

200730042A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 坂井 文彦

平成20（2008）年 3月

目次

| | |
|---|----|
| I. 班員名簿 | 5 |
| II. 総括研究報告 | 9 |
| 片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究 坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学教授 | |
| III. 分担研究報告 | |
| 1. NIRS を用いた片頭痛の発生機序のメカニズムの解明 | 19 |
| 平田 幸一 獨協医科大学神経内科学教授 | |
| 2. 前額部アロディニア形成及び片頭痛の増悪と三叉神経あるいは後頭神経領域の 潜在的帯状疱疹ウイルスとの関連性の検討 | 23 |
| 清水 俊彦 東京女子医科大学脳神経外科頭痛外来 | |
| 3. マウス頭蓋内静脈の頭痛への役割 | 26 |
| 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科教授 | |
| 4. 多発性硬化症患者 (MS) における頭痛の解析 | 30 |
| 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科教授 | |
| 5. Orexin の片頭痛の病態に対する関与 | 33 |
| 濱田 潤一 北里大学医学部神経内科学准教授 | |
| 6. 片頭痛の共存症調査 | 34 |
| 中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科教授 | |
| 7. MR 磁化率強調画像を用いた薬剤の血管反応性定量評価法の確立 | 41 |
| 福山 秀直 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター長 | |
| 8. 多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究 | 43 |
| 辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科教授 | |

| | |
|---|----|
| 9. QOLにもとづく片頭痛重症度の定量的評価法の開発に関する研究 | 45 |
| 寺山 靖夫 岩手医科大学神経内科教授 | |
| 10. 富士登山における高所性頭痛のリスクファクターの検討 | 48 |
| 岩田 誠 東京女子医科大学神経内科教授 | |
| 11. 病状を自己記録するための携帯電話アプリの開発・実用化およびデータ集計の自動化 .. | 51 |
| 竹内 昭博 北里大学医療衛生学部医療情報学教授 | |
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 71 |
| V. 別 刷 | 81 |

班員名簿

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学事業

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班員名簿

| No. | | 研究者氏名 | 所属機関 | 所属 |
|-----|-------|--------|---------------------------|-------|
| 1 | 主任研究者 | 坂井 文彦 | 北里大学医学部 | 神経内科学 |
| 2 | 分担研究者 | 岩田 誠 | 東京女子医科大学 | 神経内科学 |
| 3 | 分担研究者 | 平田 幸一 | 獨協医科大学 | 神経内科学 |
| 4 | 分担研究者 | 鈴木 則宏 | 慶應義塾大学医学部 | 神経内科学 |
| 5 | 分担研究者 | 辻 省次 | 東京大学大学院医学系研究科 | 神経内科学 |
| 6 | 分担研究者 | 吉良 潤一 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 7 | 分担研究者 | 中島 健二 | 鳥取大学医学部付属脳幹性疾患研究施設 | 神経内科学 |
| 8 | 分担研究者 | 福山 秀直 | 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター | |
| 9 | 分担研究者 | 寺山 靖夫 | 岩手医科大学 | 神経内科学 |
| 10 | 分担研究者 | 福内 靖男 | 足利赤十字病院 | |
| 11 | 分担研究者 | 五十嵐 久佳 | 神奈川歯科大学附属横浜研修センター・横浜クリニック | 神経内科学 |
| 12 | 分担研究者 | 濱田 潤一 | 北里大学医学部 | 神経内科学 |
| 13 | 研究協力者 | 立岡 良久 | 立岡神経内科 | |
| 14 | 研究協力者 | 清水 俊彦 | 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 | 頭痛外来 |
| 15 | 研究協力者 | 橋本 しをり | 東京女子医科大学 | 神経内科学 |
| 16 | 研究協力者 | 堀場 恵 | 東京女子医科大学 | 神経内科学 |
| 17 | 研究協力者 | 渡邊 由佳 | 獨協医科大学 | 神経内科学 |
| 18 | 研究協力者 | 高嶋 良太郎 | 獨協医科大学 | 神経内科学 |
| 19 | 研究協力者 | 田中 秀明 | 獨協医科大学 | 神経内科学 |
| 20 | 研究協力者 | 清水利彦 | 慶應義塾大学医学部 | 神経内科学 |
| 21 | 研究協力者 | 柴田 護 | 国立病院機構東京医療センター 神経内科 | 神経内科 |
| 22 | 研究協力者 | 永田 永一郎 | 東海大学医学部 | 神経内科学 |

| No. | | 研究者氏名 | 所属機関 | 所属 |
|-----|-------|--------|--------------------------|-------|
| 23 | 研究協力者 | 後藤京子 | 慶應義塾大学医学部 | 神経内科学 |
| 24 | 研究協力者 | 百瀬 義雄 | 東京大学大学院医学系研究科 | 神経内科学 |
| 25 | 研究協力者 | 高橋 祐二 | 東京大学大学院医学系研究科 | 神経内科学 |
| 26 | 研究協力者 | 後藤 順 | 東京大学大学院医学系研究科 | 神経内科学 |
| 27 | 研究協力者 | 土井 光 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 28 | 研究協力者 | 大八木 保政 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 29 | 研究協力者 | 小副川 学 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 30 | 研究協力者 | 松岡 健 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 31 | 研究協力者 | 松下 拓也 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 32 | 研究協力者 | 越智 博文 | 九州大学大学院医学研究院 | 神経内科学 |
| 33 | 研究協力者 | 竹島 多賀夫 | 鳥取大学医学部付属脳幹性疾患研究施設 | 神経内科学 |
| 34 | 研究協力者 | 肥田 典子 | 鳥取大学医学部付属脳幹性疾患研究施設 | 神経内科学 |
| 35 | 研究協力者 | 今村 恵子 | 鳥取大学医学部付属脳幹性疾患研究施設 | 神経内科学 |
| 36 | 研究協力者 | 佐久間 研司 | 鳥取大学医学部付属脳幹性疾患研究施設 | 神経内科学 |
| 37 | 研究協力者 | 浦山 慎一 | 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター | |
| 38 | 研究協力者 | 麻生 謙二 | 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター | |
| 39 | 研究協力者 | 工藤 雅子 | 岩手医科大学 | 神経内科学 |
| 40 | 研究協力者 | 竹内 昭博 | 北里大学医療衛生学部 | 医療情報学 |
| 41 | 研究協力者 | 飯ヶ谷 美峰 | 北里研究所病院 | |
| 42 | 研究協力者 | 小川 果林 | 北里大学医学部 | 神経内科学 |
| 43 | 研究協力者 | 米倉 純子 | 北里大学医学部 | 神経内科学 |
| 44 | 研究協力者 | 神吉 理枝 | 北里大学医学部 | 神経内科学 |

総括研究報告書

片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究

主任研究者 坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学教授

研究要旨

本研究の目的は、片頭痛の病態の解明を行い、その結果により発作治療薬及び発作予防薬を探索し、さらに開発することである。前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛について、発症のメカニズムを分子病態学的に解明し治療基盤を構築する。前兆を生ずると考えられる CSD のメカニズム、頭痛を生ずる頭蓋血管の拡張と炎症反応の病態、頭痛を増幅・遷延させる因子を明らかにする。これらの病態にはこれまでも仮設が少しづつ立証されているが、治療薬として画期的なものは得られていない。研究方法としては、分子遺伝学的研究、片頭痛の家族性因子の疫学調査、臨床的な病態と治療法の研究、動物実験モデルによる病態と治療薬の研究、治療の評価法の開発、などである。

第2年度の研究成果としては、片頭痛発症の generator に関する研究、頭痛の原因となる神経原性炎症発症の研究を中心とした病態の研究が挙げられる。オレキシン、TRPV₁ 物質が研究され、片頭痛との関係が明らかとなったため、片頭痛実験モデルでの治療効果の検討が始まった。多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究は、6施設の倫理委員会で承認され、データバンク方式で検体収集が開始され200例近い患者サンプルが収集された。予防薬開発のために、片頭痛の誘因に関する研究、病態に関する研究が行われた。

本研究は3年計画で実施するが初年度及び第2年度には計画された研究が順調に進められた。その成果は最終年度にひきつがれるのに十分なものと考えられる。

分担研究者

福内 靖男 足利赤十字病院院長
岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター
神経内科学センター長
中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患
研究施設脳神経内科教授
平田 幸一 獨協医科大学神経内科学教授
辻 省二 東京大学大学院医学研究科神経内
科学教授
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内
科学教授
福山 秀直 京都大学医学研究科附属高次機能
総合研究センター教授
寺山 靖夫 岩手医科大学神経内科学教授
鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科学
教授
濱田 潤一 北里大学医学部神経内科学准教授

A. 研究目的

本研究の目的は、片頭痛の発作治療薬及び発作予防薬を開発することである。病態に作用する治療薬の開発には病態の解明が不可欠であるが、近年、片頭痛の病態の解明には飛躍的な進歩が見られる。家族性片麻痺性片頭痛では三種類の遺伝子異常が確認され、いずれも脳細胞イオンチャンネルに関連し、片頭痛がチャンネルロパチーとして認識されるようになった。本研究では、より一般的な片頭痛、すなわち前兆のある片頭痛と、前兆のない片頭痛について発症のメカニズムを分子病態学的に解明し治療基盤を構築する。その上で、前兆を生ずると考えられる cortical spreading depression(CSD)のメカニズム、頭痛を生ずる頭蓋血管の拡張と炎症反応の病態、頭痛を増幅・遷延させる因子を明らかに

する。明らかとなった病態に対して最も有効と考えられる治療薬を探索し開発する。

これまでに片頭痛治療薬としては、5HT_{1B/1D} 作動薬が唯一の病態に対する治療薬であった。その効果は従来の治療薬に比して極めて優れているが、治療効果には限界があり、また予防効果はない。発作頓服薬であるための服薬のタイミングにより効果が異なり、また乱用により発作頻度を増加させることもある。片頭痛の最適な治療のためには素因、誘因から始まる片頭痛の一連の病態のより根幹に作用する治療薬の開発が必要である。副作用が少なく効果的な発作予防薬あるいは予防法が最も必要とされる。

平成17年10月に京都で第12回国際頭痛学会が開催され、片頭痛の病態、治療に関する国内・外における現時点での研究成果が集約された。そこでは片頭痛発作時の病態として前兆時のCSDの役割、頭痛時の三叉神経・血管系反応異常が実験的および画像解析から明らかにされた。これらの知見は、新しい発作治療薬の開発に直結するものと考えられる。予防薬開発のためには、片頭痛が何故、どのようにして起こるかについての研究が必要であるが、この点につき片麻痺性片頭痛のトリガーとして、細胞膜イオントランスポーター異常の詳細が分子遺伝学的研究から明らかにされた。細胞膜興奮性の異常が片頭痛前兆のCSDを引き起こす素因となること、またCSDに始まる片頭痛の一連の病態について仮説が提唱された。これらの病態がバルプロ酸、トピラメート、プロプラノロール、アミトリプチリンにより抑制されることも確認されている。日本からも片頭痛の実態や発作のメカニズムについて多くの研究報告がされた。家族性片麻痺性片頭痛の研究、片頭痛関連遺伝子、CSDの病態、三叉神経血管反応の動物モデル、血管周囲炎症の研究などが世界的なレベルにある。

本研究の特色は、本邦における片頭痛研究のトップレベルの研究者が共同で研究を行うことである。特に分担研究者の多くは、平成14年から3年間行った「こころの健康科学研究事業（慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究）」班の分担研究者である。ガイドラ

イン作成の期間中に国内のエビデンスを作成するための研究体制が構築されている。

本研究の独創的な点としては、オールジャパン体制（多施設共同研究）の前向きな研究を実施することである。また本研究については、国際頭痛学会をアカデミックな面で成功させた日本頭痛学会が全面的にバックアップしていることも片頭痛に関する脳科学を発展させる意味で重要である。

本研究により期待される成果は、①片頭痛の病因と病態が、分子遺伝学や脳科学の先端的アプローチにより解明され、②病態に対する治療薬、治療法が得られることである。本邦の疫学調査では、片頭痛の有病率は15歳以上の人口の8.4%と欧米並みに高い。約840万人の片頭痛患者がおり、高血圧症、糖尿病などと並びうる国民病とも考えられる。片頭痛発作による日常生活支障度は極めて高く、頭痛のために仕事、家事、育児、レジャーが犠牲にされることが少なくない。疫学調査の結果からは、片頭痛により患者の健康寿命は平均1.6年間短縮するとされている。片頭痛発作は20～40歳代の働き盛りに発症頻度が多く、片頭痛による仕事の能率低下が日本の経済に年間3000億円の損失をきたしていると推測される。本研究により期待される効果は脳科学の学術的な進歩に加え、片頭痛に悩む国民に適切な医療を提供することが可能となり、日本人の仕事、家事、育児、学習を向上させ、社会・経済活動を活性化する。

B. 研究計画

本研究に先がけて行われた「慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究班」が、片頭痛の疾患概念の確立のために行った際に構築された研究グループとして、本研究を展開するための手法、手続きなどの準備状況を提供する。さらに新しい研究手法が可能なグループが分担研究者として加わる。臨床的調査・研究は日本頭痛学会と共同で行う。

近年提唱されている片頭痛の疾患概念では、片麻痺性片頭痛でみられた細胞膜のチャンネルパッチの存在を想定し、視床下部のジェネレーターが発見、CSD、三叉神経・血管反応、アロディニアなどの発生メカニズムを想定

している。本研究では一般的な片頭痛患者を対象とするが、一般的な片頭痛は遺伝因子と環境因子がともに発症に関与する多遺伝子性疾患と考えられており、疾患関連遺伝子を新に同定することが発症機序の解明や治療法の開発を進めるうえで重要である。

研究方法としては、①分子遺伝学的研究、②片頭痛の家族性因子の疫学調査、③臨床的な病態と治療法の研究、④動物実験モデルによる病態と治療薬の研究、⑤治療の評価法の開発、などである。具体的には、①分子遺伝学的研究では片頭痛を多遺伝子脳疾患と捉え、罹患同胞対などを基盤とする連鎖解析アプローチと弧発片頭痛症例を集積した大規模関連研究を行う。本研究班の前身である「ガイドライン研究班」では、国内多施設共同によるコンソーシアムを構築し、ゲノムリソースの集積と同時に精度の高い臨床情報のデータベース構築を準備し、東京大学及び北里大学では倫理委員会に申請している。②片頭痛の家族性因子の疫学調査は、「ガイドライン研究班」の鳥取大グループが大山町の全住民調査を行ったが、本研究でも同グループを中心として多施設共同の調査を進める。③臨床的研究では、a)生体物質測定（炎症性サイトカイン・ケモカイン動態の解析）、b)血中ニューロトランスミッター関連分質の測定、c)脳画像解析（3テスラ高感度MRを使用し片頭痛発作期にSWIによる脳小血管の画像化・半定量化、FLAIR造影画像による血管性炎症の検出）、d)症候的研究（共存症comorbidity 研究による関連治療薬探索、片頭痛全生活史研究による誘因の発見、神経心理学的解析による大脳機能異常の検出）、e)頭痛体操による増幅筋、後頭部筋群緊張緩和法の開発などを行う。④動物実験モデルは、慶應義塾大学、北里大学グループにより開発されたものを改良し、CSD、三叉神経刺激、TRPV₁受容体阻害による脳血管の拡張と炎症の発現を中心に検討するが、片頭痛治療候補薬として5HT_{1D/1F}、CGRP、グルタメート、NOS、アデノシンA、ソマトスタチン等のレセプター関連薬、CSD抑制作用薬、イオンチャンネル関連薬などを検討する。⑤治療の評価法として、QOLに基づく片頭痛重症度の定量的測定尺度を開発する。コンジョ

イント分析法を応用し、重み付けを付加した定量的臨床指標の作成であり、片頭痛患者のQOLを評価するために必須である。

C. 研究結果と考察

I 研究全般

第2年度の研究成果としては（1）片頭痛の病態解明を行い治療法を探索する研究、（2）治療薬評価法の研究、（3）現在の治療薬の再評価の研究が挙げられる。病態に関する研究成果としては①片頭痛発症のgeneratorとしてのオレキシンの役割の研究、②頭痛のメカニズムとしての頭蓋内静脈の役割の研究、③脳血流測定による片頭痛発症メカニズムの研究などが新知見である。その他、片頭痛の共存症の研究、多発性硬化症における頭痛解析、MR磁化率強調画像を用いた薬剤の血管反応性定量評価法の研究が成果を挙げた。「多施設共同研究を基盤とする片頭痛の分子遺伝学的研究」は6施設の倫理委員会で承認され、データバンク方式で検体収集が開始された。本年度は200例近い患者サンプルが収集された。

治療評価法の研究の成果としては、①QOLにもとづく片頭痛重症度の定量的評価法の研究、②症状を自己記録するための携帯アプリの開発・実用化およびデータ集計の自動化の研究などが挙げられる。

現在の治療薬の再評価の研究成果としては、①前額部アロディニア形成及び片頭痛の憎悪と三叉神経あるいは高後頭神経領域の混在性帯状疱疹ウイルスとの関連性の研究において、抗ウイルス薬が頭痛の強度を軽減させることが発見された。

II 具体的成果

片頭痛発症のgeneratorの研究として、濱田らは視床下部限局性に存在するオレキシナに注目し、検討した。Orexin-Aは神経系を介して皮質拡張性抑制を抑制している事が明らかとなったこの事は頭痛の病態生理にOrexin-Aが関与する事を示唆している。また頭痛治療にOrexin様の作動物質が寄与する可能性が高いと考えられる。動物実験倫理委員会の承認の下、Sprague-Dawley ratを用いOrexin-Aを脳室内と内頸動脈へ各々投与

し、脳血流と皮質直流電位を測定する事で Orexin の皮質拡張性抑制の作用を検討した。Orexin-A を脳室内へ投与すると皮質拡張性抑制として認められる脳血流の変化を投与前の 87.5%に、大脳皮質の電位変化を投与前の 82.6%に有意に抑制させた。皮質拡張性抑制は頭痛の病態メカニズムに関与するとされる。Orexin-A を内頸動脈へ投与する事で脳血管を介する作用と脳室内へ投与する事で神経系を介する作用を検討した。その結果、神経系を介して皮質拡張性抑制の出現を抑制する事が明らかとなった。

鈴木らは Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) はカプサイシンに感受性を示す受容体で侵害受容神経での存在につき検討した。すでに鈴木らは脳硬膜の神経線維に TRPV1 受容体が存在することを明らかにしている。今回鈴木らは、脳硬膜の血管と連絡を持つとされる頭蓋内静脈(diploic vein)についてその経週齢変化および脳硬膜に存在する TRPV1 受容体との関係についてマウスを用い検討した。頭頂骨に占める頭蓋内静脈の領域は16週齢では5週齢と比較して有意に拡大していた。また、脳硬膜の TRPV1 陽性線維と頭頂骨上の頭蓋内 diploic vein が重なる部位も16週齢で拡大しており、diploic vein の発達及び血流動態変化が片頭痛の病態に関与する可能性が示唆された。

今年度は片頭痛に対する治療薬の効果判定に有効な動物実験モデル作成にあたり頭蓋骨内血管と脳硬膜侵害受容神経の関係に注目した。本研究においては、マウス頭頂骨における diploic vein の灌流域が5週齢(若齢期)から16週齢(成熟期)にかけて有意に拡大することを明らかにした。片頭痛発作は思春期に始まりその後徐々に発作回数が増加し、頭痛の程度が増強することが知られており、マウスにおける diploic vein の分布領域が類似の経時的変化を示したことは極めて興味深い。さらに片頭痛発作には頭蓋内の動静脈シャントの関与も示唆されている。これらの知見から diploic vein は頭蓋内における動静脈シャントとして働き、経時的にそのサイズが変化することで片頭痛の

病態に密接に関係している可能性が考えられる。

これらの知見より diploic vein は片頭痛の病態の鍵を握る組織の1つであり、本研究は片頭痛治療薬に対する効果判定に有効な動物実験モデル作成に極めて重要な知見を提供するものと考えられた。

平田らは NIRS を用いた片頭痛の発生機序のメカニズムの研究を行った。片頭痛の発生機序のメカニズムの解明には脳機能イメージングが重要な役割を果たしており、多くの研究が行われているが、いまだ統一した見解はない。Near Infrared Spectroscopy (NIRS) は頭皮から2-3cmの脳血流を測定する装置であり、硬膜血管の拡張により頭痛をひき起こすとされる片頭痛は NIRS のよい適応と考えられる。また、被験者の拘束も少なく、エピソードに発作をきたす片頭痛の検討には特に有用と考えられる。結果として片頭痛患者では左右差を認め、oxy Hb の時間的変動がみられた。一方、緊張型頭痛の患者では左右差はなく、oxy Hb の時間的変動もみられなかった。片頭痛患者において、oxy Hb の多い側が、患者が自覚する頭痛のある側に全例一致した。以上の結果は NIRS を用いた片頭痛患者の発作時脳表血流測定が片頭痛の発生機序のメカニズムの解明につながる可能性を示唆した。NIRS を使用すると脳内ヘモグロビンの変動を無侵襲に測定出来、脳の活動を知ることができる。装置と被験者の間の光ファイバー以外に被験者を拘束するものがないため、動きや電磁気の影響が少なく、行動観察をしながらの測定が可能である。NIRS は時間分解能では脳波や脳磁図に劣る。また、分解能や深部到達性などの点で機能的磁気共鳴画像 (fMRI) やポジトロン断層法 (PET) とは比肩できない。しかし、自然な環境下で、かつ無侵襲的に高次脳機能の動態イメージングが出来る。このような特性はエピソードに発作をきたす片頭痛の検討には特に有用と考えられる。NIRS を用いた片頭痛患者の発作時脳表血流測定は片頭痛の発生機序のメカニズムの解明につながる可能性があると考えられた。

吉良らは慢性頭痛のモデルとして多発性硬

化症をとりあげ、小さな病巣部位と頭痛との関係を検討した。多発性硬化症(MS)においては慢性頭痛が高率に認められる。本邦におけるMS患者の慢性頭痛罹患率およびその病型との関連を検討した。98名のMS患者に対して慢性頭痛の質問を行った。慢性頭痛罹患率は53.1%であり、そのうち通常型MS(C-MS)群では慢性頭痛71.4%、片頭痛31.5%、視神経脊髄型MS(OS-MS)群では慢性頭痛53.1%、片頭痛20.4%であった。IFN β 1使用例の慢性頭痛罹患率は71.4%で、非使用群の50.6%より高率であった。また、日本のOS-MSの一部である抗アクアポリン4抗体陽性患者群では、片頭痛罹患率が31.3%と、抗体陰性群の23.9%よりも高率であった。現在症例をさらに登録中であるが、OS-MS群と比較してC-MS群に慢性頭痛が多い事や、抗AQP4抗体陽性群で片頭痛が多かった事から、MSにおける片頭痛発症に関して、何らかの特異的な機序が考えられた。本邦のMS患者において慢性頭痛の合併頻度は高率であり、またC-MSに高い傾向があり、抗AQP4抗体とも関連している機序が考察された。今年度は中間報告であり、さらに対象を増やし、またMRIによる画像解析の重要性が示唆された。

中島らは、片頭痛の共存症を病態の理解と治療戦略の観点から注目した。頭痛外来において片頭痛患者の共存症を調査した。調査疾患項目は世界保健機構の「第10回修正国際疾病、傷害および死因統計分類(ICD-10)」から主要な16項目、78疾患につき、罹患、既往の有無を聞き取り調査した。アレルギー性鼻炎21%、高血圧性疾患12%、喘息12%、うつ病11%、パニック障害6%、てんかん1%などの罹患があった。今回の調査は頭痛専門外来を受診した片頭痛患者を対象とした実態調査であり対照群をおいていないので一概に有病率、既往率の高低を論じることはできないが一般人口における罹患率や受療率との比較が参考になる。片頭痛の有病率は男性に比べ女性で高く、30歳代、40歳代で特に高いので、集団の背景の偏りにも注意して解析する必要がある。また、一般に片頭痛と共存疾患の関係は以下の4種の関係に分類することができる。即ち、①偶発的な共存；②共存症が

片頭痛をおこす、あるいは片頭痛が共存症をおこす；③共通のリスク要因により、片頭痛および共存症がおこる；④ある遺伝的要因と環境的要因が特定の脳の状況を惹起し、この状態が片頭痛と共存症を起こす；の4種類である。偶発的な共存であっても、頻度が高い疾患は治療戦略上重要と考えられた。

岩田らは、高所性頭痛と片頭痛のメカニズムとの関係に注目した。これまでの高所における医学研究から得た知見から、頭痛の既往が高所性頭痛と関連するという印象を持っている。しかしながら、国際頭痛学会の高所性頭痛分類(ICHD-II 10.1.1)では「平地での頭痛の既往と高所性頭痛との関連は低い」と記載されている。今回、私たちは富士登山者を対象に頭痛のアンケート調査を行い、高所性頭痛の背景因子に関する検討を行った。対象は26名(男性6名、女性20名)で、平均年齢は40.0才 \pm 12.3才(男性37.0才 \pm 12.4才、女性41.0才 \pm 12.4才)であった。今回の富士山行における高所性頭痛の発現率は61.5%であった。若年者(高所性頭痛は40才以下の若年で69.2%、40才以上では53.8%)、頭痛の既往(頭痛歴ありで80.0%、頭痛歴なしでは50.0%)を有する登山者では高所性頭痛をきたす頻度が高い傾向があった。統計学的な有意差は検出されなかったが、解析対象のn数が少ないためと思われる。若年および頭痛の既往歴が高所性頭痛と関連する可能性が示唆された。少なくとも日本人では頭痛の既往が高所性頭痛のリスクファクターである可能性が示唆された。チョモランマ登山に引き続き、今回の調査でも若年および頭痛の既往が高所性頭痛の背景因子としてあがった。統計学的な有意差は検出されなかったが、解析対象のn数が少ないためと思われる。今回は男性で高所性頭痛が多く認められた。

福山らは、片頭痛の生理学的機序解明のため、また各患者に対する薬剤効果の非侵襲的定量的診断法確立のため、MRIを用いた血管反応性の定量評価法の開発を試みた。今年度は、静脈血中の還元型ヘモグロビン量をコントラストとして描出するSWI撮像法を用い、正常被験者及び片頭痛患者でのトリプタンによる血管反応性の定量評価法の基礎的検討を

行った。その結果、被験者と比較して、片頭痛患者でより静脈コントラストの明確な上昇が確認でき、細動脈収縮に起因する還元型ヘモグロビン上昇の検出可能性が示唆された。片頭痛の発作に先だって脳血流が一過性に変化することや、発作時に脳代謝と血流のアンカプリングが生じている可能性が指摘されてきたこと等が示すように、片頭痛には脳血流が深く関与していると考えられている。そこで本研究では、MRI の新しい手法である磁化率強調画像法（Susceptibility Weighted Imaging, SWI）を用い、脳血管の反応性を評価する方法を確立することを目的とした。特に今年度は、トリプタン系薬剤による血管反応性変化を調査したものである。健常被験者のSWI位相画像では、トリプタン投与後、静脈における微少な位相変化をとらえる事が出来たが、片頭痛患者ではさらに明確な変化が観測された。片頭痛患者で健常被験者より明確な静脈のコントラストが変化したことは、SWI を用いて脳血流の変動を定量的にモニターできる可能性を支持するものである。

辻らにより、多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究が、進められた。片頭痛における疾患感受性遺伝子探索のための多施設共同研究を行うにあたり、収集する臨床情報項目を選択し、ゲノム検体収集時に使用する伝票に調査項目を記入する体制を整えた。調査項目は、ICHD-II の診断基準に準拠した項目及び班員にご協力頂いたアンケート結果より検討した項目が主体である。診断基準項目以外として、月経との関連、発作誘因、随伴疾患、頭部MRI所見を選択し、片頭痛患者と対照者のゲノム検体の収集を開始している。また、片頭痛関連遺伝子の網羅的解析を行うために、家族性片麻痺性片頭痛の原因遺伝子として、*CACNA1A*、*ATP1A2* の全エクソン解析可能なDNAマイクロアレイTKYMGN01を作製し、解析を行った。2007年12月31日までに収集した片頭痛患者26名、正常対照者9名の検体につき検討した。前兆のある片頭痛は、12名（男性3名、女性9名、採血時年齢：36.5±9.4[23-60]歳）、前兆のない片頭痛は、14名（男性3名、女性11名、採血時年齢：39.8±9.8[24-61]歳）であった。正常対

照者はすべて男性で、採血時年齢は35.2±6.2[29-46]歳であった。

片麻痺性片頭痛患者4名の解析では1名につき10,230bpの判読が終了したが、現時点では*CACNA1A* の全エクソンにおいて変異がないことまでを確認した。検体は2008年1月以降も続々と収集されているが、正常対照者の収集が、今後の課題になると思われる。検体は、研究班で広く活用できる体制を構築し、分子遺伝学的研究を推進する予定である。

片麻痺性片頭痛の原因遺伝子を解析するためのDNA chipが使用可能となっており、片麻痺性片頭痛患者の遺伝子診断や家族歴が濃厚な片頭痛家系における遺伝学的検討に貢献することが可能となった。

寺山らは、客観的で科学的エビデンスに基づいた頭痛診療と、患者の生活の質（QOL）を向上させる治療法を開発するためには、今こそ定量的な臨床指標が必要と考えた。経済の分野で商品属性の重要度を決定する際、欧米でよく用いられ応用実績の示されたコンジョイント分析法（conjoint analysis）を応用することにより、片頭痛患者のQOLに基づく重症度に関する客観的かつ定量的な指標の開発を試みた。まず、片頭痛患者のQOLの増悪を評価するために必要と考えられ抽出された項目の中から全国の協力医療機関の研究者にアンケートを行い、重要と思われる項目を選択した。片頭痛患者のQOLに影響を及ぼす6項目としては①頭痛発作のために仕事や通学が妨げられる。②頭痛発作のために家事や日常生活（睡眠、食事、着衣、入浴、排泄など）が妨げられる。③頭痛発作のために趣味やレクリエーションが妨げられる。④頭痛持ちであることで日常生活のスケジュールが立てられない。⑤頭痛に関する身体症状のためにいらいらしたり、うんざりする。⑥頭痛に関する身体症状のために、頭痛が起きるのではないかと不安になる、などがあった。評価項目の相対的重要度を算出の結果36.9%、②26.0%、③11.0%、④9.3%、⑤11.6%、⑥5.1%であった。コンジョイント分析法を用いて仮評価法の重み付けを行い、QOLに基づく片頭痛重症度スケールの第1版を作成した。片頭痛患者の重症度を評価するための項目を抽出

し、各施設の代表者へのアンケートにより重要と考えられる項目の選択を行った。各項目の相対的重要度を算出し、少人数で仮想患者に対する評価を行ったあとコンジョイント分析法を用いて仮評価法を作成することができることを報告した。

竹内らは、病状を自己記録するための携帯電話アプリの開発・実用化およびデータ集計の自動化をめざす研究を行った。頭痛に関する症状・誘引等を簡便かつ詳細に自己記録するために携帯電話アプリ「頭痛日記」を開発・試用しつつ、実用に供するための改良を行った。携帯アプリに記録された個人のデータを集計・可視化するために、(1)赤外線通信により携帯からパソコンへのデータ転送、(2)エクセル上での集計・グラフ化を半自動的に行うためのプログラムを開発した。また、携帯アプリの配布方法の検討を行った。開発するシステムは、(1)データの集積・総合的解析を担うパソコン(PC)と(2)臨床データの入力・保存・グラフ化・出力の機能を担う携帯電話内のアプリケーション(携帯アプリ)から構成されている。PCとアプリ間のデータのやり取りには、所謂ネットワークを使わずに、二者間の直接的なデータの送受信を赤外線通信を用いる。近年、電子カルテが普及し、インターネットを通じて、自分のカルテを参照(制限項目があるものの)できる医療機関が散見されるようになってきた。しかし、自分の病状・検査データのすべてを自ら把握し、病状を理解するための、個人のための個人による個人のシステムは、日記や手帳以外にはないであろう。携帯電話は個人が常に携帯し、日々のデータを入力・保管するツールとして利用することが技術的に可能である。本研究では、実用に供することを目標に、携帯アプリ「頭痛日記」を試作し、試用意見をもとに改良を行った。

清水は、前額部アロディニア形成及び片頭痛の増悪と三叉神経あるいは後頭神経領域の潜在的帯状疱疹ウイルスとの関連性の検討を行った。国際頭痛学会の診断基準で片頭痛と診断され、帯状疱疹・水痘ヘルペスウイルスの抗体価を測定していた患者116名の診断録を後ろ向きに調査した。116名のうち76%が女

性で、平均年齢は 42.4 ± 13.0 歳であった。アロディニアの有無を従属変数として、説明変数である「片頭痛の病型(前兆の有無)」、「罹病期間」、及び「ヘルペスウイルスの抗体価」について層別解析を実施したところ、アロディニアの有無と各説明変数について相関性が認められなかった。しかし、抗体価が「 <4 」及び「 $4 \leq$ 」との間にアロディニアの発症について有意な差が認められた。ロジスティック回帰分析を実施したところ、「片頭痛の病型(前兆の有無)」、「罹病期間」、及び「ヘルペスウイルスの抗体価」が有意な影響因子であることが示唆された。特に抗体価については「 <4 」及び「 $4 \leq$ 」との間にアロディニアの発症が4.3倍($p=0.006$)に上昇することが示された。今回我々の検討結果から潜在性帯状疱疹ウイルス感染が三叉神経の活性化を促し前額部アロディニアの形成するのではないかと考えた。近年ボトックスが片頭痛発作の予防的効果を示すことが論じられているが、これは潜在性帯状疱疹ウイルスにより活性化された三叉神経を末梢より抑制することにより効果を表しているものと推測される。そして、同様の機序により抗ウイルス薬は、前額部アロディニアが顕著でかつ重症度の高い片頭痛発作に対する予防効果を示す可能性があると考えた。さらに研究者は、帯状疱疹ウイルス感染によるアロディニア形成や片頭痛発作の予防の可能性について検討を行った。当院受診の片頭痛患者(国際頭痛学会の診断基準に基づく)で、年10回以上の重度発作を経験し、帯状疱疹ヘルペスウイルス(VZV)抗体価が測定されていた患者を対象とした。抗体価の測定は、中和法により行った。追跡調査が可能だった22名について薬物乱用性頭痛の有無、抗ウイルス薬の使用による片頭痛発作の頻度や抗体価の変化などについて診療録を縦断的に調査した。アロディニア形成群のほうが、ウイルスの血清抗体価が高い傾向を示した。すなわち、抗ウイルス薬を使用することによって、発作頻度の減少が見られた。抗ウイルス薬によって片頭痛発作の頻度が軽減した群の方が、血清抗体価は減少傾向($p=0.080$)を示していた。ウイルスに対する免疫が確立するまで、刺激に対する閾値は変

化しないのではないかと考えられた。

III 考察

本研究は3年計画で実施する。第2年度には主として、片頭痛発症のメカニズムに関する研究を行い、治療薬探索の手順を検討した。視床下部、頭蓋内静脈系の役割など新しい知見が得られ、動物の片頭痛モデルでは治療薬の評価が始められた。

第3年度には、第1～2年度の研究により得られた片頭痛の治療法について良質な中規模評価試験を行い、その後の本格的な臨床治験に備える。

第2年度には計画された研究が順調に進められた。その成果は第3年度にひきつがれるのに十分なものと考えられる。分子遺伝学的研究に対し、多くの倫理委員会から承認を得たことは、次年度からの検体収集および分析への進捗が期待できる。多大学での承認がより容易となり、オールジャパンの片頭痛データバンク構築と遺伝子研究が可能となる。

D 結語

3年計画の第2年度は、主として発作誘発因子、病態についての研究を行った。計画された研究が順調に進められた。その成果は最終年度にひきつがれるのに十分なものと考えられる。とくに分子遺伝学的研究のための検体収集が始まった。オールジャパンの片頭痛データバンク構築と遺伝子研究が可能となる。最終的には画期的治療薬の開発への道筋が得られることが期待される。

分担研究報告書

片頭痛の画期的治療に関する研究

NIRS を用いた片頭痛の発生機序のメカニズムの解明

分担研究者 平田幸一 獨協医科大学内科学（神経）教授

研究協力者 渡邊由佳, 田中秀明, 高嶋良太郎 獨協医科大学内科学（神経）

研究要旨 片頭痛の発生機序のメカニズムの解明には脳機能イメージングが重要な役割を果たしており、多くの研究が行われているが、いまだ統一した見解はない。Near Infrared Spectroscopy (NIRS) は頭皮から 2-3cm の脳血流を測定する装置であり、硬膜血管の拡張により頭痛をひき起こすとされる片頭痛は NIRS のよい適応と考えられる。また、被検者の拘束も少なく、エピソードに発作をきたす片頭痛の検討には特に有用と考えられる。結果として片頭痛患者では左右差を認め、oxy Hb の時間的変動がみられた。一方、緊張型頭痛の患者では左右差はなく、oxy Hb の時間的変動もみられなかった。片頭痛患者において、oxy Hb の多い側が、患者が自覚する頭痛のある側に全例一致した。以上の結果は NIRS を用いた片頭痛患者の発作時脳表血流測定が片頭痛の発生機序のメカニズムの解明につながる可能性を示唆した。

A.研究目的

近年頭痛の診断、治療の向上に関する啓蒙活動が活発となり、国際頭痛学会分類改定 2 版 (ICHD-II) が普及、活用されている。一次性頭痛である片頭痛は有病率が高く、日常生活に対する影響も多くみられ、片頭痛が原因で仕事効率が低下して起こる社会的損失は多大である。しかし、その原因・病態生理については、今だ明確な結論は得られていない。Moskowitz らが 1984 年に提案した説で、もっとも魅力的な片頭痛説明機序の一つとして三叉神経血管説 (trigeminovascular theory) があげられているが、実際それを臨床的に証明し得たものはない。

一方、片頭痛の発生機序のメカニズムの解明には脳機能イメージングが重要な役割を果たしており、多くの研究が行われているがこれまたいまだ統一した見解はない。Near Infrared Spectroscopy (NIRS) は頭皮から 2-3cm の脳血流を測定する装置であり、硬膜血管の拡張により頭痛をひき起こすとさ

れる片頭痛は NIRS のよい適応と考えられる。また、被検者の拘束も少なく、エピソードに発作をきたす片頭痛の検討には特に有用と考えられる。われわれは、NIRS を用いた片頭痛の発生機序のメカニズムの解明について検討した。

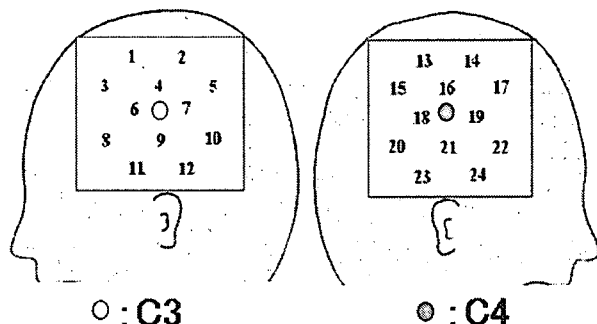
B.研究方法

ICHD-II により診断された前兆のない片頭痛 (男性 2 名, 女性 5 名; 平均年齢 32 歳)、緊張型頭痛と診断された (男性 2 名; 平均年齢 53.5 歳) を対象として頭痛発作時に限定して測定を行なった。

装置は日立メディコ社製 ETG-100 を用い、プローブを側頭～頭頂を中心に装着し、安静閉眼で約 2 分間記録した。解析は、100 ミリ秒間隔でサンプリングした oxyHb のデータを持ち、左右それぞれの半球から得られたデータをアスキーデータに変換、平均化し、Laterality index を指標として左右差を検討した (図 1)。Laterality Index とは左頭皮上より得られた酸化ヘモグロビン (oxy Hb) と

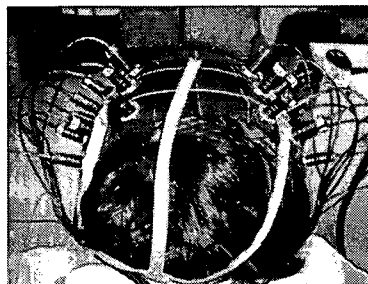
図 1

Position of NIRS probe



We attached 3×4 probes for each hemisphere covered over the bilateral temporal and parietal lobes.

An example of actual recording



右頭皮上より得られた oxy Hb の比 (Lt oxy Hb / Rt oxy Hb) であり, 1 > であれば Rt oxyHb 上昇 (↑), 1 < であれば Lt oxyHb ↑ を示す (図 2).

についての同意を得, かつ匿名化による処理を行っている. これらは獨協医科大学倫理委員会でのガイドラインに基づき承認されたものである.

図 2

Laterality Index = Lt oxy Hb / Rt oxyHb

1 > : Rt oxy Hb ↑

1 < : Lt oxy Hb ↑

C. 研究結果

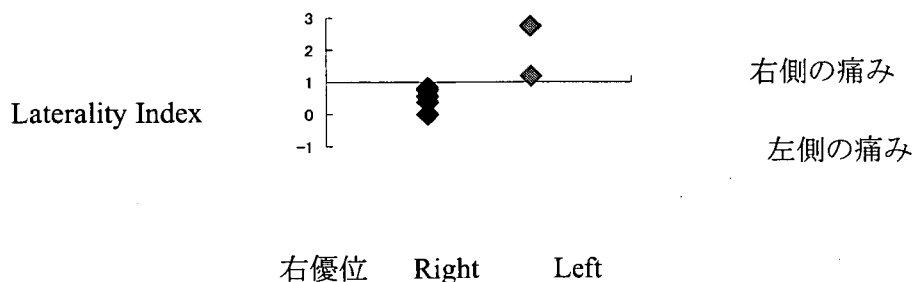
一部の患者では片頭痛発作中の患者にスマトリプタン 3mg を皮下注射をし, 投与前後で連続的に oxy Hb を記録した. 最初の検討と同様に半球から得られたデータを平均化し, 約 10 分間の変化を連続的に評価した.

片頭痛患者では左右差を認め, oxy Hb の時間的変動がみられた. 一方, 緊張型頭痛の患者では左右差はなく, oxy Hb の時間的変動もみられなかった. 片頭痛患者において, oxy Hb の多い側が, 患者が自覚する頭痛のある側に全例一致した. 一方, 緊張型頭痛の患者で oxy Hb に左右差はみられず, 時間的変動もみられなかった. これを Laterality index でみると片頭痛患者の Laterality index と頭痛側は全例一致し, oxy Hb の多い側が患者が自覚する頭痛のある側であった (図 3).

倫理面への配慮: 被験者には研究参加に

スマトリプタン投与を行って得た一例では, 投与後 oxy Hb の低下がすみやかにみられた.

図3 片頭痛のoxyヘモグロビンのLaterality Indexと頭痛の部位



D. 考察

NIRS を使用すると脳内ヘモグロビンの変動を無侵襲に測定出来、脳の活動を知ることができる。装置と被験者の間の光ファイバー以外に被験者を拘束するものがないため、動きや電磁気の影響が少なく、行動観察をしながらの測定が可能である。NIRS は時間分解能では脳波や脳磁図に劣る。また、分解能や深部到達性などの点で機能的磁気共鳴画像 (fMRI) やポジトロン断層法 (PET) とは比肩できない。しかし、自然な環境下で、かつ無侵襲的に高次脳機能の動態イメージングが出来る。従来侵襲的な方法に頼っていた大脳優位半球の同定について光トポグラフィの有効性が報告されている。また、薬物コントロール不可能な重症てんかん発作における手術療法のためのてんかん焦点の同定がある。焦点の同定には一般に脳波、SPECT などが使用されてきたが、焦点の決定が不可能な場合があり、光トポグラフィがこれを補完する方法として脚光を浴びつつある。さらに、神経心理学的検査に対応する脳機能の解明、失語症の診断やそのメカニズムの研究が行われているほか、狭い空間に閉じ込められない、動くことが出来る、騒音がないという利点から、睡眠科学の分野に用いても有効であり、REM 睡眠時における視覚野の活性化についても報告されている。このような特性はエピソードに発作をきたす片頭痛の検討には特に有用と考えられる。

片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患であり、中等度～重度の強い発作が 4～72 時間も持続し、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴である。また、片頭痛の 54.3% は 1 日の時間帯に関係なく、いかなる時にでも頭痛発作を起こし、48.1% の患者は片頭痛の発作から 1 時間以内に頭痛のピークを迎えることが多く、随伴症状として悪心・嘔吐、めまい、光過敏、音過敏、臭い過敏などを伴うことから、多くの患者は日常生活や社会生活に多大な支障をきたしている。しかし、前述したようにその原因・病態生理については、今だ明確な結論は得られていない。今回のわれわれの検討は、これからの片頭痛治療において必要な病

態生理解明に一石を投じたものと考えられる。

E. 結論

NIRS を用いた片頭痛患者の発作時脳表血流測定は片頭痛の発生機序のメカニズムの解明につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirata K, Tatsumoto M, Takeshima T, Igarashi H, Shibata K, Sakai F: Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache. Intern Med 46(8): 467-472, 2007
- 2) Iwanami H, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K: Social and educational status in primary headaches. A sutudy in an academic outpatient neurology clinic in Japan. Jap J Headache 34(2): 185-188, 2007
- 3) 岩波久威, 小鷹昌明, 平田幸一: 長期指圧マッサージにて発症した頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞. BRAIN and NERVE 59(2): 169-171, 2007
- 4) 平田幸一, 木村裕一: 薬物長期乱用に伴う頭痛の対処はどうするか. EBM 神経疾患の治療, 中外医学社, 東京, pp503-506, 2007
- 5) 平田幸一, 門脇太郎, 岡安美紀生: 緊張型頭痛 update. 神経内科 66(3): 230-236, 2007
- 6) 平田幸一, 岩波久威: 緊張型頭痛の病態・治療の最近のトピックス. 診断と治療 95(4): 579-584, 2007
- 7) 平田幸一, 渡邊由佳, 星山栄成: 女性の頭痛と QOL. 総合臨床 56(4): 675-678, 2007
- 8) 平田幸一: 片頭痛患者が求める理想的な治療薬の選択. Prog Med 27(3): 629-634, 2007
- 9) 平田幸一, 高嶋良太郎, 相場彩子: 適切な片頭痛治療が求められるバックグラウンドとそこに潜むリスク. 薬局 58(7): 3-6,

分担研究報告書

- 2007
- 10) 平田幸一, 星野雄哉, 岩波正興, 新島悠子: 高齢者における頭痛・神経痛診断の現状. *Geriat Med* 45(7): 809-812, 2007
 - 11) 平田幸一, 辰元宗人, 小川知宏, 中村新, 星野雄哉: 頭痛の薬物療法. *臨牀と研究* 84(9): 1174-1179, 2007
 - 12) 辰元宗人, 平田幸一: プライマリ・ケアにおける片頭痛の診断・治療-薬物治療の考え方と処方のポイント-. *Clinic Magazine* 449: 18-22, 2007
 - 13) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦: 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. *日本頭痛学会誌* 34(2): 192-193, 2007
2. 学会発表
- 1) Kaji Y, Ebata A, Saisu A, Watanabe Y, Hirata K : Characteristics of the mood disorder of chronic daily headache in Japanese patients. XIII Congress of the International Headache Society 13th IHC 2007, Stockholm, Sweden, June 28-July 1, 2007
 - 2) Watanabe Y, Tanaka H, Nijima Y, Kimoto K, Hashimoto K, Hirata K : Cortical blood flow change in the primary headache: a study using near-infrared spectroscopy. X III Congress of the International Headache Society 13th IHC 2007, Stockholm, Sweden, June 28-July 1, 2007
 - 3) Iwanami H, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Suzuki S, Hozumi A, Hirata K : Primary headaches in an outpatient neurology clinic in Japan. XIII Congress of the International Headache Society 13th IHC 2007, Stockholm, Sweden, June 28-July 1, 2007
 - 4) 渡邊由佳, 田中秀明, 星野雄哉, 平田幸一: NIRSを用いた片頭痛患者における発作時血流の特徴. 第9回日本ヒト脳機能マッピング学会, 秋田, 2007.3.16-17
 - 5) 渡邊由佳, 田中秀明, 星野雄哉, 平田幸一: 一次性頭痛患者の発作時脳血流の特徴(NIRSを用いた検討). 第48回日本神経学会, 名古屋, 2007.5.17
 - 6) 平田幸一(シンポジスト): 肩こりと緊張型頭痛. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.11
 - 7) 平田幸一: 肩こりのある頭痛. 第35日本頭痛学会市民公開講座, 東京, 2007.11.11
 - 8) 斎須章浩, 辰元宗人, 星山栄成, 岩波久威, 平田幸一, 松本秀彦, 諸富隆: 女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
 - 9) 渡邊由佳, 田中秀明, 桜井邦彦, 小川知宏, 星野雄哉, 平田幸一: NIRSを用いた片頭痛の発症機序メカニズムの解明. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
 - 10) 相場彩子, 辰元宗人, 斎須章浩, 岩波久威, 平田幸一, 千葉桂三, 妹尾正: 本邦における典型的前兆のみで頭痛を伴わないものの検討. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
 - 11) 木元一仁, 田中秀明, 星野雄哉, 小川知宏, 渡邊由佳, 穂積昭則, 平田幸一: 片頭痛患者における脳の視覚情報処理過程の検討. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
 - 12) 岩波久威, 辰元宗人, 竹川英宏, 大門康寿, 平田幸一: 非典型例を含めた側頭動脈炎における頭痛の検討. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.10
 - 13) 加治芳明, 平田幸一: 慢性連日性頭痛における気分障害の有病率と病態の検討. 第35日本頭痛学会, 東京, 2007.11.11
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし