慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	片頭痛の病態update : 中枢神経疾患としての片頭痛
Sub Title	
Author	鈴木, 則宏(Suzuki, Norihiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.15- 19
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	綜説
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050300-0015

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・82(1)：15～19，2005

綜　　説

片頭痛の病態 update－中枢神経疾患としての片頭痛－

慶應義塾大学医学部内科学教室
鈴木則宏（すずきのりひろ）

Norihiro Suzuki

Key Words：片頭痛，脳幹，三叉神経，セロトニン，トリプタン

October 3rd and 4th 1832

－I was confined for these two days to my bed by a headache. A good natured old woman, who attended me, wished me to try many odd remedies. A common practice is, to bind an orange-half or a bit of black plaster to each temple：and a still more general plan is, to split a bean into halves, moisten them, and place one on each temple, where they will easily adhere. It is not thought proper, ever to remove the beans or plaster, but to allow them to drop off, and sometimes, if a man, with patches on his head, is asked, what is the matter? he will answer, 'I had a headache the day before yesterday.'

Charles Darwin－The voyage of the Beagle. 1845

1832年10月3-4日　ブェノスアイレスからサンタフェへ

頭痛のためにこの2日を臥床して過ごした．世話をしてくれる性のよい老婆が種々の不思議な療法をすすめた．普通に行われる療法はオレンジの葉か黒い膏薬が両方のこめかみに貼るのだが，それよりも流布しているのは豆を二つに割ってしめし，両方のこめかみにつけるものである．これはよく付着する．その豆や膏薬は取り除かず，自然に落ちるまで放置する．したがって，顔に斑点のある人が「どうしたのですか」と尋ねられると，「一昨日から頭が痛かったので」と答えることもある．

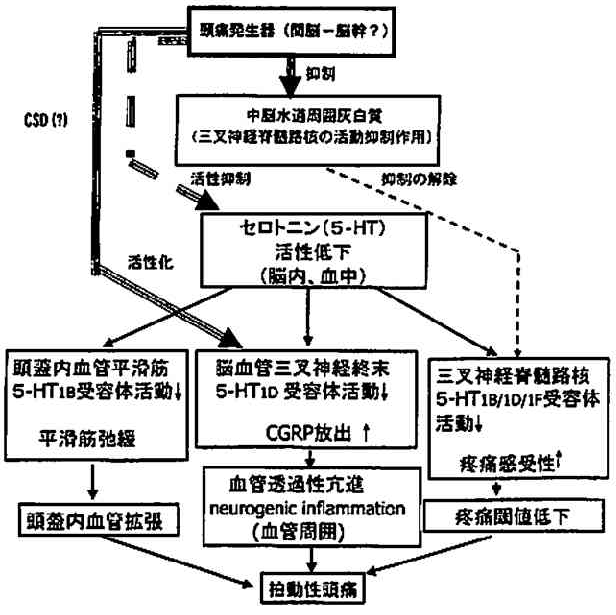
チャールズ・ダーウィン著「ビーグル号航海記（1845）」島地威雄訳・岩波文庫 1959年

はじめに

頭痛は，経験したことのない人がいないほど一般的な症状である．しかし，片頭痛や群発頭痛などの慢性頭痛は頭痛自体が疾患であり，わが国でもその有病率は40％にのぼるとされている[1]．その慢性頭痛の中でも片頭痛は，日常生活に支障をきたすほどの一側頭部の激しい拍動性の痛みを主徴とする疾患で，悪心・嘔吐，光過敏・音過敏などを伴う特異な頭痛である．片頭痛はこれまで長い間，頭蓋内外の血管の primary な疾患，すなわち「血管性頭痛」であると考えられてきた．しかし，片頭痛前兆の研究やトリプタンの薬理作用機序などから，現在では血管疾患ではなく，中枢神経疾患（primary disorder of the brain）としてとらえるべきであるという概念が有力になってきている．すなわち，片頭痛のメカニズムは中枢神経系において生じた変化が2次的に脳血管に分布する三叉神経線維を活性化させ血管を拡張させ，さらに炎症を起こさせて疼痛を発生させるという「三叉神経血管説」の考え方が主流になっている．近年ではさらにこれを発展させて，片頭痛に対して中枢神経系と三叉神経血管系を結びつけた「神経血管性頭痛」ともいえる概念が提唱されている．ここでは，このような片頭痛のメカニズムについての最近のトピックスを述べる．

片頭痛三叉神経血管説の成り立ち

片頭痛の原因についてはその症状の特異性から次のようないくつかの考案が成り立つ．①片頭痛が頭蓋内の特



第1図　片頭痛の発生メカニズム（仮説）．現時点で，強い光・騒音・強い匂いなどにより活性化される片頭痛発生器はおそらく間脳－脳幹に存在するであろうといわれている．この興奮は①cortical spreading depression (CSD) により脳血管，硬膜血管周囲に分布する三叉神経終末を脱分極し，②三叉神経脊髄路核での痛覚伝達機構へ抑制性の作用を有する中脳水道周囲灰白質（PAG）を抑制することにより，疼痛の中枢への伝達を促通する．また③脳内・血中のセロトニン活性を低下させることにより，a）血管平滑筋 5-HT_{1B}受容体活動を低下させ，平滑筋が弛緩し，血管拡張が生ずる．また，b）脳血管三叉神経終末の 5-HT_{1D}受容体活動を低下させ，CGRP の放出が促進され，血管周囲に無菌性炎症が生ずる．c）三叉神経脊髄路核での 5-$HT_{1D/1F}$受容体活動を低下させ，疼痛感受性を亢進させる．現時点で，片頭痛発作は以上のようなメカニズムで起こるのであろうと考えられている．

定部位に起因する痛みであると仮定した場合，その拍動性の痛みが三叉神経第1枝分布皮膚領域に感ずる現象を説明するためには，三叉神経が疼痛の伝達と脳血流変化に深く関わっているはずである．②もし片頭痛の原因が，血管や神経以外の循環因子であったとしても，片頭痛の特徴である「片側の頭痛」の発生には分布の特異性から三叉神経が深く関与しているはずである．③前兆期において脳循環代謝が低下している事実があり，その状態に引き続き片頭痛が発症することから，ウィリス動脈輪およびその分枝が疼痛の主たる病巣部位であるはずである．④ウィリス動脈輪の血管周囲からの求心性神経線維については，神経解剖学・神経化学・神経生理学の分野において一切記載されてはいないが，この系が存在するはずである．

以上のような基本的な考案から，1979年 Moskowitz らは，この系が片頭痛の病態研究にきわめて重要であることを強調し[2]，これを「三叉神経血管系（trigeminovascular system）」と呼び，何らかの刺激が脳硬膜動脈や脳軟膜動脈に分布している三叉神経終末に作用して片頭痛発作が発生するとする仮説「三叉神経血管説 trigeminovascular theory」を発表した[3]．

すなわち，何らかの「不明の刺激（unknown trigger）」が発生し，髄膜血管周囲に分布する三叉神経線維を脱分極させることによって CGRP などのニューロトランスミッターを放出させ頭痛発作を惹起するという仮説を提唱した[4]．

三叉神経血管説における痛みのメカニズムの特徴は，片頭痛の痛みが従来の血管説に基づくような血管拡張によるものではなく，三叉神経求心線維の興奮自体によって惹起されるものであるとしていることであった．そして，片頭痛の諸症状の経時的進展から，発作発症のきっかけは多因子よりなると考えられるが，最終的に片頭痛の痛みは三叉神経系の脱分極に基づくものであろうとした[5]．

片頭痛の痛みのメカニズム

三叉神経血管説にもとづく片頭痛の痛みの発生は，脳血管周囲の三叉神経終末の活性化によって CGRP の放出が促進され血管周囲に神経原性炎症が惹起されることによる[5]．しかし，ヒトにおいては三叉神経の末梢性の刺激によって CGRP が放出されることは，確認されているが，それが神経原性炎症を実際に引き起こしているかどうかはまだ明らかではない．最近では，片頭痛の痛みの機序として，中枢および末梢での感覚神経系で感作（sensitization）が生ずることにより，通常は痛覚としては認識されない刺激が異常な痛みとして感じるという，いわゆる allodynia の概念を導入する解釈もみられる[6]．また，この概念に前述の PAG の機能障害が関連してくるものと思われる．

三叉神経血管系とセロトニン受容体

5-HT は，片頭痛発作後にその代謝産物の尿中排泄が著増したり[7]，その拮抗薬 methysergide が予防に有効であったり[8]，5-HT 自体が片頭痛発作を抑制する[9]事実から，以前から片頭痛の病態と治療の鍵を握る物質であ

ろうことが推定されていたが，その片頭痛の病態における意義と薬理学的作用点は長い間不明であった．しかし，近年の神経系受容体研究の進歩により5-HT受容体亜型が次々と発見同定され[10]，5-HT1受容体の亜型である5-HT_{1B}および5-HT_{1D}さらに近年，5-HT_{1F}受容体が片頭痛に深く関与しており，しかもすべて三叉神経血管系に存在分布していることが明らかになった[11]．

5-HT_{1B}受容体は脳血管・硬膜血管の中膜平滑筋に分布しその活性化は平滑筋を収縮させる[12]．一方，5-HT_{1D}受容体は血管周囲に分布する三叉神経終末上に存在し，その活性化は三叉神経終末からCGRPなどのニューロトランスミッターの放出を抑制する[13]．さらに5-HT_{1D}受容体は5-HT_{1F}受容体とともに三叉神経脊髄路核内に存在してその活性化はおそらく核内の興奮性を抑制しているであろうとされている[14]．

三叉神経血管系とトリプタン系薬剤

トリプタン系薬剤は，特異的に5-$HT_{1B/1D/1F}$受容体を刺激する．すなわち，上に述べたように5-HT_{1B}受容体を介して脳血管・硬膜血管平滑筋を収縮させ，5-HT_{1D}受容体を介しては血管周囲に分布する三叉神経終末からのニューロトランスミッターの放出を抑制する．さらに，5-HT_{1D}/1F受容体を介して三叉神経脊髄路核の興奮性を抑制する．以上のような一連の作用により急性期片頭痛発作を頓挫させるとされている[15]．

これらの薬理学的特性の中で，片頭痛治療戦略上，現在最も重要視されているものは三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体である．血管収縮作用が主体である酒石酸エルゴタミンに比べ，トリプタン系薬剤が片頭痛急性期治療に確固たる有効性を示す理由が，5-HT_{1D}受容体刺激による脳血管周囲の三叉神経終末抑制による神経原性炎症の抑制にあると想定されるからである．

血管収縮作用を有するために，トリプタン系薬剤は心血管系合併症リスクの高い症例には使用することはできない．もし，血管収縮作用をともなわずに神経原性炎症のみを抑制することができれば，心血管系副作用への懸念のない片頭痛治療が確立されることが期待された．このような状況下で，三叉神経血管説および5-HT受容体薬理学に基づく片頭痛急性期治療開発の方向性は一時，選択的5-HT_{1D}受容体刺激薬へ向かった．しかし，実際に5-HT_{1D}受容体選択性の高いCP 122,288が開発され，片頭痛急性期治療に関する大規模臨床治験が行われたが失望的な結果に終わっている[16]．さらに最近では，同様の選択的5-HT_{1D}受容体刺激薬であるPNU-142633が開発され臨床試験が行われたが，これもまた芳しくない結果に終わっている[17]．しかもPNU-142633により心血管の虚血性イベントが合併しており，5-HT_{1D}受容体の分布とその作用の見直しの必要性が提起される結果となった．

このように現在のところ5-HT受容体亜型の分布・薬理学的特異性の知見も流動的であり，片頭痛急性期治療に著効するトリプタン系薬剤の作用点と作用機序もいまだ明らかでないことが浮き彫りにされた．

Cortical spreading depressionと片頭痛

片頭痛発作の視覚性前兆は脳血流測定上の変化－乏血（oligemia）の波状推移の反映であり，これはLeaoの動物実験でのcortical spreading depression[18]に相当するものであるとする仮説「片頭痛の神経説」が三叉神経血管説と前後して注目されていた．果たして，最近fMRIを用いた研究により短時間の脳充血がこの乏血に先行して観察され，まさに片頭痛前兆の閃輝に相当するであろうことが示された[19]．この乏血は神経機能の抑制状態を示すものであり，片頭痛の頭痛発作はこの乏血の時期にすでに始まっている事実や，さらに脳局所酸素供給は消費を上回っていることから，片頭痛は単に血管だけの異常ではその病態は説明がつかず，中枢神経全体の異常であることが強く示唆されている．近年，この組織障害を伴わない脳血流の減少は抗酸化蛋白の発現調節作用を有するtranscription factorであるNrf2を帯状回や小脳プルキンエ細胞に特異的に発現させることが報告されている[20]．

中枢神経疾患としての片頭痛

三叉神経血管説における脳血管三叉神経終末を活性化する「不明の刺激」は現在もなお明らかではない．しかし，近年片頭痛患者の発作期のPETやfMRIを用いた研究により，脳幹の活性化が確認されており，脳幹－間脳の異常が痛覚求心性線維に何らかの影響を及ぼしていることが想定されている[21, 22]．

最近高解像度MRを用いることにより，片頭痛患者の中脳水道周囲灰白質（PAG）の鉄含有量が増加していることが明らかにされ，PAGの片頭痛発生器としての役割が注目されている[23]．すなわち，PAGは前頭葉や視床下部から入力を受け，出力を延髄腹内側経由で，三叉神経脊髄路核や脊髄後角へ投射する抗侵害受容の神経回路を形成しているとされている．すなわち疼痛伝達

のモデュレーターとして抑制的に作用しており，この系の障害は疼痛発生を助長する．片頭痛患者でのPAGでの鉄含有量増加の臨床的意義は不明であるが，頭痛発作の発生に何らかの意味をもつ可能性があるといえる．実験的にもPAGの神経細胞の5-$HT_{1B/1D}$受容体を刺激が侵害受容系を抑制することが示されている[24]．また，最近，視覚誘発性片頭痛を対象としてblood oxygen level-dependent (BOLD) fMRIを用いた研究で，T*強調MR信号の増強が後頭葉におけるよりも，より早期に赤核および黒質で観察されることが報告されている[25]．

おわりに

このように三叉神経血管説の提示により，片頭痛の病態解明へ様々な方向からのアプローチがなされるようになった．その結果，片頭痛発作の疼痛発生のメカニズムはある程度明らかにされ，急性期疼痛への対応もトリプタンに出現により確立されたといえる．しかし，本説はあくまで急性期片頭痛発作の病態に関する仮説であって片頭痛の病態の全体像を説明しうるものではない．すなわち片頭痛の病態解明には，発作発生機序と疼痛機序の2つのメカニズムへのアプローチが必要であることが浮き彫りにされた．近年，この流れに沿って，上に述べたように頭痛発生器に関して具体的に議論されるようになってきている．頭痛発生器はどこか，また本体は何か，などを明らかにしてこれを標的とすることが，根本的な片頭痛治療の最終目標になることは言うまでもない．かつて「血管性頭痛」として分類されていた片頭痛は，もはや脳血管あるいは硬膜血管に原因を帰することはできず，視覚前兆の研究から後頭葉が注目され，画像解析の進歩によりさらに視床下部から脳幹に発生器の存在が示唆されるようになっている．片頭痛を中枢神経疾患としてとらえることにより，その根治治療法開発に向けての研究の活発化が期待される．

文　献

1) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 17 : 15-22, 1997
2) Moskowitz MA, Reinhard Jr JF, Romero J, Mellamed E, Pettibone DJ : Neurotransmitters and the fifth cranial nerves : Is there a relation to the headache phase of migraine? Lancet 2 : 883-885, 1979
3) Moskowitz mA : The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 16 : 157-168, 1984
4) Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig P : Neocortical spreading depression provokes the expression of c-*fos* protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminonascular mechanisms. J Neurosci 13 : 1167-1177, 1993
5) Sanchez del Rio, M., Moskowitz, M. : The trigeminal system. In. The Headaches, Second Edition, (J. Olsen, P.Tfelt-Hansen, K.M.A.Welch, eds.), Lippincott & Wilkins, Philadelphia, pp. 141-149, 2000
6) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH : An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol 47 : 614-624, 2000
7) Sicuteri F, Testi A, Anselmi B : Biochemical investigation in headache : increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy 19 : 55-58,1961.
8) Sicuteri F : Prophylaxic and thrapeutic properties of UML-491 in migraine. Int Arch Allergy 15 : 300-307-58, 1959
9) Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E : Effect of serotonin in migraine patients. Neulorogy (Minneapolis) 10 : 107-111,1961
10) Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP : International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) Pharmacol Rev 46 : 157-203, 1994
11) Matsubara T, Moskowitz MA, Byun J : CP-93,129, a potent and selective 5-HT1B receptor agonist blocks neurogenic plasma extravasation within rat but not guinea-pig dura mater. Br J Pharmacol 104 : 3-4, 1991
12) Hamel E, Bouchard D : Contractile 5-HT1 receptors in human isolated pial arterioles : correlation with 5-HT1D binding sites. Br J Pharmacol 102 : 227-233, 1991
13) Hamel E, Fan E, Linville D, Ting V, Villemure JG, Chia LS : Expression of mRNA for the serotonin 5-hydroxytryptamine1D beta receptor subtype in human and bovine cerebral arteries. Mol Pharmacol. 44 : 242-246, 1993
14) Goadsby P, Hoskin KL : Serotonin inhibits trigeminal nucleus activity evoked by craniovascularstimulation through a 5-HT1B/1D receptor : A central action in migraine? Ann Neurol 43 : 711-718, 1998
15) Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, Connor HE, Oxford AW : The pharmacology of the novel 5-HT1-like receptor agonist, GR43175. Cephalalgia 9 (Suppl 9) : 23-33, 1989
16) Roon KI, Olesen J, Diener HC, Ellis P, Hettiarachchi J, Poole PH, Christianssen I, Kleinermans D, Kok JG, Ferrari MD : No acute antimigraine efficacy of CP-122, 288, a highly potent inhibitor of neurogenic inf lammation : results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Ann Neurol 47 : 238-241,2000.

17) Gomez-Mancilla B, Cutler NR, Leibowitz MT, Spierings EL, Klapper JA, Diamond S, Goldstein J, Smith T, Couch JR, Fleishaker J, Azie N, Blunt DE : Safety and efficacy of PNU-142633, a selective 5-H T_{1D} agonist, in patients with acute migraine. Cephalalgia 21 : 727-732, 2001.
18) Leao AAP : Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol 7 : 359-390, 1944
19) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA : Mechani sms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA 98 : 4687-4692, 2001
20) Liverman CS, Cui L, Yong C, Choudhuri R, Klein RM, Welch KMA, Berman NEJ : Response of the brain to oligenia : gene expression, c-Fos, and Nrf2 localization. Mol Brain Resarch 126 : 57-66, 2004
21) Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC : Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med 1 : 658-660,1995
22) Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ : Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet 357 : 1016-1017, 2001
23) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N : Peria queductal gray matter dysfunction in migraine : ca use or the burden of illness? Headache 41 : 629-637, 2001
24) Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ : Activation of 5-HT1B/1D receptor in the periaquwductal gray inhibits nociception. Ann Neurol 56 : 371-381, 2004
25) Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KMA : Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. Neurology 59 : 72-78, 2002