

Table 2. Comparison of secondary efficacy outcomes in Japanese, European and United States populations

	Europe				Japan				United States			
	ELE20	ELE40	ELE80	Placebo	ELE20	ELE40	ELE80	Placebo	ELE20	ELE40	ELE80	Placebo
	n = 144	n = 136	n = 141	n = 142	n = 80	n = 80	n = 77	n = 84	n = 290	n = 296	n = 312	n = 292
Relief of associated symptoms, %												
nausea*	58.1	51.3	69.4	37.8	63.0	64.0	65.0	53.0	57.0	62.0	56.0	40.0
photophobia†	62.5	52.1	52.1	27.5	76.0	68.0	80.0	56.0	36.0	48.0	49.0	16.0
phonophobia†					58.0	63.0	76.0	61.0	43.0	48.0	54.0	18.0
Functional response, %	53.4	64.1	75.0	29.0	65.0	65.0	75.0	54.0	51.0	60.0	57.0	26.0
Use of rescue medication, %	29.9	28.7	25.5	52.8	21.0	23.0	23.0	43.0	21.0	22.0	16.0	57.0
Headache recurrence, %	28.3	33.7	31.6	22.8	10.0	17.0	14.0	24.0	28.0	32.0	23.0	44.0
Acceptability of study treatment, %	64.3	73.6	83.7	31.8	53.0	47.0	41.0	43.0	86.0	88.0	70.0	58.0

*Absences of symptoms are reported for nausea from the US study

†Combined photophobia and phonophobia data were reported in the European study

Abbreviations: ELE20 = eletriptan 20 mg; ELE40 = eletriptan 40 mg; ELE80 = eletriptan 80 mg

Table 3. Frequency of treatment-related adverse events experienced by ≥ 3% of patients in any eletriptan treatment group or placebo for Japanese, European and United States populations

Adverse event, %	Europe				Japan				United States			
	ELE20	ELE40	ELE80	Placebo	ELE20	ELE40	ELE80	Placebo	ELE20	ELE40	ELE80	Placebo
	n = 144	n = 136	n = 141	n = 142	n = 80	n = 80	n = 77	n = 84	n = 290	n = 296	n = 312	n = 292
Asthenia	2.1	2.9	9.9	0.0	1.3	2.5	11.7	0.2	3.8	3.7	7.7	2.1
Back pain	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	1.3	3.9	0.0	0.0	1.0	0.3	0.3
Chest symptoms	0.7	2.2	4.3	0.7	0.0	1.3	1.3	0.0	0.3	2.0	2.2	2.4
Headache	0.0	2.2	2.1	0.7	1.3	1.3	2.6	0.0	0.7	3.0	5.4	3.4
Malaise	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.8	5.2	1.2	0.0	0.3	1.0	0.0
Vasodilation	2.8	0.7	2.8	0.7	1.3	0.0	3.9	1.2	0.0	2.4	3.2	2.1
Dry mouth	2.1	1.5	1.4	2.1	0.0	0.0	0.0	1.2	1.7	3.0	3.5	1.4
Dysphagia	1.4	1.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	2.4	3.8	1.4
Nausea	2.8	1.5	7.1	0.7	3.8	7.5	10.4	2.4	3.8	5.4	4.2	5.8
Vomiting	0.7	0.7	0.7	0.7	1.3	2.5	5.2	1.2	0.0	1.0	1.9	1.7
Thirst	0.0	0.0	0.7	0.0	3.8	0.0	2.6	0.0	0.7	0.3	0.6	0.3
Dizziness	2.1	3.7	4.3	0.7	0.0	1.3	2.6	0.0	2.8	4.7	8.3	3.1
Paresthesia	4.2	2.2	7.8	1.4	0.0	3.8	1.3	0.0	2.1	1.4	2.6	1.7
Somnolence	2.1	0.7	4.3	0.7	6.3	10.0	16.9	3.6	3.4	7.8	9.0	6.8
Dyspnea	0.0	0.0	0.7	0.0	0.0	0.0	3.9	0.0	0.3	0.0	0.3	0.3

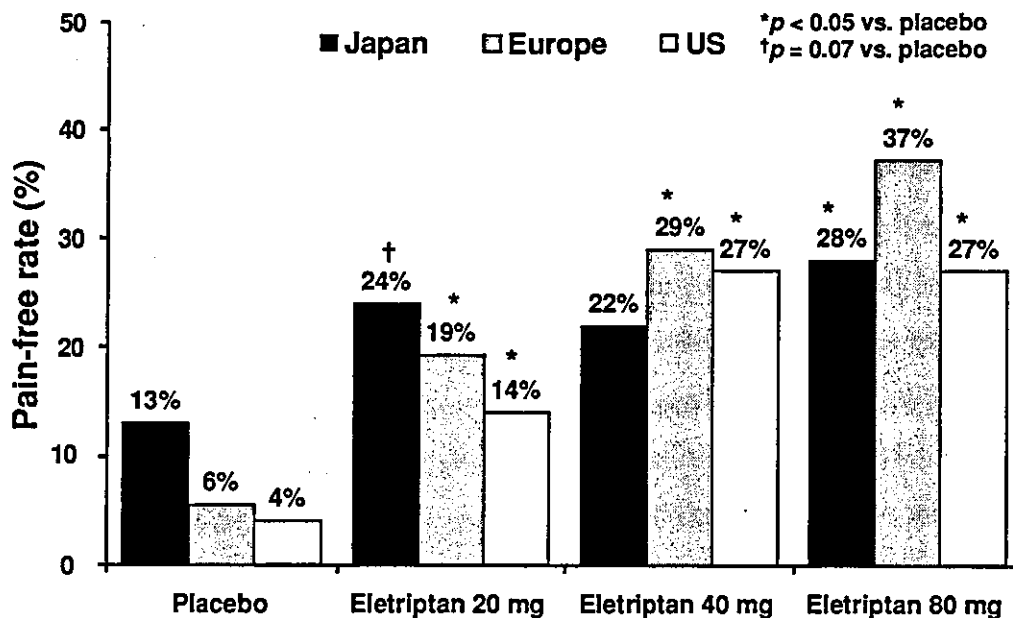


Figure 3. Pain-free rate at 2 h: comparison of results from Japanese, European and US clinical trials

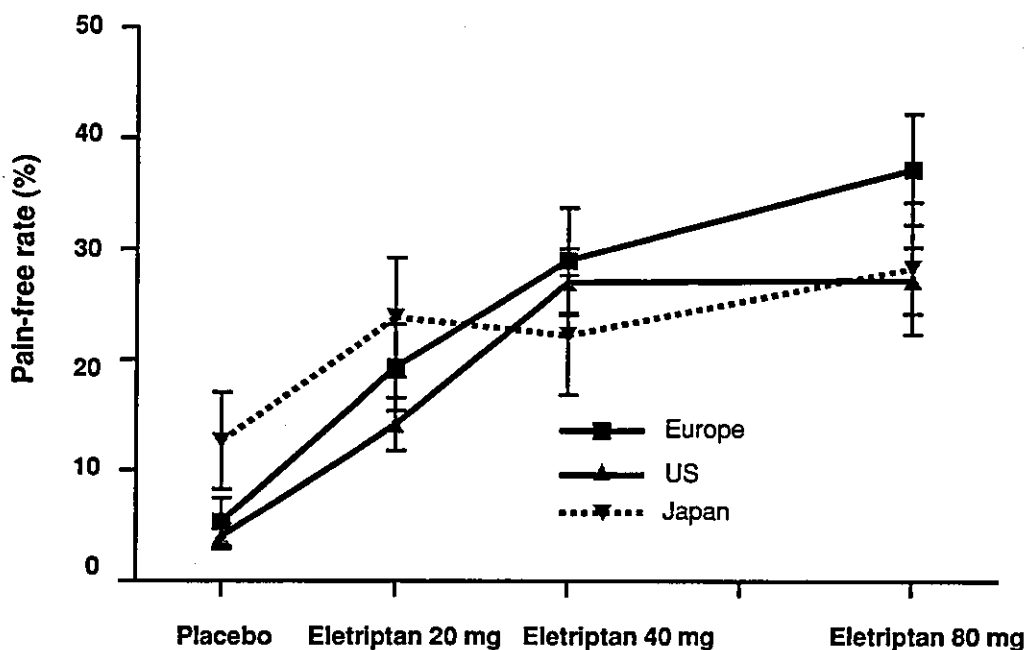


Figure 4. Pain-free rate at 2 h (\pm 95% CI)

the US studies. Relief of nausea was also greater in the Japanese study compared with the European study. A direct comparison between the rates of photophobia and phonophobia was not possible, since these symptoms were combined in the European study. However, the relief rates in the Japanese study for photophobia and phonophobia were, in general, higher than the combined rates in the European study.

Efficacy: Improvement in Functioning

Patients treated with eletriptan 20, 40 and 80 mg reported significant improvements in functional status. Dose-response relationships were demonstrated in both

the Japanese ($p < 0.05$) and European studies ($p < 0.01$). While the eletriptan groups in the US study demonstrated improvements in functional response in relation to placebo, a dose-response was not documented.

Efficacy: Use of Rescue Medication and Headache Recurrence

Patients in the placebo groups of all three study populations were more likely than those in the eletriptan groups to take rescue medication, as evidenced by a decreasing need for alternative therapy with increased dosage of eletriptan (Japanese study, $p < 0.05$; European and US studies, $p < 0.0001$). Japanese rates were 36/84

(43%) in the placebo group compared with 17/80 (21%), 18/80 (23%) and 18/77 (23%) in the eletriptan 20-mg, 40-mg and 80-mg groups, respectively. European rates for the same groups were 75/142 (53%), 43/144 (30%), 39/136 (29%) and 36/141 (26%), respectively. US rates were 86/150 (57%), 83/290 (29%), 77/296 (26%) and 64/312 (21%) for those patients on placebo, eletriptan 20, 40 and 80 mg, respectively.

Dose-response relationships were not seen in relation to headache recurrence rates in any of the studies. In the Japanese study, headache recurrence rates were relatively low in all groups (5/51, or 10% for eletriptan 20 mg; 9/52, or 17% for eletriptan 40 mg; 8/59, or 14% for eletriptan 80 mg), and tended to be higher with placebo (11/46, or 24%), although the differences were not significant given the small number of patients in this study. Headache recurrence rates were similar in all European treatment groups, and were higher than those noted in the Japanese study, at 21/74 (28%), 28/83 (34%), 32/101 (32%) and 8/35 (23%) for eletriptan 20, 40 and 80 mg, and placebo, respectively. Headache recurrence also tended to be somewhat higher in US than in Japanese patients, with rates of 41/133 (31%), 51/178 (29%) and 38/181 (21%) in eletriptan 20-mg, 40-mg and 80-mg groups, respectively, compared with 27/75 (36%) in the placebo group.

Assessment of Acceptability

In the Japanese study, there was little difference between groups in acceptability responses recorded at 24 h post-dose. The numbers of patients who responded that they would prefer to take the study medication over any other to treat attacks in the future were 41/78 (53%), 35/77 (45%), 31/72 (43%) and 35/81 (43%) for eletriptan groups 20, 40 and 80 mg, and placebo, respectively. Eletriptan received a stronger endorsement on the treatment acceptability measure in both Western studies than in the Japanese study. In the Western studies, all doses of eletriptan were preferred by a large margin compared with placebo. In the European study, 24 h after treatment, acceptability rates were 92/143 (64%), 98/133 (74%), 113/135 (84%) and 43/135 (32%) for the groups taking eletriptan 20, 40 and 80 mg, and placebo ($p < 0.0001$, all doses). In the US study, acceptability rates at 24 h post-dose were 148/215 (69%), 160/216 (74%) and 162/237 (68%) for eletriptan 20, 40 and 80 mg, all of which differed significantly from the placebo rate of 40/121 (33%) ($p < 0.001$).

Tolerability and Safety

In all three studies, adverse incidents were generally mild to moderate in severity, and transient. There was a tendency for treatment-related adverse incidents to

increase with eletriptan dose, and total adverse incidents were similar across all three studies. Table 3 shows the incidence of treatment-related adverse events, the most common of which were somnolence, asthenia, nausea, dizziness and paresthesia. In all three studies, the incidence of treatment-related adverse events was approximately comparable. There was a modest dose-response effect observed, with the highest adverse event rate being most commonly reported in the 80-mg dosage group.

Discussion

The purpose of the bridging study was to determine whether the efficacy and tolerability response of Japanese patients to eletriptan was comparable to that of Western patients, therefore justifying the extrapolation of Western clinical data to Japan. The results of this bridging comparison confirm that migraine patients in Japan, Europe and the US have comparable and significant efficacy for all three doses of eletriptan on the primary outcome measure, headache response at 2 h (Figure 1). In addition to direct efficacy comparisons, dose-response slopes were calculated to identify trends across the range of doses. The dose-response slopes were similar for Japan (0.391) and the US (0.364), while both were less steep than the dose-response slope observed in Europe (0.770) (Figure 2). The higher slope in Europe resulted from the superiority of the 80-mg dose compared with the 40-mg dose, an advantage that was not observed in the US study. Pain-free rates (Figure 3) and pain-free slopes (Figure 4) were also comparable in Japan vs. the West, although once again the 80-mg dose of eletriptan in Europe was an outlier.

In addition to comparable efficacy, adverse events, typically mild to moderate in severity, were also comparable in all three study populations (Table 3). For the 20-mg dose of eletriptan, there was only one adverse event in Japan, somnolence (6.3%), which occurred with an incidence more than 2% higher than in Europe (2.1%) or in the US (3.4%). For the 40-mg dose of eletriptan, there were only four adverse events that occurred with a 2% higher incidence, respectively, in Japan compared with Europe and the US: malaise (3.8% vs. 0% vs. 0.3%), nausea (7.5% vs. 1.5% vs. 5.4%), paresthesia (3.8% vs. 2.2% vs. 1.4%) and somnolence (10% vs. 0.7% vs. 7.8%).

Perhaps the biggest difference among the three study populations was the higher placebo response in Japanese patients. This was most notable in headache response at 2 h, with a 51% placebo response rate reported in Japan compared with a 24% rate in Europe and a 22% rate in the US (Figure 1). Interestingly, pain-free response to placebo in the Japanese population was less of an outlier than

headache response (Figure 3). This is consistent with IHS clinical trials guidelines, published after this study was started, which recommend pain-free rate as a more stringent and appropriate efficacy endpoint¹⁰. The reason for the higher placebo response is unclear. Lower headache severity and functional impairment have been associated with higher placebo response in some studies. But lower headache severity among Japanese patients is unlikely to be the primary explanation, since the incidence of moderate headache was similar for Japan vs. the US (77% vs. 74%). Furthermore, the proportion of patients reporting functional impairment as moderate to severe was actually higher in Japan compared with that of the US (86% vs. 77%) (Table 1). Prior exposure to triptans has also been found to be correlated in some studies with lower placebo response. Sixty-four percent of US patients and 58% of European patients had been previously treated with sumatriptan, while all of the Japanese patients were triptan-naïve. Whether triptan-naïve status defines a less treatment-resistant patient sample, or one that has higher expectancy effects, is uncertain.

The above variables may also have impacted the acceptability rate of eletriptan among Japanese patients. While acceptability rates of eletriptan were lower in Japanese patients than in Westerners, the lower rates extended to placebo as well. Headache response rates and pain-free rates with placebo were twice as high in the Japanese population as in the Western populations, yet the Japanese acceptability rate with placebo was lower than the acceptability rate in the US study, and was only 35% higher than the European rate. It therefore is not surprising that a lower rate was noted in Japanese patients taking eletriptan, and may reflect a difference in how the populations rate acceptability.

Other secondary endpoints showed a fair degree of variability in response to the three doses of eletriptan, but patients in Japan showed similar (or greater) overall efficacy, with no consistent patterns of difference when compared with Europe or the US (Table 2).

Conclusion

Comparison of the three studies indicates that eletriptan 20, 40 and 80 mg is effective, safe and well tolerated for the acute treatment of migraine both in Japan and in the West. On the primary efficacy variable, headache response, Japanese and Western patients showed comparable response rates, with all three doses of

eletriptan demonstrating significant superiority vs. placebo. Additionally, Japanese patients showed response rates comparable to those of Westerners on several secondary measures, including pain-free rate and functional improvement. The safety and tolerability profile of eletriptan was also similar in Japan compared with Europe and the US. The results of this bridging comparison indicate that it is valid to extrapolate efficacy and tolerability data from Western clinical studies to Japanese populations.

Acknowledgment

This work was supported by a grant from Pfizer Ltd.

References

1. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, Stovner LJ, Senard JM, Jackson NC, et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Eletriptan Steering Committee. Neurology* 2000;54(1):156-63
2. Mathew NT, Schoenen J, Winner P, Muirhead N, Sikes CR. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache* 2003;43(3):214-22
3. Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafegot*) in the acute treatment of migraine: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eletriptan and Cafegot* Comparative Study Group. Eur Neurol* 2002;47(2):99-107
4. Stark R, Dahlöf C, Haughie S, Hettiarachchi J. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicenter, placebo-controlled study across three attacks. *The Eletriptan Steering Committee. Cephalalgia* 2002;22(1):23-32
5. Sheftell F, Ryan R, Pitman V. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *The Eletriptan Steering Committee. Headache* 2003;43(3):202-13
6. Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *The Eletriptan Steering Committee. Neurology* 2002;59(8):1210-7
7. Eletriptan Steering Committee in Japan. Efficacy and safety of eletriptan 20 mg, 40 mg and 80 mg in Japanese migraineurs. *Cephalalgia* 2002;22(6):416-23
8. Guideline for Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data [online]. Available from <http://www.ich.org/ich1bis.html>. [Accessed on 20 March 2003]
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96
10. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, Diener HC, Ferrari MD, Goadsby PJ, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20(9):765-86

CrossRef links are available in the online published version of this paper:
<http://www.cmrojournal.com>
Paper CMRO-2506, Accepted for publication: 12 November 2003
Published Online: 24 December 2003
doi:10.1185/030079903125002973

Key words

頭痛に関する国際的動向

北里大学医学部内科 教授 坂井文彦

2005年に京都で第12回国際頭痛学会が開催される。そこで取り上げられるテーマを見ると頭痛研究の世界的なトピックがうかがわれる。約15年ぶりに改訂された『国際頭痛分類』は、半年で日本語訳が作成された¹⁾。新分類には頭痛を疾病としてとらえ分類する意気込みがみられるが、それを可能とした最近の研究とエビデンスの多さに驚かされる。一次性頭痛の症候による診断基準には、病態の新知見を取り入れており、また疾患概念に議論の多い部分は今後の研究を奨励するため、診断基準付録の作成が提唱されている。例えば、月経に関連する片頭痛を通常の片頭痛とは別の概念でとらえるべきかなどの問題である。

片頭痛の病態にアロディニア（痛みの感作）がいかなる関与をもつかは大きなテーマである。片頭痛の拍動痛が、三叉神経・血管系の病態に基づくことは定説となり、片頭痛のメカニズムをもとに治療するトリプタン系薬剤（以下、トリプタン）が開発され使用されている。しかし、トリプタンも頭痛がひどくなってからでは効果が少なく、その理由が考えられている。片頭痛は拍動痛が発生した後、痛みが寝込むほどひどくなるのは脳幹の痛み調節系が障害されるためと考えられた。脳幹で痛みが調節されず逆に増幅される現象をBursteinらは片頭痛のアロディニアとよんだ²⁾。さらに、トリプタンの有効性はアロディニア発現前投与であれば93%とわけて高いことが報告され、頭痛治療の現場に大きなインパクトを与えた。トリプタンを早期に服用することによってもたらされる有効性が科学的に証明されたことになる。

「片頭痛は予防すべきものである」との考えは、トリプタンの乱用に対する警告ともなるが、新しい片頭痛予防薬の開発にも拍車をかけている。これまでも、抗てんかん薬であるバルプロ酸の有効性が考えられているが、抗てんかん薬として開発されたtopiramateの有効性が確認され、多くの国で臨床使用が開始されている。

その他、遺伝子、ホルモン、小児の頭痛、分子生物学的アプローチ、頭痛による脳障害の可能性などが発表テーマとなっている。日本での国際頭痛学会の開催を機会に、頭痛の研究、医療がさらに進歩することが期待される。

参考文献

- 1) 日本頭痛学会新国際分類普及委員会：国際頭痛分類第2版日本語版。日頭痛会誌 31(1)：1～188, 2004
- 2) Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I：Defeating migraine pain with triptans：a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol 55：19～26, 2004

片頭痛の分子生物学

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門 講師 竹島多賀夫
同 教授 中島健二

神経科学の発展に伴い、片頭痛の分子生物学的研究が長足の進歩を遂げている。家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine：FHM) は前兆のある片頭痛 (migraine with aura：MA) のサブタイプで、前兆に運動麻痺 (脱力) が含まれることが特徴である。FHMでは眼振や小脳萎縮がみられる家系、痙攣や意識障害を伴う家系もみられることが知られていた。小脳萎縮を伴うFHM家系の解析から19番染色体上のP/Q-type Ca²⁺ channel $\alpha 1$ subunit (CACNA1A) の点変異¹⁾が原因遺伝子として同定された (FHM-1)。

プライマリケアにおける 片頭痛の見分け方

司会 北里大学医学部内科(神経内科)教授 坂井 文彦
 President and CEO, Headache Care Center Roger Cady
 Professor and Head, Division of Neurology R. Allan Purdy
 Dalhousie University
 足利赤十字病院院長 福内 靖男
 東京女子医科大学神経内科主任教授 岩田 誠
 北里大学医学部内科(神経内科)講師 五十嵐久佳
 高取大学医学部脳神経内科講師 竹島多賀夫
 鳥取大学医学部脳神経内科教授 中島 健

出席者 (敬称略・発言順)

代表的な頭痛疾患である片頭痛は、相当数の潜在患者が推測されるにも関わらず、プライマリケア医にとっては他の頭痛との見分け方が難しいところから、日常診療の場で見逃されている場合が少なくない。医療機関を受診しても適切な診療が受けられないとなれば、片頭痛患者は痛みを我慢するか、市販薬で一時的に対処することを強いられるという状況にならざるをえない。プライマリケアにおける片頭痛診断についてあらためて検討する必要がある。そのような観点から企画された本座談会では、日本、米国、カナダの専門医が、各国の現況を踏まえつつ、プライマリケア医が片頭痛の適切な診断方法を習得するにはどのような方法が最適かをテーマに討論を行った。

討論に先立ち、司会の坂井文彦先生が日本のプライマリケアにおける片頭痛診断の現状を紹介し、続いて Roger Cady 先生、R. Allan Purdy 先生が、それぞれ米国およびカナダでの試みとその成果について講演した。その後、国内の専門医5人を加えて、坂井先生の司会のもとに上記テーマで活発な議論を重ねた。

日本のプライマリケアにおける 片頭痛診断の現状



北里大学医学部内科(神経内科)教授
坂井 文彦

日本における片頭痛の有病率と受診状況

片頭痛は、日常的に経験されることが多く、有病率も高い代表的な頭痛疾患ですが、現状ではプライマリケア医において十分な診断がなされているとは言えません。日本の現況について、数年前にわれわれが実施した頭痛の疫学調査の結果¹⁾をもとに説明したいと思います。

日本における片頭痛の有病率は、IHS (International Headache Society) の診断基準を満たすものは6.0%であり、診断基準中の「頭痛発作が4~72時間持続する」などの項目を満たさない「片頭痛の疑い」の症例を含む有病率は8.4%でした。

よって840万人の片頭痛患者が日本国内に存在する
と考えられます。この8.4%という数字は、世界の
標準がおそらく8-12%程度ですので、その下限あ
たりに位置していると思います。

また、片頭痛患者の医療機関受診率は、「定期的
に通院している」が2.7%、「ときどきは通院してい
る」が12.2%、「過去に2-3回通ったことがある」
が15.6%であり、残りの69.4%は全く受診したこ
とがないという結果でした。片頭痛患者の約30%に受
診経験が認められるにも関わらず、わずか2.7%の
患者しか定期的に通院を続けていません。この原因
に適切な診断を受けなかったことも考えられます。

日本のプライマリケアにおける 慢性頭痛患者の診断状況

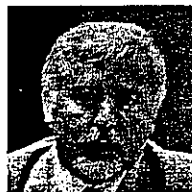
慢性頭痛で医療機関を受診した20代-40代の女性
患者533例のうち、医師に片頭痛と診断されなかつ
た393例について、あらためてIHSの診断基準にあ
てはめてみたところ、50%は片頭痛であり、29%は
片頭痛の疑いであると判定されました(図1)。この
結果は、プライマリケア医においてかなりの割合で
片頭痛が見落とされている可能性を示唆していま
す。

これまでの方法では、プライマリケアにて片頭痛

と他の頭痛を見分けることは難しいのではないでし
ょうか。プライマリケア医が片頭痛診断を習得する
適切な方法を今一度考えてみる必要があります。片頭痛
を見逃してしまうのはどこに原因がある
のか、片頭痛を見分けるうえで最も重要な手がかり
はどのようなものなのか、こうした点について、本日は
米国とカナダの試みからヒントをいただきながら
討論を進めていきたいと思ひます。

それでは、続いてCady先生に、米国のプライマ
リケアにおける片頭痛診断の現状についてお話し
いただきます。

米国のプライマリケアにおける 片頭痛治療の現状



President and CEO,
Headache Care Center
(Springfield, Missouri, USA)
Roger Cady

Session I

1997年から米国のプライマリケア医の片頭痛教育
に携わってきたプライマリケア医の1人として、日

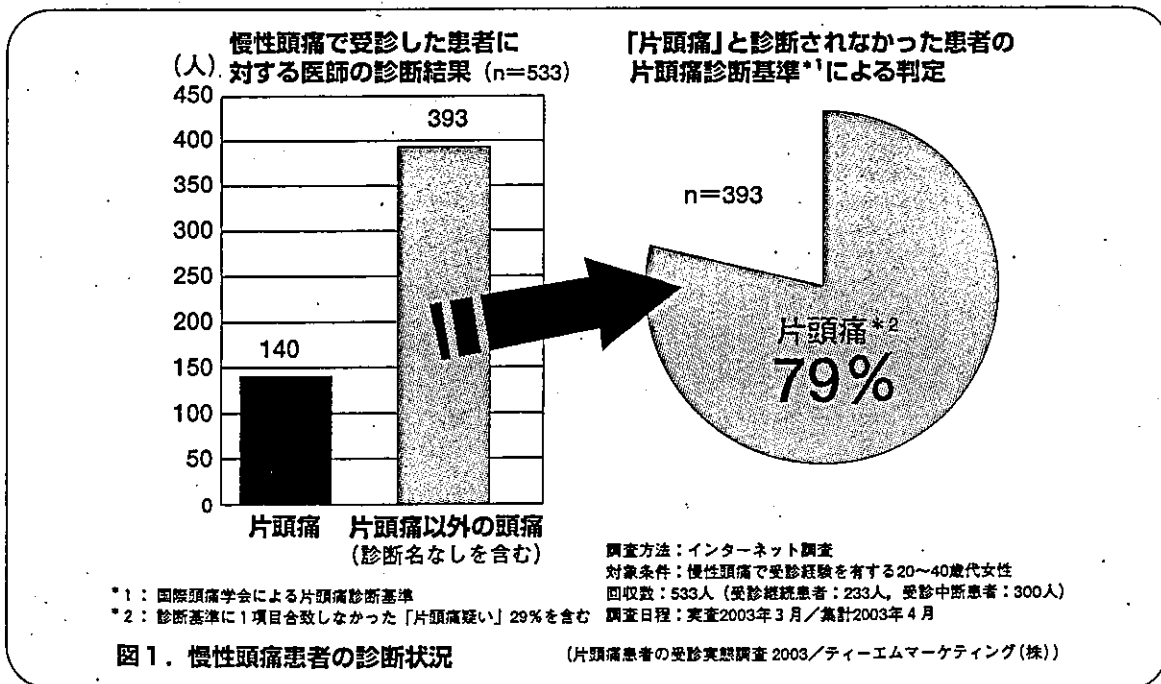


図1. 慢性頭痛患者の診断状況

本のプライマリケアにおける片頭痛の認識、診断、治療に役立つような問題点とその展望についてお話ししたいと思います。

米国では、一次性頭痛の診断と治療についてプライマリケア医に対する教育プログラムが開発されており、1990年代後半から50,000名以上の医師がこのプログラムに参加してきました。それ以前は、臨床において、一次性頭痛、特に片頭痛は軽視されていましたが、現在でも多少その傾向が残っています。

■ プライマリケアにおける IHS 診断基準

IHS の片頭痛診断基準は、スマトリプタンの臨床試験を開始するにあたって、1988年に頭痛領域の臨床専門医が作成したのですが、実際に臨床で使用するには多少無理があり、いくつかの理由により広く普及するに至っていないのが現状です。

IHS 診断基準を用いるためには、片頭痛および IHS 診断基準に示された定義を熟知していること、そして患者の症状を見分ける能力などが要求されます。また、IHS 診断基準においては、1人の患者を頭痛のたびに診断することになり、場合によっては1人の患者に複数の治療が行われることにもつながり、しばしば混乱を招いています。

IHS 診断基準は、エビデンスではなく専門医のコンセンサスに基づいて作成された、一次性頭痛の分類における診断基準です。片頭痛の診断においては特異性が高いため、臨床試験などで新薬による片頭痛治療を開始する場合に用いるには適していますが、毎回の発作において IHS 診断基準のすべての症状を満たすまで片頭痛と診断されないため、感度は低くなっています。つまり、頭痛発現初期は診断基準にある症状を満たさず、頭痛が中等度以上になってから診断がつくために、治療開始が遅れ患者に不都合が生じることとなります。このように IHS の片頭痛診断基準には、実際に臨床現場で一次性頭痛の患者を診断、治療するにあたって不適切な点が多く指摘されています。

■ 症状に基づく診断基準は難しい

一般的な一次性頭痛には、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片頭痛様頭痛、緊張型頭痛などがあります。IHS 診断基準では、前兆を伴わない片頭痛は、4～72時間持続する頭痛発作が5回以上

あり、かつ中等度～強度の頭痛、片側性、拍動性、動作による増悪、の4項目のうち少なくとも2項目を満たすものと定義されています。さらに、悪心・嘔吐、または光過敏・音過敏を伴うことも必要です。前兆を伴わない片頭痛の診断基準のうち、どれか1つを満たさないものが片頭痛様頭痛と診断される(IHS 診断基準:1.7) こととなります。

一方、反復発作性緊張型頭痛(Episodic tension-type headache)は、30分から7日間持続する頭痛発作が10回以上あるものと定義されています。緊張型頭痛の特徴としては、両側性、頭痛の程度が軽度～中等度であること、動作による増悪がないこと、強い悪心・嘔吐がないこと、光過敏・音過敏はあってもどちらか一方であること、などが挙げられます。

皮肉なことに、これらの一次性頭痛の症状の多くは重複しているため、実際に一次性頭痛の診断基準を用いるためには、臨床医には相当の技能が必要です。たとえば頭痛の程度をとってみても、片頭痛と緊張型頭痛の両者に軽度、中等度、強度のものがあります。また、片頭痛の約40%は両側性であり、緊張型頭痛の約25%は片側性です。さらに、どちらの頭痛においても拍動性でないことが多く、以前は片頭痛に特徴的と考えられていた前駆症状も、現在では片頭痛と緊張型頭痛の両者に共通するものと考えられています。また、前駆症状は群発頭痛にもみられると報告されています。片頭痛と緊張型頭痛において症状が重複していることは、IHS 診断基準をプライマリケアに適用していくうえで、大きな障害だと言えます(図2)。

■ 生活への影響度に基づく認識

一次性頭痛の診断における別の方法として、頭痛の生活への影響度に着目した場合、一般的に片頭痛は緊張型頭痛よりもはるかに影響度が大きいとされています。緊張型頭痛の場合、痛みの程度が医師にかかる必要があるほどひどくなることは、ほとんどありません。つまり、頭痛のために仕事、家事や社会活動に影響があるようであれば、片頭痛であると考えられます。

生活への影響度に基づく診断方法は、医師や患者にとって本質的に妥当なものであると考えられています。なぜなら、生活への影響というものは、IHS 診断基準に示された症状よりも患者にとって説明し

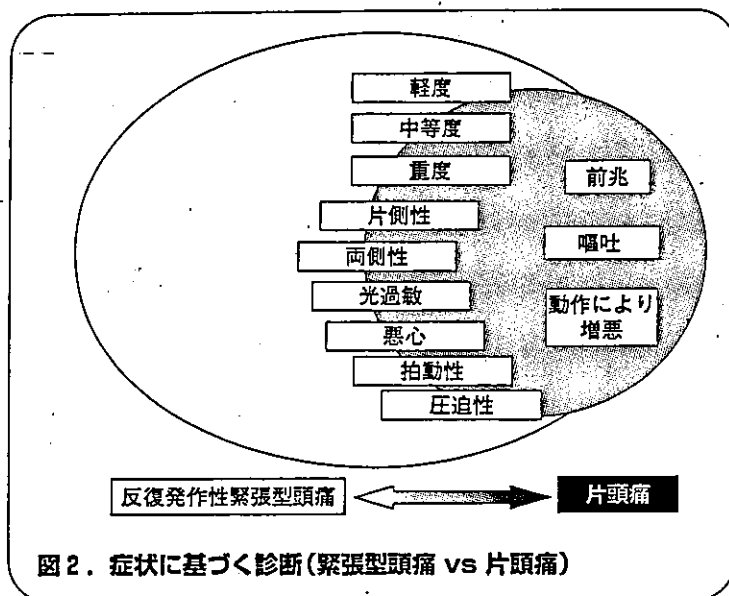


図2. 症状に基づく診断(緊張型頭痛 vs 片頭痛)

やすいものだからです。患者が診察室で自分なりに頭痛を分析することもあります。自己流の判断に陥りやすく、多くの場合、間違った診断を招く結果となってしまいます。しかし生活への影響度は、他のさまざまな症状とは異なり、単純で間違えることは少ないものであると言えます。また、患者の生活への影響度を理解することは、治療を開始するにあたって理論的根拠としても重要です。

プライマリケアにおける片頭痛診断のための質問

プライマリケア医は、以下に示す4つの簡単な質問をすることによって、生活への影響度に重点をおいた片頭痛の診断が可能となります。

- ①「仕事、家事または社会生活に影響があるような頭痛はありますか」または、「頭痛がおきたときは、やっていることをやめて横になりたいですか」これらの質問に対する回答が「はい」の場合、片頭痛の治療を考慮すべきでしょう。
- ②「頭痛パターンはこの半年間同様ですか」回答が「はい」の場合、片頭痛であると考えます。回答が「いいえ」の場合は、他の頭痛を疑うべく詳細な問診や診察に進みます。ここまでの2つの質問の回答がともに「はい」の場合は、片頭痛の可能性がかなり高いと思われます。

③「頭痛の頻度はどのくらいですか」

頭痛の頻度により、医師は慢性連日性頭痛に注意を払うことになります。患者が週2回以上鎮痛剤を服用している場合は、頭痛の原因として鎮痛剤乱用の可能性を考慮する必要があり、鎮痛剤の服用を中止しなければなりません。

④「薬剤の使用頻度とその効果はどうですか」

急性期治療は、2～4時間以内に完全に痛みをとり、普段通りの生活に復することが目標となります。目標が達成できない場合は、薬剤や用量・剤形の変更が必要であると考えられます。患者に薬の使用内容について確認すること、そして頭痛発現早期の服薬や事前の治療計画に対する自覚を高めることは重要です。医師の治療を受けることによって、患者は自己判断の誤りを認め、疾患の評価と治療を医師に託すようになります。

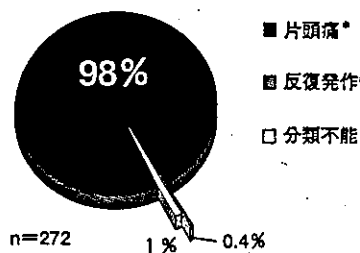
プライマリケアにおける頭痛

そもそも頭痛とは、緊張度が高い神経系における生物学的に万国共通の現象と考えられます。ところが頭痛はさまざまな形で出現するのです。また疫学的調査では、生涯において90%の人が頭痛を経験し、60%の人が繰り返し起こる頭痛を経験すると報告されています。

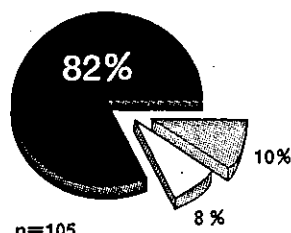
American Migraine II Studyの報告では、1年以内に繰り返し起こる強度の頭痛を経験した人が25%であり、そのうち片頭痛が12%、慢性連日性頭痛が

頭痛専門医による
頭痛日記評価後の最終的診断

PCPにより片頭痛
と診断された患者



PCPにより非片頭痛性頭痛
と診断された患者



*: 片頭痛様頭痛を含む

図3. プライマリケア医 (PCP) により診断された頭痛患者について
専門医が頭痛日記から再検討した診断結果

(Dowson A, et al. : Cephalalgia 22 ; 590, 2002, Poster PA.30.)

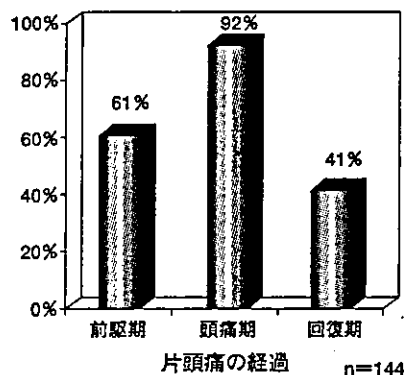
4%であったとされています。片頭痛患者の約半数は自己管理を行っていました。多くは頭痛のとき、仕事、学校やその他大事な活動に影響があった場合に、医師の診察を受けるようです。

プライマリケアにおける1,203例の患者を対象とした Landmark Study では、患者に6回の頭痛発作について日記に症状を書いてもらい、それを頭痛専門医が再検討し、最終診断しました。その結果、プライマリケア医に片頭痛と診断された患者の98%が片頭痛または片頭痛様頭痛に該当しました。しかし、プライマリケア医に非片頭痛性頭痛と診断された患者では、82%が片頭痛または片頭痛様頭痛に該当しました(図3)。したがって、患者が繰り返し起こる頭痛を訴えてプライマリケアを受診した場合、非常に高い確率で片頭痛または片頭痛様頭痛に罹患していると言えます。

首の痛み (肩こり)

以前は、筋肉の緊張を伴う頭痛は、筋緊張性頭痛であると診断されていました。IHS 診断基準にはありませんが、片頭痛においても筋肉の痛み、たとえば首の痛み(肩こり)を伴うことは一般的です。片頭痛と診断された患者を検討した試験でも、患者の約75%が片頭痛発作時に首の痛みがみられたとしています。首の痛みについては、69%が締めつけられるような感じ、17%がこわばった感じ、5%が拍動性を感じたと説明していました(図4)。興味深いこと

片頭痛患者の首の痛み(肩こり)



・有病率
患者の75%

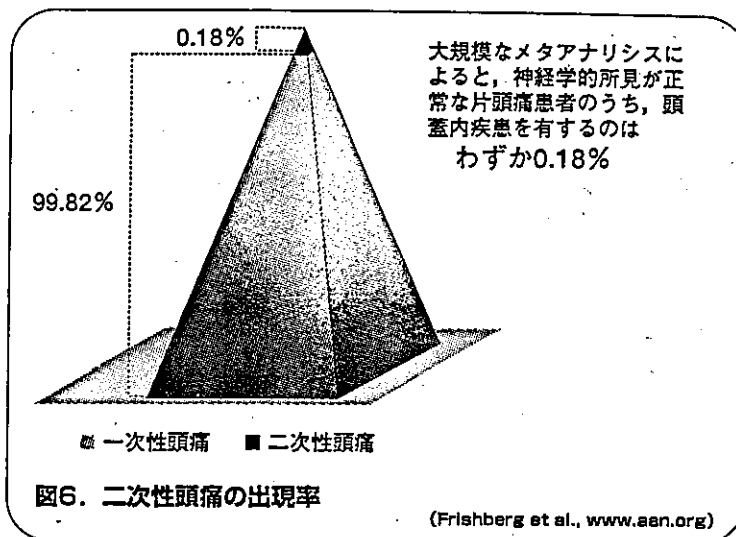
・特性
69%-締め付けられるような感じ
17%-こわばった感じ
5%-拍動性
5%-その他

図4. 片頭痛時における頸痛

(Kanlecl R. : Neurology. 58(Suppl 6) ; S15, 2002)

に、この試験の対象患者の82%が、過去に緊張型頭痛と診断されていたのです。

首の痛みは片頭痛の前(前駆期)に起こり、頭痛の間に増強し回復期まで続きます。トリプタン系薬剤による治療は首の痛みに対しても効果があり、首の痛みを伴う頭痛も一次性頭痛の一種であると考えられます。



連する他の症状について話さないこともあります。したがって患者が自分の頭痛について説明するにあたって、誤解を生ずる場合があります。たとえば、片頭痛患者に拍動性の頭痛があるのは予期されることですが、押さえつけられるような感覚や締めつけられるような感覚を訴える場合も多くあります。これらは通常、緊張型頭痛患者が訴える症状ですが、実は片頭痛にもよく起こる症状なのです。

臨床医にとって、IHSの片頭痛診断基準は改良版であっても活用するのはかなり困難が伴います。診断基準は複雑で時間がかかるため、あまり普及していません。またIHS診断基準では、症状の相対的重要性も明確にされていません。とはいっても、片頭痛を認識するための最低限の診断基準を決めることは重要です。

Headache Diagnosis Projectで確立した3項目の質問

プライマリケアの現場では片頭痛がときに片頭痛と診断されないことがあるため、片頭痛の臨床診断を助ける最も重要な質問を確立することを目的に、カナダの医師たちがHeadache Diagnosis Project²⁾を立ち上げました。そして、表に示す試験デザインに従い検討した結果、3つの重要な質問項目を確立することができました。

最初の質問は「頭痛は毎日ありますか」というもので、回答が「はい」の場合は片頭痛ではないか、あるいは片頭痛だけではないこととなります。回答が「いいえ」の場合、次に「頭痛があるのは頭の片

表. Headache Diagnosis Projectの試験デザイン

- 96の質問項目からなる質問票を作成した。質問項目は診断感度と特異度から重み付けをした。
- 患者が96項目の質問票に回答し、医師が頭痛のタイプを診断した。
- 少なくとも1名以上の他の神経科医が評価し、最初の診断を肯定あるいは否定した。
- 肯定された各診断の各変数に対し相関係数を算出し、重み付けした新しい質問票を作成した。
- この新しい質問票でさらに100例の患者に回答してもらい、コンピュータによる診断と臨床的診断を比較した。QUEST (Quick Unbiased and Efficient Statistical Tree) 法を用いてデータを解析し、重み付けした新しい簡便な問診プロトコールを作成し、さらに100例の患者でテストした。
- QUEST法により質問フロー(決定木)を作成した。
- 計461例の患者のうち、女性は390例、男性は71例であり、平均年齢は女性で40.4歳、男性で39歳であった。片頭痛患者は412例(女性357例、男性55例)、非片頭痛患者は49例(女性33例、男性16例)であった。

側だけですか」と質問し、その回答が「はい」の場合は片頭痛と診断されます。回答が「いいえ」の場合、次に「頭痛のときに生活への影響がありますか」と質問し、回答が「はい」の場合は片頭痛と診断され、「いいえ」の場合は片頭痛ではないと診断され

ます。この質問フローの感度は0.86, 特異度は0.73, 正の診断能は0.96, 負の診断能は0.38でした。すなわち、頭痛が毎日起きるのではなく、頭の片側のみに起こり、生活への影響があるような頭痛であれば、それは片頭痛となります。

ただし、この簡便な診断方法はあくまでもその頭痛がおそらくは片頭痛であろう、あるいは片頭痛かもしれないことを示すものであって、IHS 診断基準の代用とすることを意図したのではなく、片頭痛の認識と診断を促進する手段にすぎません。こうして片頭痛の可能性が高い患者が見つかった場合は、その他の診断基準への合致について検討し、また二次性頭痛を除外することにより診断を確定するという通常の手段をとるべきです。

カナダの片頭痛ガイドラインとその成果

カナダ頭痛学会 (Canadian Headache Society) は1997年、「臨床における片頭痛の診断・管理に関するガイドライン³⁾」を「Canadian Medical Association Journal」誌に発表しました。そこでは「正確な診断が、治療効果を向上させる重要な要因である。片頭痛をより正確に診断でき、急性期の治療法と予防療法により合理的な治療プランを立てることができれば、患者と医療経済に非常に有益となるであろう」と述べられています。

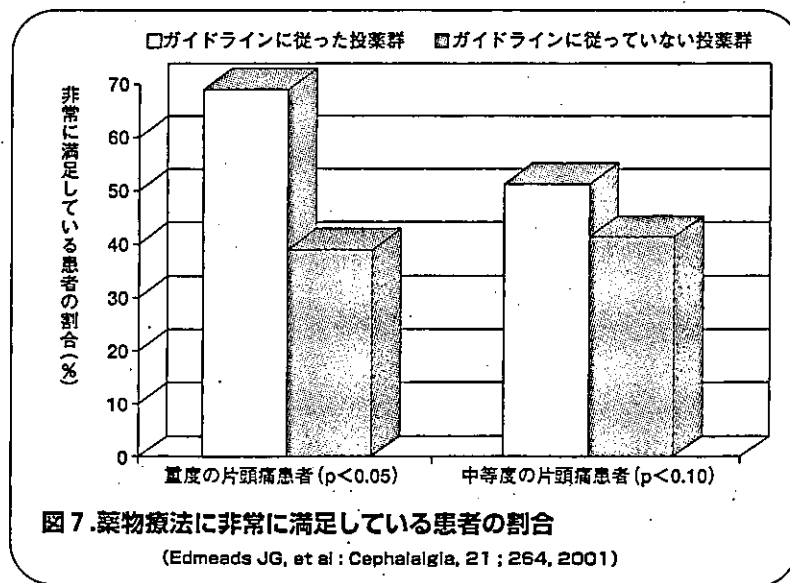
またガイドラインのなかには、「片頭痛は、IHS 診断基準の改良版に加えて、準構造的な患者問診法

を用いることによりさらに正確に診断できる」という一文や、「ほとんどの患者は重症度の異なる頭痛発作を経験し、それぞれの発作に適した薬剤があるので、適切に治療するためには、片頭痛発作の重症度を考慮すべきである」というコメントも記載されています。

さらにガイドラインには重要な勧告として、「頭痛が頻回に起きる場合や頭痛が特に重度の場合には予防療法を考慮すべきである。片頭痛の管理全体には片頭痛の誘因を避けることと、非薬物療法を用いることの両方が重要な役割を果たす」と述べられています。

ガイドラインが発表された3年後には、年3回以上頭痛発作のある片頭痛様頭痛患者1,000例を対象に電話による調査を行い、ガイドラインの影響を検討しました。その結果、これまで受診したことがない患者は14%, 受診したことがある患者は86%でした。そして32%は受診をやめており、54%は受診を続けていることがわかりました。また、中等度～重度の片頭痛患者の満足度を調査した結果、ガイドラインに従って投薬を受けた患者は、その薬剤に「非常に満足している」と回答しましたが、ガイドラインに従っていない治療を受けている患者の満足度はそれより低いということがわかりました(図7)。

カナダの神経科専門医は、過去10年間にわたりプライマリケア医に対する片頭痛診断の啓発に多大な努力を重ねており、片頭痛を認識・診断する適切な



手段を提供した点で成功を収めていると考えています。大量の教育インプットにより、医師の診断能力は確実に向上しました。

今後、日本でもプライマリケアの現場で片頭痛を認識・診断できるようになる啓発努力が実を結ぶものと期待しています。

Discussion : 日常診療において片頭痛を見分けるための問診とは

プライマリケアにおいて片頭痛診断の鍵となる問診内容



足利赤十字病院院長
福内 靖男



東京女子医科大学神経内科主任教授
岩田 誠



北里大学医学部内科(神経内科)講師
五十嵐久佳



鳥取大学医学部脳神経内科講師
竹島多賀夫



鳥取大学医学部脳神経内科教授
中島 健二

問診により片頭痛を見分けるための質問

坂井(司会) それではディスカッションに入ります。この会でわれわれは多くのことを学んできましたが、Cady先生が言われたように、片頭痛を「診断する」のではなく、片頭痛をまず「見分ける」ことが重要だと思います。プライマリケアに慢性頭痛を訴える患者が来院した際、片頭痛を見分けるために患者に聞くべき重要な2つもしくは3つの質問は何か。この点についてディスカッションしたいと思います。

Cady先生は、日常生活・動作へ影響があることと、同じような頭痛が繰り返し起こることを挙げられました。Purdy先生は毎日続くような頭痛ではな

いことや片側が痛むこと、日常生活・活動への影響などを挙げられました。

それでは、先生方皆さんにお聞きしたいと思います。慢性的な頭痛を訴えて来院した患者に片頭痛を見分けるうえで、患者に聞く2つもしくは3つの重要な質問は何でしょうか。福内先生からお願いします。

福内 私はいつも患者に、頭のどちら側が痛むか、片側か両側かを最初に聞きます。次に頭痛の起こり方を聞き、同じような頭痛を何度も経験しているかを確認します。この2つの質問が重要だと思います。岩田 私は最初に、その頭痛は毎日続くか、ときどき起こるかを聞きます。これは非常に重要な質問だと思います。次に、普段の仕事や生活・動作への影

響を確認します。でも、これを患者さんから聞き出すのは簡単ではありません。多くの日本人女性は、頭痛が自分の生活に支障をきたしていることは言いたがらないからです。だから私は次のように聞くことにしています。「頭痛のある時は、もし休めるなら家事や仕事を休みたくになりますか？」これが2つめの質問です。3つめは聞かないときもありますが、悪心・嘔吐があるかどうかです。全部で3つです。

五十嵐 私はエピソード的な頭痛か否かという点、同様の頭痛を今まで何回くらい経験したかということ、その頭痛は日常生活・動作に影響を及ぼすか否か(動きたくないか)を確認します。片頭痛は強い痛みで、動く痛みが増悪することが特徴です。日常生活・動作に影響がある、または動きたくない、ということは、ひとつの質問で、片頭痛の2つの特徴をチェックできることになると思います。その次に、悪心・嘔吐の有無を質問しますが、悪心・嘔吐は頭痛がひどくならなければでない場合もありますので、「今までに吐き気がしたり吐いたりしたことがありますか？」というふうに尋ねます。

竹島 私の最初の質問は、1ヵ月間に何日頭痛がありましたか、ときどき、つまり発作性に起こるのか、慢性的に持続的にあったかを聞きます。これが最初の質問です。次に、その頭痛が生活や仕事に影響があるかどうかを聞きます。これが2つ目です。もし発作性で生活に支障があれば片頭痛を疑います。そして、次に症状を聞きます。たとえば、悪心・嘔吐、光過敏や音過敏などを確認します。これで片頭痛とと思ったら念のため国際頭痛学会の診断基準でチェックして診断を確定します。もし片頭痛でないと思ったらいろいろな検査をします。

中島 私が最初に聞くのは、エピソードかどうかです。1ヵ月間に何日あるいは何回頭痛があったかです。時々あるのか、持続的にずっとあるかということを確認します。次に仕事や家事・社会生活などへの影響についてです。頭痛により仕事や生活に支障をきたしているかどうかです。3つ目が悪心・嘔吐です。

坂井 先生方ありがとうございます。5名の先生方のうち、全員がエピソードを、4名が日常生活・動作への影響を挙げられました。この2つがプライマリケアに慢性頭痛を訴える患者が来院した

際、片頭痛を見分けるために患者に聞くべき非常に重要な質問です。日常生活・動作への影響については、岩田先生は少し違う言い方で患者さんに聞いているとのことでした。「もし休めるなら仕事を休みたいですか」と聞かれています。これはまさしく影響度を聞いており、とてもいい聞き方だと思います。

Cady 先生も「エピソード的な頭痛」と「日常生活・動作に影響のある頭痛」、この2つが患者さんに聞くべき最も重要な質問だと思われませんか？

Cady 全くその通りだと思います。私はエピソード的な頭痛であるということと、仕事や社会活動に影響がある、という2点で片頭痛と定義しています。片頭痛ではないという根拠がない限りそうすべきだと思います。これらは医師から患者に積極的に質問しなければいけません。片頭痛と診断する上で、頭痛からくる二次的な症状をひとつひとつ確認していく必要はないのです。

「エピソード的な頭痛」と「日常生活・動作に影響がある頭痛」の患者へ 分かりやすい表現方法

坂井 「エピソード的な頭痛」と「日常生活・動作に影響がある頭痛」の2点が片頭痛を見分けるための重要なポイントであることが分かりましたが、岩田先生が工夫されていますように、これらのポイントを患者さんに分かりやすく、聞きやすい表現にするとうようになりますでしょうか？「エピソード的な頭痛」については、「今はなんともないけれど、ときどき同じような頭痛がくるのですか」というのはどうでしょうか。

福内 意味は同じですが、「頭痛がないときはまったく正常にできますか」とか、「頭痛のあるとき以外は、まったく正常に仕事や学校に行けますか」といった質問のほうがよいような気がします。

坂井 「ときどき頭痛はあるが、それ以外は普通ですか、それとも毎日続きますか」とすればどうでしょう。

岩田 全く同意見です。私は「毎日続く頭痛ですか、それともときどき起こる頭痛ですか」というように尋ねています。

五十嵐 エピソードというのはいずれはなんともない、すなわち普通に生活できるということですが、

尋ねるときはシンプルに、「頭痛は毎日続いていますか、それともときどきですか」というだけでいいような気がします。

坂井 次に「日常生活・動作に影響がある頭痛」の表現はいかがでしょうか。

岩田 家事や仕事のところですが、私は「無理して」というのもいいと思いますが、むしろ「もういやになってしまいますか」、とか「非常につらいですか」とか聞いています。

福内 「やめてしまいたくなりますか」とかですね。

五十嵐 私は、「できることなら休みたいですか」、とか「できれば静かにしたいですか」と聞きます。

福内 わたしも同じように聞きますね、「やめてしまいたくなりますか」や「休んでしまいたいですか」とかですね。

五十嵐 「可能であれば休んでいたいですか」のような感じですね。無理をしても仕事や家事をきちんとする人が多いですから。

福内 「仕事や家事をするのが非常につらいですか」と聞くのもいいでしょうね。

坂井 そのほうがいいですね。

中島 そうですね、「つらい」がいいと思います。「頭痛のために仕事や家事をするのがつらくなりますか」と聞きますね。

竹島 私は、「頭が痛くても、家事や仕事ができますか」という質問をしています。そして「しています」と答えた場合は、「家事をしても能率が落ちませんか」とか、2段階で質問しています。

坂井 今のところ一番多いのは、「仕事や家事がつらいですか」ですね。「できれば寝たいですか」と聞くのもいいかもしれません。

岩田 能率というのがよくわからないのですが。

竹島 能率を省いてしまうと、がんばって普段通りにしているというのが出てこなくなってしまうように思います。なにかいい表現はないでしょうか。

坂井 英語でいうと productivity が下がりますか、ということもできるのですが、「生産性」ではわかりにくいですね。

岩田 日本語だと productivity が下がるということは、やる気がなくなるとか、なにもやりたくなくなる、という意味にとられますね。しかし、「なにもやりたくなくなりますか」という質問は、この場合の productivity の低下というのとは、ちょっとニュアンスが違ってしまいますね。

Cady 頭痛のときになにがしたいかという質問、「できれば横になりたいですか」というような質問は非常によいと思います。実際の話が聞けるでしょう。また場合によっては、薬を頻回に飲んでいるから頭痛が起こらない場合がありますが、頭痛を起こさないために薬を飲んでいるということで、これもそこに加える必要があると思います。

坂井 Purdy先生、いかがですか。

Purdy まず、「頭痛は毎日ありますか」という質問で、2つめは「頭痛があるためにできなくなることはなんですか」です。こうすると患者さんへの質問が広がります。患者さんは仕事とか、散歩などと答えるかもしれません。

または、それをさらにやさしくして「頭痛のときには、やっていることをできればやめたいですか」とか、「活動をやめたいですか」のように聞くことができるかもしれません。ほとんどの人は、活動できない状態です。できれば横になりたいと思っているはずです。

坂井 どうもありがとうございました。本日は米国、カナダ、日本の先生方にお集まりいただき貴重なご意見をうかがうことができました。Cady先生からは、片頭痛をその影響から認識することの重要性が指摘され、また Purdy先生からはプライマリケアにおける片頭痛診断の重要性が強調されました。さらに各先生方から、片頭痛を見分けるためのポイントおよびその表現方法について多くの貴重なご意見をうかがうことができました。このようなご意見が今後の片頭痛の診断に大きく役立つものと確信いたします。大変有意義な会にさせていただきまして、本当にありがとうございました。

(2003年9月15日：ローマにて)

文 献

1. Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997
2. Pryse-Phillips W, Aube M, Gawel M, et al: A headache diagnosis project. *Headache* 42: 728-737, 2002
3. Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, et al: Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *CMAJ* 156: 1273-1287, 1997

日本語版 Headache Impact Test (HIT-6) の信頼性の検討

Evaluation of Reliability of the Japanese Version “Headache Impact Test (HIT-6)”

坂井 文彦¹⁾ 福内 靖男²⁾ 岩田 誠³⁾ 濱田 潤一⁴⁾
 五十嵐久佳¹⁾ 清水 俊彦³⁾ 陶山 和明⁵⁾ 影山 聡⁵⁾
 荒川 一郎⁵⁾ 井尻 章悟⁵⁾ 植地 泰之⁵⁾ 永田 傳⁵⁾

The reliability of the Japanese version HIT-6 (Headache Impact Test) was evaluated in Japanese patients with migraine. Evaluation of test-retest reproducibility produced a Pearson's correlation coefficient of 0.73 for the data obtained at the first and second measurements. Evaluation of internal consistency gave a Cronbach's alpha of 0.83 for the first measurement and one of 0.84 for the second measurement. These results have verified that the Japanese language version HIT-6 is as reliable as the original English language version HIT-6. In addition, the headache severity determined by patient's self-assessment showed rank correlation with the Japanese version HIT-6 score, demonstrating that HIT-6 reflects the patient's condition. The convenience and simplicity of the Japanese version HIT-6 was also evaluated since one of the important factors in measure of headache-related disability in patient's daily activities is a low burden posed to patients by an instrument to be used. Approximately 75% of the patients evaluated completed all answers on the questionnaire within one minute, indicating the convenience and simplicity of the Japanese version HIT-6. These findings confirmed that the Japanese version HIT-6 is reliable and ease to use and this questionnaire is expected to be not only used as a tool facilitating communication between patients and their family members or their doctors but also contribute to administration of more effective therapeutic interventions.

Key words : HIT-6 ; Migraine ; Reliability ; Test-retest ; Internal consistency

1) Fumihiko Sakai, Hisaka Igarashi 北里大学医学部内科 (神経内科) 2) Yasuo Fukuuchi 足利赤十字病院
 3) Makoto Iwata, Toshihiko Shimizu 東京女子医科大学脳神経センター 4) Junichi Hamada 慶應義塾大学医学部内科 5) Kazuaki Suyama, Satoshi Kageyama, Ichiro Arakawa, Shogo Inoshiri, Yasuyuki Uechi, Tsutae Nagata グラクソ・スミスクライン株式会社