

<シンポジウム 17—3>片頭痛の疼痛発生とその拡大進展をめぐる最先端の分子メカニズム

片頭痛の病態生理における中枢神経系の関与—片頭痛の generator

濱田 潤一

(臨床神経 2010;50:994)

Key words : 片頭痛, generator, オレキシン, グレリン

片頭痛は日常診療で遭遇することの多い疾患である。しかし、その原因について多数の検討がなされているが、未だに確定的な説は明らかにはなっていない。その理由として、致命的でないことから病理的な検索が困難なこと、動物実験モデルの作成も試みられているが十分に病態を反映したものができていないこと、方法論的な制限により dynamic に病態を把握できないことなどが挙げられる。最近、治療薬の開発の進展にともない、病態の様々な側面が明らかにされつつある。

片頭痛の病態仮説として、古典的には脳血管に原因を求める血管説 (vascular theory) が提唱されており、1980 年代になり前兆と皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression : CSD) との関連が指摘されて、神経説 (neuronal theory) が提唱され、さらに脳血管とそれを支配しておりまた痛みを司る三叉神経との兼ね合いから、三叉神経血管説 (trigemino-vascular theory) が提唱されるにいたった。現在ではさらに、片頭痛発症においては三叉神経をふくむ他の中枢神経系の関与も考えられ、neurovascular theory として考えた方が良いと思われる。

このように、片頭痛の発症に中枢神経系の役割を考えると、まず CSD とこれに対する脳幹の神経核の関与を考慮すべきと考えられる。理由として、発症の trigger として、てんかんと類似の機構の存在を考えると、laterality や頭痛発作の前兆として出現する陰性・陽性の徴候 (CSD と関連づけるとさらに説明しやすい) についても説明しやすくなること、随伴する脳幹由来の症状の説明が合理的にできること、などが挙げられる。また、CSD が脳幹に由来する神経系でその出現が制御されていると考えれば、さらに片頭痛発作の病態に脳幹神経核 (generator といっても良いと考えられる) の関与は大きい

と考えられる。片頭痛発作では、前兆の有無にかかわらず CSD がおきている可能性も考えて、前兆と頭痛は連続的に出現するのではなくむしろ同時並行的に神経とその支配下にある血管が変化する現象であるとも考えられている。ヒトにおいて青斑核、縫線核、中脳の中心灰白質 (periaqueductal grey matter) などの活性変化が画像診断上示唆されており、動物実験でも刺激実験あるいは組織的な検討などでも CSD とこれに対する脳幹神経核の関与も明らかにされつつある。

われわれは、最近視床下部に由来する神経ペプチド orexin (hypocretin) が、発作間欠期の片頭痛患者の血漿中で低値であることを明らかにしており、また orexin の脳室内投与で脳血流増加反応を誘導すること、そしてこのときに CSD の発現を抑制することを明らかにした。この事実から orexin は片頭痛発症の抑制効果を有すること、すなわち orexin の低値により片頭痛発作がよこりやすい状態にあることが推測される。すなわち orexin は片頭痛の発症に密接に関与しており、存在する視床下部の外側部が generator の 1 つと考えられる。さらに、上記の脳幹神経核あるいは三叉神経核などに対する orexin の分布を組織学的に明らかにしており、形態的な検討からも視床下部が generator の候補ではないかと考えている。

臨床的応用を考えたときには、orexin は脳室内投与で効果が発現し、血管内投与では効果がないことと、覚醒状態を惹起する作用がきわめて強い実際には使用しにくい。そこで orexin 分泌をうながす ghrelin などを使用して同様な効果を見とめることも明らかにしている。

本シンポジウムでは、orexin に関するこれらのデータを示し、現段階までの generator 研究の進歩についてまとめた。

Abstract

The central nervous system in the pathophysiological mechanism of the migraine

Junichi Hamada, M.D.

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

(Clin Neurol 2010;50:994)

Key words: migraine, generator, orexin, ghrelin