頭痛ガイドライン批判　Web 資料

本文「マスト細胞による炎症と片頭痛用薬剤」の項を詳しく説明します。

1．マスト細胞とは

マスト細胞は、白血球の一種で肥満細胞ともいう。他の白血球と同様、骨髄の多能性幹細胞に由来する。

マスト細胞は、あらゆる傷の修復の出発点

喘息やアナフィラキシーなどアレルギーが強く関係している病気の発症の原因としてよく登場するため、アレルギーだけに関係していると誤解されがちだ。

しかし、物理的な傷でも、感染症で起きた傷であっても、その修復のために、真っ先に活性化されて活動を開始する。

感染によらないストレスでできた傷の修復にも、活躍して、その後の複雑な炎症反応・免疫反応の出発点となる重要な細胞である。

マスト細胞はまずヒスタミンを出して炎症を起こす

マスト細胞の細胞内には、ヒスタミンなど炎症を起こさせる物質を含む顆粒が豊富に存在している。

体に傷ができ、マスト細胞の活性化を抑制しているアドレナリンの作用が低下すると、血管内面の細胞（内皮細胞）からの刺激でマスト細胞が活性化する。

まず放出されるのが、あらかじめ細胞内に貯めている顆粒だ。ヒスタミンを含む顆粒は、秒単位、分単位で放出される。そのため、アナフィラキシーのように強い刺激があると、激烈な反応が起き、呼吸ができなくなったり、血圧が低下して、命に係わる。

しかし、刺激が少ないとか、傷が小さい場合には、放出される顆粒の量も少なく、かゆみだけ、あるいはもう少し多く放出されると蕁麻疹が出ることになる。

さらに傷が少ない場合には、自覚症状がでることなく、傷の修復が進行する。

マスト細胞は、時間差で化学物質を出し炎症を起こし組織損傷を修復する

一方、刺激を受けて活性化したマスト細胞内では、別の炎症誘発物質が新たに作られる。ロイコトリエン D やプロスタグランジンである（薬のチェック 95 号 p53 参照）。これはマスト細胞が刺激されてから 5 分から 30 分程度で出てくる。さらには、TNFα やインターロイキン-4（IL-4）などといったサイトカイン類が時間単位で作られ放出され炎症を進行させる。

ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン、TNFα やインターロイキン-4（IL-4）などをひっくるめて、化学伝達物質（ケミカル・メディエータ）という。

2．病気の防止・発症とマスト細胞の役割

昼間に活動している時には、交感神経＝アドレナリンが活発であり、アドレナリンはα作用で血管を収縮し、組織を虚血に陥れ、β_1 作用で心臓を活発に働かせ、

β_2作用によって、マスト細胞の活性化を抑制している。

１時間に１回程度、休憩をし（特に腹式呼吸をすると）、アドレナリンの働きが抑えられ、副交感神経が優位になり、虚血が解除されて、傷ができにくくなる。

しかし、休憩をとらずに連続して仕事を続けると、組織は強い虚血状態となり、目に見えない傷が体のあちこちにできやすい。

そして夜になり、ストレスから解放されると、虚血していたところに酸素が流れ込み、かえってストレスを血管内皮に与える。これが、虚血-再灌流による酸化ストレスである。

①夜寝ると、
・交感神経が鎮まり、
・副交感神経が活発になる。
すると、
・マスト細胞が活性化され、
・昼間できた傷を修復する。
・昼間できた傷が小さく、
・十分な時間睡眠をとると、
・朝起床時には、
・傷が治っていて、
・傷は持ち越されない。

②しかし、
・昼間に強いストレスが続き、
・休憩を取らず、
・できた傷が大きく、しかも
・睡眠不足が続くと、
・朝になっても
・傷の修復が完了しない。

③それが長期間続くと、
・治らない傷が蓄積し、
・難治性の炎症となり、
・片頭痛、緊張型頭痛
・自己免疫疾患、
・動脈・静脈内の炎症となり
・血栓で血管が詰まったり、
・出血が起こるなど、
・慢性の病気となる

虚血-再灌流性組織損傷

・運動すると⇒虚血、酸素消費⇒活性酸素種発生（**酸化ストレス**）⇒組織損傷
・しかし適度な運動なら、同時に、**抗酸化酵素**などが誘導される。
　⇒次の同程度の運動や不測の酸化ストレスに耐えられる⇒**適度な運動の効用**
・一方、仕事などで**長時間虚血**⇒活性酸素種（酸化ストレス）⇒組織損傷　その上、
⇒**再灌流**で NO（一酸化窒素など）活性酸素種**過剰発生**⇒**組織損傷↑**
⇒**マスト細胞脱顆粒**⇒**炎症**
・**睡眠不足**も重なり、**傷が宵越し**に⇒**蓄積**し、本格的**「病気」**発症
・体の部位により病気・病名が異なるだけで、**原因は同じ**。
・動脈硬化、高血圧、片頭痛、糖尿病、炎症性腸疾患、関節リウマチ、膠原病、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、線維筋痛症、筋委縮性側索硬化症(ALS)などなど。

３．硬膜の炎症とマスト細胞、スマトリプタン

マスト細胞の活性化で炎症を起こす

以上、頭痛やリウマチ、慢性の非感染性の炎症が起こる仕組みを、薬のチェック 56 号「リウマチとくすり」の特集の図を少し改変して、解説しなおした。
ストレスの持続と、活性酸素(種)（酸化ストレス）、再灌流を介して、免疫系細胞では、マスト細胞が大きく関係していることは、次のような主に、動物を用いた様々な事実から、疑いの余地がない。

1）ストレスによって、硬膜や脳の各部位（間脳、小脳、大脳皮質、脳幹）の血管の透過性が高まり、同時にマスト細胞の脱顆粒を生じる[14-16]。
2）ストレスによる硬膜の血管透過性亢進は、マスト細胞を欠損したマウスでは起こらない[16,17]。

スマトリプタンは硬膜マスト細胞だけ抑制

片頭痛の発作に用いられるスマトリプタンなどトリプタン剤は、セロトニン 5-HT $_{1B/1D}$ 作動剤である。これらは、片頭痛には有効だが、緊張型頭痛や群発頭痛には効果がない。
ラットの片方の三叉神経を電気刺激すると、刺激側の硬膜と、頭蓋外（舌、口唇、結膜）の血管の透過性が亢進し、マスト細胞が脱顆粒する。しかし、反対側の硬膜や頭蓋外組織には何も起こらない[18-20]。

以前片頭痛の特効薬であったエルゴタミンもセロトニン5-$HT_{1B/1D}$作動剤である（そのほかにアドレナリンα作用もあって、トリプタン剤よりも血管収縮作用が強い）。

スマトリプタンやエルゴタミンを前もってラットに投与しておくと、電気刺激側の硬膜のマスト細胞の脱顆粒が抑制された。しかし、頭蓋外（舌、口唇、結膜）のマスト細胞の脱顆粒は、全く抑制されなかった[18-20]。

この実験は、群発頭痛の起こり方と、スマトリプタンが、群発頭痛には効果がほとんどないということを、動物で再現したともいうべき優れた実験である。

トリプタン剤は硬膜マスト細胞に作用している

電気刺激で三叉神経の末端から何らかの化学物質が放出されて血管透過性を亢進し、その後、組織修復のために**マスト細胞が活性化し脱顆粒するまでの現象**は、スマトリプタンなど薬剤投与の有無にかかわらず、**頭蓋内外で同様に起こった**と考えられる。

しかし、マスト細胞の**脱顆粒が、頭蓋内では抑制**され、**頭蓋外では抑制されなかった**という現象からは、**硬膜と頭蓋外で、マスト細胞への薬剤の作用に違いがあった**、と考えざるを得ない。

エルゴタミンもスマトリプタンも5-$HT_{1B/1D}$受容体作動剤だから、頭蓋内の硬膜のマスト細胞には5-$HT_{1B/1D}$の受容体、もしくは受容体に代わる何らかの作用点があり、頭蓋外（舌、口唇、結膜）のマスト細胞には同じ受容体（作用点）がないか、あったとしても非常に少ない、ということ以外、この現象を合理的に説明することは困難である。

ニトログリセリンでも同様

狭心症発作の治療に用いられるニトログリセリンは高頻度に頭痛を生じる。これは服用直後に起こる頭痛は別にして（直後には血管拡張が関係しているが）、ニトログリセリンの血中濃度が低下した後、1時間以降も持続する頭痛は、一酸化窒素（NO）に誘発されてマスト細胞が脱顆粒して炎症を起こした結果である[21,22]。

そして、ラットに前もってスマトリプタンを投与しておくと、ニトログリセリンによるマスト細胞の脱顆粒が抑制される[21,22]。

しかも、これは片頭痛の発作に関係しているとされるCGRP（カルシトニン-遺伝子関連ペプチド）を阻害する物質（註）や、痛み刺激に重要な役割を有しているとされる「サブスタンスP」の阻害剤では影響がなかった[21]。そのため、ニトログリセリンによるマスト細胞の脱顆粒をスマトリプタンが抑制する機序は、これらの物質（CGRPやサブスタンスP）とは無関係と考えられている[21]。

また、"compound48/80"という物質は、マスト細胞を活性化して脱顆粒を起こす物質として、実験に用いられているほど、明瞭なマスト細胞活性化物質である。この脱顆粒も、スマトリプタンが抑制する。

註：CGRP阻害剤ガルカネズマブが、2021年4月に片頭痛の発作予防に承認された（本誌No95参照）

さらには、あらかじめ compound 48/80 を長期間用いておくと、マスト細胞の顆粒を完全に消失させておくことができる。このようなマスト細胞をもつ動物に、ニトログリセリンを作用させると頭痛は生じない[22]。

これらから、スマトリプタンが、マスト細胞の脱顆粒を直接抑制していることが強く示唆される。

なお、ラットが頭痛を訴えるかということに、読者は疑問を持つかもしれない。少し説明しておく。例えば、ニトログリセリンや"compound48/80"をラットの足に注射した後に、頭痛がすると、ラットは、注射した部位を舐める行為を続ける。「舐める行為が続いている間は頭痛がある」として、その時間を測定し、スマトリプタンを注射しておくと、舐める時間が短くなるという。

組織が異なればマスト細胞の働きも異なる

マスト細胞上のセロトニン受容体については、モルモットと人の腸管のマスト細胞に 5-HT_{1A}受容体が証明されている[23]。脳内、特に硬膜の細胞にセロトニン受容体を証明したとの報告はまだないが[24]、スマトリプタンが、視床のマスト細胞を増加し、特に脱顆粒したマスト細胞を増加するという、逆の現象も報告されている[25]。

マスト細胞は、骨髄の多能性幹細胞の子孫であり[26]、**前駆細胞のまま末梢血に入り、各組織内に入ってから分化増殖する**とされている[27]。

したがって、組織内に入った後に、その**組織に必要な受容体を発現するマスト細胞に分化する**、ということは想像に難くない。

マスト細胞のβ_2受容体は、体のどの部位のマスト細胞にも発現している。しかし、クロモグリク酸はヒト腸管マスト細胞の脱顆粒は強く抑制するが、肺や扁桃由来のマスト細胞の脱顆粒抑制は弱く、皮膚マスト細胞の脱顆粒は全く抑制しない。そしてこの組織による違いは、受容体の違いによるのではないかと推察されている[27]。

したがって、臓器の違いによって、マスト細胞に発現する受容体に違いがあって当然、ということだろう。

あるいは、受容体に代わってスマトリプタンの作用を受けとめる何らかの作用点がありうるかもしれない。

参考文献

14. Theoharides TC, Spanos C, Pang X et al. Stress-induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin-releasing hormone-mediated effect. Endocrinology. 1995 Dec;136(12):5745- 50. PMID: 7588332

15. Esposito P, Gheorghe D, Kandere K et al. Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. Brain Res. 2001 Jan 5;888(1):117-127. PMID: 11146058

16. Kandere-Grzybowska K, Gheorghe D, Priller J et al Stress-induced dura vascular permeability does not develop in mast cell-deficient and neurokinin-1 receptor knockout mice. Brain Res. 2003 Aug 8;980(2):213-20. PMID: 12867261

17. Theoharides TC Donelan J, Kandere-Grzybowska K et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology. Brain Res Brain Res Rev. 2005;49(1):65-76 PMID:15960987

18. Buzzi MG, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. Br J Pharmacol. 1990 Jan;99(1):202-6. MID: 2158835

19. Buzzi MG, Moskowitz MA, Peroutka SJ et al. Further characterization of the putative 5-HT receptor which mediates blockade of neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. Br J Pharmacol. 1991 Jun;103(2):1421-8. PMID: 1653072

20. Buzzi MG, Dimitriadou V, Theoharides TC et al. 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular

headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. Brain Res. 1992 Jun 26;583(1-2):137-49. PMID: 1324091
21. Pedersen SH et al. Mechanisms of glyceryl trinitrate provoked mast cell degranulation. Cephalalgia. 2015;35(14):1287-97
22.Ferrari LF et al. Mechanisms mediating nitroglycerin-induced delayed-onset hyperalgesia in the rat. Neuroscience. 2016;317: 121-9
23. Wang GD, Wang XY, Zou F et al. Mast cell expression of the serotonin1A receptor in guinea pig and human intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013 May 15;304(10):G855-63. PMID: 23518679
24. Pytliak M, Vargová V, Mechírová V et al. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. Physiol Res. 2011;60(1):15-25. PMID: 20945968
25. Dubayle D, Servière J, Menétrey D Evidence for serotonin influencing the thalamic infiltration of mast cells in rat. Neuroimmunol. 2005 Feb;159(1-2):20-30. PMID: 15652399
26. Kitamura Y, Shimada M, Hatanaka K et al. Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. Nature. 1977 Aug 4;268(5619):442-3. PMID: 331117
27. 岡山吉道、柏倉淳一、羅智靖、ヒトマスト細胞の多様性、アレルギー2012：61(6)：797-797.