白質優位な再発性脳梗塞を来す常染色体優性遺伝疾患である。欧米の家系では片頭痛様頭痛を高頻度に合併することで有名で、約半数が片頭痛で発症し、経過と共に片麻痺、失調症などを来し、てんかん、認知機能障害も併発する。日本人の報告も集積されつつある⁷⁾。皮膚生検組織などにより、血管周囲の顆粒状オスミウム好性物質(GOM; granular osmiophilic material)が証明できれば診断は確実である。Notch3遺伝子の変異が同定されている。

③遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHT)

HHT (hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu disease) は、繰り返す鼻出血、皮膚、粘膜の毛細血管拡張、肺、脳・脊髄、肝、消化管における動静脈瘻や動静脈奇形の発生を主要症候とする遺伝性疾患で、*endoglin* (HHT1: OMIM #187300) と、*activin receptor-like kinase type I* (ALK-1) (HHT2: OMIM #600376) の遺伝子異常が同定されている。半数近い患者が前兆のある片頭痛類似の頭痛を併発⁸⁾する。いずれもtransforming growth factor (TGF)- β のシグナル伝達に関与しており、片頭痛におけるTGF- β の関与⁹⁾が注目されていることから興味もたれる。

④片頭痛と多因子遺伝

片頭痛の患者に家族歴があることは日常診療でよく経験するところである。配偶者や近親者の片頭痛罹患頻度の研究からも遺伝的要因の関与が示されている。患者対照相関解析において、

片頭痛がない集団より頻度が高い対立遺伝子(アリル)が存在する遺伝子を疾患感受性遺伝子という。通常の片頭痛は多因子遺伝と推測され、疾患感受性遺伝子が検討されている。個々の患者におけるおのおののアリル解析結果の解釈には注意が必要で、アリルをもっていても必ずしも発症するわけではない。

⑤セロトニン、ドパミン関連遺伝子

片頭痛の病態にセロトニン(5-hydroxytryptamine; 5-HT)が関与していることから、5-HT_{1B}, 1D, 2A受容体遺伝子マーカーや5-HT_{2C}受容体多型などが検討されているが、必ずしも一定の結果が得られていない。セロトニントランスポーター遺伝子(5-HTTLPR)のVNTR多型やトリプトファン水酸化酵素遺伝子多型と有意に相関があったとの報告もある。また、片頭痛とドパミン系の関係も注目されており、ドパミン受容体(DRD2)遺伝子多型が検討されたが、有意な相関があるとの報告と否定的な報告がある。最近、ドパミン β -ヒドロキシラーゼ遺伝子の挿入/欠失多型が有意に相関すると報告されている。

⑥メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子

MTHFR (methylene-tetrahydrofolate reductase) はホモシステイン代謝にかかわる酵素でC677T多型が知られている。T変異により血中ホモシステインが有意に上昇し、T/Tホモ接合型では冠動脈疾患、脳血管障害の危険因子となることが注目されてきた。日本人の検討¹⁰⁾ではT/Tの頻度が有意に高く、MTHFR遺伝子は片頭痛感受性遺伝子であると結論された。その後、海外からも各地域の検体で同様の結果が相次いで報告されており注目されている。

⑦その他の遺伝子

アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)遺伝子のAlu反復配

列多型が片頭痛の遺伝的危険因子¹¹⁾として注目されている。血管収縮物質エンドセリンの受容体 (ET-A) 遺伝子多型との相関、FHM1 の CACNA 遺伝子付近のインスリン受容体遺伝子 (19p13.3/2) が相関したとの報告、炎症性サイトカインの 1 つ tumor necrosis factor (TNF)- α の 308 G/A 多型が相関するとの報告や、haemochromatosis (HFE) 遺伝子多型が片頭痛の発作頻度と相関したとの報告などがある。

●ゲノムワイドスキャン

全ゲノムをスキャンして遺伝子座を探索する試みも進んでいる。Wessman ら¹²⁾は全ゲノムの連鎖解析により、4q24 に前兆のある片頭痛の遺伝子座の存在を見出した (*MGR1*, Finland 研究)。このほか、Xq24-q28 (*MGR2*), 6p21.1-p12.2 (*MGR3*), 14q21.2-q22.3 (*MGR4*), 19p13 (*MGR5*), 1q31 (*MGR6*) などが報告されている。

●おわりに

FHM の原因遺伝子の同定にみられるように、特殊な片頭痛を伴う遺伝性疾患を対象とした遺伝子研究が進んでいる。片頭痛と他の特徴的な症候を伴う家族性疾患を注意深い臨床的観察によって症候群として分離し、遺伝子の検索が進められており、今後も新しい遺伝子が同定されていくものと思われる。また、特殊な片頭痛性疾患における知見から、通常の片頭痛に関連する遺伝子の検討も進められている。また、病態生理や共存症から推定される候補遺伝子の探索に加え、すべての遺伝子を包括的にスキャンする手法など、神経科学技術の進展に伴い多くの知見が蓄積されつつある。

文 献

1) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会：国際頭痛分類第 2 版

- (ICHD-II). 日頭痛会誌 2004; 31 (1): 1-188.
- 2) Takeshima T, Fusayasu E, Kusumi M, *et al*: Epidemiology of hemiplegic migraine in Japan: an interim report of the nationwide survey. *Cephalalgia* 2005; 25: 852.
 - 3) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, *et al*: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
 - 4) Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, *et al*: Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 676-677.
 - 5) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, *et al*: Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33: 192-196.
 - 6) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, *et al*: Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-377.
 - 7) Uchino M, Hirano T, Uyama E, *et al*: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 273-278.
 - 8) Berg J, Porteous M, Reinhardt D, *et al*: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet* 2003; 40: 585-590.
 - 9) Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, *et al*: Increased plasma transforming growth factor-beta1 in migraine. *Headache* 2005; 45: 1224-1228.
 - 10) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, *et al*: The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet* 2000; 96: 762-764.
 - 11) Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, *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: 129-131.
 - 12) Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, *et al*: A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 652-662.

＜解説＞

慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について

竹島多賀夫¹⁾ 間中 信也²⁾ 五十嵐久佳³⁾ 平田 幸一⁴⁾
 坂井 文彦⁵⁾ 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会

(日本頭痛学会誌, 34: 192-193, 2007)

Key words: 慢性連日性頭痛, 鎮痛薬, 国際頭痛分類, 頭痛学会, MOH

国際頭痛学会は2004年にThe International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II)¹⁾として国際頭痛分類と診断基準第2版を公開した。同年、日本頭痛学会の新国際分類普及委員会と厚生労働科学研究班が中心となって、日本語版²⁾を作成し公開した。ICHD-IIの第1版からの重要な変更点のひとつが慢性片頭痛 (chronic migraine, CM) の導入とこれに運動する形での薬物乱用頭痛 (Medication overuse headache, MOH) の診断基準の採用であった。CMは薬物乱用が無いことが前提でありMOHの診断には乱用薬物の中止により頭痛が軽減することを確認することが要件となっている。

2006年6月に発刊された国際頭痛学会誌Cephalalgiaに国際頭痛学会頭痛分類委員会から、CMの概念を拡張する新しい基準がappendix (付録) として公表された³⁾。新しいCMの付録診断基準 (表1) とMOHの付録基準 (表2) が示されている。

CMの新付録基準のポイントは、トリプタンやエルゴタミ

ンが有効な症例は、現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくともよいとした点である。ただし、少なくとも過去には前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛を持っていることが必須である。これは、純粋な緊張型頭痛にトリプタンは無効であるが、片頭痛患者においては、彼らの緊張型頭痛の診断基準を満たす頭痛発作にもトリプタンがかなり有効であるとの研究成果なども論拠となっている。

MOHの新付録基準のポイントは薬物乱用があれば診断できることとし、中止による頭痛の改善を要件としなくなった点である。3ヵ月以上にわたる薬物乱用があって、新たに頭痛が出現するか、元々の頭痛が著明に悪化した場合にMOHとする。

連日性の頭痛は頭痛診療上、重要な問題であり、しばしば治療に難渋する。ICHD-IIでは慢性連日性頭痛 (chronic daily headache, CDH) の用語および概念は採用されなかった。Silversteinら⁴⁾が提唱しているCDHの概念は、反復性 (episodic) におこる片頭痛が慢性化する変容片頭痛と慢性緊張型

表1 慢性片頭痛の改訂基準

付録 A1.5.1 慢性片頭痛 (Appendix 1.5.1 Chronic migraine)

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

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

[†]薬物乱用は8.2薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

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

¹⁾鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科 [〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1]

²⁾温知会・間中病院

³⁾神奈川歯科大学附属横浜クリニック 内科学講座

⁴⁾獨協医科大学・神経内科

⁵⁾北里大学医学部・神経内科

表2 薬物乱用頭痛の改訂基準

付録 A8.2 薬物乱用頭痛の診断基準 (Appendix 8.2 Medication overuse headache Diagnostic criteria:)
A. 頭痛は1ヵ月に15日以上存在する。
B. 8.2のサブフォームで規定される1種類以上の急性期・対症的治療薬を3ヵ月を超えて定期的に乱用している
1. 3ヵ月を超えて、定期的に1ヵ月に10日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している。
2. 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上頻度で3ヵ月を超えて使用している。
C. 頭痛は薬物乱用により発現したが、著明に悪化している。

頭痛が主要なサブカテゴリで、その他、比較的稀であるが持続性片側頭痛と新規発症持続性連日性頭痛からなり、薬物乱用を伴うものと伴わないものにさらに細分されていた。CDHの用語はしばしば、CMや変容片頭痛とほぼ同義にも使用されてきた。SilbersteinのCDHの概念は日常臨床で広く使用されているが、メカニズムや頭痛発作のタイプを元に分類するICHD-IIの分類方針とはなじまない点があることも指摘されており、ICHD-IIでは前述のような基準が採択された。しかしながら、ICHD-IIの基準を実際に使用してみると、CMの診断基準を満たす患者はきわめて稀であり、慢性的な片頭痛様の頭痛でも、診断基準上は慢性緊張型頭痛と分類せざるをえないケースがあると思われる。またMOHは薬物乱用がある時点では「MOHの疑い」と診断し、中止により頭痛が改善してはじめてMOHと診断される。確定診断がなされた時点ではMOH自体は消失しているので、「MOHに罹患していた患者」はいるが、「MOHに罹患している患者」はいないという奇異な状況があった。このような観点からこれまで多くの批判や議論がなされてきたわけであるが、これらふまえて今回の付録基準が公開されたものである。なお、複数の急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛(#8.2.6)は乱用日数

の基準が15日であったものが、2005年の改訂⁵⁾で10日に変更されたが、2006年3月には訂正が掲載され(Cephalgia 26(3), 360, 2006)15日と記されている。今回の付録基準でも15日と記載されている。

これらの新基準はICHD-IIの付録として追加されており、すなわちこれらは将来の科学的評価のために試験的に使用されるということを意味するが、薬剤の試験などの研究デザインに組み込んで使用することも可能であると推奨している。この付録診断基準の有用性が明確に示されれば、2010年頃に予定されているICHD-IIの改定版で正式な基準として採用されるものと考えられる。本邦の頭痛診療に携わる方々にとっても、CMとMOHの新しい付録基準の情報は重要なことと思われるここに解説した。

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalgia 24 (suppl 1): 1-160, 2004.
- 2) 国際頭痛分類第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 31: 13-188, 2004.
- 3) Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalgia 26: 742-746, 2006.
- 4) Silberstein SD, Lipton RB, Siwinski M: Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. Neurology 47: 871-875, 1996.
- 5) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al: The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)—revision of criteria for 8.2 Medication—overuse headache. Cephalgia 25: 460-465, 2005.

New appendix criteria for chronic migraine and medication overuse headache: a commentary

Takao Takeshima¹⁾, Shinya Manaka²⁾, Hisaka Igarashi³⁾, Koichi Hirata⁴⁾, Fumihiko Sakai⁵⁾,
for Japanese Headache Society, ad hoc committee for ICHD-II

¹⁾Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine

²⁾Manaka Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Yokohama Medical and Dental Clinic, Kanagawa Dental College

⁴⁾Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine

⁵⁾Department of Neurology, Kitasato University

Key words: Chronic daily headache, analgesics, ICHD-II, Japanese Headache Society, MOH

MTHFR 遺伝子と片頭痛

古和 久典 安井 建一 中曾 一裕 竹島多賀夫 中島 健二

(日本頭痛学会誌, 34: 156-160, 2007)

Key words: ホモシステイン, 前兆のある片頭痛, 疾患対照研究, 遺伝子多型

はじめに

家系内集積性や双子研究の結果からは、片頭痛において遺伝性の関与が示唆されている。前兆のない片頭痛では遺伝因子と環境因子の関与が、前兆のある片頭痛ではより強く遺伝因子の関与が報告¹⁾されている。

片頭痛に関する原因遺伝子の研究は、片頭痛の特殊な亜型である家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine; FHM) の解析に端を発し、染色体 19p13 に位置する FHM1 (CACNA1A 遺伝子)、染色体 1q23 に位置する FHM2 (ATP1A2 遺伝子)、染色体 2q24 に位置する FHM3 (SCN1A) が明らかとなっている。いずれの遺伝子も細胞膜のチャネル機能に関与し、神経細胞の興奮性と片頭痛の病態との関連性が示唆されている。しかし、いわゆる一般の片頭痛において、FHM の各遺伝子異常の関与はいまだに見出されていない。一般の片頭痛の発症には複数の遺伝的要因と環境要因が関与し、一般の高血圧や糖尿病などと同様、いわゆる多因子 (遺伝) 病と考えられている。

多因子病としての片頭痛関連遺伝子の検討は、大きく二つの方法で進められている。すなわち、候補遺伝子アプローチとマイクロサテライトマーカーを用いた網羅的解析である。本稿は、候補遺伝子アプローチにより、われわれがはじめて片頭痛との関連性を報告したメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子について、以前の総説²⁾に最新の知見を加筆したものである。

MTHFR と MTHFR 遺伝子多型

MTHFR は、5,10-methylenetetrahydrofolate を 5-methyltetrahydrofolate に変換する酵素で、生体のなかでメチル化が生じる際に働く経路内に位置する。MTHFR は、含硫アミノ酸代謝経路 (図 1) において、必須アミノ酸である食餌由来のメチオニンを再メチル化して保持するために働く酵素である³⁾。また、この代謝経路では、葉酸、ビタミン B₉、ビタミン B₁₂ が補因子として必要である。中間代謝産物として存在するホモシステイン (homocysteine) は、含硫アミノ酸のひとつで、その代謝には、MTHFR のほか、シスタチオニン β 合成酵素 (CBS)、メチオニン合成酵素などが関与している³⁾。新生児マススクリーニングの対象疾患の一つであるホモシステイン尿症の原因として一般に多いのは、CBS 欠損症である。

MTHFR 遺伝子は、第 1 番染色体短腕 (1p36) に位置し、

現在までに C677T, A1298T, C1711T などの複数の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が存在することが明らかにされている。中で最もありふれた多型とされている C677T 多型では、酵素化学的研究や患者対照研究による検討が多くなされている。1995 年 Frosst ら⁴⁾により C677T 多型は、MTHFR 酵素活性と関係し、CC, CT, TT 多型の順に酵素活性が低下すること (図 2) や、46°C の条件下では 37°C に比して TT 多型で著明に酵素活性が低下すること、さらに、MTHFR 活性の低下に伴い血漿ホモシステイン値が上昇すること (図 2)、TT 多型による血漿ホモシステイン値の上昇と脳梗塞などの動脈硬化性疾患との有意な関連性を認めることが報告された。その後多くの追試がなされており、われわれも日本人において MTHFR 酵素活性と遺伝子多型との関連性を検討し同様の結果となることをすでに確認した⁵⁾。

MTHFR 遺伝子多型が、動脈硬化性疾患の関連遺伝子として働く病態機序としては、高ホモシステイン血症と関連して血小板凝集能の亢進や血管内皮細胞の機能障害、凝固系因子の機能促進や線溶系因子の阻害をきたすことなどが考えられているが詳細はいまだ不明である。MTHFR 遺伝子 C677T 多型による生体内での変化に関して、大腸菌より精製した

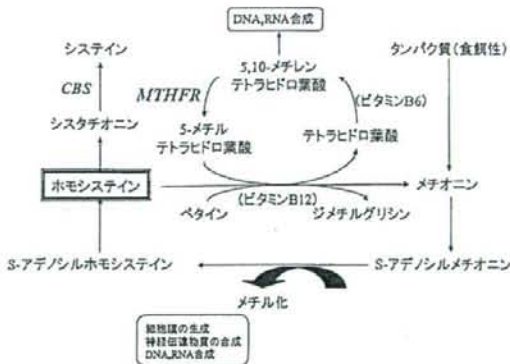


図 1 含硫アミノ酸代謝経路 (神経進歩 48 (5): 715-725, 2004 より引用)

生体内でメチル化が生じる際に働く経路である。MTHFR は、ホモシステインを必須アミノ酸であるメチオニンへ再メチル化する系に働く葉酸依存性の酵素である。MTHFR の酵素活性が低下することにより軽度の高ホモシステイン血症を来す。

MTHFR: メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素

CBS: シスタチオニン β 合成酵素

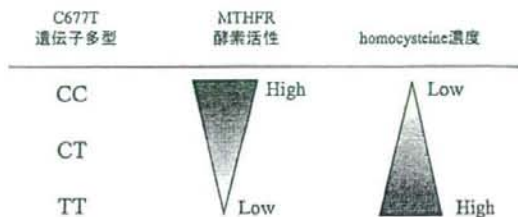


図2 MTHFR 遺伝子 C677T 多型と血漿ホモシステイン濃度の関係 (模式図)

CC, CT, TT 多型の順に酵素活性が低下し、それに伴い血漿ホモシステイン値が上昇することが報告されている。

表1 MTHFR677C>T 多型との関連性が指摘されている疾患

Vascular disease
Neural tube defects
Cleft lip/palate
Preeclampsia
Thrombosis
Retinal artery occlusion
Down syndrome
Cancer
Depression
Schizophrenia
Migraine with aura
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) より作成

MTHFR による多型の検討では、677C>T 変異部位は、フラビン・アデニン・ジヌクレオチド (flavin adenine dinucleotide: FAD) 結合ドメインに位置し、677T 変異によりフラビン補因子の減少傾向を招くことにより酵素活性が低下すること、葉酸の補充によりフラビンの減少を保護する可能性が報告されている⁹。今後の更なる説明が待たれる。

最近では、MTHFR 遺伝子 C677T 多型は動脈硬化性疾患のみならず、悪性腫瘍や骨塩密度など幅広い領域の疾患や症候で患者対照研究がなされている。現在、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) に登録されている本多型との関連性が指摘されている疾患を表1に示す。

ホモシステインと疾患

ホモシステインの関係する病態として、重度の高ホモシステイン血症を伴うホモシステイン尿症と、軽度の高ホモシステイン血症がある。

ホモシステイン尿症は、先天性代謝異常症のひとつで、先述したように新生児マススクリーニングの対象疾患にもなっている。頻度は1:19万人といわれ、ホモシステイン尿症とともに重症高ホモシステイン血症を来たし、精神発達遅滞や白内障とともに血管内皮障害による血栓症や梗塞を来すことが知られている。

ホモシステイン尿症とは異なり、正常上限 (12~14nmol/ml 程度) の5~6倍の軽度の高ホモシステイン血症が、成人にお

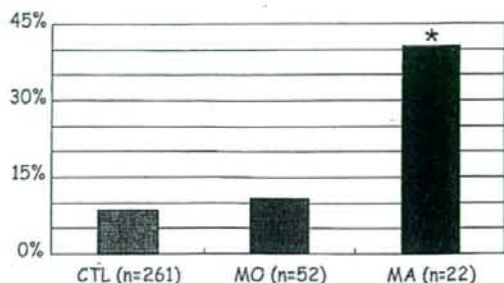


図3 MTHFR 遺伝子 677T 多型の頻度¹¹⁾

*: $p < 0.01$ vs CTL

CTL: control

MA: migraine with aura

MO: migraine without aura

ける心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の発症危険因子となること、欧米の大規模前向き疫学調査¹²⁻¹⁴⁾の結果により明らかとなった。さらに、ホモシステイン代謝に関係する酵素遺伝子の検討から、先述するように軽度の高ホモシステイン血症と MTHFR 遺伝子多型との関連性が多く報告されている。

片頭痛における MTHFR 遺伝子；われわれの検討結果

片頭痛は、その発症機序において脳血流の変化や血小板機能異常の関与などが報告されていることや、時には一過性あるいは永続的な神経脱落症状を随伴することなどより、脳血管障害との関連性が以前から指摘されている。総説¹⁵⁾によると、若年性脳梗塞の10%が片頭痛の既往を持ち、7%が片頭痛発作中に脳梗塞を来し、また、片頭痛患者の4%では頭部CTで異常所見を伴っていたと示されている。しかし、両者に共通した病態はいまだ明らかになっていない。

われわれは、心・脳血管障害の関連遺伝子と指摘されていた MTHFR 遺伝子多型に着目し、片頭痛との関連性を検討した。その結果、前兆のある片頭痛 (MA) において677T 多型頻度、677T アリル頻度は、頭痛を有しない健常対照者 (CTL) と比較して有意に高頻度を示すことを報告した (図3)¹¹⁾。その後、症例数を蓄積して、MA 52例、前兆のない片頭痛 (MO) 118例、CTL 275例を対象として再検討を行った結果、CTL を基準とした MA のオッズ比は、TT 遺伝子多型 2.94、T アリル 1.85 と共に有意であり、少なくとも日本人において、MTHFR 遺伝子 C677T 多型は、MA の関連遺伝子であることが明らかとなった。

片頭痛と MTHFR との関連については、後述する高ホモシステイン血症による影響が最も有力な考え方であるが、詳細は不明である。片頭痛の発症年齢や発作頻度、MIDAS スコアとの関連性は示されていない¹⁶⁾¹⁷⁾。以前から多数の検討により、片頭痛患者では自律神経機能障害を有することが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。MTHFR は、セロトニンやL-ドパ、エピネフリンなどの神経伝達物質の生合成にも関与しており³⁾、遺伝子多型に基づく酵素活性の変化から自律神経機能に影響を及

表2 片頭痛におけるMTHFR遺伝子C677T多型の検討報告

Author (Year)	Country	Sample Source	Migraine cases	MA			Control			MA Odds (注1)		備考	文献
				cases	T allele	TT genotype	cases	T allele	TT genotype	T allele	TT genotype		
POSITIVE													
Kowa (2000)	Japan	hospital	74	22	0.64	40.9%	261	0.35	9.6%	3.3*	6.59*		11)
Kara (2003)	Turkey	hospital	102	23	0.26	4.3%	136	0.25	1.5%	1.04	3.05	(注2)	18)
Oterino (2004)	Spain	hospital	230	78	0.42	18.0%	204	0.36	13.2%	1.75*	2.34*	(注3)	19)
Lea (2004)	Australia	hospital	268	168	0.40	19%	269	0.33	9%	1.41*	2.54*		20)
		family-based	566	247	0.39	13%					1.88*		
Oterino (2005)	Spain	hospital	329	138	0.406	18.8%	237	0.363	12.2%		3.21*	(注3)	21)
Scher (2006)	Netherlands	population	413	187	0.385	16%	1212	0.315	10%	1.40*	2.05*		12)
NEGATIVE													
Todt (2006)	Germany	pain clinic	656	656	0.33	11.7%	625	0.358	11.8%	0.88	0.87		22)
Kaunisto (2006)	Finland	Twin cohort+ population	898	898	0.24	5%	900	0.24	6%	none	0.89		23)

関連のあるとした報告 (POSITIVE) と、ないとした報告 (NEGATIVE) をわけて作成した。

(注1) 原則として、CTLに対するMAのodds比を示す。有意なものに*を示す。

(注2) 片頭痛全体およびMOは、CTLに対して有意であった。

(注3) MAは、MOに対して有意であったが、CTLとは有意でなかった。

CTL: control

MA: migraine with aura

MO: migraine without aura

ほし、片頭痛の臨床症状を修飾している可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

他施設からの報告

われわれの報告に続いて、異なる地域、人種による検討が報告されている。概要を表2に示す。片頭痛、特に前兆を伴う片頭痛との有意な関連性を示す報告^{21)~23)}が多いが、関連を否定する報告も2報²²⁾²³⁾ある。Kaunistoらの検討²³⁾では、多数例であるが双子研究登録症例が1/3を占めている点は、検討対象としてバイアスとならないのか慎重な対応が必要と思われる。さらに、西欧では二分脊椎の出生予防対策として葉酸強制添加政策が施行されており、今後、ホモシステイン、葉酸、ビタミンB₁₂も含めた検討が必要と考えられる²⁴⁾。

小児の片頭痛を対象とした報告²⁵⁾では、MA 33例、MO 12例と例数が少なく統計学的に有意差は認められなかったが、677TT多型との関連性が示唆される傾向であった。

表2に示された報告に基づいて、ごく最近行われたメタ・アナリシス²⁶⁾によると、前兆のある片頭痛においてMTHFR遺伝子C677T多型との有意な関連性が認められている。

片頭痛とホモシステイン

片頭痛とMTHFR遺伝子多型との関連性についての報告に比して、ホモシステインとの関連性についての検討は少ない。われわれは、HPLC-ECD法を用いて²⁷⁾、MA 35例、MO 56例、年齢を一致させたCTL 71例における血漿総ホモシステイン濃度を検討した。平均血漿濃度は、MA 13.1nmol/ml

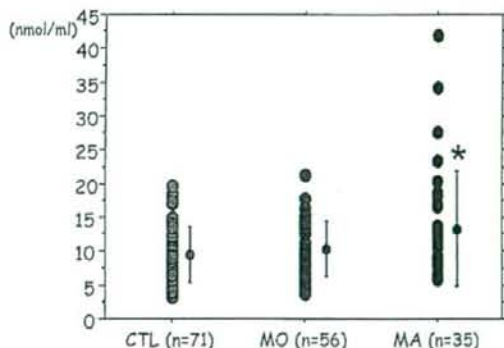


図4 血漿総ホモシステイン濃度²⁸⁾

Barはmean±SEを示す

*: p < 0.01 vs CTL, MA (ANOVA, post hoc)

CTL: control

MA: migraine with aura

MO: migraine without aura

で、CTL 9.5nmol/ml、MO 9.4nmol/mlの両群に比して有意に高値であった(図4)。遺伝子多型に分けた検討においては、MAのTT多型において、MAのCT多型を除く他の7群と比して有意に高値であった²⁸⁾。

過去の臨床報告では、Eversら²⁹⁾は、MA 17例、MO 45例を含む頭痛患者でホモシステイン、ビタミンB₁₂、葉酸濃度を測定した。その結果、MAとCTL 18例との間では有意差は認められなかったが、MOと比較してMAは有意にホモシ

テイン濃度が高値であること、ビタミンB₁₂、葉酸値に異常はなく、ホモシステイン値と相関関係がなかったと報告している。一方、Schlesingerらは、MA 2例とMO 4例の全例でホモシステイン濃度は10nmol/ml以下の正常範囲であり、片頭痛の病態との関連性を否定している²⁰。しかし、CTLとの比較はなされていない。Hering-Hanitらは、MA 22例を含む片頭痛患者78例とCTL 126例でホモシステイン値を比較し、その多くが正常範囲内であり、両群間で有意差がなかったと報告している²¹が、MAとMOを分けた検討はなされていない。オランダの住民調査においては、MAとMTHFR遺伝子TT多型との有意な関連性は認められたが、MAとホモシステイン値や葉酸、ビタミンB₁₂との関連性は認められなかった²²。今後、この点に関しては、人種差も念頭に置いた更なる検討が必要と思われる。

一方で、1/3の症例で片頭痛を伴うとされている家族性の特殊な脳梗塞である「皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳動脈症」(cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL²³) 65家系127症例を対象として、原因遺伝子の変異部位や白質病変に関連する脳血管障害危険因子と臨床症状との関連性をみた検討によると、notch3遺伝子変異部位と臨床症状の間には関連がなかったが、15μmol/l以上の高ホモシステイン値を呈した症例では、それ以下の症例に比して有意に片頭痛発作を来しやすいこと、また、より早期に片頭痛発作を呈することが報告されている²⁴。CADASIL自体とMTHFR遺伝子多型との関連性について大変興味があったところである。

高ホモシステイン血症の片頭痛に関する病態機序は不明であるが、Storerら²⁵は、ネコ片頭痛モデルにおいてホモシステインの類縁物質であるホモシステイン酸が痛み侵襲を惹起し、エルゴタミンやトリプタン系薬物である5HT_{1A/2A} agonistにより抑制されることを報告しており、片頭痛における神経細胞の興奮性との関与が示唆される。

随伴陰性変動 (contingent negative variation: CNV) を用いた臨床研究によると、677TT多型の片頭痛患者では、他の多型に比して早期CNV振幅の慣れ (habituation) の有意な減少が認められ、慣れと血漿ホモシステイン濃度との間に正の相関関係が認められたことより、片頭痛患者において高ホモシステイン血症が神経性の要因となりうるということが示唆されている²⁶。

また、前兆が重積した稀な2症例において、35μmol/l、24μmol/lの高ホモシステイン血症をともに呈していたことから、前兆との関連性を指摘する報告²⁷もある。高ホモシステイン血症と前兆との関連を見た詳細な報告は少なく、さらなる症例の蓄積が期待される。

今後の課題

現在、前兆のある片頭痛とMTHFR677TT多型との関連性は有力と成ってきたが、頭痛の病態との関連性はいまだ明らかでない。MTHFR自体の高ホモシステイン血症を来すこと以外の作用や、片頭痛を違う角度の切り口で分類して評価していくことも解明の一助になるかもしれない。

一般に高ホモシステイン血症への対策とされている葉酸補充療法が、片頭痛患者に対して有効か否かに関する検討はなされていない。その際に、葉酸のサプリメントと食事療法で効果が異なるのかも注意を要すると思われる。

先にも述べたが、一部の国や地域では葉酸強制添加政策が施行されており、葉酸強制添加後の片頭痛に関する疫学データの変化にも目を向けておく必要がある。

近年、片頭痛と脳梗塞との有意な関連性を指摘する報告も増えており、両者の共通した遺伝的背景因子としても注目される可能性があるものと考え²⁸。

おわりに

MTHFR遺伝子C677T多型は、片頭痛の単一原因遺伝子ではなく、多因子遺伝病としての関連遺伝子のひとつに過ぎない。しかし、現在、世界の多数の国から報告が蓄積され、メタ・アナリシスにおいても有意な関連性が示されている。MTHFR遺伝子多型や高ホモシステイン血症が、片頭痛の病態機序にどのように関与するのかを解明することは、新たな治療法や予防法を検討するうえで重要な課題と考える。

文 献

- 1) Russell MB, Iselius L, Olesen J: Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 16:305-309, 1996.
- 2) 古和久典, 安井達一, 中曾一裕, ほか: 頭痛発症に関与する遺伝子 (2) MTHFR 遺伝子. *神経内科* 66:252-257, 2007.
- 3) Rosenblatt DS: Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. McGraw-Hill, Inc., New York, 1995 p3111-3128.
- 4) Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics* 10:111-113, 1995.
- 5) Yasui K, Kowa H, Nakaso K, et al.: Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 55:437-440, 2000.
- 6) Guenther BD, Sheppard CA, Tran P, et al.: The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nature Structural Biology* 6:359-365, 1999.
- 7) Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al.: A prospective study of plasma homocyst (e) ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268:877-881, 1992.
- 8) Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al.: A prospective study of plasma homocyst (e) ine and risk of ischemic stroke. *Stroke* 25:1924-1930, 1994.
- 9) Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al.: Homocysteine

- and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine* 159: 38-44, 1999.
- 10) Welch KMA, Tatemichi TK, Mohr JP: Migraine and stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke, pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1998 p845-867.
 - 11) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al.: The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *American Journal of Medical Genetics* 96: 762-764, 2000.
 - 12) Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al.: Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Annals of Neurology* 59: 372-375, 2006.
 - 13) de Tommaso M, Difruscolo O, Sardaro M, et al.: Influence of MTHFR genotype on contingent negative variation and MRI abnormalities in migraine. *Headache* 47: 263-265, 2007.
 - 14) Takeshima T, Takao Y, Takahashi K: Pupillary sympathetic hypofunction and asymmetry in muscle contraction headache and migraine. *Cephalalgia* 7: 257-262, 1987.
 - 15) Takeshima T, Takao Y, Urakami K, et al.: Muscle contraction headache and migraine. Platelet activation and plasma norepinephrine during the cold pressor test. *Cephalalgia* 9: 7-13, 1989.
 - 16) Takeshima T, Mishima T, Tabata M, et al.: Acrophase amplitude of ambulatory blood pressure decreases in migraineurs. *Headache* 37: 577-582, 1997.
 - 17) Tabata M, Takeshima T, Burioka N, et al.: Cosinor analysis of heart rate variability in ambulatory migraineurs. *Headache* 40: 457-463, 2000.
 - 18) Kara I, Sazci A, Ergul E, et al.: Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Research* 111: 84-90, 2003.
 - 19) Oterino A, Valle N, Bravo Y, et al.: MTHFR T677 homozygosity influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 24: 491-494, 2004.
 - 20) Lea RA, Ovcacic M, Sundholm J, et al.: The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC medicine* 2: 3, 2004.
 - 21) Oterino A, Valle N, Pascual J, et al.: Thymidylate synthase promoter tandem repeat and MTHFD1 R653Q polymorphisms modulate the risk for migraine conferred by the MTHFR T677 allele. *Brain Research* 139: 163-168, 2005.
 - 22) Todt U, Freudenberg J, Goebel I, et al.: MTHFR C677T polymorphism and migraine with aura. *Annals of Neurology* 60: 621-622, 2006.
 - 23) Kaunisto MA, Kallela M, Hamalainen E, et al.: Testing of variants of the MTHFR and ESRI genes in 1798 Finnish individuals fails to confirm the association with migraine with aura. *Cephalalgia* 26: 1462-1472, 2006.
 - 24) Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al.: Reply. *Annals of Neurology* 60: 622-623, 2006.
 - 25) Bottini F, Celle ME, Calevo MG, et al.: Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia* 26: 731-737, 2006.
 - 26) Rubino E, Ferrero M, Rainero I, et al.: Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with migraine: a meta-analysis. *Cephalalgia*, 2007.
 - 27) 安井達一, 古和久典, 楠見公義, ほか: 片頭痛患者における血漿ホモシステイン濃度の検討. *日本頭痛学会誌* 27: 21-23, 2000.
 - 28) Kowa H, Yasui K, Fusayasu E, et al.: The C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and plasma homocysteine levels in Japanese patients with migraine (abs.). *Cephalalgia* 25: 867, 2005.
 - 29) Evers S, Koch HG, Husstedt I-W. Plasma homocysteine levels in primary headache. In: Olesen J, Edvinsson L, eds. *Headache pathogenesis. Monoamines, neuropeptides, purines, and nitric oxide. Vol. Frontiers in Headache Research series*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: p215-218.
 - 30) Schlesinger I, Hering R: Homocysteine levels in migraine patients. *Cephalalgia* 17: 46, 1997.
 - 31) Hering-Hanin R, Gadoth N, Yavetz A, et al.: Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache* 41: 779-781, 2001.
 - 32) 古和久典, 足立芳樹, 土井浩二, ほか: CADASIL. *神経内科* 65: 450-459, 2006.
 - 33) Singhal S, Bevan S, Barrick T, et al.: The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain* 127: 2031-2038, 2004.
 - 34) Storer RJ, Goadsby PJ: Microiontophoretic application of serotonin (5HT) 1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain* 120 (Pt 12): 2171-2177, 1997.
 - 35) Cupini LM, Stipa E: Migraine aura status and hyperhomocysteinaemia. *Cephalalgia* 27: 847-849, 2007.
 - 36) 古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二: 片頭痛と脳梗塞～comorbidityの観点から. *内科専門医会誌* 18: 318-322, 2006.

Brief Communication

Increased Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Migraineurs

Keiko Imamura, MD, PhD; Takao Takeshima, MD, PhD; Emi Fusayasu, MD, PhD;
Kenji Nakashima, MD, PhD

Background and Objective.—Cortical spreading depression and neurogenic inflammation have been hypothesized to be key steps in the development of migraine headache. Recent studies have highlighted matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in cortical spreading depression, neurogenic inflammation, and cerebral ischemia. To seek their possible association, we investigated plasma MMP-9 levels in migraineurs during headache-free periods.

Methods.—Plasma MMP-9 levels in 84 migraine subjects and 61 controls were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In addition, 23 patients with tension type headache were included in the study as comparative subjects.

Results.—The MMP-9 levels in migraineurs (42.5 ± 4.6 ng/mL, mean \pm SE) were significantly higher than those in controls (25.4 ± 2.7 ng/mL, $P < .005$). Those levels in tension type headache subjects (24.6 ± 4.8 ng/mL) did not differ from those in controls. There was no significant difference between subjects having migraine with aura and those without aura. The MMP-9 levels did not correlate with age, duration of illness, frequency of migraine attack, duration of headache attack, or medication for headache. Mean plasma MMP-9 levels were the highest in subjects from whom blood samples were taken 2-4 days after their latest attack.

Conclusions.—The degradation of extracellular matrix showing the increase of MMP-9 in migraineurs may be associated with an abnormality in their blood vessel permeability. MMP-9 plays some role in migraine pathophysiology. Further studies of MMPs are necessary to elucidate their role.

Key words: cortical spreading depression, gelatinase, ischemia, neurogenic inflammation, migraine

Abbreviations: BBB blood-brain barrier, CSD cortical spreading depression, ECM extracellular matrix, IL-1 β interleukin-1 β , MMP matrix metalloproteinase, MMP-9 matrix metalloproteinase-9, TNF- α tumor necrosis factor- α

(*Headache* 2007;48:135-139)

INTRODUCTION

Migraine headache, a highly prevalent and disabling disease, is characterized by the peripheral and

central sensitization of pain perceptive systems. Although the pathophysiology is not fully understood, cortical spreading depression (CSD) and neurogenic inflammation have been hypothesized to be major steps in the development of migraine headache.^{1,2} Recent studies suggests possible association of migraine and ischemic brain lesions, especially posterior lobes and cerebellum.³ The matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of enzymes with more than 20 members identified to date that are all extracellular endopeptidases requiring Zn²⁺. The major

From the Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan.

Address all correspondence to Dr. Takao Takeshima, Associate Professor of Neurology, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishicho, Yonago, 683-8504, Japan.

Accepted for publication June 19, 2007.

Conflict of Interest: None.