

片頭痛と脳梗塞

北川 泰久¹⁾

要旨：片頭痛と脳梗塞の関係について従来の報告をレビューし、自験例について検討した。従来、片頭痛性脳梗塞は前兆のある典型的片頭痛の経過中に発生する脳梗塞のみがその基準を満たすが頻度は低い。欧州でのMRI研究では前兆のある片頭痛でおこる脳梗塞は後方灌流領域に好発し、虚血性脳卒中のリスクは約2倍である。45歳未満の前兆のある片頭痛をもつ女性は、経口避妊薬を避けて禁煙することで、このリスクを避けうる。片頭痛は古典的な脳梗塞のリスクである高血圧、糖尿病などにくらべれば影響の少ない因子である。われわれの検討では片頭痛患者の白質病変は前方灌流領域に好発し、欧米とはことなつた結果であった。本邦での多数例での検討を要する。片頭痛の白質病変の病態の1つにRCVSが関係している可能性がある。

(臨床神経 2014;54:1000-1002)

Key words：片頭痛、脳梗塞、白質病変、内皮機能障害、可逆性脳血管攣縮症候群

はじめに

片頭痛と脳梗塞はいずれも脳血管の疾患と考えられ、その両者の関係については最近、疫学研究、画像検査から様々な検討がおこなわれてきたが不明の点も多い。本稿では片頭痛と脳梗塞の関係について、従来の研究成績を報告し、自験例での白質病変の検討結果と片頭痛の既往のある可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)にみられる脳病変などについて報告する。

片頭痛性脳梗塞について

片頭痛患者における脳梗塞は前兆のある典型的片頭痛の経過中に発生する脳梗塞、片頭痛と併存するその他の原因による脳梗塞、前兆のある片頭痛に類似した症状を呈するその他の原因による脳梗塞の3つに分類することができる。

このうち、最初の前兆のある典型的片頭痛の経過中に発生する脳梗塞のみが国際頭痛分類IIIβの中で1.4.3片頭痛性脳梗塞の基準を満たす。

Wolfら¹⁾の報告によると片頭痛性脳梗塞は全脳梗塞8,137例中17例、0.21%と頻度が低く、臨床症状は視覚前兆82.3%、感覚異常41.2%、失語5.9%の頻度でみられ、平均のNIHSSは2点であった。病変部位は70.6%が後方灌流領域、29.4%が中大脳動脈領域で、小病変は64.6%、多発病変は41.2%であった。片頭痛あるいは片頭痛の既往のある脳梗塞患者に対する実際的な対応は基本的には抗血小板療法で、エルゴタミン、トリプタンは当然、禁忌で、禁煙し、経口避妊薬を中止する。

片頭痛患者にみられる白質病変について

2004年、Swartzら²⁾は片頭痛患者の脳白質病変は対照群にくらべて有意に頻度が高いと報告した。ほぼ同時にKruitら³⁾⁴⁾は多数例の片頭痛患者をMRIで詳細に検討したCAMERA studyでテント下領域(小脳、橋)、posterior circulation領域に梗塞巣や異常信号領域がみられる率が対照群にくらべて有意に高いとした。とくに月1回以上の片頭痛を有する前兆のある患者でリスクが高く、とくに発作頻度が高い症例で白質病変の頻度が高いとしている。

片頭痛は脳梗塞の危険因子となるか

この方面の研究はコフォート研究および疫学研究のメタ解析から報告されている。その代表的な結果を次に示す。

- 1) 2005年Etiminanら⁵⁾は11の患者対照研究とコフォート研究を解析し、片頭痛患者の脳梗塞の相対的リスクは全片頭痛2.16、前兆のある片頭痛2.27、前兆のない片頭痛1.83、45歳未満の女性2.76、経口避妊薬服用8.72で上記いずれも有意であった(Fig. 1)。問題点として大部分が症例対照研究で、脳梗塞発症時点から遡った頭痛の検討で片頭痛や脳梗塞の診断が曖昧である点である。
- 2) 2009年Schürksら⁶⁾は3つの大規模コフォート研究、2つの症例対照研究、1つの横断的研究を追加して検討し、脳梗塞の相対リスクは全片頭痛1.73、前兆のある片頭痛2.16、前兆のない片頭痛1.23(有意差なし)、45歳未満女性3.65、45歳以上女性1.22(有意差なし)男性1.37(有意差なし)、経口避妊薬服用7.02、喫煙者9.03で有意差をみとめたとしている。

¹⁾ 東海大学八王子病院神経内科〔〒192-0032 東京都八王子市石川町1838〕
(受付日：2014年5月21日)

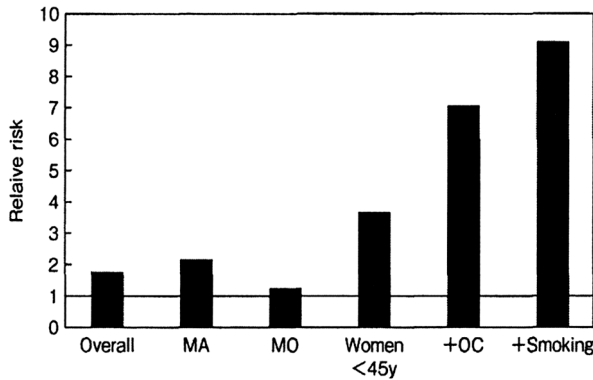


Fig. 1 片頭痛患者における虚血性脳卒中の相対リスク。

片頭痛患者の脳梗塞の相対リスクは、全片頭痛、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛、45歳未満の女性、経口避妊薬服用、喫煙で優位に高かった。MA：前兆のある片頭痛，MO：前兆のない片頭痛，OC：経口避妊薬。Etminan M, Takkouche B, Caamano, et al: BMJ 330, 63, 2005.

3) 2010年、Spectorら⁷⁾は脳梗塞の相対リスクは全片頭痛2.04、前兆のある片頭痛2.25、前兆のない片頭痛1.24有意差なしであったとしている。

以上の結果をまとめると従来の報告では前兆のある片頭痛は脳梗塞のリスクとなる。45歳未満の前兆のある片頭痛をもつ女性は、経口避妊薬を避けて禁煙することで、このリスクを避けうる。片頭痛は古典的な脳梗塞のリスクである高血圧、糖尿病、脂質異常症、心疾患にくらべれば影響の少ない因子であると考えてよい。

米国のAHAのガイドラインでは頻度の高い片頭痛と喫煙が脳卒中リスク上昇との関係がみられることから、片頭痛の頻度を減らすことと禁煙が勧められている⁸⁾。

一方、最近、片頭痛と出血性脳卒中についてメタ解析の結果が報告され、片頭痛は出血性脳卒中のリスクを高めるという結果であったが更なる詳細な検討が必要である⁹⁾。

片頭痛における脳梗塞発症のメカニズム

片頭痛がどのようにして脳梗塞を発症するかについてはまだ不明の点が多いが、いくつかの機序が考えられている。片頭痛では酸化ストレスを介して内皮機能の障害があり、これらが血栓症や炎症をおこしたり、血管の反応性に変化をきたし、脳卒中をひきおこす可能性がある。前兆のある片頭痛では皮質拡張性抑制(CSD)を引き起こすがその感受性を高めるファクターとして遺伝因子(CACNA1A, SCN1A, ATP1A2遺伝子などのイオンチャネル異常)と環境因子の関与が考えられている。CSDと前兆の両者を結びつける仲介役としてMMP-9(Matrix metalloproteinase 9)が重要で¹⁰⁾、MMP9は単に細胞外マトリックスを分解するにとどまらず、サイトカインなどの生理活性ペプチドの活性化作用など、様々な生理現象に関与して片頭痛を誘発すると考えられる。

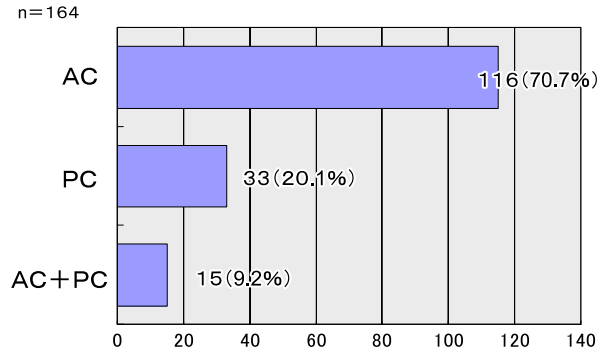


Fig. 2 白質病変の灌流領域。

片頭痛における白質病変は前方灌流領域に多かった。従来の欧州の試験とことなる結果であった。AC：前方灌流領域，PC：後方灌流領域。安田高志他：第41回日本頭痛学会総会2014。

われわれの片頭痛における大脳白質病変の検討

われわれは、片頭痛患者における大脳の白質病変の発症頻度とその病変の灌流領域について検討した。また高血圧症、糖尿病、脂質異常症などの危険因子についての検討もおこなった。対象は2002年3月から2013年6月まで当院を受診しMRIを撮影した片頭痛患者568例(男性152例、女性416例、平均34歳)で、前兆のある患者228例、前兆のない患者340例である。結果は、片頭痛患者の28.9%に皮質下白質病変がみとめられた。片頭痛患者における白質病変の有無は性差や前兆の有無に関連しなかったが、年齢が上がるにつれ増加する傾向がみられた。白質病変を有する片頭痛患者において、とくに若年者では動脈硬化のリスク因子の有病率は一般若年者と差異はみられなかった。白質病変はanterior circulationの灌流領域に多くみられた(Fig. 2)。片頭痛患者においては、若年者や動脈硬化の低リスク患者であっても白質病変を有する確率が高いと思われた。今回の研究では、従来の報告とことなり、anterior circulation領域での病変が多くみとめられた。従来の報告とことなった原因については、人種差などの要因も考えられるが、今後、多数例での検討が必要と思われる。

片頭痛既往を有したRCVSの検討

RCVSは、雷鳴性頭痛をとまなう疾患として注目されて、その約4割に片頭痛の既往がある。われわれは片頭痛既往を有したRCVSについて検討した。対象は当院で経験したRCVS22例のうち、片頭痛の既往のあった13例でありRCVS後に白質病変が新たに出現したのは13例中8例であった。

新たな白質病変をきたした片頭痛既往のあるRCVS攣縮血管と白質病変の局在は攣縮血管に関連する分水嶺または支配領域に一致した。

片頭痛もRCVSもtrigemino-vascular systemが関与する病態であり、RCVSからFLAIR高信号、T₁等信号の白質病変が

生じる機序は、血管攣縮から不完全虚血となり典型的な梗塞にみられる中心部液化のない不完全梗塞を生じたか、または、いわゆる marginal gliosis や微小梗塞が発生したものと思われる。最近、片頭痛の原因として注目されている CSD は SAH 後の脳血管攣縮の原因としても注目されており、RCVS の病態に CSD が関与するならば片頭痛における白質病変の病態の一つとして、今後さらなる検討が望まれる。

※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) Wolf ME, Szabo K, Grieve M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76:1911-1917.
- 2) Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities. A meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-1368.
- 3) Kruit MC, Buchem MA, Hofman PAM, et al. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA* 2004;291:427-434.
- 4) Kruit MC, Laune LJ, Ferrari MD, et al. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI KAMERA study. *Brain* 2005;128:2068-2077.
- 5) Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63-67.
- 6) Schürks M, Rist MP, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- 7) Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:612-624.
- 8) Bushnell C, McCullough LD, Vice-Chair IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-1588.
- 9) Sacco S, Ornello R, Ripa P, et al. Migraine and Hemorrhagic Stroke. A Meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3032-3038.
- 10) 竹島多賀夫, 今村恵子, 房安恵美ら. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) と片頭痛. *日頭痛会誌* 2010;37:26-31.

Abstract

Migraine and stroke

Yasuhisa Kitagawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology Tokai University Hachioji Hospital

We reviewed the literature concerning the relationship between migraine and ischemic stroke, and compared our data with reported findings. The incidence of migrainous stroke, strictly defined according to the International Classification of Headache 3 beta version, is quite low. A European MRI study indicated that the relative risk of ischemic stroke is increased two-fold in migraine patients with aura, and white matter lesions are located predominantly in the posterior circulation region. The risk of ischemic stroke in patients with migraine aura under 45 years old was reduced to the control level in the group that avoided oral contraceptives and quit smoking. Migraine is a relatively low risk factor for ischemic stroke, in contrast to classic risk factors for stroke, such as hypertension, diabetes mellitus, and atrial fibrillation. Our data concerning the location of white matter lesions showed predominance in the anterior circulation region, in marked contrast to the European study. The reason for this difference remains unknown. It is possible that the white matter lesions in some migraine patients could be caused by reversible vasoconstriction syndrome.

(*Clin Neurol* 2014;54:1000-1002)

Key words: migraine, cerebral infarction, white matter lesion, endothelial dysfunction, reversible vasoconstriction syndrome