

- ①筋内疲労（静力学的筋疲労、筋血行障害、運動不足などを含む）
 ②頸部・肩部の疾患（頸椎症、胸郭出口症候群など）
 ③関連痛（肺・胸部疾患、耳鼻科・眼科疾患など）
 ④心因性（うつ状態、自立神経障害を含む）

図3 肩こりの原因¹⁶⁾

発痛物質の一種であり、その刺激はC線維やAδ線維を介して脊髄に達し、上位中枢に痛みを伝えるとともに、α運動ニューロンとγ運動ニューロンの活動亢進をもたらす。α運動ニューロンは直接的に、γ運動ニューロンは筋紡錘、Ia線維を介してさらに筋緊張を亢進させ、この筋肉の緊張はさらに血行を不良にし、発痛物質を貯留させるといった悪循環を繰り返すと述べている。一方、横田は¹⁷⁾ヒトの肩関節の運動範囲は、あらゆる関節の中で最も広い一方、鎖骨をもたないウマやイヌの胸郭は横幅が狭いが、ヒトの胸郭は横幅が広く、前後径が短い。そのためヒトの肩関節は横に移動し、腕を360度まわすことができる。そのかわりヒトが直立すると、肩関節の関節窩がほぼ垂直になり、この関節に上肢がぶら下がっていて、肩を持ち上げる筋肉（僧帽筋、肩甲挙筋）に負担がかかるとしている。精神的な緊張が高まって肩に力が入ると、これらの筋肉が持続的に収縮する。その結果、血流障害を伴う筋収縮による発痛物質の蓄積が起ると述べている。また、頸椎の周囲には、交感神経節をはじめ、自律神経が密に分布しているうえ、緊張性頸部反射（tonic neck reflex）が反射性の頸位姿勢保持に重要な役割を果たしていることから、心の緊張が筋の緊張をもたらすことも容易に理解される。

B. 緊張型頭痛と肩こり

TTHが一次性頭痛のみならず全ての頭痛のなかで最も多いものであることは、誰もが推察していることであろう。しかし、かつてこれが筋緊張性頭痛といわれていた頃から、そして国際頭痛分類の第2版（ICHD-II）¹⁸⁾への改訂があるまで、この頭痛は社会的、精神的、口腔・歯科的な障害によるものなどを包含した、いわばなんでもありの頭痛であった。ICHD-IIに至り、余計な因子を除外し、病態生理学的見地からも、TTHの臨床的概念を明確にしたものとなった。すなわち一般臨床家が考えている肩こりと頭痛診断を全くとはいわないが別のものにしたと考えてよい。これにより国際頭痛分類第1版（ICHD-I）¹⁹⁾にある消滅したTTHの項目（図2）、すなわち、社会的、精神的、口腔・歯科的な障害などのみならず、リハビリした頸性頭痛もまた、TTHとは一線を隔された¹⁹⁾。また、ICHD-IIでは、かつての反復性緊張型頭痛（Episodic tension-type headache; ETTH）を、頭痛の頻度が月あたり1回未満（<12日/年）の稀発型（2.1 Infrequent episodic tension-type headache; IETTH）とより頻度が高く持続の長い（<15日/月）頻発型（2.2 Frequent episodic tension-type headache; FETTH）にさらに細分類し、月あたり15回以上（≥15日/月）の慢性緊張型頭痛（2.3 Chronic tension-type headache; CTTH）の三本立てとしたが、各型と肩こりの関連については明らかな検討はない。

もちろん、ストレスや精神的緊張が頭痛の促進因子であり、

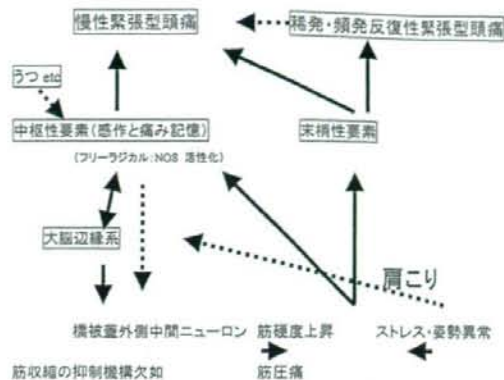


図4 緊張型頭痛の病態と主な治療の作用点

この論文の主題でもある、肩こりがTTHと密接な関連があることは、よく知られた事実であるが、じつはこの関係はTTHでも片頭痛でも同様に認められる²⁰⁾。

中枢性の要素より、筋緊張、肩こりをはじめとする末梢要素がTTHの発症メカニズムに関係があると伝統的に考えられてきた。肩こりが科学的には曖昧なものであることはすでに述べたが、TTHの末梢要素に関する科学的検討は肩こりをふくめていくつかなされてきている。SakaiらはHorikawらとともにレーザー距離センサーと荷重変換器（ロードセル）を用いた筋硬度計によりTTH患者の肩僧帽筋の筋硬度を測定し、TTH患者は反復発作性、慢性にかかわらず正常者に比べて筋硬度が高いことを報告した²¹⁾。筋硬度はTTH患者の自覚的な肩こりの度合いと相関し、治療により明らかに減弱した。また、筋硬度計とTTSによる圧痛評価によると、頭痛がある場合、筋硬度、TTS得点ともない場合に比べ有意に高く、筋の圧痛がある場合、硬度も高いことが明らかにされている。

近年の研究では筋膜由来の末梢からの求心性刺激の増大は、痛み物質の放出促進結果であり、これは末梢感覚入力興奮と感作をきたすと考えられている。Ashinaら²²⁾は単なる実験的に得られた筋、筋膜痛では、中枢へ侵害受容するグルタミン酸の放出が生じないことを示した。一方、Morkら²³⁾は僧房筋へ内因性物質を注射し、ETTH患者では正常者に比べより頭痛の強度が増すことを報告した。以上の近年の結果をまとめると、TTHでは、筋膜、とくに頭蓋周囲の筋膜の痛み感受性が増しており、そこからの末梢感覚入力への侵害受容増加が中枢の感覚過敏に関与しているといえる。この事実から鑑みると、肩こりは、TTHにおける痛み感受性、とくに初期段階のプロセスと関連しているようである（図4）。

中枢性要素はCTTHでとくに大きな役割を担っている。ETTHでは圧、電気、そして温度による痛みの感受性閾値は正常であるにもかかわらず、CTTHではそれが低下していることが報告されている²⁴⁾。頭蓋周囲にかかわらず皮膚、筋の刺激閾値上での感覚受容の増加がCTTHで認められる。痛覚過敏はその最もよい例であるが、これは中枢の知覚に対する異常な認知処理の結果である。とくに頭蓋周囲からの持続する侵害受容知覚は上部頸髄後根、三叉神経核を感作し、2

次的に脊髄より高位の知覚感作, 例えば視床や感覚野を刺激する。これにともない中枢の感覚過敏が増強されてゆくという。上部頸髄後根への侵害受容知覚の入力との関連も推測されているが肩こりは片頭痛とも関連があり, 肩こりイコールTTHという安易な臨床診断はなりたない。

おわりに

肩こりと緊張型頭痛の関係について述べたが, このまさに古くて新しい関係は, 病態生理やQOLの面から再び注目され, さらなる解明の余地が残されている。

文 献

- 1) 平林 冽: 肩こり・腰痛の臨床—これだけは知っておきたい運動疾患 総論. *Modern Physician* 26:185—188, 2006.
- 2) 松崎雅彦, 内尾祐司: 特集: 肩こり・後頸部痛の診療 肩こりの診断. *MB Orthop* 19:7—14, 2006.
- 3) 平田幸一: 緊張型頭痛. *日本頭痛学会誌* 32:13—17, 2005.
- 4) 平田幸一, 穂積昭則, 竹川英宏, ほか: 片頭痛の診断. *脳* 218:424—429, 2005.
- 5) 伊藤達雄: 肩こり診断のポイント. *クリニシャン* 44:495—498, 1997.
- 6) 平林 冽: 肩こりの臨床を見直す. *クリニシャン* 44:477—482, 1997.
- 7) 河合伸也: 肩こりの治療のポイント—肩こりの治療指針—. *クリニシャン* 44:499—504, 1997.
- 8) 岩田 誠: 神経内科の文学散歩. 夏目漱石の「門」—肩凝り—. *Brain Medical* 18:295—298, 2006.
- 9) Cloward RB: Cervical discography. A contribution to the etiology and mechanism of neck, shoulder and arm pain. *Ann Drug* 150:1052—1064, 1959.
- 10) Principles of Neurology (6th Ed): Adams RD, Victor M, Ropper A, editors. McGraw Hill, New York, 1997.
- 11) Headache Classification Committee of the International headache Society: The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 24 (suppl 1): 1—160, 2004.
- 12) 国際頭痛分類第2版日本語版. 頭痛学会誌特集号 31: 1—188, 2004.
- 13) 三笠元彦: 肩こりについて. その名称の由来と文献的考察. *SEIKEIGEKA KANGO* 6:863—864, 2001.
- 14) 瀬川昌吾: 痙攣—特殊頭痛. *日外医事新報* 381:1—22, 1896.
- 15) Headache Classification Committee of the International headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (suppl 7): 1—96, 1988.
- 16) 頭痛大学 HP: <http://homepage2.nifty.com/uoh/>.
- 17) 横田敏勝: 頭痛, 漱石の疼痛. カントの激痛—「頭痛・肩凝り・歯痛」列伝. 講談社, 東京, 2000.
- 18) 平田幸一, 伊澤直樹, 江幡敦子: Cervicogenic headache の概念とメカニズム. *脊椎脊髄ジャーナル* 17:778—783, 2004.
- 19) Sakai F, Ebihara S, Akiyama M, et al.: Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. *Brain* 118:523—531, 1995.
- 20) Horikawa M, Ebihara S, Sakai F, et al.: Non-invasive measurement method for hardness in muscular tissues. *Medical & Biological Engineering & Computing* 31: 623—627, 1993.
- 21) 北川泰久: 緊張型頭痛の病態. 診断と治療 86:837—844, 1998.
- 22) Ashina M, et al.: No release of interstitial glutamate in experimental human model of muscle pain. *Eur J Pain* 9: 337—343, 2004.
- 23) Mork H, Ashina M, Bendtsen L, et al.: Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia* 24: 466—475, 2004.
- 24) Bendtsen L, Treede RD: Sensitization of myofascial pain pathways in tension-type headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, et al, editors. *The Headaches*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, p635—639.

慢性連日性頭痛：特に薬物乱用頭痛について

平田 幸一

相場 彩子 星山 栄成

獨協医科大学内科学(神経)講座

要 旨

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

(ペインクリニック 29: 1353-1361, 2008)

キーワード: 変容性頭痛, 混合型頭痛, 身体表現性障害

はじめに

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

〈Review〉

Chronic daily headache and medication-overuse headache

Koichi Hirata, et al

Department of Neurology, Dokkyo Medical University

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

表1 慢性連日性頭痛 CDH の分類 (文献9より引用)

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

1. CDH の概念

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

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

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

2. MOH の概念

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

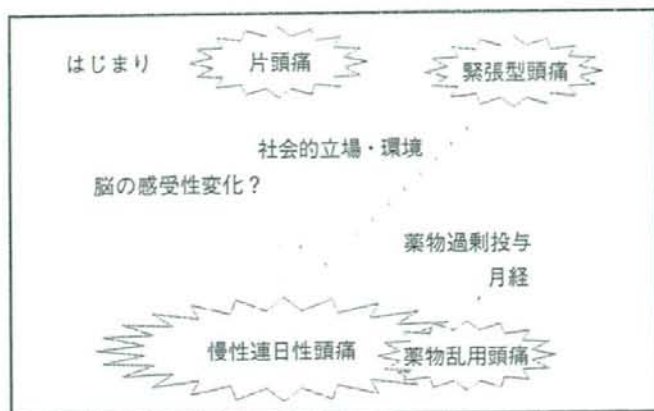


図1 慢性連日性頭痛の成り立ち

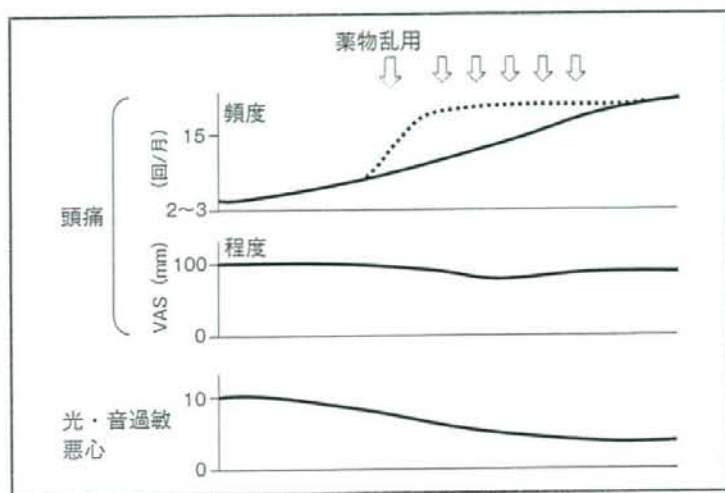


図2

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

3. CDH 発症の病態生理と MOH の関連

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. CDHの分類と診断

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3) New daily persistent headache

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

4) Hemicrania continua

1984年、Sjaastadらにより提唱された稀な持続性片側性頭痛である。痛みが片側に限局し、その強さの変動が著明で、流涙、結膜充血、鼻閉など群発頭痛にも似た特徴的な所見を有する²⁾。インドメタシンが有効²⁵⁾などの特異性があるため、独立した頭痛疾患である可能性も残るがnew daily persistent headacheと同様、報告が少なく不明な点が多い。

5. 治療

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

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

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

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

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

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

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

ただ、CDH治療方針として銘記すべき重要なことの一つは、基本的に頭痛の完全消失はないので、薬物制限や中止で完全に頭痛が取れることはないとの認識が必要であろう。薬物乱用の原因となった頭痛の予防、患者教育も必要である。薬物を中止することができれば、1週間くらいで頭痛が消失あるいは著明に軽快することが知られている。このような例での入院治療については、賛否両論があるが²⁸⁾、精神的、社会的見地から、断薬が困難なことも多く、必要なら入院して薬を断つことが必要である³⁹⁾。また、断薬の困難さに加え、CDHのうち1/4が薬物を中止しただけでは効果がないとの報告もあり³⁰⁾、この際の補助薬としては、抗うつ薬、抗てんかん薬、ステロイド薬、トリプタン系薬物などが推奨されている。また、片頭痛の予防的治療薬として塩酸ロメリジン、β遮断薬やSSRIの内服もよいとされているが³¹⁾、これらの中で批判に耐えうる厳密な検討がされているのは三環系抗うつ薬のアミトリプテンだけとされている³²⁾。さらに、先に述べた共存症の発見、戦略性を持った同時治療は、今後、重視されるべきであろう。

おわりに

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

文献

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

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

※ ※ ※

わかってきた頭痛の発症メカニズム

頭痛と神経伝達物質

Neurotransmitters related to migraine headache

特集

清水 利彦 鈴木 則宏*

SHIMIZU Toshihiko SUZUKI Norihiro

頭痛診療の実際

Key words 片頭痛 神経伝達物質 セロトニン 一酸化窒素(NO) アミノ酸

頭痛，なかでも片頭痛に関連する神経伝達物質として，カテコールアミンやセロトニンなどのモノアミン作動系の神経伝達物質，substance P(SP)やcalcitonin gene-related peptide(CGRP)などの神経ペプチドおよび興奮性アミノ酸や抑制性アミノ酸など，神経の興奮性に関連する物質があげられている。これらの物質は片頭痛発作発生の機序として考えられている血管説，神経説および三叉神経血管説との関連がいわれているもので，それぞれの物質についてさまざまな角度から多くの検討が行われている。血管説(vascular theory)は，片頭痛発作の原因を頭蓋血管の反応性の異常によるものとする観点から，血管作動性を有する神経伝達物質であるカテコールアミンやセロトニンさらに神経ペプチドなどの関連が考えられている¹⁾。拡延性抑制(spreading depression)のような大脳皮質の神経細胞の過剰興奮が始めに生ずるとする神経説では，アミノ酸の関与が注目されている²⁾³⁾。三叉神経血管説(trigeminovascular theory)は三叉神経が支配する脳血管周囲や硬膜血管周囲の神経原性炎症が片頭痛発作に関与すると説明するものである。脳底部の主幹動脈から大脳皮質表面の軟膜動脈および硬膜血管には，三叉神経節由来の無髄神経線維が分布し頭蓋内の痛覚を中枢へ伝える働きをしている。三叉神経節を実験的に刺激すると，図1に示すように血管拡張と硬膜に神経原性炎症(neurogenic inflammation)が生じることから，三叉神経血管説(trigeminovascular theory)では，片頭痛においてもこれと同様の病態が発生し，頭痛を引き起こしている可能性が考えられている⁴⁾。

三叉神経血管説では，何らかの刺激が硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用すると，神経終末から substance P, calcitonin gene-related peptide(CGRP)，ニューロキニン A などの神経伝達物質であり，かつ血管作動性物質の神経ペプチドが放出され，硬膜周辺で肥満細胞の脱顆粒や血管透過性の亢進，血漿蛋白の流出，血管拡張などの神経原性炎症が惹起され疼痛をき

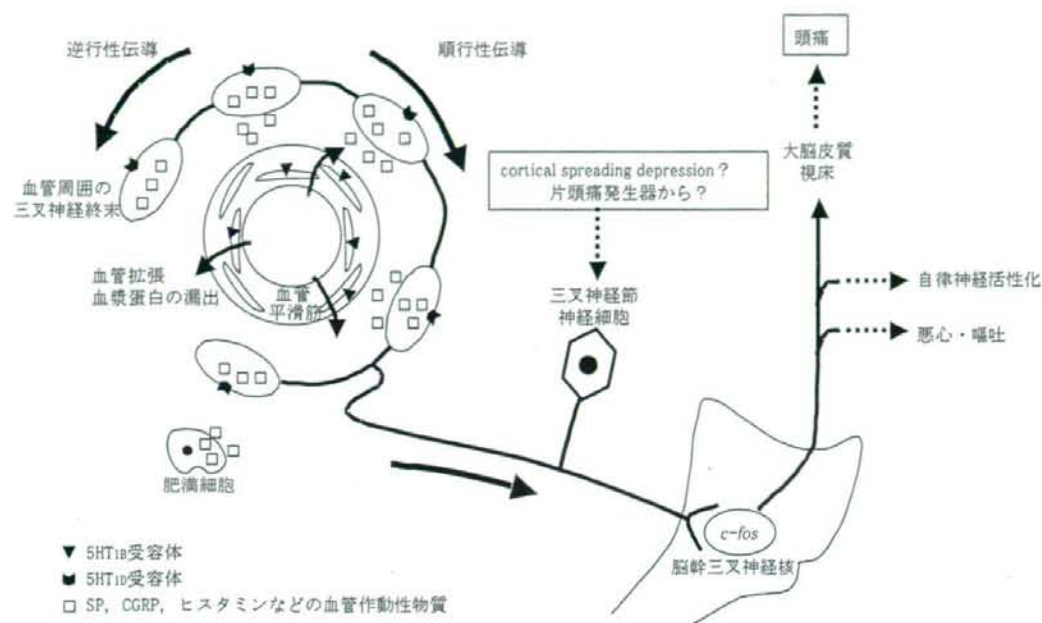


図1 三叉神経血管説

硬膜血管周囲の三叉神経の軸索に何らかの刺激(cortical spreading depressionを介するものや、片頭痛発生源からの信号などの可能性があるが現在詳細は不明)が加わり、SPやCGRPなどが遊離され、血管拡張、血管蛋白質の漏出および肥満細胞からのヒスタミンの遊離などにより神経原性炎症が生じる。三叉神経終末の刺激が順行性に伝えられると三叉神経核に至り、同部位での*c-fos*の産生を促す。さらに視床を経由し大脳に至り痛みとして自覚される。トリプタン系薬剤は、頭蓋内血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体を介し血管収縮作用を示し、三叉神経終末に存在するセロトニン受容体の中の5-HT_{1D}受容体により神経ペプチド放出を抑制し、神経原性炎症を抑制し、頭痛発作改善に効果を示すと考えられている。(文献4を一部改変)

たずと考えている。その後、三叉神経では順行性および逆行性の伝導が起こり、順行性の伝導は脊髄の三叉神経脊髄路核に至り悪心、嘔吐、自律神経の活性化などを引き起こすとともに、逆行性の伝導により substance P の遊離などが促進され炎症を助長し、疼痛が増強していくと考えられている。本稿では、これら片頭痛の病態生理に関連した神経伝達物質について中心に概説する。

ノルアドレナリン(noradrenaline)

ノルアドレナリンは、3,4-dihydroxylated benzene ring であるカテコール基をもち、ドパミンやアドレナリンと同様に生体アミンに分類される。必須アミノ酸であるチロシンから5つの酵素を含む共通の経路を経て、チロシン→ドーパ→ドパミン→ノルアドレナリン→アドレナリンの順に合成される⁵⁾。

中枢神経では大部分が青斑核に存在し、脳の広

い領域に至り、睡眠と覚醒サイクルの調節、脊髄への連絡路を介した運動調節、視床下部への連絡を介したホルモン分泌調節、大脳辺縁系の連絡による感情・行動への影響、および脳血管に線維を送り脳血流調節に関与していると考えられている⁵⁾。

また、末梢では交感神経節後線維の神経伝達物質として、自律神経の調節に関与している。交感神経系の神経伝達物質であるノルアドレナリンは、血管収縮作用を有し、上頸神経節を起源とする脳血管支配神経線維中にも存在することが知られて

いる。片頭痛患者では、発作間欠期においてノルアドレナリンの血中濃度が低値を示すことから、交感神経系の機能低下および denervation hypersensitivity が存在し、これに伴い血管反応性の異常が生じ、片頭痛発作の一部に関与している可能性も考えられている⁶⁾。

セロトニン (serotonin)

セロトニンは動植物に広く分布する生理活性アミンで、血清中にある血管収縮物質として発見されたため "serotonin" と命名された。その後、化学構造がインドール基を有する 1-(β-アミノエチル)-5-ヒドロキシインドールと同定されると、5-ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) とも呼ばれ、現在でもセロトニンまたは 5-HT と 2 つの名前で呼ばれている⁵⁾⁷⁾。セロトニンはアミノ酸であるトリプトファン (tryptophan) から、5-ヒドロキシトリプトファン (5-hydroxytryptophan) を経て合成される。

セロトニン作動性ニューロンは、脳内では縫線核を中心に存在し、睡眠、感情や行動の調節に関与している。また、延髄大縫線核等より脊髄に投射する脊髄下行路は、脊髄後角に終わる痛覚一次線維の神経伝達を抑制し、痛みを減弱させる。なお縫線核には、中脳水道中心灰白質からの連絡線維によりコントロールされることから、下行性痛覚抑制経路として注目されている。

しかし、片頭痛とセロトニンとの関係はむしろセロトニンの末梢血管に対する作用から始まっている。1961年に Sicuteri らが片頭痛患者の尿中セロトニンの代謝産物である 5-HIAA が健康人より高いことを発見し、セロトニンが片頭痛の病態に関与している可能性を提唱した⁸⁾。以後もセロトニンが片頭痛発生との関連を示す報告が示され、片頭痛発作治療薬としてセロトニンを使用することが考えられたが、副作用のため脳血管に選択的に作用するセロトニン作動薬の開発が必要とされた⁹⁾。

その後の検討で、セロトニンには 5HT₁ から 5HT₇ までの 7 種類の受容体が存在し、脳血管の収縮は主に 5HT₁ 受容体を介することが明らかにされ、5HT₁ 受容体の作動薬であるスマトリプタンが開発された¹⁰⁾。さらにその後の研究で、5HT₁ 受容体は 5HT_{1A} ~ 5HT_{1F} までのサブタイプを有し、スマトリプタンが 5HT_{1B} および 5HT_{1D} 受容体のアゴニストであることが明らかにされるとともに、多くのトリプタン系薬剤が開発されるに至った。現在トリプタン系薬剤は頭蓋内血管平滑筋に存在する 5-HT_{1B} 受容体を介し血管収縮作用を示すとともに、三叉神経終末に存在する 5-HT_{1D} 受容体に作用し、神経ペプチドの放出を抑制することで効果を示すと考えられている¹¹⁾。

Substance P (SP)

SP は CGRP と同様におもに感覚、とくに痛覚の伝達に関与しているがその他、血管透過性の亢進や肥満細胞からの脱顆粒、白血球の活性化、内皮依存性の血管拡張作用を有するため炎症に寄与するメディエーターの 1 つとして神経原性炎症 (neurogenic inflammation) に関わっていることも明らかにされている¹²⁾。三叉神経節由来の SP を含有する無髄 C 線維が脳硬膜に分布し神経原性炎症に関与していることから、片頭痛においても注目されるようになった⁴⁾。

SP は 11 個のアミノ酸からなるポリペプチドで、1931年、von Euler および Gaddum らにより哺乳類の脳および腸管に存在することが見い出され、その後 neurokinin A や neurokinin B と同様に、ペプチドの C 末端部に共通構造 (Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂) を持ち tachykinin family に属することが明らかにされた。またこれらの tachykinin は、neurokinin 受容体を介し機能することが知られ、さらに neurokinin 受容体は NK₁、NK₂、NK₃ の 3 つのサブタイプに分類され、NK₁ 受容体は substance P に、NK₂ 受容体は neurokinin A に、NK₃ 受容体は neurokinin B にそれぞれ

れ高い親和性を持っている¹²⁾。



Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

CGRP はアミノ酸37個よりなるペプチドで、SP と同様に三叉神経節や後根神経節での存在が認められている。血管に対し内皮非依存性の血管拡張を示し、その程度はSP による血管拡張より強く、この傾向は脳血管においても同様であることが知られている。脳血管外膜には、三叉神経節をおもな起源とする CGRP および SP を含有する神経線維が分布している¹³⁾¹⁴⁾。ラットにおいて、脳血管に至る三叉神経の第一枝の分枝である鼻毛様体神経を電気刺激すると、脳血管拡張および脳血流増加が生じ、これらの反応には脳血管を支配する神経線維に含まれている CGRP および SP が関与すると考えられている¹⁴⁾¹⁵⁾。また一側の三叉神経節刺激により、外頸静脈中の CGRP 濃度の上昇が報告されている¹⁶⁾。

Goadsby らは、片頭痛患者および群発頭痛患者において発作期に頸静脈血中の CGRP 濃度が上昇することを報告し¹⁷⁾、さらに群発頭痛患者では酸素またはスマトリプタン投与で CGRP 濃度が正常のレベルに戻ることを報告している¹⁸⁾。また片頭痛発作間欠期では、SP と同様に健常者と比較し低値を示すことが報告されており¹⁹⁾、SP および CGRP 受容体に denervation hypersensitivity が生じている可能性も考えられている。



一酸化窒素(nitric oxide ; NO)

一酸化窒素(nitric oxide ; NO) は、血管内皮細胞由来の血管弛緩物質(内皮由来弛緩因子 ; endothelium derived relaxing factor ; EDRF) の一つであるが、その後の研究で神経伝達物質としての性質を有することも明らかにされた。NO は、L-arginine を基質として NO 合成酵素(nitric oxide synthase ; NOS)により生合成される²⁾。

神経系での局在は、神経型 cNOS (neural constitutive NOS ; ncNOS) の抗体を用いた免疫組織化学で検討されて、中枢神経系および自律神経系での存在が認められている²⁰⁾。NO は、シナプスの可塑性、グルタミン酸受容体の活性化機構の調節、神経細胞死と神経細胞保護、血管拡張作用などに関与していると考えられている。さらに、ncNOS のほかに血管内皮細胞に主に見られる血管内皮型 cNOS (endothelial constitutive NOS ; ecNOS) と、平滑筋やマクロファージなどに認められる誘導型 NOS (inducible NOS ; iNOS) の2種類のアイソフォームがあり、神経細胞のみならず多くの組織で産生されるため、神経伝達物質としての性質のみならず、生命現象を修飾する細胞間メッセンジャーとして広く機能していると考えられている²⁰⁾。

NO donor の一つである glyceryl trinitrate (GTN) を健常者に投与すると、すぐに軽度から中等度の片頭痛様の頭痛発作が誘発される²¹⁾。さらにこの頭痛発作は、光過敏や音過敏などを欠いているがスマトリプタンで改善することから、GTN は片頭痛に類似した病態を誘発している可能性が推察されている²²⁾。GTN は体内で速やかに代謝されるため、正常人では頭痛は短時間で消失するが、片頭痛患者では長時間にわたり強い頭痛が継続することから、片頭痛患者では NO に対する感受性亢進の存在も推測されている。NO がこのような片頭痛様の頭痛発作を誘発させる原因として直接的な血管拡張作用の他に、NO の三叉神経終末からの CGRP 放出促進作用があげられている。このことは、動物実験において三叉神経の切断や CGRP 受容体アンタゴニスト投与により、NO の血管拡張作用が減弱する結果からも矛盾しないと考えられている²³⁾。このほか、三叉神経脊髄路核での *c-fos* の上昇や、髄膜でのインターロイキン1βや6の上昇が報告されており²⁴⁾²⁵⁾、血管の他に痛覚伝導路など、神経系のさまざまな部位に作用していると考えられている。

アミノ酸

グルタミン酸、GABAなどはアミノ酸に属する神経伝達物質である。グルタミン酸(glutamate)は、クエン酸回路の一員である2-オキソグルタル酸が、グルタミン酸トランスフェラーゼの作用により他のアミノ酸からアミノ基の転移を受けることで合成される。グルタミン酸は、興奮性神経伝達物質としての機能のほかに内因性興奮毒としての性質を持っている。中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質として広く分布し、記憶・学習などの脳高次機能に重要な役割を果たしている。しかし、その機能的な重要性の反面、過剰なグルタミン酸は神経細胞障害作用を持ち、さまざまな神経疾患に伴う神経細胞死などの原因と考えられている。なおグルタミン酸には、イオン透過型および代謝調節型の2種類の受容体があり、さらにこれらの受容体に対し多くのサブタイプが存在することは、グルタミン酸の持つ機能の多様性を裏付けるものである⁵⁾。

γ -Aminobutyric acid (GABA)は、神経細胞に対し抑制性の機能を有する神経伝達物質である。GABAは大脳皮質や小脳のPurkinje cellなどのほかに、脊髄後角や三叉神経脊髄路核のlamina IやII層など多くの部位に分布している⁵⁾。

片頭痛と神経伝達物質作用をもつアミノ酸については neuronal theory に基づき髄液や血中濃度の測定が行われ、健常者と異なる傾向を示すことが報告されている^{26)~28)}。さらに抗てんかん薬などが効果を示す点からも、片頭痛との関連が示唆されている。GABA類似の作用を示すバルプロ酸が、片頭痛発作の予防効果を示すことは以前から知られているが、このほかトピラメートや最近本邦で使用可能となったガバベンチン(ガバベン®)も片頭痛発作に対する予防効果を有している。トピラメートは神経終末にあるGABA_A receptor に作用し、神経細胞の抑制機能を増強す

るとともにグルタミン酸のAMPA/kainate受容体に働き興奮機能を抑制することから、これらアミノ酸と片頭痛の関係が示唆されている。ガバベンチンは神経終末の電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha^3\delta$ サブユニットに結合し、Ca²⁺の流入を抑制しグルタミン酸の遊離抑制やGABAトランスポーターの活性化により、興奮性アミノ酸抑制と抑制性アミノ酸の増強作用を示すと考えられている²⁹⁾。

さらにGABAは、中枢神経のほかに三叉神経節や硬膜など末梢の侵害受容神経内での存在も報告されている³⁰⁾。さらに、三叉神経を刺激により生じる神経原性炎症がGABA_A receptorのアンタゴニスト投与で抑制されることから、脳硬膜でのGABA_A receptorが存在し、片頭痛治療におけるGABA作動薬の新たな作用部位となる可能性も考えられている³¹⁾。

おわりに

これまで述べてきた、神経伝達物質と片頭痛の病態との関連について図2に記す。ノルアドレナリン、セロトニン、SP、CGRPなどは血管反応性に関与する点では、血管説や三叉神経血管説などとの関連が考えられる。また、セロトニン中枢神経系の下行性痛覚抑制経路に含有され、痛覚の抑制にも関与している。NOは直接的な血管拡張作用の他に、CGRPなどの神経伝達物質の放出を促し、間接的にも血管を拡張させる可能性が考えられる。アミノ酸は、中枢神経内において神経細胞の興奮性を調節している点で神経説と関連しているが、GABAは三叉神経脊髄路核や末梢の三叉神経に働き痛覚を抑制している可能性が考えられる。

このように、さまざまな神経伝達物質がお互いに関連し、片頭痛の病態を形成している可能性があり、今後は一つ一つの役割の解明がより治療薬の開発に結びついていくと考えられる。

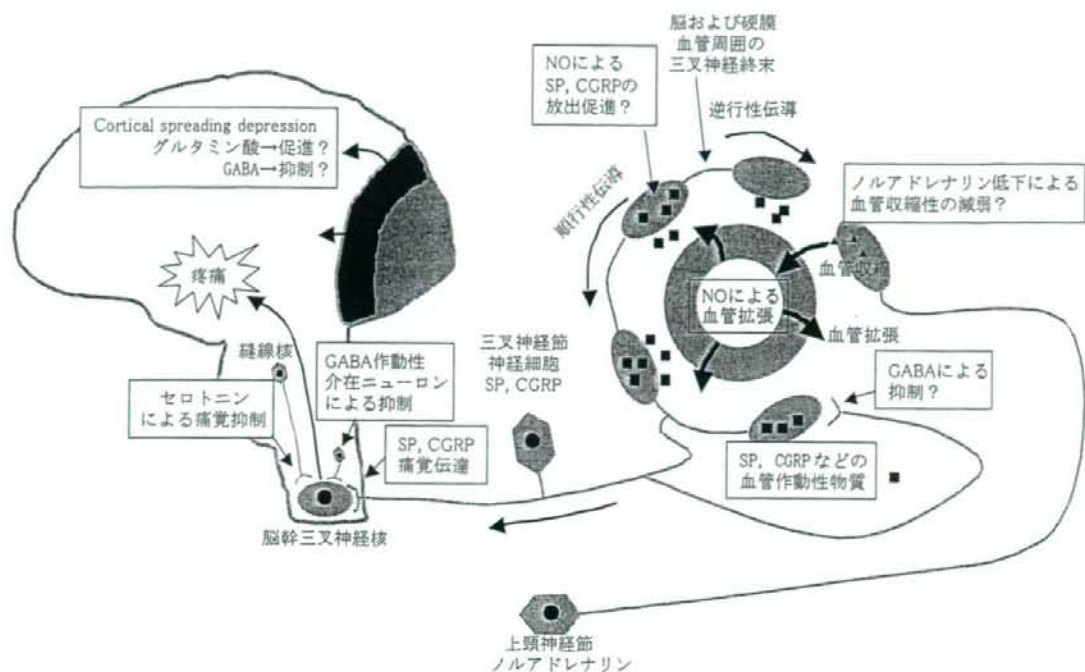


図2 片頭痛の病態と神経伝達物質との関係

ノルアドレナリン、セロトニン、SP、CGRP および NO などは血管反応性に関与する。このほかセロトニンは中枢神経内の下行性痛覚抑制経路で痛覚の抑制、SP、CGRP などは侵害刺激の伝達、NO は CGRP などの放出作用なども有している。アミノ酸は中枢神経内において神経細胞の興奮性を調節しているほか、GABA は三叉神経脊髄路核や三叉神経節、硬膜において痛覚抑制などに関与している可能性がある。

文 献

- Graham JR, Wolff HG : Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry 39:737-763, 1938.
- Leão AAP : Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 78 : 359-390, 1944.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al : Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. Ann Neurol 28 : 791-798, 1990.
- Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 16 : 157-168, 1984.
- 清水利彦, 鈴木則宏 : 「神経伝達物質」. 山浦 晶, 河瀬 斌(編). 脳神経外科学大系 1 神経科学. 東京, 中山書店, 83-98, 2006.
- Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, et al : Noradrenergic nervous activity in migraine. Arch Neurol 41 : 951-955, 1984.
- Barnes NM, Sharp T : A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 38 : 1083-152, 1999.
- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B : Biochemical investigations in headache : increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy appl Immunol 19 : 55-58, 1961.
- Curran DA, Hinterberger H, Lance JW : Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain 88 : 997-1010, 1965.
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al : GR43175, a selective agonist for the 5-HT₁-like receptor in dog isolated saphenous vein. Br J Pharmacol 94 : 1123-1132, 1988.
- 清水利彦, 鈴木則宏 : トリプタンの使用法. カレントセラピー 22 : 1006-1013, 2004.
- Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, et al : The Tachykinin Peptide Family. Pharmacol Rev 54 : 285-322, 2002.
- Suzuki N, Hardebo JE, Owman Ch : Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing subst-

- ance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience* 31 : 427-438, 1989.
- 14) 鈴木則宏 : 脳血管の神経支配. *脳神経* 45 : 6-19, 1993.
 - 15) Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, et al : Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of trigeminal cerebrovascular nerve fibres in the rat. *Acta Physiol Scand* 138 : 307-316, 1990.
 - 16) 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* 23 : 193-196, 1988.
 - 17) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R : Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 28 : 183-187, 1990.
 - 18) Goadsby PJ, Edvinsson L : Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 117 : 427-434, 1994.
 - 19) 清水利彦, 福内靖男, 荒木信夫ほか : 前兆を伴う片頭痛患者 (migraine with aura) の発作間欠期における血管作動物質の検討. *自律神経* 30 : 385-389, 1993.
 - 20) 清水利彦, 鈴木則宏 : 中枢神経と一酸化窒素. *日本集中治療医学会雑誌* 3 : 69-82, 1996.
 - 21) Olesen J, LL Thomsen, et al : Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trends Pharmacol Sci* 15 : 149-153, 1994.
 - 22) Iversen HK, J Olesen : Headache induced by a nitric oxide donor (nitroglycerin) responds to sumatriptan. A human model for development of migraine drugs. *Cephalalgia* 16 : 412-418, 1996.
 - 23) Wei EP, MA Moskowitz, et al : Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside-induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ Res* 70 : 1313-1319, 1992.
 - 24) Pardutz A, I Krizbai, et al : Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroreport* 11 : 3071-3075, 2000.
 - 25) Reuter U, H Bolay, et al : Delayed inflammation in rat meninges : implications for migraine pathophysiology. *Brain* 124 (Pt 12) : 2490-2502, 2001.
 - 26) Welch KMA, Chabi EVA, Bartosh K, et al : Cerebrospinal fluid γ aminobutyric acid levels in migraine. *Br Med J* 3 : 516-517, 1975.
 - 27) Ferrari MD, Odink J, Bos KD, et al : Neuroexcitatory plasma amino acids are elevated in migraine. *Neurology* 40 : 1582-1586, 1990.
 - 28) Alam Z, Coombes N, Waring RH, et al : Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *J Neurol Sci* 156 : 102-106, 1998.
 - 29) Silberstein SD, Tfelt-Hansen P : Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In : J Olesen, PJ Goadsby, NM Ramadan, P Tfelt-Hansen, KMA Welch (Ed.), *The Headache* (3rd Edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp545-551, 2006.
 - 30) 清水利彦, 鳥海春樹, 鈴木則宏 : ラット脳硬膜における GABA 陽性神経の分布と起源について. *日本頭痛学会誌* 33 : 60, 2006.
 - 31) Lee WS, Limmroth V, Ayata C, et al : Peripheral GABAA receptor-mediated effects of sodium valproate on dural plasma protein extravasation to substance P and trigeminal stimulation. *Br J Pharmacol* 116 : 1661-1667, 1995.

Altered levels of serotonin in lymphoblasts derived from migraine patients

Eiichiro Nagata^{a,*}, Junichi Hamada^b, Toshihiko Shimizu^c, Mamoru Shibata^d,
Shigeaki Suzuki^c, Takashi Osada^c, Rie Takaoka^c, Masahiro Kuwana^e, Norihiro Suzuki^c

^a Department of Neurology, Saitama City Hospital, 2560 Mimuro, Midori-ku, Saitama City 336-8522, Japan

^b Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

^c Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

^d Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Japan

^e Institute for Advanced Medical Research, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Japan

Received 16 July 2006; received in revised form 16 September 2006; accepted 11 October 2006

Available online 27 November 2006

Abstract

We previously reported that dysfunctions in the autonomic nervous systems of patients with migraines occur not only in the brain, but throughout the whole body. Serotonin and neuropeptides are also known to have important roles in the pathophysiology of migraine. With this background in mind, we analyzed human lymphoblast cell lines from migraine with aura (MwA) patients to investigate the pathophysiology of migraine. The characteristics of these lymphoblasts and the involvement of the lymphoblasts in serotonin metabolism were examined. The lymphoblasts expressed serotonin receptors as well as some enzymes related to serotonin metabolism. The serotonin level in the MwA lymphoblasts was higher than that in the control cells. However, serotonin uptake into the lymphoblasts in MwA patients was similar to that in the control subjects. These findings suggest that lymphoblasts in MwA patients have altered levels of serotonin metabolism. Moreover, we propose that this lymphoblast cell system could serve as a novel modality for migraine research.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd and the Japan Neuroscience Society. All rights reserved.

Keywords: Migraine with aura; Serotonin; Human lymphoblast; A novel modality for migraine research; Aromatic L-amino acid decarboxylase; Tryptophan hydroxylase

1. Introduction

Migraine is a common, chronic, incapacitating neurovascular disorder that is characterized by attacks of severe headaches, autonomic nervous system dysfunction, and, in some patients, an aura accompanied by neurologic symptoms (Goasby, 2000; Edvinsson, 2001; Goadsby, 2003; Edvinsson and Uddman, 2005).

One hypothesis explaining the pathophysiology of migraine is that the aberrant activation of the trigeminovascular system might trigger a migraine attack and be provoked by cortical spreading depression, the latter of which is a self-propagating depolarization associated with depressed neuronal bioelectrical activity that sometimes occurs during migraine attacks,

especially in migraines with aura (Bolay et al., 2002; Gursoy-Ozdemir et al., 2004). Moreover, the meninges are densely innervated by small-caliber trigeminal axons, some of which bifurcate in proximity to small blood vessels branching from middle meningeal arteries (Silberstein, 2004). However, research on the pathophysiology of migraine is difficult to perform, mainly because of the lack of an appropriate animal model for migraine.

Recently, selective serotonin (5-HT) receptor agonists that constrict dilated vessels have been used to relieve headaches (Nilsson et al., 1999; Raymond et al., 2001). This treatment strategy led to the development of triptans, which are 5-HT 1B/D receptor agonists. These drugs dramatically attenuate migraine headaches (Mathew and Loder, 2005; Taylor, 2005), suggesting that 5-HT plays an important role in the pathophysiology of migraine (Ferrari et al., 1989; Ferrari and Saxena, 1993).

We have developed a novel modality for migraine research utilizing lymphoblasts from migraine patients. Using this

* Corresponding author. Tel.: +81 48 873 4111; fax: +81 48 873 5451.

E-mail address: e-nagata@umin.ac.jp (E. Nagata).

model, we investigated 5-HT metabolism in migraine patients by examining the expression levels of various molecules in these lymphoblasts.

2. Materials and methods

Data were collected from five patients who visited the Neurology Outpatient Clinic complaining of symptoms consistent with migraine with aura (MwA). All of the patients were carefully interviewed and examined by two different neurologists to confirm the MwA diagnosis. The new IHC criteria (IChD-II) were utilized in this study (HCSHS, 2004). At this time, we just investigated MwA patients because it is easier to diagnose MwA which has distinctive visual aura than migraine without aura patients. None of the patients presented evidence of any other neurologic disease; the presence of tension-type headaches, in particular, was excluded. Each patient had been free of migraine attacks and had taken no medicine for at least 7 days prior to blood sampling. The main clinical data concerning the patients' group are summarized in Table 1.

The University Ethics Committee reviewed the study's protocol, and the patients gave their informed consent after receiving an explanation of the procedure. Lymphoblasts were obtained from the peripheral blood of five MwA patients (one man, four women; mean \pm S.D. age, 29 \pm 7 years) and seven volunteers (all women; mean age, 27 \pm 2 years; control group) using Lymphoprep (Nycomed Pharma, Oslo, Norway). The lymphoblasts were infected by Epstein-Barr viruses and then, Epstein-Barr virus-immortalized lymphoblast cell lines were established. The duration of freezing was the same for the cells from each group. Both the control and migraine cells were thawed at the same time (within 4 weeks of use in the experiments) and maintained under exactly the same conditions in RPMI 1640 medium plus 10% fetal bovine serum. No differences in adventitious factors, dietary treatments or drug treatments were likely to impact our experimental results.

2.1. Western blot analysis

Lymphoblasts were collected and centrifuged at 3000 rpm for 10 min at 4 °C and washed twice with PBS. The cells were then sonicated with a homogenizing buffer (10 mM Tris-HCl [pH 9.5], 5 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM DTT). Protein concentrations were determined using a Protein Assay Kit (Bio-Rad Laboratories, CA, USA) utilizing bovine serum albumin as a standard. The samples were then separated using 4–12% gradient gel electrophoresis. After electrophoretic transfer to Immobilon-P (polyvinylidene fluoride [PVDF], Millipore, MA, USA), the membranes were blocked with 4% skim milk in PBS. The membranes were then washed and incubated with the primary antibodies at 4 °C overnight. After incubation with the primary antibodies, the membranes were washed with PBS-T (0.1% Tween 20) and incubated with appropriate horseradish peroxidase-labeled secondary antibodies (Vector Laboratories, CA, USA) for 2 h at room temperature. Then, an enhanced chemiluminescence system was performed using an ECL Western blotting system (Amersham-Pharmacia, NJ, USA). In the present study, we used antibodies against 5-HT_{1B} receptor (Imgenex, CA, USA), aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) (a generous gift from Dr. Ichinose, Tokyo Institute of Technology), tryptophan hydroxylase (TH), and serotonin transporter (SERT) (Oncogene Research

Products, MA, USA). Equal amounts of proteins were confirmed with β -actin (Sigma-Aldrich, MO, USA) and α -tubulin (Sigma-Aldrich).

2.2. RT-PCR

Total RNA was extracted from the lymphoblasts using Trizol (Invitrogen, CA, USA). We then performed reverse transcription of the RNA samples using random hexamers and amplified the resulting cDNAs using the following primers: AADC (non-neuronal type), 5'-GCG GAT CCT CAA TGC CTT CCA TGT AGT T-3' for the antisense primer, 5'-AAG GAA TTC GAA TTT CCA GCA T-3' for the sense primer; AADC (neuronal type), 5'-GCG GAT CCT CAA TGC CTT CCA TGT AGT T-3' for the antisense primer, 5'-AAG GAA TTC GAA TTT CCA GCA T-3' for the sense primer. The amplification conditions were as follows: 30 cycles of denaturation at 94 °C for 30 s, annealing at 55 °C for 30 s, and extension at 72 °C for 1 min. The amplified DNA fragments were electrophoresed on a 1% agarose gel.

2.3. Measurement of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and 5-HT in lymphoblasts

After centrifugation at 3000 rpm for 10 min at 4 °C, the pellets were collected and washed twice with PBS. The supernatants were removed, and perchloric acid was added to the pellets. We measured and evaluated the 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and 5-HT levels in the two groups of the MwA and control lymphoblasts using an HPLC apparatus (HTEC-500, Eicom, Japan). The samples were injected (20 μ l) into the HPLC apparatus. The flow rate was 0.3 ml/min and the electro detection was performed at 0.65 V. The composition of the mobile phase contains 50 mM citric acid, 10 mM sodium citrate, 0.5 mM octyl sulfate, 13.4 μ M EDTA-2Na, 15% methanol.

The statistical analyses were performed using Mann-Whitney *U*-test.

2.4. 5-HT uptake assay

5-HT uptake assays were performed using bottle-type 250-ml flasks. Cells were incubated in a total volume of 100 ml of RPMI 1640 in the presence of 1 nM [³H] 5-HT for 1 h at 37 °C. Afterwards, the cells were centrifuged and washed five times with PBS. Then, the cells were collected, and ACS-II (Amersham-Pharmacia, NJ, USA) was added. Afterwards, the [³H] levels were counted using a liquid scintillation counter (TR1-CARB 3100TR, Packard, USA). The statistical analyses were performed using Mann-Whitney *U*-test.

3. Results

3.1. Serotonin receptors and serotonin-related enzymes in human lymphoblasts

5-HT_{1B} receptor, and SERT were identified in the human lymphoblasts. Moreover, enzymes needed for serotonin synthesis, like TH and AADC, were also identified. No significant differences in the protein levels of these receptors

Table 1
Clinical features of the migraine patients

Patient	Age	Gender	Drugs		Mean of attack duration time (h)	Annual frequency of attacks
			Prophylaxis	Symptomatic		
1	21	F	No	Triptans	24	12
2	36	F	No	Triptans	8	120
3 24	29	F	No	Triptans	6	24
4	22	F	No	Triptans	24	6
5	37	M	No	Triptans	36	48
Mean	29				19.6	42
S.D.	7				12.5	46