

< Symposium 04-3 > 頭痛診療における Missing Link

片頭痛とてんかん

辻 貞俊¹⁾

要旨：片頭痛とてんかんは一過性発作性脳疾患であるため、関連が議論されている。国際頭痛分類第3版では、てんかん発作と関連する頭痛として、片頭痛とてんかん、てんかん性片側頭痛、てんかん発作後頭痛があり、関連性は複雑でかつ双方向性であるとしている。ミグラレプシーの多くは後頭葉てんかんの症状といわれている。国際抗てんかん連盟のてんかん分類には頭痛関連てんかんはない。複雑部分発作後に拍動性頭痛発作を呈する症例は、臨床的には前兆のない片頭痛と区別ができないてんかん発作後頭痛であった。片頭痛とてんかんの病態には類似性があり、大脳皮質細胞の過興奮性や遺伝要因などの共通性もあり、今後の研究の進展が期待される。

(臨床神経 2014;54:1003-1005)

Key words：てんかん発作後頭痛、ミグラレプシー、国際頭痛分類、てんかん分類、家族性片麻痺性片頭痛

はじめに

片頭痛とてんかんは一過性発作性脳疾患の範疇に入り、患者数の多いよく診られる神経疾患で、発作間欠期は無症状という共通性があり、関連性が議論されてきた。てんかん学の大家として有名な Hughlings Jackson は「I have seen cases intermediate between migraine, epileptiform seizures and epilepsy proper.」と述べている。ここでは片頭痛とてんかんの類似性について述べる。

興味ある症例の提示

17歳の男子高校生。病歴は、12歳から、「なんとなく変な感じがする」という10秒位の前兆にひき続き、持続時間が2～3分間程度の発作中には呼びかけに反応がない意識減損発作とボーと立ち尽くす、周りのものを意味もなくまさぐる自動症を呈する「複雑部分発作 CPS」がみられ、意識回復後は1～3日間持続する嘔気や音・光過敏をとまなう右側頭から後頭部の強い拍動性頭痛が常に生じ、学業にも支障があった。頭痛症状は「前兆のない片頭痛」であり、インドメタシンなどの鎮痛薬は無効であった。この患者の頭痛は、ミグラレプシー (migralepsy)、CPS と片頭痛の共存、ないしはてんかん発作後頭痛が考えられる。脳波検査では右後側頭部(T6)に鋭波をみとめ、てんかんの臨床診断は「右側頭葉てんかんによる CPS」となる。

抗てんかん薬治療でも月に1～4回程度のCPSと頭痛があり、難治てんかんとして下側頭回焦点切除術をおこなった。術後はCPSの寛解と共にてんかん発作後の頭痛も消失したので、この患者の頭痛は「てんかん発作後頭痛」であった。

この患者のてんかん発作後頭痛は症候学的には「前兆のない

片頭痛」と鑑別が困難であった。一般的に片頭痛様症状を併存したてんかん治療は難治といわれている。

てんかん発作に関連する頭痛の分類

国際頭痛分類第3版 (ICHD-III 2013)¹⁾には、てんかんに関連する頭痛として、片頭痛前兆により誘発される痙攣 (migraine aura-triggered seizure, ミグラレプシー)、てんかん性片側頭痛 (hemispheric epileptic headache)、てんかん発作後頭痛 (postictal headache) があり、診断の定義が記載されている。しかし、てんかんと関連性は複雑でかつ双方向性であるとしている。

慢性頭痛の診療ガイドライン 2013²⁾では、片頭痛とてんかんの関連は病因論的に多くの議論があり、相関についての一貫したデータが不足としている。

一方、国際抗てんかん連盟のてんかん分類には頭痛関連の記載はない。

てんかん発作と頭痛

てんかん発作に頭痛がともなうことはよく知られているが、多くは全般性強直間代発作や部分てんかんで生じる。Lenigerら (2001)³⁾は、てんかん患者341人中34%に「てんかん発作による頭痛」があり、その56%が片頭痛様頭痛と報告している。一方、てんかんでみられる頭痛は、てんかん発作としての症状であり、自律神経発作とする考えもある⁴⁾

てんかん発作と頭痛の出現時期は様々であり^{4)~6)}、てんかん発作前頭痛：5～15%、発作中：3～5%、発作後：10～15% (片頭痛様)、発作間欠期：25～60%という報告もある⁵⁾。

¹⁾ 国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科 [〒 831-8501 福岡県大川市大字榎津 137-1] (受付日：2014年5月21日)

てんかん発作に関連する頭痛の病態

考えられる病態としては、①てんかんと片頭痛の共存、②片頭痛前兆により誘発される痙攣：ミグラープシー、③てんかん発作関連性頭痛、④頭痛をともなうてんかん症候群（良性ローランドてんかんなど）、⑤症候性てんかんと頭痛をきたす疾患（MELAS など）が考えられる。

種々の議論があるミグラープシーは、60 例程度の報告があるが、これらの報告の多くはてんかんの検索や鑑別が不十分であり、前兆のある片頭痛と類似症状を呈する後頭葉てんかんではないかといわれている⁶⁾。最近はこの用語に批判的な論文が多い⁴⁾⁶⁾⁷⁾。

片頭痛とてんかんの発作性機序および病態の相関性

Table 1 に示すように、片頭痛とてんかん発作には共通点が多く指摘されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。このため両疾患の密接な関連性が推測されるが、解明にはいたっていない。しかし、類似点や共通性はあるが、両疾患の病態は別のものであると一般的には考えられる。

家族性片麻痺性片頭痛に関連する CACNA1A, SCN1A 遺伝子異常はてんかん疾患でもみられ、両疾患の共通性を示唆する代表的な片頭痛である⁹⁾。

てんかんと頭痛の関連を Table 2 に示すが、ローランドてんかんや MELAS などのようにてんかん疾患自体が頭痛を惹起するものもある。

Table 2 てんかんと頭痛の関連。

1.	てんかん発作機序と頭痛発症の関連性 てんかんは、脳で「電気の嵐」が生じて大脳皮質の一過性の過剰興奮状態を生じるため、頭痛はてんかん発作自体の症状ないし発作後に起こる
2.	てんかんと片頭痛の共存 同一患者にてんかん発作と片頭痛発作が独立して生じる
3.	片頭痛前兆により誘発される痙攣 片頭痛前兆がトリガーとなりてんかん発作をきたす
4.	頭痛をともなうてんかん症候群の存在 小児良性後頭葉てんかん 小児良性部分てんかん（ローランドてんかん） 良性家族性側頭葉てんかん
5.	症候性てんかんと頭痛きたす疾患 ミトコンドリア病（MELAS） 後頭葉脳血管奇形（AVM）

片頭痛治療薬としての抗てんかん薬の有効性と作用機序

片頭痛治療に抗てんかん薬が有効であることは知られている。バルプロ酸は片頭痛の予防に有効（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013；グレード A）であり²⁾¹⁰⁾、ガバペンチン、トピラマート（本邦では未承認）は片頭痛（群発頭痛）での有効性が欧米で報告されている¹⁰⁾。予防薬としてのこれらの抗てんかん薬は、GABA を介した神経シナプスでの抑制機能増強作用などを増強するという共通な作用機序があり、てんかんと片頭痛の病態生理の理解でも興味深い。

更には、片頭痛とてんかんはグルタミン酸系受容体が関与

Table 1 片頭痛とてんかんの発作機序および病態の類似性。

1.	一過性発作性脳疾患：よくある神経疾患、発作間欠期は無症状
2.	発作出現機序の類似性 <ul style="list-style-type: none"> 1) Hypothesis of excessive cellular excitability <ul style="list-style-type: none"> ①発作性症状出現時の病態の類似性 <ul style="list-style-type: none"> てんかん：hypersynchronous neuronal firing, CSD の出現 片頭痛：hypoexcitation (CSD) & hyperexcitation sequentially 2) グルタミン酸系が関与する類似性 <ul style="list-style-type: none"> てんかん：glutamate acting on NMDA and AMPA receptors 片頭痛：triggering of CSD depends on NMDA receptors
3.	治療の共通性 <ul style="list-style-type: none"> 1) 抗てんかん薬が片頭痛の予防に有効 <ul style="list-style-type: none"> バルプロ酸, トピラマート, ガバペンチン, プレガバリン 作用機序の共通性：電位依存性 Na チャネルの抑制や GABA 性抑制機能の亢進 2) 迷走神経刺激法, 経頭蓋磁気刺激が両者に有効
4.	発作トリガーの類似性 <ul style="list-style-type: none"> ストレス, 睡眠関連要因, 閃光刺激, ホルモン変化, アルコール
5.	両疾患の共存性 <ul style="list-style-type: none"> 1) 頭痛持ちの子供の 3%にてんかんを共存 2) 部分てんかん, 潜因性てんかんに片頭痛の併発が多く, 特発性てんかんよりも頻度が高い
6.	遺伝子の共通性 <ul style="list-style-type: none"> 1) Familial hemiplegic migraine (FHM) での CACNA1A, ATP1A2, SCN1A 遺伝子異常とてんかん <ul style="list-style-type: none"> CACNA1A (Ca²⁺ チャネル)：周期性四肢麻痺にともなう全般てんかん SCN1A (Na⁺ チャネル)：全般てんかん熱性けいれんプラス 2

する大脳皮質細胞の過興奮性機序，てんかん発作時の脳血流量増加による血管拡張や遺伝要因などの共通性もある。

抗てんかん薬治療に関して，治療抵抗性（難治）てんかんの頻度は20～30%であるが，頭痛を共存した症例の抗てんかん薬治療の反応性は悪く，てんかんの予後は不良といわれている。

てんかん発作後頭痛の治療に関しては，非ステロイド系消炎鎮痛薬の投与がおこなわれているが，提示症例のように必ずしも効果は十分ではない。

発症機序の類似性があるため，トリプタン系薬剤の抗てんかん効果の可能性が考えられる。理由は，てんかん発作時には脳血流量が増加し，血管拡張をきすことから，てんかん発作による頭痛は片頭痛と類似と推測される。しかしながら，私どもの臨床経験では効果はみられていない。

最後に

片頭痛とてんかんは病態生理や内服治療薬に類似性があり，更なる研究の進展が期待される。

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

文 献

1) International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition. *Cephalalgia* 2013;33:721-

722.

- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 片頭痛の comorbid disorders (共存症) にはどのようなものがあるか. 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 東京: 医学書院; 2013. p. 105-106.
- 3) Leniger T, Isbruch K, von den Driesch S, et al. Seizure-associated headache in epilepsy. *Epilepsia* 2001;41:1176-1179.
- 4) Cianchetti C, Pruna D, Ledda M. Epileptic seizures and headache/migraine: A review of types of association and terminology. *Seizure* 2013;22:679-685.
- 5) Verrotti A, Coppola G, Spalice A, et al. Peri-ictal and inter-ictal headache in children and adolescents with idiopathic epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Childs Nerv Syst* 2011;27: 1419-1423.
- 6) Kasteleijn-Nolst Trenité D, Parisi P. Migraine in the borderland of epilepsy: "Migralepsy" an overlapping syndrome of children and adults? *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 7):20-25.
- 7) Papetti L, Nicita F, Parisi P, et al. "Headache and epilepsy" —How are they connected? *Epilepsy Behav* 2013;26:386-393.
- 8) Winawer MR, Connors R; EPGP Investigators. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:288-295.
- 9) Rogawski MA. Migraine and epilepsy-shared mechanisms within the family of episodic disorders. In: Noebels JL, et al, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the epilepsies*. Fourth edition. NCBI Bookshelf Online Book Version; 2013. p. 1-17.
- 10) Rodriguez-Sainz A, Pinedo-Brochado A, Sánchez-Menoyo JL, et al. Migraine, stroke and epilepsy: Underlying and interrelated causes, diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2013;15:322-334.

Abstract

Migraine and epilepsy

Sadatoshi Tsuji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Medical Technology and Sciences, School of Health Sciences at Fukuoka, International University of Health and Welfare

Migraine and epilepsy are both common episodic disorders that share many clinical features and underlying pathophysiological mechanisms. The comorbidity of these two conditions is well known. However, the temporal association between migraine and epilepsy is a controversial issue, since these two conditions may occur in numerous ways. Four types of association between headache and epileptic seizure are recognized: pre-ictal headache, headache as the expression of an epileptic manifestation, post-ictal headache, and inter-ictal headache. The classification of epilepsy by the International League Against Epilepsy did not refer to the epileptic headache. On the other hand, the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) defines three entities: migraine aura-triggered seizure which sometimes referred to as migralepsy, hemicrania epileptica, and post-ictal headache. However, ICHD-3 mentions that there is a complex and bidirectional association between migraine and epilepsy. Most of the previous reports of migralepsy corresponded to occipital seizures that mimic migraine with aura. The term migralepsy has recently been criticized. Migraine and epilepsy share several pathophysiological mechanisms which involve neurotransmitters and iron channel dysfunctions. There is the hypothesis of a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. Strong support of a shared genetic basis comes from familial hemiplegic migraine.

(*Clin Neurol* 2014;54:1003-1005)

Key words: post-ictal headache, migralepsy, International Classification of Headache Disorders, classification of epilepsy, familial hemiplegic migraine