

定である。両群間の差異が20%であれば $\beta=0.2$ で、1群100から110例程度は必要と考えられる。

注：

$\alpha$ ；差が無いにもかかわらず、差があるとみなしてしまう確率

$\beta$ ；差があるにもかかわらず、差が無いとみなしてしまう確率

( $\alpha=0.05(5\%)$ ,  $\beta=0.1(10\%)$ と設定することが多い)

1群 120例と設定した根拠：

ポントール単独での有効率の予測が困難だが、デパス併用により有効率が20%高まるとみなした(ポントール単独群で60%と見積もって、デパス併用群で80%の有効率を見込んだ)。

5)また、この症例数をクリアするため関連病院の外来で一部実施することについての問題と解決法の要請があった。

これに関しては、各委員が責任をもったうえで各病院の倫理委員会あるいは治験審査委員会の規定、あるいはそれに準じたものをクリアすればよいとの見解を得た。

## 2. 対象

これに関しては問題は提起されなかった。

## 3. 倫理面への配慮

### 1)被検者の研究参加への同意

獨協医科大学にて作成の試験参加同意書を作成し、配布したが、同意説明文書の不備につき一部施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会から指摘された。これに対し北里大学による改訂案が提示され一部に配布された(表3)。以下にその骨子を示す。

目的

参加いただく患者様の数

この研究の内容

- 1) あなたの病名と病状
- 2) 治療の内容
  - ① 使用する薬剤
  - ② 試験薬の服用方法
- 3) 予想される副作用
- 4) 併用禁止薬
- 5) 他の治療法について
- 6) 費用負担
- 7) 同意拒否と同意撤回
- 8) プライバシーの保護
- 9) 質問の自由  
あなたがこの臨床試験に参加するにあたり、どの時期においても不明な点や不安なことがあれば遠慮せずに担当の医師に御相談ください。
- 10) この臨床研究を担当する医師

2)副作用の際の補償の考慮が必要となることが昨年度指摘されていた。

これに対し副作用の際の補償に関しては、市販後調査であり、発売元の責任において副作用が出現した場合の補償があることが確認された。ただし、メフェナム酸には胃腸障害、エチゾラムには眠気、筋弛緩作用など稀ではあるが認められるので注意して研究を行うため患者様への説明文書にそれを明記することとした。

## 4. 参加施設

13施設で行われる予定であったが、研究参加施設を管理面の問題から6施設に減らした(北里大学内科、埼玉医大神経内科、慶応大学神経内科、鳥取大学脳神経内科、東京女子医大第二病院第二神経内科、獨協医科大学神経内科)。

以上指摘の点をすべて修正し、6予定施設中5施設での治験開始に至った。

## D. 考察

冒頭にも述べたとおり緊張型頭痛は頻度の高い疾患であるにもかかわらず、

EBMに基づいた治療は少なく経験的に治療されているのが実状である。とくに薬物療法のエビデンスは消炎鎮痛薬と抗うつ薬を除き少なく、抗不安薬の有効性についてのエビデンスは欧米でalprazolamの有用性が報告されているのみである。わが国では、数少ない健康保険適応薬として抗不安薬のエチゾラムが認可され汎用されている。しかしこれに対するエビデンスは非常に限られたものである。

一方、2003年改訂のIHS診断基準には緊張型頭痛が以前に使用されていた用語として、精神筋原性頭痛(psychomyogenic headache)、ストレス頭痛(stress headache)および心因性頭痛(psychogenic headache)があげられている。抗不安薬は筋弛緩作用以外に精神安定作用を有することを考えると緊張型頭痛に有効である可能性が高いことは誰もが推測、あるいは経験していることである。

本研究ではこのエチゾラムの緊張型頭痛に対する効果を客観的に証明することを目的としたが、初年度では、1) 関連病院の外来で一部実施することについての問題と解決法の要請。2) 他施設薬剤部で作成した薬剤は、院内調剤となるので、他の施設で使用するのは薬事法違反にあたる可能性の指摘。3) 症例数設定の統計学的根拠の提示。4) 対象年齢設定変更の問題。5) 以上の問題にともなう治験計画書の変更。これらの問題点の解決を行い、治験開始に至った。医師主導型の治験は必要性が叫ばれているにもかかわらず、種々の困難があることが判明した。今後目標症例数確保の努力が必要である。

## E. 結論

緊張型頭痛に対する消炎鎮痛薬への重畳効果に関するRCT研究において、昨年度来の問題点の解決を行い、治験開始に至った。来年度は目標症例数確保の努力が必要である。

## F. 健康危険情報

メフェナム酸には胃腸障害、エチゾラムには眠気、筋弛緩作用など稀ではあるが認められるので注意して研究を行う。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 平田幸一：トリプタンの妊婦における使用. 医学のあゆみ 204: 479-482, 2003
- 2) 平田幸一：緊張型頭痛. Modern Physician 23: 424-425, 2003
- 3) 平田幸一：トリプタン最前線. 妊婦とトリプタン. 日本頭痛学会誌 30: 158-160, 2003
- 4) 平田幸一, 椎葉千恵：EBMに基づいた治療の実際 緊張型頭痛. Medical Practice 20: 1035-1039, 2003
- 5) 平田幸一, 山本紫布：慢性頭痛とその対策. 産婦人科治療 87: 293-300, 2003
- 6) 平田幸一：慢性連日性頭痛の診断のコツ. 頭痛診療のコツと落とし穴, 中山書店, pp60-61, 2003
- 7) 平田幸一：罹患率が最も高く、背景も多様な緊張型頭痛の治療. 頭痛診療のコツと落とし穴, 中山書店, pp140-141, 2003
- 8) 平田幸一：片頭痛の診断・治療. よくわかる頭痛・めまい・しびれのすべてー鑑別診断から治療までー, 永井書店, pp33-45, 2003
- 9) 竹川英宏 平田幸一：一般診療のための抗不安薬の選び方と使い方. 各診療科での抗不安薬治療の実際 Modern Physician 2004 印刷中

### 2. 学会発表

- 1) 平田幸一：第一線における頭痛の診断と最新治療. 第11回城南クリニカルニューロサイエンス(C.N.S.)研究会, 東京, 2003.2.19
- 2) 平田幸一：よくみられる頭痛”緊張型頭痛”と医師・患者様泣かせの頭痛”慢性連日性頭痛”について. 頭痛に関する市民公開講座『頭痛をあきらめない』, 宇都宮, 2003.9.27

- 3) 平田幸一（座長）：シンポジウム「トリプタン系薬剤の比較とその分析」.  
第 31 回日本頭痛学会，宇部，  
2003.11.14-15

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
メフェナム酸+エチゾラム合剤登録予定
3. その他  
なし

## 表1 研究参加の施設に対するご案内

エチゾラム (etizolam) の緊張型頭痛に対する効果：消炎鎮痛薬への重畳効果に関する RCT 研究ご参加の先生方へ

この度は本研究にご参加、誠にありがとうございます。以下に簡単にこの計画をご説明させていただきます。

### 対象患者様

IHS の診断基準を満たす 20 歳から 80 歳までの緊張型頭痛の患者様で研究に対する同意書の得られた方。

### お薬の服用方法

RCT 用薬剤は各々 10 包ずつ、40 人分を番号をつけ梱包したものを各施設に配布いたしております。獨協医科大学薬剤部にて作成したものですので、獨協医科大学病院の袋にはいっております。もし差し支えあれば番号をおまちがえないように各施設の袋にお詰め替えくださってご使用ください。薬剤はポンタール<sup>®</sup>散(50%) 0.5g+賦形剤 0.5g とポンタール<sup>®</sup>散(50%) 0.5g+デパス<sup>®</sup>散(0.1%) 0.5g があらかじめランダムに投薬順序が決定されており、各施設にて番号順に配布されています。キイコードは獨協医科大学薬剤部に保管されており、試験終了後開封されます。

患者様にはお薬の服用前と、頓服で一日 3 包まで服用していただき、10 包全部服用後か、症状が消失し服用がなくなった時点で頭痛の評価をしていただきます。

### 頭痛評価表について

頭痛評価表を評価に用います。投薬時に患者様に簡単なご説明とともにお渡しください。

頭痛の評価には最初の計画とは異なり評価表にあるように、NRS および Face Scale の 2 つの客観的スケールと頭部筋群の状態を問うための肩こりの程度を NRS で判断する 3 の質問で構成してあります。VAS でなく NRS にしたのは後の解析で数値化できないといけないと考え使用してありますが、VAS と大きな差はないのではないかと考えております。

### 他の治療法の制限について

市販薬を含め、試験期間中は他のお薬の使用を禁止していただきます。原則として体操、水泳などもしていただかないということになりますが、実際には不可能と思っておりますので、注意だけで結構です。

### 保険請求について

お薬の代金は必要ありませんので、その旨患者様にもご連絡ください。

試験手順のまとめ

緊張型頭痛診断



承諾書取得



番号順にお薬と評価表をお渡しする



再診：評価表の回収

本研究の最大の障害は2度目に患者様が来院されるかどうかです。承諾書を無理にとらせなくてはならないような方はエントリーしない方がよいかも知れません。

どうぞよろしくお願い申し上げます。

獨協医科大学  
神経内科  
平田幸一

## 表2 患者様へのお願い

### お薬と評価について

薬剤はお一人10包お渡しします。

お薬の服用前と、頓服で一日3包まで服用していただき、10包全部服用後か、症状が消失し服用が必要なくなった時点で頭痛の評価をしていただきます。評価表にそってご記入ください。

### 他の治療法の制限について

市販薬を含め、このお薬を服薬していただく期間中は他のお薬の使用を禁止していただきます。また、原則として体操、水泳などもしていただかないということになります

お薬を飲まれる前の頭痛評価表

お薬を飲まれた後の頭痛評価表

お薬は何袋飲まれましたか？： 包

副作用がなにかあればマルをつけてください

胃腸障害

眠気

だるさ

その他

表3 改訂同意説明文書（北里大学版）

「エチゾラム (etizolam) の緊張型頭痛に対する効果」

消炎鎮痛薬（メフェナム酸）単独とメフェナム酸とエチゾラムとを併用した場合の効果の比較

はじめに

緊張型頭痛は現代社会においては頻度が高い疾患のうちのひとつです。緊張型頭痛には鎮痛剤が明らかに有効であるといわれておりますが、さらに頓用薬として、筋弛緩作用を合わせ持つ抗不安薬（エチゾラムなど）を鎮痛剤と併用するとよいとされております。しかしながら、臨床的な経験に基づいた治療であるにもかかわらず、その効果に関しては明らかな評価が今までなされておらず、施設・病院間において治療方法にばらつきがでていのが実情です。この試験ではエチゾラムの併用における効果を証明することにより、少しでも多くの患者さんの疼痛を緩和させることに役立てるために計画されました。

今回使用する薬剤は、鎮痛薬はメフェナム酸（ポンタール散）、抗不安薬はエチゾラム（デパス散）であり、メフェナム酸は頭痛の治療薬として、エチゾラムは緊張型頭痛の治療薬として健康保険の適用があり、いずれの薬剤も実際に緊張型頭痛の治療に使われている薬剤です。

目的

本研究の目的は緊張型頭痛にて日常生活においてお困りになられている患者様に鎮痛薬（メフェナム酸：商品名ポンタール散）単独と鎮痛薬（ポンタール散）に抗不安薬（エチゾラム：商品名デパス散）を加えた散剤のいずれかを使っていただいて、その効果（緊張型頭痛がよくなるかどうか）を比べてみることです。

参加いただく患者様の数

全国をあわせて240人の患者様に参加していただく予定です。

この研究の内容

1) あなたの病名と病状

症状および経過より、あなたの病名は緊張型頭痛がもっとも疑われます。

緊張型頭痛は反復発作性（月に15日未満）と慢性（月に15日以上、6ヶ月以上）に分類されています。頭痛は通常30分から7日程度続き、圧迫されるような、あるいは締めつけられるような非拍動性の頭痛であり、頭重感と表現されることもあります。多くは頭の両側や後頭部に痛みが起こります。頭痛の程度は軽度～中等度で、頭痛のために日常生活に支障が出ることはあっても寝込んでしまうようなことは稀だといわれています。

緊張型頭痛の原因としては、ストレス、不安、うつ、筋性ストレス（肩こりや眼精疲労など）、頭痛に対する薬剤乱用などがあげられます。

基本的には緊張型頭痛が原因で重篤な病気を引き起こすようなことはない疾患ですが、治療に抵抗性の場合には継続的に日常生活が障害されることがあります。

2) 治療の内容

①使用する薬剤

この研究では頭痛薬として汎用されているメフェナム酸250mg単独（単独群）とメフェナム酸250mgにエチゾラム0.5mgを加えたもの（併用群）を使います。

患者さんにはどちらかの薬剤を頭痛時頓服で使用していただき14日以内に外来にて頭痛の程度や薬剤の効果、副作用などをご報告していただきます。あなたがどちらの群の薬剤を服用するかは、あなたや担当の医師が決めるものではありません。2つの群の治療薬を使う患者様が1対1になるように、誰の意思にもよらず確立にしたがって割りふる「ランダムに決める方法」で決めることになります。このような方法でグループ分けをすると試験薬の効果を公平に比べることができると考えられています。また、試験薬の効果を正確に評価するために、2種類の試験薬のうちどれを服用するか、あなたにも担当の医師にもわかりません。

## ②試験薬の服用方法

緊張型頭痛が起こったときに頓用でまず1包服用していただきます。試験薬は全部で10包お渡ししますので頭痛の改善が得られない場合には追加で服用していただいても結構ですが、1日の服用量は3包までとしてください。試験薬を服用していただく方には「あなたの頭痛の評価表」をお渡しします。試験薬の効果をきちんと調べるために、緊張型頭痛が起こった日時、試験薬を服用した日時、頭痛の経過などを記入していただきます。

試験薬を10包全部服用後、または10包服用前でも頭痛が改善し試験薬の服用が必要なくなれば、2週間（14日）以内に来院してください。そのとき「あなたの頭痛の評価表」を回収しますので持ってきてください。

## 3) 予想される副作用

投薬に対する副作用の出現が生じる可能性があります。メフェナム酸には胃腸障害、エチゾラムには眠気・筋弛緩作用などが稀ではあるが認められることもあります。これらは一般的な診療でも認められる副作用ですが、もし副作用による不利益が著明に出現するときには投薬を速やかに中止し対処いたします。これらの治療は保険診療により行わせていただきます。

## 4) 併用禁止薬

この試験に御参加いただいている期間中は、試験薬の効果をきちんと調べるために市販薬を含め他の鎮痛薬、抗不安薬、抗うつ薬などは使用できません。

## 5) 他の治療法について

メフェナム酸、エチゾラムとも緊張型頭痛の治療薬ですが、もしあなたが他の薬剤による治療を御希望なさる場合は、メフェナム酸以外の鎮痛薬やエチゾラム以外の抗不安薬などのあなたの病気の症状に応じた治療を行います。

## 6) 費用負担

本研究の評価のために使われる薬剤はこの研究に関わる機関より提供されますので、患者様の負担にはなりません。尚、検査や治療費については保険診療となりますので御了承ください。

## 7) 同意拒否と同意撤回

この臨床試験に参加するかどうかはあなたの自由でかまいません。同意されない場合も今後の診療上不利益を受けることはありません。もし、この臨床試験に参加した後に同意を撤回する場合も同様であり、いつでも同意を撤回することが可能です。



8) プライバシーの保護

本研究に参加された場合、患者さんのデータは厳重に管理されます。診療録に記録されたデータは関係者に閲覧され正しくデータが記載されているか調査する可能性があります。この同意書に署名されることは、この閲覧に関しては認めていただいたこととなります。また、この試験によって得られたデータや結果は、医学雑誌や学会などで発表され、今後の治療に役立たせることとなりますが、その際にあなたのプライバシーは守られ、氏名や個人情報が外部に漏れることはありません。

9) 質問の自由

あなたがこの臨床試験に参加するにあたり、どの時期においても不明な点や不安なことがあれば遠慮せずに担当の医師に御相談ください。

10) この臨床研究を担当する医師

連絡先 担当医師名： \_\_\_\_\_

緊急連絡先：北里大学病院神経内科

〒228-8555 相模原市北里 1-15-1

TEL (042)778-8111 (代) FAX(042)778-6400

## 漢方の役割

花輪壽彦・若杉安希乃・小田口浩 北里研究所東洋医学総合究研所  
北里大学大学院医療系研究科・東洋医学  
五野由佳理・坂井文彦 北里大学医学部内科（神経内科）

### 【要旨】

漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用か検討した。慢性頭痛で北里大学病院・北里研究所病院に通院しており予防薬の代わりに漢方薬を希望する患者 23 例に対し、2 種類の漢方薬を投与した。漢方薬は「証」に従って投与されるが、今回は陰と陽の分類に随い、陰証にはツムラ呉茱萸湯エキス 7.5G 分 3 (18 例)、陽証にはツムラ五苓散エキス 7.5G 分 3 (5 例) を 1 ヶ月間投与した。漢方薬の効果は自覚症状の改善度・頭痛日記・筋硬度計・電子瞳孔計 (Iriscoorder<sup>®</sup>) を用いて、著効・有効・無効・有害の四段階で評価した。結果は著効 4 例(うち呉茱萸湯群 3、五苓散群 1)、有効 13 例(呉茱萸湯群 10、五苓散群 3)、無効 5 例(呉茱萸湯群 5)、有害 1 例(五苓散群 1)であり、有効率(有効以上)は 74%であった。漢方薬は予防薬として有用と思われ、現代医薬品で十分な効果が得られない場合や副作用などがある場合積極的に試みる価値がある。今後は漢方の特徴を生かしたランダム化比較試験をデザインし、症例数を増やして研究を進める予定である。

### 【緒言】

慢性頭痛はそれ自身生命に対する危険を有するものではないが、頭痛の程度に応じて患者の日常生活を制限し、いわゆる Quality of Life (QOL) に大きく影響する。日本での大規模疫学調査によると、15 歳以上の片頭痛有病率は 8.4% で、そのうち約 74% が日常生活にかなり支障をきたしている<sup>1)</sup>。

他方、頭痛に対する治療のために定期的に医療機関を受診している患者は全体の 2.7% に過ぎない。これは、慢性頭痛が生命に直接危険を及ぼすものでないこと、それゆえ患者側に現状に対するあきらめ感があること、薬局等で市販されている非ステロイド系鎮痛剤である程度効果が認められること等が影響していると考えられる。

しかし頭痛により日常生活が制限され、就労にも影響が及ぶようになると、患者自身の QOL はもちろんのこと、患者の数が多い点を考えると国家経済の点でも大きな損失が存するであろうと推定される。したがって慢性頭痛患者に適切な医療を提供し、その QOL を高めることが、社会的ニーズとしても医療側に求められているといえよう。

2000 年 4 月に我が国でトリプタン系薬剤が片頭痛の発作時治療薬として登場したことにより、慢性頭痛、特に片頭痛の治療は大きな変化を遂げた。有用性の高いトリプタン系薬剤については新聞や雑誌等でも大きく取り上げられ、患者の慢性頭痛に対する認識も以前に比較して深まり、医療機関受診率も今後向上していくと考えられる。

一方、片頭痛予防薬に関しても塩酸ロメリジンが 1999 年に承認されたが、発作時治療薬におけるトリプタン系薬剤ほどのインパクトはない。また、他に頭痛予防薬として使用されているプロプラノロール、トリプタノール、ワソランといった薬剤についても、有効率は 50~70% と報告されている<sup>2)</sup> が副作用が比較的多い点で問題がある。

漢方薬については、従来から多種の薬剤が頭痛の予防薬として用いられてきた。漢方薬は個々の患者の現在の体調や体質(証)に応じて処方し、頭痛だけに的を絞るわけではない。したがって西洋薬のように作用機序が明確でなく、ほとんど解明されていないといって過言でない。しかし患者の個別の事情に木目細やかな対応が可能であり、副作用も起こりにくく、

冷え症や月経痛といった随伴症状も同時に軽快させることができるというメリットがある。有効性についても漢方臨床の現場でははっきりと認められる印象がある。

今回漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用かを二種類の方剤を用いて検討したので報告する。

### 【対象】

北里大学病院・北里研究所病院の頭痛外来に通院しており頭痛予防薬の代わりに漢方薬を希望する患者23例を対象とした(男/女=2/21、年齢=24-77 平均 47.8 歳)。頭痛の型は片頭痛 13 例、緊張型頭痛 2 例、混合型頭痛 8 例であった。患者には研究の内容を説明し、事前に書面による同意を得た。

### 【方法】

対象者が頭痛予防薬を服用していた場合は中止してもらい、1ヶ月間のウォッシュアウト期間を設けた。

方剤投与前に表 1 を内容とするアンケート聴取、漢方診察(顔色や舌等を観察する望診<sup>ぼうしん</sup>、患者から発する音やにおいを感知する聞診<sup>ぶんしん</sup>、症状や経過を患者から聞く問診<sup>もんしん</sup>、脈や腹等を触って感知する切診<sup>せつしん</sup>)を行った。また、頭痛に伴う肩こりを客観的に評価する目的で筋硬度計を用いた僧帽筋硬度の測定を行った<sup>3)</sup>。さらに北里研究所病院の患者に対しては、電子瞳孔計(Binocular Infrared Video Pupillography)を用いた測定を行った<sup>4)</sup>。電子瞳孔計は瞳孔の対光反応を詳細に分析することにより自律神経バランスを評価する装置である。

今回は頭痛に使用する代表的方剤である呉茱萸湯と五苓散を用いた。それぞれの構成を表 2 に示す。手足が冷え、片側項筋・後頭部からこめかみにかけて嘔気を伴う頭痛がある者に対しては呉茱萸湯を、口渇感やのぼせ感を伴い、暑がり尿量が少ない傾向があり、頭全体の痛みがある者に対しては五苓散を投与した。上記判断に際しては他の漢方診察所見

も考慮した。

表 1

|        |      |
|--------|------|
| ①頭痛改善度 | 著明改善 |
|        | 改善   |
|        | やや改善 |
|        | 不変   |
|        | 悪化   |
| ②生理痛   | 改善   |
|        | 不変   |
|        | 悪化   |
| ③手足の冷え | 改善   |
|        | 不変   |
|        | 悪化   |

表 2

|      |                            |                                      |
|------|----------------------------|--------------------------------------|
| 呉茱萸湯 | 大棗<br>人參<br>呉茱萸<br>生姜      | 4.0g<br>2.0g<br>3.0g<br>1.5g         |
| 五苓散  | 沢瀉<br>猪苓<br>桂皮<br>蒼朮<br>茯苓 | 4.0g<br>3.0g<br>1.5g<br>3.0g<br>3.0g |

上記二方剤以外の証と考えられる患者についても単純化するためにいずれか近いほうを投与した。

患者を呉茱萸湯群、五苓散群に振り分け、4週間の服用を指示した。いずれも株式会社ツムラのエキス製剤で一日量は7.5gとし、原則として一日3回食前服用とした。

4週間後に再度アンケート聴取、漢方診察を行い、筋硬度計、北里研究所病院の患者については電子瞳孔計を用いた測定も行った。なお原則として全期間を通じて頭痛日記の記入を指示し、トライアル終了時に提出してもらった。

評価項目は頭痛日記におけるアンケートにおける患者の自覚所見、1ヶ月間の頭痛回数、鎮痛薬の使用回数、僧帽筋硬度、電子瞳孔計による自律神経バランスとした。自覚所見は頭痛程度の改善度、冷えの改善度、月経痛の改善度を評価対

象とした。また付随的に脈診や腹診等の漢方診察所見も適宜評価した。

頭痛回数、鎮痛薬使用回数、筋硬度については対応のある t 検定を利用して投与前後の有意差の有無を検討した。危険率は 5% に設定した。

### 【結果】

23 例のうち 18 例が呉茱萸湯群に、5 例が五苓散群に振り分けられた。漢方医学的見地からは釣藤散や桂枝茯苓丸等、他の方剤の証と考えられる患者も数例あったが上記 2 群のいずれかに振り分けた。

自覚的な頭痛の程度の改善度は表 3 の通りであった。後述するように、今回他のパラメータについては投与前後で差を認めなかったため、自覚的改善度で有効性を判断した。すなわち、著明改善例を著効、改善とやや改善例を有効、不変例を無効、悪化もしくは副作用発現例を有害と判断した。その結果、著効 4 例(呉茱萸湯群 3、五苓散群 1)、有効 13 例(呉茱萸湯群 10 例、五苓散群 3 例)、無効 5 例(呉茱萸湯群 5 例)、有害 1 例(五苓散群 1 例)であった。著効と有効を合わせた有効率は全体で 74% で、このうち呉茱萸群等の有効率は 72%、五苓散群の有効率は 80% であった。なお有害の 1 例は、それまで 2 日に 1 回の頻度で生じていた頭痛が服薬当初の一週間全く消失したが、その後再び出現し、かえって痛みを強く感じるようになったという興味深い症例であった。著効例と有効例をレスポナー、無効例と有害例をノンレスポナーとし、以下検討する。

レスポナーの頭痛回数の変遷を図 1 に示す。投与前 1 ヶ月間の頭痛回数は平均 15.1 回であったが投与後 1 ヶ月間は平均 7.7 回と、有意に減少した( $p=0.005$ )。なおノンレスポナーについては投与前後とも 7.4 回で変化を認めなかった。鎮痛剤使用回数はレスポナーが 11.3 回から 5.0 回へ( $p=0.04$ )、ノンレスポナーが 4.8 回から 4.5 回へ( $p=0.4$ )と、こちらもレスポナーでのみ有意に減少した。

図 1

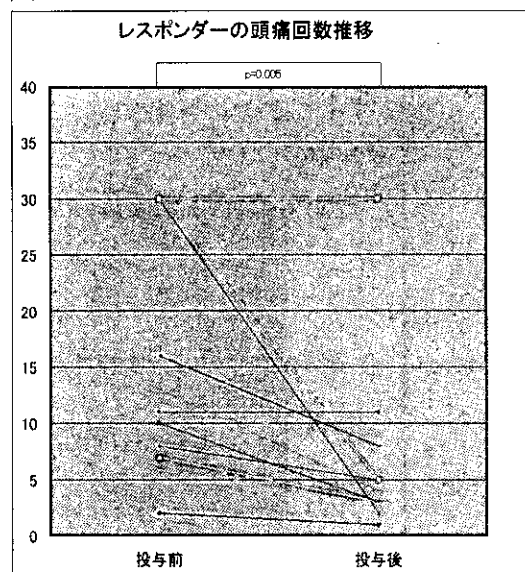


表 3

|      |                         |
|------|-------------------------|
| 著明改善 | 4 例(呉茱萸湯群 3、五苓散群 1)     |
| 改善   | 5 例(呉茱萸湯群 5 例)          |
| やや改善 | 8 例(呉茱萸湯群 5 例、五苓散群 3 例) |
| 不変   | 5 例(呉茱萸湯群 5 例)          |
| 悪化   | 1 例(五苓散群 1 例)           |

筋硬度計で測定したレスポナーの僧帽筋硬度の変化を図 2 に示す。投与前の筋硬度は 70 から 206(kPa/cm)と大きな個体差があり、投与前後で一定の傾向を示さなかった(平均 127 から 129 へ、 $p=0.68$ )。ノンレスポナーについても同様であった(平均 133 から 134 へ、 $p=0.93$ )。

電子瞳孔計で自律神経バランスの評価を行ったが前後で特異的な変化を示さなかった。

自覚的な冷えと月経痛の変化について表 4 に示す。もともと冷えのない者も含めた冷えの改善率は 21% であった。月経痛の改善率は 20% であった。

その他の所見では、他覚的な冷えが改善した症例や、局所の微小循環障害を漢方医学的に表現した<sup>おけつ</sup>瘀血の改善を腹診上

図 2

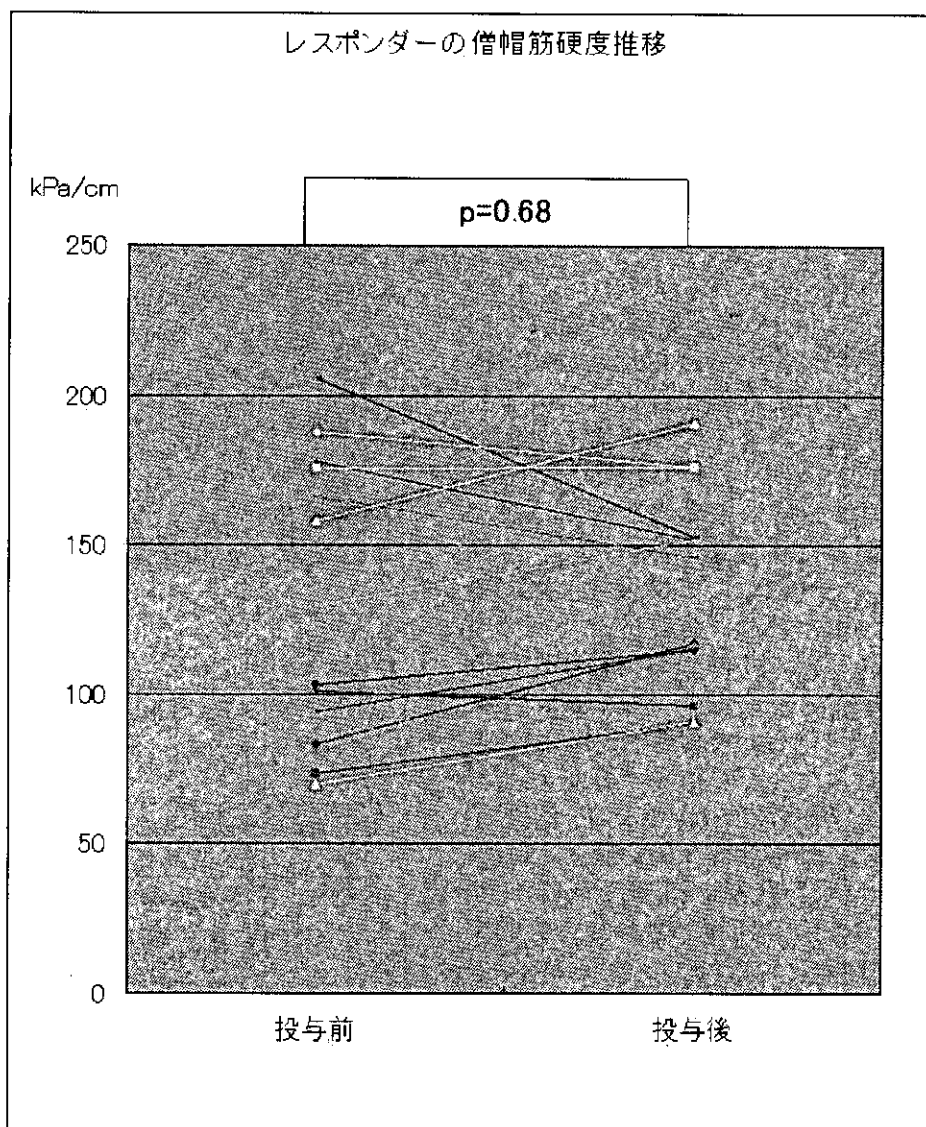


表 4

|        | 改善 | 不変 | 悪化 |
|--------|----|----|----|
| 自覚的な冷え | 5  | 17 | 1  |
| 月経痛※   | 2  | 10 | 0  |

※ 月経のない11例は除外

認めた症例がそれぞれ複数存在した。なお全体を通じて発疹や浮腫等、漢方薬の副作用を呈したと考えられる症例は存在しなかった。

**【考察】**

慢性頭痛は長い間、「頭痛もち」という言葉に代表されるように、一般社会にお

いて疾病という概念で捉えられることは少なく、我が国では「持病」という特殊な概念で捉えられてきた。しかし医療の目的が、生命を救うことからQOLを改善することへ拡大されるにつれ、慢性頭痛も医療の対象と考えられるようになり、特に片頭痛については、その発症機序の解明や治療法を巡って様々な研究がなされてきた。特にトリプタン系薬剤というきわめて革命的な薬剤の登場後は、一般社会も慢性頭痛を疾病と考えるようになり、その評価も正当になりつつあると考えられる。このような事情から今後は慢性頭痛を訴えて医療機関を受診する患者が増加することが予想される。そこで医療を提供する側には慢性頭痛を正しく認識し、客観的に有用性の高い治療法を施す必要

性がますます強まると考えられる。

前述のように片頭痛の発作時治療薬についてはトリプタン系薬剤が大変有用な薬剤であることは論を待たず、多くの患者を救済していると考えられる。他方予防薬に関しては従来からプロプラノロールやトリプタノール、ワソランといった薬剤が使用されてきたが副作用の点で問題が多い。また近年発売された塩酸ロメリジンについても有効率は55%と決して高いとはいえず、カルシウム拮抗薬に特有の副作用も存在する。

漢方薬は従来から頭痛に対応してきた。保険収載のエキス製剤のうち、頭痛が適応になっているものだけでも9種類の方剤があるし、適応外でも例えば桃核承気湯とうかくじょうきとうや柴胡加竜骨牡蛎湯さいこかりゅうこつぼれいとう、抑肝散よくかんさんなどは頭痛に日常的に使用される。またエキス製剤に限らなければ、頭痛に用いられる方剤は、30-40種類は挙げられよう。このように多種多様の方剤が頭痛に使用されるのが漢方治療の特徴である。すなわち頭痛だけに着目するのではなく、他の心身の状態、例えば精神状態、冷えの有無、便通の状態、脈や舌の所見、腹部の所見等を総合的に勘案して個々の患者の現在の体調や体質(すなわち証)を決定し、その証に従った治療を行うのである。この利点は、個々の患者ごとに対応する副作用が少ないこと、他の随伴症状も緩和されること、患者の症状の時間的変化にも対応でき、きめ細かい治療が可能であること等である。他方、漢方医学は経験に基づく医学であり、その作用機序の解明はほとんどなされてこなかった。また、臨床的なエビデンスも不十分なため客観的な有効性についても疑問視する声がある。今回の研究は最終報告に向けての試走試験として漢方薬の有用性の有無を評価するものである。

漢方医学では証を病気の性質に従って大きく陰と陽の2つに分けることができる。陰証とは平素の体質傾向としては新陳代謝の低下を認め、病期には寒(冷え)の症状を主とする。陽証はこの逆で、新陳代謝の亢進と熱(のぼせや熱感)の症状

を主とする。今回は陰証の代表として呉茱萸湯を、陽証の代表として五苓散を選択し、研究の単純化を図った。

今回の研究では呉茱萸湯群18例、五苓散群5例と前者に偏った。われわれの施設の頭痛外来には長い間重度の頭痛に苦しみ、ほかの医療施設を転々とした難治性頭痛患者が多い。このため身体が疲弊し、新陳代謝が低下し、陰証を示す者が多かったと考えられる。

漢方薬は2種類とも70%以上の高い有効率を示した。今回はランダム化した試験ではないため単純な比較は出来ないが、西洋薬の有効率が50-70%と報告されている<sup>2)</sup>ことを考えると、それに比肩しうるものと評価されよう。しかも今回は、単純化するために患者を半ば強引にいずれかの方剤に振り分けた。証に合わせた投与を徹底するとより高い有効率を得られることが予想される。頭痛の悪化という有害事例が1例発生したが、投与中止によりすぐに回復した。証にあわせた治療を行えばこのような事例は発生しないと考えている。

頭痛の程度が改善したレスポonderにおいては頭痛回数が約半減した。漢方薬は頭痛の程度と頻度の両者を有意に減少させる有用性の高い手段であることが判明した。逆に程度が改善しないノンレスポonderについては頻度の改善も認められなかった。鎮痛剤使用回数についても同様であった。

筋硬度計による僧帽筋硬度は投与前に大きな個体差を有していた。今回は頭痛の型が片頭痛に偏っていたため、筋硬度と型の相関関係は評価不可能であった。また筋硬度は投与前後で一定の傾向を示さなかった。これはレスポonderでもノンレスポonderでも同様であった。この点もやはり、筋硬度が頭痛に影響を及ぼす筋緊張型頭痛症例がほとんどなかったことが影響しているものと考えられる。

電子瞳孔計による自律神経バランスの評価でも投与前後で一定の変化は見出せなかった。我々は、漢方薬の一部が自律神経バランスの改善を図ることにより、その効果を発現すると考えている<sup>4)</sup>。他方、

副交感神経を刺激すると片頭痛が改善するという報告がある<sup>5)</sup>ため、片頭痛に対する効果も自律神経バランスの改善を介するものではないかと考えたが、今回の結果では否定的であった。

頭痛に付随する症状は多彩であるが、今回は特に冷えと月経痛を取り上げ、評価した。いずれも約2割の改善を認めた。頭痛は改善しないが冷えだけは改善したという例もあった。前述したような漢方薬の特性から、長期の服用で随伴症状の更なる改善が見込めると考えられる。また、他覚的な診察所見でも冷えや瘀血の改善を認めており、これらが頭痛の改善に関連していると考えられる。

このように漢方治療は、強いて二つに分類しただけでも慢性頭痛に対して効果が高く、有用であることが示唆された。漢方本来の証に従った治療を行えばその有用性はさらに高まると考えられる。ただし、現代医学に求められるエビデンスを集積するための臨床研究という見地から考えると、伝統的な漢方医学的手法は修正されざるを得ない。なぜならば漢方医学は患者の個体差を診断に結び付けるところに特徴があるが、そのままではさまざまな個体差を持つ母集団をまるごと評価する現代医学的手法になじまないからである。それならば、似たような個体差を持つ患者を集めて母集団とし、その中でランダム化比較試験を行えばどうかという考えもあるが、そのようなものが果たしてエビデンスとして評価を受けうるものか、今後議論が必要である。いずれにしてもエビデンスに基づくことが、個々の患者にきめ細かく対応するという漢方医学の特徴を、決して後退させるものであってはならないので、その両立を図る臨床研究のデザインを確立する必要がある。

目下のところ、慢性頭痛に関する漢方薬のエビデンスは極めて少ない<sup>6)</sup>。われわれは最終報告に向けて、漢方治療の特徴を生かしたランダム化比較試験を計画中である。

## 【まとめ】

今回われわれは2種類の漢方薬を用いて慢性頭痛の予防薬として漢方薬が有用かを検討した。その結果、漢方薬は2種類とも有効率の点で西洋薬に劣らず、頭痛予防薬として有用であることが示唆された。漢方薬は西洋薬が効果不十分の場合や、副作用のため西洋薬を使用できない場合等に積極的に試みられる価値があると考えられる。

## 文献

- 1) 坂井文彦：頭痛の疫学と医療経済学。神経研究の進歩 46(3):343-349, 2000
- 2) 寺本純：片頭痛の治療手引き。診断と治療社,東京,1997
- 3) Sakai F et al: Pericranial muscle hardness in tension-type headache. A non-invasive measurement method and its clinical application. Brain 118: 523-531, 1995
- 4) 若杉安希乃ら：漢方薬が瞳孔反応に及ぼす影響について - 香蘇散を用いて - . 自律神経 40:523-529, 2004
- 5) Hord E et al: The effect of vagus nerve stimulation on migraines. J Pain 4: 530-534, 2003
- 6) 石川鎮清ら：神経内科疾患とEBM、漢方治療におけるEBM-その現状と展望-. Prog Med 22 : 2142-2148, 2002

ラット三叉神経脳血管枝電気刺激モデルにおける  
内頸静脈血中 Cysteinyl leukotrienes の変動  
—片頭痛発作における Leukotriene の関与について—

分担研究者 鈴木則宏 北里大学医学部内科（神経内科）教授

研究協力者 塚原信也\*、福田倫也、小泉健三（同上）

\*七沢リハビリテーション病院脳血管センター

#### 研究要旨

片頭痛の病態に関しては様々な研究が行われているものの、まだその発症機序は完全には明らかではない。片頭痛発作には、三叉神経終末より放出される SP, CGRP などの神経伝達物質とともに、mast cell から放出される種々の cytokine の関与も以前から推察されてきたが、近年、片頭痛患者に喘息が高率に合併することや、喘息治療薬である選択的ロイコトリエン D4 受容体阻害薬のモンテルカストが片頭痛発作の予防に有効であるなどの知見から、片頭痛発作とロイコトリエンとの関係が注目されている。我々は片頭痛発作におけるロイコトリエンの関与を明らかにするため、ラットの三叉神経脳血管枝である、鼻毛様体神経を頭蓋外で電気刺激するラット片頭痛発作モデルを用いて、片頭痛発作時の内頸静脈血中ロイコトリエン値の変動について検討を行った。結果として、鼻毛様体神経電気刺激前後において、刺激後に統計学的に有意差を持って刺激側内頸静脈血中の Cysteinyl leukotrien 値が上昇していることを確認した。今後更なる検討が必要であるが、片頭痛発作の一要因としてロイコトリエンの関与が推察された。

#### A. 研究目的

片頭痛の患者は多く、過去の疫学的統計では日本人の 8.4% が片頭痛に罹患していると報告された。しかし、片頭痛の病態に関しては様々な研究が行われているものの、まだその発症機序は完全には明らかではない。より有用な治療を目指して原因に関する研究が行われており、片頭痛の発症機序に関しては、血管説、神経説、三叉神経血管説が提唱されてきた。現在では、三叉神経血管説が、セロトニン受容体の片頭痛治療への応用から注目されるようになり、最も有力な説となっている。三叉神経血管説と密接な関連があるニューロトランスミッターとして calcitonin gene related peptide (CGRP)、substance P (SP)、neurokinine A (NKA) がある。三叉神経の軸索に何らかの刺激が作用し、これらのニューロトランスミッターが遊離され、neurogenic inflammation が発生し、脳血管拡張、血漿蛋白の漏出と肥満細胞の脱顆粒が生じロイコトリエンを含む種々のサイトカインが遊離されると考えられている。これにより、三叉神

経では痛覚を中枢へ伝える順行性伝導が生じ痛みを起こすと考えられている。また、CGRP やロイコトリエンは、片頭痛の発作期に静脈血中の濃度が上昇することが報告されている。近年、片頭痛患者に喘息が高率に合併することや、選択的ロイコトリエン D4 受容体阻害薬であるモンテルカストが片頭痛発作の予防に有効であるなどの知見から、片頭痛発作とロイコトリエンとの関係が注目されている。そこで片頭痛発作におけるロイコトリエンの関与を明らかにするため、まず、ラットの三叉神経脳血管枝である、鼻毛様体神経を頭蓋外で電気刺激するラット片頭痛発作モデルを作成した。(図 1)。ラットにおいては、すでに三叉神経の脳血管への分布が詳細に研究されており、三叉神経第一枝が鼻毛様体神経を經由して前頭蓋窩に入り、脳血管に分布することが明らかとなっている。また、この神経の興奮が脳血管を拡張して脳血流を増加させ、硬膜血管より血漿蛋白漏出をきたすことが報告されており、我々のラット片頭痛モデルにおいてもこれまでの研



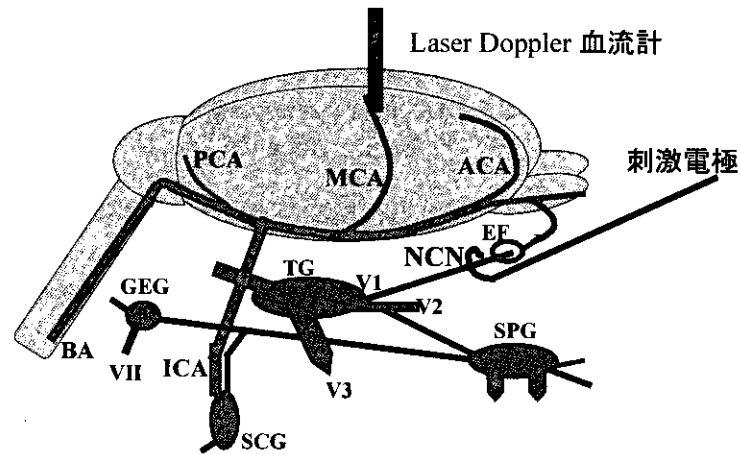


図1 ラット三叉神経鼻毛様体神経電気刺激モデル

図1: 略号の説明

NCN : nasociliary nerve, TG : trigeminal ganglion, V1 : ophthalmic nerve, V2 : maxillary nerve, V3 : mandibular nerve, SPG : sphenopalatine ganglion, GEG : geniculate ganglion, SCG : superior cervical ganglion, VII : facial nerve, EF : ethmoidal foramen, ICA : internal carotid artery, ACA : anterior cerebral artery, MCA : middle cerebral artery, PCA : posterior cerebral artery, BA : basilar artery

究から、鼻毛様体神経電気刺激で血圧の変動を伴わずに局所脳血流が増加することや、この脳血流増加現象がスマトリプタンや CGRP 受容体阻害薬で抑制され、NK1 受容体阻害薬では抑制されないことが確認されており、これらの結果からもこのモデルはヒト片頭痛発作に類似した状態を再現したモデルであると考えられた。そしてこの片頭痛モデルを用いて、片頭痛発作時の神経原性炎症発症におけるロイコトリエンの関与を明らかにすることを本研究の第一の目的とし、そのために今回の研究では三叉神経血管系の直接的な電気刺激で刺激側内頸静脈血中の Cysteinyl leukotriene 値が増加するか否かを確認することとした。

B. 研究方法

以下に示す方法で実験を行った。

体重 340~380g の雄性 Sprague-Dawley ラット 7 匹を  $\alpha$  クロラロース・ウレタンで腹腔内麻酔後、気管切開を行い、人工呼吸器を用いて調節呼吸を行った。右大腿動脈にカテーテルを留置し、圧トランスデューサーを介して心拍数と血圧のモニタリングを行い、また血液ガスのサンプリングを同部から行った。右内頸静脈にカテーテルを留置し三叉神経脳血管枝の

電気刺激前後に静脈血のサンプリングを行った。右頭頂部に骨窓を作成し、右中大脳動脈灌流領域に相当する脳表に Laser-Doppler 血流計のプロローベを装着した(図1)。実験中の直腸温は 37°C になるように加温機を用いて調節した。鼻毛様体神経に刺激電極を固定し、電気刺激を 30 秒間行い、刺激開始より 60 秒後まで脳血流変化を観察した。右内頸静脈からの採血は刺激前と刺激直後に各 1.0cc を速やかに採取し、検体は採取後ドライアイスで急速凍結した。血中 Cysteinyl leukotrienes 値の測定は、多特異性酵素免疫法にて行った。鼻毛様体神経の電気刺激強度は各々、血圧、心拍数等の生理学的パラメーターに変動を及ぼさない値で設定した。統計学的分析は、反復測定分散分析 (ANOVA) 及び、post hoc 検定として Bonferroni/Dunn を用いた。

C. 研究結果

鼻毛様体神経の電気刺激により脳表血流は、刺激 30 秒後に最大  $18.5 \pm 7.7\%$  ( $p < 0.05$ ) と刺激前と比較して有意に増加した(図2)。血圧、心拍数、呼気終末時炭酸ガス分圧、直腸温等の生理学的パラメーターには刺激前後で有意差は認めなかった。電気刺激前後の、右内頸静脈血

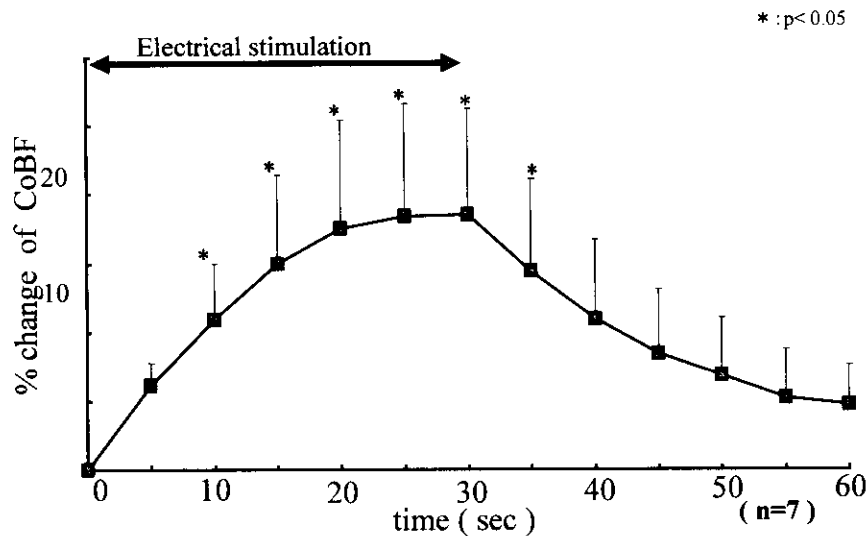


図2 鼻毛様体神経電気刺激による脳表血流の変化

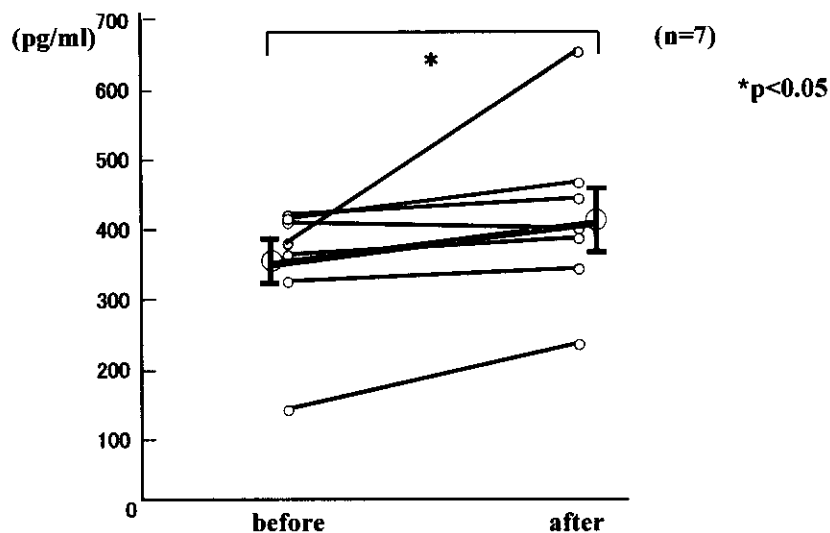


図3 内頸静脈血中のCysteinyl leukotrienes値の変動

中の Cysteinyl leukotrienes 値の変化に関しては、刺激前  $338.13 \pm 18.29$  pg/ml、刺激後  $406.09 \pm 21.78$  pg/ml であり、内頸静脈血中 Cysteinyl leukotrienes 値は、電気刺激後に有意差 ( $p < 0.05$ ) を持って増加した (図 3)。

#### D. 考察

片頭痛におけるロイコトリエンの関与に

関しては、これまでの種々の報告から推察すると、主として不明な刺激により三叉神経終末から放出される Substance P(SP)によって活性化された mast cell から分泌され、脳血管周囲に神経原性炎症を引き起こす一要因としての役割が考えられるが、詳細は不明である。ロイコトリエンの中でも特に、かつては SRS-A と呼ばれていた Leukotriene C4,D4,E4 (共に

Cystein を含むことから Cysteinyl leukotrienes と総称) に関しては、片頭痛患者で発作後に血中濃度が上昇している報告があることや、また、片頭痛患者に喘息が高率に合併(40%)するとの報告、および喘息治療薬であるロイコトリエン D4 受容体阻害薬の片頭痛予防効果の報告などがあることから、片頭痛発作との関連が強く推察されている。そこで我々は、片頭痛発作時の神経原性炎症発症におけるロイコトリエンの関与を明らかにすることを目的とし、そのための第一段階として今回の研究では、三叉神経血管系の直接的な電気刺激で刺激側内頸静脈血中の Cysteinyl leukotriene 値が増加するか否かを検討することとした。結果として、刺激後に Cysteinyl leukotrienes 値は有意差を持って上昇していたことから、三叉神経血管系の直接的な賦活で etiology は不明であるが、ロイコトリエンの産生が促進されることが証明された。今後の検討課題として、主として Mast cell 由来の Cysteinyl leukotrienes と脳血管周囲に生ずる神経原性炎症との関連を明らかにする必要性があり、本モデルにおいて、免疫組織学的な手法を用いて電気刺激後のラット硬膜中 Mast cell の脱顆粒現象の確認や、また、臨床で片頭痛の予防効果が確認されているモンテルカストやプラナルカストの効果も、本モデルを用いて検討していく必要がある。

#### E. 結論

ラット三叉神経脳血管系の電気刺激による賦活化により、刺激側内頸静脈血中の

Cysteinyl leukotrienes 値は上昇を認めた。片頭痛の病態にロイコトリエンの関与が推察された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 塚原信也、鈴木則宏、福田倫也、土橋かおり、坂井文彦：鼻毛様体神経電気刺激によるラット脳血流変化に及ぼす NK1 受容体阻害および 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体刺激の影響. 脳循環代謝 14: 8-17, 2002.

##### 2. 学会発表

1. 塚原信也、鈴木則宏、福田倫也、土橋かおり、坂井文彦：鼻毛様体神経電気刺激によるラット脳血流変化に及ぼす NK1 受容体阻害および 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体刺激の影響. 脳循環代謝学会 2001.10, 横浜。
2. 塚原信也、鈴木則宏、福田倫也、坂井文彦：鼻毛様体神経電気刺激によるラット脳血流変化に及ぼす CGRP 受容体阻害および 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体刺激の影響. 脳循環代謝学会 2002.10, 埼玉
3. 塚原信也、鈴木則宏、福田倫也、小泉健三、坂井文彦：鼻毛様体神経電気刺激によるラット内頸静脈血中の Cysteinyl leukotrienes の変動. 日本頭痛学会 2003.11, 山口

## 片頭痛病態解明の新しいモデルーヒト・リンパ球を用いて

分担研究員：福内靖男 足利赤十字病院 院長

研究協力者：濱田潤一、永田栄一郎 慶應義塾大学医学部神経内科

### 研究目的：

器質的疾患に伴わない、いわゆる機能性頭痛の代表である片頭痛は、患者の数が比較的多いにもかかわらず致命的な疾患でないこと、および動物などを使用する実験が非常に困難なこともあり、その病態においては未だに明確なものは示されていない。近年、片頭痛の病態において、セロトニン受容体との関連が数多く報告されるようになってきた。特に 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に作用するトリプタン系の薬剤が、片頭痛に極めて有用なことが明らかとなり、片頭痛においてのセロトニン及びその受容体が注目を集めてきている。従来より我々は、片頭痛の病態において、起立性低血圧やニューロトランスミッターの異常（片頭痛患者において、血中の CGRP 及びセロトニンの減少など）を報告してきており、片頭痛が、局所（頭部）の異常だけではなく、全身的に異常をきたすことを証明してきた<sup>1)2)</sup>。

これらのことを踏まえて、ヒトのリンパ球を Epstein-Bar virus を用いて不死化し、継代培養する技術を使い、片頭痛患者と健常者とで、リンパ球の機能的な差異を比較検討することにより片頭痛の病態を解明していく。特に今回はセロトニン系の実験をするにあたり、リンパ球がセロトニン受容体を有しているか、また、セロトニンの代謝に必要な酵素を有しているかを検討した。

### 研究方法：

#### A) 対象

前兆を伴う片頭痛患者(MwA)5名(男性1名、女性4名)、平均年齢 29±8 歳、健常者(control)4名(女性4名)、平均年齢 29±3 歳で、それぞれの群で免疫学的に異常なく、かつ継代回数が同じものを使用する。頭痛の診断には、国際頭痛学会の診断基準に従い行った。

#### B) 方法

上記 MwA と control 群において静脈血を採取しリンパ球をリンホプレップにて分離し、Epstein-Bar virus を感染させて継代リンパ球細胞を作成した。(慶應義塾大学医学部倫理委員会承認済み)この細胞を用いてセロトニン受容体(5-HT<sub>1B R</sub>)、セロトニントランスポーター(SERT)、CGRP 受容体、セロトニン合成系の酵素あるトリプトファン・ヒドロキシラーゼ (TH)、l-aromatic amino acid decarboxylase (AADC)の存在をウェスタンブロット法により確認した。更に RT-PCR 法にてセロトニン受容体(5-HT<sub>1B R</sub>,5HT<sub>1D R</sub>)、SERT、CGRP 受容体、TH)、AADC の存在を確認した<sup>3)</sup>。また、これらのリンパ球中のセロトニン含有量を調べるために HPLC を用いてセロトニン前駆物質である 5-ヒドロキシトリプタミン(5-HTP)、セロトニン(5-HT)を測定した。

### 研究成果：

ウェスタンブロット法及び RT-PCR 法により 5-HT<sub>1B R</sub>,5HT<sub>1D R</sub>, SERT, CGRP 受容体、TH、AADC の存在を control 及び MwA で確認した。(Figure 1, 2)

また、HPLC によるリンパ球中の 5-HTP 含量は、MwA と control では明らかな差は認めなかったが (Figure 3.)、5-HT は Mw Aの方が control に比べて有意に高値を示した (Figure 4.)。この原因を究明するために、まずは 5-HT のリンパ球への取り込みを放射性同位元素の 3H-5-HT を用いて、リンパ球中への取り込み能を検討した。その結果、MwA と control では明らかな有意差を示さなかった (Figure 5.)。

### 考案：

このリンパ球を用いる実験は、すでにハンチントン病でミトコンドリア・ストレスによりアポトーシスが誘発されやすいということが報告されている。<sup>4)</sup>

今回の実験結果よりセロトニン系に関する実験は、5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体や CGRP 受容体、セロトニン系合成経路の酵素である TH、AADC などが存在することによりこれらのリンパ球が今後の研究においても十分に活用できることが明らかとなった。更にリンパ球における 5-HT 含有量では 5-HT が片頭痛患者において有意に高値を示していることが