

## &lt;教育講演 4&gt;

## 片頭痛の病態生理—generator を中心に—

濱田 潤一

(臨床神経, 48 : 857—860, 2008)

Key words : 片頭痛, 三叉神経血管系, 脳幹, オレキシン, 視床下部

## 1. はじめに

片頭痛は, 日常臨床で遭遇することの多い疾患である. 最近片頭痛に対して有効性の高い薬剤である, トリプタン系薬剤が使用されるようになり, その病態生理に関する知見はさらに増加している. しかし, 未だに病態生理の神経学的メカニズムについては不明の点が多く, 現在も様々な方法により検討がなされている. この理由として片頭痛は社会生活でいちじるしく活動性を低下させる疾患であるにもかかわらず, 致命的な疾患ではないこと, 患者それぞれにより症状の組み合わせあるいは重症度もことなることから臨床的検討が困難であること, また適切な動物モデルの作成が困難であり病態の一部分を反映させた研究にならざるをえないことなどによる. そこで, 現在考えられている片頭痛の病態生理の概念をまとめた. さらに片頭痛の発症の引き金となりうる神経組織(片頭痛の generator)についても考察し, あわせて最近われわれが明らかにした orexin と片頭痛との関連についても述べることとする.

2. 片頭痛の病態生理に関する仮説<sup>1)</sup>

古典的には, 前兆は脳血管の局所的な収縮による脳虚血の症状とし, それに引き続く脳血管の過剰な拡張により拍動性頭痛が惹起されるとする血管説 (vascular theory) により病態は説明されていた. しかし, なぜ片側性の症状がおこるか, また前兆は虚血による陰性症状だけではなく神経の活動性が亢進する陽性症状ともなうことや, 随伴する神経症状などの説明が血管説では困難であった. この基礎的メカニズムの解明のために生化学的研究がなされ, この経過においてセロトニンや自律神経系の片頭痛の病態への関与が明らかにされ, 後に病態の解明の上で重要な役割を果たすことになった. さらに, 1980年代になり片頭痛発作時の脳局所脳血流の観察により, 前兆時に大脳皮質に後頭葉から前側に進展する短時間の局所的な hyperemia とそれに引き続く局所脳血流低下が存在することが明らかとなった. これは動物実験で観察されていた皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression : CSD) と良く合致するものであり, 片頭痛は CSD のような神経の活

動性異常により発現するという神経説 (neuronal theory) が提唱された. しかし, これだけでは頭痛そのものの由来が説明できず, また随伴症状も説明できなかった.

そこで, これらを併せて説明する形で提唱されたのが三叉神経血管説 (trigeminovascular theory) であり, 現在はさらに包括的に考え神経血管説 (neurovascular theory) といいかえても良い説である. すなわち“不明の刺激”により三叉神経の末端が刺激され, 三叉神経末端からの伝達物質の放出が惹起され, 硬膜や脳表血管の拡張とともに神経原性炎症 (neurogenic inflammation) がおこる. 他方, 三叉神経末端の興奮は afferent fiber により三叉神経核から脳幹, より上部の痛覚処理系へと伝達される. この際, 脳幹内で自律神経系の核との線維連絡により随伴症状が出現するとするものである. この説により現象的には片頭痛発作を合理的に説明することが可能となり, セロトニン受容体作動薬であるトリプタン系薬剤の効果も説明が可能となった. すなわち, 片頭痛は血管系と神経双方に機能的な異常があり, この結果出現する symptom complex と考えられる.

しかし, 現在片頭痛の発症に関しては神経血管説を中心として説明されているが, 未だに明らかになっていない点がある. それは, (1) 何が片頭痛の発症の引き金となっているか (すなわち不明の刺激とは何かが不明瞭なこと), また (2) 前兆のない片頭痛に CSD は出現しているのか, もし仮に片頭痛の共通な病態であるなら, いかなる要因が前兆の有無を規定するのか, (3) 頭痛発作時に常に硬膜あるいは脳表血管の拡張はあるのか, (4) 予兆, 随伴症状, 発作の誘因の個人差はいかなる要因で決定されているのか, など新たな問題点が明らかとなっている. 以下に片頭痛の発症の直接的な誘因としていかなるものが考えられるか, その基礎的な病態としてどのような状態が考えられるかにつき, われわれの知見も加えて考察する.

## 3. 片頭痛の generator

片頭痛の generator として, CSD と脳幹の神経核が想定されている<sup>2)</sup>.

CSD とこれにともなう脳血流変化は, 前兆を合理的に説明する現象であるが, 動物実験では, 大脳皮質の直接的な電氣的

あるいは機械的障害・外傷, 虚血, 高濃度のカリウムの適用などで出現することが知られている. この変化は神経系の一過性の活動亢進 (spike) および脱分極とその後の遷延する神経活動の抑制状態よりなり, これが後頭葉から前頭葉に向け2~6mm/分の速度で進展する. ヒトでは, 時間経過が動物実験と比較して長いこと, 脳波活動で明らかなCSD様の変化が示されないことで, 疑問が抱かれた時期もあったが, functional MRI や magnetoencephalography による知見が明らかとなり, ヒトの片頭痛でも出現していることが示された<sup>3)</sup>. また, CSD が出現すると局所での大脳皮質の細胞外液においてカリウムイオン, 一酸化窒素(NO), アラキドン酸, プロスタグランジン, グルタミン酸などの濃度変化が誘発されることが明らかにされ, この結果, 三叉神経末端が刺激され, sensitization とともに afferent および efferent 両方向に活性化されて片頭痛発作が出現するものと考えられる. しかし, 前兆のない片頭痛では, このような現象は臨床的に観察されていない. このばあいは, 前兆のない片頭痛は臨床症状を出現しにくいいわゆる silent area に CSD が起こると考えられているが, 確証は未だにない. ただ CSD が片頭痛の普遍的現象と考えれば説明しやすいことも事実である.

一方, 片頭痛の前兆と頭痛そのものは連続して起こる現象ではなく, むしろ同時平行に出現すると考えると, 片頭痛は nociception を調節する脳幹神経核とその連絡線維の一過性の機能異常により出現するとする説明も可能である<sup>4)5)</sup>. 実際, ヒトで観察された片頭痛発作時の脳幹背側部の活性化<sup>4)</sup>

(縫線核や青斑核, あるいは中脳の periaqueductal grey matter (PAG) をふくむ), PAG そのものの刺激による片頭痛様の痛み誘発などの事実から generator としてこれらの脳幹神経核が作用する可能性がある. 動物実験でも, これらの神経核と三叉神経あるいは三叉神経核との密接な関係を示す知見は多い. しかし, 脳幹神経核の機能的異常はすべての患者で観察される訳でもなく, また三叉神経血管系の過剰な興奮による結果を反映する可能性も否定できない. 脳幹神経核は普遍的な generator というよりは, 症例により寄与の度合いがことなるものとも考えられる.

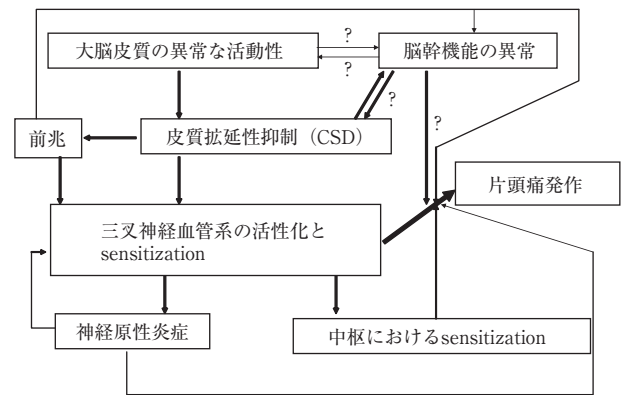


Fig. 1 片頭痛の病態と generator

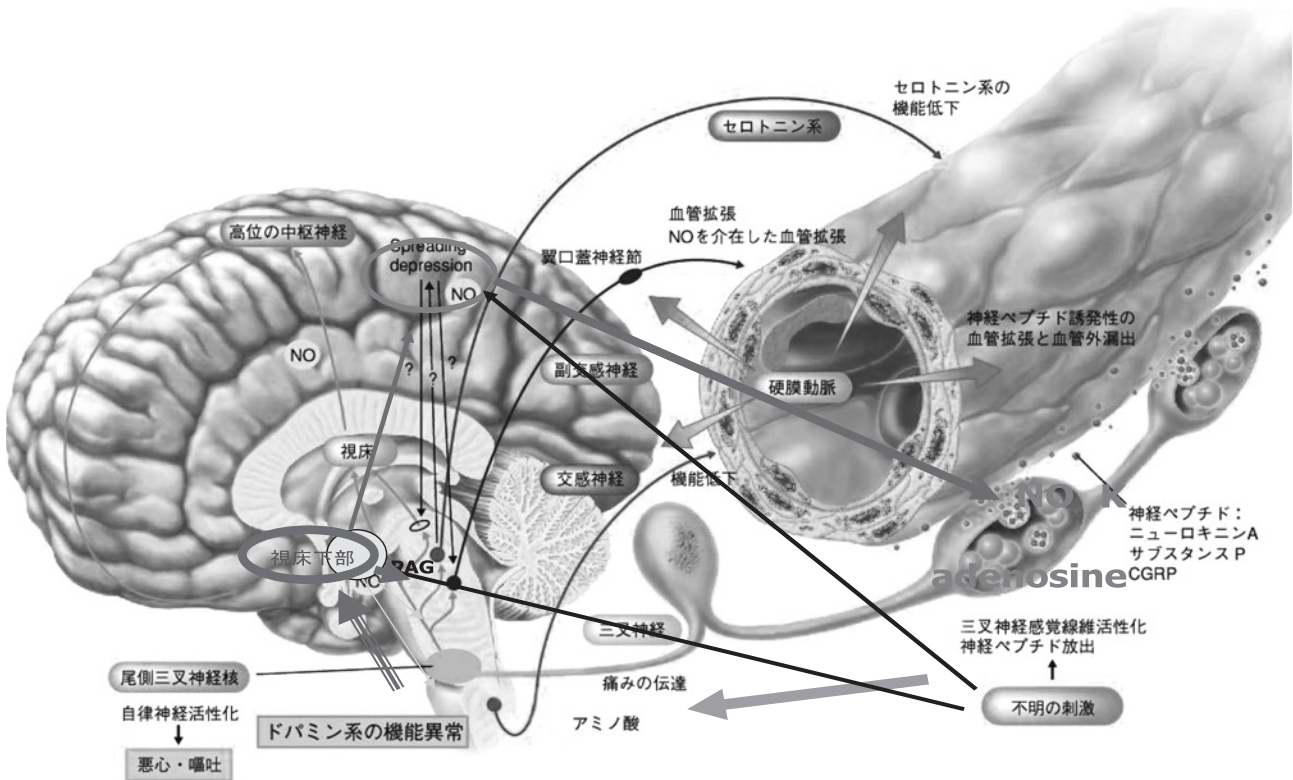


Fig. 2 片頭痛の病態 (文献<sup>9)</sup> 改変)

すなわち、片頭痛の generator として普遍的なものは CSD と考えられるが、これに程度は様々であるが脳幹の神経核も関与していると現段階では考えられる (Fig. 1).

#### 4. Orexin と片頭痛

Orexin は、視床下部外側野に散在する神経細胞にごく限定して存在する神経ペプチドであり、33 アミノ残基の orexin-A と 28 アミノ残基の orexin-B がある。Orexin 受容体は縫線核、青斑核、あるいは PAG などの片頭痛の発症に関連する部位に広範に存在している。Orexin は、脳幹・視床下部のモノアミン神経系に投射して興奮性の影響をおよぼす<sup>6)</sup>。この結果、脳室内に投与すると動物はすみやかに覚醒状態となり、睡眠・覚醒ステージの調節をおこなっている。実際、ナルコレプシーの患者の髄液 orexin 濃度はきわめて低値である。また、orexin は摂食中枢への調節作用も有している。片頭痛の発症と軽快が睡眠と関連すること、また摂食との関連があることは従来より知られているが、これより orexin が片頭痛発症に関与する可能性を推測して検討した<sup>7)8)</sup>。

厳密に標準化した条件下で採取した plasma の orexin 濃度は片頭痛患者でコントロールにくらべて有意に低値を示した<sup>8)</sup>。さらに、動物実験では orexin の脳室内投与で脳血流が増加するが、頸動脈内投与においては脳血流増加がみとめられなかった (Yonekura J et al 投稿中)。また、高濃度カリウム溶液を脳表に滴下することで誘発される CSD の程度を orexin が抑制した (Yonekura J et al 投稿中)。すなわち、この orexin の低値が CSD すなわち片頭痛発作を出現しやすい基礎的身体状態を形成している可能性が考えられた。すなわち視床下部も片頭痛の generator の 1 つと考えられる (Fig. 2)。現在、具体的な作用機序につきさらに検討中である。一方、orexin の強力な生理活性を考慮すると、臨床的な応用は容易ではないと考えられるが、片頭痛の治療につながる可能性も考えられる。

#### 5. まとめ

片頭痛の病態につき、とくに generator を中心として概説した。脳幹だけではなく視床下部も片頭痛の病態に関与する可能性も考えられるようになり、今後更なる病態解明が進展することが期待される。

#### 文 献

- 1) 濱田潤一：片頭痛の病態仮説. 神経進歩 2002; 46: 361—375
- 2) Pietrobon D: Migraine: New molecular mechanisms. *Neuroscientist* 2005; 11: 373—386
- 3) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687—4692
- 4) Weiller C, May A, Limmroth V, et al: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658—660
- 5) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al: Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629—637
- 6) Sakurai T: The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 171—181
- 7) Holland P, Goadsby PJ: The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache* 2007; 47: 951—962
- 8) Yonekura J, Hamada J, Kanazawa N, et al: Plasma orexin-A levels in migraine patients. *Kitasato Med J* 2008 (in press)
- 9) 濱田潤一：片頭痛の治療薬—急性期を中心に. *Mebio Brain & Mind* 2006 「日本人が直面する心と神経の病気」, メジカルビュー社, 東京, 2006, pp 78—85

**Abstract****Pathophysiology of migraine—migraine generator—**

Junichi Hamada, M.D.

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

Migraine is an episodic and popular headache disorder. Migraine arises from a primary cerebral dysfunction that leads to activation of trigeminovascular system. In the 1940s cerebral arterial constriction and the following enhanced dilatation was considered to induce migraine attack. Next, the cortical neuronal change that is well linked to the migraine aura was considered to be primary mechanism of migraine attack. Recently, the trigeminovascular system has a main role in the pathophysiological mechanism of the migraine. From the animal studies, cortical spreading depression (CSD) may induce the activation of the trigeminovascular system and may be a trigger of the migraine pathological mechanism. Also the activation or the functional change of brainstem nuclei, involving periaqueductal grey matter, raphe nuclei, and locus ceruleus, may be a trigger of the migraine attack. We have showed that the level of plasma orexin-A in the migraine patients during headache free period is lower than that of control. From the animal experiments, we also showed that intracerebroventricular injection of orexin induces the increase in the cerebral cortical blood flow, and that the intraarterial application of orexin cannot increase the cerebral blood flow. We consider that orexinegic neurons in the lateral hypothalamus may be a generator of migraine.

(Clin Neurol, 48: 857—860, 2008)

**Key words:** Migraine, trigeminovascular system, brainstem, orexin, hypothalamus

---