

神経外科学会訓練施設，及び麻酔科学会認定施設，計 6780 件に対して，全国規模でアンケート調査を実施した。

生化学研究：片頭痛の病態における炎症性サイトカインの役割を検討するため，片頭痛患者の血清 transform growth factor-beta (TGF- β)，tumor necrosis factor (TNF)- α ，interleukin (IL)-6，IL-8 を測定した。また，三叉神経における神経原性炎症のメディエーターとなりうる血管作動性ペプチド substance P，CGRP を検討した。また，アンジオテンシン変換酵素(ACE)はレニン-アンジオテンシン系代謝酵素で，substance P の代謝にも関与することが知られているので ACE の関与についても検討した。虚血性心疾患などとの関連が注目されており，欧州では片頭痛との関与も示唆された *Helicobacter pylori* (HP) 感染率および CagA 抗体陽性率を本邦の片頭痛患者において検討した。

遺伝子研究：片頭痛の感受性遺伝子として片頭痛患者の白血球 DNA サンプルを用いて，セロトニン 2C 受容体遺伝子の Cys23Ser 多型頻度を検討した。また，MTHFR 遺伝子 C677T 多型，ACE I/D 多型，AGT Met235Thr 多型について検討した。

頭痛診療に関する臨床研究：本邦における頭痛診療ガイドライン作成の一環として，これまでに作成された内外の頭痛治療ガイドラインについて調査し，問題点を検討し本研究におけるガイドライン作成方法について検討した。臨床的疑問 (CQ) を抽出し，CQ 練成作業を行い EBM の手法でエビデンスの収集と分析を行った。また頭痛外来における診療を通して頭痛診療のエビデンス作成のために，片頭痛治療薬トリプタンの治療成績の評価や患者の嗜好の調査，頭痛患者の QOL 調査，比較的稀な頭痛性疾患，リンパ球増多症を伴う偽片頭痛，慢性片側頭痛，睡眠時頭痛，結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNCT)，片麻痺性片頭痛の家系などについて検討した。

C. 研究結果

Daisen study では，片頭痛の年間粗有病率は 6.0%（男性 2.3%，女性 9.1%）であった。片頭痛の予兆は疲労感，活動性の低下が多く，誘因は疲労，月経，睡眠不足が多かった。20.3%の片頭痛患者が 3 ヶ月以内に頭痛のために欠勤を経験していた。医療機関を受診して治療しているものは前兆のある片頭痛患者の 7.3%，前兆のない片頭痛患者の 5.3%にすぎず，片頭痛患者の約 7 割は頭痛のために医療機関を受診した経験がないことが明らかになった。同時に実施した食事調査では，片頭痛患者は脂質の多い食事を取り，コーヒー・紅茶を多く飲用しており，魚の摂取が有意に少なかった。

片麻痺性片頭痛全国疫学調査の 2005 年 3 月の中間解析では回収率 20.2%であった。回答のうち片麻痺性片頭痛の診療経験があるとの回答が 6.8%，診療経験なしとの回答が 93.2%であった。診療経験があるとの回答 86 件，140 症例があった。片麻痺性片頭痛の粗有病率を単純に算出すると 0.0001% (0.1 人/10 万人) であった。

生化学研究：頭痛発作間欠期の平均血清 TGF- β 1 レベルは，片頭痛患者では $2.62^* \pm 0.23$ ng/ml (平均 \pm SE, n=68)，緊張型頭痛患者は 2.08 ± 0.20 ng/ml (n=12)，非頭痛対照では 1.80 ± 0.09 ng/ml (n=58) であり，片頭痛患者で有意高値であった ($p=0.007$, ANOVA, $*p<0.01$, post-hoc tests vs 対照)。また，サイトカイン IL-6 の血清レベルは片頭痛群 18.8 ± 9.6 pg/ml (平均 \pm S.E, n=30)，緊張型頭痛群 7.3 ± 4.8 pg/ml (n=20)，対照群 23.6 ± 11.9 pg/ml (n=30) で，IL-8 は片頭痛群 71.4 ± 48.7 pg/ml，緊張型頭痛群 49.4 ± 28.9 pg/ml，健常対照群 119.0 ± 73.2 pg/ml であったが統計学的な有意差にはなかった。TNF- α は片頭痛群 23.8 ± 3.3 pg/ml，緊張型頭痛群 51.8 ± 6.2 pg/ml，健常対照群 84.0 ± 5.2 pg/ml で，片頭痛群，緊張型頭痛群ともに TNF- α 濃度は対照群と比較し有意に低値であった ($p<0.01$, $p<0.05$)。

総合研究報告書

血漿 substance P および CGRP は発作間欠期の片頭痛患者において高い傾向を示した。また、ACE は前兆のある片頭痛群において高かった。substance P, CGRP, ACE は解析症例数をふやし層別解析などをさらに検討している。

HP 感染率は片頭痛群 40% (68/168 例)、緊張型頭痛群 43% (33/77 例)、非頭痛対照 28% (46/163 例) で、年齢と性別の補正を行った場合でも HP 感染率は片頭痛群で有意に高かった。HP 感染者の片頭痛罹患リスクは非感染者の 1.7 倍 (95%CI: 1.04-2.7) であった。HP 感染率は加齢とともに増加していたが、40 才以下の若年層では HP 感染者の片頭痛罹患リスクが 2.2 倍 (95%CI: 1.1-3.5) とより顕著であった。HP 抗体陽性例のうち CagA 抗体陽性例は片頭痛群 60.5% (23 人)、緊張型頭痛群 72.4% (21 人)、健常対照群 78.6% (22 人) であり群間に差は認められなかった。

遺伝子研究： 前兆のある片頭痛は MTHFR C677T 多型、ACE I/D 多型と有意な相関を認め、前兆のない片頭痛では AGT Met235Thr 多型との有意な関連が認められた。また、5HT2C 受容体遺伝子の Ser アリル頻度は前兆のある片頭痛で対照よりも有意に高かった。

片頭痛診療に関連した臨床的疑問 (CQ) を抽出・錬成し、片頭痛の診断や治療のエビデンスを収集した。各 CQ について、1) 疾患・病態、2) 予知因子 (介入、危険因子)、3) 対照 4) アウトカムに関する語句が含まれたキーワードとして抽出し、医学文献データベース (PubMed, 医中誌 Web) を中心に検索した。また、データベース以外にも教科書やいわゆるハンドサーチにより、検索から漏れた資料を追加してエビデンスを収集した。各 CQ につき、重要なエビデンスとなる文献を選定し、アブストラクト・フォームを作成した。

また頭痛外来等における診療から、エビデンス作成のために、片頭痛治療薬トリプタン

の治療成績を評価し、患者の嗜好の調査を行ったが、トリプタンは本邦の片頭痛患者においても有効性が認められ、患者により、トリプタンの嗜好や有効性に差があった。我々が開発した QOL 評価票を用いた検討では、頭痛患者の QOL は阻害されており、予防療法を含めた適切な頭痛診療により頭痛患者の QOL が改善した。

比較的稀な頭痛性疾患の診断と治療を検討している。激しい片頭痛様頭痛発作に、半盲、片麻痺、項部硬直をとめない、髄液リンパ球の増加を認めた 28 歳の女性例を、本邦ではこれまで報告されていないリンパ球増多症を伴う偽片頭痛 (Pseudomigraine with pleocytosis) と診断し記載した。また、インドメタシン反応性頭痛のひとつである、Hemicrania continua の本邦第 1 例 (47 歳、女性) を診断し治療した。その他睡眠時頭痛の 3 症例を診断し治療し、また、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNCT) の本邦第 1 例を診断し治療を試みた。また、片麻痺性片頭痛の家系について CACNA1A 遺伝子や ATP1A2 遺伝子の検索をはじめ、生化学的検討、電気生理学的な検討を行った。

D. 考察

本邦にも多くの片頭痛患者がおり、日常生活や仕事に支障をきたしているが、受診率が低いことが、Daisen 研究により明らかとなった。頭痛による QOL 阻害や労働の喪失など社会的な損失も大きく対策が必要なことが、あらためて確認できた。また、中間的な集計であるが、片麻痺性片頭痛患者が本邦にも相当数存在すると推定される。家族性片麻痺性片頭痛の重症発作はしばしば脳血管障害や脳症として対処されており、予後不良のケースもある。今後、本邦における実態を明らかにし、より適切な診断と治療を検証してゆく必要がある。

片頭痛の病態として三叉神経血管説による神経原性炎症の関与が知られている。炎症を惹起し修飾する要因として炎症性サイトカイ

ンの関与が推定される。TGF- β 1 は片頭痛発作間欠期に高値をとり、TNF- α は低値であった。臨床的な意義は今後さらに検討する必要があるが、神経原性炎症の閾値や進展を修飾する要因として関与しているものと推測される。

慢性感染による軽微な慢性炎症が動脈硬化などを促進している可能性が指摘されている。同様に慢性炎症が片頭痛の発症や発作の閾値を修飾する可能性は容易に推定される。HP の感染率が本邦でも若年片頭痛患者で有意に高いことが明らかとなった。除菌療法が片頭痛のリスクを下げるかどうかは今後の検討課題のひとつである。

片頭痛は前述の感染症のごとく、後天的要因によりリスクが変動するが、一方で、家族集積性が知られており、遺伝的関与も推定されている。片頭痛感受性遺伝子として、我々は MTHFR 遺伝子の C677T 多型を指摘してきた。この多型は他の人種、地域の検討でも関与があることが再現されている。感受性遺伝子の探索にはゲノムワイドスクリーンなど最新の技術を用いた方法で検討がすすんでおり、成果が期待されるが、他方また、生化学的な知見などにもとづいた候補遺伝子を丁寧に検討してゆく作業も重要と思われる。

頭痛の病態をよりよく理解し、新しい治療法を開発することが重要であることは論を待たないが、これまでの知見をエビデンスとして整理分類して、利用できるようにすることも重要な研究である。これらの地道な研究の成果として、頭痛診療ガイドラインができあがるものであると期待される。ガイドライン作成は平均的な頭痛に罹患する症例の標準的な取り扱いや診断、推奨される標準的な治療をまとめようとするものである。一方、既存の標準的方法では解決できない問題をかかえた頭痛患者にも多面的な検討を行い、新たな疾患概念に基づいた診断を行い、新しい治療法を検討してゆくことが重要と思われる。

E. 結論

大山町の片頭痛有病率は 6.0%であった。本邦の片頭痛患者も日常生活や仕事に支障をきたしているが、受診率は低い。片頭痛患者の頭痛発作間欠期の血清 TGF- β 1 は上昇しており TNF- α は低下している。HP 感染率は片頭痛患者で高率であり、特に 40 才以下の HP 感染者は片頭痛罹患リスクが 2.2 倍であった。前兆のある片頭痛は MTHFR C677T 多型、ACE I/D 多型と有意な相関を認めた。前兆のない片頭痛では AGT Met235Thr 多型との有意な関連が認められた。このような実態と研究成果をふまえ本邦の頭痛医療を推進してゆく必要がある。

F. 健康危険情報： 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishizaki K, Mori N, Takeshima T, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Yasui K, Kowa H, Nakashima K. Static stabilometry in patients with migraine and tension-type headache during a headache-free period. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56(1):85-90.
2. 石崎公郁子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 中島健二. Hemicrania continua の 1 例：本邦第 1 例. *臨床神経* 42; 754-756, 2002.
3. 井尻珠美, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 福原葉子, 古和久典, 中島健二. 頭痛患者における helicobacter pylori 感染率の検討. *日本頭痛学会誌* 29: 75-77, 2002.
4. 古和久典, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における ecNOS 遺伝子 4b/a 多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 29: 32-33, 2002
5. 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 古和久典, 中島健二. 頭痛 QOL スケールの開発と薬物療法の評価：塩酸ロメリジンの検討. *日本頭痛学会誌* 29: 141-143, 2002
6. 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 楠見公義, 古和久典, 足立芳樹, 中島健二.

- 片頭痛の遺伝子研究. 神経研究の進歩 46: 351-359, 2002.
7. 石崎公郁子, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 古和久典, 中島健二. 診断に頭痛日誌が有効であった褐色細胞腫の1例. 日本頭痛学会雑誌 29:116-118, 2002
8. 野村哲志, 涌谷陽介, 土井浩二, 深田育代, 中野俊哉, 古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二. Pseudomigraine with pleocytosis の1例. 臨床神経学 42:954-958, 2002
9. 古和久典, 竹島多賀夫, 楠見公義, 足立芳樹, 中島健二: 片頭痛患者における自律神経障害と有効薬剤との関連性の検討—関連遺伝子の検索による病態機序の解明. 成人病と生活習慣病 32(10): 1383-1385, 2002.
10. 石崎公郁子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 古和久典, 中島健二: 片頭痛患者における血漿中 TGF- β 1 濃度の検討. 日本頭痛学会雑誌 29(1): 40-42, 2002.
11. 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 福原葉子, 井尻珠美, 楠見公義, 涌谷陽介, 森昌忠, 古和久典, 足立芳樹, 浦上克哉, 中島健二: 片頭痛の有病率と QOL 鳥取県大山町における全住民調査. 日本頭痛学会雑誌 29(1): 66-68, 2002.
12. Kusumi M, Ishizaki K, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, and Nakashima K. Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *European Neurology* 49: 218 - 222, 2003
13. 井尻珠美, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 福原葉子, 楠見公義, 古和久典, 中島健二. 慢性頭痛患者では頭痛間欠期の血清 TNF- α が低下している. 日本頭痛学会雑誌 30:101-103, 2003
14. 井尻珠美, 竹島多賀夫, 福原葉子, 荒木治子, 中島健二. 頭痛治療の EBM β 遮断薬のエビデンス解析. 日本頭痛学会雑誌 30:47-49, 2003
15. 福原葉子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 荒木治子, 中島健二. 頭痛治療の EBM:Ca 拮抗剤のエビデンス解析. 日本頭痛学会雑誌 30:44-46, 2003
16. 荒木治子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 足立芳樹, 中島健二. 頭痛治療の EBM:抗てんかん薬. 日本頭痛学会雑誌 30:50-52, 2003
17. 古和久典, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 荒木治子, 中島健二. ACE 阻害薬が片頭痛様発作予防に有効であった1例. 日本頭痛学会雑誌 30:37-38, 2003
18. Kusumi M, Araki H, Ijiri T, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, and Nakashima K Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism: a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population *Acta Neurol Scand* 109: 407 - 409, 2004
19. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, and Nakashima K. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44: 8 - 19, 2004
20. Sakuma K, Takeshima T, Ishizaki K, and Nakashima K. Somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine patients. *Clin Neurophysiol* 115: 1857 - 1862, 2004
21. 房安恵美, 古和久典, 荒木治子, 井尻珠美, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における血漿 substance P 及び ACE 活性の検討. 日本頭痛学会誌 31:41-43, 2004
22. 井尻珠美, 竹島多賀夫, 荒木治子, 房安恵美, 楠見公義, 古和久典, 孫明子, 栗木悦子, 池田憲, 中島健二. 慢性頭痛患者における *Helicobacter pylori* 感染率および CagA 抗体陽性率の検討. 日本頭痛学会誌 31: 57-59, 2004
23. 福原葉子, 竹島多賀夫, 植田圭吾, 名田正子, 佐々木清博, 井尻珠美, 中島健

- 二. 病院勤務の看護師，薬剤師における頭痛関連 QOL の検討. 日本頭痛学会誌 31: 84-86, 2004
- 2 4. 古和久典, 房安恵美, 荒木治子, 井尻珠美, 竹島多賀夫, 中島健二. 頭痛患者におけるプロスタサイクリン合成酵素遺伝子多型の検討. 日本頭痛学会誌 31: 36-37, 2004
- 2 5. 荒木治子, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 古和久典, 中島健二. 鳥取大学神経内科頭痛外来におけるトリプタンの検討. 日本頭痛学会誌 31: 98-100, 2004
- 2 6. 中島健二, 竹島多賀夫, 古和久典: トリプタン系薬物の比較とその分析メタアナリシス. 日本頭痛学会雑誌 31(2): 22-24, 2004.
- 2 7. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K: Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neurosci Lett* 374(2):129-31, 2005.
2. 学会発表
- 1) 古和久典, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 荒木治子, 中島健二. ACE 阻害薬が片頭痛様発作予防に有効であった 1 例. 第 30 回日本頭痛学会総会, 横浜, 2002.
- 2) 福原葉子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 荒木治子, 中島健二. 頭痛治療の EBM: Ca 拮抗薬のエビデンス解析. 第 30 回日本頭痛学会総会, 横浜, 2002.
- 3) 井尻珠美, 竹島多賀夫, 福原葉子, 荒木治子, 中島健二. 頭痛治療の EBM: β 遮断薬のエビデンス解析. 第 30 回日本頭痛学会総会, 横浜, 2002.
- 4) 荒木治子, 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 足立芳樹, 中島健二. 頭痛治療の EBM: 抗てんかん薬のエビデンス解析. 第 30 回日本頭痛学会総会, 平成 14 年 11 月 22 日・23 日, 横浜
- 5) 井尻珠美, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 福原葉子, 楠見公義, 古和久典, 中島健二. 慢性頭痛患者では頭痛発作間欠期の血清 TNF- α が低下している. 第 30 回日本頭痛学会総会, 横浜, 2002.
- 6) 井尻珠美, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 福原葉子, 中島健二. 慢性頭痛患者における *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* 感染率の検討. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 2002 .
- 7) 古和久典, 井尻珠美, 石崎公郁子, 安井建一, 中曾一裕, 楠見公義, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における血清硫酸およびマグネシウム濃度の検討. 第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 2002
- 8) 古和久典, 中曾一裕, 安井建一, 石崎公郁子, 井尻珠美, 楠見公義, 足立芳樹, 竹島多賀夫, 中島健二. 慢性頭痛患者における動脈硬化関連遺伝子多型の検討. 第 99 回日本内科学会学術講演会, 名古屋, 2002
- 9) 古和久典, 中曾一裕, 安井建一, 楠見公義, 井尻珠美, 福原葉子, 石崎公郁子, 足立芳樹, 竹島多賀夫, 中島健二. 慢性頭痛患者における関連遺伝子多型の検討. 第 100 回日本内科学会学術講演会, 福岡, 2003
- 1 0) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Kowa H, Nakashima K. A door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen Study XI Congress of the International Headache Society (IHC2003), Rome, Italy, 13-16 September 2003
- 1 1) Ijiri T, Takeshima T, Ishizaki K, Araki H, Fukuhara Y, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Low serum level TNF- α in patients with chronic headache during headache-free period XI Congress of the International Headache Society (IHC2003), Rome, Italy, 13-16 September 2003
- 1 2) Kowa H, Yasui K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K, Ijiri T,

- Ishizaki K, Nakaso K. The insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in patients with migraine XI Congress of the International Headache Society (IHC2003), Rome, Italy, 13-16 September 2003
- 1 3) Adachi Y, Araki H, Kurihara S, Kowa H, Takeshima T, Nakashima K Mitochondrial homoplasmic G3316A mutation in Japanese patients with migraine XI Congress of the International Headache Society (IHC2003), Rome, Italy, 13-16 September 2003
- 1 4) Araki H, Takeshima T, Ijiri T, Fukuhara Y, Ishizaki K, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K Efficacy and preference of sumatriptan, zolmitriptan and elertiptan in a Japanese Headache Clinic XI Congress of the International Headache Society (IHC2003), Rome, Italy, 13-16 September 2003
- 1 5) 井尻珠美, 竹島多賀夫, 荒木治子, 房安恵美, 楠見公義, 古和久典, 孫明子, 栗木悦子, 池田憲, 中島健二. 慢性頭痛患者における *Helicobacter pylori* 感染率および CagA 抗体陽性率の検討 第 31 回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003
- 1 6) 福原葉子, 竹島多賀夫, 植田圭吾, 名田正子, 佐々木清博, 井尻珠美, 中島健二. 病院勤務の看護師, 薬剤師における頭痛関連 QOL の検討. 第 31 回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003
- 1 7) 古和久典, 房安恵美, 荒木治子, 井尻珠美, 竹島多賀夫, 中島健二. 頭痛患者におけるプロスタサイクリン合成酵素遺伝子多型の検討. 第 31 回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003
- 1 8) 房安恵美, 古和久典, 荒木治子, 井尻珠美, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における血漿 substance P 及び ACE 活性の検討. 第 31 回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003
- 1 9) 荒木治子, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 古和久典, 中島健二. 鳥取大学神経内科頭痛外来におけるトリプタンの検討. 第 31 回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003
- 2 0) 中島健二, 竹島多賀夫, 古和久典: トリプタン系薬物の比較とその分析 メタアナリシス. 第 31 回日本頭痛学会総会, 宇部, 2003
- 2 1) 古和久典, 安井建一, 中曾一裕, 井尻珠美, 房安恵美, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における血漿ホモシステイン濃度および MTHFR 遺伝子多型の検討. 第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004
- 2 2) 佐久間研司, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 中島健二. 片頭痛患者における体性感覚誘発電位 600 Hz burst での検討 第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004
- 2 3) 竹島多賀夫, 楠見公義, 福原葉子, 古和久典, 足立芳樹, 中島健二. 家族性頭痛 Update. 第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004
- 2 4) 房安恵美, 古和久典, 荒木治子, 井尻珠美, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における血漿 CGRP 濃度の検討. 第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004
- 2 5) 古和久典, 房安恵美, 荒木治子, 楠見公義, 竹島多賀夫, 中島健二. 頭痛患者におけるアンギオテンシノーゲン遺伝子多型の検討. 第 32 回日本頭痛学会総会, 鹿児島, 2004
- 2 6) 房安恵美, 竹島多賀夫, 古和久典, 中島健二. 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛薬頭痛発作 (SUNCT) の本邦第 1 例. 第 32 回日本頭痛学会総会 2004 鹿児島
- 2 7) 福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 中島健二. 睡眠時頭痛 (hypnic headache) の 3 症例 第 32 回日本頭痛学会総会 2004 鹿児島
- 2 8) 荒木治子, 竹島多賀夫, 房安恵美, 井尻珠美, 足立芳樹, 中島健二. 片麻痺性片頭痛の双生児を含む家族性片頭痛の 1 家系. 第 32 回日本頭痛学会総会 2004 鹿児島

慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター神経内科所長
研究協力者 柴田 興一 東京女子医科大学附属第二病院内科講師

研究要旨 片頭痛の視覚誘発電位の特徴は振幅の増大であるが、病態の解明に向け今後さらなる検討が必要である。頭痛の診断は国際頭痛分類第2版をもとにして行うべきであるが簡易診断アルゴリズムが診断の手がかりになりえる。さらに、その他の一次性頭痛である睡眠時頭痛の診断と治療について考察を加えた。

A. 研究目的

片頭痛の病態は三叉神経血管系に基盤がありセロトニン系などの関与が指摘されている。これまで様々な研究が行われているがいまだ充分には解明されていない。トリプタン系の薬剤の登場により片頭痛の治療は飛躍的に進歩したが診療のさらなる向上にむけてガイドラインの作成が必要である。本研究では、まず片頭痛について視覚誘発電位（VEP）を用いて神経生理学的にその特徴を明らかにする。そして、慢性頭痛の診療ガイドラインを作成するにあたって、片頭痛をはじめとする頻度の高い一次性頭痛を効率よく診断するアルゴリズムにはどのようなものがあるか、そしてそのアルゴリズムの妥当性について検討する。さらに、国際頭痛分類第2版（ICHD-II）のその他の一次性頭痛の一つに分類されている比較的まれな疾患である睡眠時頭痛についての診断と治療について検討を加える。

B. 研究成果

1. 初年度

発作間欠期の片頭痛では、健常対照群に比較し有意な VEP の振幅の増大が認められた。頭皮上の VEP の電位変化は前兆出現側でより振幅の増大が明らかな傾向がみられ、特に 50 歳以降の比較的高齢の片頭痛においてより顕著に認められた。

2. 2年度

片頭痛の簡易診断アルゴリズムについては、

カナダの Pryse-Phillips らによって、「頭痛は毎日出現しない」、「片側性の頭痛」、「日常生活の支障」の3つの項目が片頭痛の診断にもっとも重要な質問項目であることが示された。この質問項目を用いた場合の片頭痛の診断の sensitivity、specificity、positive predictive value はそれぞれ 0.86、0.73、0.96 であった。英国では Dowson らによりガイドラインにもとづく頭痛診療の指針が作成されている。頭痛診療では、最初に二次性頭痛である危険な頭痛をいかに鑑別するかが重要である。大多数の頭痛は一次性頭痛であり、プライマリケア医はその後に慢性頭痛の鑑別を行う必要がある。アルゴリズムでは日常生活に大きな支障を与えるような頭痛は片頭痛や慢性連日性頭痛が考えられることを指摘している。軽度の支障の場合は反復発作性緊張型頭痛または軽度から中等度の片頭痛である。一ヶ月に何日の頭痛があるかによって、慢性連日性頭痛と片頭痛を診断する。慢性連日性頭痛は、患者が週に何日薬を服薬するかで薬剤乱用によらないもの（2回未満）、薬剤乱用による頭痛（2回以上）に分ける。片頭痛では、一過性の同名性の視野症状や一侧の感覚障害の有無によってサブタイプを分類する。また、持続時間が短い頭痛（群発頭痛では15から180分続く）についても鑑別する。

3. 最終年度

睡眠時頭痛に関連する文献を PubMed を用いて検索した結果、現在まで約 90 例が報

告されている。その特徴は患者を必ず睡眠から覚醒させる鈍い頭痛である。実際の診断にあたっては ICHD-II にもとづいてきなされる必要がある。病態には時間生物学的な障害の存在が疑われており睡眠ポリグラフィなどによる解析が行われているが現在のところ不明な点も多い。薬物治療としては、カフェイン、リチウム、インドメタシンなどによる効果が報告されている。

C. 考案

発作間欠期の片頭痛の VEP 所見として特徴的なものは振幅の増大であり、視覚野における潜在性の興奮性の異常を反映するものと考えられた。このような所見は年齢や罹病期間により影響されるものと考えられるが今後、コントラストや空間周波数を用いて視覚路の興奮性の変化について検討が必要である。また、VEP 所見は発作予防薬を選択する際の一つの指標になりえると考えられるが今後さらなる研究が必要である。

Pryse-Phillips らの作成した片頭痛の簡易診断アルゴリズムでは、簡単な3つの質問でスクリーニングが可能でありプライマリケアの現場では実際に即したものであると考えられる。この中で特に「日常生活の支障」は、アルゴリズムを作成するにあたり基本となる項目であると考えられる。このような簡単な質問は、片頭痛の診断には十分ではないにし

ても頭痛が専門でない医師にとっては片頭痛がいかにか慢性で患者を苦しめている疾患であるかを示すのにも有効である。Dowson らの慢性頭痛の診断のアルゴリズムは、慢性頭痛の広範囲を扱っているのが特徴である。このなかで慢性連日性頭痛の扱い方や、アルゴリズムのなかで示されているようなすべての種類の頭痛に対して診断をする必要性があるかといった問題点があるものと考えられる。

睡眠時頭痛の特徴として以下のような点があげられる。男女比は 1 : 1.5 と女性に多く、平均の発症年齢は 50~60 歳であり、頭痛の程度は軽度~中等度であるが 20%に重度の痛みがある。両側性の鈍痛のことが多く、前頭~側頭部または全体の痛みである。持続時間は 15~180 分で、発作頻度は 1~2 回/日で多くは睡眠後 3 時間の午前 1~3 時に出現する。睡眠ポリグラフィによる研究では、頭痛は REM 睡眠期に出現することが多いが、NREM 睡眠との関連を指摘する報告もある。時間生物学的な障害の存在が疑われているが現在のところ不明な点が多い。薬物治療以外にも CPAP (continuous positive airway pressure) の効果があったとする報告もある。

以上のように、慢性頭痛ガイドライン作成にあたり、頭痛の分類、診断は ICHD-II をもとに行う必要がある。特に片頭痛の診療では簡易診断アルゴリズムが診断の手がかりの一つになりえるものと考えられる。

片頭痛病態解明に関する研究

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

研究要旨 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、及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。そこで我々は、患者のリンパ球を採取し、それに EBvirus を感染させて継代かすることに成功し、これが片頭痛の新しい実験モデルとして非常に用であることを示す。今回はこのモデルを用いて片頭痛患者と健常者でのセロトニン(5-HT)系の差異、マイクロアレイを用いた遺伝子発現の差異を検討した。結果として片頭痛患者群において有意にリンパ球中の 5-HT 含量が高値を示した。また、細胞骨格系およびカルシウム結合蛋白の遺伝子発現が片頭痛患者において有意に上昇を示した。今後更なる病態解明に向けてこれらの分子につき詳細に検討していく必要がある。

A. 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、及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(5-HT)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_{1B/1D}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5-HT及びその受容体が注目を集めてきている。今回、片頭痛の病態解明に分子生物学的手法を導入し、特に5-HTとの関連を明確にして、片頭痛発作発生の機序の解明を目指すと共にそれを実際の診療の場においても応用可能な成果を目指す。

B. 研究方法

国際頭痛学会の分類(ICHD-II)に従い、前兆のある片頭痛患者と比較対照となる健常者のリンパ球を、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以後の実験に使用した。

5-HT 系の実験では、リンパ球上に 5-HT 受容体(特に 5-HT_{1B/1D} 受容体)が存在するか、また、5-HT 代謝経路に必要な分解酵素が存在するかを抗体を用いたウェスタンブロット法と mRNA の発現状況を調べるために RT-PCR を行った。更にリンパ球中の 5-HT 含有量を測定するために HPLC を施行した。更に 3H 5-HT を用いてリンパ球の 5-HT の取り込みを片頭痛患者群と健常者群で比較検討した。

また、片頭痛発症に関連する候補遺伝子を探索するために細胞より 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

総合研究報告書

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。リンパ芽球解析の研究者が、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

1) ウェスタンブロット法

5-HT_{1B} 受容体、セロトニン・トランスポー

ター(SERT)、CGRP 受容体、l-aromatic amino acid decarboxylase (AADC)、tryptophan hydroxylase (TH)がリンパ球上に存在することが確認された。

2) RTPCR

5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体、SERT、AADC のいずれもリンパ球上に存在した。AADC はリンパ球上には non-neural type の AADC が存在した。

3) HPLC

リンパ球中の 5-HT 含有量は、片頭痛患者群で健常者群と比較して有意に高値を示した。

4) 3H 5-HT 取り込み能

片頭痛患者群と健常者群では 3H 5-HT の明らかな取り込みの差はなかった。

5) マイクロアレイ

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

リンパ球中の 5-HT 含量について、片頭痛患者群が健常者群に比べて有意に高値を示しており、3H 5-HT の取り込み実験の結果などから片頭痛患者のリンパ球の 5-HT 放出障害があるものと考えられる。発作時に 5-HT 放出障害あることにより 5-HT を介した血管の収縮がスムーズに行われず、発作を誘発する可能性があると考えられる。

更にマイクロアレイの結果より、細胞骨格系の遺伝子のアルファ・フォドリンやカルシウム結合蛋白質のヒポカルシンなどが片頭痛患者と健常者で発現状況が有意に異なっていることより、これらの分子は細胞における物質の放出機構に

総合研究報告書

も関わっていることが今までにいくつか報告されており、今後更に詳しいこれらの分子について研究が必要である。

E. 結論

今回の一連の実験結果より、このヒト・リンパ球を使用した実験モデルが、片頭痛の病態を解明するために非常に有用であることが示された。今後このモデルを用いて更に詳しい発生機序を研究し、片頭痛病態の完全解明を目指す。また、個人のリンパ球を使用することによりオーダーメイド的な個人にあった薬の処方も可能であると考えられる。

F. 研究発表

2. 学会発表

- 1) Serum 5-hydroxytryptophan in migraine patients. Brain 03, 2003.
- 2) The study on migraine – using human lymphoblast. 11th of the International Headache Society, 2003.
- 3) 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.. 第 31 回日本頭痛学会、2003.
- 4) 片頭痛患者における血清中およびリンパ

球中の 5-hydroxytryptamine. 第 44 回日本自律神経学会、2003.

- 5) 片頭痛患者リンパ球の 5-HT_{1B/1D} 受容体アゴニストに対する反応. 第 45 回日本神経学会総会、2004.
- 6) 片頭痛患者リンパ球におけるセロトニン放出機構について. 第 101 回日本内科学会総会、2004.
- 7) 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
- 8) Gene expression profiling of migraine with aura during an attack free period. 12th 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)

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、実行した。さらに、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が、この間に以下のような問題が生じた。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などが生じた。しかし、これらを解決し、6 予定施設中 1 施設追加での治験開始に至り、最終的に 5 施設における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 ± 1.79 に対し投薬後 2.46 ± 2.17 、肩こり、投薬前 5.91 ± 2.24 に対し投薬後 3.65 ± 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、本研究では緊張型頭痛の治療上、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。本研究が市販後調査研究であることを鑑

みると、健保記載が基本事項の一つとなるが、わが国での健康保険適応薬エチゾラムが認可され汎用されている。

本研究では頭痛薬として健保記載されているメフェナム酸単独との比較試験を行うこととする。すなわち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

RCT 用薬剤として 1g の粉末にて容易に鑑別できない分包の作成が必要となり、これを獨協医科大学薬剤部において作成した（図 1）。

図 1 RCT用薬剤の作成

1gの粉末にて容易に鑑別できない分包
メフェナム酸250mg 1回量：ポンタール ^R 散(50%) 0.5g+賦形剤 0.5g
メフェナム酸250mg+エチゾラム0.5mg 1回量：ポンタール ^R 散(50%) 0.5g+デパス ^R 散(0.1%) 0.5g
賦形剤の作り方 乳糖2：トウモロコシデンプン1（重量比） デパス散の作り方

2) 薬効評価

頭痛に VAS, NRS, Face Scale, Verbal Rating Scale (4 段階スケール), さらに肩こりの程度に NRS を用いた。

3) 症例数に関しては一施設あたり両群あわせて 20 症例, 計 240 症例が必要となると考えられていたが, 参加施設は 7 施設であり一部の施設で担当症例数を増やした。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。2003 年改訂の IHS 診断基準 (ICHD-II) に読みかえると

2.1 稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache

2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張

型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛 Infrequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.2 頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache

2.2.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.2.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛 Frequent episodic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

2.3 慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache

2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache associated with pericranial tenderness

2.3.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛 Chronic tension-type headache not associated with pericranial tenderness

が対象である。

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, 各大学倫理委員会での答申にて認可され治験が行われた。

4. 参加施設

13 施設で行われる予定であったが, 最終的に残った 6 施設に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

研究参加の施設に対するご案内 (表 1), 同意説明文書, 患者様への説明文書 (表 2) を作成, 参加研究施設に配布し, 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を行った。その結果以下のような問題点, 改善点が指摘され, 修正された上で認可, 試験が開始された。

1. 研究デザイン

研究デザインの基本部分には問題ないことが了承された。

2) 治験薬剤作成にあたって各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会から以下の問題点が指摘され、修正された。

□作成した薬剤薬事法抵触の問題 □薬効評価から Verbal Rating Scale を省く □症例数設定に関して □妥当性. 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ため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る。

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、各施設ともこれに則り研究が行われることになった。

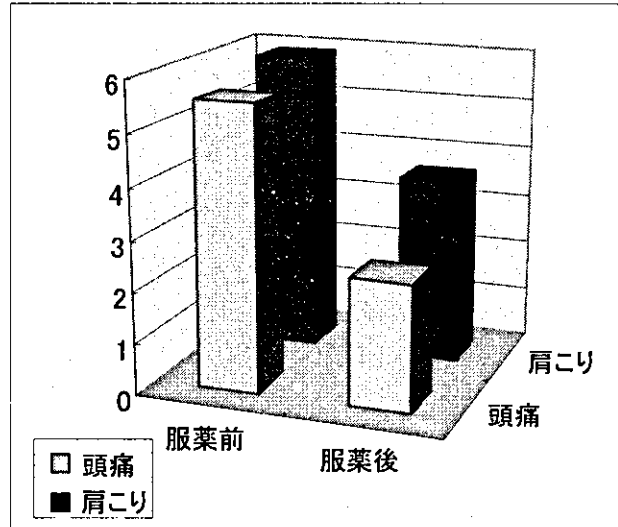
4. 参加施設

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）。この 6 施設に山口大学医学部神経内科が追加認定され 7 施設で最終的に試験が行われた。

5. 投与回収結果

6 予定施設中 1 施設追加、最終的に 5 施設での治験結果回収に至り、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 ± 1.79 に対し投薬後 2.46 ± 2.17 、肩こり、投薬前 5.91 ± 2.24 に対し投薬後 3.65 ± 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 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

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。

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

総合研究報告書

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を行っていても，対象症例数が少なく更なる大規模試験の必要性を訴えている報告，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±1.79に対し投薬後2.46±2.17，肩こり，投薬前5.91±2.24に対し投薬後3.65±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

当初の目的を期間内に完全に遂行することはできなかったが，厳密な設定と診断基準による医師主導型試験で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

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，本試験結果も一部これを示したものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平田幸一：慢性頭痛の診断と初期対応．痛みと臨床 2: 249-259, 2002.
- 2) 平田幸一：慢性連日性頭痛．診断と治療 90: 889-894, 2002.
- 3) 平田幸一：頭痛の診断を間違えない．日本医事新報 4089: 1-7, 2002.
- 4) 平田幸一：頭痛の新しい治療薬とその効果．臨床と研究 79: 1714-1717, 2002.
- 5) 平田幸一，竹島多賀夫：EBMに基づく慢性頭痛の治療．神経進歩 46: 413-430, 2002.
- 6) 平田幸一，加治芳明，江幡敦子：緊張型頭痛治療のEBM．治療学 36: 717-722, 2002.
- 7) 平田幸一：慢性頭痛の鑑別診断．日本医師会誌 128: 1615-1619, 2002.
- 8) Ishihara T, Izawa N, Kawakami T, Kokubun N, Hirata K, Sato T: Early diagnosis of vertebral dissecting aneurysm: a magnetic resonance angiography study. Int Med 12: 1193-1195, 20
- 9) 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
- 10) 平田幸一：緊張型頭痛．Modern Physician 23: 424-425, 2003
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
 - 16) 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
 - 17) Hirata K : Differential diagnosis of chronic headache. JMJA 47: 118-123, 2004
 - 18) 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 Physician2004 印刷中
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) 平田幸一：緊張型頭痛。頭痛-神経2-, 最新医学社, pp143-152, 2004
 - 25) 平田幸一：慢性連日性頭痛。Annual Review 神経, 中外医学社, pp68-74, 2004
 - 26) 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
 - 27) 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：妊婦置けるトリプタン使用。第30回日本頭痛学会総会, 横浜, 2002.11.
 - 2) 宮本雅之, 宮本智之, 平田幸一, 岩田佳代子, 中島逸男, 成川公貴, 濱田美幸, 今井裕：重症睡眠時無呼吸症候群における頭痛の症状とその発症要因。第30回日本頭痛学会総会, 横浜, 2002.11.
 - 3) 平田幸一：頭痛医療の展望と看護職の役割。第30回日本頭痛学会総会。看護職のための頭痛セミナー, 横浜, 2002.11.
 - 4) 平田幸一：緊張型頭痛。ADITUS Japan 全国会議, 東京, 2002.7.
 - 5) 平田幸一：慢性頭痛の診断と治療。第3回岡山頭痛研究会, 岡山, 2002.3.
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 平田幸一(シンポジウム)：緊張型頭痛。鈴木紫布, 辰元宗人, 星山栄成, 小林映仁, 第32回日本頭痛学会, 鹿児島, 2004.11.12-13
 - 10) 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回日本頭痛学会, 鹿児島, 2004.11.12-13
 - 11) 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
 - 12) 小林映仁, 辰元宗人, 宮本智之, 平田

総合研究報告書

- 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
- 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
- 13) 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
- 14) 平田幸一：肩・頸の痛みと頭痛・Cervicogenic Headache を中心に。第
- 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てくださってご使用ください。薬剤はポンタール R 散(50%) 0.5g+賦形剤 0.5g とポンタール R 散(50%) 0.5g+デパス R 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必要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下さい。

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いますので，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いけ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ひ申し上げます。

獨協医科大学

神経内科

平田幸一

『慢性頭痛治療における漢方薬の有効性』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 平成15年度は呉茱萸湯と五苓散、平成16年度は呉茱萸湯を用いて慢性頭痛発作予防薬としての効果を検討する臨床研究を施行した。これらはいずれも発作予防薬として有用であり、特に呉茱萸湯については漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインであるレスポンドー限定プラセボ対照二重盲検試験において発作予防薬としての有効性を認めた。漢方薬は慢性頭痛発作予防薬として有用と考えられた。

A. 研究目的

慢性頭痛の発作予防薬として漢方薬が有用か検討した。

B. 研究方法

まず平成15年度は予備試験として頭痛に対する代表的漢方方剤である呉茱萸湯と五苓散を選択し、漢方医学的に陰証と考えられる対象者には前者を、陽証と考えられる対象者には後者を投与し、その効果を検討した。

平成16年度の本試験では方剤を呉茱萸湯に絞り、漢方医学に適した臨床研究デザインとしてレスポンドー限定プラセボ対照二重盲検試験を施行した。

（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. 研究結果と考察

予備試験の結果、慢性頭痛患者には漢方医学的に陰証のものが多く判明した。また呉茱萸湯、五苓散ともに発作の程度と回数を改善させ、その効果は発作予防薬として使用される西洋薬と同等か、あるいはそれを上回るものであった。

本試験の結果、慢性頭痛患者の約7割が呉茱萸湯のレスポンドーであった。レスポンドーを対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、実薬群においてのみ発作日数、発作緩解薬服用回数の有意な減少を認めた。また、冷えや肩こりといった随伴症状も改善させた。このことから呉茱萸湯は随伴症状改善効果を伴う発作予防薬として有用と考えられた。

今後はレスポンドー選定基準の明確性や他の漢方薬との使い分けが検討課題である。

D. 結論

漢方薬は慢性頭痛の発作予防薬として有用と考えられる。

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