

## 頭痛勉強会后記

それまでの低温が嘘のように夏日の暑さとなった平成 29 年 7 月 7 日（金），ニューオータニイン札幌にて第 27 回北海道頭痛勉強会がファイザー製薬の主催で行われました。会に先立ち 18：00 よりファイザー製薬の片頭痛治療薬であるレルパックスの製品説明があり，18：20 より頭痛勉強会が開催されました。

一般演題は 2 題発表されました。1 題目は「頭痛・頸部痛のみを呈した椎骨動脈解離症例の検討」と題して，札幌医科大学 救急医学講座・神経内科学講座助教の外山祐一郎先生が発表されました。頭痛・頸部痛のみの椎骨動脈解離 3 症例とその他の脳梗塞や TIA を合併した症例との比較をされたもので，1 例目は 60 才代の男性で高血圧の既往あり。右後頭部，頸部痛で発症，4 日後脳外科にかかり，診察上異常所見はなかったものの，血圧が上昇しており第 5 病日の MRA（BPAS）で右 VA がかなり拡張していました。Ca 拮抗剤を点滴し血圧を下げ，痛みの VAS は軽減。第 11 病日で VA は拡張しているが壁内血栓が見られたとのこと。第 67 病日には VA の拡張は消失していました。2 例目は 50 代の男性で，高血圧の既往があり血圧上昇と後頸部痛で発症しました。神経学的に異常なく NIHSS も 0 点で無症候性ということでした。頸部痛の VAS は 9 点で，21 病日の MRA で右 VA 拡張が見られました。AG を行い pearl and string sign が見られたため，VA 解離と診断。血圧は入院時より 190 と高かったため降圧剤 4 種を併用して正常化し，VA 拡張も消失したため退院としました。3 例目は 30 代後半の男性で高血圧の既往あり。神経学的に異常がなかったため他院にて確定診断が付かず，発症 1 週間後に MRA で診断が付きました。第 15 病日には右 VA が 9mm の動脈瘤状になっていました。血圧コントロールで頭痛は改善し，24 病日で退院され，96 病日に MRA 上動脈瘤は消失したことを確認したそうです。上記 3 症例ともクモ膜下出血は認

められず、保存的に血圧管理で MRA 上解離の消失を確認できたそうです。先生は急性期の VA 解離をこれまで 46 例経験されており、診断基準は高木らのものを用いました。内訳は 28 例が頭痛・頸部痛のみで、18 例が症候性だったとのこと。頭痛のみの群は女性が多く、高血圧の有無は特に差はなかったようです。糖尿病は症候性に有意に多かったです。他の生活習慣病は特に有意差はなかったとのこと。血管所見では pearl sign あるいは pearl and string sign を呈した症例に頸部痛が有意に多かったそうです。今までの報告でも頭痛のみの発症は 70% が女性ということでした。血圧上昇は必須で、降圧療法で改善するとのことでした。

一般演題の 2 題目は「片頭痛と緊張型頭痛の違いについて」と題して北見クリニックの北見が発表しました。慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 によれば、片頭痛は遺伝的体質を持ち、体内物質の変化に反応して痛覚神経の刺激により起こる侵害受容性疼痛として捉えられると考えられます。国際頭痛学会頭痛分類 ICHD では緊張型頭痛は二次性頭痛の表現様式としても捉えられており、精神的要素と切り離して、何らかの痛覚神経刺激による身体的疼痛であるという考え方で分類されています。しかし 2005 年に先天性無痛覚症の患者が、生涯で初めて強い情動負荷で痛みを訴えたとの報告がありました。それは ICHD 分類の緊張型頭痛の診断基準を満たす頭痛だったとのことでした。過去の報告では先天性無痛覚症の患者に血管拡張物質であるヒスタミンを静注しても血管性頭痛は起こさなかったということです。つまり緊張型頭痛は脳内事象の要素を持ち、脳内に特別な反応を起こす性格があるようです。すなわち情動と身体感覚の繋がりが悪いアレキシサイミア（失感情症）の性格傾向をもつ人が緊張型頭痛を訴えやすい傾向があります。また緊張型頭痛には、若いうちは過剰適応傾向で何とかごまかせるが、年齢とともに体力低下・睡眠障害による自律神経症状から、次第にうつ傾向が強まり頭頸部

の頭重感にこだわるという個人史があります。端的に言えば片頭痛は遺伝的体質が関係する急性痛で、緊張型頭痛は性格傾向が関係する慢性痛と言えます。片頭痛体質と緊張型頭痛性格は共存します。時間経過で間歇的に軽微外傷、頸筋炎、作業関連筋痛から、頸筋筋膜性頭痛・頸原性頭痛などの末梢性要素が加わり、それぞれの病態を複雑にしています。睡眠障害は中枢性感作を来たし、どちらの頭痛でも慢性化に影響します。以上のような内容で発表しました。

19:00 頃より北海道医療センター神経内科医長の藤木直人先生の座長のもと、「片頭痛とはどのような疾患か？」という大変興味深い演題名で、慶應義塾大学神経内科専任講師の清水利彦先生による特別講演が始まりました。本日の講演内容は、片頭痛の病態とその後一般的治療、治療薬研究の最前線、特に CGRP 受容体関連について話されるということでした。片頭痛の有病率は大体 8%、経済的損失は 2880 億円と試算されています。年 3%の割合で慢性化するそうです。分類は国際頭痛学会の ICHD 第 3 版ベータ版を用います。診断基準で注意すべきは 5 回以上の発作がないと診断できないという点であるとのこと。次に前兆の話に移り、診断基準では 1 視覚、2 感覚、3 言語、4 運動、5 脳幹、6 網膜の症状に分かれていますが、それらについて詳しく説明されました。次に片頭痛の病態の中心は CSD、三叉神経感作、中枢神経過敏などが関係すると話されました。そしてこれまでの歴史的流れとして、片頭痛の血管説、神経説、三叉神経血管説について触れられました。血管説は 1938 年に Wolff らが STA の拍動と頭痛が関係することに注目し血管拡張が片頭痛の原因としたものです。1940 年 Awake Surgery にて硬膜血管や頭蓋底の神経刺激が痛みを起こすことが確認され、神経説が提唱されました。その後サブスタンス P や CGRP が関与することが確認され、Olesen が 1990 年に血管の拡張と頭痛との間に解離があることから、血管の拡張が原因ではな

いと発表しました。ここで 5HT 受容体が注目を浴び、トリプタン製剤の開発につながったのですが特に 5HT<sub>1F</sub> 受容体は最近注目されます。1F アゴニストの LY334370, Lasmiditan などが血管反応性をもたない治療薬として一時期待されましたが、LY334370 は肝障害の副作用で中止となりました。Lasmiditan はまだ開発継続中だそうです。さらに Spreading oligemia と Cortical spreading depression が同じ病態であることが分かり、人間でも確認されました。(Hadjikhani, 2001 年)。前兆は CSD かということも多く、多くの研究が血管反応と頭痛との関係でなされましたが、MMA の拡張は確かに片頭痛と関係していますが、外頸動脈自体は変化しないということが分かりました。すると血管拡張自体が三叉神経感作を起こすのかということになり、三叉神経感作に関係するのはやはり CSD だろうということになります。CSD 時に三叉神経節内の ERK リン酸化が起こりますが、これは TRPV1 の刺激によるものだそうです。CSD は TRPV1 を介し三叉神経節を感作するとされます。またもう一つの経路としては下行性疼痛抑制系があります。これはアロディニアと関係し、PAG, PFC, ACC の抑制、Pain matrix が機能異常を来たしています。様々なことが考えられていますが、病態はまだ不明な点が多いと言わざるをえません。治療に関してですが、ガイドラインでは予防が勧められるのは月 2 回あるいは 6 日以上患者で、予防薬としては現在 CGRP を標的にした製剤が開発されています。CGRP は特に三叉神経節脊髄路核に多く存在します。先生は CGRP 受容体の構造を詳しく説明され、CLR, RAMP, PCP, 血管以外に硬膜、肥満細胞、その他に存在するということをお話されました。もともとは Goadsby が片頭痛発作中に頸静脈血内に CGRP が増えていることを報告したことに端を発しています。8.1.8.1 に既時型 CGRP 誘発頭痛という項目があるように、片頭痛発作と CGRP は重要な関係を持っています。まず低分子 CGRP 受容体拮抗薬として Olcegepant,

Telcagepant, その他が開発されましたが, 多くは治験段階で中止となりました。唯一 Ubropgepant のみ 2016 年に治験結果の進捗状況が報告されました。次に CGRP 抗体療法が 4 剤あり現在治験中です。AMG334, TEV48125, LY2951742 など, 現在の状況などを詳しく説明いただきました。CGRP の局在については三叉神経脊髄路核などの他, 末梢および中枢神経にも存在しています。実際には中枢神経の CGRP 受容体占有率が低いにもかかわらず効果が得られており, AMG334 は 140mg で効果があります。その他も有効性が示されていますが, 中枢神経の CGRP 受容体占有率は低いのだそうです。これは免疫グロブリンの髄液移行が低いことと関係するようで, 発作, 非発作で BBB 透過性に変化はないことが分かっています。以上のことより CGPR 抗体療法の作用点は BBB より末梢である可能性が指摘されてきているそうです。現時点までの新しい治療薬の詳しい情報を教えていただきましたが, まだこれから詳細な病態解明がなされることが期待されるとのことでした。会場からも活発な質問が寄せられ, 充実した勉強会になりました。

来年はまた同じ時期に北海道頭痛勉強会とエーザイ株式会社との共催で開催予定です。

文責：北見