

片頭痛慢性化のメカニズム

柴田 護

(臨床神経 2012;52:1012-1013)

Key words : 片頭痛慢性化, 慢性片頭痛, 下行性疼痛抑制系, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1), A型ボツリヌス毒素

片頭痛症例のうち年間約3%は頭痛症状が慢性化することが指摘されている。一方、ひとたび頭痛が慢性化し、いわゆる慢性連日性頭痛にいたった症例でも数年後には約半数で症状の改善をみとめていることから、病態は可逆性であることがわかる。反復性片頭痛と慢性片頭痛の間の移行は動的な平衡状態にあると考えられているが、慢性片頭痛に移行させやすい要因としては、肥満や気分障害が代表的である。また、Scherら¹⁾は、頭痛の慢性化にはベースラインでの頭痛頻度が関連しており、とくに月2回以上頭痛のエピソードがある患者では慢性化するリスクが高まると報告している。このことは、片頭痛発作のたびに生じる生体の変化が慢性化を促進していることを示唆している。また、片頭痛は慢性化すると典型的な片頭痛というよりは緊張型頭痛と同様の性状の頭痛が主体となる。このような変容が、いかなるメカニズムによって引き起こされるのかは不明であるが、痛覚系の感作が成立した結果、頭頸部筋膜を支配している三叉神経および上部頸髄神経の反応性が上昇していることをうかがわせる現象と解釈できる。そのような感作は末梢レベルだけでなく、片頭痛慢性化にともなってみとめられるアロディニアの分布から中枢レベルにおいても生じていると推察されている。片頭痛患者の中枢性感作は、functional MRIの検討から下行性疼痛抑制系の機能低下によって引き起こされていることが明らかにされている。下行性疼痛抑制系に関与する部位は多様であり、吻側延髄腹内側部(rostral ventromedial medulla)以外に青斑核・視床下部A11・楔状核(N. cuneiformis)が重要である。また、慢性片頭痛あるいは病期の長い片頭痛患者では中枢神経系での器質的变化が生じていることも指摘されている。Welchら²⁾は中脳水道周囲灰白質で、Kruitら³⁾は赤核・被殻・尾状核頭部でMRIの結果から鉄沈着の可能性を報告している。さらに、高磁場MRIをもちいたvoxel-based morphometry (VBM)の解析から、大脳灰白質の複数の部位で灰白質密度の変化が報告されている。とくに、Schmitzら⁴⁾は、そのような器質的变化と病期の長さあるいは頭痛発作頻度との間の相関性を指摘している。月に3回以上の発作をみとめる群とそれ未満の群と比較すると、前者において傍海馬皮質・左上前頭回・上頭頂回などで灰白質密度の低下が顕著であったことや、病期か15年以上とそれ未満では、基底核・脳幹・小脳において灰白

質密度低下が前者で明らかであったと報告されている。慢性疼痛と関連の深い体性感覚系や辺縁系などと関連性の乏しい部位にも、器質的变化が生じているようであるが、このような変化が慢性化の原因なのかあるいは結果なのかは未解決の問題であり、voxel-based morphometryのデータがどのような病理学的変化を反映しているのかも明らかでないが、片頭痛の疾患性格上それら諸問題に対する答をえるのは非常に困難である。動物実験では、片頭痛の前兆発現の原因とされる皮質性拡張性抑制(cortical spreading depression)が、matrix metalloproteinase-9の活性化によって血液脳関門の破綻をひき起こすことが示されており、片頭痛が脳実質障害をひき起こす機序の1つと解釈されている⁵⁾。さらに、われわれは三叉神経領域におけるTRPV1(transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1)の刺激が三叉神経脊髄路核においてミクログリアおよびアストロサイトの形態変化を惹起することを報告した⁶⁾。末梢性の侵害刺激が中枢性の器質的变化をひき起こす例であり、さらにグリア細胞からのサイトカイン分泌などを介して、ニューロンに変化を与える可能性も考えられる。一方、白血球をもちいたcDNAマイクロアレイ解析によって慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の患者を比較すると、アポトーシス関連遺伝子の発現に有意な差異があることが最近報告されている⁷⁾。これは、白血球が慢性片頭痛の病態に関与していることを示す所見であり、さらに慢性片頭痛の有用なバイオマーカーの開発につながりえる研究結果である。最近A型ボツリヌス毒素(BoNT-A)がアメリカやイギリスなどで慢性片頭痛の治療に認可された。反復性片頭痛の予防には一貫した有効性を示さなかったBoNT-Aであるが、慢性片頭痛に対する薬効は、欧米の多施設でおこなわれた第III相のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で実証された⁸⁾⁹⁾。BoNT-Aはメタロプロテアーゼ活性を有し、注射部位近傍の神経終末に取り込まれて細胞質内でSNARE蛋白の1つであるSNAP-25を切断することで細胞内小胞のエクソサイトーシス(exocytosis)を阻害する。その結果、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)などの神経ペプチドの分泌やTRPV1などの侵害受容に関連した膜蛋白の細胞表面表出を阻害することで疼痛抑制効果を示すと考えられている。BoNT-Aの有効性から、慢性片頭痛には三

又神経一次ニューロンレベルの異常が関与する可能性が浮上したといえる。片頭痛発作に際しては、三叉神経終末近傍の神経原性炎症がひきおこされると想定されているが⁵⁾、炎症は三叉神経終末における TRPV1 機能増強を誘導する。現在われわれは、TRPV1 刺激によってひきおこされる三叉神経一次ニューロンの形態変化に注目しながら、慢性片頭痛の病態機序について研究をおこなっている。

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

文 献

- 1) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81-89.
- 2) 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.
- 3) Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, et al. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2009;29:351-359.
- 4) Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008;48:1044-1055.
- 5) Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:1447-1455.
- 6) Kuroi T, Shimizu T, Shibata M, et al. Alterations in microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis by repetitive TRPV1 stimulation on the trigeminal nociceptors. *Neuroreport* 2012;23:560-565.
- 7) Hershey AD, Burdine D, Kabbouche MA, et al. Genomic expression patterns in medication overuse headaches. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2011;31:161-171.
- 8) 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: an international journal of headache* 2010;30:804-814.
- 9) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2010;30:793-803.
- 10) Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, et al. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001;57:132-134.

Abstract

Mechanisms underlying migraine chronification

Mamoru Shibata

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

Chronification of migraine occurs in approximately 3% of entire cases annually. Some risk factors, like obesity and affective disorder, exacerbate the migraine disease conditions. The incidence of migraine chronification is dependent on the baseline frequency of migraine attacks. Functional MRI data support that dysfunction of the descending anti-nociceptive systems plays an important role in the development of migraine chronification. Moreover, several studies employing voxel-based morphometry have revealed morphological alterations of gray matter density in various brain regions, some of which are irrelevant to the sensory or limbic systems. It remains to be determined whether such organic changes are either causative of or attributable to migraine chronification. A preclinical study showed that cortical spreading depression can activate matrix metalloproteinase-9, potentially leading to disruption of blood-brain barrier and subsequent parenchymal damage. We demonstrated that TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) stimulation in the trigeminal nociceptors induces morphological changes of microglia and astrocytes in the trigeminal nucleus caudalis. Recently, botulinum neurotoxin type-A (BoNT-A) has been approved for patients with chronic migraine. The primary action of BoNT-A is inhibition of regulated exocytosis at the peripheral nerve terminals, raising the possibility that certain peripheral factors are implicated in the development of migraine chronification.

(*Clin Neurol* 2012;52:1012-1013)

Key words: migraine chronification, chronic migraine, descending anti-nociceptive system, TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1), botulinum neurotoxin type-A (BoNT-A)