

# 片頭痛とはどういう病気なのか

——一般に誤解されていることを最新の知見を交えて説く——

前田 仁士

植草学園大学保健医療学部

片頭痛の実態は重い神経障害であり、人口の約10%が日常的に悩んでいる。国際頭痛学会では、4～72時間続く再発性の原発性頭痛障害を片頭痛と定義している。頭痛は片側性かつ脈動性が多く、中等度から重度の強さが日常的な身体活動によって悪化し、めまいや悪心あるいは羞明および音過敏を伴うことが多い。片頭痛には周期的な病態の変化があり、「予兆期」、「前兆期」、「頭痛発作期」、「postdrome（後発症状）」と移行する。発作の約3日前から体調の変化を感じる予兆期には視床下部、脳幹、大脳辺縁系、および特定の皮質領域が活性化し、約3分の1の患者は視覚、感覚、言語または脳幹の障害からなる前兆を伴う時期があるが、その際大脳皮質に特有の“spreading depression（CSD）”が生じる。Postdromeではめまい、倦怠感、身体の痛み、集中力の欠如、抑うつ症状などが残存し、これが仕事などに対する意欲の低下にもつながる問題となっている。

片頭痛の発症メカニズムは1938年から研究され始め、現在も治療薬開発のために世界各国で研究が続いているが、近年になって分子生物学や画像解析技術の進歩により、ようやくその病態解明に光明が現れている。

**キーワード：**予兆期、前兆、閃輝暗点、CSD、postdrome

## 1. はじめに

「片頭痛」はその簡素な名称からか、健常者からは「ありふれた病気」と思われ軽んじられがちである。我が国の職場では「頭が痛いぐらいで仕事を休むな」と今ではパワーハラスメントに当たるような言動がなされてきた。しかしその実態は単に「頭が痛い」だけでなく、全身が衰弱する重篤な症候群である。WHOの2001年のレポートにおいて片頭痛は「仕事や日常生活に支障を来す疾患」の第19位、女性に限定すれば第12位である。我が国でも片頭痛の有病率は8.4%（約1千万人以上）と推定されている<sup>1)</sup>（Sakai and Igarashi, 1997）。国際頭痛学会において「片頭痛」と定義できるのは、発作が4～72時間続く再発性の原発性頭痛障害のことを言う。その症状は頭部片側に多く、脈動性で中等度から重

度の強さがあり、日常活動によって増悪し、悪心を伴ったり、羞明感や音過敏を伴ったりすることが多い。片頭痛患者の約3分の1では「前兆期」と呼ばれる時期があり、視覚野、感覚野、言語野または脳幹に何らかの変化が生じる<sup>2)</sup>。最近「予兆期」と考えられる、頭痛と前兆に先行する時期（数時間から数日間前）に視床下部や中脳、大脳皮質の一部まで活性化し、これらが倦怠感、首の不快感、あくび、胃腸障害、気分の変化などの症状に関連することを示唆する報告がなされた<sup>3)</sup>。片頭痛は発作の頻度に応じて分類することができ、一時的な片頭痛は月に1～14日間発生する頭痛として定義されるが、慢性片頭痛は月に15日以上頭痛発作があり、そのうち少なくとも8日は前兆の有無にかかわらず片頭痛の基準を満たす場合に診断される<sup>2)</sup>。

片頭痛に伴う症状にはめまいや嘔気、光／音過敏

性の他、複視、抑うつ状態、全身倦怠感などがあり、複数のニューラルネットワークの関与を示唆している。今回この総説では片頭痛の生じる仕組みとその対策について最新の知見を交えて報告する。

## 2. 片頭痛の病態生理

### 2.1 歴史的背景

頭痛に関する歴史的記述はかなり古く、Hippocrates（ヒポクラテス、BC460～BC377）は、「患者には目の前に何か光のようなものが見えてくる。それが終わる頃に同側のこめかみに激しい痛みが出現し、頭全体そして首のつけ根に広がっていく」と既に書いていた。また Galenus（ガレノス、AD131-201）は、片頭痛を他の頭痛と区別し、頭の半分が痛むので“hemikrania”と呼んだ。これが後に古い英語の megrim, そして migraine というフランス語の語源になっている。しかしながら科学的に検討した報告が世に出るには 20 世紀まで待たれることになる。1938 年 Graham JR と Wolff HG は浅側頭動脈を含む頭蓋血管の拡張が拍動性片頭痛の主な原因であることを証明した<sup>4)</sup>。血管拡張薬である亜硝酸アミルの投与で前兆が消失し、血管収縮薬である酒石酸エルゴタミンの投与で拍動性の発作は軽くなるという事実から、脳血管が収縮して前兆が起こり、拡張して頭痛が生じるという説（血管説）が提唱された<sup>5)</sup>。一方、1941 年に Lashley が自らの片頭痛の際に生じる「閃輝暗点」（後述）を詳しく検証した。黒いスクリーンの前に座り、閃輝暗点の広がり方をピンで刺していきことで定量化した。その結果、閃輝は大脳皮質視覚野ニューロンの興奮を意味し、暗転は次第に拡大するが、これは興奮・抑制の波が視野中心部の投射野から視野辺縁部の投射野に向かって進むことを意味すると報告した。そして閃輝暗点が後頭葉視覚野（第 17 野、前後長約 67mm）において最大に達するのに要した時間は約 20 分であったことから、その進行速度は約 3mm/分となることを見出した<sup>6)</sup>。そして 1944 年 Leão がウサギの大脳皮質にてんかん発作閾値以下の反復電気刺激を加えたところ、脳波活動が一過性に抑制されることを観察した。この活動抑制が刺激部位から脳表面を拡散しながら伝播していったことから

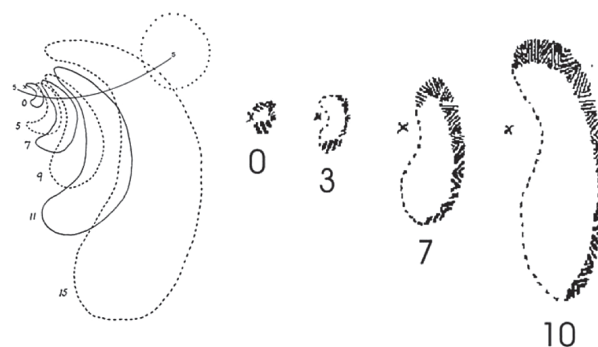


図 1 閃輝暗点の拡張する様子 (Lashley, 1941)

“spreading depression (CSD)” と呼び、その伝播速度は 2-5mm/分であった<sup>7)</sup>。そこで CSD は Lashley の報告した閃輝暗点の移動に相当するものであり、片頭痛の前兆の原因なのではないかと考えられるきっかけになった（神経説）<sup>8)</sup>。1984 年 Moskowitz らは頭蓋内・硬膜血管に分布している三叉神経終末が興奮することにより片頭痛の発作を起こすという、三叉神経血管説を唱えた<sup>9)</sup>。頭蓋血管の血管壁には三叉神経節由来の無髄 C 線維が分布しているが、何らかの刺激で血管壁からブラジキニンやヒスタミンなどの生理活性物質が産生され、三叉神経の侵害受容器に作用するとそのインパルスが三叉神経脊髄路核から視床、大脳皮質へと伝わり、自律神経中枢を介して、悪心・嘔吐などの症状を引き起こす。一方で三叉神経を伝わる興奮は順行性だけでなく、軸索反射によって軸索分岐部から逆行性に伝わり、末梢終末からペプチド性伝達物質である Substance P (P 物質) や CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) などが放出され、血管周囲に神経炎症を引き起こすのが頭痛の原因とするものである。

### 2.2 片頭痛の諸症状

片頭痛には、「予兆期」という発作の約 3 日前から始まる時期があり、一部の患者は、少なくとも発作の 12 時間前にはその予測ができるという<sup>2)</sup>。予兆期には倦怠感、気分の変化、食欲増進、あくび、筋の圧痛、羞明などが生じるが、最近の研究でこれに視床下部、脳幹、大脳辺縁系、および特定の皮質領域が関与していることが明らかになってきた<sup>10)</sup>。また、片頭痛は日内変動を示し、明け方から日中に

かけて生じることが多い。このような時間変動との関連は、片頭痛の病因における時間生物学的メカニズムの関与を示唆するものであり、片頭痛発作の潜在的な発生部位として、特に視床下部は注目すべき場所と言える。

次に「前兆期」という、全患者の約3分の1に特有の症状が現れる時期がある<sup>2)</sup>。通常頭痛の直前に起こるが、痛みが始まった後に生じることもある。それに続くこともある。視覚的前兆が最も多く、閃輝暗点として現れる。これは眼前にきらめく縁を持つジグザグの図が現れ、ある固定点から徐々に四方に広がり、その後暗点を残すというものである。あるいは、きらめきのない暗点のみが発生する場合もある。現在、高い特異性と感度を備えた視覚的前兆評価尺度が開発されている。他に異常感覚が生じることも多く、ピンや針で刺すような痛みが発生点から同側の体幹、顔、または舌にゆっくりと移動する。まれに失語のような症状が起こることもある。これら異なるタイプの前兆は、視覚、感覚、失語の順で続くことが多いが、その他の順序でも起こり、ほとんどの前兆は1時間ほど続く。そしてこの前兆の発症前もしくは同時に、対応する大脳皮質で脳血流が局所的に減少し、しばしば大脳後方から前方に広がることを報告されている。虚血状態は、1～数時間後改善する。Leãoが報告したCSDがこれに対応すると考えられている<sup>6)</sup>。

頭痛の典型的な特徴は、片側性で脈動を持ち、中程度から重度の強さで、日常的な身体活動で悪化し、しばしば悪心と羞明や音過敏性を伴い、4時間以上72時間程度まで続くものである。前述のように起床時もしくは覚醒後から発することが多い。なお、小児および青年(18歳未満)では、発作は2時間以上の場合があり、成人の場合よりも両側性であることが多い。但し発作は通常、青年期後期または成人期初期から現れる。また、発作が月に15日以上で3か月以上継続する頭痛は慢性片頭痛と診断される<sup>2)</sup>。

そして頭痛が落ち着いた後にも残る症状を“postdrome”(後発症状)と呼び、68%の被検者が数時間から数日続くめまい、倦怠感、身体の痛み、集中力の欠如、抑うつ症状を示し、平均持続時間は25.2時間であったという報告がある<sup>11)</sup>。めまいは以前には「前庭性めまい」と曖昧に診断されていた

ものが片頭痛患者に特異的に合併する症状であることが分かり、頭痛と関連なく発生するが、発症時に最大になり、数分から数時間後には自然に軽快する。postdromeは患者の職業のみならず、家族や社会的関係にも影響する。疼痛発作が終われば病態が軽快するわけではないのである。これらの症状が何故起こるのかを説明した報告はまだない。

### 3. 発症メカニズムの再考

#### 3.1 予兆期に起こっていること

上述のように現時点で推定されている片頭痛発症時のメカニズムには大きく血管説、神経説、三叉神経血管説の3つの説が考えられている。しかしながら、いずれの説においても片頭痛に関連する全ての症状を説明したものはない。最近、どの説でも説明できない予兆期を直接観察したデータが報告された。それによるとfMRI(機能的磁気共鳴イメージング法)を使用して、未治療の前兆を伴わない片頭痛患者(1名)を毎朝30日間観察し続けたものである。実験は片側鼻孔へ3種のガス刺激(アンモニア、バラの匂い、無臭空気)または回転式市松模様による視覚刺激を与えて脳の反応を観察したところ、頭痛発作前24時間以内に行われた画像の平均を発作間欠期画像と比較して、同側視床下部内および視覚野内の両側で有意な活性化が見られた。ところが発作時は、橋に強い信号が現れたのみであった。そして頭痛発作の終了後は視覚野が発作時よりも有意に活性化された。機能的相関解析では、発作前に右の三叉神経核、中橋、視床下部、および視覚野との相関が認められた<sup>10)</sup>。この結果を踏まえ、頭痛発症の引き金として視床下部活性が注目を集めるようになった。視床下部は様々なホルモンの産生部位であり、生物の恒常性の首座であることから、恒常性の乱れが片頭痛の発症に繋がるとする考えからである。特に片頭痛発症メカニズムとして、1989年Miyataらによりヒツジ脳の視床下部から単離・同定されたペプチドホルモンであるpituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP)38が近年注目されている<sup>12)</sup>。これは血管作動性分子としてよく知られる血管作動性腸管ペプチド(VIP)/グルカゴン/セレクトインファミリーに属するホルモんで、



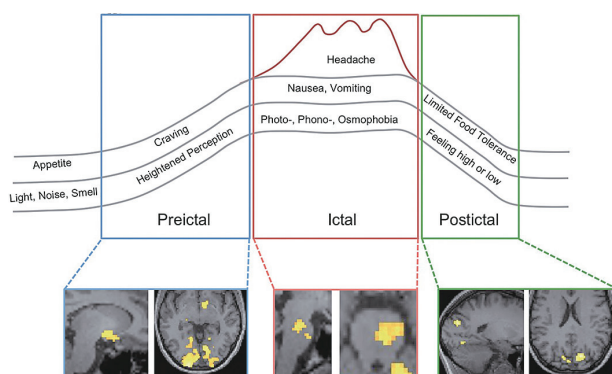


図2 片頭痛周期と各時期における fMRI で活性化された脳内の部位を信号で示した図 (Schulte LH, May A, 2016 より引用)

概日リズム、学習と記憶や神経細胞分化・生存維持など、神経系の多くの過程で神経伝達物質 / 神経調節物質としての働きを持つ他、代謝、血行動態や感情などを含む様々なストレス形成にも関与することが明らかになっている。PACAP38 が作用する経路としては以下のようなことが推測されている。視床下部から三叉神経脊髄路を介して、副交感神経系である上唾液核 (super salivary nucleus: SuS) が活性化され、PACAP38, VIP, NPY, Ach, NO などが分泌され、硬膜血管拡張が起きる。また、肥満細胞よりシクロオキシゲナーゼ-1 (COX1) が、マクロファージよりシクロオキシゲナーゼ-2 (COX2) が分泌され、局所の炎症が発生する<sup>13)</sup>。

### 3.2 CSD の真の役割

前述のように、痛み自体の原因は硬膜を神経支配する侵害受容ニューロンが刺激され、CGRP や PACAP38 などの血管作動性ペプチドを放出することで、頭蓋内外の血管拡張と血管周囲の炎症反応を生じる、三叉神経血管系の活性化とする考え方が今の主流ではある。しかしながら、この炎症反応がどのように関与しているかは不明であり、また侵害受容ニューロンが何故刺激を受けるのかははっきりせず、更には前兆との関連も説明できない。筆者は CSD に注目している。ヒトにおける CSD の病態は 1981 年に Olesen らが前兆を伴う片頭痛患者でキセノンの動脈内注入により局所脳血流を測定したところ、局所の短時間起る血流増加の後に前兆期と同時に脳血流の低下を認めた。更にこの現象は後頭葉

から始まり、その後血流低下の領域が徐々に前方に拡大し、中心溝まで達した。この現象を spreading oligemia と表現し、単純に脳血管の一時的な収縮によるものではなく、神経細胞の活動変化が一時的な要因であるとした<sup>14)</sup>。2001 年 Hadjikhani らは、片頭痛前兆期の患者で fMRI の blood oxygenation level-dependent signal (BOLD) 信号が後頭部から 3 mm/ 分の速さで減少することを観察した<sup>15)</sup>。

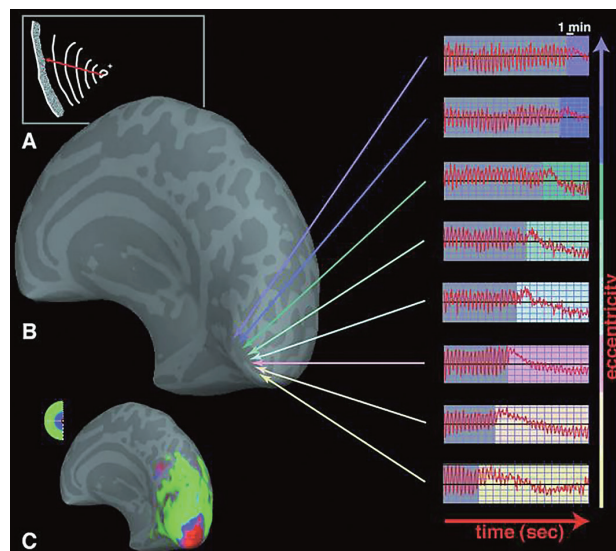


図3 片頭痛の前兆期における皮質活性化抑制の拡散する様子 (Hadjikhani et al., 2001 より引用)

このように、CSD が前兆期に生じることからも頭痛発作に対する役割は重要と考えられる。即ち CSD が生じることで、局所的に放出される ATP, グルタミン酸,  $K^+$ ,  $H^+$ , CGRP, NO などの分子が、髄膜侵害受容器を活性化すると考えられている。事実動物実験において視覚野を局所刺激することで CSD を誘発すると、髄膜侵害受容器の長期的な活性化をもたらすことが示された。さらにこのニューロンの活性化は、誘発された CSD の約 14 分後に発生し、これはヒトの閃輝暗点発生から頭痛発作までの時間的遅延とも一致する<sup>16)</sup>。他にも CSD は麻酔をかけたラット三叉神経脊髄路核の三叉神経血管系細胞の活動を継続的に増強させた<sup>17)</sup> ことから、CSD が三叉神経のまず末梢を、次いで中枢の順に活性化するという理論を支持する。さらに近年、CSD が関与する分子として HMGB1 が注目されている<sup>18)</sup>。これは有核細胞の核内に存在する非ヒストン核蛋白質であり、核内においては DNA と結合し、DNA を

折り曲げて、NF- $\kappa$ B, ステロイドホルモン受容体など様々な転写因子の活性を間接的に調節している転写因子である。CSD が発生すると、まず神経細胞に存在し、ATP 放出に関わるシグナル伝達に関与していると言われる Pannexin 1 (PANX1) チャンネルが活性化される。すると神経細胞の核内より HMGB1 が細胞質から細胞外に放出され、アストログリアに作用することで、NF- $\kappa$ B の核内移行を促し、誘導型一酸化窒素産生酵素 (inducible nitric oxide synthase: iNOS) と COX2 が発現誘導され、持続性の炎症変化を引き起こすというものである<sup>19)</sup>。これは以前から CSD により惹起される大脳皮質神経細胞が、なぜ持続的に活性化されるかを説明する一つの解釈となる。

#### 4. 結論

紀元前の記述にもあるように、人間は古くから片頭痛に悩まされており、現代社会においても全人口の約 10 ～ 20 人に 1 人は片頭痛で苦しんでいる<sup>20)</sup>。片頭痛の病態研究は 20 世紀以降急速に進み、血管説、神経説、三叉神経血管説などが提案されてきたが、いずれも片頭痛に現れるある一つの症状を説明するものであり、全てを統合する説明は困難であった。近年の分子生物学や画像解析の進歩によって、ようやくそのメカニズムが解明されつつあるが、真の要因は未だに明らかではない。片頭痛には特有の周期があり、全ての時期で痛み以外の何らかの不快症状を来すが、最近の研究で予兆期に視床下部、脳幹や大脳皮質領域等、脳のあらゆる部位が活性化することが明らかになったことは特筆に値する。

筆者の研究室では最近 CSD に着目している<sup>21)</sup>。CSD は前兆期の、特に閃輝暗点の説明に引き合いに出されることが多いが、CSD を起こすものは何か、そして CSD の正体も実は解明されていない。例えば臨床の現場の観察によると、脳外傷を負った患者の CSD を観察すると、患者が頭痛を訴えるときに発生していたという。更に予兆期における、視覚刺激に対する大脳視覚野の活性化も CSD の発生を疑わせる。実は CSDこそが予兆期から postdrome の全てのサイクルにおいて症状の原因である可能性がある。

#### 文献

- 1) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17(1): 15-22.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33: 629-808.
- 3) Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*. 2003; 60: 935-940.
- 4) Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatr* 1938; 39: 737-763.
- 5) Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1963.
- 6) Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 42: 259-264.
- 7) Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 78: 359-390.
- 8) Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leão. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 705.
- 9) Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-168.
- 10) Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987-1993.
- 11) Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006 Feb; 26(2): 214-20.
- 12) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, et al. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 567-574.
- 13) Waschek JA, Baca SM, Akerman S. PACAP and migraine headache: immunomodulation of neural circuits in autonomic ganglia and brain parenchyma. *J Headache Pain* 2018; 19: 23.
- 14) 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 USA* 2001; 98: 4687-4692.
- 15) Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9: 344-352.
- 16) Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol.* 1998; 79: 964-982.
- 17) Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol.* 2011; 69: 855-865.
- 18) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248-251.
- 19) Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Pannx1 channels. *Science* 2013; 339: 1092-1095.
- 20) Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia.* 2007; 27: 193-210.
- 21) Maeda H., Terada K., Katohno S. and Kuwana S. CSD is accompanied by mitochondrial oxidization wave. *The Journal of Physiological Sciences* 2019; 69 (Suppl 1): 673 S237

## Abstract

### What is migraine? “resolving general misunderstandings with the latest knowledge”

Hitoshi Maeda<sup>[1]</sup>

[1] Faculty of Health Sciences, Uekusa Gakuen University

Migraine is a serious neurological disorder, from which approximately 10 percent of the population suffers on a daily basis. The International Headache Society defines recurrent primary headache disorder, which lasts 4 to 72 hours, as migraine. Headaches are often unilateral and pulsating, while moderate to severe strength is exacerbated by routine physical activity, and often accompanied by dizziness or nausea, or photophobia and phonophobia. Migraine has periodic pathophysiology changes and migrates through premonitory phase, “aura”, headache attack period, and postdrome. The premonitory phase includes a complex interplay between the hypothalamus, the brain stem, and certain cortical regions. In about one-third of the patients this is accompanied by aura consisting of visual, sensory, language or brainstem disorders, at which “spreading depression (CSD)” specific to the cerebral cortex occurs. In postdrome dizziness, malaise, physical pain, lack of concentration, and depressive symptoms remain, which can lead to a decline in motivation for work and so on.

The mechanism of migraine onset began to be studied in 1938 and the development of treatment is still being studied globally, while in recent years advances in molecular biology and imaging analytic technology have cast light on its pathophysiology.

**Keywords:** premonitory phase, aura, scintillating scotoma, CSD, postdrome