

＜シンポジウム (1)—10—3＞片頭痛の病態研究 Update

片頭痛発作時の脳血流解析

渡邊 由佳 田中 秀明 高嶋良太郎
高野 雅嗣 木元 一仁 平田 幸一

(臨床神経 2012;52:1009-1011)

Key words : 片頭痛, 近赤外線分光法, 脳血液量変化, 高磁場核磁気共鳴血管撮影, 血管説

片頭痛の病態には, 古典的血管説, 三叉神経血管説, 皮質拡張性抑制などが挙げられているが, 自然発作中の病態生理はいまだ明確になっていない. 当初の血管説は否定的となり, 片頭痛の痛みは血管の拡張に関係せず神経機能異常によって生じるとの考えが主流となった. しかし, ここ数年, 血管の拡張が片頭痛の病態生理の主体であるという考えもふたたび注目されるようになった. 2009年 Olesen らは, 片頭痛は頭蓋内外の血管からの疼痛シグナルを伝える感覚神経に端を発するという末梢性侵害受容器である血管の異常を指摘した¹⁾. しかし, 片頭痛発作中の拍動痛が頭蓋内の血管に端を発するのか, 頭蓋外の血管に端を発するのか, あるいは両者からなのか, 明確な答えはない. われわれは片頭痛では拍動性の痛みを感じることを, 側頭動脈の圧迫で拍動痛が軽減・消失するという古典的な事実から, 血管拡張が片頭痛の病態において必要条件であると考え検討をおこなってきた.

この片頭痛の病態生理を明らかにする上で, 片頭痛発作中の頭蓋内外の血管・血流の動態を観察することが重要で, 脳機能イメージングが重要な役割を持つと考えられる. 経頭蓋超音波 (transcranial doppler ; TCD) や機能的磁気共鳴画像法やポジトロン断層法, 高磁場核磁気共鳴血管撮影 (3TMRA), MRI による動脈ラベル標識法などを利用した研究が報告されている.

片頭痛発作中の検討では, 2008年に Schoonman らは, 3TMRA を使用し, 片頭痛患者に血管拡張作用のあるニトログリセリン (NTG) を投与し, 頭痛を誘発させたが, 頭痛時の血管径は NTG 投与前と変化がなく, 片頭痛は脳・硬膜血管に関与しないと²⁾. しかし, その反論として 2011年に Asghar らは, 片頭痛患者に CGRP を投与し頭痛を誘発させ,

その後スマトリプタンを投与し, 3TMRA を使用し動脈の円周径を計測した. CGRP 投与後に中硬膜動脈 (MMA), 中大脳動脈 (MCA) の両方で円周径が大きくなり, スマトリプタン注射後に MCA でなく, MMA の円周径が小さくなった. つまり血管拡張, 収縮が頭痛の出現, 消失に関係していることを報告した³⁾. 以上の検討から, 片頭痛の病態機序において, 血管作動性物質の放出と, 血管の拡張・収縮は, 必要不可欠といえる.

片頭痛の病態において, 頭痛発作中は末梢領域における毛細血管床・動静脈吻合血管の拡張がおこるとい考えが古くから考えられてきた⁴⁾. この末梢領域における片頭痛の循環動態把握の重要性が増したが, 既存の TCD や 3TMRA では, MCA, MMA より末梢の血管を描出できないこともあり, 末梢領域の血管評価に限界がある (Table 1). そして, 薬剤誘発頭痛ではなく, 自然な片頭痛発作を簡単かつ迅速に検査することが可能な装置が必要で, 血管作動薬や血管収縮薬を投与する場合, 投与前後でリアルタイムに測定でき連続観察できる方法が適当である. これらの問題を解決する方法として, われわれは, 頭皮から 2~3cm の領域の血液量を非侵襲的に連続的に測定することが可能な近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy ; NIRS) に着目した. 硬膜動静脈領域の血管拡張と拍動性の成分を有するとされる片頭痛において, NIRS はその血液量変化の評価に最も適していると考え以下の検討をおこなった⁵⁾.

自然発作中の片頭痛患者の血液量の動態を調べるため, スマトリプタン注射前後の脳血液量の時間的変化, 作用部位の検討をおこなった. また皮膚血流を測定するため, 皮膚レーザー血流計 (laser doppler skin blood flow ; SkBF) を同時測

Table 1 Neuroimaging during migraine attacks.

	3TMRA	TCD	PET/SPECT	NIRS
The observation of peripheral vessels	×	×	×	◎
Consecutive measurement	×	○	×	◎
Noninvasiveness	◎	◎	△	◎

Abbreviations: 3TMRA, 3-T magnetic resonance angiography; TCD, transcranial doppler; PET, positron emission tomography; SPECT, single photon emission computed tomography; NIRS, near-infrared spectroscopy

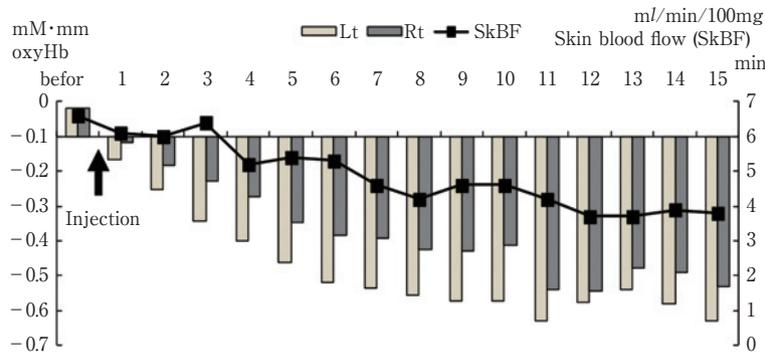


Fig. 1 Blood volume changes after sumatriptan injection.

The injection induced changes in oxy-Hb, which was in concordance with symptom relief. The left vertical axis represents oxy-Hb; the right vertical axis represents SkBF; and the horizontal axis corresponds to time. The arrow indicates the moment of injection.

定した。発作中の4名の片頭痛患者(いずれも前兆のない片頭痛, 頭痛発現から4~8時間経過), 頭痛のない正常対象者5名にはスマトリプタンもしくは生理食塩水を投与し, 酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)の連続記録をおこなった。その結果, 1. oxy-HbとSkBFの値は注射直後より低下し始め, 時間経過とともに低下した(Fig. 1)。2. 対照群に生理食塩水を投与しても, oxy-HbとSkBFの値に特徴的な変化がなかった。3. 対照群にスマトリプタンを投与したところ, 片頭痛患者と同様にoxy-HbとSkBFの値は低下した。4. 注射後30分を経過した時, 片頭痛患者の頭痛は, visual analog scaleで平均5.75(cm)から0.625(cm)と有意に改善した。NIRSとSkBFの同時計測から, スマトリプタンは外頸・内頸動脈系の末梢領域の血管(毛細血管床・動静脈吻合を含んだ領域)に同時に速やかに作用し, oxy-Hb値の減少つまり血液量の減少がみられ, 片頭痛の痛みを改善させた。

以上より, エピソード的な片頭痛の場合, 頭痛の痛みは侵害受容器である血管が関連し, 頭痛の改善は血管の収縮によってもたらされたといえる。最近では, 血管の役割が片頭痛の病態生理に重要であるという考えも再び注目されており, われわれの結果もそれを支持した。片頭痛の病態機序において, 血管説の再考が片頭痛の病態において重要ではないかと考えられる。片頭痛の血流評価に, 病態として重要な皮質, 皮

膚, 硬膜動静脈の毛細血管床・動静脈吻合を含んだ領域の血液量変化を捉えるNIRSは有用と考えられ, 片頭痛の病態が今後さらに明確にされることを期待したい。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Olesen J, Burstein R, Ashina M, et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009;8:679-690.
- 2) Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, et al. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 2008;131:2192-2200.
- 3) Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011;69:635-645.
- 4) Heyck H. Pathogenesis of migraine. *Research clinical study Headache* 1969;2:1-28.
- 5) Watanabe Y, Tanaka H, Dan I, et al. Monitoring cortical hemodynamic changes after sumatriptan injection during migraine attack by near-infrared spectroscopy. *Neurosci Res* 2011;69:60-66.

Abstract**Monitoring cerebral blood volume changes during migraine attack by using near-infrared spectroscopy**

Yuka Watanabe, M.D., Ph.D., Hideaki Tanaka, M.D., Ph.D., Ryotaro Takashima, M.D., Ph.D.,
Masatsugu Takano, M.D., Kazuhito Kimoto, M.D. and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Dokkyo Medical University

The pathophysiology of migraine includes the vascular theory, the trigeminovascular theory, and cortical spreading depression; however, the pathophysiology of a spontaneous migraine attack has not yet been clarified. The vascular theory became negative, and it was considered that the pain of migraine was not associated with vascular expansion. However, recent studies have again attracted attention toward the vascular theory of migraine. The aim of the present study was to provide effective tools for monitoring hemodynamic changes in the cortical and scalp surface during migraine attack and treatment. Using a near-infrared spectroscopy system and laser doppler skin blood flow (SkBF) monitoring device in combination, we monitored changes in extra- and intracranial vasculature upon sumatriptan injection during spontaneous migraine attack. There was a marked reduction of oxy-Hb/SkBF in all patients after sumatriptan injection, and this was consistent with pain relief. Moreover, the changes in oxy-Hb and SkBF were significantly correlated. In contrast, saline injection did not cause any significant changes.

These data suggest that sumatriptan induces the vasoconstriction of the vascular bed region, including the arteriovenous anastomosis in the scalp and cortex. On the basis of these data, we suggest that it is now justifiable to reconsider the vascular theory of migraine.

(Clin Neurol 2012;52:1009-1011)

Key words: migraine, near-infrared spectroscopy, cerebral blood volume change, 3T-MRA, vascular theory
