

<シンポジウム(4)-2-1>片頭痛を基礎疾患とする薬物乱用頭痛の病態解明と治療

片頭痛慢性化の病態生理

柴田 護¹⁾

要旨：片頭痛では、年間約3%の症例において慢性化が生じ、頭痛発作回数の増加と共に緊張型頭痛様の慢性頭痛や頭重感が重畳して、頭痛に悩まされる時間が延長する。一方、2年間で約1/4の患者では寛解がみとめられる。国際頭痛分類第2版以後、慢性片頭痛の診断基準が明示され、その有病率は約1%である。片頭痛慢性化の病態には不明な点が多いが、中枢においては下行性疼痛抑制系機能低下などの機序による痛覚プロセシングの異常が存在すると考えられている。トピラマートは中枢において感覚プロセシング異常を是正し、A型ボツリヌス毒素は三叉神経終末において侵害刺激受容にかかわる受容体の機能を阻害することにより有効性を発揮すると考えられる。

(臨床神経 2013;53:1220-1222)

Key words：片頭痛慢性化、慢性片頭痛、中枢性感作、神経原性炎症、TRPV1

本来発作性の疾患である片頭痛は、年間約3%の症例において慢性化を呈し、頭痛発作回数の増加と共に緊張型頭痛様の慢性頭痛や頭重感が重畳して、頭痛に悩まされる時間が延長する¹⁾。国際頭痛分類第2版以後、慢性片頭痛の診断基準が明示され、その有病率は1%前後と考えられている。一方、ひとたび慢性片頭痛にいたった症例でも、2年後には約1/4が慢性片頭痛の状態から脱却していることが米国のデータで明らかにされた²⁾(Fig. 1)。片頭痛の慢性化の危険因子としては、ベースラインの頭痛頻度の高さ・うつなどの気分障害・急性期鎮痛薬乱用(頭痛をみとめる日が月10日以上)の症例などがあげられる³⁾。

片頭痛患者では、アロディニアと呼ばれる異常感覚現象がしばしば三叉神経領域をこえて観察され、中枢性感作が成立している証拠と考えられているが、とくに慢性片頭痛患者では重度のアロディニアを呈する割合が高い。中枢性感作のメカニズムとしては、吻側延髄腹内側部などからなる下行性疼痛抑制系の機能不全が重視されている⁴⁾(Fig. 2)。さらに、侵害刺激を受容するTRPV1(transient receptor potential V subfamily, member 1)のアゴニストであるカプサイシンに対する感受性亢進⁵⁾や三叉神経支配領域におけるdiffuse noxious inhibitory controlの障害なども実証されており、様々な機序によって痛覚プロセシングの異常が生じていると考えられている。これを裏付けるように、疼痛プロセシングにかかわる脳各部位の機能的結合性に変化が生じていることが明らかにされている⁶⁾。一方、健常人では、反復性の感覚刺激に対して慣れ(habituation)が生じるが、片頭痛患者では間歇期に慣れがみとめられなくなり、発作前後に慣れが正常化するという特有のパターンを示すことが知られている。視覚刺激による脳磁図の反応を検討した研究では、慢性片頭痛で

2年で約1/4は寛解

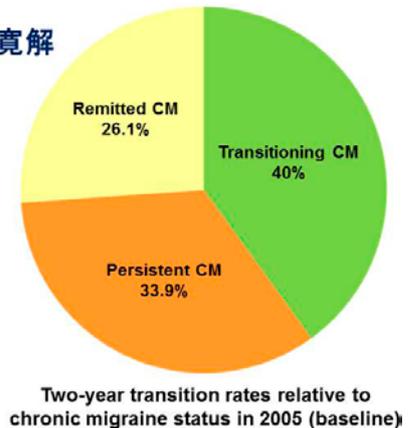


Fig. 1 慢性片頭痛症例における2年後の病状変化(文献2より改変)。

はこのパターンに変化がみとめられたことから、慢性片頭痛症例では痛覚にとどまらない広範な感覚系の異常が存在するものと思われる⁷⁾。また、高解像度MRIをもちいた検討では、慢性片頭痛患者で脳実質における鉄沈着や体積変化などの器質的異常が明らかにされており、頭痛慢性化との関連性が議論されている。現時点では、脳実質の体積変化が、慢性化の原因になっているのかあるいは反復性の侵害刺激を受けた結果として生じているのかについては結論が出ておらず、そもそもどのような病理変化を反映しているのかもわかっていない。

片頭痛発作の発生には、脳硬膜三叉神経終末近傍の神経原性炎症が重要と考えられている。炎症メディエーターとしての役割を有する神経栄養因子(NGF)が、慢性連日性頭痛

¹⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科〔〒160-8582 東京都新宿区信濃町35〕
(受付日：2013年6月1日)

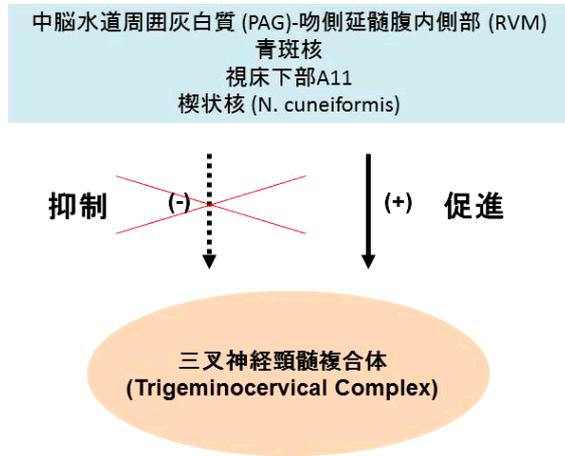


Fig. 2 慢性片頭痛症例における下行性疼痛抑制系の異常.

患者（慢性片頭痛患者と）の髄液中で上昇していることが実証されている⁸⁾。NGFは、リン酸化や細胞膜への移行を促進させることでTRPV1機能を増強することが知られている。したがって、慢性片頭痛では三叉神経終末近傍の炎症性変化が頻回にひきおこされることで、NGFを介したTRPV1機能増強が生じ、疼痛閾値の低下がおきているのではないかと推察される。さらに、TRPV1はカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）やサブスタンスP（SP）といった血管拡張や炎症を惹起する作用のある神経ペプチドの分泌を促進させる機能もあるため、TRPV1機能増強自体が炎症の慢性化に関与していることも考えられる。

一方、プラセボ対照のランダム化二重盲検試験で慢性片頭痛に有効性が示されている薬剤はトピラマートとA型ボツリヌス毒素（BoNT-A）である⁹⁾。前者はグルタミン酸受容体機能抑制作用やGABA_A受容体機能増強作用を介して中枢性に作用すると考えられている。一方、BoNT-Aは主として末梢性に作用するメタロプロテアーゼ活性を有する蛋白質であり、SNARE蛋白質SNAP25を切断することで神経終末においてエクソサイトーシスを阻害する。この機序によって、BoNT-AはCGRPやSPの放出とTRPV1の細胞膜移行を抑制することが実証されている。われわれは、三叉神経節ニューロンでTRPV1の細胞膜移行が阻害されると、細胞質におい

てプロテアソームに分解されることで発現レベルが低下することを証明した¹⁰⁾。これは、BoNT-Aの慢性片頭痛改善作用に関連が深い現象であると考えている。

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

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) Manack A, Buse DC, Serrano D, et al. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology* 2011;76:711-718.
- 3) Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression (or for chronic daily headaches)—clinical lessons. *Headache* 2006;46 Suppl 3:S144-S146.
- 4) Moulton EA, Burstein R, Tully S, et al. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS one* 2008;3:e3799.
- 5) de Tommaso M, Sardaro M, Pecoraro C, et al. Effects of the remote C fibres stimulation induced by capsaicin on the blink reflex in chronic migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache* 2007;27:881-890.
- 6) Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology* 2011;70:838-845.
- 7) Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, et al. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain* 2011;152:254-258.
- 8) Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology* 2001;57:132-134.
- 9) Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2012;307:1736-1745.
- 10) Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiology of disease* 2012;48:367-378.

Abstract**Pathophysiology of migraine chronification**Mamoru Shibata, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

In approximately 3% of migraineurs, migraine evolves into more protracted and severe conditions annually. Meanwhile, approximately 26% of chronic migraine cases regain the episodic nature of migraine headaches in two years. The prevalence of chronic migraine is estimated to be approximately 1%. Although the pathophysiology of migraine chronification is poorly understood, several studies have demonstrated abnormalities in pain processing mechanisms. Of note, the descending pain inhibitory system has been found to be defective in chronic migraine patients. Topiramate appears to ameliorate the disease conditions by correcting such abnormalities in the pain processing mechanisms. Neurogenic inflammation around the dural trigeminal afferents is known to play an important role in the generation of migraine attacks. Botulinum neurotoxins inhibit regulated exocytosis at the nerve terminals by cleaving the SNARE protein, SNAP25. As a result, release of migraine-related neuropeptides, calcitonin gene-related peptide and substance P, is reduced. Moreover, the insertion of transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1 (TRPV1) into the plasma membrane is hindered by BoNT-A. We have demonstrated that the inability of TRPV1 to translocate to the plasma membrane results in its proteasome-mediated degradation within the trigeminal ganglion neurons, which may be relevant to the efficacy of BoNT-A against chronic migraine.

(Clin Neurol 2013;53:1220-1222)

Key words: migraine chronification, chronic migraine, central sensitization, neurogenic inflammation, TRPV1
