

## 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の予後不良因子の検討

### —頭痛患者における初期診療の重要性—

分担研究者 小川 彰 岩手医科大学 脳神経外科教授  
研究協力者 久保 慶高 岩手医科大学 脳神経外科助手

#### A. 研究目的

重篤な疾患である「脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者」の予後不良因子は何かを検討した。

#### B. 研究方法

最近6年間で岩手医科大学脳神経外科に搬送され、根治手術が行われた World Federation of Neurosurgical Societies分類1～4の389人を対象とした。Glasgow Outcome Scale(GOS)で予後不良な患者の頻度、原因を調べた。

(倫理面への配慮)

prospective studyで問題なし

#### C. 研究結果

GOSがDead, Vegetable, Severe disabilityであったのは69例(17.7%)であった。予後不良の原因として最も多かったのが根治術前の再出血で41%(28人)を占めた。誤診後に再出血をきたした患者は23人(33.3%)で認めた。誤診名または誤診された理由は、「片頭痛:9人(39%)」、「高血圧症:5人(21%)」、「感冒:3人(13%)」、「CTで異常がない:3人(13%)」、「その他:3人(13%)」であった。

#### D. 考察

くも膜下出血の予後は不良で、総死亡率は25～53%と報告されている。予後を悪化させる最も重要な因子は破裂脳動脈瘤の再出血である。くも膜下出血の大発作の前に少量の出血(マイナーリーク)を20%前後の症例で認めることがある。このような症例を正しく診断できた場合と誤診した場合では大きな差が認められるため、注意しなければならない。マイナーリークの症状は突然の頭痛が最も多

いが、悪心・嘔吐、意識障害、めまいが加わってくることもある。くも膜下出血の初期診断を正確にする上で最も大切なのは問診である。くも膜下出血の頭痛の典型的な症状は「今まで経験したことがない突然の激しい頭痛」である。問診上、このような頭痛患者がいれば、くも膜下出血を強く疑わなければならない。項部硬直はくも膜下出血発症早期には認められないため、注意を要する。また、脳血管攣縮による脳虚血症状や動脈瘤が直接動眼神経を圧迫して動眼神経麻痺をきたすことがある。画像診断として、CTが有用であり、発症24時間以内の診断率は92%である。CTで異常所見が認められない場合は、腰椎穿刺による髄液の観察やMRIのfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)法が必要である。

#### E. 結論

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の予後は不良である。誤診や診断の遅れが予後の悪化につながるため、初期診察医におけるくも膜下出血の鑑別能力向上が重要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm. Surg Neurol. 2004, 62(1):28-31
- 2) Treatment of vertebral artery aneurysms with posterior inferior cerebellar artery-posterior inferior cerebellar artery anastomosis combined with parent artery

分担研究報告書

occlusion.Surg Neurol. 2004,  
61(2):185-9

2. 学会発表

- 1) H16.日本脳神経外科学会総会
- 2) H16.日本脳卒中の外科学会
- 3) H16.Mt.Fuji Workshop on CVD
- 4) H16.北日本脳神経外科学会
- 5) H16.日韓脳卒中学会

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

『頭痛診療における漢方の役割』に関する研究

分担研究者 花輪 壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所所長

**研究要旨** 頭痛に使用される代表的漢方方剤である呉茱萸湯の慢性頭痛に対する効果を漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインで検討したところ、呉茱萸湯は頭痛発作日数と発作薬服用回数を有意に減少させ、また頭痛以外の随伴症状も改善させた。呉茱萸湯は慢性頭痛の頭痛発作予防薬として有用と考えられた。

**A. 研究目的**

漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用かを、漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインを使用して検討した。

**B. 研究方法**

対象は北里研究所病院・北里研究所東洋医学総合研究所・北里大学病院・新宿海上ビル診療所の慢性頭痛患者。エントリーの条件は1ヶ月に1回以上の頭痛発作を有する片頭痛あるいは緊張型頭痛患者(あるいはいわゆる混合型)とし、すでに漢方薬を服用している者は除外した。

試験のデザインは漢方薬の特質を考慮して通常の方法を修飾した。すなわち全体を二段階に分け、まず第一段階でレスポンドを限定し、第二段階でプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を施行した。具体的には第一段階で全員に対して漢方医学の証を考慮せずにツムラ呉茱萸湯エキス7.5グラム/日を4週間服用してもらい、表1のアンケートに回答してもらった。合計点数が2点をレスポンドとし、レスポンドのみ4週間の休業期間において第二段階に進むこととした。第二段階の群分けはツムラ呉茱萸湯エキス製剤7.5グラム/日服用群(実薬群)とプラセボ7.5グラム/日服用群(偽薬群)。プラセボは味と外見が実薬と同じになるように作成した。服用期間は12週間とした。服用前後で、直

表1 頭痛アンケート

① 頭痛改善度(程度)	
(ア)非常に軽くなった	4点
(イ)軽くなった	2点
(ウ)不変	0点
(エ)重くなった	-2点
② 頭痛改善度(頻度)	
(ア)激減した	4点
(イ)減少した	2点
(ウ)不変	0点
(エ)増加した	-2点
③ 冷え改善度	
(ア)温かくなった	1点
(イ)不変・もともと冷えない	0点
(ウ)冷たくなった	-1点
④ 月経痛改善度	
(ア)軽くなった	1点
(イ)不変・もともと月経がない	0点
(ウ)重くなった	-1点
⑤ 肩こり改善度	
(ア)よくなった	1点
(イ)不変・もともと肩はこらない	0点
(ウ)悪くなった	-1点
2点をレスポンドとする	

近4週間の発作日数と発作緩解薬使用回数、電子瞳孔計による自律神経機能、脳と腓腹筋血流量、僧帽筋硬度、指趾表面温、指趾皮膚

血流、深部温、血小板サブスタンス P、血中セロトニン濃度を評価した。さらに随伴症状(冷え・月経痛・肩こり)の変化も評価した。統計は服用前後の比較について対応のある t 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

すべての患者に試験の内容を十分に説明して書面による同意を得た。また試験の内容は各施設の倫理委員会において承認された。

### C. 研究結果

慢性頭痛患者 42 例がエントリーした。第一ステージでレスポnderと判定されたのは 30 例で、このうち 27 例が第二ステージに進んだ。脱落者は多忙等、社会的理由に基づくものであった。偽薬群 13 例はすべて女性で平均年齢は 43.5 歳。頭痛型は片頭痛が 10 例で混合型頭痛は 3 例であった。実薬群 14 例のうち男性が 1 例で残りは女性、平均年齢はこちらも 43.5 歳であった。頭痛型の内訳は片頭痛 9 例、緊張型頭痛 1 例、混合型頭痛 4 例であった (表 2)。

表 2 第二ステージ 27 名の属性

		実薬群	偽薬群
症例数		14 例 (1 例除き女性)	13 例
平均年齢		43.5±12.6 歳	43.5±14.3 歳
頭痛型	片頭痛	10 例	9 例
	緊張型頭痛	0 例	1 例
	混合型	3 例	4 例

直近 4 週間の発作日数は実薬群で 12.9 日から 10.3 日に有意に減少した ( $p=0.01$ ) のに対して、偽薬群では 9.5 日から 9.1 日と差を認めなかった ( $p=0.73$ ) (図 1a, b)。

発作緩解薬服用回数は実薬群で 12.5 回から 8.7 回に有意に減少した ( $p=0.01$ ) のに対して、偽薬群では 5.8 回から 5.5 回と差を認めなかった ( $p=0.89$ )。血中セロトニン濃度は実薬群で 113ng/ml から 123 ng/ml へと、有意差はなかったが上昇傾向を認めた ( $p =$

0.05) のに対し、偽薬群では 123 ng/ml から 123 ng/ml と、変化を認めなかった ( $p=0.97$ )。その他の項目は両群ともに変化が認められなかった。

図 1a 実薬群発作日数

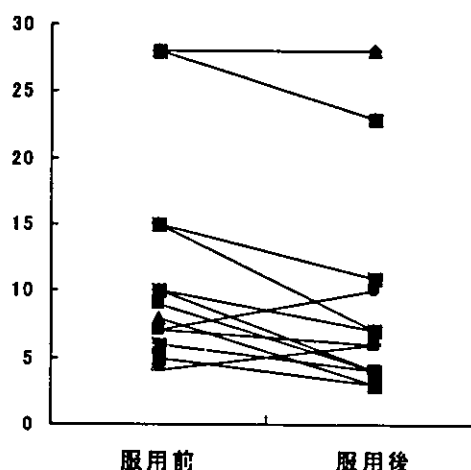
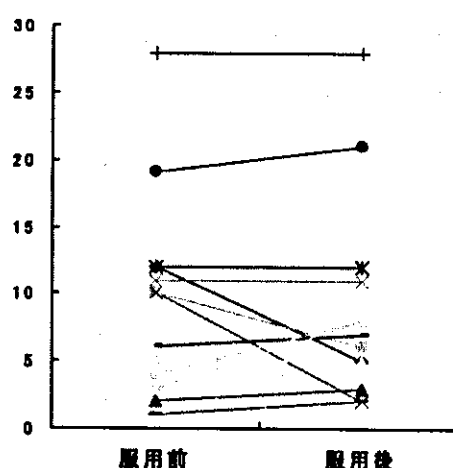


図 1b 偽薬群発作日数



随伴症状が改善した症例の割合は、冷え(実薬群:57% vs. 偽薬群:40%、以下同)、肩こり(57% vs. 30%)については実薬群のほうが大きかったが、月経痛については両群で差がなかった(21% vs. 20%) (表 3)。

全体を通して呉茱萸湯の副作用と考えられる有害事象は認められなかった。

表3 随伴症状が改善した症例の割合

	実薬群	偽薬群
冷え	57%	40%
月経痛	21%	20%
肩こり	57%	30%

図2a 実薬群発作緩解薬服用回数

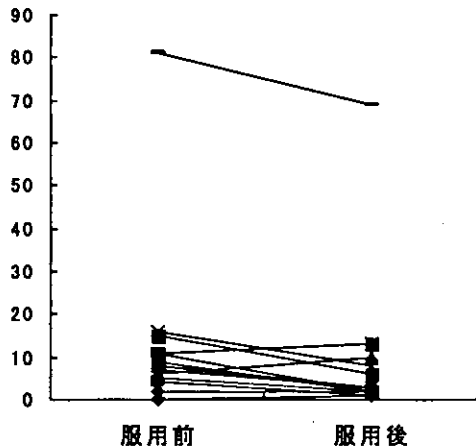
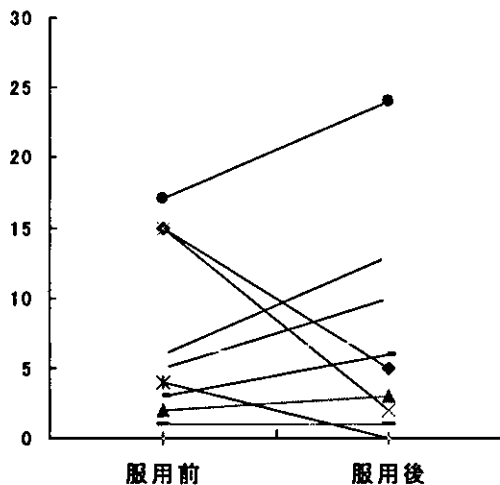


図2b 偽薬群発作緩解薬服用回数



#### D. 考察と結論

呉茱萸湯は慢性頭痛患者の発作日数と発作緩解薬服用回数を減少させる効果があり、予防薬として有用と考えられた。その作用機序として、血中セロトニン濃度の上昇が関与している可能性が示唆された。また、頭痛以外に随伴症状を改善させる効果も認められ、全身に作用する漢方薬の特徴を具現していると考えられた。今後の課題としてレスポンドーの選択基準をえられた。

今後の課題としてレスポンドーの選択基準をどのように客観化するか、呉茱萸湯以外の方剤とどのように使い分けるか等について検討が必要である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

「頭痛診療における漢方の役割」(CURRENT THERAPY 22(10):81-84, 2004)

##### 2. 学会発表

2004年度日本頭痛学会（鹿児島）発表

2005年度国際頭痛学会（京都）発表予定

2005年度東洋医学会（富山）発表予定

## 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

分担研究者 平田 幸一 獨協医科大学内科学（神経）教授

**研究要旨** 消炎鎮痛薬にベンゾジアゼピン系抗不安薬の重畳効果が存在するという仮説として検証するため、メフェナム酸単独対メフェナム酸+エチゾラムによる RCT 研究を企画、昨年度までに同意文書の作成、RCT に必要な割付法の作成、各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会への申請業務、治験薬の実際の作成、各施設への配布を行った。6 予定施設中 1 施設追加、最終的に 5 施設での治験開始に至り、期間内の総回収数は 104 例、うち 90 例完了、14 例脱落であった。未回収例があり Key open には至らなかったが両群総計の投与前後の VAS 値は頭痛、投薬前  $5.55 \pm 1.79$  に対し投薬後  $2.46 \pm 2.17$ 、肩こり、投薬前  $5.91 \pm 2.24$  に対し投薬後  $3.65 \pm 2.36$  で両者とも有意な改善を示したというものであった。本研究では本来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、医師主導型の治験には種々の困難があり、期限内でこれを達成できなかったという大きな問題を残した。しかし、本結果は少なくとも、緊張型頭痛にメフェナム酸単独、あるいはエチゾラムを加えたものが有意に効果があることを示したものであり、この緊張型頭痛に対する薬物療法の有用性を確認したという点では意義ある研究であったと考えられた。

### A. 研究目的

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（Shukla Rら、1996）。一方、わが国では、数少ない健康保険適応薬としてエチゾラム（etizolam）が認可され汎用されている。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。

### B. 研究方法

#### 1. 研究デザイン

一般に緊張型頭痛の治療にベンゾジアゼピン系抗不安薬のみを処方することはまれであり、本研究ではメフェナム酸単独対メフェナム酸+エチゾラムによる RCT 試験を計画した。

1) 治験薬剤作成については昨年度までに完了済み。

2) 薬効評価については昨年度までに完了済み。

3) 症例数に関しても一施設あたり両群あわせて計 240 症例が必要となると考えられ、後述する追加認定された 1 施設を含んだ 7 施設で治験薬が配布された。

#### 2. 対象

国際頭痛学会（IHS：1988）の緊張型頭痛（TTH）の診断基準（ICHD-I）を満たす患者を対象とした。

（倫理面への配慮）

参加同意書を作成し、各大学倫理委員会での答申にて認可され治験が開始された。

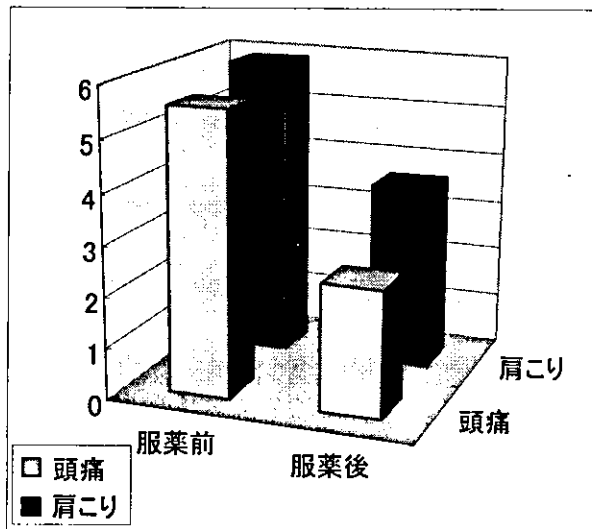
## 4. 参加施設

山口大学医学部神経内科が追加認定され 7 施設で行われた。

## C. 研究結果

6 予定施設中 1 施設追加，最終的に 5 施設での治験開始に至り，総回収数は 104 例，うち 90 例完了，14 例脱落であった。未回収例があり Key open には至らなかったが，両群総計の投与前後の VAS 値は頭痛，投薬前  $5.55 \pm 1.79$  に対し投薬後  $2.46 \pm 2.17$ ，肩こり，投薬前  $5.91 \pm 2.24$  に対し投薬後  $3.65 \pm 2.36$  で両者とも有意な改善を示した。副作用については眠気 35 例，だるさ 9 例，胃腸障害 3 例で重篤なものはない（図 1）。

図 1 試験結果（投薬前御の VAS 比較）



## 回収施設（完了回収数）

北里大学内科（15）

埼玉医大神経内科（7）

鳥取大学脳神経内科（24）

東京女子医大第二病院第二神経内科（5）

獨協医科大学神経内科（39）

順不同

## D. 考察

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，とくに，わが国でのエビデンスは非常に限られたものである。

2003 年改訂の IHS 診断基準 (ICHD-I) では緊張型頭痛に対し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。

また，古くからいわれてきた精神的ストレスなどの中枢性要素の背景にある病態は，種々のストレスが加わることによって持続性の筋収縮が起こり，そのため筋虚血が起こり，発痛物質が生ずるなどの考えもある。われわれの検討では最終的に 5 施設での治験開始に至り，総回収数は 104 例，うち 90 例完了，14 例脱落であった。未回収例があったため Key open には至らず，メフェナム酸へのエチゾラム重畳効果を証明するには至らなかったが，そもそも緊張型頭痛では片頭痛に比し，治療に関しエビデンスに則った報告は少ない。さらに，これらの報告のなかでもたとえ鎮痛薬を使用した RCT を行っている報告，あるいは，同じ治療法でも結果が一定しないものが多い。とくに本邦での IHS 診断基準に基づいた緊張型における厳密な治療成績はない。本結果では両群総計の投与前後の VAS 値は頭痛，投薬前  $5.55 \pm 1.79$  に対し投薬後  $2.46 \pm 2.17$ ，肩こり，投薬前  $5.91 \pm 2.24$  に対し投薬後  $3.65 \pm 2.36$  で両者とも有意な改善を示したというものであった。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，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，種々の困難があり，期限内でこれを達成できなかったという大きな問題を残した。しかし，本結果は少なくとも，緊張型頭痛にメフェナム酸単独，あるいはエチゾラムを加えたものが有意に効果があることを示したものであり，この緊張型頭痛に対する薬物療法の有用性を確認したという点では意義ある研究であったと考えられた。

E. 結論

緊張型頭痛に対する消炎鎮痛薬の効果が有意にあることが再認された。

F. 健康危険情報

副作用については眠気 35 例, だるさ 9 例, 胃腸障害 3 例で重篤なものはなかった。

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—鑑別診断から治療まで—, 永井書店, pp33-45, 2003
- 9) Hirata K : Differential diagnosis of chronic headache. JMJA 47: 118-123, 2004
- 10) 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
- 11) 辰元宗人, 石原哲也, 結城伸泰, 平田幸一：寒冷曝露にて頭痛を繰り返した, 強皮症に伴う脳血管炎. 日本頭痛学会誌 31: 166-168, 2004
- 12) 平田幸一：トリプタン系薬剤の投与禁忌, 不適切使用例, 他薬との相互作用. トリプタンの使い方, フジメディカル出版, pp130-133, 2004
- 13) 平田幸一：妊娠中・授乳中の投与は可能か? トリプタンの使い方, フジメディカル出版, pp134-136, 2004
- 14) 平田幸一：高齢者への投与. トリプタンの使い方, フジメディカル出版, pp137, 2004
- 15) 平田幸一：小児における投与は可能か? トリプタンの使い方, フジメディカル出版, pp138-139, 2004
- 16) 平田幸一：緊張型頭痛. 頭痛・神経 2-, 最新医学社, pp143-152, 2004
- 17) 平田幸一：慢性連日性頭痛. Annual Review 神経, 中外医学社, pp68-74, 2004
- 18) 平田幸一, 伊澤直樹, 江幡敦子：Cervicogenic headache の概念とメカニズム. 脊椎脊髄ジャーナル 17: 778-783, 2004
- 19) 平田幸一, 星山栄成, 鈴木紫布, 小林映仁, 辰元宗人, 穂積昭則：緊張型頭痛の診断と治療. Current Therapy 22: 1014-1017, 2004

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
- 4) 平田幸一（シンポジウム）：緊張型頭痛. 第 32 回日本頭痛学会, 鹿児島, 2004.11.12-13
- 5) 鈴木紫布, 辰元宗人, 星山栄人, 小林映仁, 平田幸一：高校生における慢性頭痛の特徴に関する研究. 第 32 回日



分担研究報告書

- 本頭痛学会，鹿児島，2004.11.12-13
- 6) 星山栄成，辰元宗人，小林映仁，鈴木紫布，平田幸一，松本秀彦，諸富隆：大学生における慢性頭痛のアンケート調査. 第32回日本頭痛学会，鹿児島，2004.11.12-13
- 7) 小林映仁，辰元宗人，宮本智之，平田幸一：低髄液圧症候群の経過中に無症候性の硬膜下血腫をきたした症例. 第32回日本頭痛学会，鹿児島，2004.11.12-13
- 8) 永島隆秀，田中秀明，伊藤雅史，平田幸一，片山宗一，渡辺一夫，美原盤：反復する頭痛で発症した再発性多発軟骨炎の1症例. 第32回日本頭痛学会，鹿児島，2004.11.12-13
- 9) 平田幸一：肩・頸の痛みと頭痛-Cervicogenic Headache を中心に-. 第32回日本頭痛学会サテライトプログラム-プライマリケア医のための頭痛講座-，鹿児島，2004.11.13
- 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

## 片頭痛発症に関わる候補遺伝子に関する研究

分担研究者 福内 靖男 足利赤十字病院院長  
研究協力者 永田 栄一郎 さいたま市立病院神経内科医長  
濱田 潤一 慶應義塾大学神経内科専任講師  
鈴木 則宏 慶應義塾大学神経内科教授

**研究要旨** 既に我々が報告している新しい片頭痛の実験モデルとしてヒト・リンパ球を用いてEB ウィルスにより継代培養を可能にしたものを用いて、片頭痛発症に関わる候補遺伝子を探索するためにマイクロアレイを行った。前兆のある片頭痛患者で健常者と比較して 15 遺伝子の発現状況が有意に異なっていた。中でも細胞骨格系の遺伝子であるアルファ・フォドリンとカルシウム結合蛋白であるヒポカルシンなどが片頭痛患者で有意に上昇しており、発症に重要な役割を果たしていると考えられる。今後これらの遺伝子の更なる詳細な検証が必要である。

### A. 研究目的

片頭痛発作の発症機序を遺伝学的に明らかにしようという試みは以前よりなされているが、現在までにおいて明らかに遺伝子の異常により起きる片頭痛には、カルシウムチャンネルの異常（CACNA1A）やNa<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaseの遺伝子の異常によって起きる家族性片麻痺型片頭痛が知られているのみである。しかし、これらの片頭痛は非常にまれである。元来、片頭痛の原因としてセロトニンの異常が報告されており、近年、セロトニン受容体作動薬（特に5-HT<sub>1B/D</sub>受容体）であるトリプタン系の薬剤が片頭痛発作に著効を示すことが明らかとなってきたが、遺伝子の面からも、セロトニン受容体関連遺伝子やセロトニントランスポーターの遺伝子の多型解析などなされているが、未だに明確な原因遺伝子は特定できていない。

今回、我々は片頭痛の発症に関わる候補遺伝子の検索にあたり、マイクロアレイの技術を用いて健常者と比較検討した。

### B. 研究方法

国際頭痛学会の分類(ICH<sub>D</sub>-II)に従い、前兆のある片頭痛患者7名と比較対照となる健常者7名のリンパ球を、片頭痛発作間欠期に血液を採

取し、リンパ球を分離して、これにEBvirusを感染させて、cell line化した細胞を用いた。用いた細胞は、培養条件、継代回数など条件を全て統一して、細胞よりRNAを抽出して行った。マイクロアレイはAmersham社のCodeLinkを用いた。

また、候補遺伝子の一部につき、Real time PCRを行い、発現状況を確認した。

（倫理面への配慮）

末梢血を患者より採血するにあたり、既に我々は下記のような内容で慶應義塾大学医学部倫理委員会に届け出、承認を得ている。

（1）計画の対象とする個人の人権の擁護

適切なインフォームド・コンセント、身体的安全性及びプライバシー保護など、資料等提供者の尊厳及び人権を尊重する。研究協力の任意性と撤回の自由を保証し、試料等提供の候補者は、提供を拒否することにより不利益を被らない。同意はいつでも撤回できる。リンパ球解析の研究者が、試料を持ち出すことを禁止する。また、試料等提供者に関する個人情報は研究担当者が知り得ないようにし、外部に持ち出されることを禁止する。検体には個人情報を記載せず、番号のみとする。資料は本研究目的以外には使用しない。試料は記載された研究者及び共

分担研究報告書

同研究者以外に譲渡せず、結果を第三者に漏洩しない。

(2) 計画によって生ずる個人への危険性と医学上の利益の予測

個人のリンパ球解析の研究結果が特定されないように対策を講じるが、リンパ球解析の研究を行うことが、資料提供者に対して現時点では予測できないような不利益を被る可能性が僅かながらありうる。この点に関しては十分な説明を行い、理解の上で同意をとる。本解析研究の結果が資料提供者に直接有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられる。稀に、遺伝子の分析研究の結果、偶然に重大な病気との関係が見つかることがありうるが、この際は資料提供者やその血縁者がその結果を知ることが有益であると判断される場合に限り、診療を担当する医師からその結果の説明を希望するかどうかの意志を照会することがある。医学上の利益としては、遺伝子解析研究の成果が、資料提供者に直接利益を与えないが、将来、疾患と関連する遺伝子多型が発見されることにより、疾患予防と新たな診断法の開発、適切な薬物治療法選択を中心とする医薬品の開発に繋がる。

(3) 計画の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

採取する試料については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(通称、共通指針)」に則り、厚生科学審議会による「遺伝子解析に関するガイドライン」のフォーマットに準じたインフォームドコンセントによって文書により同意を得る。

### C. 研究結果

統計解析を行い、有意差が2倍以上になる候補遺伝子が15遺伝子見つかった。この際にEBvirusの感染により発現に影響を及ぼした遺伝子も除外した。15遺伝子を検討すると、大まかに細胞骨格系の遺伝子、カルシウム関連遺伝子などに大別された。

この中から、発現が上昇しているもののうち細胞骨格系たんぱく質のであり、細胞膜の裏打ちたんぱく質であるアルファ・フォドリン(スペクリン)と脳内に存在するカルシウム結合蛋白質であるヒポカルシンのReal time PCRを行い、発現の状況を確認した。マイクロアレイ

の結果同様、片頭痛患者群で発現量の増加が認められた。

### D. 考察

片頭痛とアルファ・フォドリン、ヒポカルシンとの関連は現在のところ明らかではない。しかし、アルファ・フォドリンは、マウスなどの脳虚血モデルで発現の上昇を認め、カルパインにより分解されることが知られている<sup>9)</sup>。片頭痛発作の病態に脳血液関門の破壊やCortical spreading depressionが深く関与しているということは、現在までに多数報告されている。しかし、アルファ・フォドリンとの関連は現在のところ明らかではないが、片頭痛発症の候補遺伝子としては十分に考えられる。また、ヒポカルシンはカルシウム結合蛋白質の一つで、家族性片麻痺型片頭痛の原因としてカルシウムチャンネルの異常(CACNA1A)により起こることからカルシウムが片頭痛の病態に関与しているものと思われる。

### E. 結論

今回片頭痛発症に関わる候補遺伝子としてアルファ・フォドリン及びヒポカルシンを同定したが、今後より詳しいメカニズムの解明が必要である。

### F. 研究発表

#### 2. 学会発表

- 1) 片頭痛患者末梢血リンパ球における発現遺伝子プロファイリング. 第32回日本頭痛学会総会、2004
- 2) Gene expression profiling of migraine with aura during an attack free period. 12<sup>th</sup> Congress of the International Headache Society, 2005.

### G. 知的財産権の出願・登録状況

現在、リンパ球を用いた実験系につき出願検討中。(慶應義塾大学知的資産センターへの出願)

## 多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究

分担研究者 辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科教授  
研究協力者 百瀬 義雄 東京大学大学院医学系研究科クリニカルバイオインフォマティクス  
研究ユニット科学技術振興特任教員  
後藤 順 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科講師

**研究要旨** 片頭痛は遺伝因子と環境因子が発症に関与する多遺伝子性疾患であると推定されている。このような疾患の発症に関与する疾患関連遺伝子の同定は発症機序の解明や新たな治療法開発に役立つものと期待される。多遺伝子性疾患の疾患関連遺伝子の同定のためには、1. 罹患同胞対などを基盤とする連鎖解析アプローチと、2. 孤発性片頭痛症例を集積した大規模の関連研究 (association study) が必要であると考えられる。これらを実現するためには、多施設共同研究体制の構築が必須であり、片頭痛に関して国内 20 施設共同によるコンソーシアムを構築した。ゲノムリソースの集積と同時に、精度の高い臨床情報のデータベースの構築が必須であると考えられ、これらを三省合同ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従った手続きにより、多施設共同研究として共有し、研究を推進することが必要である。本年度は三省合同倫理指針に従った倫理委員会での承認を受け、ゲノムリソース、臨床情報データベースの構築を開始した。

### A. 研究目的

本研究では、多施設共同研究体制を構築し、片頭痛の発症に関与する遺伝子要因を解明することを目的とする。

### B. 研究方法

研究を推進していく上で大規模遺伝子多型解析をどのようなアプローチで進めることが重要であるかについて検討を行った。これを実現していくための検体収集、臨床データベースの構築、研究の推進体制についての検討を行った。

倫理面については三省合同倫理指針（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針）に基づいた研究を推進するように留意した。

### C. 研究結果

多施設共同研究を行うためのコンソーシアムには 20 施設からの参加を得ることができた。いずれも本邦における片頭痛診療において、指導的役割を果たしている施設である。

当施設でも平成 16 年 8 月より頭痛専門外来を開設し、頭痛診療及び研究にさらに力を入れているところである。

本研究は東京大学大学院医学系研究科のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会においてすでに承認を受け、現在共同研究施設においても倫理申請を行っているところである。

2003 年秋に国際頭痛学会により改訂された診断基準 (ICHD-II) に準拠して、患者の

検体収集を行うこととした。検体収集に当たっては三省合同指針（ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針）を遵守する。

また、患者検体収集に関しては個人情報保護を遵守しながら、研究に必要な臨床情報の収集、データベース化するシステムを構築し、ゲノム情報とリンクさせた層別解析などを行うことができる体制を構築した。

片頭痛のような complex trait と考えられる疾患について、疾患感受性遺伝子同定には複数の解析アプローチを組み合わせることが重要である。

本研究では家系内多発症者を対象としてノンパラメトリック連鎖解析や罹患同胞対法、同胞伝達不平衡解析を行う研究 M と、孤発例を対象として患者対照関連解析を行う研究 C とに分けた。研究 M ではゲノムワイド解析により連鎖領域を絞り込み、研究 C で得られた多数の孤発例を用いた関連解析により疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

また共同研究各施設の提案ベースで候補遺伝子アプローチによる関連解析を行うことが可能であり、各提案は研究推進委員会での承認を受け、各施設にゲノムリソースと患者臨床情報（個人特定情報は除く）を提供できるコンソーシアムの確立を目指している。

#### D. 考察

頻度の高い疾患 (common disease) においては、発症に関わる遺伝子は複数存在すると想定され、その疾患感受性遺伝子同定が注目されてはいるが、メンデル遺伝性疾患の研究にはない困難さが伴う。質の高い研究を行うためには患者を正確に診断することと、正常対照から可能な限り片頭痛患者を排除することが重要である。

疾患感受性遺伝子同定は、発症メカニズム解明や患者の個別化医療の確立、新しい治療法の開発に大きく寄与することが予測される。

また、片頭痛治療はトリプタン系薬剤が出現して大きく変わったが、non-responder が存在することも判ってきた。作成した患者臨床データベースと多型解析を組み合わせた層別解析を行うことにより、個別化医療の実現も目指していく必要がある。

多遺伝子性疾患における疾患感受性遺伝子同定の報告は年々増えている。片頭痛は連鎖領域が多く報告されている割に、まだ確実な疾患感受性遺伝子が同定されていない疾患である。片頭痛のゲノム医科学研究において、このような多施設共同研究体制が構築できた意義は今後の研究を進める上で重要であると考える。

#### E. 結論

構築したシステムにより来年度以降も多施設の協力の下、検体収集と臨床情報データベースの構築を行っていく予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 片頭痛におけるHelicobacter pylori感染の関与に関する研究

分担研究者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科

**研究要旨** 前兆のない片頭痛発症においてHelicobacter pylori感染が関与している可能性は低いと考えられた。

### A. 研究目的

Helicobacter pylori (Hp)感染は消化性潰瘍の原因として知られている他に、様々な血管性疾患のリスクとなることが知られている。片頭痛においてもHp感染とその発症の関連が報告されているが、その関与については不明である。前兆のない片頭痛発症におけるHp感染の関与について検討することを目的とした。

### B. 研究方法

国際頭痛学会基準により診断された前兆のない片頭痛患者33例（男1例、女32例、採血時年齢 $36.3 \pm 11.0$ 歳<平均±標準偏差>）、非頭痛健常対照63例（男15例、女48例、採血時年齢 $33.6 \pm 11.8$ 歳）を対象とした。十分な説明を行った後、文書で同意を得たものより頭痛発作間欠期に静脈採血を行い、血清を分離。その後、血清Hp IgG抗体、Hp-Neutrophil activating protein (Hp-NAP) IgG抗体をELISA法を用いて測定した。Hp IgG抗体の保有率に関して $\chi^2$ 乗検定を用いて健常対照群と比較した。またHp-NAP IgG抗体についてはMann-Whitney U testを用いて健常対照群と比較した。

（倫理面への配慮）

文章で同意を得られた血清のみを使用。

### C. 研究結果

Hp IgG抗体陽性率は片頭痛群にて33例中17例（51.5%）、健常対照群にて63例中23例（36.5%）であり、片頭痛群で多かったが、両者に統計学的有意差は認められなかった

（ $p > 0.1$ ）。またHp-NAP IgG抗体値に関しては片頭痛群にて $0.39 \pm 0.15$ 、 $0.39 \pm 0.13$ であり、両者に統計学的有意差は認められなかった（ $p > 0.1$ ）。またHp-NAP抗体の保有率についても有意差はみられなかった。

### D. 考察

今回検討したNAPは菌体由来で、直接的に好中球を活性化しうるものとされている。今回、Hpおよびその菌体成分であるHp-NAPに関して片頭痛発症との関連をみたが、陰性であり、Hp感染と片頭痛発症には関連がないものと考えられた。

### E. 結論

前兆のない片頭痛発症においてHelicobacter pylori感染が関与している可能性は低いと考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# 研究報告書

## 慢性頭痛の診療ガイドライン作成

研究協力者 池田 憲 PL東京健康管理センター神経内科部長  
細沢健一，梶原英俊，下間未央，阿南耕三，田村政紀

**研究要旨** 慢性頭痛の診療ガイドライン作成にあたり，1. 産業医，脳ドック医は頭痛にどう対処すれば良いか，2. 性行為に伴う一次性頭痛はどのように診断，治療するかとの2項目のclinical question(CQ)に関して，PubMedによる文献検索を行い，推奨文，推称グレード，背景，解説，Abstract form，Abstract listを作成した。

### A. 研究目的

1. 産業医，脳ドック医は頭痛にどう対処すれば良いか，2. 性行為に伴う一次性頭痛はどのように診断，治療するかに関する慢性頭痛の2項目のCQについて，診療ガイドラインを作成した。

### B. 研究方法

1. 職場や脳ドックにおける一次性頭痛を有する受診者の頻度と現状を検索し，頭痛医療における産業医，脳ドック医の役割を検討した。

2. 性行為に伴う一次性頭痛の診断と治療に関する文献をPubMedを中心に検索した。

### C. 研究結果

1. 健康管理室を健康管理上の面談，感冒など様々な理由で受診した連続704名の社員を対象にした職場調査では，一次性頭痛の有病率は片頭痛13.2%(男性11.6%，女性26.6%)，反復発作性緊張型頭痛29.15%(男性27.6%，女性41.3%)，慢性緊張型頭痛0.9%(男性0.8%，女性1.3%)であった。多数の片頭痛罹患患者(84.3%)が仕事の能率が低下すること訴えていたが，医療機関への受診率は23.7%と低かった<sup>1)</sup>。脳ドック受診者を対象にした研究では，片頭痛の有病率は

10.2%(男性6.1%，女性19.4%)であった。重症度は軽症例(75.4%)が多く，医療機関の受診率も15.1%で低率であった。病型別での受診率は前兆のない片頭痛9.8%，前兆のある片頭痛48.0%であった。片頭痛を有する健診者の脳ドック所見は，脳動脈瘤(1.1%)と脳動静脈奇形(0.6%)が認められた<sup>2)</sup>。

2. 性行為に伴う一次性頭痛の診断はICHD-IIに準じて診断する。治療は，疾患の説明と相談が重要である。性行為の中断により頭痛発作が治まることがある。エビデンスのある薬物療法はないが，インドメサシン，エルゴタミン，プロプラノロールが有効な場合がある。

### D. 結論

1. 職場や脳ドックでは1割以上の片頭痛罹患患者が存在するにも関わらず，適切な頭痛医療が行われていないことが確認された。  
2. 性行為に伴う一次性頭痛のガイドラインを作成した。

### E. 文献

1) 五十嵐 久圭，坂井文彦：職場における片頭痛の実体調査。厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究」平成15年度総括・分担研究報告



分担研究報告書

書. p88-91.

- 2) Ikeda K, Kashihara H, Hosozawa K, Anan K, Shimomura M, Tamura M, Iwasaki Y, Sakai F. Brain check-up-based study of migraine in Japan. *Headache Care* 2005; 2: 75-80.

F. 健康危険情報  
なし.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 池田 憲：新しい診断・治療の ABC シリーズ 21/神経 2「頭痛」：脳ドックの役割. 最新医学別冊 p57-64, 2004
- 2) 池田 憲：特集「頭痛診療最前線」：脳ドックの役割. *Current Therapy* 22: 76-79, 2004
- 3) Ikeda K, Kashihara H, Hosozawa K, Anan K, Shimoma M, Tamura M, Iwasaki Y, Sakai F: Brain check-up-based study of migraine in Japan. *Headache Care* 2: 75-80, 2005

2. 学会発表

- 1) 池田 憲, 細沢健一, 榎原英俊, 倉富晴子, 阿南耕三, 田村政紀：脳ドックによる片頭痛の疫学調査：頭痛医療における脳ドックの役割. 第 13 回日本脳ドック学会総会. 東京, 2004. 6
- 2) 池田 憲, 五十嵐 修, 青柳 丞, 市川靖充, 岩崎泰雄：片頭痛と高血圧症を有する患者に対する candesartan cilexetil 療法：片頭痛予防効果の検討. 第 22 回日本神経治療学会総会. 札幌. 2004. 6
- 3) 井口裕章, 藤岡俊樹, 五十嵐 修, 市川靖充, 川辺清一, 青柳 丞, 清塚鉄人, 川瀬裕士, 池田 憲：片頭痛に対する candesartan の有用性について. 第 22 回日本神経治療学会総会. 札幌. 2004. 6
- 4) 池田 憲, 榎原英俊, 倉富晴子, 下間未央, 細沢健一, 村本宜之, 阿南耕三, 岩崎泰雄, 田村政紀：頭痛医療と脳ドックの協調. 第 32 回日本頭痛学会. 鹿児島. 2004.11

## 頭痛診療における頭痛外来・頭痛専門医の役割と患者教育に関する研究

研究協力者 根来 清 山口大学医学部脳神経病態学神経内科助教授

**研究要旨** 慢性頭痛患者の適切な診療を行うためには専門的知識を有する専門医による頭痛外来が必要である。また、慢性頭痛患者の支障度・障害度を改善し満足度を高めるために患者教育は極めて重要である。

### A. 研究目的

頭痛診療における頭痛外来、頭痛専門医の役割を明らかにする。

### B. 研究方法

現状における頭痛外来、頭痛専門医の役割を文献的に検索しそのエビデンスを検証する。（倫理面への配慮）

### C. 研究結果

頭痛外来開設・広報により専門医による診療を求める慢性頭痛患者受診数は増加する。慢性頭痛で一度も診療を受けたことがない患者、正確な診断を受けていない患者、市販薬のみで治療している患者の大多数で日常生活支障度は高度である。また、診療を受けた経験がある患者でも正確な診断を受けていない場合が少なくなく、適切な治療を受けるに至っていない。頭痛患者に、頭痛の本質、症状発現のメカニズム、自己対処法、治療法、治療薬とその作用機序・副作用を説明し理解させることによって、支障度・障害度が改善され患者の満足度を高める。

### D. 考察

慢性頭痛患者に頭痛診療の場を明示するために頭痛外来が必要である。診断・治療に苦慮する場合、頭痛専門医への紹介またはコンサルテーションが勧められる。頭痛診療における患者教育は極めて重要である。患者教育に重点を置いた頭痛治療プログラムは、慢性頭痛患者の支障度・障害度を改善し満足度を

高める。また、医師は正確な診断名を患者に告げるとともに、頭痛に対する適切な対処法・治療法を患者に説明しなければならない。効率的な頭痛診療を行なうためには良好な医師と患者関係が必要である。

### E. 結論

頭痛診療レベル向上のために、熟練した頭痛専門医と、頭痛専門医による頭痛外来が必要である。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 難治性頭痛への対応。プライマリケア医のための頭痛診療。治療 86 巻, 1579-1584 頁, 2004
- 2) 頸椎症性神経根症によって起こる頸部痛。脊椎脊髄ジャーナル 17 巻, 774-777 頁, 2004
- 3) 頭痛外来。最新医学「新しい診断と治療のABC21頭痛」pp 26-32, 最新医学社, 2004
- 4) 頭痛外来開設により受診率が急増した片頭痛患者についての検討。山口医学 52 巻, 169-173 頁, 2003
- 5) 頭痛専門外来開設に伴う外来受診状況の変化。マスコミを用いた広報活動の影響について。神経治療 20 巻, 63-69 頁, 2003
- 6) 免疫グロブリン大量静注療法に伴う頭痛の検討。神経治療 19 巻, 415-420 頁, 2002
- 7) 頭痛の分類と疫学。Medicina 39 巻 914-916 頁, 2002

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学）

分担研究報告書

2. 学会発表

- 1) 頭痛患者のQOL. 頭痛研究会会誌 32巻1号, 205頁, 2004 (第31回日本頭痛学会総会, 宇部市)

2. 実用新案登録

- なし
3. その他

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし

## 一次性頭痛の病診連携の有効性に関する検討

研究協力者 橋本 洋一郎 熊本市立熊本市民病院神経内科  
内野 誠 熊本大学大学院脳神経科学講座神経内科

**研究要旨** 一次性頭痛の病診連携を推進するための第一歩として、病診連携の有効性に関する文献検索を行った。わが国で紹介という場合には、「referral」と「consultation」の2つを意味している。病診連携での紹介は「referral」であり、委託、付託、転医を意味する。「consultation」は、対診のことであり、特定の患者の病気の性質および進行を評価して、診断、予後、および治療を決めるために2人医師の医師が会合することである。すなわち病診連携においては、「consultation」のために患者さんを専門医に「referral」するのである。そこで headache/referral で文献検索を行ったところ、一次性頭痛は、一般医(かかりつけ医)から頭痛専門医への紹介で頭痛に対する恐れ、さらに頭痛そのものが軽減でき、かつ QOL も向上することが分かった。一次性頭痛の病診連携構築を推進しなければならない。

### A. 研究目的

多くの一次性頭痛患者は、どこを受診してよいか分からず市販薬で済ませており、一方で鎮痛薬の服用量が増える、聞かなくなってきたという不安感を持っている。また適切な治療がなされておらず、多くの医院・病院を何度も受診する患者も多い。そこで一次性頭痛の病診連携の有効性に関する文献検索を行った。

### B. 研究方法

文献検索する上で病診連携に関する英文表記が何であるかが問題であった。わが国では、「紹介」という言葉は「referral」と「consultation」の2つを意味している。病診連携の意味するところは、一度主治医から別の医師に紹介で離れること、すなわち転医であり、「referral」(委託、付託)という言葉が対応する。「consultation」の意味するところは診断合議、立会い診察、対診(特定の患者の病気の性質および進行を評価して、診断、予後、および治療を決めるために2人以上の医師が会合すること)である。「headache」

と「referral (system)」の用語を組み合わせ、Pub Med を使って検索を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 文献検索

一次性頭痛の病診連携を推進するにはどうしたらよいか、私に与えられた clinical question であったが、文献検索ではそのような文献は見出すことができなかった。そこで病診連携が一次性頭痛の診療に役立つかどうかという文献を検索した。Pub Med によりヒットした該当文献の数を示す。

Headache/referral : 394 件

Headache/referral system : 58 件

Headache/consultation : 323 件

Headache/consultation system : 50 件

#### 2. 頭痛の病診連携の有効性

「頭痛外来、頭痛専門医は必要か」という clinical question と重複する部分があり、一次性頭痛の病診連携に関する論文を4つ取り上げた<sup>1)4)</sup>。4つのうちの3つは北ノルウェー頭痛研究(North Norway Headache Study: NNHS)からのものである<sup>2)4)</sup>。