

論文の内容の要旨

論文題目「若年性片頭痛患者における頭部MRI 大脳白質病変の特徴」

学位申請者 安田 高志

キーワード：片頭痛、大脳白質病変、頭部 MRI、動脈硬化リスク因子、RCVS

【背景】

片頭痛は、しばしば繰り返される強い頭痛発作を主徴とする若年者に多い疾患である。発症機序として、1938 年 Graham は、片頭痛は血管収縮後の拡張によるとする血管説を唱えた。頭痛前兆期の閃輝暗点も、片頭痛時の皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)に続発する後頭葉付近の血流低下によって説明される。その後、交感神経の影響によるとする神経説、さらに現在最も有力であるとされる三叉神経血管説が提唱され、様々な神経ペプチド、内皮細胞由来因子などの関与も推定されている。

一方、大脳白質病変(white matter lesion: WML)は、頭部 CT や MRI で大脳皮質下や側脳室周囲の白質に認められる異常信号である。大脳白質は、虚血に対しては脆弱であり、血管内皮細胞のミクログリアの活性化や細動脈硬化、さらに微小血管障害により、脳血流の自動調節能の消失、血液脳関門の崩壊、血漿の漏出などにより白質障害が起こる。多発病変は虚血性脳血管障害や認知機能低下の危険因子とされている。

【目的】

片頭痛は一次性頭痛のひとつであり、頭蓋内の器質的な変化による二次性頭痛とは異なり、基本的には画像検査では不可逆性の変化を伴うことはないと言われる。しかし、片頭痛患者では比較的若年者であっても WML を有する例が多く報告されており、なぜ片頭痛患者で WML がよく見られるのかは明らかにされていない。

そこで、今回我々は、①若年性片頭痛患者で大脳 WML が増加するのか、②増加するとすればどのような部位か、③WML と動脈硬化リスク因子は関連があるのか、④片頭痛患者における WML は継時的に進行するのかどうかについて研究した。

【方法】

2002 年 3 月から 2014 年 9 月までに当院外来を受診し、国際頭痛分類第二版(ICHD-II)に則り片頭痛と診断された 45 歳未満までの 210 例(男性 53 例、女性 157 例)を「片頭痛群」とし、頭痛、脳血管障害、中枢神経脱髄疾患や代謝性疾患以外の症状で受診し、頭部 MRI を撮影された患者 63 例(男性 25 例、女性 38 例)を「対照群」とした。また、WML の進行の有無についての検討では、上記の患者のうち、複数回頭部 MRI を撮影した片頭痛患者 70 例(男性 14 例、女性 56 例)および対照群 25 例(男性 12 例、女性 13 例)を対象とした。

画像評価には、当院の MRI (1.5 テスラ) の T2 強調画像および FLAIR 画像で WML の有無を評価した。WML の分布および程度の評価は、中心溝を境界として前方および後方に分け、Fazekas の分類を用いて、深部白質高信号(DWMH)、側脳室周囲高信号(PVH)に分けて grading した。動脈硬化リスク因子の有無については、診療録より年齢、性別、動脈硬化リスク因子の有無を確認し、前兆の有無を問診により判断した。さらに、WML の経時的変化に関する検討では、片頭痛発作の頻度を、1) 年に数回、2) 月に 1-3 回、

3) 週に 1 回以上に分けて調べた。統計学的解析では、両群における WML と年齢、性別、動脈硬化因子、前兆の有無の関連については、多変量解析 (SPSS) を用いて検討した。また、両群の WML の分布について、深部白質 (前方および後方)、側脳室周囲白質 (前方および後方) に分け、 χ^2 検定を使用して検定した。

【結果】

「片頭痛群」および「対照群」に年齢分布や動脈硬化リスク因子の有無には差がなかった。WML の有見率は、「片頭痛群」で 40.5 %、「対照群」で 15.9%であり、「片頭痛群」で有意に白質病変が多く認められた ($p<0.0013$)。WML の分布についての検討では、「片頭痛群」では「対照群」に比し、DWMH は前方に有意に多く ($p<0.01$)、PVH は後方に有意に多く見られた ($p<0.05$)。閃輝暗点の有無と WML の分布は関連しなかった。また、多変量解析では、片頭痛 ($p<0.01$) と年齢 ($p<0.05$) が WML の有意な危険因子であった。

WML の経時的変化についての検討では、WML の進行は片頭痛群の 21.4%に見られ、対照群の 8%より多い傾向がみられた。特に、既存 WML を有する片頭痛症例において WML が有意に ($p<0.01$) 進行した。さらに、片頭痛発作の頻度、内服薬と WML 進行の関連について検討したが、差はみられなかった。

【考察】

今回の検討では、年齢分布や動脈硬化リスク因子には差がないにもかかわらず、「片頭痛群」では「対照群」に比し、有意に白質病変が多く認められた。その原因としては、繰り返す片頭痛発作が脳の血管攣縮や血管透過性の亢進を来し、慢性的な変化を起こすという後天的な機序に加え、血管内皮障害、ミトコンドリア機能異常など先天的な要因が関与している可能性がある。

また、片頭痛患者における WML の分布については、Kruit らの大規模研究を含め、従来の多くの研究で後頭葉優位であることが示されている。本研究でも、側脳室周囲病変は後方に多く、CSD は後頭葉から広がり、脳血流低下も後方循環に優位であることが原因と考えられるが、PML の分布と閃輝暗点の有無とは関連しなかった。最近の研究では、片頭痛患者では可逆性脳血管攣縮性症候群 (RCVS) や可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を併発しやすいとされており、これらが後方循環に虚血を生じやすいことと関連している可能性がある。一方、本研究では、深部白質病変は前方に多く認められ、血管攣縮に伴う分水嶺領域の血流低下が一因と考えられる。しかし、前方の WML は分水嶺領域のみならずその近傍にも見られており、RCVS の関与を含め、今後さらなる検討が必要である。

WML の経時的変化についての検討では、既存 WML を有する片頭痛患者で WML の進行が見られたが、動脈硬化リスク因子、前兆の有無、片頭痛発作の頻度、内服薬と WML の進行は関連しなかった。今後は、さらに多数例での前向き研究を行うことで、片頭痛が脳血流や脳組織に及ぼす影響をより正確に把握することができると考えられる。

【結論】

片頭痛は独立した WML のリスク因子であり、従来の報告とは異なり、前方循環の深部白質、後方循環の側脳室周囲に分布していた。また、頭部 MRI を経時的に評価した研究では、特に WML をもともと有する群で WML の進行が見られた。器質的疾患を有さない一次性頭痛に分類される片頭痛であるが、その病態が脳白質の構造に変化をもたらし、頭部 MRI 上 WML として出現するものと考えた。