

## Cortical spreading depression と pain

古和 久典<sup>1)</sup> 瀧川 洋史<sup>1)</sup> 中島 健二<sup>1)</sup>

要旨：片頭痛の病態は、未だ不明な部分が多く残されている。前兆は、皮質拡延性抑制（CSD）による現象と考えられている。片頭痛の痛みに関しては、Moskowitzらが提唱した三叉神経血管仮説が支持されている。“missing link”とされていたCSDと痛みとの関連性について、動物実験よりCSDが皮質を灌流する血管に分布している三叉神経終末を興奮させること、すなわち、CSDが頭痛発作を惹起させることが明らかとなった。前兆のない片頭痛とCSDとの関連性については解明されていない。痛みは、遺伝的素因や女性ホルモンなどの内的要因、種々の外的要因によって、影響を受けていると考えられている。

（臨床神経 2014;54:1006-1008）

Key words：片頭痛, 前兆, 三叉神経血管仮説, ミッシングリンク

## はじめに

化石による生物の形態学的変化を研究する分野などにおいて、年代の古いものと新しいものとの間に大きな変化や飛躍がみとめられるとき、発見はされていないが両者をつなぐ中間的なものを想定し、missing linkと称することがある。本稿では、片頭痛の病態仮説において未だ十分に機序が解明されていない“missing link”として、1) 皮質拡延性抑制（cortical spreading depression, 以下CSDと略す）と痛みとの関連性、2) 前兆のない片頭痛とCSDとの関連性、3) 痛みの修飾因子、について最近の研究や解釈について紹介する。

## 1. 片頭痛の病態仮説

片頭痛は、特異化したモデル動物が未だなく、その詳細な病態は未だ不明な部分が多く残されている。これまで、頭痛の臨床経過や生理学・生化学的検査所見等に基づいた病態仮説を踏まえて、その後に新たな知見や所見を追加して検証をくりかえすことにより、より適した仮説が提唱されてきた。

1944年Leao<sup>1)</sup>がウサギの脳波実験より報告したCSD、すなわち神経細胞の興奮や神経伝達物質の放出がおき、脳皮質の脱分極が血流低下とともに主に後頭葉から前方に拡がっていく現象は、1990年代に前兆、とくに視覚性前兆を示唆するものとして注目され、その後片頭痛患者の前兆時に施行されたfunctional MRにより同様の現象が確認されている<sup>2)</sup>。

片頭痛の痛みに関して現在もっとも受入れられているのが、Moskowitzら<sup>3)</sup>が提唱した三叉神経血管仮説(trigeminovascular theory)である。この説では、脳実質を包む脳膜、とくに硬膜の炎症と血管の収縮拡張が片頭痛を惹起すると考えられている。何らかの原因により、硬膜動脈や脳軟膜動脈に分布し

ている三叉神経終末より、P物質(substance P)やカルシトニン遺伝子関連蛋白(calcitonin gene-related peptide; CGRP)といった炎症性神経伝達物質が放出され、局所無菌性炎症をきたす。この無菌性炎症は、感覚神経の痛覚閾値を下げるとともに、支配血管の拡張、周囲へ血漿蛋白漏出、血管内皮傷害、血小板凝集による血管内へのセロトニン放出、白血球粘着能の上昇等を生じる。この局所状況は軸索を介して逆行性に末梢へ波及すると共に、三叉神経本来の順行性刺激伝達によって、三叉神経細胞を興奮させ悪心・嘔吐など脳幹反応や自律神経症状を生じさせるとともに、さらに視床や大脳皮質に伝わり痛みを感じると考えられている。また、血管拡張作用を有する一酸化窒素(NO)の関与や、さらにセロトニンがNOを活性化している可能性も指摘されている。

片頭痛患者のfunctional MR検査の結果から、脳幹部に片頭痛発作の起因となるmigraine generatorを推定する説が提案された<sup>4)</sup>が、その後、preictal phaseで異常信号を生じないことや頭痛以外の痛みで異常信号を生じないことから、migraine generatorではなくmigraine modulatorとしての役割が推定されている<sup>5)</sup>。

家族性片麻痺性片頭痛(familial hemiplegic migraine; FHM)の原因遺伝子として、FHM 1, 2, 3のチャンネルに関連した遺伝子が同定され、さらに複数の遺伝子が報告されている。これらのFHM遺伝子変異に共通する病態として、いずれも細胞膜のチャンネル機能に関与し、神経細胞の興奮性亢進とグルタミン酸の作用過剰を呈することから、CSDとの関連性などが示唆されている<sup>6)</sup>。

## 2. 「CSDと痛みとの関連性」について

前述した三叉神経血管仮説によって、片頭痛の際に生じる

<sup>1)</sup> 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野〔〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1〕  
(受付日：2014年5月21日)

痛みの機序が説明できるようになったが、前兆 (CSD) と痛み (三叉神経および血管) との関係や、痛みをおこす“何らかの原因”とは何であるのかは不明であった。しかし、最近の動物実験の報告により、血管径や血流、エネルギー代謝活動などの多彩な変化をきたしている CSD が、皮質を灌流する血管に分布している三叉神経終末を興奮させることが示された<sup>7)</sup>。すなわち、CSD が頭痛発作を惹起させることが明らかとなった。ただし、CSD そのものをおこす trigger に関しては不明な点が残されている。

### 3. 「前兆のない片頭痛と CSD との関連性」について

CSD が三叉神経終末を興奮させて頭痛発作を惹起させることは、片頭痛の 1/3 を占める前兆のある片頭痛の説明にはなるが、前兆のない片頭痛に関してはどのように考えたらよいかは十分に説明されていない。一つの考え方として、前兆の有無にかかわらず、すべての片頭痛患者において同様の病態が生じているが自覚していない状態 (silent aura) が推測されている。実際に前兆を自覚するか否かは、前兆が顕性化する CSD の閾値の高低や、生じた前兆を打ち消す因子の存在、それらに關係する遺伝的素因などことなる要因が調整している可能性が考えられ、今後さらなる検討が必要である。

### 4. 「痛みの修飾因子」について

片頭痛の痛みの起点と考えられる CSD の感受性(閾値)は、遺伝的素因や女性ホルモンなどの内的要因、薬物、食事、天候、ストレスなどの外的要因によって、影響を受けていると考えられている<sup>8)</sup>。遺伝的素因に関しては、大規模なゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study; GWAS) が進められ、徐々に解明されつつある。その他の要因に関しては、定量性が困難であることや個々でことなっているところも大きいことより、今後さらなる検討が必要である。

### 最後に

以上、片頭痛の病態機序に関する“missing link”について、概説した。現在にいたる片頭痛の病態仮説から片頭痛に対する発作頓挫療法や予防療法への研究が進められ、一部は臨床応用にいたっているが十分とはいえない。さらなる発展が期待されている。

※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) Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
- 2) Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4687-4692.
- 3) Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993;5:159-177.
- 4) Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-660.
- 5) Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154 Suppl 1:S44-53.
- 6) Weir G, Cader MZ. New directions in migraine. *BMC Medicine* 2011;9:116.
- 7) Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002;8:136-142.
- 8) Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:167-173.

**Abstract****Cortical spreading depression and pain: A missing link in the pathophysiology of migraine?**

Hisanori Kowa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hiroshi Takigawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Kenji Nakashima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Brain and Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University

It is generally believed that cortical spreading depression (CSD) demonstrated by Leao underlie migraine aura and migraine headache depends on the activation of the trigeminovascular pain pathway proposed by Moskowitz. The onset of migraine attack and the association between CSD and the trigeminovascular pain pathway have remained largely unknown. Recent animal studies indicate that CSD can activate trigeminal nociception and thus trigger headache mechanism. Meanwhile, the nature and mechanism of migraine without aura is still an open question. It is considered that the pain in migraineur is affected by hereditary factors, internal factors such as female sex hormone, and external factors as medication, meal, weather, stress, etc. We review here the current understanding of the migraine pathophysiology, focusing on recent advance regarding cortical spreading depression and pain.

(Clin Neurol 2014;54:1006-1008)

**Key words:** migraine, aura, trigeminovascular theory, missing link

---