

ORIGINAL ARTICLE

Brain Check-up-based Study of Migraine in Japan

Ken Ikeda^{1,3}, Hidetoshi Kashihara², Ken-ichi Hosozawa¹, Kouzo Anan², Miou Shimoma², Masaki Tamura¹, Yasuo Iwasaki³ and Fumihiko Sakai⁴

¹Department of Neurology, PL Tokyo Health Care Center, Tokyo, Japan

²Division of Health Care, PL Tokyo Health Care Center, Tokyo, Japan

³Department of Neurology, Toho University Omori Hospital, Tokyo, Japan

⁴Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

Address for correspondence: Dr Ken Ikeda, Department of Neurology, PL Tokyo Health Care Center, 16-1 Kaniyamacho, Shibuyaku, Tokyo, 150-8047, Japan. Tel: +81-3-3467-9037; Fax: +81-3-3467-9037; email: keni@pl-tokyo-hc.co.jp

Key words: Brain check-up – Cerebrovascular risk factor – Mental features – Medical care – Migraine survey – MR images

SUMMARY

Background: Brain check-up (BC) is a unique protocol established to examine Japanese adults using magnetic resonance imaging (MRI) and angiography (MRA). BC was started with the aim to detect brain tumors and unruptured aneurysms as early as possible. We applied this standard protocol in a survey of migraine in healthy subjects.

Objective: To study a population subjected to BC for the presence of migraine and determine the clinical-radiological features of migraine. This study also attempted to evaluate whether BC subjects with migraine are provided with an appropriate care for their headache.

Methods: A total of 3508 subjects (2426 men and 1082 women) underwent BC between April 2003 and March 2004. The mean age (SD) of the subjects was 52.0 (11.3) years, [52.3 (11.1) in men and 51.3 (11.8) in women]. All subjects had a physical check-up and BC, including brain MRI and MRA. Migraines with aura (MA) and without aura (MO) were diagnosed according to the ICHD-II criteria. Overall prevalence and severity of migraine, frequency of attacks and previous visits to physicians were assessed. Data of MR images and risk factors of cerebrovascular diseases were compared between migraineurs and controls.

Results: There were 357 migraineurs (MO, 307 subjects; MA, 50 subjects). Overall prevalence of

migraine was 10.2% (6.1% in men and 19.4% in women), and the sex ratio (women/men) was 3.2. The mean age was 42.5 (8.9) years [41.4 (8.3) in men and 43.3 (9.2) in women]. The prevalence of MO was 8.8% (5.3% in men and 16.5% in women) and of MA was 1.4% (0.7% in men and 3.0% in women). A frequency of ≥ 1 attack per month was found in 32.8% of migraine sufferers; 22.8% with MO and 90.0% with MA. As for migraine severity, 9.2% of migraineurs (2.9% with MO and 48.0% with MA) had severe migraine defined as requiring bed rest or absence from work. Experience of past visits to physicians was reported by 15.1% of migraine sufferers (9.8% with MO and 48.0% with MA). Presence of risk factors, cerebral aneurysms and white matter abnormalities did not differ between the migraineurs and the control group. Two MO subjects had cerebral arteriovenous malformations. Congenital hypoplasia of the internal carotid artery was detected in one MO subject.

Conclusions: Migraineurs accounted for approximately 10% of subjects who underwent BC. Clinical features indicate that most migraineurs have mild degree MO and do not consult a physician. Many migraine sufferers have no appropriate medical treatment. BC should prompt migraineurs to consult about their headache with medical doctors.

Introduction

A unique Japanese diagnostic program commonly called 'brain check-up (BC)' has been established for healthy adults to exclude fatal neurological disorders, including brain aneurysms and tumors^{1,2}. BC was started in the 1990's to detect neurosurgical diseases as soon as possible, leading to an improvement of their outcome. All the subjects request BC after a comprehensive physical check-up. Most BC subjects experience brain magnetic resonance images for the first time. Their motivation is to exclude the presence of any abnormalities.

Migraine is a common condition particularly in subjects of working age and this dysfunctional disorder affects 6–9% of the general population in Japan^{3–6}. BC individuals usually have a social job or household work and their age is between the fifth and the seventh decade. BC provides a means of diagnosing migraine and of medical assistance for the headache. We first examined subjects who had undergone BC for the presence and clinico-radiological aspects of migraine.

Subjects and Methods

Study Population

A total of 3508 healthy individuals (2426 men and 1082 women) were offered BC between April 2003 and March 2004 at PL Tokyo Health Care Center, Japan. Their mean age (SD) was 52.0 (11.3) years [52.3 (11.1) in men and 51.3 (11.8) in women]. The majority of subjects lived in the Kanto region, mainly in the greater Tokyo metropolis and a small number of neighboring prefectures. Parents of BC subjects came from all over Japan, and were not from any specific region. Approximately 70% of BC subjects had a job. The Japanese Health Insurance covered treatment for them and their spouses. They underwent a physical check-up and BC following an agreement between the health insurance company and our center. The fee for the physical check-up and BC was totally or partially paid by the insurance companies they were affiliated to. The rest of subjects included retired employees and members of our center.

Brain Check-up Protocol

The BC protocol included a self-questionnaire, physical check-up, brain magnetic resonance imaging (MRI) and angiography (MRA). The self-questionnaire consisted of questions about neurological symptoms, including headache. MR images were obtained with a 1.5-tesla superconducting system (Stratis II, Hitachi Medical, Japan). Conventional T1- (TR/TE = 400/20 msec) and

T2-weighted images (TR/TE = 4750/120 msec) were obtained. A slice/gap thickness of MRI was 6.0/0.5 mm and the matrix size was 224 × 256 for all sequences. Number of acquisitions was 2. Routine MRIs were obtained in the axial plane. MRA was performed using the three dimensional time-of-flight technique. A slice thickness was 0.6 mm and the matrix size was 256 × 256.

Clinical Assessment of Migraine

Migraine was diagnosed according to the criteria of the International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition (ICHD-II)⁷. Migraine was classified into migraine with aura (MA) and migraine without aura (MO). Severity of migraine was graded according to functional disability to carry out daily activities as follows: severe degree defined as the need for bed rest or absence from work during the migraine attack; moderate degree defined as moderate impairment (50% reduction) to carry out daily activities or job; mild degree defined as mild impairment to carry out daily activities or job. Migraine sufferers who had more than one attack in the previous year were selected. Subjects who never had migraine attacks in the previous year were excluded from the present study. Frequencies of migraine attacks were denoted as < 1 attack per month or ≥ 1 attack per month. Whether migraineurs had previously visited a physician to receive medical care for their headache was recorded.

Cerebrovascular Risk Factors

Risk factors of cerebrovascular diseases were analyzed on the following 5 items: obesity (body mass index ≥ 25.0 kg/m²); current smoker; hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg) or currently under treatment; diabetes mellitus (fasting blood sugar ≥ 126 mg/dl) or currently under treatment; hypercholesterolemia (serum total cholesterol ≥ 220 mg/dl) or currently under treatment. Age- and sex-matched controls were selected at random among BC subjects. The control subjects did not have migraine and neurological deficits. The results of their physical and neurological examination were within normal range. The frequency of risk factors was compared between the migraine and the non-migraine control group.

Brain MR Images

The occurrence of white matter abnormalities (WMAs) defined as T2-hyperintensity signal foci was determined. Cerebral aneurysm was diagnosed by MRA. Atherosclerosis score was assessed on a 4-grade MRA scale⁸. Grade 1 (normal): blood flow signal intensities were clearly displayed in the C1–5 segments of the internal

carotid artery, the A3 segment of the anterior cerebral artery, the M3-4 segment of the middle cerebral artery or the P3-4 segment of the posterior cerebral artery. Grade 2 (mild atherosclerosis): blood flow signal intensities were equivocal in the internal carotid artery, the distal portion of the A3 segment, the M3 segment or the P3 segment. Grade 3 (moderate atherosclerosis): stenosis (< 60%) was seen in the internal carotid artery. Blood flow signal intensities were absent in the distal portion of the A3 segment, the distal portion of the M3 segment or the distal portion of P3 segment. Grade 4 (severe atherosclerosis or obstruction): stenosis (> 70%) was seen in the internal carotid artery. Blood flow signal intensities were absent in the A1 segment to the proximal portion of the A3 segment, the M1 segment to the proximal portion of the M3 segment or the P1 segment to the proximal portion of the P3 segment. The higher graded side of the internal carotid, anterior, middle and posterior cerebral arteries were designated. The total score of the 4 arteries was calculated, ranging from 4 to 16 points. Two experienced neurologists and one diagnostic radiologist reviewed MR images. Neuroradiological findings, including WMAs, aneurysms and atherosclerosis score, were compared between migraineurs and controls chosen for an analysis of cerebrovascular risk factors.

Statistical Analysis

All data of risk factors and MR images were analyzed by χ^2 -test. The statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Prevalence and Subtype of Migraine

A total of 357 subjects (147 men and 210 women) had migraine. The overall prevalence of migraine was 10.2% (6.1% in men and 19.4% in women). The sex ratio of migraine was 3.2-fold higher in women. The mean age of migraineurs was 42.5 (8.9) years [41.4 (8.3) in men and 43.3 (9.2) in women]. The prevalence of MO ($n = 307$) was 8.8% (5.3% in men and 16.5% in women). The prevalence of MA ($n = 50$) was 1.4% (0.7% in men and 3.0% in women) (Table 1). The percentage of migraineurs increased up to the age range 30-39 years and declined from the age of 60 both in men and women. Analysis of migraine by subtype revealed that MA peaked for those aged 20-29 years and MO peaked for those aged 30-39 years both in men and women (Figure 1).

Table 1. Presence of migraine on brain check-up

	Migraine ($n = 357$)	MA ($n = 50$)	MO ($n = 307$)
Prevalence (%)	10.2	1.4	8.8
Age (mean \pm SD years)	42.5 \pm 8.9	40.2 \pm 9.7	42.9 \pm 8.7
Sex ratio (women/men)	3.2	4.3	3.1

n = number of subjects in each category

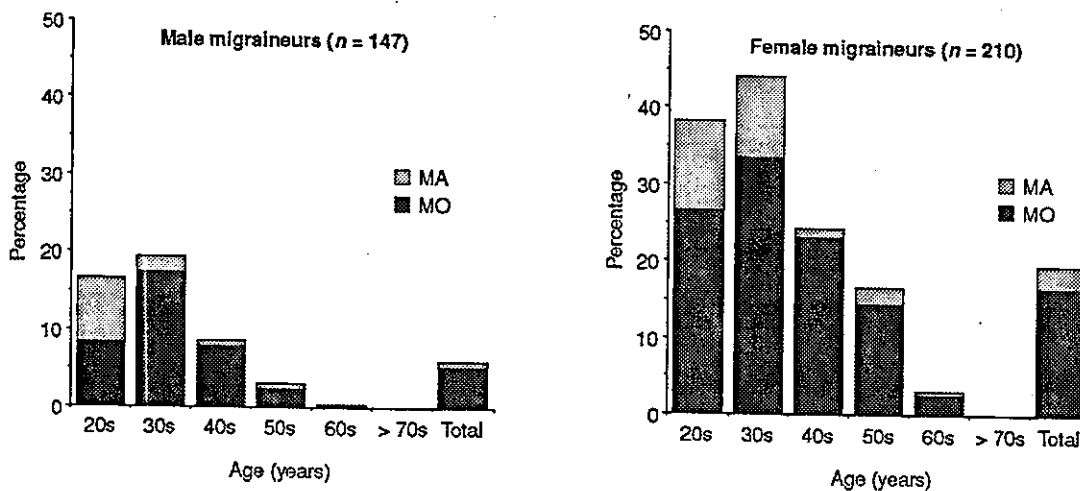


Figure 1. Frequency of migraine ranged by gender and age. Percentage of migraineurs increased up to the 30-39 years age range. For both men and women, the peak age of MA sufferers was in the 20-29 years age range, and of MO sufferers was in the 30-39 years age range

Frequency of Migraine Attacks

The frequency of attacks was < 1 per month in 67.8% ($n = 242$) of the migraine group; 77.2% ($n = 237$) in the MO subgroup and 10.0% ($n = 5$) in the MA subgroup. Migraineurs who had ≥ 1 attack per month accounted for 32.2% ($n = 115$) [22.8% ($n = 70$) of MO subjects and 90% ($n = 45$) of MA subjects]. MA sufferers experienced attacks more frequently compared to MO sufferers (Table 2).

Severity of Migraine

As for the severity of migraine, 75.4% of sufferers had mild degree migraine. The rates of moderate and severe migraineurs were 15.4% and 9.2%, respectively. Eighty-seven percent of MO sufferers had mild degree migraine. MO subjects with moderate and severe migraine accounted for 10.1% and 2.9% of this group, respectively. In the MA subgroup, the percentage of subjects with mild, moderate and severe migraine were 4.0%, 48.0% and 48.0%, respectively. MA sufferers had a higher rate of moderate or severe migraine than MO sufferers (Figure 2).

Medical Care of Migraine

A total of 15.1% of migraine sufferers, 9.8% with MO and 48.0% with MA, reported past experience of consultation with a physician. The percentage of physician appointments was 4.9-fold higher in the MA subgroup as compared to the MO subgroup. The rest of

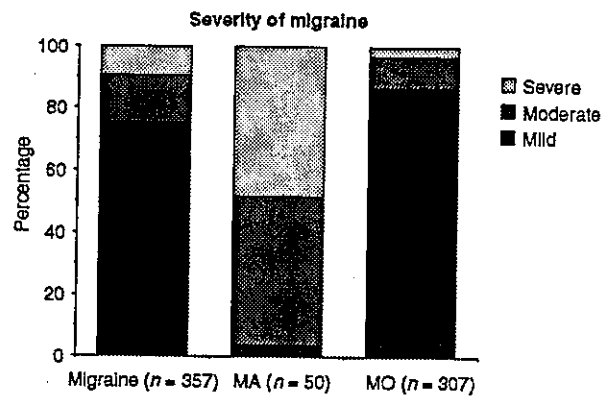


Figure 2. Severity of migraine. The rate of moderate or severe migraine was higher in the MA subgroup than in the MO subgroup

the migraineurs had no history of medical prescription and took over-the-counter (OTC) drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs. Severe or moderate migraine sufferers tended to visit a physician.

Comparison of Cerebrovascular Risk Factors

Migraineurs had the following cerebrovascular risk factors: obesity, 21.8%; current smoking, 24.9%; hypertension, 12.2%; diabetes mellitus, 7.1%; hypercholesterolemia, 31.1%. The frequency of these risk factors did not differ significantly among the migraine, the MA, the MO and the control groups (Table 3).

Table 2. Frequency of migraine attacks

	Migraine ($n = 357$)	MA ($n = 50$)	MO ($n = 307$)
< 1 attack per month	242 (67.8%)	5 (10%)	237 (77.2%)
≥ 1 attack per month	115 (32.2%)	45 (90%)	70 (22.8%)

n = number of subjects in each category

Table 3. Cerebrovascular risk factors in the migraine and the control group

	Migraine			Control		
	All ($n = 357$)	Men ($n = 147$)	Women ($n = 210$)	All ($n = 356$)	Men ($n = 146$)	Women ($n = 210$)
Age (mean \pm SD years)	42.5 \pm 8.9	41.4 \pm 8.3	43.3 \pm 9.2	43.2 \pm 9.2	41.9 \pm 8.4	44.0 \pm 9.5
Obesity (%)	21.8	33.3	14.1	25.3	41.7	14.2
Current smoking (%)	24.9	38.5	19.7	22.8	29.2	18.4
Hypertension (%)	12.2	17.7	8.5	18.1	25.0	13.5
Diabetes mellitus (%)	7.1	9.4	5.6	11.4	17.7	7.1
Hypercholesterolemia (%)	31.1	49.0	19.0	30.1	45.8	19.3

n = number of subjects in each category.

Analysis of Brain MR Images

WMAs were detected in 16 migraineurs (4.5%), 13 MO sufferers (4.2%), 3 MA sufferers (6.0%) and 18 (5.1%) controls. The appearance of WMAs did not significantly differ among the four groups. A cerebral aneurysm was detected in 4 migraineurs (1.1%), 2 MO sufferers (0.7%), 2 MA sufferers (4.0%) and 5 controls (1.4%). Complication of aneurysms did not significantly differ between the migraineurs and the control group. Two MO subjects (0.7%) had cerebral arteriovenous malformations (AVM). Incidentally, congenital hypoplasia of the right internal carotid artery was observed in one MO subject (0.3%). The atherosclerotic score was 8.8 points (2.2) in migraineurs [9.7 (2.1) in male migraineurs and 8.2 (2.3) in female migraineurs]. The score was 8.9 points (2.3) in the controls [9.7 (2.2) in men and 8.4 (2.2) in women]. The MRA score for women was lower in the migraineur and control groups when compared to men. The MRA data showed that arterial flow did not differ among the migraineurs, the MA, the MO and the control groups (Table 4).

Discussion

BC and physical check-up are covered by a special national health system in Japan. The design of our migraine study is definitely different and unique, in comparison with foreign countries. The present BC study attempted to evaluate the presence and clinico-radiological characteristics of migraine in adults subjected to BC, not in the general population.

The first nationwide survey of Japan showed an overall prevalence of migraine of 8.4% in the general population³. The Daisen study, a recent large epidemiological study of headache, revealed that the prevalence of migraine is 6.0% in West Japan⁴. The present study indicated that the prevalence of migraine was 10.2% (MO, 8.8% and MA, 1.4%) in a population subjected to BC. The sex ratio (women/men) was 3.2, showing a pattern similar to previous studies in the general population^{3,4}. The age- and

gender-specific distribution of migraine suggested that the peak age was in the 30s for men and women. This age was younger compared to the 40s described previously in the general population^{3,4}. BC subjects in their 40s or younger may have a history of headache. For this reason, it is possible that they asked for BC at an annual physical check-up. In addition, those who requested BC are probably more conscious about their brain and physical health care. An analysis of the social background of the subjects revealed that they had a relatively higher income than middle class Japanese. Those sampling factors could contribute to differences in prevalence and age of migraineurs between the BC population and the general population in Japan^{3,4}. Subtype and severity of migraine showed a higher percentage of mild degree and MO sufferers in the present study. Only 15.1% of BC subjects with migraine (9.8% of MO and 48.0% of MA) visited a medical doctor for their headache. Most migraineurs used OTC drugs without consulting a physician. As compared to studies of migraine in the general population^{3,4}, BC subjects with migraine had a mild degree and low frequency of attacks. Since such migraineurs never go to hospitals or clinics, they may request BC. As the present study using the standard protocol of BC could not rule out biases due to those background factors, we can not compare the epidemiological aspects of migraine between the present and previous studies in Japan^{3,4}. The present BC-based survey confirmed that sufferers from severe or moderate degree migraine tended to consult a physician. However, many subjects with mild degree migraine did not seek appropriate medical care. Other reports also pointed out the poor medical aid for patients with migraine in Japan^{3,4}. Thus, BC should be assigned to rescue migraine sufferers, in cooperation with neurologists, neurosurgeons and headache specialists.

Another purpose of this study was to examine cerebrovascular risk factors and MR images in BC subjects with migraine. Prevalence of obesity, current smoking, hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia did not differ significantly between the migraineurs and the control group. Previous studies indicated that WMAs were present in 12 to 46% of migraineurs⁸⁻¹³. The frequency of

Table 4. Brain MRI and MRA findings in the migraine and the control group

	Migraine			Control (n = 356)
	All (n = 357)	MA (n = 50)	MO (n = 307)	
WMAs	16 (4.5%)	3 (6.0%)	13 (4.2%)	18 (5.1%)
Aneurysm	4 (1.1%)	2 (4.0%)	2 (0.7%)	5 (1.4%)
Arteriovenous malformation	2 (0.6%)	0	2 (0.7%)	0
Hypoplasia of ICA	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
Atherosclerosis score*	8.8 ± 2.2	8.8 ± 2.0	8.9 ± 2.4	8.9 ± 2.3

n = number of subjects in each category; WMAs = white matter abnormalities; ICA = internal carotid artery

*Values are mean ± SD

WMAs was 4.5% in our subjects with migraine and 5.1% in controls. The present study suggested no association between WMAs and migraine. Recent reports showed that frequent attacks, MA or female sufferers played a crucial role in the presence of WMAs¹²⁻¹³ or infarcts of the posterior circulation territory¹¹. In contrast, clinical hallmarks of our migraine sufferers revealed a lower frequency of attacks and a higher rate of the MO subtype. Those clinical aspects may contribute to the lower presence of WMAs in the migraine group.

The evaluation of cerebrovascular disease complications in patients with migraine is important for safety and treatment with triptans¹⁴. The detection rate of cerebral aneurysms was similar between migraineurs (1.1%) and controls (1.4%) in the present study. Atherosclerotic changes of brain MRA were also similar in degree between the migraineurs and the control group. Incidentally, two MO sufferers had cerebral AVM. Migraine-like headache occurs in some patients with AVM¹⁵. The clinical features of our two migraineurs with AVM revealed that their age at onset was in the 10s and that they had no family history of headache. Congenital hypoplasia of the internal carotid artery was seen in one MO sufferer who had no unusual course of migraine after onset at the age of 10. The total ratio of those vascular anomalies was lower than 1% of BC subjects with migraine. The cost-effectiveness of brain MRA in migraineurs needs to be estimated in further studies of general practice.

Conclusion

The present data indicate that approximately 10% had migraine in our BC study population. BC subjects with migraine sought treatment with a physician less frequently, in comparison with the general population. BC is useful for exclusion of occult organic brain diseases in migraineurs and provides an opportunity to consult a

physician for the headache. Furthermore, BC should be able to assist medical services for migraine sufferers.

Acknowledgements

A part of this work is supported by Health and Labour Science Research Grant (14220901) in Japan.

References

1. Ikeda K, Iwasaki Y, Tamura M, Kinoshita M. Relative pupil-sparing third nerve palsy: etiology and clinical variables predictive of a mass. *Neurology* 2001;57:1741-2
2. Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M, et al. Current incidence of primary brain tumors in Japanese adulthood: brain checkup-based evidence. *Ann Neurol* 2002;52(Suppl. 1):S78
3. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997;17:15-22
4. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004;44:8-19
5. Mishima K, Takeshima T, Okada H, et al. Epidemiology of headache in a small island in San-in, Japan. *Auton Nerv Syst* 1996;33:298-305
6. Shimomura T, Kowa H, Takahashi K. Epidemiologic study of migraine in west Tottori. *Jpn J Headache* 1992;19:93-5
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):1-160
8. Ikeda K, Ohno H, Tamura M, et al. Cerebral atherosclerosis and coronary calcification. *Stroke* 2002;33:2345-6
9. Evans RW, Olesen J. Migraine classification, diagnostic criteria, and testing. *Neurology* 2003;60(Suppl. 2):S24-30
10. Igarashi H, Sakai F, Kan S, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia* 1991;11:69-74
11. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-34
12. Gozke E, Ore O, Dortcan N, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache* 2004;44:166-9
13. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366-8
14. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-8
15. Bruyn GW. Intracranial arteriovenous malformation and migraine. *Cephalalgia* 1984;4:191-207

CrossRef links are available in the online published version of this paper:
<http://www.cmrojournal.com>
 Paper HC-0055_2, Accepted for publication: 16 December 2004
 Published Online: 24 January 2005
 doi:10.1185/174234305X14890

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

1)鳥取大学医学部 脳神経内科, 2)松江生協病院, 3)済生会境港総合病院,
4)PL 東京健康管理センター

井尻珠美 1), 竹島多賀夫 1), 荒木治子 1), 房安恵美 1), 楠見公義 1),
古和久典 1), 孫 明子 2), 粟木悦子 3), 池田 憲 4), 中島健二 1)

はじめに

Helicobacter pylori (以下 HP) 感染は胃炎や消化性潰瘍などの重要な原因とされているが, 近年虚血性心疾患¹⁾, レイノー現象²⁾³⁾, 動脈硬化⁴⁾のような血管障害との関連が指摘されている。欧州では HP 感染, 特に HP-CagA 株の片頭痛への関与が示唆されている⁵⁾。今回, 本邦における慢性頭痛患者の HP 感染率および HP 陽性者における CagA 抗体陽性率を検討した。

対象と方法

1.対象

消化器症状のない非頭痛健常対照 (CTL) 163 例 (平均年齢 31.2 歳), および同様に消化器症状がなく, 国際頭痛学会 (IHS) 基準⁶⁾により診断した片頭痛患者 (MIG) 168 例 (平均年齢 32.6 歳), 緊張型頭痛患者 (TH) 77 例 (平均年齢 42.1 歳) を対象とした (表 1)。

表 1 対象

	例数(n=)	M:F	平均年齢±SD(歳)
非頭痛健常対照(CTL)	163	62:101	31.2±11.5
片頭痛患者(MIG)	168	41:127	32.6±12.8
前兆を伴う片頭痛	50	14:36	30.4±13.4
前兆を伴わない片頭痛	118	27:91	33.6±12.5
緊張型頭痛患者(TH)	77	24:53	42.1±17.1

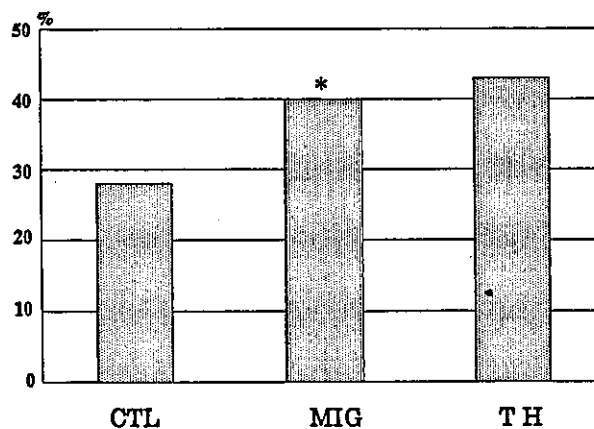
2.方法

十分な説明を行った後, 文書で同意を得たものより静脈採血を行い, 検体を血清分離したのち凍結保存した。血清 HP 抗体価を ELISA 法 (MBL 社製スマイテスト) にて測定した。

HP 抗体陽性例のうち検索可能であった片頭痛 38 例, 緊張型頭痛 29 例, および非頭痛健常対照 27 例について RADIM 社製 CagA ELISA を用いて CagA 抗体を測定した。有意差検定は多項ロジスティック解析を行った。またオッズ比及び 95% 信頼区間を算出した。

結果

HP 感染率は片頭痛群 40% (68 人), 緊張型頭痛群 43% (33 人), 非頭痛対照 28% (46 人) であった。疾患群において陽性者が多くみられたが, 性別・年齢調整を行うと, 片頭痛群で非頭痛対照より有意に高値であった。緊張型頭痛群において感染率は高値であったが平均年齢が高く, 性別・年齢調整後は統計学的有意差は認められなかった (図 1)。



*: $p < 0.05$ vs CTL, 多項ロジスティック解析

図 1 HP 感染率

HP 感染率は非頭痛健常対象に比し片頭痛患者において有意に高値であった。

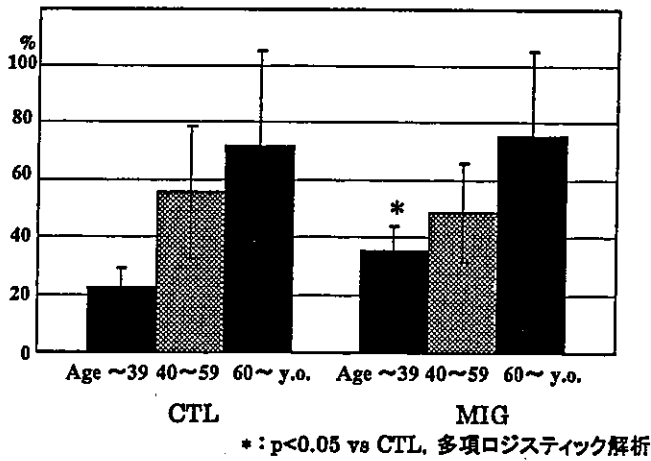


図2 年齢別 HP 感染率

HP 感染率は非頭痛健常対照に比し若年層片頭痛患者において有意に高値であった。

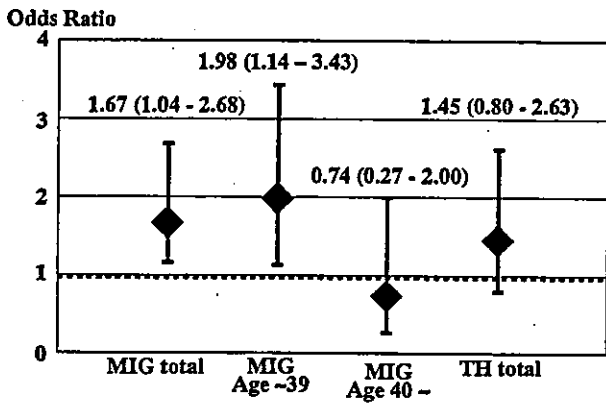


図3 オッズ比 (95%信頼区間)

HP 感染率は非頭痛健常対照に比し片頭痛患者、特に若年層片頭痛患者において有意に高値であった。

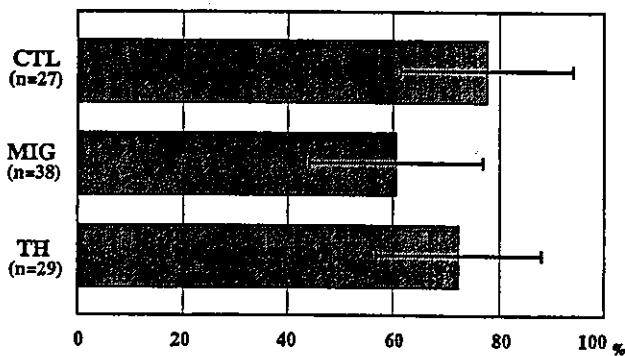


図4 CagA 抗体陽性率

CagA 抗体陽性率には群間に差は認められなかった。

また有意差の見られた片頭痛群と非頭痛対照を

年齢別に分けて検討を行ったところ、どちらの群も年齢が上がるにつれて感染率が上昇していた。40歳未満の若年層において、片頭痛群は非頭痛対照と比較し感染率は有意に高値であり、年齢が上がると差はみられなかった(図2)。HP感染者の片頭痛罹患リスクは非感染者の1.67倍、95%信頼区間1.04~2.68で有意に高値であった。こちらも年齢で分けた場合、40才未満の若年層ではHP感染者の片頭痛罹患リスクが1.98倍、95%信頼区間1.14-3.43とより顕著であり、片頭痛患者では特に若年層においてHP感染が片頭痛発症に関与していると考えられた(図3)。

HP陽性者のうち検索可能であったものにCagA抗体陽性率を調査した。片頭痛群38名、緊張型頭痛群29名、対照群27名を対象に行った。その結果CagA陽性率は片頭痛群60.5%、緊張型頭痛群72.4%(21人)、健常対照群78.6%(22人)であった。こちらは群間に差は認められなかった(図4)。

考察

HPは微好気性グラム陰性螺旋状短桿菌であり、主に胃壁内に持続感染する。その病原因子については、鞭毛、アドヘジンなど菌体表面の各種接着因子、カタラーゼ、SOD、空胞化毒素、顆粒球の遊走や活性化によって生じる種々のサイトカイン、ウレアーゼによるアンモニアの産生、熱ショック蛋白などが挙げられる。今回調査したCagA: cytotoxin associated proteinは分子量120-128kDaの抗原性の強い蛋白で、潰瘍性疾患、胃癌、胃悪性リンパ腫などの疾患において有意に高率に認められることより、病原性の強さとの関連が指摘されている。また日本では欧米よりも消化器疾患群において陽性率が高頻度といわれている。

これまでにHP感染と慢性頭痛の報告は8報^{5),7)-13)}あり、全て欧州からの報告である。そのうち健常対照群と比較し慢性頭痛患者で感染率が有意に高いという報告は、Gasballiniらの前兆を伴う片頭痛にお

いて HP CagA 陽性株感染率が健常対照群よりも有意に高いという報告のみであった。本邦では一般的に CagA 陽性株が欧米よりも高率と考えられており、今回の結果では CagA 陽性率は差が見られず、関与は明らかではなかったものの、片頭痛群において健常対照群よりも有意に HP 感染率は高率であった。また HP 感染は年齢とともに上昇するといわれており¹⁴⁾、今回の我々の結果も同様に年齢が上がるにつれて HP 感染率は片頭痛群・健常対照群ともに上昇したが、片頭痛群の HP 感染率の有意差は若年層で認められ、年齢が上がると差はみられなかった。これより本邦では若年層において HP 感染と片頭痛の関与が強く、有意な発症危険因子となる可能性が示唆された。

まとめ

1. 本邦における慢性頭痛患者の HP 感染率および HP 陽性者における CagA 抗体陽性率を検討した。
2. 片頭痛患者において HP 感染の頻度は有意に高く、特に若年層において HP 感染が片頭痛の発症に関与している。

文献

1. Cammarota G, Pasceri V, Papa A, Cianci R, Gasbarrini A, Gasbarrini G et al. Helicobacter pylori infection and ischaemic heart disease. : Ital J Gastroenterol Hepatol 1998;30 Suppl 3:S304-6
2. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, Gasbarrini G et al. Association of Helicobacter pylori infection with primary Raynaud phenomenon. Lancet 1996 5;348(9032):966-7
3. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, Santoliquido A, Gasbarrini G, Pola P et al. Helicobacter pylori eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. Dig Dis Sci 1998;43(8):1641-5
4. Gasbarrini A, Cremonini F, Armuzzi A, Ojetti V, Candelli M, Di Campli C, Sanz-Torre E, Pola R, Gasbarrini G, Pola P. The role of Helicobacter pylori in cardiovascular and cerebrovascular diseases. J Physiol Pharmacol 1999;50(5):735-42
5. Gasbarrini A, Gabrielli M, Fiore G, Candelli M, Bartolozzi F, De Luca A, Pola P et al. Association between Helicobacter pylori cytotoxic type I CagA-positive strains and migraine with aura. Cephalalgia 2000;20(6):561-5
6. 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
7. Mavromichalis I, Zaramboukas T, Giala MM. Migraine of gastrointestinal origin. Eur J Pediatr 1995;154(5):406-10
8. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Franceschi F, Ojetti V V, Torre ES, Di Tondi P, Gasbarrini G, Pola P, Giacobazzo M et al. Primary Headache and Helicobacter Pylori. INTERNATIONAL JOURNAL OF ANGIOLOGY 1998;7(4):310-2
9. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, Gasbarrini G, Pola P, Giacobazzo M et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on migraine. Hepatogastroenterology 1998;45(21):765-70
10. Gasbarrini A, Fiore G, Gabrielli A, De Luca A, Franceschi F, Pola P, Giacobazzo M et al. Helicobacter Pylori and Primary Headache.FUNCTIONAL NEUROLOGY 1998;13(2):168
11. Caselli M, Chiamenti CM, Soriani S, Fanaro S. Migraine in children and Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1999;94(4):1116-8
12. Pinessi L, Savi L, Pellicano R, Rainero I, Valfre W, Gentile S, Cossotto D, Rizzetto M, Ponzetto A. Chronic Helicobacter pylori infection and migraine: a case-control study. Headache 2000;40(10):836-9
13. Ciancarelli I, et al. Helicobacter pylori infection and migraine. Cephalalgia 2002; 22:222-5
14. 相川勝悟ら. 山形県における Helicobacter pylori に対する抗体保有状況. 山形県衛生研究所報 2001; 34:76-80

特別企画

提供●大正富山医薬品株式会社

慢性頭痛と治療薬

NSAIDsの位置付け

トリプタン製剤は画期的な薬剤であるが、発作が起こるまでからては中絶という難点がある。このため、患者の多くは「発作の予兆を自覚しているのに予防薬に頼る」という状態に陥るといえる。これに対し、最近ではNSAIDsを片頭痛予防薬として予防的に用いる動きもある。また、緊張型頭痛の治療においては、NSAIDsが最も推奨される薬剤とされている。そこで、東京女子医科大学神経内科主任教授の岩田誠氏に、頭痛治療のポイントとなるNSAIDsの位置付けについて、お聞きした。

司会者：中野 浩一



※本特別企画の内容は、国内における記号薬剤の承認後の内容が含まれています。ご使用の際は製品添付文書をご覧ください。

●片頭痛患者の多くは発作の予兆を自覚

本年1月に国際頭痛学会で定められた「新しい頭痛国際分類2004 (ICHD-II)」では、従来、慢性頭痛と呼ばれていた機能性頭痛を一次性頭痛、症候性頭痛を二次性頭痛と称することになった。一次性頭痛のうち8割を緊張型頭痛と片頭痛が占め、残り2割には群発頭痛ならびにその類縁疾患などが含まれる(表1)。

緊張型頭痛は、長時間に及ぶデスクワークや枕の高さが合わないことなどにより、頭部の筋肉が持続的に緊張し、筋肉内で乳酸が蓄積することが原因となり、発症する。痛みは日常生活に支障を来すほどではないものの、ほぼ毎日続く。

一方、片頭痛は、まだ詳しい原因が不明で、正常な日常生活を営めないほどの激痛が、数日ないし数週の間隔を置いて発作性に出現し、悪心・嘔吐を伴うことも少なくない。症状が起こる前に「目がチカチカする」、「生あくびが出る」といった前兆や予兆を自覚している患者も多い。

岩田氏は、緊張型頭痛と片頭痛の鑑別のポイントとして、痛みの頻度と持続、生活支障度、前兆や予兆の有無の3つが重要であり、痛みの部位が片側性か両側性か、ズキンズキンするような痛みかどうかについては、必ずしも鑑別に寄与するとは言えないと指摘した(表2)。

●緊張型頭痛の治療には生活指導とNSAIDsを

緊張型頭痛は、筋肉の持続的な緊張が原因であることから、まずは生活指導をし、それでも症状が残る患者に対して薬物療法を行うことが基本となる。

生活指導としては、①背筋を伸ばし、顎を引いた姿勢で椅子に座る、②適度に休息し、作業の途中で伸びをする、腕を回す、歩くなどの軽い運動を取り入れる、③枕の高さを調節するといったことが勧められる。

生活指導によっても症

状が改善しない場合、NSAIDsの単独投与もしくは筋弛緩薬との併用投与が行われる。患者はほぼ毎日続く痛みを抑えるため、NSAIDsを常用することになり、胃粘膜保護作用を持つ薬剤の併用など、消化器系副作用に対する配慮が必要となる。なお、NSAIDsとカフェインの併用にはエビデンスがあり、これらを配合した市販薬も多いが、消化器系副作用とともにカフェイン離脱性の頭痛を起こす可能性も考慮に入れるべきである(表3)。

●片頭痛の予防療法にNSAIDsが有用

従来、片頭痛は脳血管の過拡張に起因すると考えられ、エルゴタミン製剤が使用されてきたが、その一方で経験的にアスピリンなどNSAIDsが有用であることも知られていた。

最近では、片頭痛の原因として、三叉神経由来の物質により脳血管が拡張し、同時に脳血管周囲に炎症が起こるといふ三叉神経血管説が注目されており、この説であればNSAIDsの有用性も説明できるという。そのため、片頭痛の軽症例にNSAIDsを積極的に使

うという気運が高まっている(表4)。

また岩田氏は、片頭痛の予防療法として、NSAIDsの存在意義は大きいと評価する。予防療法とは、患者が薬剤を予防的に服用することで、片頭痛発作の頻度や症状の改善を図るものである。片頭痛の予防療法にエビデンスのある薬剤は数多くあるが、日本未発売のものや副作用の点から使いにくいものもあり、ロルノキシカムをはじめとするNSAIDsとCa拮抗薬の塩酸ロメリジンが第一選択となるという(表5)。なお、トリプタン製剤は発作が起こってからでなければ効果が現れない頓用薬のため、予防療法には適していない。

●頭痛治療薬としてNSAIDsに望まれること

片頭痛の発作は、患者が学生であれば試験が終わったときなど、緊張が解けたときに起こることが多いため、緊張状態にあるうちからNSAIDsを服用すると有効であるという意見もある。岩田氏は、月経周期に合わせて片頭痛の発作が起こる患者に、NSAIDsによる予防的投与を行い、効果を上げている。

同氏はこのようなNSAIDsの多彩な作用に触れ、「ロルノキシカムに代表されるNSAIDsは、緊張型頭痛に対する有用性に優れ、なおかつ片頭痛の予防療法としてのエビデンスを持つ薬剤ですから、日常診療に役立てていただきたい薬剤です」と話し、表6に示す特徴を挙げた。

なお、頭痛治療や予防療法を奏効させるためには、患者自身にどのようなときに発作が起こり、どの時点で服薬すれば症状の頻度や程度が改善するのかが記録してもらう「患者日記」も重要となる。「ふだん持ち歩いている手帳などで構いませんので、記録する習慣を付けていただきたいと思いますね」(同氏)

●半年以内の初発頭痛は要注意

最後に岩田氏は一般臨床医へ向け、「頭痛の治療は、比較的よく効く薬剤がありますので患者さんにも喜ばれますし、医師としてもやりがいのある分野だと思います」と述べ、「緊張型頭痛、片頭痛など一次性頭痛の診療を進めるとともに、くも膜下出血や脳出血など二次性頭痛を見逃さないことが重要です」と強調した。

くも膜下出血の場合、患者の多くは突発性の激しい頭痛を訴えるが、なかにはじわじわと頭痛が起こる場合もある。こうしたケースを片頭痛と判断してトリプタン製剤を投与すると、症状が改善されることが多いだけに不幸なアウトカムを招きかねないという。同氏は「患者さんが半年以内にそれまで経験したことがないような頭痛を起こす、いわゆる初発頭痛には注意を怠らないように」と警戒を促し、「そのような患者さんが受診された場合は、慎重に検査を進め、すぐに専門医に紹介して欲しい」とアドバイスした。

〈表1〉新しい頭痛国際分類2004 (ICHD-II)

一次性頭痛
1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛と他の三叉神経・自律神経性頭痛
4. その他の一次性頭痛
二次性頭痛
5. 頭頸部外傷による頭痛
6. 頭頸部血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. 物質またはその離脱による頭痛
9. 感染による頭痛
10. 恒常性の障害による頭痛
11. 頭蓋・頸部、眼、耳鼻、副鼻腔、歯、口腔などによる頭痛・顔面痛
12. 精神科的頭痛
頭部神経痛・顔面痛・その他
13. 頭部神経痛、中枢性顔面痛
14. その他

(International Classification of Headache Disorders 2nd Edition)

〈表2〉片頭痛と緊張型頭痛の鑑別法

	片頭痛	緊張型頭痛
頻度と持続	数日ないし数週の間隔を置いて発作性に出現(長くても2~3日)。非発作時は全く正常	(毎日)持続
生活支障度	動けなくなる。階段昇降できない	比較的少ない
前駆症状の先行	目のチカチカ、生あくび、不定の予兆	なし

〈表3〉緊張型頭痛の総括と勧告

NSAIDsの使用が最も勧められる
NSAIDsの慢性的使用によるさらなる頭痛誘発が問題
NSAIDsとカフェインの併用はエビデンスあり。しかし消化器系副作用が考慮されるべきである
薬物併用療法(鎮痛薬、NSAIDs、ベンゾジアゼピン系、筋弛緩薬)は効果あり。しかしエビデンスを論じる基礎データが皆無

(日本神経学会治療ガイドライン「頭痛治療ガイドライン」より)

〈表4〉片頭痛における急性期治療薬とそのお勧め度

重症度・症状	薬剤	お勧め度
軽症例	NSAIDs	B
中等度以上の発作	虚血性心疾患、血管障害がなく、禁忌となる状況がない場合、経口トリプタン トリプタン無効例などにはエルゴタミン製剤を発作の初期に用いれば時に有効	A
随伴症状である悪心、嘔吐	制吐薬 特にNSAIDs、エルゴタミンの併用薬として有用性あり	A

(日本神経学会治療ガイドライン「頭痛治療ガイドライン」より改変)

〈表5〉片頭痛予防療法の推奨薬

Ca拮抗薬: 塩酸ロメリジン、塩酸ニモ地平、塩酸ベニ地平、塩酸ニモ地平、塩酸ニモ地平
β遮断薬: プロプラノロール
エルゴタミン製剤: シドロエルゴタミン
抗てんかん薬: バルプロ酸
抗うつ薬: アミトリプチリン
NSAIDs: ナプロキセン、flurbiprofen、ケトプロフェン、ロルノキシカム、メフェナム酸、トルフェナム酸
その他: 遮断薬、抗セロトニン薬

(日本神経学会治療ガイドライン「頭痛治療ガイドライン」より改変)

〈表6〉NSAIDsの特徴

薬効発現が早い	副作用の速く、蓄積性が少ない
優れた鎮痛・抗炎症効果	服用しやすい剤型

本ページは大正富山医薬品株式会社の提供です



頭痛のタイプを 見分けて ズキズキを解消

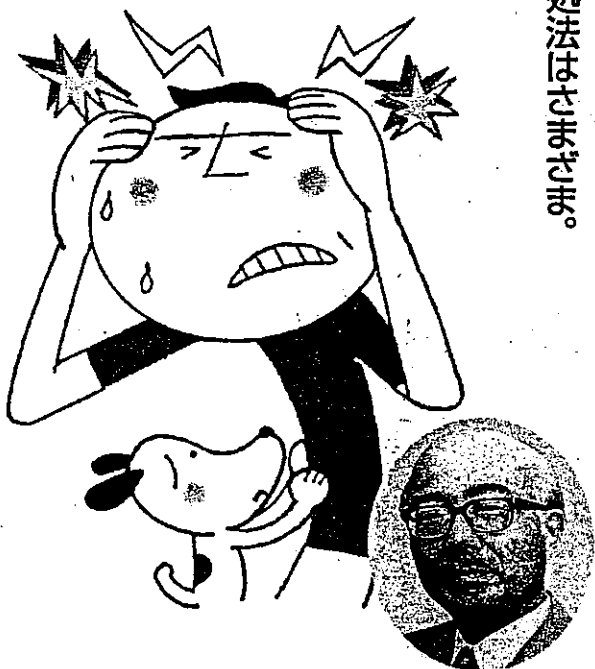
一口に頭痛といっても、タイプによって対処法はさまざま。
きちんと見分けて的確に対処すれば、
繰り返し起こるひどい頭痛に、
もう悩まなくて済むようになるはずです。

Q 頭痛には、どのような種類がありますか？

A 頭痛は、①二日酔い・アイスクリームなど冷たいものを食べて起こる頭痛、②脳内に病気があ

って起こる症候性頭痛、③脳内に病気がなくて起こる慢性頭痛(機能性頭痛)に分けられます。

①の頭痛はほうっておいても大丈夫ですが、②の症候性頭痛は命にかかわることもあるので、診察を受ける必要があります。そし



回答/岩田 誠 先生
(東京女子医科大学附属病院
脳神経センター所長)

て、③の慢性頭痛は最も多くの人が悩まされる頭痛で、繰り返し起こるのが特徴です。「緊張型頭痛」「片頭痛」「群発頭痛」の三種類がある。下表のような特徴によって区別することができます。

慢性頭痛の特徴

緊張型頭痛	締めつけられるように頭全体、または後頭部が痛む。何日も続くこともある。肩こりを伴うことも。
片頭痛	発作性。脈を打つように側頭部が激しく痛む。片側が痛むことが多い。数時間～3日でおさまる。音や光が気になり、吐き気や嘔吐を伴う。動けなくなり寝込むことも。
群発頭痛	毎日同じ時刻に、目の奥がえぐられるように痛む。充血したり、涙が出たりする。睡眠中に起こりやすい。

Q 慢性頭痛が繰り返し起こらないようにするには、どんな心がけが必要ですか。

A 「緊張型頭痛」は、ストレスによって起こります。人間関係のトラブルや不安を抱えないなど、

ストレスをためない工夫をしましょう。また、無理な姿勢、長時間のデスクワーク、合わない眼鏡を避けましょう。そして、首や肩の筋肉を動かしたり温めたりして緊張をほぐし、心身を積極的にリラクセスさせることが大切です。鎮痛剤に頼らずに、生活を改善するこ

とで防ぎましょう。

「片頭痛」は、ストレスから解放されホッとしたときに起こります。精神的ストレスがかららないように工夫する、寝すぎや寝不足、空腹を避ける、まぶしい光や騒音を避ける、また、痛みをひどくする食品(下図参照)を避けるなどして、片頭痛を起こさないようにしましょう。

「群発頭痛」は、狭心症の治療薬やお酒が原因で起こると考えられます。薬を飲んでいいる場合は医師に相談し、お酒は控えましょう。また、深呼吸をすることで痛みが和らぐこともあります。



慢性頭痛には、どんな治療薬がありますか？



片頭痛と群発頭痛の治療薬については、医師から処方された薬が中心になります。

片頭痛では、痛む前に「あくび、眠気、イライラ」「目の前のチカチカ」「手足のしびれ、脱力感」といった予兆や前兆がみられます。この段階で飲むと、効果が上がる薬もあります。また、痛みの発作が起こってしまった場合には、消炎鎮痛薬やトリプタン製剤も使います。医師に相談し、薬剤を使い分けて痛みをコントロールしましょう。

群発頭痛の場合も、予防的に飲む薬と、発

作時に使うトリプタン系注射薬や点鼻スプレーがあります。市販の鎮痛剤を飲んでも治らない方は、受診して治療を受けることをお勧めします。




命にかかわる「症候性頭痛」かどうか、どのように見分けますか？



脳腫瘍や脳血管障害などの脳の病気によって起こる頭痛は、注意が必要です。危険な頭痛の特徴を左に記しました。いつもと違う頭痛だと感じたら、診察を受けましょう。

●危険な頭痛を見分けるチェックポイント
(いつもと違う頭痛が4つ以上ある場合)

- これまで経験したことのない頭痛が起こる
- 突然、激しく起こる時分に10分以内に重くなる
- 8週間以内に治まった新たな頭痛
- じわじわとひどくなる
- まぶしい光を伴う
- めまいが回らない
- 意識が長くなる
- 反応が鈍い、目何がわかるなどの特徴を持つ
- 視力が低下する、物が二重に見える
- 高熱や発疹、高血圧、外傷を伴う



●片頭痛を防ぐ生活

○ストレスを軽減する



○騒音やまぶしい光は避ける



○寝すぎ、寝不足、空腹を避ける



○痛みをひどくする食べ物は避ける(血管を拡張させてしまう)……チョコレート・ナッツ類・チーズ・赤ワインをはじめとする酒類

イラスト/菊地礼子

頭痛診療における漢方の役割

小田口浩*・若杉安希乃*・花輪壽彦**

abstract

漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用か検討した。慢性頭痛で北里大学病院・北里研究所病院に通院しており予防薬の代わりに漢方薬を希望する患者23例に対し、2種類の漢方薬を投与した。漢方薬は「証」に従って投与されるが、今回は陰と陽の分類に従い、陰証にはツムラ呉茱萸湯エキス7.5g分3(18例)、陽証にはツムラ五苓散エキス7.5g分3(5例)を1カ月間投与した。漢方薬の効果は自覚症状の改善度・頭痛日記・筋硬度計・電子瞳孔計(Iriscorder®)を用いて、著効・有効・無効・有害の4段階で評価した。結果は著効4例(うち呉茱萸湯群3例、五苓散群1例)、有効13例(呉茱萸湯群10例、五苓散群3例)、無効5例(呉茱萸湯群5例)、有害1例(五苓散群1例)であり、有効率(有効以上)は74%であった。漢方薬は予防薬として有用と思われ、現代医薬品で十分な効果が得られない場合や副作用などがある場合、積極的に試みる価値がある。

I 緒言

漢方治療においては、従来から多種の方剤が頭痛の予防薬として用いられてきた。漢方薬は個々の患者の現在の体調や体質(証)に応じて処方し、頭痛だけに的を絞るわけではない。そのうえ多成分で構成されていることもあって、西洋薬のように作用機序が明確でなく、ほとんど解明されていないといって過言でない。しかし患者の個別の事情にきめ細やかな対応が可能であり、副作用も起こしにくく、冷え症や月経痛といった随伴症状も同時に軽快させることができるというメリットがある。有効性についても漢方臨床の現場では、はっきりと認められる印象がある。

今回、漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用かを

2種類の方剤を用いて検討したので報告する。

II 対象

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

III 方法

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

* 北里大学大学院医療系研究科(東洋医学)
北里研究所東洋医学総合研究所臨床研究部

** 北里研究所東洋医学総合研究所 所長
北里大学大学院医療系研究科(東洋医学) 教授

けた。

方剤投与前に漢方診察（顔色や舌などを観察する望診，患者から発する音やにおいを感知する聞診，症状や経過を患者から聞く問診，脈や腹などを触って感知する切診）を行った。また，頭痛に伴う肩凝りを客観的に評価する目的で筋硬度計を用いた僧帽筋硬度の測定を行った¹⁾。さらに北里研究所病院の患者に対しては，電子瞳孔計（binocular infrared video pupillography）IrisCorder[®]を用いた測定を行った²⁾。電子瞳孔計は瞳孔の対光反応を詳細に分析することにより自律神経バランスを評価する装置である。

今回は頭痛に使用する代表的方剤である呉茱萸湯と五苓散を用いた。手足が冷え，片側項筋・後頭部からこめかみにかけて嘔気を伴う頭痛がある傾向の者に対しては呉茱萸湯を，口渴感やのぼせ感を伴い，暑がり尿量が少なく，頭全体の痛みがある傾向の者に対しては五苓散を投与した。上記判断に際しては他の漢方診察所見も考慮した。上記2方剤以外の証と考えられる患者についても，単純化するためにいずれか近いほうを投与した。

患者を呉茱萸湯群，五苓散群に振り分け，4週間の服用を指示した。いずれも㈱ツムラのエキス製剤で1日量は7.5gとし，原則として1日3回食前服用とした。

4週間後に，頭痛改善度を5段階（著明改善，改善，やや改善，不変，悪化），月経痛と冷えの改善度を3段階（改善，不変，悪化）で評価するアンケートを実施した。再び漢方診察を行い，筋硬度計，電子瞳孔計を用いた測定を行った。なお，原則として全期間を通じて頭痛日記の記入を依頼し，トライアル終了時に提出してもらった。

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

IV 結果

23例のうち18例が呉茱萸湯群に，5例が五苓散群に振り分けられた。

自覚的な頭痛の程度の改善度は表1のとおりであ

表1 自覚的頭痛改善度

改善度	症例数
著明改善	4例（呉茱萸湯群3例，五苓散群1例）
改善	5例（呉茱萸湯群5例）
やや改善	8例（呉茱萸湯群5例，五苓散群3例）
不変	5例（呉茱萸湯群5例）
悪化	1例（五苓散群1例）

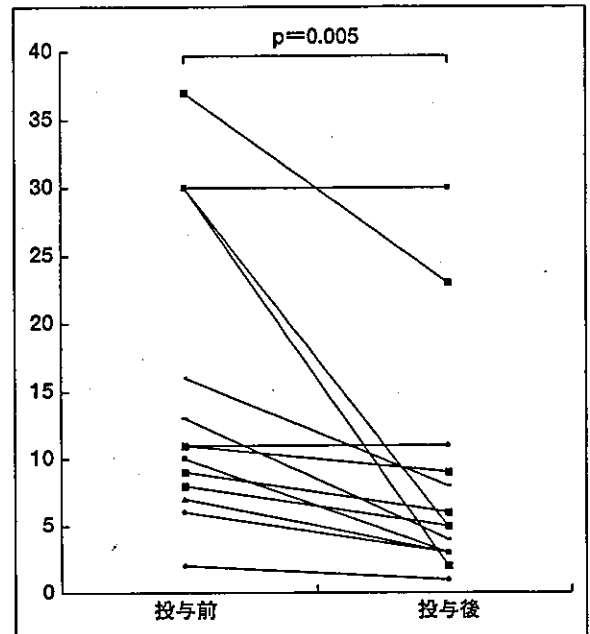


図1 レスポンダーの頭痛回数推移

った。後述するように，今回他のパラメータについては投与前後で差を認めなかったため，自覚的頭痛改善度で有効性を判断した。すなわち，著明改善例を著効，改善とやや改善例を有効，不変例を無効，悪化もしくは副作用発現例を有害と判断した。その結果，著効4例（呉茱萸湯群3例，五苓散群1例），有効13例（呉茱萸湯群10例，五苓散群3例），無効5例（呉茱萸湯群5例），有害1例（五苓散群1例）であった。著効と有効を合わせた有効率は全体で74%で，このうち呉茱萸湯群の有効率は72%，五苓散群の有効率は80%であった。著効例と有効例をレスポンダー，無効例と有害例をノンレスポンダーとし，以下検討する。

レスポンダーの頭痛回数の変遷を図1に示す。投与前1カ月間の頭痛回数は平均15.1回であったが，投与後1カ月間は平均7.7回と有意に減少した（ $p=0.005$ ）。なお，ノンレスポンダーについては投与前

後とも7.4回で、変化を認めなかった。鎮痛剤使用回数はレスポナーが11.3回から5.0回へ ($p=0.04$)、ノンレスポナーが4.8回から4.5回へ ($p=0.4$) と、こちらもレスポナーでのみ有意に減少した。

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

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

自覚的な冷えと月経痛の変化について表2に示す。もともと冷えのない者も含めた冷えの改善率は22%であった。月経痛の改善率は17%であった。

その他の所見では、他覚的な冷えが改善した症例や、局所の微小循環障害を漢方医学的に表現した瘀血の改善を腹診上認めた症例がそれぞれ複数存在した。

なお、全体を通じて発疹など、漢方薬の副作用を呈したと考えられる症例は存在しなかった。

V 考察

漢方薬は従来から頭痛に対応してきた。頭痛に用いられる方剤は、ざっと数えただけでも30~40種類は挙げられよう。このように多種多様の方剤が頭痛に使用されるのが漢方治療の特徴である。すなわち頭痛だけに着目するのではなく、他の心身の状態、例えば精神状態、冷えの有無、便通の状態、脈や舌の所見、腹部の所見などを総合的に勘案して個々の患者の現在の体調や体質(すなわち証)を決定し、その証に従った治療を行うのである。しかし、漢方医学は経験に基づく医学であり、多成分であること、多くの症状に対応するため焦点が絞りにくいことなどの特殊性もあり、その作用機序の解明はほとんど

表2 随伴症状改善度

	改善	不変	悪化
自覚的な冷え	5	17	1
月経痛*	2	10	0

*月経のない11例は除外

なされてこなかった。また、臨床的なエビデンスも不十分なため、客観的な有効性についても疑問視する声がある。今回の研究目的は頭痛予防薬としての漢方薬の有用性の有無を評価するものである。

漢方医学では証を病気の性質に従って大きく陰と陽の二つに分けることができる。陰証とは平素の体質傾向としては新陳代謝の低下を認め、病期には寒(冷え)の症状を主とする。陽証はこの逆で、新陳代謝の亢進と熱(のぼせや熱感)の症状を主とする。今回は陰証の代表として呉茱萸湯を、陽証の代表として五苓散を選択し、研究の単純化を図った。

漢方薬は2種類とも70%以上の高い有効率を示した。今回はランダム化した試験ではないため単純な比較はできないが、西洋薬の有効率が50~70%と報告されている³⁾ことを考えると、それに比肩しうるものと評価されよう。しかも今回は、単純化するために患者をなかば強引にいずれかの方剤に振り分けた。証に合わせた投与を徹底すると、より高い有効率が得られると予想される。頭痛の悪化という有害事例が1例発生したが、証に合わせた治療を行えばこのような事例は通常発生しないと考えている。

頭痛の程度が改善したレスポナーにおいては、頭痛回数がほぼ半減した。漢方薬は頭痛の程度と頻度の両者を有意に減少させる有用性の高い手段であることが判明した。

筋硬度計によって測定された僧帽筋硬度は投与前後で一定の傾向を示さなかった。この結果はレスポナーでもノンレスポナーでも同様であった。その理由は筋硬度が頭痛に影響を及ぼす筋緊張型頭痛症例が比較的少なかったことが影響していると考えられる。

電子瞳孔計による自律神経バランスの評価でも、投与前後で一定の変化は見いだせなかった。われわれは、頭痛、めまい、肩凝り、抑うつなど自律神経失調症の症状が漢方薬によって改善するとともにIrisCorder®による自律神経バランスの改善となって示される例を報告している²⁾。頭痛については副交感神経を刺激すると片頭痛が改善するという報告がある⁴⁾ため、片頭痛に対する効果も自律神経バランスの改善を介するものではないかと考えたが、今回の結果では否定的であった。

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

このように漢方治療は、しいて二つに分類しただけでも慢性頭痛に対して効果が高く、有用であることが示唆された。漢方本来の証に従った治療を行えば、その有用性はさらに高まると考えられる。目下のところ、慢性頭痛に関する漢方薬のエビデンスはきわめて少ない⁵⁾。われわれは漢方治療の特徴を生かしたランダム化比較試験を計画中である。

VI まとめ

今回、われわれは2種類の漢方薬を用いて慢性頭痛の予防薬として漢方薬が有用かを検討した。その結果、漢方薬は2種類とも有効率の点で西洋薬に劣

らず、頭痛予防薬として有用であることが示唆された。漢方薬は西洋薬が効果不十分の場合や、副作用のため西洋薬を使用できない場合などに積極的に試みられる価値があると考えられる。

なお、今回の研究で用いた2方剤の構成は次のとおりである。

呉茱萸湯：大棗^{ダイソウ}4.0g、人蔘^{ニンジン}2.0g、呉茱萸^{ゴシヤウ}3.0g、生姜^{シヨウキョウ}1.5g

五苓散：沢瀉^{タクシャ}4.0g、猪苓^{チョレイ}3.0g、桂皮^{ケイヒ}1.5g、蒼朮^{ソウジュツ}3.0g、茯苓^{フクヨク}3.0g

また、本論文は厚生労働省科学研究補助金「慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究」の一部をまとめたものである。

参考文献

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

Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism: a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population

Kusumi M, Araki H, Ijiri T, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F, Nakashima K. Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism: a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population.

Acta Neurol Scand 2004; 109: 407–409. © Blackwell Munksgaard 2004.

Objectives – The goal of this study is to clarify the association between migraine and Serotonin 2C receptor Cys23Ser polymorphism in Japanese population. **Materials and method** – This study included 37 individuals with migraine with aura (MWA), 80 with migraine without aura, 43 with tension type headache (TH) and 360 with controls. The genotypes of Cys23Ser polymorphism were confirmed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism techniques. **Results** – The Ser allele frequency in control subjects is much less than that in Caucasian population. The Ser allele frequency in patients with MWA was higher than that in control subjects. **Conclusion** – The present study provides that 5HT_{2c} Cys23Ser polymorphism may be associated with MWA in Japanese population.

M. Kusumi¹, H. Araki¹, T. Ijiri¹,
H. Kowa¹, Y. Adachi¹,
T. Takeshima¹, F. Sakai²,
K. Nakashima¹

¹Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan; ²Department of Medicine, Kitasato University, Sagamihara, Japan

Abbreviations: 5HT_{2c}, 5-hydroxytryptamine 2c receptors; MWA, migraine with aura; MWOA, migraine without aura; TH, tension type headache.

Key words: Serotonin 2c receptor; migraine; polymorphism; genetic association study

Dr M. Kusumi, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, Nishi-machi 36-1, Yonago 683-8504, Japan
Tel.: +81 859 34 8032
Fax: +81 859 34 8083
e-mail: mkusumi@grape.med.tottori-u.ac.jp

Accepted for publication September 15, 2003

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) and the receptors play the important roles in the mechanism of migraine (1). There are many subtypes of 5HT-receptors and 5HT_{2c}-receptor (5HT_{2c}) is one of 5HT₂ families. The antagonists at the receptors such as ergotamine, amitriptyline and methysergide improve on the symptoms of migraine. In addition, the agonist at 5HT_{2c} such as m-chlorophenylpiperazine can induce migraine. Therefore it is considered that 5HT_{2c} receptors play the important roles in the pathogenesis of migraine (2, 3).

Recently, the genetic analysis of headache has evolved to include the identification of genes, a calcium channel gene or 1q21-q23, as one of the single responsible gene of familial hemiplegic migraine (4, 5). There were several positive genetic association studies such as gene polymorphisms of dopamine receptor type 2 (6), methylene tetrahydrofolate reductase (7), angiotensin-converting

enzyme (8) or the gene polymorphism of glutathione S-transferase (9).

There is a common polymorphism of the 5HT_{2c}-receptor gene at codon 23 in a Cys23-Ser23 substitution (10). There is a previous report about no association between 5HT_{2c} and migraine in Danish population (11). The prevalence of migraine is significantly different between Japanese and Caucasians (12–14). Therefore the genetic risk factor is also thought to be different between both them. We investigated whether the 5HT_{2c} Cys23Ser polymorphism has an association with migraine and tension type headache in Japanese population.

Materials and methods

Subjects

There were 35 individuals of migraine with aura (MWA), 81 of migraine without aura (MWOA),

Table 1 The number and mean age of subjects

	No. of cases	Male:female	Age in years (average \pm SD)
MWA	35	10:25	34.1 \pm 12.9
MWOA	81	15:66	37.9 \pm 15.3
MWA + MWOA	116	25:91	36.8 \pm 14.6
TH	42	09:33	48.4 \pm 15.4
CTL	279	121:158	47.8 \pm 10.9

42 of tension type headache (TH), according to the diagnostic criteria of International Headache Society (15) and 279 of healthy controls (CTL) (Table 1).

Genotyping

Genomic DNA was extracted from venous blood samples from total individuals. The genotypes of the Cys23Ser were confirmed by polymerase chain reaction (PCR) amplification of DNA and digestion with *Hinf*I according to the method described previously (10). Briefly, the PCR primers were REPA1 (5'-TTG GCC TAT TGG TTT GGG AAT-3') and ARTIFACT2 (5'-GTC TGG GAA TTT GAA GCG TCC AC-3'). The PCR reaction mix of 25 μ l contained: 100 ng of DNA, 0.25 μ M each primer, 250 μ M dNTP, 10 mM Tris HCL (pH8.3), 50 mM KCL, 1.5 mM MgCl₂ and one unit of Taq DNA Polymerase (Takara, Otsu, Japan). After initial 5 min denaturation at 95°C, samples were then amplified for eight cycles of 95°C for 1 min, 48°C for 1 min, 72°C for 1 min and eight cycles of 95°C for 1 min, 52°C for 1 min, 72°C for 1 min and 19 cycles of 95°C for 1 min, 55°C for 1 min, 72°C for 1 min. Ten units of *Hinf*I (Nippon gene, Tokyo, Japan) and recommended buffer solution were then added and incubated for 10 h at 37°C. Restriction fragments were visualized by 12% polyacrylamide gel electrophoresis and stained with ethidiumbromide. Genotyping was carried out blind to clinical details.

Statistics

The genotype frequency with 5HTR2c-Cys23Ser polymorphism was compared between each case

and controls by using a chi-squared test. The odds ratios (ORs) associated with the genotype and its 95% confidence interval (CI) were determined for adjusting age and gender differences by using unconditional multivariate logistic regression. Statistical analyses were performed using SPSS version 11.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

The distribution of 5HTR2c Ser or Ser/Ser genotype in MWA (8.3%) is significantly higher than that in CTL (1.1%). The Ser23 allele is more frequent in MWA (6.6%) than that in CTL (1.4%) ($P < 0.05$, OR = 5.04, 95%CI 1.62 \pm 1.30) (Table 2). In males group, the 5HTR2c Ser23 allele frequencies are 40% in MWA, 0% in MWOA, 12% in MWA and MWOA, 0% in TH and 3% in CTL.

Discussion

We investigated the 5HTR2c Cys23Ser polymorphism in Japanese patients with migraine and tension type headache. The Ser allele frequency in patients with MWA was higher than that in control subjects. However, there were no differences among MWOA, TH and control. Burnet and colleagues described that there were no differences with the 5HTR2c polymorphism and migraine in Danish population (11). Compared with this previous report, the Ser allele frequency of control group in Japanese population is much fewer than that in Caucasian population. It is considered that the ethnical difference exists between Caucasian and Japanese population with 5HTR2c polymorphism and this polymorphism is associated with MWA in Japanese population.

Nyholt et al. reported the linkage studies of two families with migraine and excluded the locus on chromosome Xq24-28 as a familial migraine (16). The 5HTR2c gene is also located on Xq24. The allele frequency of Ser in males is larger than that in females in MWA. This suggests that the hypersensitivity of males in migraine may arise with 5HTR2c Cys23Ser polymorphism.

Table 2 The 5HTR2c genotype and odds ratios for headache sufferer

	N	Ser- [n (%)]	Ser+ [n (%)]	Not adjusted			Adjusted for age and gender		
				OR	95% CI	P-trend	OR	95% CI	P-trend
CTL	360	353 (98.16)	7 (1.94)	1			1		
MWA	37	33 (89.19)	4 (10.81)	6.12	1.70-21.97	<0.01	5.12	1.13-23.17	0.03
MWOA	80	78 (97.50)	2 (2.50)	1.30	0.26-6.34	0.75	1.63	0.32-8.31	0.56
TH	43	41 (95.35)	2 (4.65)	2.46	0.49-12.24	0.27	2.85	0.56-14.65	0.20

Significant differences of OR among the subjects are bold typed.

There are several reports about the localization of 5HTR2c mRNA and protein on the occipital cortex (17–19). The activation of 5HTR2c inhibits the visual cortex long-term potentiation, that observed in the visual cortex may underline an experience dependent modulation of visual functions (20). 5HTR2c mRNA is neither expressed in human endothelial cells nor in smooth muscle cells (21). 5HTR2c in migraine is not associated with vasoactivity but neural function such as the cortical spreading depression.

Cys-Ser substitution may affect the receptor folding caused by the ability of disulfide bonds in the presence of cysteine (11). However the functional differences between 5HT2c-Cys and 5HT2c-Ser allele are unknown. Further functional studies between Cys-Ser substitution and MWA are required for this association study.

In conclusion, the present study provides that the Ser allele frequency in Japanese population is much less than that in Caucasian and that 5HTR2c Cys23Ser polymorphism may be associated with MWA in Japanese population. However the number of subjects of this study is very small. Further investigation is needed to reveal the association between 5HTR2c Cys23Ser polymorphism and MA in larger subjects.

Acknowledgements

This report was presented in part at the 26th meeting of Japanese Headache Society, December 5, 1998, Tokyo, Japan, and at the 9th Congress of the International Headache Society, Jun 5, 1999, Barcelona, Spain.

This work was supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health - 14220901).

References

- FERRARI MD, SAXENA PR. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia* 1993; 13:151–65.
- FOZARD JR, GRAY JA. 5-HT_{1C} receptor activation: a key step in the initiation of migraine? *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:307–9.
- PANCONESI A, SICUTERI R. Headache induced by serotonergic agonists – a key to the interpretation of migraine pathogenesis? *Cephalalgia* 1996;17:3–14.
- OPHOFF RA, TERWINDT GM, VERGOUWE MN et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543–52.
- FERRARI MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043–51.
- PEROUTKA SJ, WILHOIT T, JONES K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D₂ receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997;49:201–6.
- 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;96:762–4.
- PATERNA S, DI PASQUALE P, D'ANGELO A et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000; 43:133–6.
- KUSUMI M, ADACHI Y, ISHIZAKI K et al. Glutathione S-transferase polymorphisms: susceptibility to migraine without aura. *Eur Neurol* 2003;49:218–22.
- LAPPALAINEN J, ZHANG L, DEAN M et al. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics* 1995;27:274–9.
- BURNET PW, HARRISON PJ, GOODWIN GM et al. Allelic variation in the serotonin 5HT2c receptor gene and migraine. *Neuroreport* 1997;8:2651–3.
- SAKAI F, IGARASHI H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997;17:15–22.
- LAUNER LJ, TERWINDT GM, FERRARI MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999;53:537–42.
- RUSSELL MB, RASMUSSEN BK, THORVALDSEN P, OLESEN J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24:612–8.
- HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Supp. 7):1–96.
- NYHOLT DR, CURTAIN RP, GRITHS LR. Familial typical migraine: significant linkage and localization of a gene to Xq24–28. *Hum Genet* 2000;107:18–23.
- PASQUALETTI M, ORI M, CASTAGNA M, MARAZZITI D, CASSANO GB, NARDI I. Distribution and cellular localization of the serotonin type 2C receptor messenger RNA in human brain. *Neuroscience* 1999;92:601–11.
- DYCK RH, CYNADER MS. Autoradiographic localization of serotonin receptor subtypes in cat visual cortex: transient regional, laminar, and columnar distributions during postnatal development. *J Neurosci* 1993;13:4316–38.
- CLEMETT DA, PUNHANI T, DUXON MS, BLACKBURN TP, FONE KC. Immunohistochemical localisation of the 5-HT_{2C} receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology* 2000;39: 123–32.
- WANG Y, GU Q, CYNADER MS. Blockade of serotonin-2C receptors by mesulergine reduces ocular dominance plasticity in kitten visual cortex. *Exp Brain Res* 1997; 114:321–8.
- ULLMER C, SCHMUCK K, KALKMAN HO, LUBBERT H. Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. *FEBS Lett* 1995;370:215–21.