

Potassium-Induced Cortical Spreading Depression Bilaterally Suppresses the Electroencephalogram but Only Ipsilaterally Affects Red Blood Cell Velocity in Intraparenchymal Capillaries

Miyuki Unekawa,^{1*} Yutaka Tomita,¹ Haruki Toriumi,¹ Kazuto Masamoto,^{2,3} Iwao Kanno,³ and Norihiro Suzuki¹

¹Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

²Center for Frontier Science and Engineering, University of Electro-Communications, Tokyo, Japan

³Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Cortical spreading depression (CSD) is a repetitive, propagating profile of mass depolarization of neuronal and glial cells, followed by sustained suppression of spontaneous neuronal activity. We have reported a long-lasting suppressive effect on red blood cell (RBC) velocities in intraparenchymal capillaries. Here, to test the hypothesis that the prolonged decrease of RBC velocity in capillaries is due to suppression of neuronal activity, we measured CSD-elicited changes in the electroencephalogram (EEG) as an index of neuronal activity. In isoflurane-anesthetized rats, DC potential, EEG, partial pressure of oxygen (PO₂), and cerebral blood flow (CBF) were simultaneously recorded in the temporo-parietal region. The velocities of fluorescently labeled RBCs were evaluated by high-speed camera laser scanning confocal fluorescence microscopy with our original software, KEIO-IS2. Transient deflection of DC potential and PO₂ and increase of CBF were repeatedly detected only in the ipsilateral hemisphere following topical KCl application. On the other hand, the relative spectral power of EEG was reduced bilaterally, showing the lowest value at 5 min after KCl application, when the other parameters had already returned to the baseline after the passage of CSD. Mean RBC velocity in capillaries was slightly but significantly reduced during and after passage of CSD in the ipsilateral hemisphere but did not change in the contralateral hemisphere in the same rats. We suggest that mass depolarization of neuronal and glial cells might transiently decelerate RBCs in nearby capillaries, but the sustained reduction of ipsilateral RBC velocity might be a result of the prolonged effect of CSD, not of neuronal suppression alone. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: cortical spreading depression; cerebral microcirculation; electroencephalogram; transhemispheric projection; RBC velocity

Cortical spreading depression (CSD) is a repetitive mass depolarization of neuronal and glial cells, followed

by a sustained suppression of spontaneous neuronal activity (Leão, 1944). CSD is involved in the mechanism of migraine aura, which starts in the primary visual cortex and moves toward the periphery at the rate of approximately 3 mm/min (Lauritzen, 2001). At the beginning of migraine attacks, cerebral blood flow (CBF) decreases in the posterior part of the brain, and then the hypoperfusion spreads into the parietal and temporal lobes at the rate of 2–3 mm/min for 30–60 min (so-called spreading oligemia; Olesen et al., 1981). In an experimental model, artificially evoked CSD elicited a rise of CBF, followed by a long-lasting reduction to below the prestimulus level (Lauritzen et al., 1982; Kocher, 1990; Fabricius and Lauritzen, 1993).

It has been accepted that CSD does not propagate from one hemisphere to the other and does not interfere with the circulation or cause edema in the contralateral cortex (Bueš et al., 1974). The side of the headache usually corresponds to the side of the vascular changes (Olesen et al., 1990). On the other hand, CSD induced by fine-needle stab or topical application of tetrodotoxin (TTX) elicited a pronounced decrease of the spontaneous spike rate in layers III through IV of the contralateral cortex (Enager et al., 2004). Electrical stimulation of transcallosal fibers produces electrophysiologic and

Contract grant sponsor: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; Contract grant number: 22390182 (to N.S.); Contract grant number: 24500422 (to Y.T.); Contract grant sponsor: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

*Correspondence to: Miyuki Unekawa, Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. E-mail: unekawa.m@z5.keio.jp

Received 27 June 2012; Revised 10 October 2012; Accepted 10 November 2012

Published online 18 January 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/jnr.23184

hemodynamic responses in contralateral cortical regions via neuronal transmission (Hoffmeyer et al., 2007). Furthermore, stimulation of the hindpaw motor cortex evoked a bilateral blood oxygenation level-dependent fMRI signal via corticocortical pathways (Austin et al., 2003). Mono- and polysynaptic connections, including callosal cells, are involved in interhemisphere interactions (Bogdanova and Sil'kis, 1999). Thus, it is likely that unilateral elicitation of CSD would affect neuronal activity in the contralateral hemisphere.

Recently, the concept of the neurovascular unit, in which neurons and microvessels appear to communicate with each other, with the participation of the intervening astrocytes, has been proposed and investigated (del Zoppo, 2010). Namely, neuronal activity and microcirculation in the adjacent area are closely interlinked. Red blood cell (RBC) behavior in capillaries is especially important, because RBCs are the predominant oxygen carrier from the lung to the tissue. We have found that RBC velocity in intraparenchymal capillaries is often independent of upstream arteriolar blood flow or tissue perfusion in the surrounding microvasculature; for example, RBC velocity in capillaries remained unchanged in response to topical application of nitroprusside on the brain surface in spite of a dramatic increase in local CBF (Tomita et al., 2009).

We have developed a method for measurement of the velocity of individual RBCs in capillaries *in vivo*, using a high-speed camera laser scanning confocal fluorescence microscope system with Matlab-domain analysis software, KEIO-IS2 (Schiszler et al., 2005; Tomita et al., 2008; Unekawa et al., 2008). We observed heterogeneous changes of RBC velocity in capillaries, namely, both a sustained decrease and a remarkable increase, after KCl application on the cerebral cortex, while CBF as measured by laser Doppler flowmetry was elevated (Unekawa et al., 2012). In that study, the number of slowed RBCs was dramatically increased during CSD, and a similar tendency was seen even after passage of CSD, in spite of the recovery of DC potential, partial pressure of oxygen (PO_2), and CBF.

In the course of our study, we noticed that the electroencephalogram (EEG), reflecting spontaneous neuronal activity was bilaterally suppressed even after the passage of CSD. We speculated that the prolonged decrease of RBC velocity was due to this suppression of neuronal activity. To examine this hypothesis, we simultaneously evaluated the transhemispheric effects on spontaneous neuronal activity and on RBC velocity in intraparenchymal capillaries in response to potassium-induced CSD in the same animal. We discuss the relationship between neuronal activity and RBC flow in single capillaries.

MATERIALS AND METHODS

General Procedures

Animals were used with the approval (No. 09058) of the Animal Ethics Committee of Keio University (Tokyo, Japan), and all experimental procedures were in accordance

with the university's guidelines for the care and use of laboratory animals. General procedures were as described in our previous article (Unekawa et al., 2012). Male Sprague-Dawley rats (CLEA Japan, Inc., Tokyo, Japan; 10–15 weeks, body weight 411 ± 134 g, $n = 17$) were anesthetized with isoflurane (2.5–3.0% in room air, with a flow rate of 250 ml/min) via a concentration-controllable anesthesia unit (model 400; Univentor Ltd., Zejtun, Malta). Arterial blood pressure (ABP) was continuously recorded through a femoral arterial catheter via a surgical strain-gauge (MLT0670 and ML117; ADInstruments Pty. Ltd., Bella Vista, New South Wales, Australia), and heart rate (HR) was determined from the ABP wave. Body temperature was maintained with a heating pad and thermocontroller (BWT-100; Bioresearch Center Co., Ltd., Nagoya, Japan).

Study of Transhemispheric Effects

Measurements of PO_2 , CBF, and DC potential were made as described in our previous article (Unekawa et al., 2012). Each rat was fixed to a head-holder (SG-3N, modified to be flexible around the horizontal axis; Narishige Scientific Instrument Laboratory, Tokyo, Japan), and two windows of approximately 3 mm width were made bilaterally at the parieto-temporal region of the cerebral cortex. As shown in Figure 1A,B ($n = 7$), an electrode for measuring PO_2 (POE-10N; Bioresearch Center Co., Ltd.), an electrode for DC potential (EEG-5002Ag; Bioresearch Center Co., Ltd.), and the probe of a laser Doppler flowmeter (ALF 21R; Advance Co., Ltd., Tokyo, Japan) were positioned at the right window, and another electrode for DC potential was positioned at the left window, after removal of the dura. These electrodes and probe were fixed in place and sealed with dental cement to prevent the brain surface from drying. Reference electrodes for PO_2 (POR-10N; Bioresearch Center Co., Ltd.) and DC potential (EER-5004Ag; Bioresearch Center Co., Ltd.) were placed subcutaneously in the back and under the scalp, respectively. PO_2 was continuously monitored with an oxygen monitor (PO2-100DW; Inter Medical Co., Ltd., Nagoya, Japan). The DC potential was amplified at 1–100 Hz with a sampling rate of 1 kHz using a differential headstage and a differential extracellular amplifier (models 4002 and EX1; Dagan Co., Minneapolis, MN). Continuous recordings of ABP as well as HR, PO_2 , CBF, and DC potential were stored on a multichannel recorder (PowerLab 8/30; ADInstruments Pty Ltd.) and evaluated with off-line analysis software (LabChart; ADInstruments Pty Ltd.). EEG was obtained by digital filtering of the DC potential signal with a 5-Hz low cut, to minimize basal fluctuations resulting from heart rate and breathing. The EEG signal was calculated by fast Fourier frequency analysis every 1 min, and the maximum value at each frequency was employed to determine EEG spectral power. The peak value was found at the frequency of about 8–11 Hz, namely, α -wave, in all rats. PO_2 , CBF, and DC potential were averaged for every 10 sec. KCl solution (1.0 M, 5 μ l) was applied into a posterior hole on either side having a center at the coordinates of 7 mm posterior and 2 mm lateral to bregma, after confirmation that all parameters had remained stable for at least 10 min, and a further application was made into the

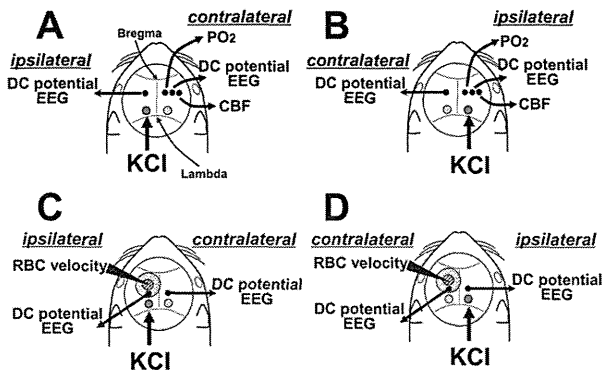


Fig. 1. Positioning of electrodes for DC potential, an electrode for PO₂, and a laser Doppler flowmeter probe in the cranial window for transhemispheric study (A,B) and RBC velocity study (C,D). EEG was calculated from the DC potential signal as mentioned in Materials and Methods. When KCl was applied to the left hole, contralateral DC potential, PO₂, and CBF were recorded in parallel with ipsilateral DC potential (A). When KCl was applied to the right hole, ipsilateral DC potential, PO₂, and CBF were recorded in parallel with contralateral DC potential (B) in the same rat. Ipsilateral or contralateral confocal movies were obtained in the shaded area to measure RBC velocity before and after application of KCl to the left (C) or the right (D) hole, respectively.

posterior hole on the other side at least 30 min after the last CSD, when all parameters including EEG had recovered. KCl application at the concentration used here elicited several CSD episodes within a 20-min interval without exception, but analysis of EEG and other parameters was performed during the first CSD episode to avoid the influence of the previous episode(s).

Analysis of RBC Velocity

Measurement of RBC velocity was conducted as described previously (Tomita et al., 2008; Unekawa et al., 2008). A cranial window of approximately 4 mm diameter was made at the left parietotemporal region of the cerebral cortex. As shown in Figure 1C,D ($n = 10$), DC potential electrodes were fixed at the posterior edge of the left window and at the symmetric position across the sagittal suture on the contralateral side. KCl solution (1.0 M, 5 μ l) was applied alternately into the additional posterior holes on both sides, having a center at the coordinates of 7 mm posterior and 2 mm lateral to bregma. An appropriate capillary-rich area around the center of the cranial window was selected, and 0.5 ml of fluorescein isothiocyanate (FITC)-labeled RBC suspension, prepared beforehand according to Seylaz et al. (1999), was injected into the bloodstream so that the final percentage of FITC-labeled RBCs/total RBCs in the circulating blood was approximately 0.4%. The velocities of individual FITC-labeled RBCs were automatically calculated using a high-speed camera (500 fps) laser scanning confocal fluorescence microscope and an image analysis system in the Matlab (The MathWorks, Natick, MA) environment with application software (KEIO-IS2) developed in our laboratory (Schiszler et al., 2005; Tomita et al., 2008). Motion images were obtained at

the depth of approximately 80 μ m from the brain surface (layer I of the cerebral cortex) and analyzed in an area of 600 \times 400 μ m. The images acquired with the high-speed system could be recorded for up to 15 sec because of the limitation of file size (2 GB) in our analysis system. With reference to alternatively recorded images obtained using a conventional video camera, we defined single capillaries as having a diameter of less than 10 μ m, based on other reports (Williams et al., 1993; Hutchinson et al., 2006). The frequency distribution of RBC velocity was obtained by classification of velocities in steps of 0.5 mm/sec and counting the RBCs within each step. RBC appearance was represented as a percentage of the total number of detected RBCs.

Statistical Analysis

All data are reported as mean \pm SD. Statistical analysis of transhemispheric effects was performed via Student's *t*-test after Levene's test for equality of variance. Statistical analysis of EEG spectral power was performed with paired parametric multiple comparison (Bonferroni's test) after demonstration of homogeneity with repeated-measures ANOVA (Friedman's test). Statistical analysis of frequency distribution of RBC velocity was performed with nonparametric multiple comparisons (Bonferroni's test) after demonstration of homogeneity of variance with one-way ANOVA (Kruskal Wallis test). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

General Results

Initial levels of mean ABP (MABP) and HR were 75 \pm 6 mmHg and 327 \pm 49 bpm, respectively. MABP and HR were maintained within \pm 20 mmHg and \pm 50 bpm in each rat throughout the experiments. MABP did not decrease below 60 mmHg in any rat. Average MABP and HR were 72 \pm 12 mmHg and 314 \pm 51 bpm at the end of the experiment.

Transhemispheric Effect of CSD

When KCl was applied to the left side, as shown in Figure 1A, DC potential, PO₂, and CBF of the right (contralateral) side did not change, whereas DC potential deflection was seen on the left (ipsilateral) side (Fig. 2A). In the same rat, when KCl was applied to the right side, as shown in Figure 1B, DC potential, PO₂, and CBF on the right (ipsilateral) side showed a specific response as described previously (Unekawa et al., 2012), without DC potential deflection at the left (contralateral) side, as shown in Figure 2B. Namely, potassium-induced responses of DC potential, PO₂, and CBF propagated only within the same hemisphere. On the other hand, EEG was bilaterally suppressed for a longer time. ABP was constant independently of the site of KCl application; that is, the responses were locally elicited and were not due to a change in systemic BP.

Average changes of DC potential, PO₂, CBF, and EEG spectral power on the ipsilateral and contralateral sides after KCl application are plotted in Figure 3. DC potential deflection, transient decrease in PO₂, and

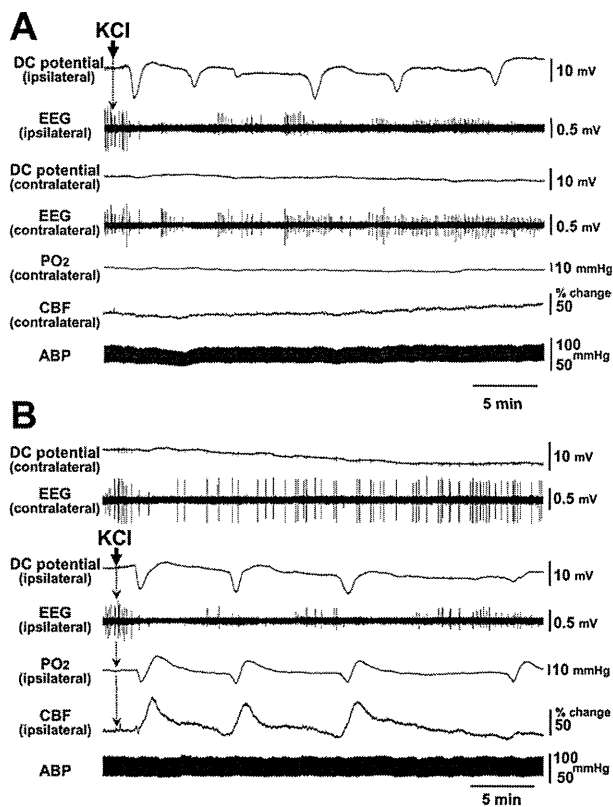


Fig. 2. Sample recordings of DC potential, EEG, PO₂, CBF, and ABP in response to KCl application. **A:** Response to KCl application on the left side, as shown in Figure 1A. **B:** Response to KCl application on the right side, as shown in Figure 1B in the same rat.

increase in CBF were observed on the ipsilateral side (Fig. 3A). However, these parameters did not change at all on the contralateral side (Fig. 3B). On the other hand, EEG spectral power was reduced in a sustained manner on both sides after unilateral application of KCl, showing a trough at 5 min after KCl application, when the other parameters had recovered to their base levels. The suppressive response on the ipsilateral side was statistically significantly larger than that on the contralateral side (Fig. 3C).

Change of RBC Velocity in Capillaries

As shown in Figure 4A, confocal microscopic movies for the analysis of RBC velocity were recorded for 10–15 sec at representative periods, i.e., before KCl application (Before-KCl), just after the trough of the DC potential at the ipsilateral side (Intra-CSD), between CSD when all parameters had returned to the baseline (Inter-CSD), and approximately 1 hr after KCl application when CSD had ceased (After-CSD), in the same manner as in the previous report (Unekawa et al., 2012).

RBC appearance (frequency distribution of RBC velocity in capillaries) showed a peak in the range of 1.0–1.5 mm/sec, with tailing to higher velocities of up to 8.6 mm/sec (Fig. 4B,C; see Before-KCl), which is

broadly consistent with our previous findings (Unekawa et al., 2008). After ipsilateral application of KCl, the peak was shifted to the range of 0.5–1.0 mm/sec, namely, to slower velocity (Fig. 4B). This tendency was more apparent at Intra-CSD than at Inter-CSD, again in agreement with our previous report (Unekawa et al., 2012). Mean RBC velocity in single capillaries after ipsilateral application of KCl was statistically significantly decreased to 1.48 ± 1.18 mm/sec (for 337 detected RBCs) at Intra-CSD from the level of Before-KCl (1.74 ± 1.35 mm/sec for 527 detected RBCs), as shown in Figure 4B (inset). The mean velocity was further decreased to 1.34 ± 0.94 mm/sec (for 291 detected RBCs) at Inter-CSD and 1.31 ± 0.72 mm/sec (for 239 detected RBCs) at After-CSD. On the other hand, contralateral application of KCl did not affect the frequency distribution at any recording period (Fig. 4C). The mean velocity after contralateral application of KCl in the same rat was unchanged throughout the serial recording period (Before-KCl, 1.72 ± 1.05 mm/sec for 1,047 detected RBCs; Intra-CSD, 1.68 ± 1.11 mm/sec for 1,406 detected RBCs; Inter-CSD, 1.72 ± 1.14 mm/sec for 1,005 detected RBCs; After-CSD, 1.68 ± 1.34 mm/sec for 593 detected RBCs), as shown in Figure 4C (inset).

DISCUSSION

The occurrence of propagating unilateral CSD within the ipsilateral hemisphere (Bues et al., 1974) has been generally accepted. Nevertheless, our findings that the typical CSD-induced changes in DC potential, PO₂, and CBF did not propagate to the contralateral hemisphere serve to strengthen this idea and define the trans-hemispherical profile more precisely than before (Mayevsky and Weiss, 1991; Back et al., 1994), because all the parameters were continuously and simultaneously recorded and were repeatedly observed in the same animal.

On the other hand, we observed a sustained and bilateral suppression of EEG spectral power in this experiment. Although administration of narcotics alters the peak frequency obtained from power spectral analysis, the frequency domain of EEG signals was relatively constant in anesthetized rats (Chang et al., 1995). The peak frequency obtained in our experiment was limited to the α component range, suggesting that the CSD-induced EEG suppression may be a general neuronal depression rather than an effect on a specific mechanism.

Reduced spontaneous neuronal activity induced by the CSD in the contralateral hemisphere may be related to the phenomenon of diaschisis. Neuronal deactivation in the cerebral cortex by cerebral artery occlusion, topical application of TTX or needle stab-induced CSD reduced blood flow, EEG, and neuronal spontaneous spike rates in the bilateral cerebellar cortex (Gold and Lauritzen, 2002). Furthermore, unilateral application of TTX or CSD reduced cortical spontaneous spike rates in the contralateral sensory cortex (Enager et al., 2004).

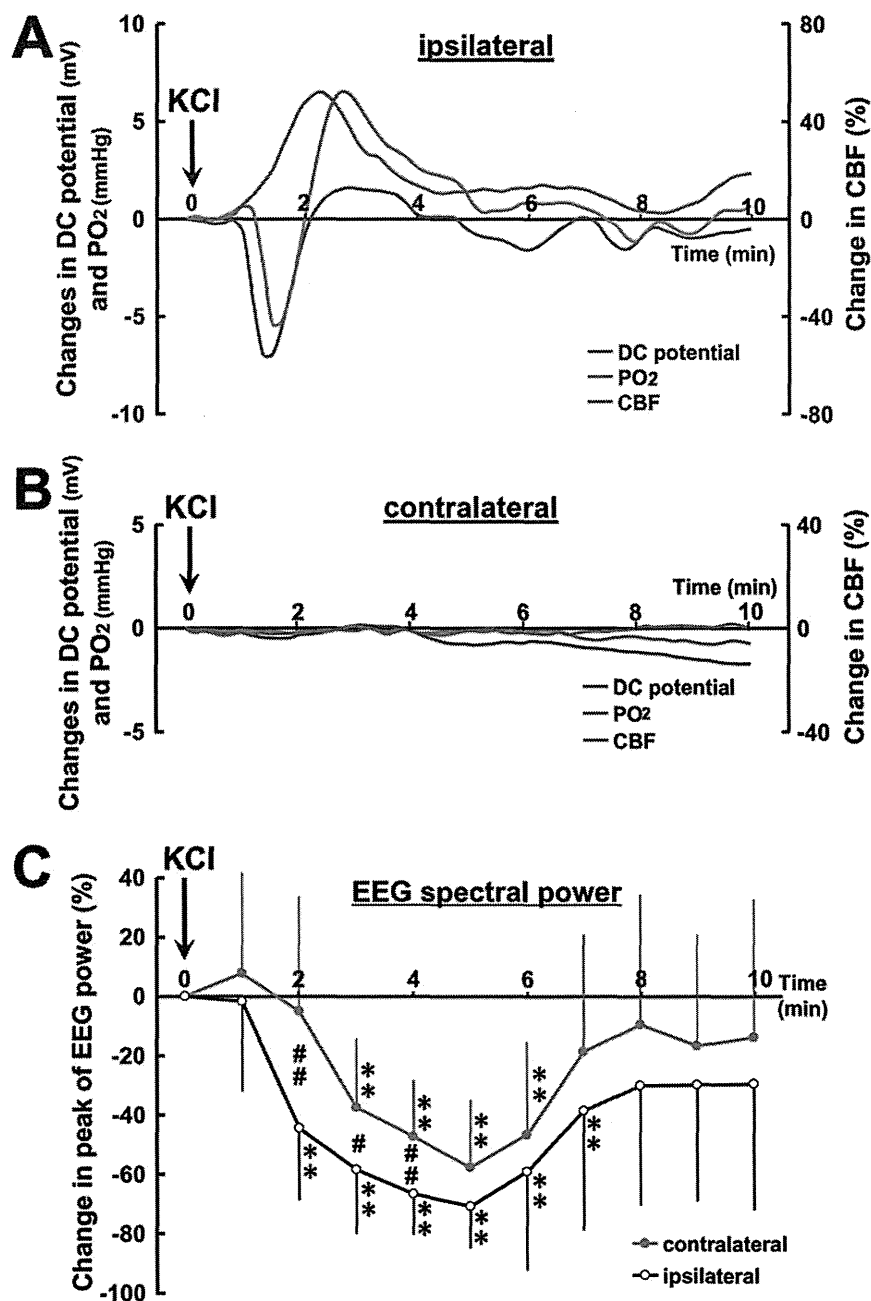


Fig. 3. Average response curves of DC potential, PO₂, CBF, and EEG peak spectral power on the ipsilateral and contralateral sides. Average changes of DC potential (blue), PO₂ (red), and CBF (green) from the level before KCl application for every 10 sec after KCl application are shown for the ipsilateral side (A) and the contralateral

side (B). C: Time course of peak EEG spectral power averaged for every 1 min in response to ipsilateral application (open circles) and contralateral application (solid circles) of KCl. ** $P < 0.01$ significant difference from the level before KCl application. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ significant difference between ipsilateral and contralateral sides.

The time course of bilateral suppression of the spike rate was very similar to that of suppression of the EEG spectral power observed in our experiment, so we consider that EEG spectral power reflects the status of spontaneous neuronal activity in the contralateral hemisphere.

Transhemispherical transmission of neuronal activity seems to be mediated via transhemispheric neuronal projections such as corpus callosum (Conti and Manzoni,

1994; Bogdanova and Sil'kis, 1999). This idea is supported by the results showing that electrical stimulation of transcallosal fibers elicited a biphasic postsynaptic potential response, including initial negative potential change (excitation) and following long-lasting positive potential change (inhibition), accompanied by CBF increase (Hoffmeyer et al., 2007). Thus, decrease of excitatory input and/or increase of inhibitory input via

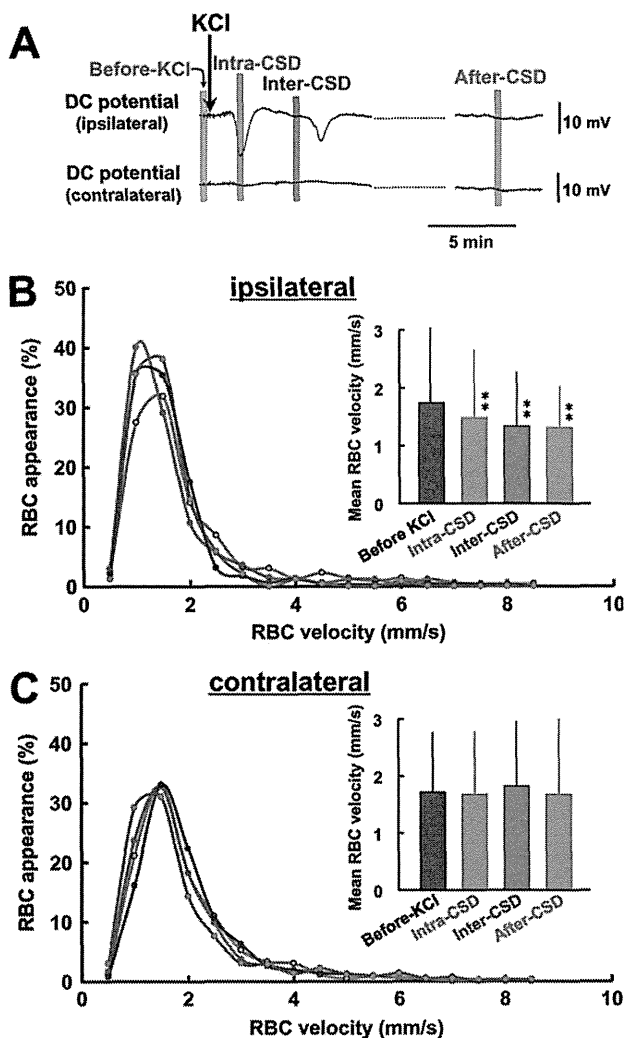


Fig. 4. Summary of RBC velocities in single capillaries. Motion pictures were obtained with the high-speed camera laser scanning confocal microscope at the timings shown in **A**; before KCl application (Before-KCl; gray), just after the trough of DC potential deflection (Intra-CSD; red), several minutes after the DC potential had recovered (Inter-CSD; blue), and 1 hr after KCl application (After-CSD; green). Frequency distribution of RBC velocities in capillaries before and after ipsilateral (**B**) and contralateral (**C**) application of KCl. Average velocities of total detected RBCs are shown in the **insets**. ** $P < 0.01$ significant difference from Before-KCl.

interhemispheric projections caused by unilateral CSD might suppress neuronal activity and affect the microcirculation in the contralateral hemisphere.

There have been conflicting reports regarding the response of capillary flow to potassium-induced CSD in the ipsilateral hemisphere, such as an increase of flow concurrently with arterial dilation followed by a relative decrease during oligemia in adult mice (Takano et al., 2007), a fall with an occasional transient cessation in neonatal rats (Chuquet et al., 2007), a transient decrease with occasional full stop in adult rats (Tomita et al., 2005, 2011), and a heterogeneous profile with a long-

lasting decrease and a remarkable increase in adult rats (Unekawa et al., 2012). In addition to CSD-induced vasoconstriction following vasodilation of parenchymal arterioles (Osada et al., 2006), neuronal swelling (Takano et al., 2007; Zhou et al., 2010), morphological changes of astrocytes (Tomita et al., 2011), and capillary constriction by oxidative-nitrative stress-induced pericyte contraction (Yemisci et al., 2009) have been described. Thus, capillary resistance might be altered through some physical and/or hemorheological mechanism(s), such as alteration of shear stress and/or hemodilution in nearby capillaries (Hudetz, 1997), increase of plasma viscosity (Tomita et al., 2011), or swelling of endothelial cells, as seen under ischemia/reperfusion (Itoh and Suzuki, 2012). Our present results suggest that sustained neuronal depression alone might be too small to elicit apparent changes in RBC velocity as well as metabolism and local CBF.

CONCLUSIONS

Unilateral application of KCl on the surface of the cerebral cortex induced a short-lasting DC potential deflection with a long-lasting suppression of RBC velocity only in the ipsilateral hemisphere, with neither a typical CSD response nor an RBC velocity change in the contralateral hemisphere. Nevertheless, a significant, long-lasting suppression of EEG spectral power following the CSD events was found in both hemispheres. These findings suggest that CSD-induced changes in RBC velocity in single capillaries might be elicited by mass depolarization of neurons and glial cells in their vicinity, but not by a long-lasting suppression of spontaneous neuronal activity.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Austin VC, Blamire AM, Grieve SM, O'Neill MJ, Styles P, Matthews PM, Sibson NR. 2003. Differences in the BOLD fMRI response to direct and indirect cortical stimulation in the rat. *Magn Reson Med* 49:838–847.
- Back T, Kohno K, Hossmann KA. 1994. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:12–19.
- Bogdanova OG, Sil'kis IG. 1999. The effects of high-frequency microstimulation of the cortex on interhemisphere synchronization in the rat motor cortex. *Neurosci Behav Physiol* 29:515–522.
- Bueš J, Burešová O, Koivánek J. 1974. The mechanism and applications of Leão's spreading depression of electroencephalographic activity. Prague: Academia.
- Chang AY, Kuo TB, Tsai TH, Chen CF, Chan SH. 1995. Power spectral analysis of electroencephalographic desynchronization induced by cocaine in rats: correlation with evaluation of noradrenergic neurotransmission at the medial prefrontal cortex. *Synapse* 21:149–157.
- Chuquet J, Hollender L, Nimchinsky EA. 2007. High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci* 27:4036–4044.

- Conti F, Manzoni T. 1994. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behav Brain Res* 64:37–53.
- del Zoppo GJ. 2010. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med* 267:156–171.
- Enager P, Gold L, Lauritzen M. 2004. Impaired neurovascular coupling by transhemispheric diaschisis in rat cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:713–719.
- Fabricius M, Lauritzen M. 1993. Transient hyperemia succeeds oligemia in the wake of cortical spreading depression. *Brain Res* 602:350–353.
- Gold L, Lauritzen M. 2002. Neuronal deactivation explains decreased cerebellar blood flow in response to focal cerebral ischemia or suppressed neocortical function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:7699–7704.
- Hoffmeyer HW, Enager P, Thomsen KJ, Lauritzen MJ. 2007. Nonlinear neurovascular coupling in rat sensory cortex by activation of transcallosal fibers. *J Cereb Blood Flow Metab* 27:575–587.
- Hudetz AG. 1997. Blood flow in the cerebral capillary network: a review emphasizing observations with intravital microscopy. *Microcirculation* 4:233–252.
- Hutchinson EB, Stefanovic B, Koretsky AP, Silva AC. 2006. Spatial flow-volume dissociation of the cerebral microcirculatory response to mild hypercapnia. *Neuroimage* 32:520–530.
- Itoh Y, Suzuki N. 2012. Control of brain capillary blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 32:1167–1176.
- Kocher M. 1990. Metabolic and hemodynamic activation of postischemic rat brain by cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 10:564–571.
- Lauritzen M. 2001. Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 21:757–760.
- Lauritzen M, Jorgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. 1982. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 12:469–474.
- Leão A. 1944. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359–390.
- Mayevsky A, Weiss HR. 1991. Cerebral blood flow and oxygen consumption in cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab* 11:829–836.
- Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. 1981. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 9:344–352.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, Karle A. 1990. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 28:791–798.
- Osada T, Tomita M, Suzuki N. 2006. Spindle-shaped constriction and propagated dilation of arterioles during cortical spreading depression. *Neuroreport* 17:1365–1368.
- Schiszler I, Takeda H, Tomita M, Tomita Y, Osada T, Unekawa M, Tanahashi N, Suzuki N. 2005. Software (KEIO-IS2) for automatically tracking red blood cells (RBCs) with calculation of individual RBC velocities in single capillaries of rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 25(Suppl):S541.
- Seylaz J, Charbonné R, Nanri K, Von Eeuw D, Borredon J, Kacem K, Méric P, Pinard E. 1999. Dynamic in vivo measurement of erythrocyte velocity and flow in capillaries and of microvessel diameter in the rat brain by confocal laser microscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:863–870.
- Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Lovatt D, Hansen AJ, Kasischke KA, Nedergaard M. 2007. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia. *Nat Neurosci* 10:754–762.
- Tomita M, Schiszler I, Tomita Y, Tanahashi N, Takeda H, Osada T, Suzuki N. 2005. Initial oligemia with capillary flow stop followed by hyperemia during K^+ -induced cortical spreading depression in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:742–747.
- Tomita M, Osada T, Schiszler I, Tomita Y, Unekawa M, Toriumi H, Tanahashi N, Suzuki N. 2008. Automated method for tracking vast numbers of FITC-labeled RBCs in microvessels of rat brain in vivo using a high-speed confocal microscope system. *Microcirculation* 15:163–174.
- Tomita M, Osada T, Unekawa M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. 2009. Exogenous nitric oxide increases microflow but decreases RBC attendance in single capillaries in rat cerebral cortex. *Microvasc Res Commun* 3:11–16.
- Tomita M, Tomita Y, Unekawa M, Toriumi H, Suzuki N. 2011. Oscillating neuro-capillary coupling during cortical spreading depression as observed by tracking of FITC-labeled RBCs in single capillaries. *Neuroimage* 56:1001–1010.
- Unekawa M, Tomita M, Osada T, Tomita Y, Toriumi H, Tatarishvili J, Suzuki N. 2008. Frequency distribution function of red blood cell velocities in single capillaries of the rat cerebral cortex using intravital laser-scanning confocal microscopy with high-speed camera. *Asian Biomed* 2:203–218.
- Unekawa M, Tomita M, Tomita Y, Toriumi H, Suzuki N. 2012. Sustained decrease and remarkable increase of red blood cell velocity in intraparenchymal capillaries associated with potassium-induced cortical spreading depression in rats. *Microcirculation* 19:166–174.
- Williams JL, Shea M, Jones SC. 1993. Evidence that heterogeneity of cerebral blood flow does not involve vascular recruitment. *Am J Physiol* 264:H1740–H1743.
- Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, Can A, Topalkara K, Dalkara T. 2009. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med* 15:1031–1037.
- Zhou N, Gordon GR, Feighan D, MacVicar BA. 2010. Transient swelling, acidification, and mitochondrial depolarization occurs in neurons but not astrocytes during spreading depression. *Cereb Cortex* 20:2614–2624.

群発頭痛の治療に関する最近の進歩

清水 利彦¹⁾

要旨：群発頭痛に関する治療法として薬物療法および非薬物療法がある。薬物療法は急性期治療および予防法がある。群発頭痛急性期（発作期）治療薬としてスマトリプタン皮下注射および酸素療法がある。予防法としてはカルシウム拮抗薬やステロイドがある。薬物療法以外の療法としては大後頭神経ブロック、脳深部後頭神経刺激、翼口蓋神経節刺激および迷走神経刺激などがおこなわれることがある。一部の治療法など二重盲検ランダム化比較試験がおこなわれているものもあり、これらの治療法は、今後、難治性群発頭痛などとして施行可能になっていくと推察される。

(臨床神経 2013;53:1131-1133)

Key words：群発頭痛，治療，後頭神経ブロック，翼口蓋神経節，脳深部刺激

はじめに

本稿では群発頭痛に関する新しい治療について2013年5月30日木曜日に東京国際フォーラムでおこなわれた第54回日本神経学会学術大会シンポジウムの内容を概説するものである。

群発頭痛急性期（発作期）治療薬

①トリプタン

トリプタンの中で群発頭痛急性期には、スマトリプタン3mg皮下注射（1日6mgまで）、スマトリプタン点鼻薬20mg/doseによる鼻腔内投与およびゾルミトリプタン5～10mgの経口投与がもちいられる。海外では、スマトリプタン6mgの皮下投与は副作用も少なく、長期間使用しても有効性が減弱しないことが報告されている¹⁾。皮下投与15分後に74%の症例で頭痛が減弱し、30分後には77%の症例で頭痛が完全寛解を示したと報告され、わが国においても有効性が確立されている²⁾。最近、海外においてもスマトリプタン6mg以下の皮下投与が有効とする検討も報告されている。点鼻薬による鼻腔内投与（20mg/dose）では二重盲検ランダム化比較試験にて30分以内に57%の症例で頭痛減弱をみとめ、その有効性が報告されているがわが国では保険適応外となっている。

ゾルミトリプタン経口投与も有効なばあいが多く、わが国では保険適応外である。なお最近海外ではゾルミトリプタン点鼻薬が開発され群発頭痛の発作急性期にもちいられている。ランダム化二重盲検比較試験では、ゾルミトリプタン点鼻薬5mgおよび10mgの投与はプラセボと比較し有意に頭

痛を改善させたことが報告されている。このため神経学会による群発頭痛および他の三叉神経自律神経治療ガイドラインではゾルミトリプタン点鼻薬は1位に位置づけられている³⁾。

②酸素吸入

純酸素、15分間の吸入（フェイスマスク側管も有効とされている。純酸素吸入群と室内気での二重盲検ランダム化比較試験では、純酸素吸入群に頭痛の改善がみられている。最近行われたHb（12g/dl）による二重盲検ランダム化比較試験で時78%の症例において頭痛消失がみられている。室内気吸入時には頭痛の改善は20%であり、酸素吸入による頭痛の改善が有意に高値を示したことが報告され

群発頭痛発作期の予防療法

①カルシウム拮抗薬の中では、海外において360mg/日がプラセボ対照二重盲検試験で予防効果が報告されている。しかし心伝導遅延作用による不整を合併することがあり注意を要する。なおわが国において片頭痛および群発頭痛での適応が認められている。ロメリジンは、臨床試験の段階で効果が期待されているが、現在保険適応外である。②副腎皮質ステロイドについてエビデンスは明確に効果はあるとされている。メチルプレドニゾン注射療法は有効であることが示されているが、二重盲検比較試験はおこなわれていない。またオーストラリアにおいて、メチルプレドニゾン単剤投与はプレドニゾン投与よりも効果をもたらす可能性は低いことも報告されている

¹⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35]

(受付日：2013年5月30日)

ン 40 ~ 60 mg/日またはデキサメサゾン 8 mg を投与すると
の報告もあるが、2006 年ヨーロッパ神経学会によるガイド
ラインでは 60 ~ 100 mg のプレドニンを少なくとも 5 日間 1
日 1 回投与し、その後 10 mg/日ずつ減量するプロトコル
が勧められている³。このガイドラインではステロイドは適
切な二重盲検ランダム化比較試験がおこなわれていないがグ
レード A にランクされている³。なおステロイドはわが国に
おいても群発頭痛での適応外使用がみとめられている。

薬物療法以外の療法

大後頭神経ブロック、脳深部刺激、後頭神経刺激、翼口蓋
神経節刺激および迷走神経刺激などがおこなわれることがあ
る。一部の治療法などでは二重盲検ランダム化比較試験がお
こなわれているものもあり、今後、難治性群発頭痛などにお
いて施行可能になっていくと推察される。

①大後頭神経ブロック

Ambrosini らは、長および短時間作用型ステロイドと局所
麻酔の投与が群発頭痛に効果を示したことを報告している⁵⁾。
また、Gantenbein らは 60 人の群発頭痛について大後頭神経
へのステロイド注入をおこない、1 回の注入で 24 時間以内
の発作をみとめなかった症例が 40.7%、25% 以上発作の程度、
頻度が減少した症例が 24.1% であったと報告している⁵⁾。
Leroux らは大後頭神経へのステロイド注入した群では発作
回数が減少したことを報告している⁵⁾。

②脳深部刺激

脳深部刺激 (Deep brain stimulation; DBS) について、
Schoenen らは 6 例の難治性群発頭痛患者を対象に、視床下
部の DBS を施行している。3 例は有効、1 例は無効、1 例は
刺激を off にすると再発、1 例は脳出血で死亡したと報告し
ている⁶⁾。その後、群発頭痛患者に対し視床下部の DBS の
効果を検討した 14 例の報告をまとめると、64% の群発頭痛
において効果のみとめられている⁵⁾。しかし、Fontaine らの
群発頭痛患者に対する視床下部 DBS のランダム化二重盲検
比較では 2 ヶ月間において実刺激と sham 刺激で差をみとめ
なかったとされている。さらに群発頭痛患者において視床下
部 DBS に対する responder および non-responder における電
極刺入部位は解剖学的に有意差を示さなかったことも報告さ
れており、DBS の治療効果は、視床下部を刺激すること
とは関係せず、DBS は視床下部または中脳灰白質の群発頭痛
の generator か、非特異的な抗侵害受容システムを調節し効
果を示すのではないかと考えられている⁷⁾。

③後頭神経刺激

後頭神経刺激 (Occipital nerve stimulation; ONS) による群
発頭痛に対する効果について、Magie らは平均 2.24 回/日の
群発頭痛発作回数が、38 ヶ月後には 0.12 回/日と有意差に
低下したことを報告している⁸⁾。その後、群発頭痛患者に対

する ONS の効果に関する 11 例の報告結果を
67% の症例で改善したと報告されている⁵⁾。O
性群発頭痛患者で脳代謝の変化が示されたこと
痛み調節系に作用するのではないかと考えられて

④その他

最近では翼口蓋神経節刺激により、67.1% の症
みとめられたこと、また迷走神経刺激も効果の
報告されている¹⁰⁾。

おわりに

以上、群発頭痛に関する最近の治療について
くに、薬物療法以外の療法について、新規治療
一部の治療法などでは二重盲検ランダム化比較
なわれている。難治性群発頭痛などにおいて施行
ることが期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業
はいずれもありません。

文 献

- 1) Gobel H, Linder V, Heinze A, et al. Acute thera
headache with sumatriptan: findings of a one-y
study. *Neurology* 1998;51:908-911.
- 2) 坂井文彦, 福内靖男, 松本 清ら. SN-308
皮下注射液の第 III 相臨床試験 群発頭痛患
たプラセボ注射液との二重盲検比較試験
2000;16:301-323.
- 3) May A, Leone M, Afra J, et al. EFNS Task
guidelines on the treatment of cluster headac
trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*
1077.
- 4) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow
treatment of cluster headache: a randomized
2009;302:2451-2457.
- 5) Magis D, Schoenen J. Advances and challeng
stimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11
- 6) Schoenen J, Di Clemente L, Vandenhede M,
thalamic stimulation in chronic cluster headac
of efficacy and mode of action. *Brain* 2005;128:940
- 7) Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, et
location of effective deep brain stimulation electro
cluster headache. *Brain* 2010;133: 214-223.
- 8) Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, et al. Su
tiveness of occipital nerve stimulation in drug-res
cluster headache. *Headache*. 2011;51:1191-1201.
- 9) Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central
cluster headache patients treated with oc
stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol* 201
- 10) Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, et al.
the sphenopalatine ganglion (SPG) for clus
treatment. *Pathway CH-1: A randomized, sh
study. Cephalalgia* 2013;33:816-830.

Abstract

New treatments for cluster headache

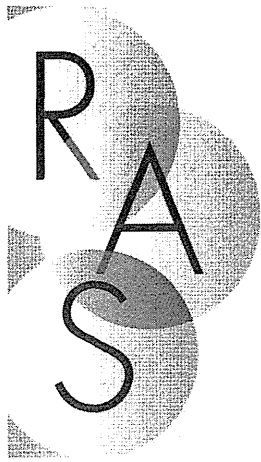
Toshihiko Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Keio University, School of Medicine

Subcutaneous injection and nasal spray of sumatriptan are known to be useful for the treatment of acute cluster headache. Although nasal spray of zolmitriptan is not available in Japan, it is also reported to be effective in the acute phase of cluster headache. In addition, high flow oxygen is also reported to abort the attack of cluster headache. For preventive treatment of cluster headache, calcium channel blocker (verapamil) and steroids are recommended. In addition to these medications, some of refractory chronic cluster headache patients are reported to be responsive to occipital nerve block, deep brain stimulation, vagus nerve stimulation and occipital nerve stimulation. A recent report revealed that stimulation of the sphenopalatine ganglion is effective for acute pain relief and prevention. This review will introduce the recent treatment for cluster headache including these nerve stimulations.

(Clin Neurol 2013;53:113)

Key words: Cluster headache, treatment, occipital nerve block, sphenopalatine ganglion, deep brain stimulation



Renin- Angiotensin System

特集◇ベールを脱ぐ脳のRAS
—その基礎から病態まで—

臨床病態におけるRASの関与 —片頭痛

清水利彦

慶應義塾大学医学部神経内科

片頭痛は、悪心、嘔吐、光過敏および音過敏などを伴う拍動性の頭痛である。片頭痛における頭痛の起源については、脳動脈、脳硬膜およびその血管など三叉神経節由来の無髄神経線維が分布している、三叉神経血管系における神経原性炎症が関与している可能性が示唆されている。また脳硬膜に存在する肥満細胞からの脱顆粒によりアンジオテンシンII (Ang II) を含むレニン・アンジオテンシン系 (RAS) の活性化が起こり、炎症反応を増悪させることも報告されており、RAS が片頭痛の病態に関与する可能性を示す知見の一つとして考えられている。

Key words

片頭痛, 神経原性炎症, レニン・アンジオテンシン系 (RAS), 脳硬膜, 肥満細胞

はじめに

レニン・アンジオテンシン系 (RAS) は、心血管系や体液恒常性の調節にかかわる内分泌系として重要な役割を担うことが知られている。また片頭痛においてACE阻害薬やARBなどRAS抑制薬が予防効果を示すことから片頭痛における病態との関連が指摘されている¹⁾。本稿ではRASの片頭痛病態における関与の可能性を中心に概説する。

片頭痛とは

片頭痛は、悪心、嘔吐および光過敏などを伴う拍動性の頭痛で、月に1~2回程度の頻度で発作を認める症例が多い。頭痛を体系的に分類した国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) において、片頭痛は緊張型頭痛や群発頭痛などとともに一次性頭痛に分類されている (表①)²⁾。さらに片頭痛は表②に記すように6つのサブタイプに分類されているが、大きくは前兆のあるものとないものに

分けられる。前兆は脳の一過性の局所巣症状であり、ICHD-IIにおいて「通常5~20分にわたり徐々に進展し、かつ持続時間が60分未満の可逆性脳局在神経症状」と記載されている。前兆のおもなものとしては、視覚症状、感覚症状、言語症状などがある。これらのなかで、視覚性前兆の一つである閃輝暗点は、多くの症例で認められる。片頭痛における頭痛の性状は脈うつような「ズキズキ」する感じと表現されることが多い。また頭痛の程度としては「日常生活がとてつづけられない」ほどの強さであり、頭痛のため寝込んでしまう場合も多い。さらに「前兆のない片頭痛」の診断基準 (表③) に記載されているように悪心や嘔吐、光過敏および音過敏を伴う。また階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪することも片頭痛の重要な特徴の一つとされている。大部分の患者では頭痛は徐々に消退するが、一部の患者では、睡眠により頭痛が改善することも知られている。

表① 国際頭痛学会の頭痛の分類

第1部：一次性頭痛
1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛およびそのほかの三叉神経・自律神経性頭痛
4. そのほかの一次性頭痛
第2部：二次性頭痛
5. 頭頸部外傷による頭痛
6. 頭頸部血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. 物質またはその離脱による頭痛
9. 感染症による頭痛
10. ホメオスターシスの障害による頭痛
11. 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはそのほかの顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. 精神疾患による頭痛
第3部：頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛およびそのほかの頭痛
13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛
14. そのほかの頭痛、頭部神経痛、中枢性あるいは原発性顔面痛

(日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会, 2007²⁾より引用)

表② 片頭痛の分類

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群（片頭痛に移行することが多いもの）
1.3.1 周期性嘔吐症
1.3.2 腹部片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.6 片頭痛の疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5 慢性片頭痛の疑い

(日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会, 2007²⁾より引用)

表③ 「前兆のない片頭痛」の診断基準

A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B. 頭痛の持続時間は4～72時間（未治療もしくは頭痛が無効の場合）
C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 片側性
2. 拍動性
3. 中等度～重度の頭痛
4. 日常的な動作（歩行や階段昇降などの）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。
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方）
2. 光過敏および音過敏
E. そのほかの疾患によらない

(日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会, 2007²⁾より引用)

片頭痛の病態について

片頭痛における前兆の発生機序について確立された概念はないが、cortical spreading depression (CSD) により生じる可能性が高いと考えられている。CSDは1944年 Leão³⁾によりウサギの脳を用いた実験で報告された

現象で、日本語では大脳皮質拡張性抑制と訳される。この現象は脳局所に存在する神経細胞やグリア細胞の細胞膜におこる脱分極で、大脳表面への物理的な刺激や、高濃度の K^+ を作用させることで誘発される。1回の脱分極は30~60秒間程度で、その後15~30分間、神経細胞は電気的活動が抑制された状態となる。このCSDは約2~3mm/分の速さで周囲に伝播し、さらにCSDに伴い脳血流は一過性に上昇し、その後数時間の血流低下を示すことが動物実験において明らかにされている。一方、前兆のある片頭痛患者では、前兆期に後頭葉で脳血流低下が認められ、さらにこの血流低下が約2~3mm/分の速さで徐々に前方に拡大する現象が認められ、spreading oligemia と呼称された⁴⁾。Spreading oligemia とCSDとはその伝播速度がほぼ等しいことからその類似性が指摘された。とくに脳表においてspreading oligemiaの伝播が、血管の支配領域とは無関係であることから、spreading oligemiaはCSDの結果生じるような大脳皮質神経細胞由来の変化を反映しているのではないかと考えられた。なおヒトにおいてはHadjikhaniら⁵⁾が、functional MRIを用い、視覚性前兆にCSDが関与することを明らかにしている。

片頭痛における頭痛の起源についてもいまだに明らかにされていないが、三叉神経血管系は有力な候補部位の一つと考えられている。三叉神経血管系とは、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おいて三叉神経節由来の無髄神経線維が分布している領域を総称するものである。これらに分布している感覚神経は頭蓋内の痛覚を中枢へ伝えるはたらきをしている。Moskowitzら⁶⁾は三叉神経節を電氣的または化学的に刺激すると、硬膜に無菌性炎症である神経原性炎症が生じることを明らかにし、片頭痛発作との関連性を指摘し三叉神経血管説を提唱した。片頭痛発作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し、神経終末から substance P (SP) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) 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の放出が起こると考えられている。さらに硬膜周辺における肥満細胞の活性化と脱顆粒が起こり、ヒスタミン、セロトニン、各種サイトカイン、一酸化窒素 (nitric oxide : NO)、およびロイコト

リエンなどが放出されることも知られている。これらの結果、血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが起こり神経原性炎症が惹起され疼痛が生じると考えられている (図1)。

片頭痛の病態とRAS

肥満細胞は、局所のRASの活性に貢献していることが明らかにされている。血中レニンのおもな起源は腎臓であるが、Mackinsら⁷⁾は guinea pig を用いた実験により心臓に存在する肥満細胞はレニンを分泌し局所のアンジオテンシン II (Ang II) の産生を増加することを明らかにした。また、Theoharidesら⁸⁾は片頭痛誘発因子の一つであるストレスが corticotrophin releasing hormone や neurotensin の放出を促進し、その結果脳硬膜における肥満細胞の脱顆粒が生じることを明らかにした。このように片頭痛の病態にかかわると考えられている脳硬膜においても、局所の肥満細胞からの脱顆粒とそれに伴うRAS活性化の知見が得られている。

肥満細胞からの脱顆粒により侵害受容性疼痛や炎症の誘発に関与するRASは、Ang IIの type 2 受容体と結合し作用する可能性が示されている⁹⁾¹⁰⁾。さらに、Ang IIは受容体と結合したあと nuclear factor- κ B (NF- κ B) を活性化させることも明らかにされている。NF- κ Bは細胞質内の転写因子ファミリーに属する物質で、抑制作用を有する蛋白である I- κ B と一緒に細胞質内に貯留されていることが知られている。しかし、これらが活性化されると、NF- κ BはI- κ Bと解離し核内に移行し、サイトカインや inducible nitric oxide synthase (iNOS) の mRNA 発現を促進させることが明らかにされている¹¹⁾。またサイトカインや iNOS 自身も NF- κ B を活性化させる作用を有するため、炎症反応が連鎖的に増強されていくと考えられている¹¹⁾。さらに片頭痛の動物モデルを用いた検討では、NO donor であるニトログリセリンを静注すると NF- κ B 活性が有意に上昇する知見が得られている。また片頭痛患者発作期の頸静脈から得られた単球を解析した研究では、NF- κ B 活性の上昇、I- κ B 活性の低下および2時間後における iNOS 活性上昇が認められている¹²⁾。これらの知見は片頭痛発作時において NF- κ B 活性が上昇する可能性を示唆するものと考えられて

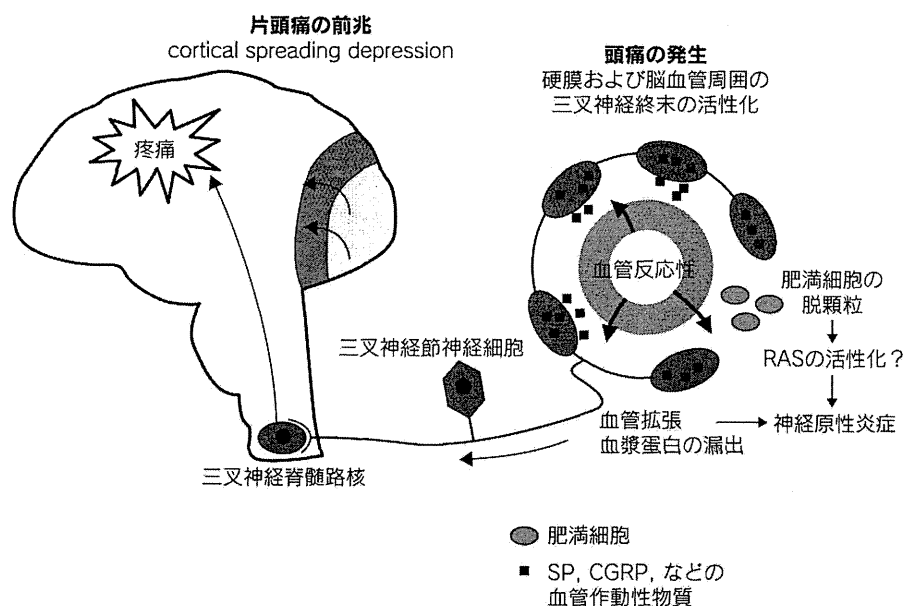


図1 片頭痛の病態と RAS

片頭痛の前兆には、cortical spreading depression が関与すると考えられている。一方、頭痛については三叉神経血管系の関与がいられている。三叉神経血管系とは、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おいて三叉神経節由来の無髄神経線維が分布している領域を総称するものである。何らかの刺激により硬膜の血管周囲に存在する三叉神経の軸索に作用し、神経終末から substance P (SP) や calcitonin gene-related peptide (CGRP) 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の放出が起こると考えられている。さらに硬膜周辺における肥満細胞の活性化と脱顆粒が起こり、ヒスタミン、セロトニン、各種サイトカイン、一酸化窒素、およびロイコトリエンなどが放出されることも知られている。これらの結果、血管透過性の亢進、血漿蛋白の流出、血管拡張などが起こり神経原性炎症が惹起され疼痛が生じると考えられている。この神経原性炎症には硬膜の肥満細胞からの脱顆粒に伴う RAS の活性化が関与する知見も示されている。

(Moskowitz MA *et al*, 1984⁹⁾より改変引用)

いる。さらに、NF- κ B 活性の上昇は、ACE 阻害薬および ARB により抑制され、これに伴い炎症も改善することが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

片頭痛治療と RAS

RAS 抑制薬の片頭痛発作に対する予防効果は、高血圧を合併する片頭痛患者を対象に ACE 阻害薬を使用した検討ではじめて報告された¹⁵⁾。その後 55 名の片頭痛患者を対象とした ACE 阻害薬であるリシノプリル 20 mg/日投与、および 60 名の片頭痛患者を対象とした ARB のカンデサルタン 16 mg/日投与により、それぞれランダム化二重盲検交差試験が施行され片頭痛予防効果に対する有効性が示されている^{16)~18)}。このほか片頭痛発作の頻度と重症度を ACE 阻害薬と利尿薬と比較した後ろ向き研究においても ACE 阻害薬の有効性が示されて

いる¹⁹⁾。しかし大規模スタディは現在までおこなわれておらず、ACE 阻害薬や ARB の片頭痛発作予防に対する有用性を確立するためには更なるエビデンスの集積が必要と考えられる。

おわりに

以上、片頭痛の病態を中心に RAS の関与する可能性を示す知見について概説した。RAS 抑制薬は、臨床研究において片頭痛発作予防効果を示すことがある程度示されているが、作用機序を含め不明な点が多く、今後更なる検討が必要と考えられる。

文献

- 1) Ba'albaki H *et al*: Mast cells activate the renin angiotensin system and contribute to migraine: a hypothesis. *Headache*

- 48 : 1499-1505, 2008
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳：国際頭痛分類第2版新訂増補日本語版。医学書院，東京，2007
 - 3) Leão AAP : Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* **7** : 359-390, 1944
 - 4) Olesen J *et al* : Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* **28** : 791-798, 1990
 - 5) Hadjikhani N *et al* : Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 4687-4692, 2001
 - 6) Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* **16** : 157-168, 1984
 - 7) Mackins CJ *et al* : Cardiac mast cell-derived renin promotes local angiotensin formation, norepinephrine release, and arrhythmias in ischemia/reperfusion. *J Clin Invest* **116** : 1063-1070, 2006
 - 8) Theoharides TC *et al* : Stress-induced intracranial mast cell degranulation : A corticotropin-releasing hormone-mediated effect. *Endocrinology* **136** : 5745-5750, 1995
 - 9) Pelegrini-da-Silva A *et al* : A new role for the renin-angiotensin system in the rat periaqueductal gray matter : Angiotensin receptor-mediated modulation of nociception. *Neuroscience* **132** : 453-463, 2005
 - 10) Carvalho RF *et al* : Angiotensin II potentiates inflammatory edema in rats : Role of mast cell degranulation. *Eur J Pharmacol* **540** : 175-182, 2006
 - 11) Manna SK *et al* : Interleukin-8 induces nuclear transcription factor- κ B through a TRAF6-dependent pathway. *J Biol Chem* **280** : 7010-7021, 2005
 - 12) Sarchielli P *et al* : NF- κ B activity and iNOS expression in monocytes from internal jugular blood of migraine without aura patients during attacks. *Cephalalgia* **26** : 1071-1079, 2006
 - 13) Wolf G *et al* : Angiotensin II activates nuclear transcription factor- κ B through AT1 and AT2 receptors. *Kidney Int* **61** : 1986-1995, 2002
 - 14) Hernández-Presa M *et al* : Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* **95** : 1532-1541, 1997
 - 15) Sicuteri F : Enkephalinase inhibition relieves pain syndromes of central dysnociception (migraine and related headache). *Cephalalgia* **1** : 229-232, 1981
 - 16) Schrader H *et al* : Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) : Randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* **322** : 19-22, 2001
 - 17) Tronvik E *et al* : Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker : A randomized controlled trial. *JAMA* **289** : 65-69, 2003
 - 18) 高尾昌樹ほか : 片頭痛とRAS. *Angiotensin Research* **1** : 60-65, 2004
 - 19) Rahimtoola H *et al* : Reduction in the therapeutic intensity of abortive migraine drug use during ACE inhibition therapy—a pilot study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **13** : 41-47, 2004

<特別企画 1—16>

群発頭痛発作期の急性期治療，予防療法はどのように行うか

清水 利彦

(日本頭痛学会誌, 40 : 48, 2013)

Key words : 頭痛診療ガイドライン 2013, 群発頭痛, 急性期治療法, 予防療法, トリプタン

はじめに

本稿では，現在の慢性頭痛診療ガイドラインの群発頭痛治療に関する項目について¹⁾，新しい慢性頭痛の診療ガイドラインにおける改訂点を中心に概説する。

A. 群発頭痛急性期（発作期）治療薬について

1. トリプタン

トリプタンに関して大きな改訂点はない。ただ，海外ではゾルミトリプタン点鼻薬が開発され群発頭痛の発作急性期に用いられている。ランダム化二重盲検比較試験では，ゾルミトリプタン点鼻薬5mgおよび10mgの投与はプラセボと比較し有意に頭痛を改善させたことが報告されている²⁾。このためヨーロッパ神経学会による群発頭痛および他の三叉神経自律神経痛の治療ガイドラインではゾルミトリプタン点鼻5および10mg/doseはグレードA/Bに位置づけられている³⁾。

しかし，残念ながらわが国ではゾルミトリプタン点鼻薬を使用することはできない。

2. 酸素吸入

大きな改訂点はない。最近行われたHigh-flow酸素（12L/分）による二重盲検ランダム化比較試験では酸素吸入時78%の症例において頭痛消失がみられている。一方，室内気吸入時には頭痛の改善は20%であり，酸素吸入による頭痛の改善が有意に高値を示したことが報告されている⁴⁾。

B. 群発頭痛発作期の予防療法について

①反復性群発頭痛の予防療法

1. カルシウム拮抗薬について大きな改訂点はない。ベラパミルはわが国において片頭痛および群発頭痛での適応外使用が認められるようになった。
2. 副腎皮質ステロイドについてもわが国で群発頭痛での適応外使用が認められるようになった。

②慢性群発頭痛の予防療法

大きな改訂点はない。

③薬物療法以外の療法

ガンマナイフに関しては最近では，効果に乏しく，副作用

を高率に合併するため積極的に推奨することはできないとする報告が多い⁵⁾⁶⁾。さらに大後頭神経の電気刺激⁷⁾やステロイド注入⁸⁾なども一部の症例では効果が報告されている。

おわりに

以上，群発頭痛の項目について概説した。

文 献

- 1) 日本頭痛学会・編：慢性頭痛の診療ガイドライン，医学書院，東京，2006。
- 2) Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al : Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache : a double-blind study. *Neurology* 69 : 821—826, 2007.
- 3) May A, Leone M, Afra J, et al ; EFNS Task Force : EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 13 : 1066—1077, 2006.
- 4) Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ : High-flow oxygen for treatment of cluster headache : a randomized trial. *JAMA* 302 : 2451—2457, 2009.
- 5) McClelland S 3rd, Tendulkar RD, Barnett GH, et al : Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 59 : 1258—1262, 2006.
- 6) Donnet A, Tamura M, Valade D, et al : Trigeminal nerve radiosurgical treatment in intractable chronic cluster headache : unexpected high toxicity. *Neurosurgery* 59 : 1252—1257, 2006.
- 7) Magis D, Allena M, Bolla M, et al : Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache : a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 6 : 314—321, 2007.
- 8) Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al : Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache : a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 118 : 92—96, 2005.

<特別企画 3—3>

片頭痛の治療新薬

清水 利彦

(日本頭痛学会誌, 40: 84—86, 2013)

Key words: 片頭痛, 選択的 5-HT_{1F} 作動薬, ラスミディタン (lasmiditan), CGRP 受容体アンタゴニスト, A 型ボツリヌス毒素

はじめに

片頭痛発作急性期にはセロトニン 5-HT_{1B/1D} 受容体アゴニストであるトリプタンが効果を示す。しかし一部にはトリプタンが有効性を示さない症例もある。このため新しい片頭痛治療薬も必要とされている。本稿では今後注目される可能性のある片頭痛の治療薬のいくつかについて第 40 回日本頭痛学会総会のシンポジウムにおいて講演した内容にもとづき概説する。

1. セロトニン 5-HT_{1F} 受容体作動薬

5-HT_{1F} 受容体は脳幹三叉神経核および三叉神経節に存在し、この受容体の刺激はラットおよびネコにおいて神経細胞に対する抑制的な作用を示すことが知られている。LY-334370 は強力な 5-HT_{1F} 受容体アゴニストとして開発された。動物実験では脳硬膜の神経原性炎症による plasma protein の血管外への漏出を抑制するが血管反応性に対しては作用を示さないとされている¹⁾。片頭痛発作急性期に LY-334370 は有効であったが、中枢神経系に対する副作用および動物実験での毒性の問題で開発が中止された¹⁾。その後、別の選択的 5-HT_{1F} 受容体アゴニストである lasmiditan (ラスミディタン) が開発され、片頭痛発作頓挫に有効であることが明らかにされた。ラスミディタンは、トリプタンと比較すると血管への影響が少ないため特殊型片頭痛の症例や心血管疾患やコントロール不良の高血圧を合併する片頭痛患者にも安全に使用できる。130 名の片頭痛患者を対象にした臨床研究では、ラスミディタン 20mg 静注による片頭痛発作の頓挫作用が明らかにされている²⁾。さらに最近、ラスミディタン経口薬による多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検試験がヨーロッパで行われた。この臨床研究には 512 名の患者が参加し、その参加者はほぼ 1:1:1:1:1 の割合でプラセボ・50mg・100mg・200mg・400mg の 5 群にランダムに割り付けられ、一次評価項目として投与 2 時間後における頭痛症状改善度が指標とされた。ラスミディタン投与量と頭痛改善度との間には有意な相関関係を認め、いずれの投与量においてもプラセボと比較すると有意に 2 時間後での頭痛症状改善度が高いことが明らかにされている³⁾。

2. CGRP 受容体アンタゴニスト

CGRP 受容体アンタゴニストのなかで最初に片頭痛治療に用いられたものは、BIBN4096 (olcegepant) である⁴⁾。片頭痛発作急性期における olcegepant の第 II 相多施設二重盲検無作為化試験が施行され、olcegepant 2.5mg の経静脈投与の有効性が証明されている⁵⁾。この臨床試験で頭痛が消失する割合は、olcegepant 投与群で 2 時間後 44%、4 時間後 56% であり、placebo 投与群の 2 時間後 2%、4 時間後 10% と比較し有意な改善を示した。さらに効果の持続は placebo 投与群の 15% に対し olcegepant 投与群では 47% に認められた。悪心、光過敏および音過敏などの随伴症状は頭痛が消失した症例ではすべて改善した。また片頭痛の再発は placebo 投与群で 46% にみられたが olcegepant 投与群では 19% と有意に低下しており、CGRP 受容体アンタゴニストは今後トリプタンに代わる新しい片頭痛発作急性期治療薬となりうる可能性が示された。しかし、olcegepant は静脈投与のみのため経口投与可能な CGRP 受容体アンタゴニストが必要とされた。

Telcagepant は、最初に開発された経口投与可能な CGRP 受容体アンタゴニストである⁶⁾。Ho らは MK-0974 (telcagepant) の無作為化並行プラセボ対照二重盲検試験を施行した。この試験では中等度から重度の発作をもつ片頭痛患者に対し telcagepant 150mg 経口投与、telcagepant 300mg 経口投与、zolmitriptan 5mg、または placebo のいずれかで治療が行われた⁷⁾。この結果 telcagepant 300mg 投与群と zolmitriptan 5mg 投与群は両群とも telcagepant 150mg 投与群より有意に頭痛発作を改善させた。副作用は、telcagepant 150mg 投与群で 31%、telcagepant 300mg 投与群 37%、zolmitriptan 5mg 投与群で 51%、placebo 投与群 32% に出現したが、悪心、めまい、傾眠などいずれも軽度なものであった。さらに服用後 24 時間における継続した頭痛の消失率は telcagepant 300mg が zolmitriptan 5mg に比べてわずかに良好であった⁸⁾。また、telcagepant の 300 mg、150mg、50mg およびプラセボの無作為化並行プラセボ対照二重盲検試験でも、telcagepant 300mg および telcagepant 150mg がプラセボと比較し服用 2 時間に頭痛を有意に改善させたことが示されている⁹⁾。なお telcagepant の長期投与による副作用を調べるため telcagepant 280mg または telcagepant 300mg を片頭痛急性期治療薬として 18 ヶ月使用した検討では、軽度の口渇

感、悪心、めまいおよび傾眠が報告されている。また、血液検査、心電図所見などでは異常を示さなかった¹⁰⁾。これらより片頭痛発作急性期に telcagepant 300mg または 150mg が有効であることが明らかにされている。

別の CGRP 受容体アンタゴニスト MK3207 についても臨床試験が行われ、その結果が報告されている。この study では開始時 MK3207 が 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 50mg および 100mg とプラセボにて片頭痛急性期における頭痛の改善度の比較が行なわれたが、2.5mg の投与量では効果が乏しいため経過中に 200mg の投与量が追加された。その結果プラセボに比較し MK3207 200mg 投与群で 2 時間後に有意な頭痛消失を認めたと、MK3207 100mg, 10mg 投与群ではプラセボと比較し頭痛消失の程度はわずかにすぐれていたと報告されている¹¹⁾。しかし、telcagepant および MK3207 とも肝機能障害をきたした症例が報告され、開発が中止された。

一方、Boehringer Ingerheim 社で開発された CGRP 受容体アンタゴニスト BI 44370 TA は第 II 相試験では、BI 44370TA 50mg, 200mg, 400mg と eletriptan 40mg またはプラセボとの比較試験が行なわれている。その結果、BI 44370TA 400mg は片頭痛発作急性期において eletriptan 40mg と同等の改善度を示すことが明らかにされている¹²⁾。

CGRP 受容体アンタゴニストは、トリプタンと異なり血管収縮作用を持たないため心血管系に危険因子をもつ患者でも投与可能であり、さらに眠気やめまいなど中枢神経系の副作用の少ない。今後、肝障害など副作用のない経口投与可能な CGRP 受容体アンタゴニストの開発が必要とされている。

3. A 型ボツリヌス毒素

PREEMPT II (The Phase II REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy II) trial では、慢性片頭痛患者において、A 型ボツリヌス毒素 (347 例) がコントロール (358 例) と比べ、一ヶ月間の頭痛のある日を有意に減少させたことがあげられる¹³⁾。この検討では、A 型ボツリヌス毒素を皺眉筋、鼻根筋、前頭筋、側頭筋、後頭筋、傍脊柱筋、僧帽筋に計 155U-195U を 12 週間ごとに筋注し、24 週間後に有効性を評価している。A 型ボツリヌス毒素により統計学的に有意に改善したのものとして、以下の項目があげられている；投与前後での 28 日あたりの頭痛のある日数 (A 型ボツリヌス毒素群 -9.0, コントロール群 -6.7)、投与前後での 28 日あたりの片頭痛のある日数 (A 型ボツリヌス毒素群 -8.7, コントロール群 -6.3)、投与前後での 28 日あたりの中等から重度の頭痛のある日数 (A 型ボツリヌス毒素群 -8.3, コントロール群 -5.8)、投与前後での HIT-6 スコアの差 (A 型ボツリヌス毒素群 -4.9, コントロール群 -2.4) および投与前後でのトリプタン服用回数 (A 型ボツリヌス毒素群 -3.0, コントロール群 -1.7)。これらより、A 型ボツリヌス毒素は慢性片頭痛の予防に有効であると判断され、米国食品医薬品管理局 (FDA) は A 型ボツリヌス毒素の慢性片頭痛に対する使用を認可している。

おわりに

以上、片頭痛の治療新薬について概説した。今後、さらなる新しい片頭痛発作治療薬の開発が期待される。

文 献

- 1) Goadsby PJ : Post-triptan era for the treatment of acute migraine. *Curr Pain Headache Rep* 8 : 393—398, 2004.
- 2) Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U, et al : Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan—a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 30 : 1170—1178, 2010.
- 3) Farkkila M, Diener HC, Geraud G, et al : Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine : a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 11 : 405—413, 2012.
- 4) Doods G, Hallermayer D, Wu M, et al : Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 129 : 420—423, 2000.
- 5) Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al : Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 350 : 1104—1110, 2004.
- 6) Williams TM, Stump CA, Nguyen DN, et al : Non-peptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonists from a benzodiazepinone lead. *Bioorg Med Chem Lett* 16 : 2595—2598, 2006.
- 7) Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al : Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine : a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 372 : 2115—2123, 2008.
- 8) Dodick DW, Kost J, Assaid C, et al : Sustained pain freedom and no adverse events as an endpoint in clinical trials of acute migraine treatments : application to patient-level data from a trial of the CGRP receptor antagonist, telcagepant, and zolmitriptan. *Cephalalgia* 31 : 296—300, 2011.
- 9) Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al : Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 73 : 970—977, 2009.
- 10) Connor KM, Aurora SK, Loeys T, et al : Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache* 51 : 73—84, 2011.
- 11) Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al : Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 31 : 712—722, 2011.
- 12) Diener HC, Barbanti P, Dahlof C, et al : BI 44370 TA, an

- oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks : results from a phase II study. *Cephalalgia* 31 : 573—584, 2011.
- 13) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30 : 804—814, 2010.
-

＜特別企画 1—6＞

片頭痛の予後はどうか？（片頭痛の慢性化を含む）

柴田 護

（日本頭痛学会誌，40：30—31，2013）

Key words：片頭痛，慢性化，慢性片頭痛，慢性連日性頭痛，肥満

推 奨 文

片頭痛患者の多くは加齢とともに改善傾向を示す。また、年間約3%の症例では病状が悪化することが知られ、頭痛発作頻度や頭痛を認める日数が増加する。片頭痛の慢性化に関連する危険因子には、①先天的要因、②頭痛の病状、③共存症、④外的要因、が知られているが、特に③と④には是正可能なものが含まれるため、治療介入を行うことで予後改善に結びつく可能性がある。

グレード A

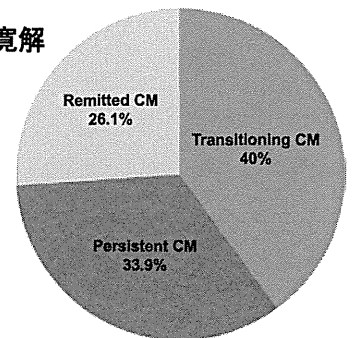
片頭痛の主症状は拍動性の頭痛発作であるため、これまで片頭痛は発作性疾患として位置付けられていた。しかし、電気生理学的検査や機能画像の発達に伴い、発作間歇期においても大脳皮質レベルでの機能異常が実証されるに至り、本症は慢性の中樞神経疾患として認識されるようになってきている。American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP) が発表した年齢別の片頭痛有病率の推移によると、男女ともに30～40歳代でピークに達した後に低下を示す¹⁾ことから、ある時期を過ぎれば片頭痛は寛解傾向を示すと考えるべきである。しかし、片頭痛において問題になるのは、主に頭痛を認める日数が増加する形で症状進行を示す症例が存在することである。Scherら²⁾は、年間2～104日頭痛を認める発作性片頭痛症例の病状を縦断的に解析すると、約3%の症例で、月に15日以上頭痛を認めるいわゆる慢性連日性頭痛の状態に至り、さらに約6%の症例では、年間105～179日頭痛が存在する頻発性発作性片頭痛に変化すると報告している。このような慢性化を来しやすい特定の因子が同定されている³⁾(表1)。特に③と④に挙げた因子の中には、治療介入可能なものが含まれる。また、NSAIDsとトリプタンを使用する際には、使用前のベースラインの頭痛頻度が10日/月以上である症例では、慢性化を引き起こす可能性が高いため、必ず頭痛予防薬を併用すべきである。一方、慢性片頭痛の症例の経過を観察した研究では、2年間で26.1%が慢性片頭痛の状態から寛解している（片頭痛自体が寛解しているわけではない）ことが明らかにされている⁴⁾(図1)。そして、多変量解析の結果、寛解の予測因子としては、ベースラインの頭痛頻度（15-19/月 vs. 25-31/月 OR 0.29 [CI: 0.11-0.75]）とアロ

ディニアの存在しないこと（OR 0.45 [0.23-0.89]）が挙げられた⁴⁾。

表1 片頭痛の慢性化に寄与する因子

①先天的要因	
1. 家族歴	母親に慢性連日性頭痛があると子の発症リスクが上昇する。
2. 出生前曝露	胎児期における母親の飲酒と喫煙がリスクとなる。
②頭痛の病状	
1. ベースラインにおける頭痛を認める日数	頭痛を認める日数が多いと慢性化しやすい。
③共存症	
1. 肥満	慢性連日性頭痛（慢性片頭痛を含む）の発生は、BMIが25～29で正常体重者と比較して3倍、30以上で5倍リスクが高くなる。
2. いびきと睡眠時無呼吸	
3. 精神疾患やストレスの多い生活	うつや不安などの気分障害と慢性片頭痛の関連が指摘されている。大きなライフイベント（引っ越し・失業など）も片頭痛変容の引き金になる。
4. 顎関節症	
④外的因子	
1. 過剰な鎮痛薬使用	ここでは薬物乱用頭痛による頭痛増悪ではなく、鎮痛薬が片頭痛慢性化に関連があるかについて述べる。本邦で問題になることはないと思われるが、オピオイドとバルビツール酸の使用は片頭痛慢性化のリスクになる。トリプタンとNSAIDsは、月に10日以上頭痛を認める患者に投与した場合には慢性化に寄与する。
2. カフェイン摂取	
3. 頭部外傷	

2年で約1/4は寛解



Two-year transition rates relative to chronic migraine status in 2005 (baseline)

図1 慢性片頭痛の予後（2年後の病状）