

表1 慢性片頭痛の診断基準 (ICHD-2 付録診断基準)

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

り、最終的な改訂版ではないが、慢性片頭痛の概念に重要な変更が加わっている（表2）。まず、本疾患は片頭痛の合併症ではなく、独立した片頭痛のサブタイプに位置づけられた。さらに、診断時点で認めている片頭痛は従来は前兆のない片頭痛に限定されていたが、前兆のある片頭痛でも良いことになった。また、診断には薬物乱用頭痛を除外する必要がなくなり、慢性片頭痛の診断基準を満たす薬物乱用状態の頭痛患者において薬物乱用頭痛が除外されていない場合には、慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の両方の診断を並列することが許されている。

慢性片頭痛の患者の有病率は1～2%と推定されている。慢性片頭痛は、発作性片頭痛（その大多数は前兆のない片頭痛）を呈していたものが、次第に頭痛頻度が増えるとともに、頭痛の性質が変化し、かつ悪心や光過敏などの随伴症状の頻度が減少する形で発生する。1年間の片頭痛の病状変化に関しては不変が83.29%を占め、9.85%は部分寛解を示し、3.26%は完全寛解を示す。しかし、2.97%

の患者は頭痛発作頻度が高くなり、病気による障害度も上昇する<sup>3)</sup>。そのような患者が慢性片頭痛に変化していくものと考えられている。

### 片頭痛慢性化の要因

#### 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ことが知られている。

(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：Scherら<sup>4)</sup>の疫学研究によって、頭痛を認める日数が多いと慢性化しやすいことが明らかにされている（図1）。

#### 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25～29kg/m<sup>2</sup>で正

表2 ICHD-3βによる慢性片頭痛の診断基準 (原文)

<p>A. Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on <math>\geq 15</math> days per month for <math>&gt; 3</math> months<sup>2</sup> and fulfilling criteria B and C</p> <p>B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B–D for 1.1 <i>Migraine without aura</i> and/or criteria B and C for 1.2 <i>Migraine with aura</i></p> <p>C. On <math>\geq 8</math> days per month for <math>&gt; 3</math> months, fulfilling any of the following<sup>3</sup>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. criteria C and D for 1.1 <i>Migraine without aura</i></li> <li>2. criteria B and C for 1.2 <i>Migraine with aura</i></li> <li>3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative</li> </ol> <p>D. Not better accounted for by another ICHD-III diagnosis.</p> <p>Notes :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The diagnosis of 1.3 <i>Chronic migraine</i> excludes the diagnosis of 2. <i>Tension-type headache</i> or its subtypes because tension-type-like headache is within the diagnostic criteria for 1.3 <i>Chronic migraine</i>.</li> <li>2. The reason for singling out chronic from episodic migraine is that it is impossible to distinguish the individual episodes of headache in patients with such frequent or continuous headaches. In fact, the characteristics of the headache may change not only from day to day but even within the same day. Such patients are extremely difficult to keep medication-free in order to observe the natural history of the headache. In this situation, attacks with or without aura are both counted, as well as tension-type-like headaches. The most common cause of symptoms suggestive of chronic migraine is medication overuse, as defined under 8.2 <i>Medication-overuse headache</i>. Around 50% of patients apparently with 1.3 <i>Chronic migraine</i> revert to an episodic migraine subtype after drug withdrawal; such patients are in a sense wrongly diagnosed as 1.3 <i>Chronic migraine</i>. Equally, many patients apparently overusing medication do not improve after drug withdrawal, and the diagnosis of 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> may in a sense be inappropriate (assuming that chronicity induced by drug overuse is always reversible). For these reasons, and because of the general rule, patients meeting criteria for 1.3 <i>Chronic migraine</i> and for 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> should be given both diagnoses. After drug withdrawal, migraine will either revert to the episodic subtype or remain chronic, and be re-diagnosed accordingly; in the latter case, the diagnosis of 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> may be rescinded. In some countries, it is usual practice to diagnose 8.2 <i>Medication-overuse headache</i> only on discharge.</li> <li>3. Characterization of frequently recurring headache generally requires a headache diary to record information on pain and associated symptoms day-by-day for at least one month. Sample diaries are available at <a href="http://www.i-h-s.org">http://www.i-h-s.org</a>.</li> </ol>
---

常体重者と比較して3倍、30kg/m<sup>2</sup>以上で5倍リスクが高くなる<sup>5)</sup>。したがって、片頭痛患者に肥満を認めた場合には、生活指導などによって適切な体重に是正することが推奨される。

(2) いびきと睡眠時無呼吸：睡眠時無呼吸は片頭痛慢性化の危険因子であると同時に、血中CO<sub>2</sub>蓄積に伴う脳圧亢進が頭痛の増悪因子になるため、専門医にコンサルトする。

(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

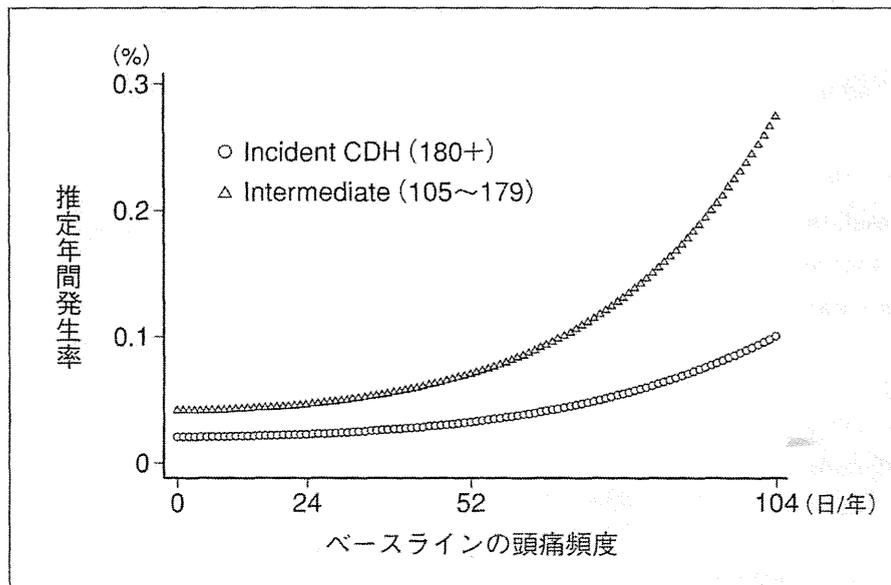
指摘されている。大きなライフイベント(引っ越し・失業など)も片頭痛慢性化の引き金になる。

(4) 顎関節症：開口や閉口時に下顎運動の異常や顎関節の雑音がないかどうかを調べる。異常を認めた場合には、歯科口腔外科専門医にコンサルトする。

#### 4. 外的因子

(1) 過剰な鎮痛薬使用：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

図1 慢性連日性頭痛 (CDH) の発生はベースラインの頭痛頻度に依存する (文献<sup>6)</sup>より改変引用)



なることが知られている。最近になり、オピオイドであるトラマドールとアセトアミノフェンの合剤が発売されたため、注意が必要である。トリプタンと非ステロイド性抗炎症薬 (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。しかし、より頭痛頻度が低い症例においては、NSAIDsは頭痛の慢性化に対して保護的に作用するという疫学データがある<sup>6)</sup>。

(2) カフェイン摂取

(3) 頭部外傷

#### 片頭痛慢性化のメカニズム

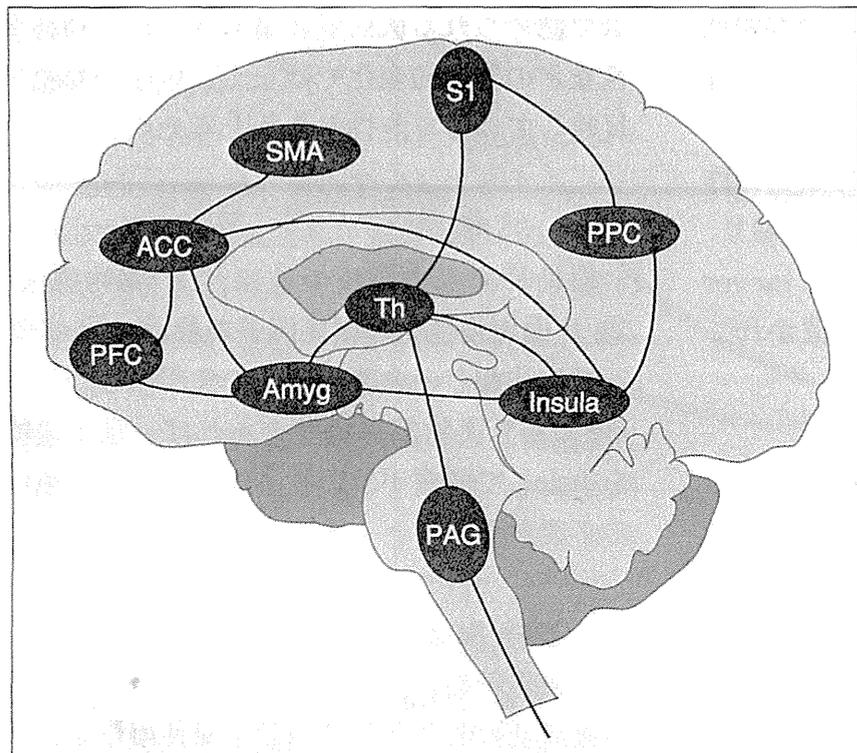
片頭痛慢性化の詳細なメカニズムは不明である。しかし、頭痛頻度が上昇していることは疼痛発生閾値の低下が起きていることを示し、緊張型頭痛様の頭痛が生じていることは疼痛発生閾値が低下した受容野の範囲が頭頸部筋膜へも拡大していることを示唆している。このような状況は中枢性感作が成立しているために起きていると推察されるが、これを支持するように、中枢性感作を反映する皮膚アロディニア (cutaneous allodynia) が慢性片頭痛で高頻度に認められ、かつ頭痛頻度

の上昇や慢性化の予測因子になっていることも報告された<sup>6)7)</sup>。片頭痛発生に三叉神経終末への侵害刺激が必要なのは、あるいは片頭痛は純粹に中枢性の疼痛なのかという議論には決着がついていない。したがって、慢性片頭痛に認められる中枢性感作が末梢性感作に続発して発生したものなのか、あるいは直接中枢神経系の異常によって生じているのかという疑問にも答えは出ていない。一方、多くの臨床研究によって、慢性片頭痛患者では疼痛をはじめとした感覚刺激に対するプロセシングの異常と中枢神経系における器質的変化が報告されているため、これらの点について少し詳しく述べる。

#### 1. 感覚刺激に対するプロセシング異常

片頭痛患者では、疼痛のプロセシングが健常人と異なることが、機能画像の解析結果から明らかになっている。熱疼痛刺激を受けると、下行性痛覚抑制系に属する楔状核 (N. cuneiformis) の活性化が生じるが、発作間欠期の片頭痛患者では健常人と比較して活性化の程度が有意に低いことが示されている。すなわち、片頭痛患者は発作間欠期において

図2 Pain matrix の解剖図 (May, 2011)



ACC：前帯状皮質，Amyg：扁桃体，Insula：島皮質，PFC：前頭前野，  
 PAG：中脳水道周囲灰白質，PPC：後部頭頂皮質，S1：一次感覚野，  
 SMA：補足運動野，Th：視床

も下行性痛覚抑制系の作用が減弱していると考えられる<sup>8)</sup>。中枢性感作の有無や、刺激に対する慣れ (habituation) の異常を調べる目的で、各種の電気生理学的手法が用いられる。これらの手法は比較的侵襲性が低い状態で神経機能評価が可能であり、慢性片頭痛患者を対象にした研究も存在する。疼痛関連反応 (pain-related responses) とは、短時間の皮膚レーザー照射によってC線維あるいはAδ線維に侵害性刺激を加えて、電位変化を頭皮上で記録する手法である。de Tommasoら<sup>9)</sup>は、慢性片頭痛患者ではN2-P2振幅が発作性片頭痛患者や健常人に比較して上昇していることを報告した。同グループは、眼窩上部にレーザー照射による刺激を加えて脳各部位の活性化をブレインマッピングで解析したところ、慢性片頭痛患者では前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) 吻側における活性化が健常人と発作性片頭痛患者に比較し

て亢進しており、かつその程度は頭痛頻度と正の相関を示していたと報告した<sup>10)</sup>。ACCは、疼痛刺激が加わった際に視床の外側中心核、背内側核、束傍核を介して投射を受け、痛みによる情動変化の発現に関与する。ACCに加え、島皮質や扁桃体などからなる疼痛に関連した神経回路は pain matrix (図2) と呼ばれ、さまざまな慢性疼痛疾患でも異常な活性化が確認されている<sup>11)</sup>。最近の resting-state functional MRI (fMRI) を用いた片頭痛患者を対象にした研究では、頭痛発作頻度が上昇すると pain matrix を構成する脳各部位間での機能的結合性の変化が生じることが報告されている<sup>12)</sup>。

Chenら<sup>13)</sup>は、慢性片頭痛患者 (頭痛を認めない時期)、発作間欠期の発作性片頭痛患者、発作期の発作性片頭痛患者を対象に、脳磁図で視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) を解析している。慢性片頭痛患

者では、最初の視覚刺激で認められた P100m 振幅と、慣れを反映する連続刺激後の振幅低下の2つのパラメーターは、発作期の発作性片頭痛患者と同様のパターンを呈していた。この所見は、慢性片頭痛患者では片頭痛発作時と同様の後頭葉皮質の異常が持続しており、「決して終わることのない片頭痛発作 (never ending migraine attack)」の状態に置かれている可能性を示すものである。

## 2. 中枢神経系の器質的変化

Welchら<sup>14)</sup>によって、慢性片頭痛の患者では赤核の鉄沈着が亢進しているという報告がなされ、中枢神経系における器質的変化の片頭痛慢性化における役割が注目されるようになった。その後の検討で、鉄沈着は基底核でも認められることが報告された<sup>15)</sup>。それと並行して、MRI の voxel-based morphometry (VBM) を用いて慢性片頭痛の脳各所の灰白質体積の異常が次々に明らかにされた<sup>15~19)</sup>。そのような器質的変化が、頭痛慢性化の原因なのか結果なのか、病理学的にどのような病態を反映しているかは定かではない。脊髄神経結紮モデルでは、痛覚抑制性線維を送る吻側延髄腹内側部のセロトニン作動性ニューロンが変性し、痛覚過敏の発生に寄与していることが報告されている<sup>20)</sup>。慢性片頭痛患者に認められる灰白質体積変化に、そのような抑制ニューロンの変性が関与している可能性は否定できない。一方、灰白質体積の変化は、血流やシナプス活動など可逆的要因によっても起こり得ることが知られている。最近になり、高頻度発作の片頭痛患者と低頻度発作の片頭痛患者を対象に、大脳皮質の厚みと熱疼痛による活性化の程度の間接性に関して脳各部位で検討された<sup>21)</sup>。発作頻度によって有意な大脳皮質の厚さの相違を呈していた部位が確認されたが、その相違は熱刺激による当該部位の活性化の程度と相関性が認められたと

結論されている。したがって、慢性片頭痛患者で認められる灰白質体積の変化は、神経変性などの器質的変化ではなく、機能的変化を反映している可能性もあると考えられる。

## 慢性片頭痛の治療

慢性片頭痛の治療の柱は、① 薬物療法、② 片頭痛慢性化の増悪因子の是正、③ 認知行動療法などの非薬物療法の併用の3つである<sup>6)</sup>。もし薬物乱用状態があれば、乱用薬物を中止して頭痛が改善するかどうかを見極める必要がある。

### 1. 薬物療法

片頭痛予防薬を使用する。その目的は、頭痛重症度の改善と急性期頭痛薬使用量を必要最低限に抑えることである。

#### 1) バルプロ酸

慢性片頭痛症例を含めた慢性連日性頭痛に対して、プラセボと比較した比較試験で有効性が確認されている。我が国で保険適応を取得していることもあり、まず用いるべき予防薬と思われる。眠気、肝機能障害、高アンモニア血症、体重増加などが比較的よく認められる副作用である。催奇形性の観点から、妊娠可能年齢の女性患者には慎重に使用する必要がある。

#### 2) トピラマート

イオンチャネル拮抗作用や GABA<sub>A</sub> 受容体刺激作用、さらには AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗作用もある多機能薬である。複数のプラセボと比較したランダム化比較臨床試験で慢性片頭痛に有効性が確立している薬剤であるため、本来第1選択薬と考えられるが、我が国では片頭痛に対して保険適応を取得していない。めまいや使用初期に異常感覚を認めることがあり、服薬継続が困難な症例がある。体重減少作用があるが、これは肥満合併例ではむしろ利点となりうる。海外では慢性

片頭痛に対する効果は 100mg で認められているが、25mg で投与開始することが筆者の経験からは勧められる。

### 3) A型ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin type A: BoNT-A)

BoNT-A は以前より片頭痛に効くのではないかと考えられており、まず発作性片頭痛の予防効果が検討されたが、良好な結果が得られなかった。慢性片頭痛を含めた慢性連日性頭痛患者の中で、特に頭痛頻度の高い患者に有効との結果が出たために、慢性片頭痛患者のみを対象にした国際的な第Ⅲ相臨床研究 (PREEMPT1 および 2) が行われ、プラセボに対して有意な治療効果が確認された<sup>22) 23)</sup>。投与方法としては、合計 155 単位を頭頸部の 31 ヶ所に分けて注射されている。PREEMPT1 および 2 の結果を受けて、諸外国では保険適応が承認されたが、我が国では慢性片頭痛に対して依然として使用できない状況にある。

## 2. 非薬物療法

海外では後頭神経刺激術の有効性が報告されている<sup>24)</sup>。また、経験的ではあるが鍼治療もときに有効である。

## 文 献

- 1) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 24 (Suppl 1): 9-160, 2004.
- 2) Silberstein SD, et al: Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology 47: 871-875, 1996.
- 3) Lyngberg AC, et al: Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. Neurology 65: 580-585, 2005.
- 4) Scher AI, et al: Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 106: 81-89, 2003.
- 5) Bigal ME, et al: Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology 67: 252-257, 2006.
- 6) Bigal ME, et al: Migraine chronification. Curr Neurol Neurosci Rep 11: 139-148, 2011.
- 7) Louter MA, et al: Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain 136: 3489-3496, 2013.
- 8) Moulton EA, et al: Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. PLoS One 3: e3799, 2008.
- 9) de Tommaso M, et al: Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. Pain 101: 25-32, 2003.
- 10) de Tommaso M, et al: Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. Headache 45: 1208-1218, 2005.
- 11) May A: A review of diagnostic and functional imaging in headache. J Headache Pain 7: 174-184, 2006.
- 12) Mainero C, et al: Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. Ann Neurol 70: 838-845, 2011.
- 13) Chen WT, et al: Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. Pain 152: 254-258, 2011.
- 14) Welch KM, et al: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache 41: 629-637, 2001.
- 15) Rocca MA, et al: Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. Stroke 37: 1765-1770, 2006.
- 16) Schmidt-Wilcke T, et al: Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. Cephalalgia 28: 1-4, 2008.
- 17) Valfre W, et al: Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. Headache 48: 109-117, 2008.
- 18) Kim JH, et al: Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. Cephalalgia 28: 598-604, 2008.
- 19) Schmitz N, et al: Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. Headache 48: 1044-1055, 2008.
- 20) Leong ML, et al: Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain. J Neurosci 31: 17028-17039, 2011.

# 片頭痛のメカニズムと診断の実際

柴田 護 (慶應義塾大学医学部神経内科専任講師)

## Point

- 片頭痛は中枢神経疾患であり、発作間歇期においても感覚プロセシングの異常が存在していることが明らかとなっている。
- トリプタンの薬効を含めて、三叉神経血管説は頭痛発生の機序の多くを説明できる学説である。
- 片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) あるいはICHD-3βの診断基準によって厳密に行う必要がある。
- 片頭痛診断は除外診断によって行われるべきであり、器質的疾患を疑った場合は画像検査を含めた精査を積極的に行う。

## 片頭痛のメカニズム

### CQ II-1-4-1

片頭痛の病態にはどのような説があるか

#### 推奨

片頭痛の病態生理はいまだ確定的な機序は示されていないが、従来から、血管説、神経説および三叉神経血管説が片頭痛の病態仮説として提唱されてきた。現在では、三叉神経血管系、脳幹部の下行性疼痛制御系および各種神経ペプチドが片頭痛に重要な役割を果たしていると考えられている。特に、セロトニン

およびその受容体(5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体)、三叉神経終末から放出される calcitonin gene-related peptide (CGRP)<sup>\*1</sup>が片頭痛発作の疼痛に密接に関与している可能性が高い。一方、片頭痛の前兆は皮質拡張性抑制による現象と考えられている。

【グレードB】

### CQ II-1-4-3

片頭痛の前兆のメカニズムはどのように考えられているか

#### 推奨

片頭痛の前兆は現時点においては、皮質拡張性抑制(CSD)やspreading

oligemiaといった現象により起こると考えられている。

【グレードB】

## 血管拡張のみでは片頭痛発生は説明できない

片頭痛のメカニズムは現在でも完全には解明されていない。古くは、頭部の血管が異常に拡張して頭痛が生じるという血管説(vascular theory)が唱えられていた。これは、片頭痛の痛みが拍動性であり、頭痛が側頭動脈の拍動に一致して起こっていることが観察されたために提唱された。また、血管壁には痛覚神経が分布している。

しかし、Olesenらが、片頭痛発作中の患者で $^{133}\text{Xe}$ -CTやSPECT(single photon-emission computed tomography)を用いて脳血流を観察したところ、確かに脳血流の増加は認められたが、患者が頭痛を感じている時期と一致していなかった<sup>1)</sup>。そのため、血管説では片頭痛発生を説明しきれないことが明らかとなった。

最近行われた高解像度MRAによる複数の研究によっても、片頭痛発作時の血管拡張に関して一致した見解は得られていない<sup>2)</sup>。さらには、血管収縮作用をほとんど有さない5-HT<sub>1F</sub>作動薬の投与によっても片頭痛発作が頓挫することが報告されている<sup>3)</sup>。

### 三叉神経血管説

Moskowitzのグループは、脳硬膜など侵害刺激に対して感受性を有する頭蓋内組織に分布する三叉神経終末(無髄C線維や有髄A $\delta$ 線維)が、何らかの刺激を受けるとCGRPやsubstance P(SP)などの神経ペプチドを放出し、局所的な神経原性炎症(neurogenic inflammation)が発生して片頭痛発生が引き起こされると提唱した<sup>4)</sup>(三叉神経血管説 trigeminovascular theory)(図1)。また、CGRPは血管拡張作用もあり、局所で異常血管拡張が引き起こされている可能性がある。

炎症は、血管透過性亢進による血漿漏出と硬膜に分布する肥満細胞からのヒスタミンなどの炎症性メディエーター放出が主因である。このような炎症性変化は軸索反射(axon reflex)によって隣接した神経終末に伝播する

ことで拡大していくと考えられた。炎症性メディエーターの作用によって、末梢神経の侵害刺激に対する感受性が亢進することが知られており、この現象は末梢性感作(peripheral sensitization)とよばれる。

この説に従えば、頭痛は、“何らかの刺激”が引き起こす三叉神経の順行性伝導に加えて、神経原性炎症と感作の両者の作用によって持続的な痛みとして表現されるわけである。一方、“何らかの刺激”は次項で詳しく説明する皮質拡張性抑制(cortical spreading depression :CSD)ではないかという説もあるが、いまだに確定していない。

トリプタンは5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体アゴニストであるが、三叉神経終末の5-HT<sub>1D</sub>受容体刺激によって上記神経ペプチドの放出が抑制を受けることが実証されている。また、トリプタンによる頭蓋内血管の5-HT<sub>1B</sub>受容体刺激は血管を収縮させるため、CGRPによる血管拡張を是正すると考えられる。さらには、複数のCGRP受容体拮抗薬が片頭痛発作頓挫に有効であることが大規模研究によって明らかにされたことから、CGRPが頭痛発生に重要な役割を果たすこともほぼ確実と思われる<sup>5)</sup>。

一方、SPの受容体であるNK<sub>1</sub>受容体の拮抗薬は、片頭痛発作頓挫に関して有効性が示せなかったため、片頭痛発生にNK<sub>1</sub>受容体を介した作用が必要であるのか否かについては現在でも議論のあるところである。

以上述べたように、三叉神経血管説は片頭痛治療薬の薬効機序を含めて片頭痛病態を少なくとも一部はうまく説明できる学説といえる。

また、神経原性炎症によって引き起こされた三叉神経一次ニューロン(三叉神経節ニューロン)での末梢性感作は、二次ニューロン(三叉神経脊髄路核尾側重核)以上における中枢性感作(central sensitization)を引き起こすことも知られている。片頭痛発作に伴って認められるアロディニア(allodynia 通常は痛みと感知されない触覚刺激などが痛みとして感知される感覚異常)が、三叉神経領域にとどまらず頭蓋外にも認められることがある。これは、視床レベルでの中枢性感作の成立によって生じると考えられているが、最近のfunctional MRI(fMRI)を用いた研究によって、片頭痛発作時に視床の活性化が生じていることが実証された<sup>6)</sup>。

以上まとめると、三叉神経血管説は

#### \*1…CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)

カルシウム濃度調節に関わるペプチドホルモンであるカルシトニンの遺伝子が転写された後に選択的スプライシングを受けて産生される。37個のアミノ酸からなるペプチドで、 $\alpha$ および $\beta$  CGRPがある。片頭痛との関連では、 $\alpha$  CGRPが三叉神経の小型～中型細胞の痛覚に関わるニューロンに存在し、神経終末から放出される。強力な血管拡張作用を有するが、定常状態の血管口径維持には関与していないため、CGRPの機能を阻害しても虚血を引き起こすような血管収縮は生じないと考えられている。CGRP受容体は、RAMP1とCRLR(calcitonin receptor-like receptor)から構成される。CGRP受容体拮抗薬に加えて、CGRPあるいはCGRP受容体を標的にした抗体を用いた片頭痛治療が開発中である。

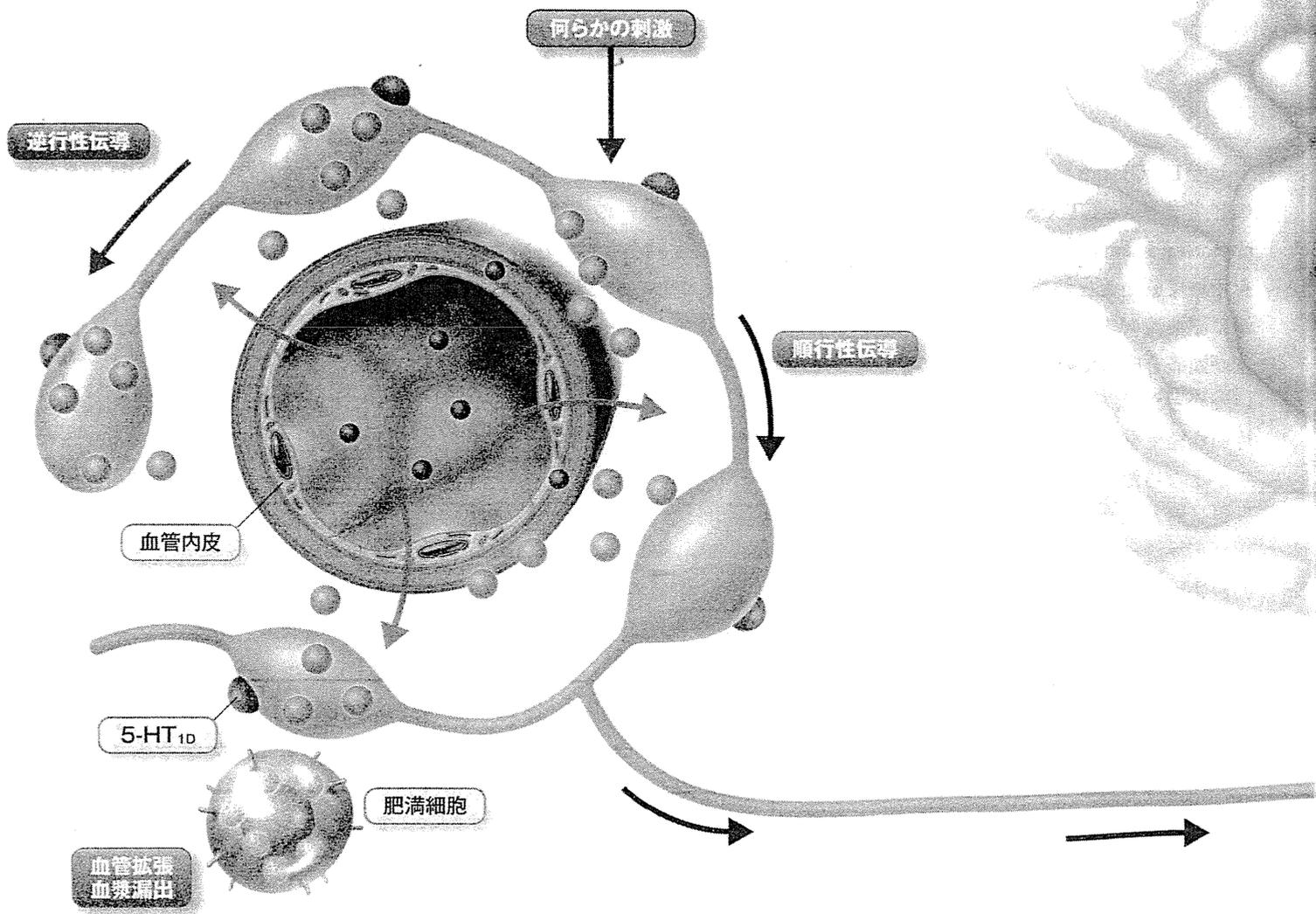


図1 三叉神経血管説(文献4より引用)

三叉神経一次ニューロンに加えられた侵害刺激が頭痛発生に重要な役割を果たし、炎症やそれに伴う感作が持続性頭痛発生に関連していることを指摘している。

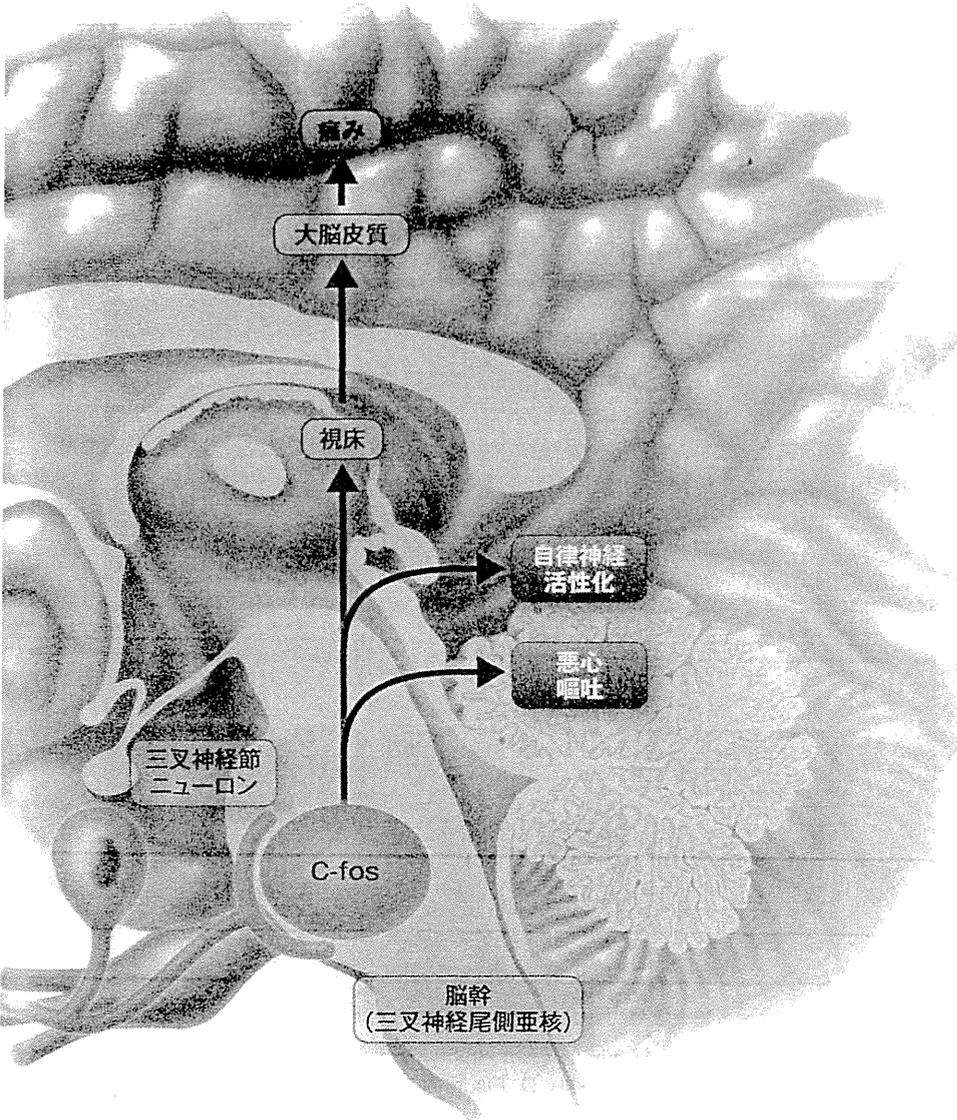
### 片頭痛の基本病態は中枢神経系にある

前述のように、片頭痛の前兆はCSDによって生じるとする説が有力である(以前は、脳血流低下によって起こると考えられていた)。CSDは、2~3mm/

分で皮質を電気活動抑制帯が伝播する現象である。電気活動の抑制によって脳血流は低下するが、この二次的な脳血流低下が、fMRIによって前兆時に捉えられている<sup>7)</sup>(図2)。

片頭痛の病態の主座が神経側にあるという考え方は神経説(neural theory)あるいはneuronal theory)とよばれている。片頭痛患者では、発作前後にも気分や感覚系の異常がしばしば認められる(図3)。前述の前兆や頭痛発作が起こる数日前から、食欲の亢進・倦

怠感・あくび・感覚系の機能亢進・体液貯留などの変調を患者が自覚していることがある<sup>8)</sup>。このような視床下部や視床の機能異常を示唆する症状は、予兆(prodrome)あるいは前駆症状(premonitory symptom)とよばれる。さらに、片頭痛発作間歇期において、痛覚や視覚刺激により誘発される事象関連電位で通常では認められる慣れ(habituation)が欠如することが明らかになっており、感覚系のプロセッシング異常が常に存在することが明ら



能に関連する遺伝子である<sup>10)</sup>。片頭痛の予防にCa拮抗薬や抗てんかん薬が有効である事実は、シナプス機能の是正が片頭痛病態改善に寄与することを強く裏付ける。

片頭痛の原因を、三叉神経一次ニューロンと二次ニューロン間のシナプス伝達異常に求める立場もある。これを支持する臨床的な証拠として、発作が近くなると三叉神経脊髄路核の興奮性が次第に高まることがfMRIによって実証されている<sup>11)</sup>。中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray: PAG)は吻側延髄腹内側部(rostral ventromedial medulla: RVM)を介して下行性ニューロンを脳幹や脊髄に送り、二次ニューロンレベルで痛覚調節機能を果たすことが知られている。片頭痛患者ではこの下行性痛覚抑制系の機能変調によって痛覚伝達が亢進している可能性も指摘されている<sup>12)</sup>。

中枢神経疾患である片頭痛が、どのようなメカニズムで予兆や前兆などの症状とほぼ同期して三叉神経終末近傍の神経原性現象を引き起こすのかはいまだに解決されていない謎である。

### 片頭痛診断の実際

CQ II-1-2
片頭痛はどのように診断するか
推奨
片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準に従って行うように勧められる。ICHD-IIは階層的な分類(hierarchical classification)を採用しており、通常的一般診療で

かとなっている<sup>9)</sup>。このような点を踏まえると、片頭痛は根本的には中枢神経疾患であると考えられる。

最近の遺伝学研究の結果も片頭痛の病態におけるイオンチャネルの異常や興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の機能亢進の重要性を支持している。主な家族性片頭痛の責任遺伝子は現在のところ表1に示すように複数同定されている。そのうち3つはイオンチャネルの遺伝子変異に起因する(図4)。例えば、家族性片麻痺性片

頭痛(familial hemiplegic migraine: FHM)2ではNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの遺伝子変異による同蛋白質の機能低下が原因で、結果として細胞外グルタミン酸の濃度が上昇する方向に作用する(図4)。このように家族性片頭痛で認められるイオンチャネル機能の異常はシナプス機能の異常亢進をもたらすものと考えられる。一般の片頭痛患者を対象にしたゲノムワイド関連解析で疾患感受性遺伝子候補も解明されてきているが、その多くはやはりシナプス機