

Key words

頭痛に関する国際的動向

北里大学医学部内科 教授 坂井文彦

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

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

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

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

参考文献

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

片頭痛の分子生物学

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

神経科学の発展に伴い、片頭痛の分子生物学的研究が長足の進歩を遂げている。家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine: FHM) は前兆のある片頭痛 (migraine with aura: MA) のサブタイプで、前兆に運動麻痺 (脱力) が含まれることが特徴である。FHMでは眼振や小脳萎縮がみられる家系、痙攣や意識障害を伴う家系もみられることが知られていた。小脳萎縮を伴うFHM家系の解析から19番染色体上のP/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit (CACNA1A) の点変異¹⁾が原因遺伝子として同定された (FHM-1)。

CACNA1Aの変異を有する者の約9割に片麻痺を伴う片頭痛発作があることも報告されている。小脳症状を伴わないFHMでは1q21-23に連鎖する家系があり、2003年にNa-K ATPase, $\alpha 2$ (ATP1A2遺伝子) の点変異 (FHM-2) が同定されている²⁾。また、FHM-1でもCACNA1Aの変異部位によっては永続的な小脳症状を呈さない「純粹型」FHMの表現型をとる家系も知られている。若年から中年期に発症する大脳白質優位な再発性脳梗塞をきたす遺伝性疾患、CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) はnotch3遺伝子の異常が同定されており、欧米では片頭痛様頭痛を伴うことが多いとされている。

通常の片頭痛において感受性遺伝子の検討が進んでいる。セロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) 関連遺伝子では5-HT_{2c}受容体codon23のCys/Ser多型解析³⁾ において本邦のサンプルではMAでSerアリの頻度が有意に高かった。ホモシステインの代謝に関与するmethylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子C677T多型の日本人サンプルの解析⁴⁾ では、片頭痛群で有意にT/T多型の頻度が高かった。最近、トルコ、オーストラリア、スペインのサンプルでT/T多型が多いことが追試確認されている。全ゲノムから感受性遺伝子座を探索するゲノムワイドスクランによる研究も進んでおり、2002年にはフィンランドからMAの遺伝子座は4q24に連鎖することが示された (MGR1)⁵⁾。この他、Xq24-28 (MGR2), 6p21.1-p12.2 (MGR3), 14q21.2-q22.3 (MGR4), 19p13 (MGR5), 1q31 (MGR6) などが報告されている。近い将来、片頭痛診療にも遺伝子検査が用いられて、合理的な診断と効率的な治療薬剤の選択に貢献するものと期待される。

参考文献

- 1) 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 87 : 543~552, 1996
- 2) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al : Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 33 : 192~196, 2003
- 3) Kusumi M, Araki H, Ijiri T, et al : 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
- 4) Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al : The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. Am J Med Genet 96 : 762~764, 2000
- 5) Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, et al : A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. Am J Hum Genet 70 : 652~662, 2002

頭痛の医療経済

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科頭痛外来 講師 (非常勤) 清水俊彦

さまざまな原因により起こる頭痛のなかでも特に日常生活に支障をきたすのは、片頭痛である。発作時に嘔気や嘔吐を伴い、動くとも痛みが増強し、パソコンの画面を見ることや日常の会話すら苦痛に感じる随伴症状を伴い、寝込んでしまうことが多いためである。既存の治療に比べて劇的に痛みを改善するが、欧米と同じく本邦でも高薬価を獲得しているトリプタン系薬剤の医療経済学的評価に際しては、この日常生活の支障度 (QOL) の改善を抜きには語れない側面がある。

筆者らのスマトリプタン錠の医療経済学的検討によれば、1回の片頭痛発作を治めるのに必要な直接医療費は既存治療法を用いた場合、約5,620円と判明し、スマトリプタン錠を用いた場合には約6,230円と計算された。すなわち1回の片頭痛発作を治めるのにスマトリプタン錠を用いた場合、約700円の追加医療費が必要であることになる。しかし、その質調整生存年 (quality-adjusted life-year : QALY)、すなわち年に数回発現する片

2. 片頭痛の分子生物学と遺伝子研究*

竹 島 多賀夫** 荒 木 治 子 楠 見 公 義
 福 原 葉 子 古 和 久 典 足 立 芳 樹
 中 島 健 二

Key words : angiotensin converting enzyme(ACE), ATPase, familial hemiplegic migraine, P/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit(CACNA1A), methylene-tetrahydrofolate reductase(MTHFR), 5HT $2c$ -receptor, migraine, molecular genetics

はじめに

片頭痛患者の有病率は欧米では一般人口の10~20%,本邦では6~8.4%^{41,46)}と有病率が高い疾患であり,患者の活動性阻害による生産性の低下は患者個人のQOL阻害のみならず,社会的にも対策が必要な重要な問題であると認識されている。したがって,片頭痛研究の目標のひとつは,分子レベルで片頭痛の病態を理解し,より選択的な治療法を開発することである³⁶⁾。

片頭痛は症状が多様で,確実な診断マーカーが無いため,あくまで症候学的な臨床診断に頼らざるを得ない。しかしながら,1988年の国際頭痛学会の診断基準¹¹⁾により,片頭痛診断の標準化が行われ,また,近年の神経科学,分子生物学の進歩とあわせて,詳細な片頭痛の病態解析が可能となってきており,遺伝子研究も進んでいる³⁾。本稿では,片頭痛の分子生物学的研究,遺伝子研究についてこれまでの知見を概説する。

I. 家族性片麻痺性片頭痛(Familial hemiplegic migraine : FHM)

FHMは国際頭痛学会の分類では前兆のある片頭痛(migraine with aura : MA)のサブタイプとして分類されている。MAの診断基準を満たし,前兆として片麻痺がみられ,第一度・第二度近親者に同様の発作をもつ

ものである。2004年の国際頭痛学会分類(ICHD-II)¹²⁾では,研究成果を取り入れて基準の改訂がなされた(表1)。現在2種類の原因遺伝子が知られている。

1. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-1(FHM-1) : FHMの症状は家系により差があって,眼振や小脳萎縮がみられる家系やけいれんや意識障害を伴う家系があることが知られていた。1993年Joutelら¹⁵⁾は約半数の家系が19p13に連鎖することを明らかにした。19p13に連鎖する家系の患者の大部分に小脳萎縮がみられる。1996年,Ophoffら³⁵⁾が19番染色体上のP/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit(CACNA1A)の点変異を同定した(OMIM 141500, FHM-1)。Ducrosら⁶⁾は,FHM28家系について遺伝子検索と臨床症状の解析を行い,CACNA1Aの変異を有する者の89%に片麻痺を伴う片頭痛発作があり,約3分の1の者は昏睡や遷延性の片麻痺を伴う激しい片頭痛発作を呈していた。彼らの28家系では9種類の変異があったが,このうち6種類は片麻痺性片頭痛と小脳症状に相関しており,他の3種類は,“純粋型”片麻痺性片頭痛(pure hemiplegic migraine)の原因遺伝子で永続的な小脳症状は呈さないことを見出した。小脳症状を伴うFHMと純粋型FHMには発症年齢や,前兆の内容に有意な差異を認めないが,純粋型FHMのほうが,昏睡や錯乱状態を伴う激しい発作の頻度が少ない。

2. 家族性片麻痺性片頭痛タイプ-2(FHM-2) : 19番染色体以外に1q21-23に連鎖する家系が知られて

* Molecular Biology and Genetic Study of Migraine Headache

** 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門(〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1) Takao Takeshima, Haruko Araki, Masayoshi Kusumi, Yoko Fukuhara, Hisanori Kowa, Yoshiki Adachi, Kenji Nakashima : Department of Neurology, Institutes of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine, 36-1 Nishimachi, Yonago 683-8504, Japan

表1 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛 (Familial hemiplegic migraine) の診断基準¹²⁾

- A. BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある
- B. 前兆は、完全可逆性の脱力症状と、少なくとも以下の1項目からなる
 - 1. 陽性徴候(きらきらした光・点・線など)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
 - 2. 陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚
 - 3. 失語性言語障害で完全可逆性
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす
 - 1. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
 - 2. それぞれの前兆の持続時間は5分以上24時間未満
 - 3. 1.1「前兆のない片頭痛」のB-Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆開始後60分以内に生じる
- D. 少なくとも一人の第1度もしくは第2度近親者にA-Eを満たす頭痛発作がある
- E. 他の疾患によらない(注1)

注:

- 1. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5-12を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患には時間的に緊密な関係がない。

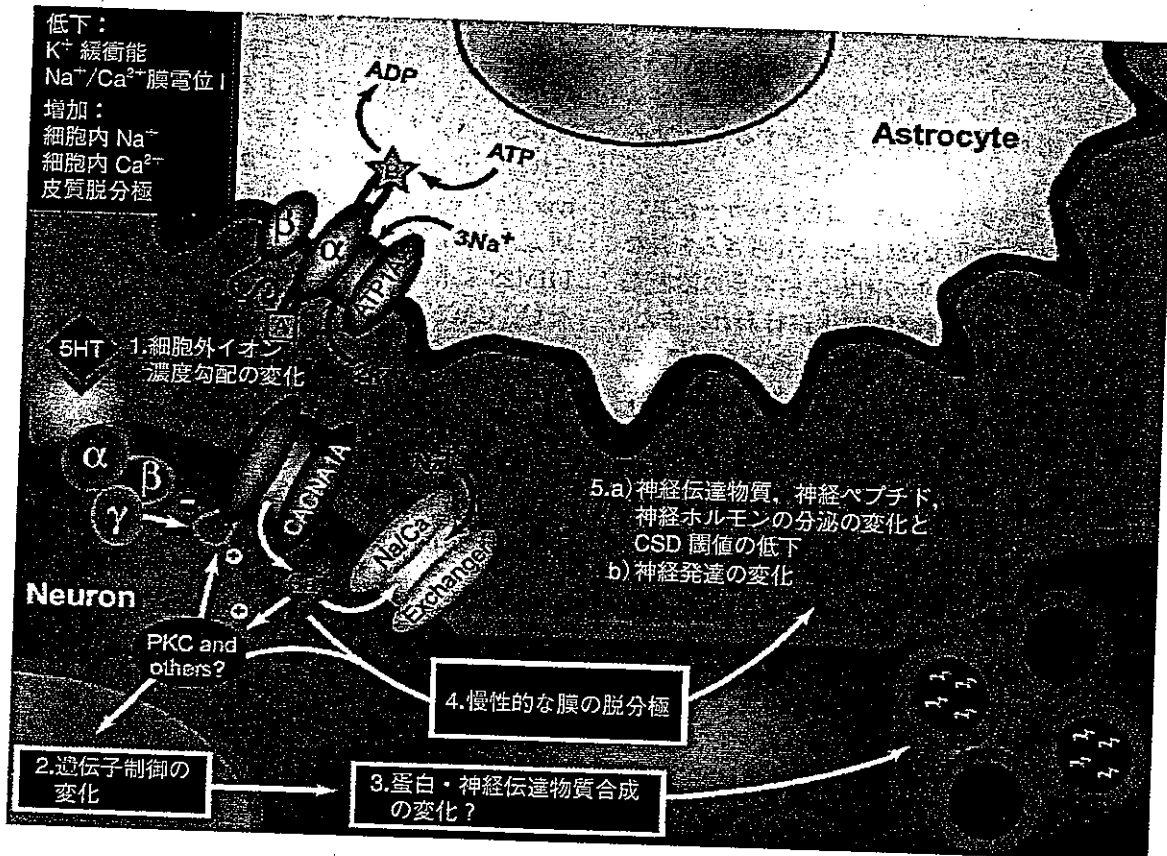


図1

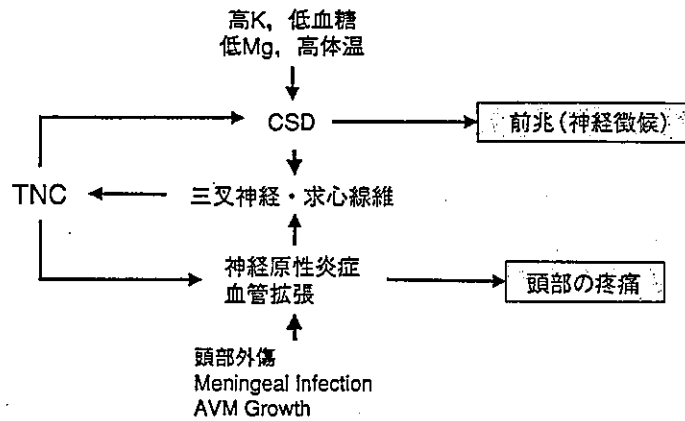


図2 皮質性拡散性抑制(CSD)と神経原性炎症の平行な関係のシエマ(文献⁷⁾より改変引用)

片頭痛は閃輝暗点などの前兆と、血管拡張を伴う拍動性頭痛によって特徴づけられる。神経科学的研究により、前兆の本態は後頭葉を中心とした大脳皮質の過剰な興奮性と神経機能抑制が皮質上で拡散していく現象、すなわち皮質拡散性抑制(cortical spreading depression: CSD)であると理解されている。また片頭痛の疼痛は硬膜の血管を取りまく三叉神経終末において、神経原性炎症が起こることがその本態である(Moskowitzの三叉神経血管説)。

CSDと神経原性炎症・血管拡張は、硬膜血管の三叉神経終末を活性化して“brainstem migraine generator”を活性化している。Brainstem migraine generatorは、それ自体CSDや神経原性炎症・血管拡張を増強し、遺伝的な片頭痛感受性がある患者では内因性の脳幹機能活性化によって新たにこれらの経路の活性化が起こりうると思えられる。多くの代謝の異常や神経血管への刺激はこれらの経路に統合される。

(CSD: cortical spreading depression, TNC: trigeminal nucleus caudalis, AVM: arteriovenous malformation)

← 図1 ATP1A2機能異常とCACNA1A遺伝子依存性の経路を統合したFHMのモデルの仮説(文献⁷⁾より改変引用)
 Na/K-ATPase分子の細胞外のサブユニット領域(オレンジ正方形A)あるいは細胞内ATP-結合作用部位(オレンジ星B)における変異によりATP1A2機能が破綻すると1~5で示した異常が引き起こされ片頭痛が発症しやすくなる。
 アストロサイト: ATP1A2(赤)はP-type Na⁺, K⁺-ATPase (α, βサブユニット)ニューロン: CACNA1A(緑)はα1A calcium channel subunit; Na/Ca²⁺交換ポンプ(オレンジ); 5-HT(セロトニン)受容体(暗いオレンジ), 5HT(オレンジの菱形)を示している。
 複数のシグナルがCACNA1AのCa²⁺やcalmodulinを活性化するシグナルプロテインに影響を与えている可能性がある。
 カルシウム依存性のキナーゼ(PKC)はCACNA1AのIS1部位の上でβγsubunit結合部位をリン酸化することが知られており、G-蛋白を介したCACNA1A機能増強に関与している。
 また、セロトニンレベルの低下は、同様のメカニズムを介してCACNA1A機能を増加させている可能性がある。
 CACNA1Aの異常な活性化の最終的なターゲットは依然未解明であるが、セロトニン合成の変化、CGRPなどの神経ペプチドの転写調節の変化や興奮性の神経伝達物質グルタミン酸の放出促進などを起こすものと考えられている。

おり、これらの家系では小脳症状を伴わないことも特徴である。2003年にNa-K ATPase, α2(ATP1A2遺伝子)の点変異(OMIM 602481, FHM-2)が同定された⁵⁾。ATP1A2遺伝子はATPを利用して細胞内のNaイオンと細胞外のKイオンを交換するチャンネル分子であり、中枢神経系では、アストロサイトに豊富に存在している。ATP1A2遺伝子の機能障害により神経系の細胞外イオン濃度が増加し、神経細胞の興奮性が変化するものと考えられている(図1)。また、これらの異常が片麻痺を含む片頭痛性前兆の開始と、片頭痛の疼痛の発生機序の双方に深く関与しているのではないかと考えられており、FHMのみならず、通常の片頭痛でも同様のメカニズムが推定されるようになってきている⁷⁾(図2)。この他1q31に連鎖するFHM家系も報告⁹⁾されている。

3. CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): 若年から中年期発症の大脳白質優位な再発性脳梗塞をきたす常染色体優性遺伝疾患である。高血圧、高脂血症などの動脈硬化リスクファクターを有さないことが最大の特徴である。Davous⁴⁾により診断基準が

提唱されている。欧米の家系では片頭痛様頭痛を高頻度に合併することが有名である。約半数が片頭痛様発作で発症し、経過とともに片麻痺、失調症などをきたし、てんかん、認知機能障害も併発する。日本人の報告はまだ少ないが頭痛の合併は欧米に比べ少ない⁴⁸⁾。形態学的には、皮膚生検組織などにより血管周囲の顆粒状オスミウム好性物質(GOM)が証明できれば診断は確実である。CADASILは19p13に連鎖しNotch3遺伝子の点突然変異¹⁶⁾が原因であることが明らかとなっている(OMIM #125310)。

4. HERNS (Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke) および Hereditary vascular retinopathy associated with migraine and Raynaud phenomenon. (OMIM #192315) : 常染色体優性遺伝形式で、多発性脳梗塞に網膜障害や腎障害を伴う家系が中国系アメリカ人においてHERNSとして報告¹⁴⁾されている。眼底網細血管の脱落とアンジオパチー性毛細管拡張を伴う黄斑浮腫を認め、タンパク尿や血尿などの腎障害をきたす。初発症状は、視力障害と腎機能異常が多く、多発性脳梗塞による神経障害は30～40歳代で起こる例が多い。片頭痛様頭痛、精神症状、構音障害、片麻痺、失行症などが出現する。神経画像検査では、周辺浮腫を伴う増強効果のある皮質下病巣を認める。CADASILの遺伝子座には異常がないことが確認されている。また、これとは独立にオランダの家系で片頭痛とRaynaud現象を伴う遺伝性血管性網膜症が報告されていたが、ゲノムワイドスクリーンによる遺伝子の探索では、染色体3p21.1-p21.3に有意な連鎖が認められ、HERNSの家系でも同じ遺伝子座位に連鎖したと報告³⁴⁾されている。

II. ミトコンドリア遺伝子(mtDNA)

ミトコンドリアは細胞にエネルギーを供給する小器官で、ミトコンドリア内に存在するミトコンドリア遺伝子(mtDNA)は16,569個の塩基対からなる環状二重鎖DNAである。37種類の遺伝子があり、電子伝達系に関係した蛋白遺伝子のほか、リボソームRNA、トランスファーRNAの遺伝子が含まれている。mtDNAは母系遺伝であり、突然変異率が高いことが知られている。mtDNAの異常による疾患では頭痛を合併することが多く、片頭痛におけるミトコンドリア機能が注目されている。

1. MELAS (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) : mtDNAのcodon 3243, 3271, 3252などの遺伝子変異によって起こる症候群で進行性のミオパチーと脳症をきた

す。反復性の嘔吐、けいれん、乳酸アシドーシスに加え、片麻痺、半盲、皮質盲などの脳卒中様発作を繰り返すことが特徴である。前兆のある片頭痛や片頭痛性梗塞をきたすことが知られている。また、MELAS患者の高度な頭痛に片頭痛の特異的治療薬として注目されている5HT_{1B/1D}受容体作動薬、スマトリプタンが奏効したとの報告¹³⁾がある。

2. 片頭痛におけるミトコンドリアの機能障害とミトコンドリア遺伝子 : 前述のMELASの頭痛研究などから、片頭痛はミトコンドリア病の単一症状型ではないかとの考えがある。片頭痛患者において、³¹P-MRSにより脳、筋のミトコンドリア機能障害が示唆されたとの報告²⁷⁾がありこのコンセプトを支持するものである。Majamaaら²⁵⁾は若年者の後頭葉片頭痛性梗塞の患者の6%にMELAS変異を見出した。ハプロタイプ解析により片頭痛性梗塞患者の83%にU mtDNAハプロタイプを認め、対照集団(17%, $p < 0.002$)や一般の片頭痛(25%, $p < 0.04$)より有意に高いことを明らかにし、これまで病的意義はないと考えられていた遺伝子多型が片頭痛性梗塞のリスクになると結論したのである²⁴⁾。また、Ojaimiら³³⁾はMA, 若年性脳卒中の患者で4216および13708 mtDNA変異(レーバー遺伝性視神経症, LHONの付加的変異)の頻度が有意に高く、“minor”-mtDNA変異の蓄積が片頭痛や若年梗塞に関与している可能性を指摘した。また、群発頭痛患者でもMELAS変異の報告^{31, 43)}があるが、否定的な報告³⁾もある。本邦ではmtDNA11084A-G多型が片頭痛感受性遺伝子ではないかとされていたが、多数例の検討で片頭痛患者におけるG多型の頻度は対照群と同じで、片頭痛の発症に関与しないと結論した⁴⁵⁾。

これまでに多くのmtDNAの検討がなされたが、大部分は有意な関連を見い出せないnegativeな結果に終わっており、いくつかのpositiveな観察もその後、反証を示されたものが少なくない(表2)²⁸⁾。また、片頭痛は必ずしも母系遺伝の形式を取らないのでmtDNAの関与は否定できるとの意見²⁹⁾がある。しかしながら、mtDNAはミトコンドリア機能に関与する蛋白のうちのわずか13種類をコードしているにすぎず、核遺伝子がコードする他のミトコンドリア蛋白が関与をしている可能性もある。また、mtDNA研究が直面している困難な問題²⁸⁾として、mtDNAは細胞内に多数存在するが、変異mtDNA数は同じ個体(患者)においても臓器や組織によって割合が異なり(heteroplasmy)、検査する組織により結果が異なったり、同じサンプルでもheteroplasmyによって変異DNAと正常DNAが混

表2 片頭痛におけるミトコンドリア遺伝子研究(文献²⁸⁾より改変)

Negative studies	
Klopstock et al. (1996)	3243 MELAS, 8344 MERRF, mtDNA deletions absent in MA
Haan et al. (1999)	3243 MELAS, 3271, 11084, mtDNA deletions absent in matrilineal migraines
Russell et al. (1997)	11084 mutation absent in Danish migraineurs
Cortelli et al. (1995)	No tRNA Leu (UUR) mutation in Cluster Headache
Majamaa et al. (1998)	8344, 8993, 11778, mtDNA deletions absent in migraine stroke
Takeshima et al. (2001)	11084 mtDNA mutation, 7.2% in migraine ; 7.3% in the controls
Positive studies	
Bresolin et al. (1991)	mtDNA deletion in 1 case with migraine stroke
Shimomura et al. (1995)	11084 mtDNA mutation in 25% of 53 Japanese migraineurs
Piaini et al. (1998)	4216 and 13708 LHON secondary mutations in juvenile stroke
Majamaa et al. (1997)	MELAS mutation in 6% of juvenile migraine stroke
Majamaa et al. (1998)	mtDNA U haplotype in migraine stroke
Ohno et al. (1998)	tRNA Glu and 12SrRNA mutations in matrilineal FHM
Shimomura et al. (1994)	tRNA Leu UUR mutation in Cluster Headache
Odawara et al. (1997)	mtDNA deletion in Cluster Headache
Boles et al. (1997)	8.1 Kb mtDNA deletion in cyclic vomiting syndrome

在し検査感度によって結果が異なることがあること、さらに頭痛患者では、脳組織を検査対象とできないことなどが挙げられる。さらに、mtDNAの変異は、血液では認められなくとも筋または脳で存在する可能性があり、さらに、加齢とともに消えていく可能性も考慮を要する。

他方、リボフラビンの大量投与により片頭痛予防効果が無作為二重盲検試験で得られたとの報告⁴²⁾があり、ミトコンドリア機能改善が治療面から注目されている。頭痛におけるミトコンドリア機能や遺伝子研究には前述のごとく多くの未解決の問題があり、科学技術の進歩とともにさらに検討を進めていく必要があるものと思われる。

III. 片頭痛と多因子遺伝

Russellら⁴⁰⁾は片頭痛の家系調査を行い、前兆のある片頭痛(MA)患者の第一度近親者がMAに罹患する頻度は一般人口の3.8倍、配偶者は0.8倍で、前兆のない片頭痛(migraine without aura: MO)患者の第一度近親者がMOを罹患する頻度は1.9倍、配偶者は1.5倍であることを明らかにした。第一度近親者は共通の遺伝的背景を有し、配偶者は異なる遺伝的背景と共通した食生活・生活環境をもつことより、MAでは遺伝的関与がより重要であり、MOは遺伝的要因と環境要因の両者が関与しているものと理解されている。大部分の片頭痛は多因子遺伝であろうと推測されており、感受性遺伝子の検討が進んでいる。多因子遺伝病の概念を図3に示した。

1. セロトニン(5-hydroxytryptamine: 5-HT) 関連

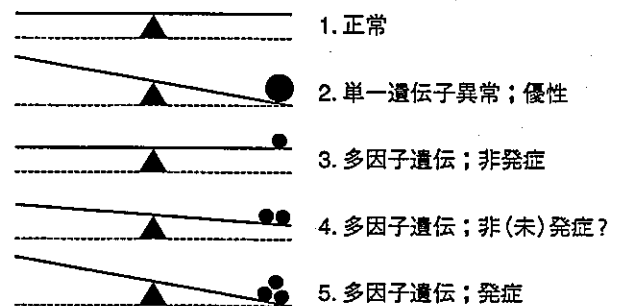


図3 多因子遺伝病の概念(文献⁴¹⁾より改変)

- 1) 正常では、保護的遺伝子と有害遺伝子のバランスが保たれており疾病が発症しない。
- 2) 優性遺伝疾患では単一の有害遺伝子により疾患が発症する。多因子遺伝疾患では、
- 3-5) 3種類以上の遺伝子において異常があれば発症するが、一つの遺伝子異常では発症しない。二つの遺伝子異常があるときには軽症であるか、あるいは無症状である。環境要因がこの表現型を修飾するものと考えられる。

遺伝子：片頭痛の病態に血管収縮作用を有するセロトニンが関与していることは1960年代から知られていた。片頭痛発作中には血中のセロトニンが低下し、代謝産物、5-hydroxyindol acetic acid(5-HIAA)の尿中排泄が増加する⁴⁴⁾。片頭痛発作時にセロトニンを投与すると頭痛が軽快することが観察され、セロトニン作動薬であるスマトリプタンが片頭痛治療薬として開発された。このような背景からセロトニン受容体遺伝子の検討が多くなされている。

セロトニン受容体は中枢神経をはじめ広く全身に分布し多彩な生理機能を担っており、現在は5-HT₁ 次

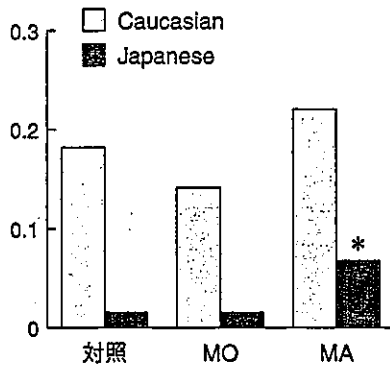


図4 5-HT_{2c}受容体のCodon23-Serアリル頻度(文献^{2,21)}より作成)。MO:前兆のない片頭痛, MA:前兆のある片頭痛

BurnetらのコーカシアンにおけるデータとKusumiらの日本人における解析結果との比較。コーカシアンではSerアリル頻度に差はなかったが、日本人では前兆を伴う片頭痛(MA)にSerアリル頻度が対照より有意に高かった(*: $p < 0.05$, χ^2 検定)。しかしながら、対照においても、コーカシアンではSerアリルが0.17であるのに対し、本邦ではきわめて少なく、人種差が存在することがわかる。

ら5-HT₇に分類されている。5-HT₃のみがイオンチャネル型受容体で、他は膜7回貫通Gタンパク共役型である。スマトリプタンは5-HT_{1B/1D}受容体に作用する。5-HT_{1B}受容体(以前の5-HT_{1D β})は、ヒトでは染色体6q13に、5-HT_{1D}受容体(以前の5HT_{1D α})は1p36.3-p34.3に遺伝子座を有する。5-HT_{1B,1D}受容体はともにアデニル酸シクラーゼに負に共役するGタンパク共役型受容体で、ヒトでは5-HT_{1B}受容体は頭蓋内血管平滑筋に、5-HT_{1D}受容体は感覚神経線維に存在する。スマトリプタンは5-HT_{1B}刺激による脳血管収縮作用と、5-HT_{1D}刺激による神経原性炎症の抑制および神経活動性の抑制により片頭痛の発作頓挫に効果を発揮する。5HT_{2c}受容体作動薬 m-chlorophenyl piperazine (mCPP)を片頭痛患者に投与すると片頭痛発作を誘発することや、5-HT_{2c}受容体拮抗剤である methylsergide, pizotyline が片頭痛発作予防薬として有効であることなどより、染色体Xq24に遺伝子座を有する5-HT_{2c}受容体は片頭痛発作の誘発に関与していると考えられている。

Nyholtら³⁰⁾は5-HT_{2A}受容体遺伝子付近のD13S126マイクロサテライトマーカー、および5-HT_{2A}受容体C102A遺伝子多型と片頭痛の関連を検討したが有意な相関はなかった。その他、5-HT_{2A,2C}遺伝子付近のマイクロサテライトマーカー、5-HT_{1B,1D,2A}受容体遺伝子付近のDNA多型マーカーの検索でも有意な相関

はないと報告¹⁾されている。また、Burnetら²⁾は5-HT_{2c}受容体codon23のCys/Ser多型を検討し片頭痛との有意な相関を見い出せなかったが、本邦のKusumiら²¹⁾の検討ではSerアリル頻度がMAで有意に高かった(図4)。コーカシアンと日本人の人種差と考えられるが、Ser型で受容体機能がどのように変化するかは明らかでなく、どのようなメカニズムで片頭痛に関与するかについては今後の研究が必要である。その他、Ogilvieら³²⁾はセロトニン transporter 遺伝子の多型と片頭痛の相関を検討し、MA, MOともに有意な相関を認めたと報告している。

2. ドパミン受容体遺伝子(DRD2):悪心、嘔吐は片頭痛の特徴的な随伴症状であるが、ドパミン刺激症状としても理解することができる。片頭痛の予兆や随伴症状とドパミン刺激症状オーバーラップが指摘されている³⁸⁾。また、メトクロプラミドや、クロルプロマジンなどの抗ドパミン薬が片頭痛治療に有用なことも、片頭痛の病態にドパミン系が関与している根拠として挙げられる。Peroutkaら³⁹⁾はドパミン受容体(DRD2)遺伝子多型を検討しC/C型が片頭痛で有意に高いと報告している。楠見らの日本人における検討²⁰⁾ではこの遺伝子多型と片頭痛は相関しなかった。

3. メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(Methylenetetrahydrofolate reductase: MTHFR)遺伝子:MTHFRはホモシステイン代謝にかかわる酵素であり、C677T(Ala→Val)遺伝子多型が知られている。T変異により血中ホモシステインが有意に上昇し、T/Tホモ接合型では冠動脈疾患、脳血管障害の危険因子となることが注目されてきた。Kowaらの日本人の検討¹⁹⁾ではMAで有意にT/T型の頻度が高かった(図5)。すなわち、MTHFR遺伝子T/Tは遺伝的な片頭痛の感受性遺伝子である。MA患者の血中ホモシステイン値は軽度ながら有意に上昇しており、MTHFR遺伝子の異常が片頭痛における三叉神経活動の変化に関連して発症閾値を変化させるのではないかと推測される。最近、MTHFR遺伝子C677T変異がMAの感受性遺伝子であることがトルコ¹⁷⁾、オーストラリア²³⁾などでも追試され報告されている。

4. アンギオテンシン変換酵素(Angiotensin converting enzyme: ACE)遺伝子:ACEはアンギオテンシン系代謝酵素で血圧に関係するが、発痛物質である substance Pの代謝にも関与していることが知られている。Moskowitzら²⁹⁾が提唱している片頭痛の三叉神経血管仮説において、Substance Pは神経伝達物質としてCGRPとともに片頭痛の誘発に重要な役割を果たすとされている。ACE遺伝子にはAlu反復配列の inser-

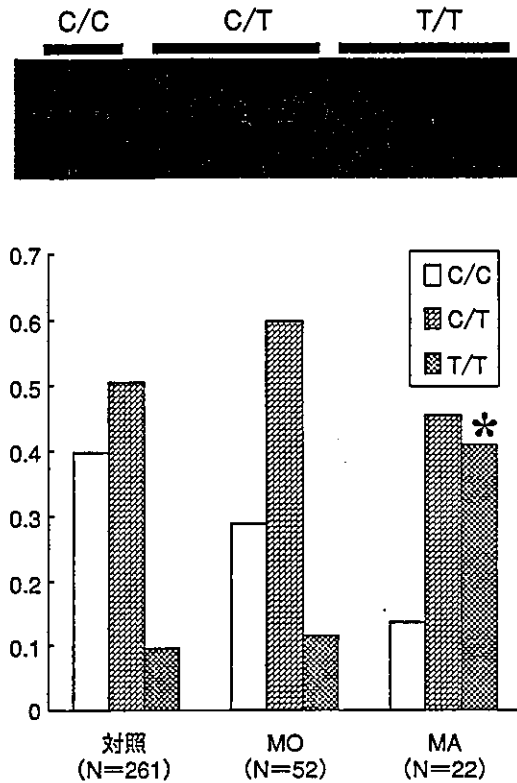


図5 Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T(Ala→Val)遺伝子多型解析と頻度(文献¹⁹⁾より)
 上: PCR-RFLP法によるMTHFR遺伝子多型の解析。制限酵素 *Hinf-I* でPCR産物を消化すると、遺伝子型により断片のサイズが異なり泳動パターンが異なる。左からC/C(wild), C/Tヘテロ接合型, T/Tホモ接合型。
 下: 非頭痛対照, 前兆を伴わない片頭痛(MO)患者, 前兆を伴う片頭痛(MA)患者における遺伝子多型頻度。MAにおいて, T/T多型頻度が有意に高い(*: $p < 0.001$ vs 対照, χ^2 検定)。非頭痛対照においても約10%の頻度でT/T多型が存在し, MAでも約60%がT/T以外であるので, T/T多型がMWAの唯一の原因遺伝子ではないが, T/T遺伝子を持つとMAを罹患するリスクが上昇する。

tion (I), deletion (D)多型が知られており, D型では血中ACEが上昇し, D型ホモ接合(DD型)は心筋梗塞の危険因子となることが注目されている。古和らはこの多型を片頭痛患者で検討し, MAでDD型の頻度が有意に高いことを示し, MAの遺伝的危険因子となると報告¹⁸⁾した。欧米からは, Paternaら³⁷⁾がMO患者で同様の結果を報告している。

IV. エンドセリン受容体遺伝子

Endothelin-1 (ET-1)は強力な血管収縮物質で片頭痛発作中に血中濃度が上昇することが知られている。片頭痛発作間欠期のET-1は低下しているとの報告と上昇の報告がある。ET-1の受容体にはET-A, ET-Bの2種類の存在が知られており, ET-1はET-A受容体を介して片頭痛に関与が深い酸化窒素(NO)の産生を抑制している。片頭痛におけるET遺伝子, ET-A, ET-B受容体遺伝子の検討では, ET-A受容体遺伝子多型が有意に相関したと報告⁴⁷⁾されている。

V. その他の遺伝子

酸化窒素(NO)が片頭痛の痛みの発生に関与していることが知られている。NO synthase (NOS)の遺伝子が片頭痛関連遺伝子の候補として, マイクロサテライ

トマーカー¹⁰⁾, およびプロモーター領域の tetranucleotide多型が検討²²⁾されたが, いずれの検討でもNOS遺伝子の多型は片頭痛とは相関しなかった。

血液凝固に関連する prothrombin 遺伝子 20210 A→G多型が検討されているが, 片頭痛と相関しなかった。FHMのCACNAの近くに位置するインスリン受容体遺伝子(19p13.3/2)が片頭痛と相関したとの報告⁵⁰⁾がある。

VI. ゲノムワイドスキャン

特殊な家系の解析による原因遺伝子の同定や, 病態生理や生化学的な疾患に関する知見から推定される関連遺伝子を候補として遺伝子多型などを検討する方法が行われてきたが, 遺伝子解析技術の進歩に伴って全ゲノムをスキャンして遺伝子座を探索する試みも進んでいる。2002年にWessmanら⁴⁹⁾が全ゲノムの連鎖解析により4q24に前兆のある片頭痛の遺伝子座の存在を見出した(MGR1, Finland研究, 図6)。その他, Xq24-28 (MGR2), 6p21.1-p12.2 (MGR3), 14q21.2-q22.3 (MGR4), 19p13 (MGR5), 1q31 (MGR6)などが報告されている。

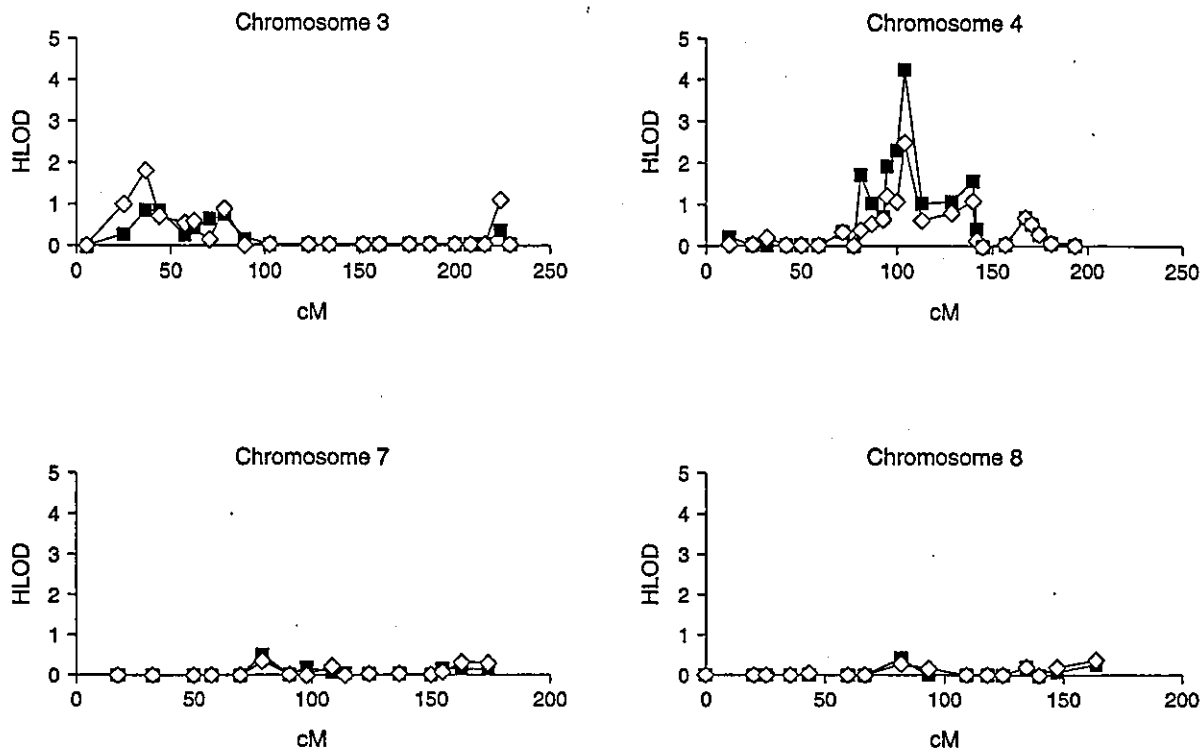


図6 フィンランドの片頭痛患者における genomewide screen(文献⁴⁹⁾より抜粋)
 フィンランドの片頭痛家系を350のマイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノムのスクリーニングでは4q24に連鎖した。23個の染色体の結果のうち、第3, 4, 7, 8染色体のデータを示した。4番染色体で高いLodスコアが得られたことがわかる。詳細は文献⁴⁹⁾のFig.1を参照。

おわりに

FHM, CADASILの原因遺伝子の同定にみられるように、特殊な片頭痛を伴う遺伝性疾患を対象とした遺伝子研究が成功をおさめている。片頭痛以外になんらかの特徴的な症候を伴う遺伝性(家族性)の疾患家系を注意深い臨床的観察から症候群として分離し、遺伝子検索が進められており、今後も次々と新しい遺伝子変異が同定されていくものと思われる。また、特殊な片頭痛性疾患研究の知見から、通常の片頭痛に関連する遺伝子の検索も行われている。

一方、片頭痛の病態に関する生化学的知見から、関連しそうな候補遺伝子について一塩基多型(SNP)やマイクロサテライトマーカーを用いた相関解析が進められている。相関解析の問題点としては、多数の多型について検索を行うと偽陽性(α エラー)が起りやすいため、十分に大きなサンプルサイズの検討や、異なる母集団からのサンプルについて検討し確認していく必要がある。また、ゲノムスキャンなど網羅的な探索法による成果も報告されてきており今後の進展が期待される。近い将来、片頭痛診療にも遺伝子検査が用い

られて、合理的な診断と効率的な治療薬剤の選択が可能となるものと思われる。

文献

- 1) Buchwalder A, Welch SK, Peroutka SJ: Exclusion of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor genes as candidate genes for migraine. *Headache* 36: 254-258, 1996
- 2) Burnet PW, Harrison PJ, Goodwin GM, Battersby S, Ogilvie AD, Olesen J, Russell MB: Allelic variation in the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and migraine. *Neuroreport* 8: 2651-2653, 1997
- 3) Cortelli P, Zacchini A, Barboni P, Malpassi P, Carelli V, Montagna P: Lack of association between mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) point mutation and cluster headache [letter; comment]. *Lancet* 345: 1120-1121, 1995
- 4) Davous P: CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 5: 219-233, 1998
- 5) 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⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33: 192-196, 2003
- 6) Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaud E, Bousser MG, Tournier-

- Lasserre E : The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 345 : 17-24, 2001
- 7) Estevez M, Gardner KL : Update on the genetics of migraine. *Hum Genet* 114 : 225-235, 2003
 - 8) Frants RR : The use of isolates in migraine genetic research. *Cephalalgia* 19 (Suppl 24) : 19-21, 1999
 - 9) Gardner K, Barmada MM, Ptacek LJ, Hoffman EP : A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1 q31. *Neurology* 49 : 1231-1238, 1997
 - 10) Griffiths LR, Nyholt DR, Curtain RP, Goadsby PJ, Brimage PJ : Migraine association and linkage studies of an endothelial nitric oxide synthase (*NOS3*) gene polymorphism. *Neurology* 49 : 614-617, 1997
 - 11) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7) : 1-96, 1988
 - 12) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders ; 2 nd Edition. *Cephalalgia* 24 (suppl 1) : 1-160, 2004
 - 13) Iizuka T, Sakai F, Endo M, Suzuki N : Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome. *Neurology* 61 : 577-578, 2003
 - 14) Jen J, Cohen AH, Yue Q, Stout JT, Vinters HV, Nelson S, Baloh RW : Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology* 49 : 1322-1330, 1997
 - 15) Joutel A, Bousser MG, Bioussé V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, Maciazek J, Meyer B, Bach MA, Weissenbach J, et al : A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 5 : 40-45, 1993
 - 16) 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 EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier LE : Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 383 : 707-710, 1996
 - 17) Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G : Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res* 111 : 84-90, 2003
 - 18) 古和久典, 安井建一, 楠見公義, 竹島多賀夫, 足立芳樹, 中島健二 : 片頭痛患者におけるアンギオテンシン変換酵素遺伝子多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 27 : 10-12, 2000
 - 19) 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* 96 : 762-764, 2000
 - 20) 楠見公義, 足立芳樹, 古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二 : 慢性頭痛患者におけるセロトニン 2C 受容体および D2 受容体遺伝子多型性の検討. *日本頭痛学会誌* 26 : 42-44, 1999
 - 21) 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* 109 : 407-409, 2004
 - 22) Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG, Brimage PJ, Griffiths LR : No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (*iNOS*) gene in susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet* 105 : 110-113, 2001
 - 23) Lea RA, Ovcarić M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR : The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMC Med* 2 : 3, 2004
 - 24) Majamaa K, Finnilä S, Turkka J, Hassinen IE : Mitochondrial DNA haplogroup U as a risk factor for occipital stroke in migraine. *Lancet* 352 : 455-456, 1998
 - 25) Majamaa K, Turkka J, Kärrpää M, Winqvist S, Hassinen IE : The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 49 : 1331-1334, 1997
 - 26) Mochi M, Sangiorgi S, Cortelli P, Carelli V, Scapoli C, Crisci M, Monari L, Pierangeli G, Montagna P : Testing models for genetic determination in migraine [see comments]. *Cephalalgia* 13 : 389-394, 1993
 - 27) Montagna P : Magnetic resonance spectroscopy in migraine. *Cephalalgia* 15 : 323-327, 1995
 - 28) Montagna P : Molecular genetics of migraine headaches : a review. *Cephalalgia* 20 : 3-14, 2000
 - 29) Moskowitz MA, Macfarlane R : Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 5 : 159-177, 1993
 - 30) Nyholt DR, Curtain RP, Gaffney PT, Brimage P, Goadsby PJ, Griffiths LR : Migraine association and linkage analyses of the human 5-hydroxytryptamine (5HT_{2A}) receptor gene. *Cephalalgia* 16 : 463-467, 1996
 - 31) Odawara M, Tamaoka A, Mizusawa H, Yamashita K : A case of cluster headache associated with mitochondrial DNA deletions. *Muscle Nerve* 20 : 394-395, 1997
 - 32) Ogilvie AD, Russell MB, Dhall P, Battersby S, Ulrich V, Smith CA, Goodwin GM, Harmor AJ, Olesen J : Altered allelic distributions of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 18 : 23-26, 1998
 - 33) Ojaimi J, Katsabanis S, Bower S, Quigley A, Byrne E : Mitochondrial DNA in stroke and migraine with aura. *Cerebrovasc Dis* 8 : 102-106, 1998
 - 34) Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, Joosse M, Caffo NA, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Haan J, Van den Maagdenberg AM, Jen J, Baloh RW, Barilla-LaBarca ML, Saccone NL, Atkinson JP, Ferrari MD, Freimer NB, Frants RR : Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3 p21. 1-p21. 3. *Am J Hum Genet*

- 69: 447-453, 2001
- 35) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mohrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 87: 543-552, 1996
- 36) Ophoff RA, Van den Maagdenberg AM, Roon KI, Ferrari MD, Frants RR: The impact of pharmacogenetics for migraine. *Eur J Pharmacol* 413: 1-10, 2001
- 37) Paterna S, di Pasquale P, D'Angelo A, Seidita G, Tuttolomondo A, Cardinale A, Maniscalchi T, Follone G, Giubilo A, Tarantello M, Licata G: Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 43: 133-136, 2000
- 38) Peroutka SJ: Dopamine and migraine. *Neurology* 49: 650-656, 1997
- 39) Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K: Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 49: 201-206, 1997
- 40) Russell MB, Iselius L, Olesen J: Migraine without aura and migraine with aura are inherited disorders. *Cephalalgia* 16: 305-309, 1996
- 41) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997
- 42) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 50: 466-470, 1998
- 43) Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, Mishima K, Ise K, Adachi Y, Takahashi K: Point mutation in platelet mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) in patient with cluster headache. *Lancet* 344: 625, 1994
- 44) Sicuteri F, Testi A, Anselmi B: Biochemical investigations in headache: increase in the hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy* 19: 55-58, 1961
- 45) Takeshima T, Fukuhara Y, Adachi Y, Ishizaki K, Kusumi M, Kowa H, Iigaya M, Sakai F, Nakashima K: Leukocyte mitochondrial DNA A-to-G polymorphism at 11084 is not a risk factor for Japanese migraineurs. *Cephalalgia* 21: 987-989, 2001
- 46) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44: 8-19, 2004
- 47) Tzourio C, El Amrani M, Poirier O, Nicaud V, Bousser MG, Alperovitch A: Association between migraine and endothelin type A receptor (ETA-231 A/G) gene polymorphism. *Neurology* 56: 1273-1277, 2001
- 48) Uchino M, Hirano T, Uyama E, Hashimoto Y: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-Like Disorders in Japan. *Ann NY Acad Sci* 977: 273-278, 2002
- 49) Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, Hartiala J, Oswell G, Leal SM, Papp JC, Hamalainen E, Broas P, Joslyn G, Hovatta L, Hiekkalinna T, Kaprio J, Ott J, Cantor RM, Zwart JA, Ilmavirta M, Havanka H, Farkkila M, Peltonen L, Palotie A: A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 70: 652-662, 2002
- 50) White NJ, Hosford DA, Humphrey PP, Boyd PR, Griffiths LR, Peroutka SJ, Roses AD, Purvis JJ, McCarthy LC: Single nucleotide polymorphism (SNP) alleles in the insulin receptor (insr) gene are associated with migraine. *Cephalalgia* 21 [4], 280. 2001 (Abstr).

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

<神経心理学コレクション>

Homo faber 道具を使うサル

入来篇史

●A5 頁236 2004年
 定価3,150円(本体3,000円+税5%)
 ISBN4-260-11893-5

二足歩行や火の使用とともに、道具の使用はヒトと動物を分つ指標であった。本書は道具使用をニホンザルで研究してきた気鋭の生理学者が書下ろした世界で最初の「ホモ・ファベル(工作人)」論。内容は生物進化から分子遺伝学と多岐にわたり、ダイナミックな道具論を展開するとともに、著者の絶えざる思考実験の軌跡とサイエンティストの遊び心が感じられる。

寒冷曝露にて頭痛を繰り返した、強皮症に伴う脳血管炎

獨協医科大学神経内科

辰元宗人, 石原哲也, 結城伸泰, 平田幸一

はじめに

強皮症における、線維化の病変は、皮膚、消化管、肺などと比べて脳実質には少ない。その理由は、脳実質には強皮症の原因となるコラーゲンが他の部分に比べて少ないためとされる¹⁾。最近の報告では、強皮症において中枢神経症状が合併するのは6%であった²⁾³⁾。今回、われわれは、寒冷曝露により頭痛を繰り返した強皮症の脳血管炎を経験したので報告する。

症例

患者: 63歳, 女性。

主訴: 頭痛。

現病歴: 1995年6月から手指の腫脹が出現した。当院内科にて、手指の硬化、浮腫、顔面紅斑、抗セントロメア抗体陽性を指摘された。皮膚生検で浮腫性膨化の所見を認め、限局性強皮症と診断された。治療として経口 prednisolone 2.5mg/日を内服し、レイノー症状や皮膚硬化は最近みられていなかった。2002年12月19日の寒い夜に屋外を1時間程度歩いていたところ、頭全体がガンガンと痛くなったため、車に戻って暖かくしたところ、10分で症状は消失した。その後、寒冷にて同様の症状が繰り返し出現した。23日夜、入浴中に突然頭痛が出現した。消炎鎮痛剤を内服したが症状が改善しないため、同日入院となった。

入院時身体所見: 体温 36.3°C, 血圧 162/92 mmHg。上眼瞼に色素沈着をみとめるが、その他の部位に

皮膚硬化はなかった。神経学的所見では、意識清明、脳神経系に異常はなかった。四肢の運動機能障害はなく、筋緊張は正常、深部腱反射も正常で病的反射はみとめなかった。髄膜刺激徴候は陰性で、頸部の血管雑音は聴取されなかった。

入院時検査所見: 血算、一般生化学、検尿に異常はなかった。抗核抗体が1240倍で抗セントロメア抗体が陽性だったが、赤沈値正常、CRP陰性、補体価正常でP-ANCA、C-ANCAも陰性であった。

画像所見: 頭部CTにて左側頭・後頭葉皮質下白質に高吸収域の混在する低吸収域をみとめた。頭部MRI上T2強調画像およびFLAIR画像にて同部位にまだら状の高信号域を呈し、拡散強調画像においても同部位の辺縁に高信号がみられた(図1)。脳血管撮影では左後頭葉の病巣部位の近くには異常はなかったが、左後頭頂動脈などに分節性の血管狭窄像を多数認めた(図2)。発症3日目と10ヵ月後の頭部MRAを比較すると発症3日目は、動脈の狭小化が多数認められていたが、10ヵ月後には明らかな狭小化の改善がみられた(図3)。

入院後経過: 頭部MRIにて皮質下白質に異常信号、脳血管撮影にて比較的細い動脈に限局した異常所見をみとめたことから強皮症に伴う脳血管炎と診断した。治療は経口 prednisolone 2.5mg/日に加え、beraprost sodium 120 µg/日とcyclosporin A 150mg/日を開始した。入院前にみられた頭痛は、入院当日には消失し、その後もみられなかった。後遺症もなく退院し、その後外来

にて16ヶ月の間再発はみられていない。

考察

強皮症ではほかの臓器と比べ、脳実質にコラーゲンが少ないため、中枢神経症状が稀とされている¹⁾。われわれは、脳血管撮影にて脳血管炎と診断したが、これまでに強皮症で脳血管撮影が施行されている報告は5例のみで⁴⁾⁻⁶⁾、そのうちの4例が頭痛を伴っていた。本例と同じように寒冷曝露による発症の症例はなかった。本例を含めた全例が女性であり、40-60台での発症だった。脳血管撮影の所見は、分節性の動脈の狭小化が4例でみられた。治療は、様々でありステロイドや免疫抑制剤が用いられていた。本例を含めた6例とも臨床所見、検査の結果より、類似の病態が推測された。

膠原病におけるレイノー症状の成因は疾患により、共通でない。強皮症におけるレイノー症状は、コラーゲン集積による動脈内腔狭窄を基盤とし、活性化血小板由来のトロンボキサンA₂、セロトニン、障害内皮由来のエンドセリン-Iが関与して血管収縮による乏血が起きると考えられている。混合性結合組織病の女性が、寒冷曝露にて手指のレイノー症状と非回転性めまいとともに、脳血流SPECTで脳血流低下をみとめた報告がある⁹⁾。これは、脳血管へのレイノー症状と考えられ、本症例においても、寒冷曝露により同様の病態が脳血管に生じたため、血管が収縮し、乏血状態となり頭痛が起きたと推察した。

強皮症の治療は、病態により血管系と線維症に分けられる。本症例では、血管系についてはberaprost sodiumを用いた。線維症に対しては強皮症の脳血管炎に使用された報告のあるcyclosporin Aを開始し⁶⁾、再発はみられていない。

強皮症では、レイノー症状の予防のため、寒冷曝露に注意するように指導するが、今回の症例のように、脳血管においても同様の病態がおこることを念頭に置き、強皮症患者が頭痛を訴えた際、その診断においても、注意を喚起する必要がある。

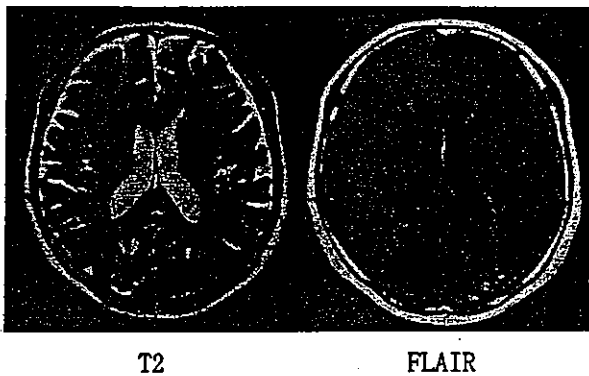


図1: 頭部MRI

T2強調画像, FLAIR画像とも左側頭・後頭葉皮質下白質まだら状の高信号域をみとめた。

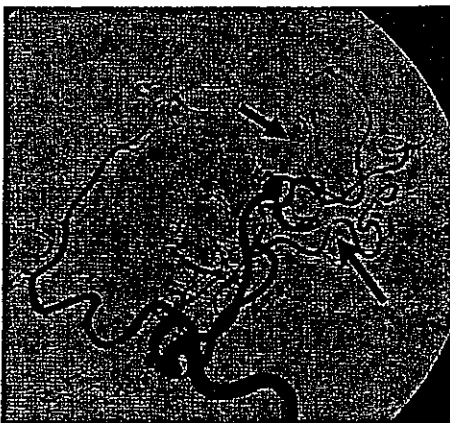


図2: 脳血管撮影 (左内頸動脈)

左の後頭頂動脈において分節性の動脈の狭小化がみられた。



発症3日目

発症10ヵ月後

図3: 頭部MRA

発症3日目は、動脈の狭小化が多数みとめられていたが、10ヵ月後には狭小化の改善がみられた。

文献

- 1) Angelo WA, Fries JF, Masi AT et al: Pathologic observation in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 46: 428-440, 1969
- 2) Huller LA, Steiner I, Abramsky O: Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 49: 1292-1295, 1992.
- 3) Hietaharju A, Jaaskelainen S, Hietarinta M, et al: Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand* 87: 382-387, 1993.
- 4) Estey E, Lieberman A, Pinto R et al: Cerebral arteritis in scleroderma. *Stroke* 10: 595-597, 1979.
- 5) Pathak R, Gabor AJ: Scleroderma and central nervous system vasculitis. *Stroke* 22: 410-413, 1991.
- 6) Ishida K, Kamata T, Tsukagoshi H: Progressive systemic sclerosis with CNS vasculitis and cyclosporin A therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 720-723, 1993.
- 7) Blanche P, Sicard D, Lamy C et al: Cerebral Arteriopathy in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 14(6): 700-1, 1996.
- 8) 湯川宏胤, 久保慶高, 太田原康成ら: 全身性進行性硬化症に合併した左後頭葉出血の1例 脳血管撮影, 病理学的検討. *脳神経外科* 28: 1003-1007, 2000.
- 9) 吉原修, 福岡尚文, 真砂玲治: 寒冷負荷脳血流 SPECT にて著明な脳血流低下を認めた混合性結合組織病の1例. *日本臨床免疫学会会誌* 22: 158-163, 1999.

第31回日本頭痛学会総会シンポジウム
“トリプタン系薬物の比較とその分析”
S-3. メタアナリシス

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門

中島健二、竹島多賀夫、古和久典

はじめに

本邦においてもいくつかのトリプタンが使用可能となり、それらの使い分けが重要になってきている。個々の患者により最も適切なトリプタンが異なったり、一つのトリプタンを使ってみて無効であれば、他のトリプタンを使用することも必要である。片頭痛患者に、まずどのトリプタンを使用するかなど、その使用法についても検討されなければならない。本邦ではトリプタンの使用経験はまだ数年しかないが、欧米ではすでに10数年以上の経験があり、トリプタンのメタアナリシスも検討されてきている。

メタアナリシスにおける注意点

メタアナリシスは、原データからではなく複数の研究結果から要約統計量を引き出すもので、その結果は Evidence-based Medicine (EBM) におけるエビデンスレベルが最も高いレベルに位置付けされる。メタアナリシスの実施やその結果の解釈においては、いくつかの注意すべき点もある。一般に、公表される論文は統計学的に有意な結果であることが多い。このため、有意差を示した論文がメタアナリシスの解析対象となりやすい。そこで、未発表のままになっているデータなどもできるだけ広く収集する必要がある。広く公表されない傾向のある学位論文・会議資料・草稿なども、できる限り検索するのが良い。他方、メタアナリシスでは質の低い論文を過大評価したり、互いに独立でない研究をまとめてしまう、といった危険性も指摘されている。調査対象の領域や選定基準を、前もって決めておいたガイドラインに沿って、系統的に検索する必要があるとされている。

トリプタンのメタアナリシス

トリプタンのメタアナリシスに関する報告は、いくつかのものがある。片頭痛の急性期治療薬であるトリプタンの有効性は、頭痛抑制の強さ、効果発現の早さ、再発の頻度、などいくつかの解析要素がある。トリプタンの効果判定においては、例えば頭痛改善と頭痛消失など、指標にする項目の選択も重要で、各試験により解析対象項目が若干異なったりする。また、プラセボ効果も含めた効果判定についても配慮する必要がある。

Tfelt-Hansen¹⁾は、6mg のスマトリプタン (Suma) 皮下注射、100mg の Suma 経口、20mg の Suma 経鼻を比較した 30 のランダム化プラセボ対照比較試験について、6mg の Suma 皮下注射は、100mg の経口 Suma より有意に有効性が高いが、副作用がより多いことを示した。また、Suma 皮下注射は効果発現が最も早く、経鼻 Suma は経口 Suma と同等の有効性を示すが効果発現がより早いことを報告した。

Goadsby²⁾は、50mg と 100mg の Suma、2.5mg のナラトリプタン (Nara)、2.5mg と 5mg のゾルミトリプタン (Zolmi) を比較し、有効性は Suma と Zolmi はほぼ同等であり、作用発現が遅いが頭痛再発頻度が少ない Nara は副作用が少ないことを報告した。

Ferrari ら³⁾は、七つのランダム化プラセボ対照二重盲検 phase III 臨床試験を検討し、5mg と 10mg のリザトリプタン (Riza) とプラセボを比較して、Riza 10mg の有用性を報告した。

Adelman ら⁴⁾は、五つのランダム化プラセボ対照二重盲検臨床試験を検討し、10mg の Riza、100mg・50mg・25mg の Suma、2.5mg の Nara、2.5mg の Zolmi を比較して、10mg の Riza の有用性を示した。

Tfelt-Hansen ら⁵⁾は、EBM に基づく、片頭痛治療におけるトリプタンの位置づけを明らかにする目的で、二種類のトリプタンによる 15 の比較試験、いくつかのトリプタンの比較試験である 11 試験を含んだ 83 のランダム化二重盲検臨床試験を解析した。各検討毎にプラセボに対する反応程度が異なり、薬剤の反応程度が異なることから、試験薬剤とプラセボとの反応の差を算出した Therapeutic gain を求めて比較検討した。多数の臨床試験のメタアナリシスである本解析の結果、投与 2 時間後の頭痛消失は 80mg のエレクトリプタン (Ele) が 100mg の Suma より優れ、2.5mg の Nara や 2.5mg のフロバトリプタン (Frova) は 100mg の Suma に劣るが、他のトリプタンは 50mg から 100mg の Suma とほぼ同等であった。2 時間以内の頭痛消失は、10mg の Riza は 50mg あるいは 100mg の Suma や 2.5mg の Zolmi より高く、これは頭痛消失発現の速さを意味すると述べている。また、頭痛の再発は 2.5mg の Nara が 100mg の Suma より低いことを報告した。さらに結論として、第二世代トリプタンとトリプタン以外の薬剤とのさらに多くの比較試験を行い、片頭痛治療におけるトリプタンの

位置づけをより明確にしていかなければならないことを指摘した。

さらに、2001年にFerrariら⁶⁾は、二重盲検ランダム化比較臨床試験について、既発表論文を収集するとともに、製薬メーカーの協力も得て既発表・未発表の臨床試験の生データを検討した。この2001年のFerrariらの報告は、代表的なトリプタンのメタアナリシスとして広く知られている。彼らは、トリプタンの治験は比較的均一な試験デザインで実施されており、メタアナリシスに適していることを指摘した。彼らは、収集した76臨床試験のうち、薬剤投与量・対象集団などに問題のある23臨床試験を除き、未発表の12臨床試験を含む53臨床試験に関して、服用2時間後の反応や頭痛消失、24時間以内の頭痛再発、耐用性や安全性についてなどについて解析した。さらに、そのメタアナリシス解析に関する方法と結果についての詳細を、2002年に記載している⁷⁾。また、片頭痛患者のトリプタンに関する特徴や好みは様々であり、トリプタンに対する個々の患者の反応は予想できないことを指摘した。また、仮に一つのトリプタンが無効であれば他のトリプタンを使用すべきであることを推奨した。各々のトリプタンを比較して、以下のような点を指摘した。100mgと50mgのSumaは有用で耐用性も高く、すでに長期に渡って使用されてきている。2.5mgと5mgのZolmiも多くの片頭痛患者に使用される。2.5mgのNaraは再発率が低くて耐用性が高く、特に軽度から中等度の片頭痛に有用である。10mgのRizaは安定した有用性を示し、作用発現も早い。80mgのEleは有用性が高く、再発率も低い。12.5mgのアルモトリプタン(Almo)も耐用性が高く有用性が高い。以上より彼らは、すべてのトリプタンは有用であると、特に、10mgのRiza、80mgのEle、12.5mgのAlmoの有用性を指摘した(表)。さらにFerrariらは、“Tripstar” modelを示して12.5mgのAlmoの有用性を報告した⁸⁾。

表. 経口トリプタンの有効性と耐用性
—100mg Sumatriptanとの比較—(文献⁶⁾より引用)

		Initial 2 h relief	Sustained pain-free	Consistency	Tolerability
Suma	25mg	—	=/—	—	+
	50mg	=	=	=/—	=
Zolmi	2.5mg	=	=	=	=
	5mg	=	=	=	=
Nara	2.5mg	—	—	—	++
Riza	5mg	=	=	=	=
	10mg	+	+	++	=
Ele	20mg	—	—	—	=
	40mg	=/+	=/+	=	=
	80mg	+(+)	+	—	—
Almo	12.5mg	=	+	+	++

この2001年のFerrariらによるトリプタンのメタアナリシス⁶⁾に対して、いくつかの批判もある。Palmerら⁹⁾は、メタアナリシスはプラセボの値も様々であるので、そのことを考慮した proportional effects (response-rate ratios など)で比較すべきであるが、Ferrariらが、どのように優劣の結論を出したかが不明確であることを指摘した。Dowsonら¹⁰⁾は、Ele 80mgは adverse eventsが多く、これは治療中断の大きな理由となり、本メタアナリシスの結論は全トリプタンが有効であるということで、各々のトリプタンにおける差は少ない、ということであるとすべきである、と指摘した。さらにTfelt-Hansen¹¹⁾は、生データをメーカーから集めて解析したといっても、通常各検討の結果を集めており、そういった記載は誤解を生じる。また、FerrariらはAlmo 12.5mgを推奨しているが、メタアナリシスのみならず、比較試験での成績とが一致した薬剤を推奨すべきである。すでに、Almo 12.5mgとSuma 100mgとの直接比較試験では両者に有意差がなく、Almo 12.5mgとSuma 50mgを比較した大臨床試験¹²⁾では、SumaがAlmoより優れていることも報告されていることを指摘した。

これらを踏まえてTfelt-Hansenは2003年の第11回国際頭痛学会において講演し、片頭痛急性期治療に関する質の高い臨床試験は多くなく、有効性の比較のためにはランダム化された大規模直接比較臨床試験が重要で、メタアナリシス解析結果は、大規模直接比較試験結果により確認する必要があることを指摘した¹³⁾。

おわりに

トリプタンは有効であるが、各トリプタンの反応性は各個人で異なり、各トリプタンは若干の臨床的な差を有す。今後さらなる大規模直接比較試験を実施が求められ、メタアナリシスの結果と大規模直接比較試験の結果とを総合的に検討する必要があると考えられる。

文献

1. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 18: 532-538, 1998.
2. Goadsby PJ. A triptan too far? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 143-147, 1998.
3. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 21: 129-136, 2001.
4. Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, Diener HC, McCarroll KA, Vandormael K, Lines CR. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology* 57: 1377-1383, 2001.
5. Tfelt-Hansen P, Vries PD, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 60: 1259-1287, 2000.

6. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 358: 1668-1675, 2001.
7. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 22: 633-658, 2002.
8. Ferrari MD. Tripstar: A comprehensive patient-based approach to compare triptans. *Headache* 42 (Suppl 1) S18-S25, 2002.
9. Palmer JBD, Salonen R. Triptan medications to treat acute migraine. *Lancet* 359; 1151, 2002.
10. Dowson A, Kilminster S. Triptan medications to treat acute migraine. *Lancet* 359; 1151-1152, 2002.
11. Tfelt-Hansen P. Triptan medications to treat acute migraine. *Lancet* 359; 1152, 2002.
12. Spierings EI Gomez-Mancilla B, Grosz DE. Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomized, parallel-group, optimum-dose comparison. *Arch Neurol* 58: 944-950, 2001.
13. Tfelt-Hansen P. Lessons learned from triptan trials and their meta-analyses. *Cephalalgia* 23: 569, 2003.