

	<p>初め 0.25mg/kg/日から開始し、2週間後に 0.25m/kg/日ずつ増量していった。プライマリーエンドポイントは、4～6ヶ月間に頭痛発作が1ヶ月あたり2回以下になること、平均頭痛頻度は 17.1±10.1 日/月、平均頭痛強度は 6.84±1.67(10段階痛みスケール)、平均持続時間 11.5±15.0 時間。予防的治療を開始して平均 67.3±32.3 日後に、84.2%の小児で何らかの改善が認められたが、11.6%では変化がなかった。頭痛の頻度は 9.2±10.0 日/月、平均頭痛強度は 5.1±2.1(10段階痛みスケール)、平均持続時間 6.3±11.1 時間に減少した。副作用の報告は少なかった。長期フォロー(156～415日)でも、改善は持続して認められた。</p> <p>片頭痛小児 42人(7-16歳)に、予防薬としてバルプロ酸 (Divalproex Sodium) 15mg/kg/day から 45mg/kg/day を投与し、42人中 34人(80.9%)は頭痛頓挫薬を中止できた。4ヶ月の治療後、頭痛が50%減少したのは78.5%、頭痛が75%減少したのは14.2%で、9.5%では頭痛が消失した<sup>12)</sup>。</p> <p>片頭痛小児 15人(9-17歳)に、予防薬としてバルプロ酸 500mg/日で開始し、血中濃度をみて 1000mg/日まで増量した。10段階の視覚アナログスケールによる頭痛の強さは、治療前 6.8±1.8 が、治療終了時 0.7±1.2であった (P=0.000)。1ヶ月の平均頭痛発作回数は、治療前 6±4.2 が、終了時 0.8±1.9 となった (P=0.002)。頭痛持続時間は、5.5±3.9 時間が、1.1±2.5 時間であった (P=0.001)。観察された副作用は、めまい感、嗜眠、食欲増進であったが、薬剤の中止の必要はなかった。2人で、バルプロ酸中止後頭痛発作が再燃し、治療が再開された。他の症例では、薬剤中止後6ヶ月間、頭痛はコントロールされていた<sup>13)</sup>。</p> <p>これらの薬に関しては対照群のない症例集積研究のみでRCT研究はみつからなかった。</p> <p>コクランレビューでは propranolol, flunarizine はそれぞれたった1つのランダム化二重盲検プラセボ対照試験で頭痛の頻度について効果が認められた<sup>14)</sup>。nimodipine, timolol, papaverine, pizotifen, trazodone, L-5-hydroxytryptophan (L-5HTP), clonidine, metoclopramide, domperidone は効果が認められなかった。</p> <p>小児片頭痛患者の予防薬に関するエビデンスは未だ少なく、どの研究も症例数が少ない。今後、症例数を増やしたRCT研究が必要である。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>Migraine &amp; {drug therapy}&amp;{child}OR{Adolescent} 963 件  &amp;{acute}&amp;{analgesics} 66 件  &amp;{triptan} 30 件  &amp;{prophylactic}NOT{acute} 58 件  検索 DB : PubMed (04/10/27, Reference Manager より)</p>

参考文献のリスト

- 1) Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2002 Sep;42(8):780-6.
- 2) Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):103-7.
- 3) 藤田光江. 片頭痛治療薬. *小児内科*. 2004 May;36(5):785-8.
- 4) Major PW, Grubisa HS, Thie NM. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Pediatr Neurol*. 2003 Nov;29(5):425-9.
- 5) Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):883-7.
- 6) Hamalainen ML, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology*. 1997 Apr;48(4):1100-3.
- 7) Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK; Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Headache*. 2002 Jan;42(1):49-55.
- 8) Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *Int J Clin Pract*. 2000;54(7):466-9.
- 9) Christensen ML, Mottern RK, Jabbour JT, Fuseau E. Pharmacokinetics of sumatriptan nasal spray in children. *J Clin Pharmacol*. 2004 Apr;44(4):359-67.
- 10) Lewis DW, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2004 Mar;44(3):230-7.
- 11) Hershey AD, Powers SW, Benti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of

	<p>amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. Headache. 2000 Jul-Aug;40(7):539-49.</p> <p>12) Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. Headache. 2000 Sep;40(8):672-6.</p> <p>13) Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Erermis S, Uyar M, Tutuncuoglu S. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. Headache. 2002 Sep;42(8):819-22.</p> <p>14) Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003(4):CD002761.</p>
備考 1	<p>小児に新しい薬を使用するときの心構え  薬の治験は、小児用に開発された薬以外は、成人のみを対象としているため、「小児への安全性は確立していない」と添付文書に記されている。しかし、ニューキノロンなど特別な薬以外は「小児に禁忌」という注意は見当たらない。トリプタンの添付文書にも「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」との使用上の注意がある。小児は成人に比し、基礎疾患をもつものが少なく、薬剤に対するクリアランスもよい。従って、小児にもトリプタンを使用してよいと考える。</p>
備考 2	

## VIII. 遺 伝 子

VIII-1	片頭痛は遺伝するか、また片頭痛に関与している遺伝子にはどのようなものがあるか
推奨	片頭痛は家系内発症例が多く、連鎖解析や双子研究からも遺伝因子の存在はほぼ確実であり、複数の遺伝子が関与して発症することが推測されている。しかし、まだ確実なものは見つかっていない。
推奨のグレード	B
背景・目的	<p>片頭痛の疾患感受性遺伝子の同定に向けて多くの研究がなされている。片頭痛のような多因子疾患における関連解析の確実性や方法論に関しては現在も議論があり、手探りの状態で進められているのが現状である。多因子性疾患の疾患感受性遺伝子が同定されると、それですべてが説明されると誤解されがちである。</p> <p>それでも片頭痛に関しては近年、家族性片麻痺性片頭痛の原因遺伝子が2つ (CACNA1A, ATP1A2) が判明した他、大家系における連鎖解析によりいくつかの連鎖領域が報告されつつある。また候補遺伝子アプローチによる関連解析も数多く行われている。</p>
解説・エビデンス	<p>患者対照関連解析によって患者集団内で正常対照集団内より頻度の高いアリル (対立遺伝子) を見つけることができる。このアリルが存在する遺伝子が疾患感受性遺伝子であり、その同定は疾患発症の機序や他の発症因子との関係を解明されることが期待される。そして将来的には特異的にターゲットを絞った治療も可能になる可能性がある。</p> <p>ただし、この事実を個人レベルに還元する場面では注意を要する。ある人が片頭痛発症に関与するアリル (対立遺伝子) を持っていたとしても、その人が必ず発症するわけではなく、逆にそのアリルを持っていない人は発症しないというわけでもない。複数の環境因子と遺伝因子が重なって発症する場合や浸透率が低い場合など、様々なシチュエーションが考えうる。一つの疾患感受性遺伝子の同定は疾患機序解明の端緒にすぎないということを注意すべきである。</p> <p>ただ、片頭痛には家系内発症例が多く、連鎖解析によりいくつかの連鎖領域 (MGR1~7) が報告されている。さらに分離解析 (segregation analysis) の結果からは複数の遺伝子が関与して発症することが示唆されている。前兆のある片頭痛 (MA) と前兆のない片頭痛 (MO) は共に家族集積性が認められ、特に MA 発症には遺伝因子の関与が大きく、<math>\lambda_s</math> (患者の同胞の罹患率を一般集団内の罹患率で割った値。遺伝要因が強いほど値は高くなる) は MA で 3.35, MO で 1.19 との試算がある。また一卵性双生児と二卵性双生児の疾患一致率 (pairwise concordance rate) は MA ではそれぞれ 34%, 12%, MO ではそれぞれ 28%, 18%となっている。一卵性双生児のほうが二卵性より一致率が高いことは発症における遺伝因子が存在することの証拠となる。メンデル遺伝性疾患の原因遺伝</p>

	<p>子に対し、多因子疾患の発症に関与する遺伝子を疾患感受性遺伝子 (susceptibility gene) という。</p> <p>片頭痛発症における疾患感受性遺伝子の存在はほぼ確実であり、多くの関連解析による報告がなされている。候補遺伝子アプローチの報告が多く、セロトニン、ドパミン、アポトーシス、サイトカインなどに関連した遺伝子上に存在する多型で解析されている。しかし多くの研究では患者数、対照者数が少なく、疑陽性の可能性が高い。多くの研究では、ある有意な結果が報告されても、しばらくするとその反証が提示されるということの繰り返しになってしまっている。</p> <p>ノンパラメトリック連鎖解析により連鎖領域を絞り込んだ後に十分なサンプル数を用いて一塩基多型解析を行い、インスリン受容体遺伝子 (INSR, MIM 147670) が片頭痛の疾患感受性遺伝子であるとの結論を導き出した論文もあるが、有意差があるとされた多型は遺伝子の機能や発現に影響を与えないことが判明しており、否定的な追試報告もある。</p> <p>結局、現在までに十分なサンプル数により複数の民族で確認されたものや、メタ解析が行われたものはなく、片頭痛においてコンセンサスの得られた疾患感受性遺伝子は発見されていない。</p> <p>ただし、サンプル数は少ないが、日本人、トルコ人、スペイン人、コーカシアン（オーストラリア人とニュージーランド人？）集団すべてで有意差が得られた MTHFR 遺伝子 C677T 多型は今後の展開が注目されている。</p> <p>さらに連鎖解析によりいくつかの連鎖領域が報告されており（表 1）、ここから今後新たな疾患感受性遺伝子または単一遺伝子性疾患の原因遺伝子が同定される可能性がある。</p> <p>一部、単一遺伝子異常による疾患が症候として片頭痛を生じることがあり、通常の頭痛との関連が注目されている。片頭痛において遺伝因子の関与は明らかになりつつあるが、その同定は発症機序解明の礎となる可能性が高い。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>検索式： 最終検索日 04/11/27</p> <p>migraine</p> <p>&amp; association : 657</p> <p>&amp; genetics : 111</p> <p>&amp; polymorphisms : 96</p> <p>&amp; {genetic factor} OR {genetic factors} : 154</p> <p>&amp; genetic influence : 20</p> <p>&amp; familial occurrence : 70</p> <p>&amp; inheritance : 56</p> <p>&amp; twin : 46</p>

	& segregation : 16 & adoption : 6 検索 DB: PubMed
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. <i>BMJ</i>. 1995; 311(7004):541-544.</li> <li>2) Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. <i>Ann Neurol</i>. 1999 ;45(2):242-246.</li> <li>3) Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: A population-based twin study. <i>Ann Neurol</i>. 1999 ;46(4):606-611.</li> <li>4) Noble-Topham SE, Cader MZ, Dymment DA, Rice GP, Brown JD, Ebers GC. Genetic loading in familial migraine with aura. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2003 ;74(8):1128-1130.</li> <li>5) Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. <i>Ann Neurol</i>. 1997;41(2):166-172.</li> <li>6) McCarthy LC, Hosford DA, Riley JH, Bird MI, White NJ, Hewett DR, Peroutka SJ, Griffiths LR, Boyd PR, Lea RA, Bhatti SM, Hosking LK, Hood CM, Jones KW, Handley AR, Rallan R, Lewis KF, Yeo AJ, Williams PM, Priest RC, Khan P, Donnelly C, Lumsden SM, O'Sullivan J, See CG, Smart DH, Shaw-Hawkins S, Patel J, Langrish TC, Feniuk W, Knowles RG, Thomas M, Libri V, Montgomery DS, Manasco PK, Xu CF, Dykes C, Humphrey PP, Roses AD, Purvis IJ. Single-nucleotide polymorphism alleles in the insulin receptor gene are associated with typical migraine. <i>Genomics</i>. 2001;78(3):135-149. Erratum in: <i>Genomics</i> 2002; 79(2):271.</li> <li>7) Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. <i>Neurogenetics</i>. 2004; 5(2):129-133.</li> <li>8) Tzourio C, El Amrani M, Poirier O, Nicaud V, Bousser MG, Alperovitch A. Association between migraine and endothelin type A</li> </ol>

	<p>receptor (ETA -231 A/G) genepolymorphism. Neurology. 2001; 56(10):1273-1277.</p> <p>8) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. Am J Med Genet. 2000; 96(6):762-764.</p>
備考 1	
備考 2	



VIII-2	群発頭痛は遺伝するか
推奨	群発頭痛は有意に家族内発症例が多く、遺伝因子が関与する可能性は高い。環境因子の存在や遺伝的異質性のため、原因遺伝子や疾患感受性遺伝子の同定までには至っていない。
推奨のグレード	B
背景・目的	群発頭痛における遺伝因子はあまり注目されてこなかったが、患者家族歴の調査や双子症例の報告などから遺伝因子の存在が示唆されるに至っている。
解説・エビデンス	群発頭痛の分離解析によれば、発症の一部には浸透率の低い常染色体優性遺伝因子が関与する可能性が示唆されている。また、群発頭痛患者の約5%に家族歴が認められているが、これは一般集団における罹患率より高く、遺伝因子の存在が示唆されている。デンマーク、米国、イタリア、フランスにおいて行われた遺伝疫学的調査によれば、群発頭痛患者の第一度近親者が同疾患にかかる割合は、一般集団より有意に高く、人口相対危険度 (population relative risk) は4.7~17.6倍と報告されている。一方、双子で共に群発頭痛に罹患したという症例報告は複数あるが、スウェーデンにおける疾患一致率の検討では一卵性2組と二卵性9組において疾患の有無に関して不一致であり、環境因子の存在も示唆されている。CYP2D6, CACNA1A, NOS1, NOS2A, NOS3, HCRTR1, HCRTR2 遺伝子上の多型との関連解析があり、HCRTR2の多型と関連があるとする報告もあるが、現時点では確立したものではない。
検索式・参考にした二次資料	<p>検索式： 最終検索日 05/03/01</p> <p>cluster headache</p> <p>&amp; genetic factors : 13</p> <p>&amp; genetic influence : 0</p> <p>&amp; familial occurrence : 0</p> <p>&amp; inheritance : 9</p> <p>&amp; twin : 5</p> <p>&amp; segregation : 2</p> <p>&amp; adoption : 1</p> <p>&amp; linkage : 3</p> <p>&amp; polymorphism : 4</p> <p>検索 DB: PubMed</p>
参考文献のリスト	<p>1) Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL, Iselius L. Cluster headache is an autosomal dominantly inherited disorder in some families: a complex segregation analysis. J Med Genet. 1995 ;32(12):954-956.</p>

	<p>2) Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 1995 ;58(3):341-343.</p> <p>3) Svensson D, Ekbom K, Pedersen NL, Traff H, Waldenlind E. A note on cluster headache in a population-based twin registers. <i>Cephalalgia</i>. 2003 ;23(5):376-380.</p> <p>4) Rainero I, Gallone S, Valfre W, Ferrero M, Angilella G, Rivoiro C, Rubino E, De Martino P, Savi L, Ferrone M, Pinessi L. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. <i>Neurology</i>. 2004 ;63(7):1286-1288.</p>
備考 1	
備考 2	

VIII-3	緊張型頭痛は遺伝するか
推奨	緊張型頭痛の発症に遺伝因子が存在する可能性はあるが、むしろ環境因子が強く関与しているものと考えられる
推奨のグレード	C
背景・目的	片頭痛、群発頭痛に比して、緊張型頭痛における遺伝因子に関する研究は少ない。発症には主に環境因子が関与すると考えられている。
解説・エビデンス	分離解析によれば、慢性緊張型頭痛は多因子遺伝性疾患であることが報告されている。122名の発症者からの家族調査では第一度近親は一般集団の3倍の発症リスクがあり、しかも配偶者の発症リスクは高くなく、遺伝因子の存在が示唆された。しかし、デンマークの New Danish Twin Register を用いた双子研究では、反復発作性緊張型頭痛では一卵性と二卵性での一致率に有意な差はなく、遺伝因子はあったとしても確実に影響するものは存在しないと推察された。一方、慢性緊張型頭痛では遺伝因子が存在する可能性は完全には否定されていない。
検索式・参考にした二次資料	<p>検索式： 最終検索日 05/03/01</p> <p>tension-type headache  &amp; genetic factors : 6  &amp; genetic influence : 3  &amp; familial occurrence : 3  &amp; inheritance : 4  &amp; twin : 4 hits  &amp; segregation : 2  &amp; adoption : 1  &amp; linkage : 1  &amp; polymorphism : 7</p> <p>検索 DB: PubMed</p>
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Russell MB, Iselius L, Ostergaard S, Olesen J. Inheritance of chronic tension-type headache investigated by complex segregation analysis. Hum Genet. 1998 ;102(2):138-140.</li> <li>2) Ostergaard S, Russell MB, Bendtsen L, Olesen J. Comparison of first degree relatives and spouses of people with chronic tension headache. BMJ. 1997 ;314(7087):1092-1093.</li> <li>3) Ulrich V, Gervil M, Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache. Neurology. 2004 ;62(11):2065-2069.</li> </ol>
備考1	

VII-4	単一遺伝子異常による家族性（遺伝性）の片頭痛は存在するか
推奨	今までのところ、片頭痛を生じる単一遺伝子性疾患としては、家族性片麻痺性片頭痛 1 型、家族性片麻痺性片頭痛 2 型、CADASIL, MELAS, Osler-Rendu-Weber 症候群が確認されている。また、今後さらに新しい片頭痛の原因遺伝子が明らかになる可能性がある。
推奨のグレード	A
背景・目的	症候として片頭痛を生じる遺伝性疾患がいくつか存在し、近年その原因遺伝子が同定されつつある。
解説・エビデンス	<p>家族性片麻痺性片頭痛 1 型 (MIM 141500) : 片頭痛の前兆に可逆性の片麻痺を伴う片麻痺性片頭痛には、常染色体優性遺伝形式をとる家系が知られていた。1993 年にフランスの 2 家系から連鎖領域として 19p13 が報告され、1996 年には原因遺伝子が CACNA1A (電位依存性 P/Q 型カルシウムチャンネル <math>\alpha 1A</math> サブユニット) であることが判明した。</p> <p>家族性片麻痺性片頭痛 2 型 (MIM 602481) : 1 型に連鎖しない家系が存在することより、家族性片麻痺性片頭痛は heterogeneous な疾患であることが知られていた。2003 年にイタリア 2 家系の連鎖解析から、1q21-q23 に存在する ATP1A2 (ATP 感受性 Na/K チャンネル <math>\alpha 2</math> サブユニット) が FHM2 の原因遺伝子であることが判明している。</p> <p>CADASIL (cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, MIM 125310) : 若年で発症し、動脈硬化のリスクファクターが乏しいにもかかわらず、皮質下梗塞や白質病変が進行する優性遺伝性疾患である。仮性球麻痺や痴呆などの脳血管障害による症状に加え、患者の約 20~40%に前兆を伴う頭痛が存在し、時に初発症状であることもある。19q12 に存在する NOTCH3(MIM 600276)が原因遺伝子として同定されている。</p> <p>Osler-Rendu-Weber 症候群 (遺伝性出血性毛細血管拡張症) (MIM #187300, #600376) : 諸臓器の動静脈奇形と皮膚、粘膜、内臓の多発性毛細血管拡張及び出血を特徴とする優性遺伝性疾患である。原因遺伝子としては ENG(endoglin; MIM 131195, 9q34.1) と ACVRL1(activin receptor-like kinase-1; MIM 601284, 12q11-q14)の 2 つが同定されており、両者とも前兆のある片頭痛を合併することが多い。Berg の報告によれば、前者は約 41% (20/49 例)、後者は約 18% (6/34 例)の症例に前兆のある片頭痛を認めたとする。</p> <p>MELAS(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MIM 540000) : 繰り返す嘔吐、頭痛、痙攣、脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病の一病型である。MELAS 患者の 80%はミトコンドリア遺伝子に存在する MTTL1(Transfer RNA, mitochondrial, leucine, 1) 遺伝子(MIM *590050)の A 3243 G 変異により</p>

	<p>発症する。</p> <p>その他，遺伝子同定には至っていないが， vascular retinopathy associated with migraine and Raynaud's phenomenon (MIM 192315) はオランダの一家系で報告された優性遺伝性の血管性網膜症であり，22.5%の患者に片頭痛を認める．表現型の類似する CRV (cerebroretinal vasculopathy) の家系と HERNS (hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke) の家系を併せて，ゲノムワイド連鎖解析を行ったところ，3p21.1-p21.3 で最大 LOD 値 6.30 の連鎖領域(MIM 192315) が得られている。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	
<p>参考文献のリスト</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ophoff, R. A.; Terwindt, G. M.; Vergouwe, M. N.; van Eijk, R.; Oefner, P. J.; Hoffman, S. M. G.; Lamerdin, J. E.; Mohrenweiser, H. W.; Bulman, D. E.; Ferrari, M.; Haan, J.; Lindhout, D.; van Ommen, G.-J. B.; Hofker, M. H.; Ferrari, M. D.; Frants, R. R. : Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca(2+) channel gene CACNL1A4. <i>Cell</i> 87: 543-552, 1996.</li> <li>2) De Fusco, M.; Marconi, R.; Silvestri, L.; Atorino, L.; Rampoldi, L.; Morgante, L.; Ballabio, A.; Aridon, P.; Casari, G. : Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump alpha-2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. <i>Nature Genet.</i> 33: 192-196, 2003.</li> <li>3) Joutel, A.; Corpechot, C.; Ducros, A.; Vahedi, K.; Chabriat, H.; Mouton, P.; Alamowitch, S.; Domenga, V.; Cecillion, M.; Marechal, E.; Maciazek, J.; Vayssiere, C.; Cruaud, C.; Cabanis, E.-A.; Ruchoux, M. M.; Weissenbach, J.; Bach, J. F.; Boussier, M. G.; Tournier-Lasserre, E. : Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. <i>Nature</i> 383: 707-710, 1996.</li> <li>4) McAllister, K. A.; Grogg, K. M.; Johnson, D. W.; Gallione, C. J.; Baldwin, M. A.; Jackson, C. E.; Helmbold, E. A.; Markel, D. S.; McKinnon, W. C.; Murrell, J.; McCormick, M. K.; Pericak-Vance, M. A.; Heutink, P.; Oostra, B. A.; Haitjema, T.; Westerman, C. J. J.; Porteous, M. E.; Guttmacher, A. E.; Letarte, M.; Marchuk, D. A. : Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. <i>Nature Genet.</i> 8: 345-351, 1994.</li> <li>5) Johnson, D. W.; Berg, J. N.; Baldwin, M. A.; Gallione, C. J.; Marondel, I.; Yoon, S.-J.; Stenzel, T. T.; Speer, M.; Pericak-Vance, M. A.:</li> </ol>

	<p>Diamond, A.; Gutmacher, A. E.; Jackson, C. E.; Attisano, L.; Kucherlapati, R.; Porteous, M. E. M.; Marchuk, D. A. : Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. <i>Nature Genet.</i> 13: 189-195, 1996.</p> <p>6) Goto, Y.; Nonaka, I.; Horai, S. : A mutation in the tRNA-leu(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. <i>Nature</i> 348: 651-653, 1990.</p> <p>7) Ophoff, R. A.; DeYoung, J.; Service, S. K.; Joosse, M.; Caffo, N. A.; Sandkuijl, L. A.; Terwindt, G. M.; Haan, J.; van den Maagdenberg, A. M. J. M.; Jen, J.; Baloh, R. W.; Barilla-LaBarca, M.-L.; Saccone, N. L.; Atkinson, J. P.; Ferrari, M. D.; Freimer, N. B.; Frants, R. R. : Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. <i>Am. J. Hum. Genet.</i> 69: 447-453, 2001.</p>
備考 1	
備考 2	

VIII-5	単一遺伝子異常による頭痛の患者の頻度はどれくらいか、またその場合遺伝子診断はできるか
推奨	現時点ではデータがなく、明確なことは言えない。また、診断は技術的には可能であるが、症例を選択して行うべきである。すなわち症候として片頭痛を生じる家族性片麻痺性片頭痛 1 型, 2 型, CADASIL, MELAS, Osler-Rendu-Weber 病の原因遺伝子が同定されているが、これらの遺伝子は「ありふれた疾患 (common disease)」としての片頭痛への関与は少ない。単一遺伝性の各疾患を疑わせるような特徴のある患者において、遺伝子診断に一定の意味があると考えられる。
推奨のグレード	C
背景・目的	単一遺伝子の異常による頭痛の原因遺伝子が同定され、それらの common disease としての片頭痛における寄与がどの程度あるのかが注目されている。
解説・エビデンス	<p>一般の診療で遭遇する頭痛患者のうち、どれ位の頻度で単一遺伝子異常による頭痛患者が存在するかは興味深いが、現時点ではその問いに答えられる疫学的調査は存在しない。</p> <p>遺伝子診断は、技術的には可能であるが、頭痛を生じる単一遺伝子異常のすべてを検索することは容易かつ現実的ではない。また、一般の片頭痛におけるこれら単一遺伝子異常の存在については、今までのところ否定的な報告が多く、以下の疾患を示唆する症候やメンデル遺伝形式を示す家族歴が存在する時に初めて、遺伝子診断を行うか否か検討すべきである。参考までに、遺伝子検索が有用な場面があると推察される疾患を以下に列举する。</p> <p>CACNA1A (MIM 601011): 家族性片麻痺性片頭痛 1 型の原因遺伝子である。SNP 解析やハプロタイプ解析はされていないので、疾患感受性遺伝子として働いている可能性は完全には否定できない。</p> <p>ATP1A2 (MIM 182340): 家族性片麻痺性片頭痛 2 型の原因遺伝子である。通常の片頭痛には関与しているという報告はない。学会発表レベルでは前兆のない片頭痛の大家系で変異が見つかったとの報告はある。</p> <p>NOTCH3 (MIM 600276): CADASIL の原因遺伝子である。片頭痛における変異の検索をした研究はまだ存在しない。前兆の遷延や、頭部 MRI 上広範な白質障害を伴うなどの非典型的所見がない限り、積極的に検索する必要はない。</p> <p>ENG (MIM 131195), ACVRL1 (MIM 601284): Osler-Rendu-Weber 病の原因遺伝子である。片頭痛患者における変異について検討した報告はない。</p> <p>ミトコンドリア遺伝子: MELAS で変異が認められる。片頭痛の存在のみでなく、前兆が遷延する群や母親にも片頭痛が存在する群を抽出する</p>

	<p>など、サブグループ化してミトコンドリア遺伝子を検索した報告があるが、いずれも変異は見つかっていない。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>検索式： 最終検索日 04/11/27</p> <p>migraine</p> <p>&amp; CACNA1A : 109</p> <p>&amp; ATP1A2 : 24</p> <p>&amp; CADASIL : 80</p> <p>&amp; NOTCH3 : 33</p> <p>&amp; MELAS : 41</p> <p>検索 DB: PubMed</p>
<p>参考文献のリスト</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Jen JC, Kim GW, Dudding KA, Baloh RW. No mutations in CACNA1A and ATP1A2 in probands with common types of migraine. <i>Arch Neurol.</i> 2004;61(6):926-928.</li> <li>2) Wieser T, Mueller C, Evers S, Zierz S, Deufel T. Absence of known familial hemiplegic migraine (FHM) mutations in the CACNA1A gene in patients with common migraine: implications for genetic testing. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2003;41(3):272-275.</li> <li>3) Brugnoli R, Leone M, Rigamonti A, Moranduzzo E, Cornelio F, Mantegazza R, Bussone G. Is the CACNA1A gene involved in familial migraine with aura? <i>Neurol Sci.</i> 2002;23(1):1-5.</li> <li>4) Lea RA, Curtain RP, Hutchins C, Brimage PJ, Griffiths LR. Investigation of the CACNA1A gene as a candidate for typical migraine susceptibility. <i>Am J Med Genet.</i> 2001 Dec 8;105(8):707-12.</li> <li>5) Rozen TD, Shanske S, Otaegui D, Lu J, Young WB, Bradley K, DiMauro S, Silberstein SD. Study of mitochondrial DNA mutations in patients with migraine with prolonged aura. <i>Headache.</i> 2004 Jul-Aug;44(7):674-7.</li> <li>6) Buzzi MG, Di Gennaro G, D'Onofrio M, Ciccarelli O, Santorelli FM, Fortini D, Nappi G, Nicoletti F, Casali C. mtDNA A3243G MELAS mutation is not associated with multigenerational female migraine. <i>Neurology.</i> 2000 Feb 22;54(4):1005-7.</li> </ol>



	7) Haan J, Terwindt GM, Maassen JA, Hart LM, Frants RR, Ferrari MD. Search for mitochondrial DNA mutations in migraine subgroups. Cephalalgia. 1999 Jan;19(1):20-2.
備考 1	
備考 2	

表1 片頭痛における連鎖領域

疾患遺伝子座	MIM	染色体座	遺伝子	発表年	解析した家系	MA	MO
MGR1 (MGR1)	157300	4q24 4q21		2002 2003	フィンランド50家系 アイスランド103家系	○	○
MGR2	300125	Xq24-q28		1998	オーストラリア1家系	○	○
MGR3	607498	6p12.1		2002	スウェーデン1家系	○	○
MGR4	607501	14q21.2-q22.3		2003	イタリア1家系	○	○
MGR5	607508	19p13	INSR?	1998	オーストラリア1家系	○	○
MGR6	607516	1q31		2002	オーストラリア1家系	○	○
MGR7	609179	15q11-q13 11q24	GABA受容体遺伝子群	2005 2003	イタリア10家系 カナダ43家系	○	○

MGR :migraine, MIM: Mendelian Inheritance in Men, MA: migraine with aura, MO: migraine without aura

**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 14 年度～16 年度 総合研究報告書  
研究成果の刊行に関する一覧表(1/2 冊)**

**主任研究者 坂井 文彦  
平成 17(2005)年 3 月**

# 研究成果の刊行に関する一覧表(総目次)

## 1/2分冊 目次

書籍

No	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ	一覧表 のページ
1	久保慶高, 小川 彰	くも膜下出血	青木三千雄	Clinical Neuroscience	中外医学社	東京	2003	222-223	
2	橋本しをり, 岩田誠	頭痛	花岡一雄	痛み—基礎・臨床。治療—	朝倉書店	東京	2003	84-87	
3	平田幸一	慢性連日性頭痛の診断のコツ	坂井文彦	頭痛診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2003	60-61	33
4	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	坂井文彦	頭痛診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2003	140-141	35
5	平田幸一	頭痛の発生機序・診断・治療: 片頭痛の診断・治 療	東横英夫	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	大阪	2003	33-45	37
6	荒木信夫	群発頭痛: 病態生理	坂井文彦	最新医学別冊 新しい診断 と治療のABC 21 頭痛	最新医学社	大阪	2004	166-172	53
7	荒木信夫	日本神経学会治療ガイドライン: 慢性頭痛治療 ガイドライン(2002)	山口徹	今日の治療指針 2005年 版	医学書院	東京	2005	1577-1582	61
8	池田 憲	頭痛医療システム: 脳ドックの役割	坂井文彦	最新医学別冊 新しい診断 と治療のABC 21 頭痛	最新医学社	大阪	2004	57-64	67
9	久保慶高	二次性頭痛の鑑別診断	鈴木孝弘	カレントセラピー	ライフメディコム	東京	2004	61-64	
10	久保慶高, 小川 彰 他	ネッククリッピングが不可能な内頸動脈海綿静 脈洞部の巨大動脈瘤に対する外科治療	永田 泉	新世紀のバイパス術	真興社	東京	2004	122-125	