

## ＜シンポジウム (2)-9-1＞群発頭痛の病態解明と治療

### 群発頭痛の病態生理に関する最近の進歩

島津 智一<sup>1)</sup>

**要旨：**群発頭痛は不明な点が多く病態は明らかにされていない。これまで視床下部 generator 起源説、ニューロペプチド変化より三叉神経血管説、内頸動脈周囲起源説そして三叉神経過剰興奮が副交感神経活性化説などの仮説が提唱され、PET 研究で発作時に視床下部の興奮が報告された。

最近、群発頭痛は自律神経症状を呈することから、国際頭痛分類第2版において、「群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs)」に分類された。TACsの機序として三叉神経系活動が高まり、この興奮が上唾液核に達して、翼口蓋神経節から頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜にいたる副交感神経系が興奮し自律神経症状を呈すると考えられている。

(臨床神経 2013;53:1125-1127)

Key words : 群発頭痛, 三叉神経・自律神経性頭痛, 病態生理, 視床下部, ニューロペプチド

#### はじめに

群発頭痛はまれな疾患とされるも激烈な頭痛を主訴に日常診療で遭遇し経験的治療がなされてきた。しかし、その病態は今も不明な点が多く、様々な仮説が提唱されるも臨床症候および、酸素吸入や副腎皮質ステロイドなどの治療機序を完全に説明できる病態生理は確立されていない。そのため国際学会では群発頭痛の病態生理を巡る討論が活発になされている。現在提唱されている群発頭痛 (三叉神経・自律神経性頭痛) の病態生理説について概説する。

#### これまでの群発頭痛の病態生理仮説

2006年版「慢性頭痛の診療ガイドライン」の群発頭痛の病態生理に関連したクリニカル・クエスチョンを Table 1 に示す。

Table 1 慢性頭痛の診療ガイドライン

(日本頭痛学会 2006年 より引用)

IV-4. 群発頭痛の病態生理はどのように理解されているのか 推奨
群発頭痛の病態生理に関しては以下のように分類される
1. 視床下部に generator としての起源を求める説
2. ニューロペプチドなどの変化により、三叉神経と血管との関係から説明しようとする説
3. 内頸動脈の周囲に起源を求める説

グレード B

#### 視床下部 generator 説

頭痛発作が1日のうち同じ時間帯に生じ、サーカディアンリズムに関係したメラトニンなどの変化がみられることよりサーカディアンリズムの中核である視床下部に generator としての起源を求める説である。2005年に Goadsby らは、PET をもちいた研究<sup>1)</sup>で群発頭痛発作時に視床下部後部の活性化を報告した。

その他にも MR spectroscopy をもちいた検討で群発頭痛患者にニューロンの障害を示す NAA/Cr 比の低下が示され視床下部の器質的異常を示唆している<sup>2)-5)</sup>。

#### ニューロペプチド三叉神経血管説

三叉神経に作用し神経終末から CGRP, VIP といった血管作動性のニューロペプチドの放出がおこるとする説。CGRP は血管拡張反応を有する物質であり、眼窩周囲の神経原性炎症が惹起され疼痛が生じると考えられている。根拠となる症候として、群発頭痛患者は、ニトログリセリンなどの血管拡張薬や飲酒によって発作が誘発され、逆に血管収縮薬が頭痛に有効であることから、発作中には血管拡張が生じていることが推測された。

群発頭痛発作期に、頸静脈血中の CGRP や VIP などが増加することや、酸素吸入およびスマトリプタン皮下注によって、増加した CGRP のレベルが正常者のレベルまで低下したことより群発頭痛発作時に三叉神経血管系の活性化が生じていることが、群発頭痛患者で確認された<sup>6)</sup>。

また、セロトニン受容体の中の 5-HT<sub>1D</sub> 受容体が、ニューロペプチドの放出を抑制することが知られている。群発頭痛の治療でもちいられるトリプタン系薬剤は 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体のアゴニストであり、三叉神経終末に存在する 5-HT<sub>1D</sub> 受容

<sup>1)</sup> 埼玉精神神経センター神経内科 [〒 338-8577 埼玉県さいたま市中央区本町東 6-11-1]

(受付日：2013年5月30日)

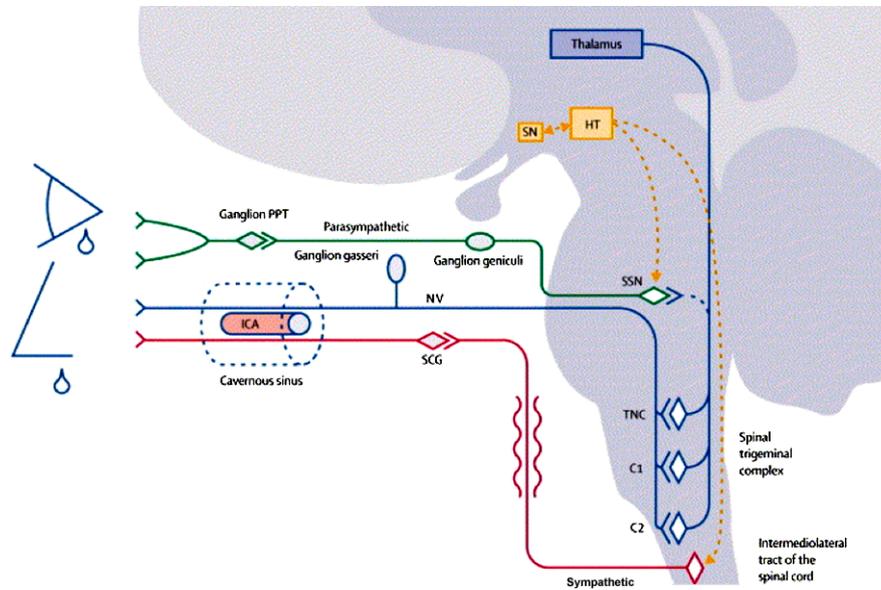


Fig. 1

文献7)より引用

体を介して神経ペプチドの放出を抑制し、群発頭痛に対し効果を示すと考えられる。

#### 内頸動脈周囲起源説

群発頭痛は多彩な自律神経症状をともなうことが特徴とされ、これらを説明するために眼窩の内頸動脈周囲にある海綿静脈洞の浮腫により、三叉神経が密に分布している周辺組織への圧排が関与する説。

内頸動脈の血管造影中に発作が誘発されたことから、痛みは内頸動脈由来ではないかと考えられた。内頸動脈が拡張して動脈周囲に分布する交感神経線維を障害するために縮腫が生じ、周囲の炎症が副交感神経を刺激するために流涙などが発生すると考えられた。この説をもちいると群発頭痛にともなう自律神経症状をうまく説明することができた。また、群発頭痛患者の多くは片頭痛と違い、じっとしておられず、のたうちまわることがあるが、頭部や体幹を激しく動かすことで、頭部の静脈血のうっ血が改善し同部位の浮腫が軽減し、痛みが軽減するものと想定される。

しかし、治療機序の側面から病態を考えてみると、群発頭痛発作治療薬として使われるトリプタン系薬剤は5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体のアゴニストで、三叉神経終末に存在する5-HT<sub>1D</sub>受容体に作用し、神経ペプチドの放出を抑制し効果を示すと考えられる。このように末梢だけでなく中枢の関与が指摘されるようになり、これまでの内頸動脈周囲に起源をおく末梢論だけでは治療機序を説明することが困難となった。

#### 最新の群発頭痛の病態生理に関する仮説

国際頭痛分類は1988年に発表された初版から15年ぶりに2003年に改訂され翌年国際頭痛分類第2版として公表さ

れた。相違点として、群発頭痛の項目において、類縁疾患をふくめ新しい疾患概念のアプローチが試みられ、群発頭痛は、三叉神経の過剰興奮が副交感神経の活性化をおこすことが示され、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalalgias; TACs) という概念が導入された。

本邦においても2006年に出版された慢性頭痛の診療ガイドラインは2013年5月に改訂し出版された。群発頭痛項目の相違点としては、国際頭痛分類第2版の改訂に準じてTACsの概念が導入され、これまでの群発頭痛病態が、末梢の内頸動脈の周囲に起源を求めていたものに対抗するようにして、血管に起源の関与がないTACsの病態として支持されている「三叉神経の過剰興奮が副交感神経の活性化をおこすとされる説」が加わった。

#### 三叉神経過剰興奮副交感神経活性化説

この説は、三叉神経系の活動が高まり、この興奮が上唾液核におよぶ結果、翼口蓋神経節から頭蓋内の大血管や涙腺・鼻粘膜にいたる副交感神経系が興奮し、流涙・鼻汁などの一連の自律神経症状を呈するものと考えられている<sup>7)</sup>。

群発頭痛は一側性の激しい頭痛とともに同側のHorner様徴候、流涙、結膜充血、鼻閉、鼻汁などの自律神経症状を呈することはFig. 1のスキーマに示すように、視床下部をgeneratorとして、三叉神経を過剰興奮させることから副交感神経活性化をおこすことで説明される。1997年Goadsbyらは、これまでの血管の関与説を廃し、ネコにおいて三叉神経節を刺激すると三叉神経終末からのCGRP、SP、VIPなどのニューロペプチドの放出が増加することや群発頭痛や慢性発作性片側頭痛の頭痛発作の際、頸静脈血中のCGRPやVIPなどが増加することを示している<sup>8)</sup>。

## まとめ

群発頭痛の病態につき現在提唱されている仮説を概説した。今後の課題として下記のように新たな問題点が上げられる。

CQ. 経験的治療のステロイドや酸素吸入の治療機序が TACs の病態生理で説明がつくのか

CQ. 何が群発頭痛の発症の引き金となっているのか

CQ. いかなる要因が三叉神経・自律神経の有無を規定するのか

CQ. 発作時期、発作時間の個人差は、いかなる要因で決定されているのか

今後エビデンスの蓄積によって得られる新たな知見から、さらに病態解明が進展することが期待される。

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

## 文献

- 1) Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: fancy term or constructive change to the IHS classification? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:301-305.
- 2) May A, Bahra A, Buchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-278.
- 3) May A, Ashburner J, Büchel C, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999;5:836-838.
- 4) Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, et al. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:622-625.
- 5) Lodi R, Pierangeli G, Tonon C, et al. Study of hypothalamic metabolism in cluster headache by proton MR spectroscopy. *Neurology* 2006;66:1264-1266.
- 6) Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994;117:427-434.
- 7) May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366:843-855.
- 8) Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicrania, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997;120:193-209.

## Abstract

## The recent pathophysiology of cluster headache (trigeminal autonomic cephalalgias; TACs)

Tomokazu Shimazu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Neurology, Saitama Neuropsychiatric Institute

## Background

Cluster headache (CH), known as one of the trigeminal autonomic cephalalgias, is a stereotyped primary pain syndrome characterized by unilateral severe pain, the pathophysiology of which are not well understood.

## Pathophysiology

The underlying pathophysiology of CH is incompletely understood. The periodicity of the attacks suggests the involvement of a biologic clock within the hypothalamus which controls circadian rhythms, with central disinhibition of the nociceptive and autonomic pathways, the trigeminal nociceptive pathways. Positron emission tomography and voxel-based morphometry have identified the posterior hypothalamic gray matter as the key area for the basic defect in CH. Functional hypothalamic dysfunction has been confirmed by abnormal metabolism based on the N-acetylaspartate neuronal marker in magnetic resonance spectroscopy. A recent case study demonstrated the release of both trigeminal and parasympathetic neuropeptides during a bout of pain in the same pattern previously described in CH. It is hypothesis that trigeminal activation leads to reflex autonomic activation. At a clinical level, there should be a pain threshold above which autonomic symptoms occur, modified by the highly somato- topic and functionally organized central connections of the trigeminovascular system.

(*Clin Neurol* 2013;53:1125-1127)

**Key words:** cluster headache, trigeminal autonomic cephalalgias (TACs), pathophysiology, hypothalamus, neuropeptide