

令和元年6月19日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09358

研究課題名(和文) 重度の支障のある難治性片頭痛患者における脳マッピングを用いた中枢感作の病態解明

研究課題名(英文) A study for pathophysiological mechanism of the central sensitization using the brain mapping in patients with severe refractory migraine

研究代表者

平田 幸一 (Hirata, Koichi)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：60189834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：重篤で慢性な頭痛は、本人の生活のみでなく社会の生産性を大きく損なう。このような難治性慢性頭痛患者を対象に、脳過敏を誘発させる刺激下における脳電場解析を行い脳機能マッピングからその病態生理を解明し、その治療、予防法を知ることを課題とした。結果として前兆のない片頭痛患者では、皮質拡散抑制による皮質機能亢進の抑制欠如が持続中枢感作を生じ、大脳辺縁系、前庭系、嘔吐中枢などの興奮をもたらす可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重篤な慢性頭痛は、本人の生活のみでなく社会の生産性を大きく損なう。このような難治性慢性頭痛患者を対象に、その症状を惹起させる刺激を行い、その際の脳の活動を脳波の地図ともいえるものを作成した。その結果、前兆のない片頭痛患者とされる片頭痛患者では、刺激にともなう異常活動の抑制がされず持続的に脳が不必要な活性を呈し、不安、めまい、嘔吐などをもたらすことを解明した。

研究成果の概要(英文)：The refractory chronic headache greatly impairs not only the migraine patients but social productivity. To elucidate the pathophysiology in the supersensitive brain state of refractory migraine attacks, moreover, to discover the treatment and prophylaxis for the refractory chronic migraine, we analyzed a brain electric field under the light stimulation induced brain supersensitivity. As a result, the suppression of the cortical hyperexcitation is seen only in migraine without aura patients.

This result suggested that the suppression of the cortical hyperexcitation by cortical spreading depression may have a role for inhibition to excitation in limbic system, vestibular system and the vomiting center.

研究分野：頭痛

キーワード：脳電場解析 慢性片頭痛 前兆のある片頭痛 前兆のない片頭痛 皮質拡延性抑制 下降抑制系障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

片頭痛の慢性化・悪化が日常生活、とくに QOL におよぼす影響が注目されている。世界保健機構 (WHO) が世界神経学連盟と協力して行った神経疾患の診療実態に関する調査結果によると、プライマリーケアで多く遭遇する神経疾患は世界的に頭痛がトップ (73.5%) であり、本邦を含む西太平洋地区でも同じく頭痛 (87.5%) がトップとなっている。また、本邦で行われた 15 歳以上を対象とした全国疫学調査からは、55.6% が反復性の頭痛を有していることが報告されている。その中でも片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患であり、中等度～重度の強い発作が 4～72 時間も持続し、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴である。また、片頭痛の 54.3% は 1 日の時間帯に関係なく、いかなる時にでも頭痛発作を起こし、随伴症状として悪心・嘔吐、めまいなどの持続中枢感作により多くの患者は日常生活や社会生活に多大な支障をきたしている。このなかで、重篤で慢性な頭痛は、生活の支障は更に重大なものとなり、学業や職を続行することが困難であり、本人の生活のみでなく社会の生産性を大きく損なう¹⁾。その発症機序については未だに不明な点が多いが、セロトニン (5-HT)、Calcitonin gene-related peptide: (CGRP) の関連性のほかに、脳の異常過敏性獲得が指摘されており、この機序の解明が治療に大きな光明をもたらすであろうことが推察されていた。一方、脳電図による脳機能マッピングは、MRI などによる、脳画像マッピングと異なり、脳機能を細胞レベルで反映し、この過敏状態を測定・定量化するのに、最も適した方法といえる。

本研究の国内・国外の研究動向として、国内では難治性慢性頭痛に関する臨床疫学的な検討報告はいくつかあるものの、脳の病態生理学的な本質にせまった研究はわずかにわれわれの脳底型片頭痛における脳波の検討²⁾、視覚誘発電位 (VEP) を使用した検討があるに過ぎない。しかし前者はいわば特殊型の片頭痛に関する研究、後者は、視覚性前兆の発症機序に関する cortical spreading depression (CSD) についての研究である。Kroner-Herwig らは片頭痛患者における脳の過敏現象につき皮質誘発電位の増強や事象関連電位の馴化の減少という見地から検討している³⁾。Burstein ら⁴⁾ は、片頭痛における、感覚異常を allodynia の立場から検討し、allodynia が発現すると脊髄より上位へ痛覚伝達侵害受容が持続・漸増するということを報告しているが、これも脳部位の異常興奮性・同期現象を解明したものではない。

われわれはこれまでに脳波 topography を用い、Parkinson 病や脊髄小脳変性症そして老化がもたらす、脳機能の臨床生理学的変化における高次脳機能障害を計測し高次脳機能障害の評価を検討してきた臨床神経生理学的研究成果がある⁵⁾。一方、頭痛に関しても脳幹型片頭痛において脳波 topography を用い、意識の変容の神経生理学的病態生理にせまった²⁾。

以上の研究結果から、持続中枢感作の脳機能状態、特に過敏性の獲得状況を臨床神経生理学的手法により解明できることに着目し、本研究を計画した。

2. 研究の目的

難治性慢性片頭痛が進行して生じる持続中枢感作と言われる状況は、耳鳴、めまいひいては「うつ」の誘発などで生活の質を大きく妨げ、登校拒否、離職や家庭生活を続行することが困難となり、本人の生活のみでなく社会の生産性を大きく損なう。このような、いわば頭痛重積状態の背景には持続中枢感作とも言われるべき状況が存在すると思われる。本研究ではこの病態生理を解明するために、脳の過敏性の獲得状況と辺縁系異常の関連につき視覚をはじめとする各種刺激に対する脳の反応を知るための脳電場図を測定することを計画した。脳電場図による脳機能マッピングから各々の感覚刺激野に関連した脳部位の異常興奮性・同期現象、さらには病状の進行にともなったその他脳機能部位の異常への進展などの病態生理を明らかにし、今後の画期的治療に結びつけることを最終目的とした。

3. 研究の方法

持続中枢感作をもつ難治性慢性頭痛患者および薬物乱用頭痛を対象に脳過敏により誘発させる刺激下における脳電場解析を行い、脳電場図による脳機能マッピングから各々の感覚刺激野に関連した脳部位の異常興奮性・同期現象、脳電場の特性を知る。

予想される結果を説明しこれに同意の得られた (国際頭痛分類 第 3 版 beta 版: ICHD 3 beta) の 1.3 慢性片頭痛に合致した持続中枢感作をもつ難治性慢性片頭痛患者および薬物乱用頭痛患者 (ICHD 3 beta 8.2 薬物乱用頭痛) を対象とした。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

年齢などバックグラウンドを一致させた健常者ボランティア 20 名を対照とした。

脳電場の測定には、獨協医科大学臨床研究棟、神経生理室のシールド室において、被験者はリクライニングチェア上、安静にて検査を行った。

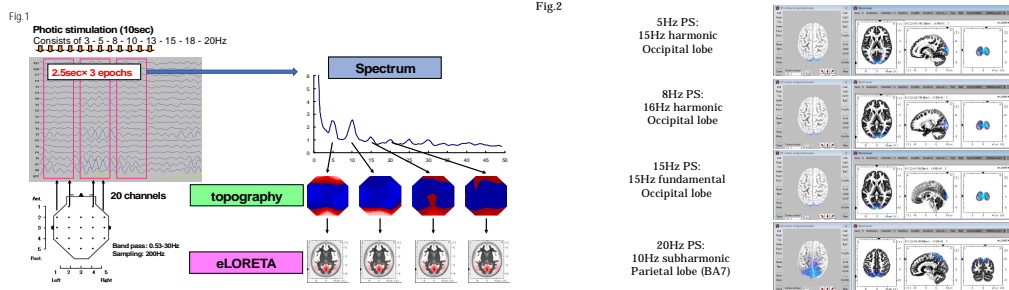
光、音刺激に関しては、片頭痛を誘発しやすい、周波数、音圧などを設定できる現有の Neuroscan 刺激呈示システム(NeuroStim)を使用した。嗅覚刺激には T&T オルファクトメーターを使用した。脳電場測定には 20channel 日本光電製マルチチャンネルデジタル脳波計に、平成 17、18 年の文部省科学研究費により空間解像度上昇のため測定電極数を 12channel 増設したものをを用いた。電場変動の経時的推定には、Neuroscan 解析システムを使用し、スイスチューリッヒ大学 KEY 研究所開発の Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography(LORETTA)の最新版 sLORETTA を用い脳電場を推定した。

平田は以上の脳電場 topography の結果を統計解析し、データの整合性、信頼性を検討する。このデータを携え、スイスチューリッヒ大学 KEY 研究所の Roberto D Pasqual Marqui 博士、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校の David Dodick 博士研究室を訪問し、そこで実験結果の解釈につき討論した。

4. 研究成果

最終的には 50 例の 1.3 慢性片頭痛に合致した持続中枢感作をもつ難治性慢性片頭痛患者および薬物乱用頭痛、片頭痛患者を検査に組み込むことができた(基本となる片頭痛:前兆のある片頭痛 21 名,前兆のない片頭痛 29 名)。

記録の後、各光刺激は、周波数別に処理された。データは高速フーリエ変換によって分析して、光刺激周波数に対応したスペクトル頻度ピークを得た。その後 e LORETTA を脳電場解析のため計算した。



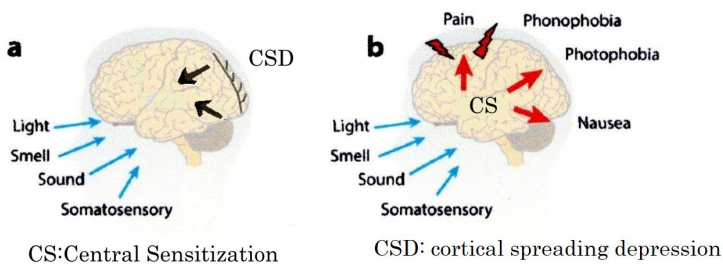
結果

周波数 5、8、15 と 20Hz の光刺激は、前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛患者の間に有意差が示された。すなわち前兆のない片頭痛を有する患者は、常に、前兆のある片頭痛を持つ群より強い光刺激に対する応答を呈した。すべての患者において、20Hz の刺激を除いて、脳波電源は視覚皮質に位置した。また、低調波 10 Hz の差は壁側皮質(ブロードマン Area 7)に位置した。

結論

以前の検討でわれわれは、片頭痛患者で光過敏性と光駆動反応の高い発生率を確認している。今回の研究では前兆のない片頭痛患者と比較して前兆のある片頭痛患者で光刺激に対するより弱い皮質反応があることが確認され、前兆のある片頭痛の皮質拡張性抑制(cortical spreading depression: CSD)の反復発生が皮質機能を抑制する可能性があることを示した。これは前兆のない片頭痛患者では CSD の反復発生がなく、皮質機能亢進を抑制しないためより反復的で重症度の高い頭痛を生ずる、すなわち頭痛頻度の増加と重症化を惹起していることを示唆すると思われた。一方でこの皮質機能亢進の抑制欠如は病態生理学的には中枢感作に繋がることは十分考えられ、これは大脳辺縁系の興奮や、前庭系、嘔吐中枢などの興奮をもたらす可能性を示した。

Fig. 3



一方、当初予定していた音刺激に対する反応では個人間のばらつきが多すぎ、データ解析に至らなかったこと、また、嗅覚刺激による検討では被検者の嗅覚過敏のため施行できない被検者が続出し、満足な結果は得られなかった。しかし、主研究から派生した難治性慢性片頭痛にレストレスレッグス症候群(RLS)を共存症としてもつ多数例の患者の長期間にわたる持続中枢感作の推移をみた研究を付帯研究として行った。

これは獨協医科大学病院で本研究の開始 4 年前に横断評価した難治性慢性片頭痛にともなう RLS を 7 年の間隔をあけて 2 度目の調査を合計 101 例の患者について行ったものである。

全ての患者において片頭痛支障度スケール(Migraine Disability Assessment: MIDAS)、ベックうつ病調査表(BDI)-II、睡眠についてのピッツバーグ Sleep Quality Index(PSQI)と Epworth Sleepiness Scale (ESS) を施行した。その結果、同じく中枢感作が強く関連すると考えられる RLS を合併しない片頭痛群では 7 年後のうつが軽く、また片頭痛の支障度が軽く中枢感作を多重に受ける可能性のある片頭痛群では経年的にも難治性の頭痛から解放されないことが立証されたといえる。

<引用文献>

- 1) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia 17:15-22,1997
- 2) Hirata K, et al: Alternate numbness in the upper extremities as the initial symptom of basilar migraine: An electrophysiological evaluation using EEG power topography. Intern Med 39: 852-855, 2000
- 3) Kroner-Herwig, et al, Are migraineurs hypersensitive? A test of the stimulus processing disorder hypothesis. Eur J Pain 2005 9:661-671. 2005
- 4) Burstein, R, et al, . The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. Brain 123: 1703-1709, 2000
- 5) Hozumi A, Hirata K, Tanaka H, et al. Perseveration for novel stimuli in parkinson ' s disease: An evaluation based on event-related potentials topography. Movement Disord 15: 835-842, 2000

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 5 件)

1. Tomohiko Shiina, Ryotaro Takashima, Roberto D. Pascual-Marqui, Yuka Watanabe, Keisuke Suzuki , Koichi Hirata: Evaluation of electroencephalogram using eLORETA during photic driving response in patients with migraine . Neuropsychobiol . 2018 (査読有)
2. Keisuke Suzuki, Shiho Suzuki, Yasuo Haruyama, Gen Kobashi, Tomohiko Shiina, Koichi Hirata: Restless legs syndrome is associated with headache-related disability in patients with migraine: a prospective 7-year follow-up study. European Journal of Neurology 2018 (EJoN-18-0506.R1) (査読有)
3. 高嶋良太郎, 竹川英宏, 平田幸一: 頭痛 . Modern Physician 37: 661-664, 2017 (査読無)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

4. 平田幸一：難治性頭痛の診断と治療．神経治療 33: 357-361, 2016 (査読有)
5. 渡邊 悠児, 鈴木 圭輔, 宮本 雅之, 宮本 智之, 平田幸一：持続陽圧呼吸療法中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群における 一次性頭痛の合併頻度とその治療効果．神経治療 33: 560-565, 2016 (査読有)

〔学会発表〕(計7件)

1. 椎名智彦, 高嶋良太郎, 渡邊由佳, Robert D Pascual-Marqi, 鈴木圭輔, 平田幸一：片頭痛患者における光刺激中の脳活動変化: eLORETA を用いた検討. 第20回日本薬物脳波学会, 福島, 2017.9.22
2. 大垣実季, 鍵本明里, 奥田紫乃, 岡嶋克典, 辰元宗人, 平田幸一：片頭痛を有する執務者に適した照明条件の検討．第50回照明学会全国大会, 仙台, 2017.9.6
3. 望月悦子, 辰元宗人, 平田幸一, 村江行忠, 大島佳保里, 安藤満代：地域・季節の違いが睡眠にもたらす影響に関する調査 その4 睡眠の季節差に関する分析．第50回照明学会全国大会, 仙台, 2017.9.5
4. 高嶋良太郎, 田中秀明, 渡邊由佳, 平田幸一：片頭痛患者の高周波数閃光刺激での脳波変化．第19回日本薬物脳波学会, 宮古, 2016.11.12
5. 高嶋良太郎, 竹川英宏, 鈴木紫布, 鈴木圭輔, 星山栄成, 辰元宗人, 平田幸一：脳静脈洞血栓症の診断と治療 Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. 第44回日本頭痛学会, 京都, 2016.10.22
6. 高嶋良太郎, 田中秀明, 渡邊由佳, 平田幸一：片頭痛患者における高周波数閃光刺激での脳波光駆動 Migraineur's photic driving response at high frequency flash stimulation in EEG. 第44回日本頭痛学会, 京都, 2016.10.21
7. Kagimoto A, Okuda S, Okajima K, Tatsumoto M, Hirata K: Unfavorable lighting conditions for migraineurs in a relaxing room. The 9th lighting conference of China, Japan, and Korea, Busan, Korea, 2016.8.18-19

〔図書〕(計2件)

1. 平田幸一, 辰元宗人：片頭痛治療薬．高久史磨監, 堀正二、菅野健太郎、門脇孝、乾賢一、林昌洋編, 治療薬ハンドブック2016, じほう, 東京, pp190-195, 2016
2. 平田幸一 (編著): 看護学生のための神経内科学, 中外医学社, 東京, 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-m/neuro/index.shtml>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田中 秀明

ローマ字氏名：TANAKA, Hideaki

所属研究機関名：獨協医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：50296159

研究分担者氏名：高嶋 良太郎

ローマ字氏名：TAKASHIMA, Ryotaro

所属研究機関名：獨協医科大学

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9、C K - 1 9 (共通)

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁) : 50591939

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。