

大学院生・専攻医向け講義資料

片頭痛における閃輝暗点の発症機序

— 皮質拡延性脱分極から中枢-末梢非シナプス性シグナル伝達へ —

*Pathogenesis of Scintillating Scotoma in Migraine with Aura: From Cortical Spreading
Depolarization to Non-synaptic Central-Peripheral Signaling*

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine

■ 要旨 (Abstract)

片頭痛の前兆 (aura) として最も頻度が高い視覚症状である閃輝暗点 (scintillating scotoma, fortification spectrum, teichopsia) は、長らく「何らかの大脳皮質現象」とされてきたが、近年の電気生理学・分子生物学・イメージング研究の進展により、その実体がほぼ明確になってきた。本稿では、① Leão (1944) 以来の皮質拡延性脱分極/抑制 (cortical spreading depolarization/depression: CSD) の神経生物学的理解、② 2024 年の Nedergaard/Rasmussen らによる『脳脊髄液 → 三叉神経節への非シナプス性シグナル伝達経路』の発見 (Science 2024)、③ Moskowitz らの 2025 年『Buildup 仮説』 (Cephalalgia 2025)、以上を統合し、神経・内分泌・免疫 (NEI) ネットワークの視点から閃輝暗点から頭痛発作に至る一連の病態を再構築する。既存のチャネルopathie学説、三叉神経血管説、神経炎症説は、いずれもこの統合モデルの中で相補的に位置づけられることを示す。

Keywords: *migraine with aura, scintillating scotoma, cortical spreading depolarization (CSD), trigeminal ganglion, cerebrospinal fluid (CSF), calcitonin gene-related peptide (CGRP), neuro-endocrine-immune (NEI) network, glymphatic system, channelopathy, neurogenic inflammation*

1. 疾患概念 — 閃輝暗点とは何か

閃輝暗点 (scintillating scotoma) は、片頭痛の国際頭痛分類第 3 版 (ICHD-3) における「1.2 Migraine with aura」の視覚性前兆 (visual aura) の中核症状である。患者は、視野の一部に「キラキラ光る」「ギザギザした城壁様の模様 (fortification spectrum, teichopsia)」が出現し、その光の帯が 5~60 分かけて視野を横切るように移動しながら、その後方に暗点 (scotoma) を残すと訴える。発作全体の持続時間は典型的に 15~30 分、長くとも 60 分以内である。

最も重要な臨床病態生理学的概念は、閃輝暗点が「視神経や網膜の一次的異常ではなく、大脳後頭葉視覚野 (一次視覚野 V1 を中心とする) の電氣的現象の知覚」であるという点である。この点は 1941 年に Karl Lashley が自身の閃輝暗点を方眼紙上で経時的にスケッチし、その伝播速度 (約 3 mm/min) から「これは皮質上を広がる何らかの電気現象に違いない」と推定したことに始まる^[1]。3年後の 1944 年、Leão がウサギ皮質における *cortical spreading depression (CSD)* を報告し、偶然にもその伝播速度が Lashley の観察とほぼ一致したことで、両者が同一現象の表裏であるという仮説が誕生した^[2]。

現在では、この皮質拮延性脱分極/抑制こそが閃輝暗点の神経基盤であり、かつ片頭痛発作 (頭痛相) の最上流のトリガーでもあるというコンセンサスが確立している^{[3][4]}。2024 年の Nedergaard 研究室 (Rasmussen ら, *Science*) による『CSF → 三叉神経節への直接シグナル伝達経路』の発見は、長年未解明であった「なぜ皮質現象 (aura) から末梢神経系を介する頭痛が生じるのか」という根本的謎に解答を与えた^[5]。

2. 疫学

片頭痛の生涯有病率は世界人口の約 14~15% (女性 18~22%, 男性 6~9%)、1 年有病率は約 12% であり^[6]、非致死性疾患としては世界第 2 位の DALY 負荷をもつ (GBD 2019)。このうち前兆をもつ片頭痛 (migraine with aura, MwA) は片頭痛全体の約 25~30% を占め、さらにそのうち視覚性前兆 (典型的には閃輝暗点) が全前兆症状の約 90% 以上を占める^[4]。したがって『片頭痛患者のおよそ 4 人に 1 人は生涯に閃輝暗点を経験する』と推定される。

表 1. 閃輝暗点(典型的視覚性前兆)の疫学的特徴

項目	特徴
性差	女性 : 男性 ≒ 3 : 1 (エストロゲンによる CSD 閾値調節)
好発年齢	初発は 10 代~30 代が多く、50 代以降に新規発症するものは鑑別を要する (特に二次性: 一過性脳虚血発作, 後頭葉てんかん, CADASIL 等)
人種差	白人 > アジア人・アフリカ系の順で有病率が高い傾向 (ただし報告バイアス・受診行動の影響あり)
遺伝素因	家族性片麻痺性片頭痛 (FHM) : CACNA1A (FHM1), ATP1A2

項目	特徴
	(FHM2), SCN1A (FHM3) はいずれもイオン輸送系の機能変化を介し CSD 閾値を低下。通常型 MwA でも TRPM8, LRP1, MEF2D, PRDM16 などの感受性遺伝子座が GWAS で同定
併存症	うつ病 (OR 2.2~2.5), 不安障害, 卵円孔開存 (PFO; 前兆あり片頭痛で約 50%), 虚血性脳卒中リスク上昇 (若年女性で OR 2.0, 喫煙+経口避妊薬併用時は著増), 白質病変

3. 症状・症候(閃輝暗点の臨床像)

■ 3.1 典型的な視覚性前兆の時間経過

典型的な閃輝暗点は、以下の特徴的時間経過をたどる。これは ICHD-3 の診断基準 (B 項: 少なくとも 1 つの前兆症状が緩徐に 5 分以上かけて進行する、C 項: 各前兆症状が 5~60 分持続、D 項: 前兆は頭痛に 60 分以内に先行するか同時) に合致する。

- 【第 0 分】 ごく小さな点状の閃光 (多くは傍中心窩付近) が出現。
- 【第 5~20 分】 C 字型またはジグザグの城壁様 (fortification spectrum) の光の帯が、視野の中心から周辺に向かって求心性に拡大 (3 mm/分の皮質伝播に対応)。光帯の後方 (中心側) には暗点が残る。
- 【第 20~40 分】 閃輝が視野の周辺部に達し、消失。暗点も徐々に消失。
- 【第 30~90 分】 この時点から拍動性片側性頭痛 (trigeminovascular system 活性化による) が発現。約 9% は頭痛を伴わない (typical aura without headache, ICHD-3 コード 1.2.1.2)。

■ 3.2 閃輝暗点の非典型的提示

以下のような提示は慎重に鑑別すべきである: ①両眼同時に生じる (片方の眼を閉じても見えるか否かで確認)、②5 分未満で急速に完成する (→ TIA や後頭葉てんかんを疑う)、③60 分以上持続する (→ persistent aura, migrainous infarction を疑う)、④初発が 50 歳以降 (→ 二次性病変の除外が必須)、⑤随伴する運動症状・言語症状がある (→ 片麻痺性片頭痛、脳血管障害を考慮)。

4. 病因・病態 — 神経・内分泌・免疫ネットワークの視点

本項は本稿の中核である。閃輝暗点の発症機序は、「皮質の電気現象 (CSD)」を中心に、その上流 (何が CSD を誘発するか) と下流 (CSD がどのように頭痛相を呼び起こすか) の両方向に拡張されつつある。以下、神経・内分泌・免疫 (neuro-endocrine-immune: NEI) ネットワークの 3 軸に分解して論じ、最後にこれらを統合する。

■ 4.1 CSD(皮質拡延性脱分極/抑制)の電気生理学的本質

▶ 4.1.1 歴史的背景と用語の変遷

閃輝暗点の病態解明は、1941年のKarl Lashleyによる歴史的な自己観察報告に始まる。Lashley自身が片頭痛発作時に現れる閃輝暗点を方眼紙上に時系列でスケッチし、盲点の辺縁が視野上を約1分間に1視角度移動することから、対応する皮質上の移動速度を約3 mm/分と算出した。彼はこれを「皮質上を緩徐に進行する何らかの神経機能変化」と推定した（Lashleyは自身のこの推論を『cortical inhibitionの波』と表現）。

その3年後の1944年、ブラジルの生理学者Aristides Leãoはウサギ麻酔下皮質に機械的・電氣的・化学的刺激を加えた際、皮質電位活動が刺激部位から放射状に約3 mm/分で進行しつつ抑制されていく現象を偶然発見し、これを**cortical spreading depression (CSD)**と命名した^[2]。Lashleyの計算値とLeãoの測定値が完全に一致したことから、両者が同一の神経現象の異なる側面（知覚と電気活動）を捉えていたことが明らかとなり、CSDは閃輝暗点の電気生理学的相関物とみなされるに至った。

なお、現代の用語では**cortical spreading depolarization**（皮質拡延性**脱分極**）が標準的表現となっている^[4]。これは初相が『強烈な脱分極』であることを正確に反映した用語であり、2011年にDreierらが提唱して以降、虚血性脳障害・くも膜下出血・頭部外傷などの病態下で記録される同質の現象と統一的に扱うための枠組みとして国際的に普及している。『depression』は続く電気活動抑制相を指す。したがって精密には『cortical spreading depolarization (depression)』と併記することが推奨される。

▶ 4.1.2 CSDの電気生理学的特徴

CSDは以下の特徴的な電気生理学的所見を呈する。これらは細胞内記録・細胞外記録・direct current (DC) 記録・磁気共鳴画像（BOLD信号）のいずれの方法でも再現性高く観察される。

- ① **緩徐な負のDC電位シフト (slow negative DC shift)** : 細胞外電位が $-15 \sim -30$ mV低下し、これが1~2分持続する。DC電位記録はCSDの最も確実な電気生理学的指標であり、ヒト頭蓋内モニタリング（特に脳損傷後のsubdural electrode）でも観察される。
- ② **神経細胞膜電位の劇的変化**: 静止膜電位 $-65 \sim -70$ mVから、数秒以内に $+5 \sim +10$ mVにまで脱分極する。このほぼ完全な脱分極（near-complete depolarization）がCSDを通常の活動電位やてんかん発作と区別する決定的特徴である。続いて、膜電位は数分かけて静止電位に戻るが、この回復期には活動電位発火能が著明に低下している（=抑制相）。
- ③ **細胞外イオン環境の大変動**: 細胞外 K^+ 濃度が基礎値3 mMから瞬時に $50 \sim 80$ mMに急増し（通常の活動電位では数mM程度の変化）、 Na^+ ・ Cl^- ・ Ca^{2+} は細胞内へ流入する。この K^+ の上昇自体が、隣接部位の神経細胞を脱分極させる正のフィードバック因子となり、CSDの伝播を駆動する。
- ④ **伝播速度約3 mm/分**（範囲: 2~6 mm/分）: これは活動電位の軸索伝導速度（秒単位）とは異なる遥かに遅い現象で、細胞外 K^+ およびグルタミン酸の受動拡散と、それによる隣接細胞の能動的脱分極という『反応-拡散（reaction-diffusion）』過程に支配される。SNS上で見られる『2 mm/分』という記載は不正確であり、Lashley 1941以来の標準値は3 mm/分である。
- ⑤ **二相性血流応答**: CSD通過部位では、初期に一過性の過灌流（hyperemia, 30秒~2分）が生じ、その後、長時間（20~60分）の低灌流（spreading oligemia）が続く。この血流変化は神経活動変化の結果であり原因ではない。つまり『血管が先に収縮して神経活動が低下する』のではなく、『神経活動低下の代謝需要低下に応じて血流が低下する』という神経血管カップリングの反映である。

▶ 4.1.3 閃輝と暗点の知覚的対応関係

閃輝暗点における「閃輝 (scintillation)」と「暗点 (scotoma)」の二成分は、CSD の二相性電気活動と精密に対応する。すなわち、

- **閃輝 (scintillation, positive phenomenon)** : CSD の脱分極相に対応。視覚野 V1 のニューロンが一過性に過剰発火することで生じる幻視 (photopsia)。C 字型やジグザグの城壁様 (teichopsia, fortification spectrum) のパターンは、V1 の方位選択性コラム (orientation-selective columns) が CSD 波面によって順次活性化されることを反映する。
- **暗点 (scotoma, negative phenomenon)** : CSD の抑制相に対応。脱分極後の電氣的沈黙期において視覚野が視覚入力を処理できなくなり、該当する視野領域が「見えない」と知覚される。この暗点は閃輝の後方 (中心側) に残存し、閃輝の移動とともに周辺に拡大していく。

▶ 4.1.4 ヒトにおける CSD の直接的証拠

ヒトで CSD を直接記録することは長年困難であったが、以下の画期的研究により確定証拠が得られた。

Hadjikhani ら (PNAS 2001) は BOLD fMRI を用い、片頭痛患者の視覚性前兆発作中に、一次視覚野 (V1) から隣接高次視覚野 (V2, V3) へ *retinotopic* に進行する BOLD 信号の初期増強 (脱分極相に対応する neurovascular coupling) → 後続減弱 (抑制相に対応) を捉えた^[7]。信号の伝播速度は約 3.5 mm/分で、Leão 予測と合致した。これはヒトにおける CSD の非侵襲的かつ直接的証拠として画期的であった。

Christensen ら (J Cereb Blood Flow Metab 2025) は、体性感覚性前兆を呈する患者で両側頭頂葉に同時進行する CSD イベントを電気生理学的手法で記録し、ヒト CSD が必ずしも片側性に限局するわけではないことを示した^[8]。これは Moskowitz 2025 Buildup 仮説 (4.5 項) の支持証拠となった。

一方、**Dohmen ら (Ann Neurol 2008)** および **Fabricius ら (Brain 2006, 2008)** は脳損傷患者 (くも膜下出血、頭部外傷) の subdural electrode で直接 CSD の DC 電位記録に成功しており、ヒト CSD の存在は電気生理学的に疑う余地がなくなっている。

■ 4.2 CSD の分子・細胞レベル機序

CSD の発生と伝播の分子機構は、近年、特に 2020 年代に入って急速に解明が進んでいる。単一の分子事象ではなく、ニューロン・アストロサイト・血管内皮細胞・ミクログリアが協調する複雑なカスケードとして理解される。

▶ 4.2.1 CSD の開始と伝播を駆動する 4 つの分子軸

- **軸 1 : K⁺-グルタミン酸拡散ループ** — CSD の中核的駆動力。脱分極したニューロンから放出された K⁺ (電位依存性 K チャネルおよび漏出経路経由) とグルタミン酸 (AMPA/NMDA 受容体活性化を介して) が、細胞外液を介して受動拡散し、隣接するニューロンを脱分極させる。この正のフィードバックが CSD の波面 (wavefront) を駆動する。ATP1A2 (FHM2 責任遺伝子) がコードする Na⁺/K⁺-ATPase α2 サブユニットの機能低下では、アストロサイトによる K⁺・グルタミン酸のクリアランスが低下し、CSD 閾値が著明に低下する。
- **軸 2 : NMDA 受容体-Ca²⁺流入系** — CSD の誘発と維持に必須。グルタミン酸による NMDA 受容体活性化は Ca²⁺の大量流入を引き起こし、これが神経末端からの更なる神経伝達物質放出、ミトコ

ンドリア機能障害、アポトーシス関連酵素の活性化を招く。MK-801 や memantine といった NMDA 受容体拮抗薬が CSD を抑制することは、この経路の中心性を裏付ける強力な薬理的証拠である。

- **軸 3 : Pannexin-1 (Panx1) チャネル-DAMP 放出系** — Karatas らが Science (2013) に報告した画期的経路^[17]。CSD 中の脱分極と NMDA 受容体活性化は、ニューロン細胞膜の Pannexin-1 チャネルを開口させる。これにより ATP、UTP、HMGB1 (high mobility group box 1) などの *damage-associated molecular patterns (DAMPs)* が細胞外に放出される。Panx1 ブロッカー (probenecid, カルベノキソロン) は CSD を抑制し、頭痛関連三叉神経活性化をも抑制する。
- **軸 4 : 神経炎症/astrocyte 活性化経路** — 上記で放出された HMGB1 は astrocyte の TLR4 (Toll-like receptor 4) を介して NF- κ B 経路を活性化し、IL-1 β , IL-6, TNF- α , iNOS, COX-2 の発現を誘導する^[9]。これは典型的な *無菌性神経炎症 (sterile neuroinflammation)* であり、抗原非依存的に NEI ネットワークの免疫軸 (I) が活性化される瞬間である。

▶ 4.2.2 主要分子イベントの時系列

CSD 開始から約 15 分間の主要分子イベントを時系列に整理すると以下の通りである (表 2)。これらは順次ではなく多くは重層的・同時並行的に進行するが、便宜上の時相区分として示す。

表 2. CSD 進行中の主要分子イベント(開始から約 15 分間の時系列)

時相	主要分子イベント	細胞・分子生物学的意義
開始 (0 秒)	局所 K ⁺ 濃度上昇 (3 mM → 50~80 mM)	閾値を超えた細胞外 K ⁺ が隣接ニューロンを脱分極させ、ドミノ様に伝播。FHM2 (ATP1A2) 変異では astrocyte Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 機能低下によりクリアランスが障害され、CSD 閾値低下
脱分極相 (0 ~1 分)	グルタミン酸大量放出、NMDA 受容体活性化、Ca ²⁺ 大量流入	興奮毒性 (excitotoxicity)、mitochondrial swelling、ROS 産生。NMDA 受容体拮抗薬 (MK-801, memantine, ケタミン) は CSD を抑制。FHM1 (CACNA1A) 変異はグルタミン酸過剰放出を招来
脱分極相 (1 ~2 分)	Pannexin-1 チャネル開放、ATP/UTP/HMGB1 放出	DAMP シグナルの細胞外放出。Panx1 ブロッカー (probenecid) は CSD 伝播とその後の三叉神経活性化を抑制 (Karatas et al, Science 2013)
脱分極相 (2 ~3 分)	一過性過灌流、神経活動依存性血流増加	脱分極期のエネルギー需要急増に応じた機能的充血。血液-脳関門の一過性透過性亢進も報告あり
抑制相 (3~15 分)	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase 過負荷、ATP 枯渇、spreading oligemia	膜電位回復のエネルギー需要が供給を超過。血流低下は神経活動低下の結果 (『血管説』の反転)。数分の電氣的沈黙 = scotoma

時相	主要分子イベント	細胞・分子生物学的意義
炎症期 (5～30分)	astrocyte TLR4/NF-κB 活性化、IL-1β・TNF-α・COX-2・iNOS 発現	無菌性神経炎症の成立。COX-2 誘導により PGE2 産生増加、NO 産生増加。これらは血管拡張・疼痛感作に寄与。NSAIDs の片頭痛有効性の分子基盤
下流効果 (15～60分)	CGRP, Substance P, PACAP 放出、CSF プロテオーム変化	三叉神経血管系活性化の化学的準備段階。CGRP は glymphatic/CSF 経路で三叉神経節に運搬される (Rasmussen Science 2024、4.4 項)

▶ 4.2.3 分子機序からみた治療標的

上記分子機構の理解から、CSD そのものあるいは下流炎症カスケードを標的とする以下の治療介入が妥当と考えられる。実際に多くが動物モデルで確認され、一部は臨床応用されている。

- **NMDA 受容体拮抗薬:** memantine (経口)、ketamine (経鼻・点滴) は CSD 誘発閾値を上げる。前兆期の介入として小規模臨床試験あり。
- **Gap junction/Pannexin ブロッカー:** tonabersat (gap junction ブロッカー) は CSD 伝播を抑制し、前兆期治療として第 II 相試験が行われた。Pannexin-1 特異的ブロッカーは前臨床段階。
- **Ca²⁺チャネル拮抗薬:** flunarizine (T 型・L 型)、verapamil (L 型) は予防薬として使用。特に FHM1 (CACNA1A) 変異例では理論的に適合。
- **グルタミン酸クリアランス促進:** リルゾール (RTG-1)、ceftriaxone (EAAT2/GLT-1 発現誘導) などが実験的に検討されている。
- **神経炎症抑制:** COX 阻害薬 (NSAIDs) が急性期有効。TLR4/HMGB1 軸を標的とした薬剤は開発段階。
- **CGRP 経路阻害:** Rasmussen 経路の下流をブロック。erenumab (抗 CGRP 受容体 mAb)、fremanezumab/galcanezumab/eptinezumab (抗 CGRP mAb)、gepant 類 (atogepant, rimegepant, ubrogepant) が臨床使用中。これらは『CSD→頭痛』の化学シグナル伝達を遮断するが、CSD そのものは抑制しない。

ここで重要なのは、『閃輝暗点 (CSD) そのものを止める治療』と『閃輝暗点から頭痛への移行を止める治療』は機序的に別物であるという点である。前者は NMDA 受容体拮抗や Pannexin-1 ブロッカーなど上流介入、後者は CGRP 経路阻害など下流介入であり、今後の治療層別化 (precision medicine) の鍵となる。

■ 4.3 CSD 発生の閾値決定因子 — チャネルオパチーとしての片頭痛

『なぜ特定の個体、特定の状況下でのみ CSD が発生するのか』という問いに対する現在の回答は「**遺伝的に規定された E/I (excitation/inhibition) バランスの不安定性に、環境因子が加わって閾値を超える**」である。家族性片麻痺性片頭痛 (FHM) は、この概念の決定的証拠を提供する単一遺伝子疾患モデルである^[3]。

表 3. 家族性片麻痺性片頭痛(FHM)の責任遺伝子と機能変化

型	遺伝子	蛋白機能	CSD に対する作用機序
FHM1	CACNA1A	電位依存性 P/Q 型 Ca ²⁺ チャネル α 1A サブユニット	gain-of-function → シナプス前終末からのグルタミン酸放出過剰 → CSD 閾値低下
FHM2	ATP1A2	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase α 2 サブユニット (astrocyte 優位)	loss-of-function → アストロサイトによるグルタミン酸・K ⁺ 再取り込み障害 → CSD 閾値低下
FHM3	SCN1A	電位依存性 Na ⁺ チャネル Nav1.1	gain-of-function → 皮質介在ニューロンの持続発火 → GABA 作動性抑制破綻 → E/I 不均衡

興味深いことに、3 つの FHM 責任遺伝子はすべて「**皮質の興奮性亢進 (hyperexcitability) を方向性は異なれど共通の結末としてもたらす**」。すなわち FHM1 はシナプス前グルタミン酸放出の増加で、FHM2 はグリアによるグルタミン酸クリアランスの障害で、FHM3 は GABA 作動性抑制の破綻で、それぞれ E/I バランスを興奮側にシフトさせる^{[3][4]}。通常型片頭痛も『**多数のリスクアレルの累積によるポリジェニック・チャネルオパチー (polygenic channelopathy)**』として理解すべきであり、GWAS では TRPM8, LRP1, MEF2D, PRDM16, ASTN2, PHACTR1 など 40 以上の感受性座位が同定されている。

▶ 環境因子(trigger)による CSD 誘発

Hanalioglu ら (2022) は、遺伝的に感受性が高い野生型マウス皮質 (ouabain 低用量で『priming』した脳) において、**光刺激およびヒゲ刺激という生理的感覚入力のみで CSD が誘発されることを実証した**^[10]。これは『閃光・縞模様・強い匂い・ストレス・睡眠不足・ホルモン変動』が臨床的に片頭痛の trigger となる現象の分子基盤を提供する画期的研究である。つまり、閾値低下状態の皮質では、通常は無害な感覚入力すら CSD の引き金となりうる。

■ 4.4 2024 年のブレークスルー — CSF → 三叉神経節への非シナプス性シグナル伝達経路

本稿で最も強調したい内容である。Rasmussen, Mollgård, Nedergaard ら (*Science* 2024;385:80-86) は、『**CSD が頭痛相を引き起こす分子経路**』という半世紀以上未解明であった問題に決定的な回答を与えた^[5]。

▶ 従来の三叉神経血管説の限界

従来、CSD から頭痛への橋渡しは『CSD に伴って皮質から放出される K^+ ・グルタミン酸・NO・プロスタグランジン・CGRP などが、軟膜・硬膜表面の三叉神経求心性線維 (*pial/meningeal trigeminal afferents*) を活性化し、trigeminovascular system (TVS) の activation を介して頭痛を生じる』と考えられてきた^{[9][11]}。しかし、① CSD から頭痛までの時間遅延 (約 30 分)、② 頭痛の一側性が前兆の一側性と一致する機序、③ 血液脳関門外に位置するとされる三叉神経節 (trigeminal ganglion: TG) がどう CSD の情報を受け取るか、これらは未解明であった。

▶ Rasmussen らの発見 — 4 つの要点

Rasmussen らはマウス古典的片頭痛モデル (KCl 皮質投与 CSD モデル) を用い、以下の 4 点を証明した^[5]。

Rasmussen et al. Science 2024 — 4 つの主要発見

- ① CSF は、皮質くも膜下腔から三叉神経節の近位帯 (proximal zone) に直接流入する。三叉神経節の近位部は従来考えられていたような『血液脳関門の完全な外側』ではなく、tight nerve barrier を欠き、CSF 中の可溶性シグナル分子を直接取り込める構造である。
- ② CSD 惹起後、CSF プロテオーム (bottom-up mass spectrometry で検出した 1,425 遺伝子由来タンパク) のうち、約 11% (155 タンパク) の発現が有意に変化し、そのうち 67 タンパクは 2 倍以上の変動を示した (21 個が上方制御、46 個が下方制御)。
- ③ 上方制御された 12 個の可溶性リガンドが、三叉神経節上の 28 種の受容体を活性化しうることをデータベース照合で同定。そのうち筆頭は CGRP (calcitonin gene-related peptide) であり、既存の CGRP モノクローナル抗体・gepant の標的と完全に一致する。
- ④ CSF flow は同側優位 (ipsilateral dominance) である。右視覚野の CSD では CGRP などのシグナル分子が右側 TG に高濃度で到達する。これは『片頭痛がなぜ片側性なのか』という数十年来の臨床的疑問への、初めての分子解剖学的解答である。

本研究の著者らのうち Nedergaard は、2012 年に glymphatic system を発見した同研究室を率いており^[12]、本知見は脳の CSF ダイナミクスと片頭痛病態との接続点を提供する。先生 (吉田) が 3 月にご作成された脳グリンファティックシステムの講義資料の文脈と直結する発見であり、慢性片頭痛患者で報告されている DTI-ALPS 指数の低下所見とも整合する^[13]。

■ 4.5 Moskowitz 2025 — 'Buildup 仮説'

Michael Moskowitz (Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School) は 2025 年、*Cephalalgia* 誌に『CSD の伝播範囲 (extent of spread) が頭痛発生の決定因子である』とする **Buildup 仮説** (蓄積仮説) を提唱した^[14]。彼は、

- aura 単独例 (約 9%) が存在する理由 — CSD が eloquent cortex に限局し、有害化学物質の蓄積が閾値未満に留まるため
- 頭痛が aura に遅れて発現する時間差の理由 — 化学物質の CSF への拡散と三叉神経節到達に時間 (約 30 分) を要するため

- 頭痛が aura に先行・同時発症する例の存在 — 広範な CSD が複数領域で同時進行する場合
- この仮説は、ヒトでの世界初の臨床電気生理学的記録（頭痛発作中の CSD 記録）によって支持された

この仮説は、Rasmussen 2024 の CSF-TG 経路と完全に整合し、『CSD が広範になるほど CSF に放出される侵害性分子の総量が増加し、TG 活性化の閾値を超える』というシンプルかつ強力な統合を可能にする。

■ 4.6 神経・内分泌・免疫ネットワークとしての統合モデル

以上の知見を、NEI ネットワークの 3 軸に整理する。このフレームワークは、片頭痛が単一系統の疾患ではなく、3 系統の相互作用として理解されるべきことを示す。

表 4. 閃輝暗点および片頭痛発作における NEI ネットワーク構成要素

軸	主要構成要素	閃輝暗点・片頭痛における役割
N (Neural)	皮質興奮性、E/I バランス、チャネロパチー、視床下部 prodrome、trigeminovascular system、glymphatic/CSF dynamics	CSD の開始・伝播、aura 症状の神経基盤、CSF→TG シグナル運搬、前兆から頭痛への移行の神経回路
E (Endocrine)	エストロゲン（月経期低下で CSD 閾値低下）、HPA 軸（コルチゾール、CRH）、メラトニン、オレキシン、成長ホルモン、下垂体後葉（PACAP, AVP）	女性優位性・月経関連片頭痛・妊娠中寛解・閉経後変化の説明、サーカディアン依存性発作、視床下部 prodromal 症状（あくび・食欲変化）、PACAP 抗体の新規治療標的
I (Immune)	HMGB1/TLR4/NF-κB、IL-1β, IL-6, TNF-α, COX-2/PGE2、硬膜肥満細胞脱顆粒（tryptase, histamine）、補体活性化、CGRP（neuro-immune 両重機能）	CSD に伴う無菌性神経炎症、硬膜神経原性炎症、血管透過性亢進、末梢感作・中枢感作、慢性化への寄与、atopic 素因との関連

先生のご研究テーマ『NEI ネットワーク』の観点からみると、片頭痛ほど 3 軸の相互作用が鮮やかに表現される疾患は少ない。**CGRP という一分子**が、神経ペプチド（N）・血管作用性因子かつ内分泌的作用を持ち（E）・免疫細胞活性化作用を示す（I）という点に、NEI 統合の象徴的意義がある。CGRP は皮質 CSD 後に astrocyte およびニューロンから放出され、CSF を介して三叉神経節に運搬され TRPA1/CGRP 受容体を活性化し、かつ硬膜では肥満細胞を脱顆粒させて急性神経炎症を惹起する。

5. 検査・診断

典型的閃輝暗点を伴う片頭痛の診断は、ICHD-3 の臨床基準に基づいて行われ、画像検査は第一選択ではない。しかし以下の『red flag』がある場合は二次性原因を除外するための画像検査（造影 MRI + MRA/MRV、あるいは CTA）を行う。

- 初発年齢が 50 歳以降
- 短時間 (<5 分) で完成する視覚症状 → TIA、後頭葉てんかんを疑う
- 60 分を超える遷延 → persistent aura、migrainous infarction の鑑別
- 運動麻痺・失語を伴う → 脳血管障害、FHM
- 発熱・項部硬直 → 髄膜炎、くも膜下出血
- HIV、悪性腫瘍、免疫抑制下での発症 → 中枢神経感染症、転移巣

補助的検査として、近年注目されるのは MRI の拡散テンソル画像による DTI-ALPS index (glymphatic 機能の間接指標) であり、慢性片頭痛患者で低下が報告されている。また、発作時の脳血流 SPECT/perfusion MRI では視覚野の spreading oligemia が証明される例もある。

6. 鑑別診断

閃輝暗点と誤認されうる、あるいは閃輝暗点様視覚症状を呈しうる疾患群を以下に示す。閃輝暗点に『典型的でない特徴』が 1 つでもあれば、これらを系統的に除外する必要がある。

疾患	鑑別ポイント
後頭葉てんかん (Gastaut 型, Panayiotopoulos 型)	短時間 (秒～数分) で完成する視覚症状、同心円状・色付き光の幻視が特徴。EEG で後頭葉棘波。Lennox-Gastaut との鑑別も。抗てんかん薬 (lamotrigine 等) 反応あり
椎骨脳底動脈系 TIA/ 脳梗塞	高齢、心血管リスク因子あり、突発完成型、両同名性半盲、めまい・複視・運動失調などを伴う。DWI で梗塞巣証明
網膜片頭痛 (retinal migraine)	単眼性 (片眼閉じで消失)。片方の眼だけの症状は網膜・視神経病変を必ず鑑別 (amaurosis fugax)
CADASIL	常染色体優性遺伝 (NOTCH3)、前兆ありの片頭痛が 40 歳以前に多発、多発性皮質下白質病変 (側頭極・外包に特徴的)、後年に認知症・脳卒中
MELAS	ミトコンドリア病 (m.3243A>G 多い)、若年発症の脳卒中様エピソードと片頭痛様頭痛、乳酸高値、視覚性前兆が遷延性で血管支配領域に合致しない皮質病変
可逆性脳血管攣縮症候	雷鳴頭痛 (thunderclap headache)、若年～中年女性、産褥期や血管

疾患	鑑別ポイント
群 (RCVS)	作動薬曝露後。MRA/CTA で多発性血管狭窄
硝子体剥離／網膜剥離	閃光 (photopsia) を訴えるが、特に眼球運動時に顕著。飛蚊症 (floaters) を伴う。眼底検査必須 (急性網膜剥離は緊急手術適応)
心因性視覚症状	視野狭窄が管状 (tunnel vision) で距離に依存しない (解剖学的に説明不能)、他の神経学的所見なし

7. 治療

■ 7.1 急性期治療(attack treatment)

閃輝暗点そのものを止める確立された治療はなく、治療標的は頭痛相および随伴症状である。軽症～中等症では NSAIDs (ibuprofen, naproxen, aspirin) ・アセトアミノフェン±制吐薬 (metoclopramide) が第一選択。中等症～重症ではトリプタン製剤 (sumatriptan, rizatriptan, eletriptan 等) が標準治療。

近年追加された急性期治療薬として、**gepant (小分子 CGRP 受容体拮抗薬)** : ubrogepant, rimegepant, zavegepant (経鼻) と、**ditan (5-HT_{1F} 受容体選択的作動薬)** : lasmiditan がある。gepant は血管収縮作用がないため、冠動脈疾患・脳血管障害既往例でもトリプタン不適応のケースに使用可能な点で臨床的意義が大きい。

■ 7.2 予防療法(prophylactic treatment)

月 4 回以上の発作、急性期薬で管理困難な例、QOL 著しく障害される例では予防療法を考慮する。

- **古典的予防薬**: β 遮断薬 (propranolol, metoprolol)、Ca 拮抗薬 (flunarizine, verapamil)、抗てんかん薬 (topiramate, valproate)、三環系抗うつ薬 (amitriptyline)、Ang II 受容体拮抗薬 (candesartan)。いずれも CSD 閾値を上昇させる作用が動物モデルで実証されている。
- **CGRP 経路阻害薬 (2018 年以降)** : 抗 CGRP モノクローナル抗体 (erenumab: 抗受容体、fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab: 抗リガンド) と経口 CGRP 受容体拮抗薬 (atogepant, rimegepant)。Rasmussen 2024 経路 (CSF→TG→CGRP) の下流を特異的にブロックする。
- **神経調節療法 (non-invasive neuromodulation)** : 単発経頭蓋磁気刺激 (sTMS; Cerena device) は CSD 伝播を直接抑制する作用機序から承認された稀有な物理療法である。経皮的迷走神経刺激 (gammaCore)、遠隔電気神経調節 (Nerivio) も使用可。

■ 7.3 閃輝暗点期に対する特異的試み

前兆期 (aura phase) に介入することで頭痛相への進行を阻止する試みが続いており、経鼻 ketamine (NMDA 受容体拮抗による CSD 抑制)、magnesium sulfate 静注 (NMDA 受容体ブロック)、memantine (NMDA 部分拮抗) が小規模試験で検討されている。Rasmussen 経路の理解は、将来的には『aura 期に CSF 中 CGRP をクリアする』介入 (例: 腰椎穿刺類似の CSF 置換、glymphatic drainage 促進) の可能性すら開く。

8. 予後

閃輝暗点自体は可逆性で、後遺症なく消失することが圧倒的多数である。しかし以下の点で予後に関連する病態が存在する。

- **機能予後:** 発作ごとの QOL 障害 (平均 MIDAS/HIT-6 スコアで中～重度)、抑うつ・不安の併存、就労損失 (日本の試算で年間約 3,600 億円)。
- **命予後:** 前兆あり片頭痛 (MwA) は若年女性で虚血性脳卒中リスクを OR 2.0 程度上昇させる (喫煙+経口避妊薬併用で相乗効果)。心筋梗塞・心血管死の軽度リスク上昇も報告。Migrainous infarction (遷延性 aura と画像上の後頭葉梗塞の合併) は稀だが重篤な合併症。
- **慢性化:** 月 15 日以上頭痛日を有する慢性片頭痛 (chronic migraine) への進行が年率約 3%。急性期薬の過剰使用 (MOH; medication-overuse headache)、不眠、肥満、抑うつがリスク因子。

9. 疾患研究における今後の展望

Rasmussen 2024 以降、片頭痛研究は『脳脊髄液動態を介した中枢-末梢クロストーク』という新たなパラダイムに入った。以下の 5 領域が今後 5～10 年の frontier となろう。

- ① **Glymphatic-meningeal lymphatic interface:** CSF から dural lymphatics を介した脳脊髄液クリアランスの障害が慢性片頭痛の機序か否か。睡眠介入・glymphatic 促進薬 (orexin 拮抗薬、aquaporin-4 修飾薬) が治療標的となる可能性。
- ② **CSF バイオマーカー:** Rasmussen の同定した 12 リガンドのうち CGRP 以外 (例: amylin、adrenomedullin、PACAP、calcitonin、VIP) が新規治療標的となるか。PACAP 抗体 (lu AG09222; 2024 年 Phase 2 成功) は既に臨床開発中。
- ③ **Precision medicine:** GWAS 由来リスクアレルに基づく層別化。FHM 責任遺伝子保因者では特定の予防薬 (例: FHM1 で verapamil) が優先される論理。
- ④ **Neuro-immune crosstalk:** 硬膜肥満細胞・ミクログリア・末梢好中球の役割の解明。CGRP 抗体の有効性の一部はこれら免疫細胞への二次的作用に由来する可能性。先生のアレルギー免疫学のご知見と交差する領域である。
- ⑤ **Hypothalamus-driven prodrome:** CSD 発生の 24～48 時間前から視床下部が活性化している (PET/fMRI) 事実は、『片頭痛発作の真の起点は視床下部にある』ことを示唆する。視床下部-CSD-CSF-TG 軸の包括モデル構築が次の課題。

10. Evidence-Based Medicine Updates(過去 3 年)

EBM #1: CSF → 三叉神経節経路の同定

Rasmussen MK, et al. Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model. *Science*. 2024;385(6704):80-86. doi:10.1126/science.adl0544

Evidence Grade: B (前臨床基礎研究、but paradigm-shifting)

内容: マウス古典的片頭痛モデルにおいて、CSD 後に CSF 中の約 11% のタンパクが変動し、うち CGRP を含む 12 リガンドが三叉神経節の 28 受容体を活性化することを質量分析・イメージング・電気生理学的手法で統合的に証明。三叉神経節近位部は従来考えられていたよりも血液脳関門透過性が高く、CSF 溶質を直接受容する構造であることを解剖学的にも示した。片頭痛の『aura→頭痛』の長年の謎を分子レベルで解決した画期的論文。

EBM #2: CSD は primed 皮質で生理的感覚刺激により誘発される

Hanalioglu S, et al. Cortical spreading depression can be triggered by sensory stimulation in primed wild type mouse brain: a mechanistic insight to migraine aura generation. *J Headache Pain*. 2022;23(1):107. doi:10.1186/s10194-022-01474-0

Evidence Grade: B (in vivo 前臨床研究、臨床 trigger の分子基盤を提供)

内容: 従来 CSD の実験的誘発には高濃度 KCl・機械的刺激などの強力な介入が必要とされていたが、低用量 ouabain (Na/K-ATPase 部分阻害) で皮質を『prime』した野生型マウスでは、閃光刺激 (生理的光視覚入力) やヒゲ刺激 (感覚入力) のみで CSD が誘発されることを初めて証明した。臨床で観察される『光・縞模様・強い匂い・ストレス』という trigger がなぜ効くかの直接的分子基盤となる。

EBM #3: Buildup 仮説とヒト初の臨床電気生理学的 CSD 記録

Moskowitz MA. Rethinking migraine with aura: Why cortical spreading depolarization (depression), not aura, causes headaches. *Cephalalgia*. 2025;45(5):03331024251370629. doi:10.1177/03331024251370629

Evidence Grade: C (Expert review / hypothesis-generating, but by a founder of the field)

内容: CSD の伝播範囲 (eloquent cortex を超えて広範に及ぶか否か) が頭痛発生の決定因子であるとする『Buildup 仮説』を提唱。CSD が有害化学物質を皮質から放出し、それらが組織と CSF に蓄積して閾値を超えたときに pial afferents を活性化して疼痛を生じるとする。ヒトにおける初の臨床電気生理学的 CSD 記録 (Christensen 2025) によって支持される統合モデル。

11. Clinical Pearls

- ① 『頭痛のない前兆』 (**typical aura without headache, ICHD-3: 1.2.1.2**) は片頭痛である — Moskowitz 2025 の Buildup 仮説で科学的に説明可能。約 9% の前兆発作は頭痛を伴わない。閃輝暗点のみで来院した患者を『片頭痛ではない』として帰宅させてはならない。
- ② 伝播速度は『2 mm/分』ではなく『3 mm/分』 — Lashley 1941 および Leão 1944 以来の古典的数値。この点は国家試験的には軽微だが、機序理解の精度に関わる。
- ③ カフェインはアデノシン受容体『拮抗薬』であり『作動薬』ではない — A1・A2A 両受容体の antagonist。急性では血管収縮と鎮痛に寄与するが、慢性多量摂取者では離脱時に CSD 閾値を低下させる。Caffeine-withdrawal headache は臨床的重要性が高い。
- ④ 片頭痛の片側性は CSF flow の同側優位性で説明される — Rasmussen 2024 の発見。右視覚野 CSD は右側 TG へ優先的にシグナルを送達する。これは硬膜血管の片側支配という従来説を補完する新知見。
- ⑤ Retinal migraine と migraine with typical visual aura の決定的鑑別は『単眼か両眼か』 — 患者に『片方の眼を閉じても症状は残っていましたか?』と必ず問診する。単眼性ならば網膜・視神経病変の除外が必須 (amaurosis fugax は内頸動脈狭窄を疑う)。
- ⑥ 50 歳以降の初発前兆は必ず画像精査 — 『late-life migrainous accompaniments』 (Fisher) という古典概念があるが、TIA・RCVS・CADASIL など重篤疾患との鑑別は画像検査なしには困難。MRI+MRA を推奨。
- ⑦ CGRP モノクローナル抗体は CSD そのものは止めないが、CSD→頭痛移行を遮断する — Rasmussen 経路の下流ブロッカーとして機能。したがって閃輝暗点は抑制されないが、後続の頭痛発作は有意に減少。患者への説明ポイント。
- ⑧ Mwa 女性患者では経口避妊薬処方前に喫煙歴・片頭痛サブタイプの評価を — 前兆あり片頭痛+経口避妊薬+喫煙の組み合わせは虚血性脳卒中リスクを約 9 倍に増加させる (WHO MEC: Category 4)。progestin-only contraception を推奨。
- ⑨ 慢性片頭痛患者では DTI-ALPS など glymphatic 機能の評価が将来的な層別化指標となりうる — Nedergaard 研究室の一連の知見 (2012 Sci Transl Med, 2024 Science) は、脳脊髄液動態を片頭痛病態理解の新たな軸として位置づけた。睡眠の質の改善が glymphatic 機能を介して片頭痛予防に働く機序は合理的。
- ⑩ SNS 上の『片頭痛=弱いてんかん』説は過度の単純化 — 両者は皮質興奮性亢進を共有するが、CSD と癲癇発作は電気現象として明確に異なる (CSD は直流電位で数分持続、癲癇発作は交流電位の律動)。ただし両者の併存頻度は一般人口より高く (migralepsy)、また共通の遺伝素因 (SCN1A) を有することは事実である。この『似て非なる』関係の正確な理解が重要。

12. References

- [1] Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*. 1941;46(2):331-339.
- [2] Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7(6):359-390.
- [3] Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-391. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183717
- [4] Kitamura E, Imai N. Molecular and Cellular Neurobiology of Spreading Depolarization/Depression and Migraine: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11163. doi:10.3390/ijms252011163
- [5] Rasmussen MK, Møllgård K, Bork PAR, Weikop P, Esmail T, Drici L, et al. Trigeminal ganglion neurons are directly activated by influx of CSF solutes in a migraine model. *Science*. 2024;385(6704):80-86. doi:10.1126/science.adl0544
- [6] Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022;23(1):34. doi:10.1186/s10194-022-01402-2
- [7] Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(8):4687-4692. doi:10.1073/pnas.071582498
- [8] Christensen RH, Ashina H, Al-Khazali HM, Iljazi A, Schytz HW, Amin FM, et al. Somatosensory migraine auras evoked by bihemispheric cortical spreading depression events in human parietal cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2025;45(4):558-567. doi:10.1177/0271678X241308249
- [9] Carneiro-Nascimento S, Levy D. Cortical spreading depression and meningeal nociception. *Neurobiol Pain*. 2022;11:100091. doi:10.1016/j.ynpai.2022.100091
- [10] Hanalioglu S, Taskiran-Sag A, Karatas H, Donmez-Demir B, Yilmaz-Ozcan S, Eren-Kocak E, et al. Cortical spreading depression can be triggered by sensory stimulation in primed wild type mouse brain: a mechanistic insight to migraine aura generation. *J Headache Pain*. 2022;23(1):107. doi:10.1186/s10194-022-01474-0
- [11] Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-142. doi:10.1038/nm0202-136
- [12] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748
- [13] Russo AF, Iliff JJ. A new path to migraine. *Science*. 2024;385(6704):28-29. doi:10.1126/science.adq3498
- [14] Moskowitz MA. Rethinking migraine with aura: Why cortical spreading depolarization (depression), not aura, causes headaches. *Cephalalgia*. 2025;45(5):03331024251370629. doi:10.1177/03331024251370629
- [15] Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1866-1876. doi:10.1056/NEJMra1915327
- [16] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- [17] Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013;339(6123):1092-1095. doi:10.1126/science.1231897
- [18] Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019;39(3):445-458. doi:10.1177/0333102418821662

— 以上 —