

## 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

分担研究者：清水俊彦 東京女子医科大学脳神経外科頭痛外来

研究要旨 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  $42.4 \pm 13.0$  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しての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。

- ・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。

## A.研究目的

三叉神経や後頭神経領域での潜在性帯状疱疹ウイルス感染による前額部アロディニア形成や片頭痛の増悪への関与の可能性について予備検討を行った。さらに、抗ウイルス薬の片頭痛発作の頻度に対する効果を観察した。

## B.研究方法

### 1.対象者

当院を受診した患者のうち、下記の条件に基づいて調査対象者を選定し、後ろ向きに診療録を調査しました。

- 1) 国際頭痛学会(IHC)の診断基準で前兆のある、あるいはない片頭痛と診断
- 2) 帯状疱疹・水痘ヘルペスウイルス抗体価が測定されている
- 3) その他、年齢、男女、入院外来は不問

### 2.調査項目

調査項目としては、年齢、性別、片頭痛のタイプ（国際頭痛学会診断基準に基づいた診断名）、予兆、随伴症状（臭過敏、音過敏、光過敏、及び悪心・嘔吐）、帯状疱疹・水痘ヘルペスウイルスの抗体価、発作の頻度、罹病期間、アロディニア（痛みと同側の顔面や側頭部の異痛症や違和感などの症状と定義）、並存疾患、片頭痛の家族歴、帯状疱疹罹病歴です。

### 3.集計解析

集計解析としては、人口統計学的特性（年齢の要約統計量、年齢分布、性別分布）、アロディニア、片頭痛の特性（前兆、予兆、随伴症状の有無、発作の頻度、罹病期間、及び家族歴）、及び並存疾患（薬物乱用）に関して実施しました。

また、片頭痛の特性、並存疾患についてアロディニアに関する層別解析を実施し、 $\chi^2$ 検定及び Pearson の相関係数で、アロディニアの影響に関する検討を行いました。さらに、アロディニアを従属変数として複数の因子の影響を同時に検討できるロジスティック回帰分析を行いました。いずれの検定も有意水準 5% で実施しました。

なお、統計処理のためのソフトウェアとして SPSS 11.3 J for Windows 及び Microsoft Excel 2003 を使用しました。

### 4 追加検討

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。抗ウイルス薬と発作頻度との関係、ウイルス抗体価の時系変化(改善群 vs 非改善群)について追加検討を行った。

## C.結果

### 1.対象者の抽出

対象者の選定条件に基づいて、診療記録から 150 名を抽出しました。そのうち 34 名は当院の受診期間が 3 ヶ月未満であり、詳細な病歴が入手できなかったために解析から除き、116 名の情報で集計解析を実施しました。

### 2.対象者の背景

116 名の人口統計学的特性を検討したところ、女性が 86 名(74%)で平均年齢は 42.4 (SD13.0)でした。片頭痛の特性について検討したところ、84 名 (72%)が前兆のない片頭痛あり、平均罹病期間は 16.7 年 (SD11.2)、片頭痛発作が月 5 回以上を高頻度と定義した場合 43 名 (81% : n=53)が高頻度群でした。音過敏、光過敏、悪心を随伴症状として訴えていた患者は、それぞれ 19、21、34 名(16%、18%、29%)でした。また、12 名 (18%)が薬物乱用頭痛を併発しており、66 名 (57%)の患者がアロディニアを訴え。

### 3.アロディニアの発症に関する層別解析

アロディニア発症に関係している因子を探索する目的で、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感染についてアロディニアの有無に関する層別解析を実施した。

アロディニアの発症と病型の関係について検討したところ、両因子間に相関性は認められず( $r=-0.201$ 、 $p=0.089$ )、病型の分布にはアロディニアの有無で有意差は認められなかった( $p=0.080$ )。

また、アロディニアの発症と罹病期間の関係について検討したところ、罹病期間 5 年以上と以下との間で、アロディニアの発症に有意差は認められなかった( $p=0.542$ 、差 : 1.53、95%信頼区間 : -3.439~6.493)。

さらに、アロディニアの発症とヘルペスウイルス抗体価(4>群及び 4≤群)の関係に

について検討したところ、両因子間に軽度な相関が認められ( $r=0.339$ ,  $p<0.001$ )、4>群及び4≤群の間でアロディニアの発症には有意差が認められた( $p<0.001$ )。

#### 4. ロジスティック回帰分析による検討

アロディニアの発症と様々な交叉因子を同時に検討するため、アロディニアの有無(4>群をなし、4≤群をありと定義)における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、罹病期間、及びヘルペスウイルス感染が統計学的有意な影響因子(それぞれ、 $p=0.028$ ,  $0.019$ ,  $0.006$ )であることが分かった。特にヘルペスウイルス感染については、感染の有無でのアロディニアの発症が約4.3倍上昇することが分かった。

#### 5. 薬物乱用頭痛との関係

アロディニアの有無と薬物乱用頭痛の関係について検討したところ、有意な相関( $r=-0.088$ ,  $p=0.343$ )は認められず、アロディニアの有無で薬物乱用頭痛の発症に有意差は認められなかった( $p=0.343$ )。

#### 6. 発作頻度との関係

アロディニアと片頭痛発作頻度の関係について検討したところ、有意な相関( $r=0.016$ ,  $p=0.119$ )は認められず、アロディニアの有無で発作の頻度に有意差は認められなかった( $p=0.908$ )。

#### 7. 抗ウイルス薬と発作頻度との関係

抗ウイルス薬を使用することによって、発作頻度の減少傾向が見られた( $p=0.317$ )。

#### 8. ウイルス抗体価の時系変化

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。

#### D. 結論

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A型ボツリヌス毒素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た。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しての予防効果を示す可能性があると考えた。

#### E. 健康危機情報

該当せず

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

清水俊彦,ほか: 片頭痛患者における前額部アロディニア形成と潜在性帯状疱疹ウイルス感染. 薬局 10: 2819-2826 2007.

Toshihiko Shimizu, et al. Correlation between metopic allodynia and exacerbation of migraine, and potential zoster virus in trigeminal nerve or occipital neurological area. Headachecare 2008 in press.

##### 2. 学会発表

Toshihiko Shimizu, et al. Correlation between metopic allodynia and exacerbation of migraine, and potential zoster virus in trigeminal nerve or occipital neurological area. Cephalgia 2007 (13<sup>th</sup> Congress of the International Headache Society, Stockholm, Denmark).

清水俊彦ほか: 片頭痛患者における前額部アロディニア形成と潜在性帯状疱疹ウイルス感染. 第35回日本頭痛学会(2007年11月10日、東京)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

抗ウイルス薬の片頭痛予防効果に関して、特許出願予定

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班  
「マウス頭蓋内静脈の頭痛への役割」

分担研究者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科教授  
研究協力者 清水 利彦 慶應義塾大学医学部神経内科  
永田栄一郎 東海大学医学部神経内科  
柴田 護 東京医療センター神経内科  
後藤 京子 慶應義塾大学医学部神経内科

研究要旨

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が知られている。すでに我々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た。今回我々は、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。

A. 研究目的

痛覚刺激を受容伝達する侵害受容神経の中で、発痛物質であるカプサイシンに感受性を示す受容体として transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) 受容体が知られている。すでに我々はTRPV1受容体を含有する神経線維が脳硬膜に存在し、これらの神経線維が三叉神経節を主な起源とすることを明らかにした。

今年度はこれらの結果をふまえ、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。

頭蓋骨内血管のなかで、頭蓋内静脈である板間静脈(diploic vein)は脳硬膜の血管と連絡を持つことが知られている。今回、我々は diploic vein の経週齢変化および脳硬膜の神経線維に存在するTRPV1受容体との関係についてマウスを用い検討した。

B. 研究方法

実験には C57BL/6J マウスを用い以下の検討を行った。若齢動物として5週齢、成熟動物として16週齢の C57BL/6J マウスを使用した。Diploic vein の経週齢的变化は FITC dextran 投与により直接血管を染色する方法および頭頂骨における骨腔面積の計測を行う2つの方法を用い観察した。

1. FITC dextran 投与による頭頂骨の観察

尾静脈より FITC dextran を投与し、血管内皮を可視化した動物の頭頂骨を摘出後、蛍光顕微鏡で観察し diploic vein の総長を計測した。

2. 頭頂骨における diploic vein の光学顕微鏡による観察

光学顕微鏡により、頭頂骨髄内板間層の diploic vein の存在する骨腔の構造を観察しその総面積を計測するとともに頭頂骨に対する面積占有率を計算した。

3. 脳硬膜における TRPV1 抗体陽性神経線維の

免疫組織化学的検討

脳硬膜における TRPV1 陽性神経線維の存在を免疫組織化学染色により確認するとともにこの TRPV1 陽性線維と diploic vein との重複率を計測した。免疫組織化学染色は、1次抗体に、抗 TRPV1 受容体抗体使用し、2次抗体には蛍光抗体を用い蛍光顕微鏡で観察した。

C. 研究結果

1. FITC dextran 投与による頭頂骨の観察

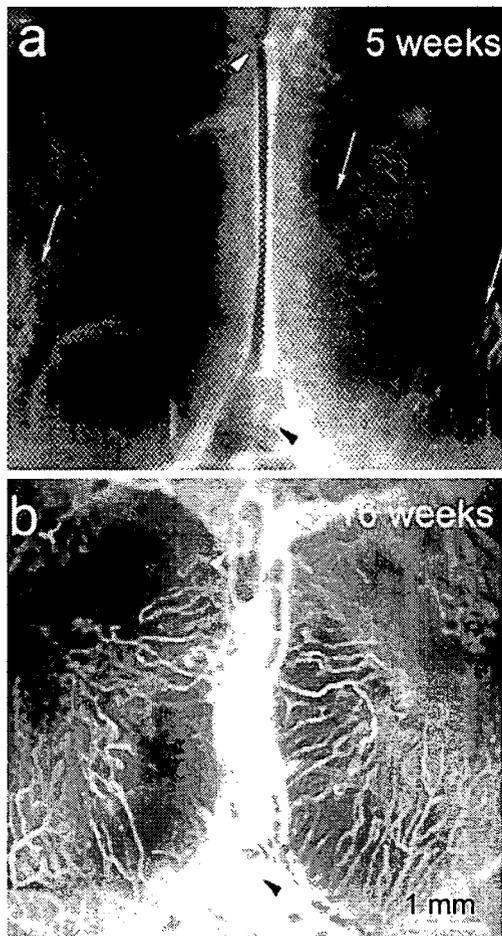


図1：FITC dextran 投与により描出される diploic vein (a : 5 週齢, b : 16 週齢).

矢頭(白)は上矢状静脈洞, 矢頭(黒)は confluence of sinuses.

5 週齢において FITC dextran で描出される diploic

vein の総長は  $48.9 \pm 10.9$  mm (mean $\pm$ SD, n = 5)であった(図 1 a) . 16 週齢で diploic vein の総長は  $146.6 \pm 19.1$  mm と有意に増加した(p<0.05; 図 1 b).

2. 頭頂骨における diploic vein の光学顕微鏡による観察

5 週齢における骨腔の面積は  $2.7 \pm 0.6$  mm<sup>2</sup> (mean  $\pm$  SD, n = 5; 図 2a) , 16 週齢における骨腔の面積は  $8.0 \pm 1.4$  mm<sup>2</sup> (図 2b)で、成長とともに有意な増加を示した (p<0.05). また頭頂骨面積に占める diploic vein 領域面積も 5 週齢で 10.0%から 16 週齢では 28.1%と有意に拡大した(p<0.05).

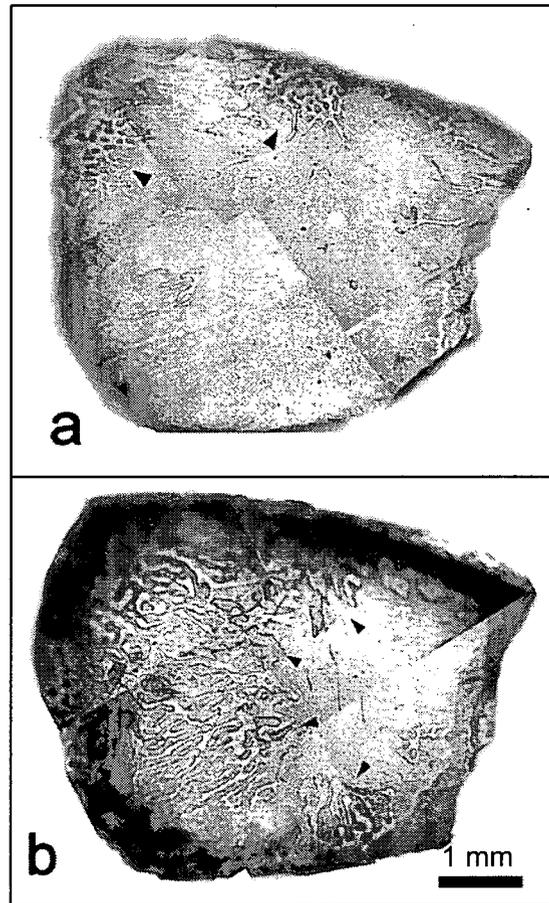


図2：光学顕微鏡による頭頂骨 diploic vein (矢頭) の観察 (a : 5 週齢, b : 16 週齢).

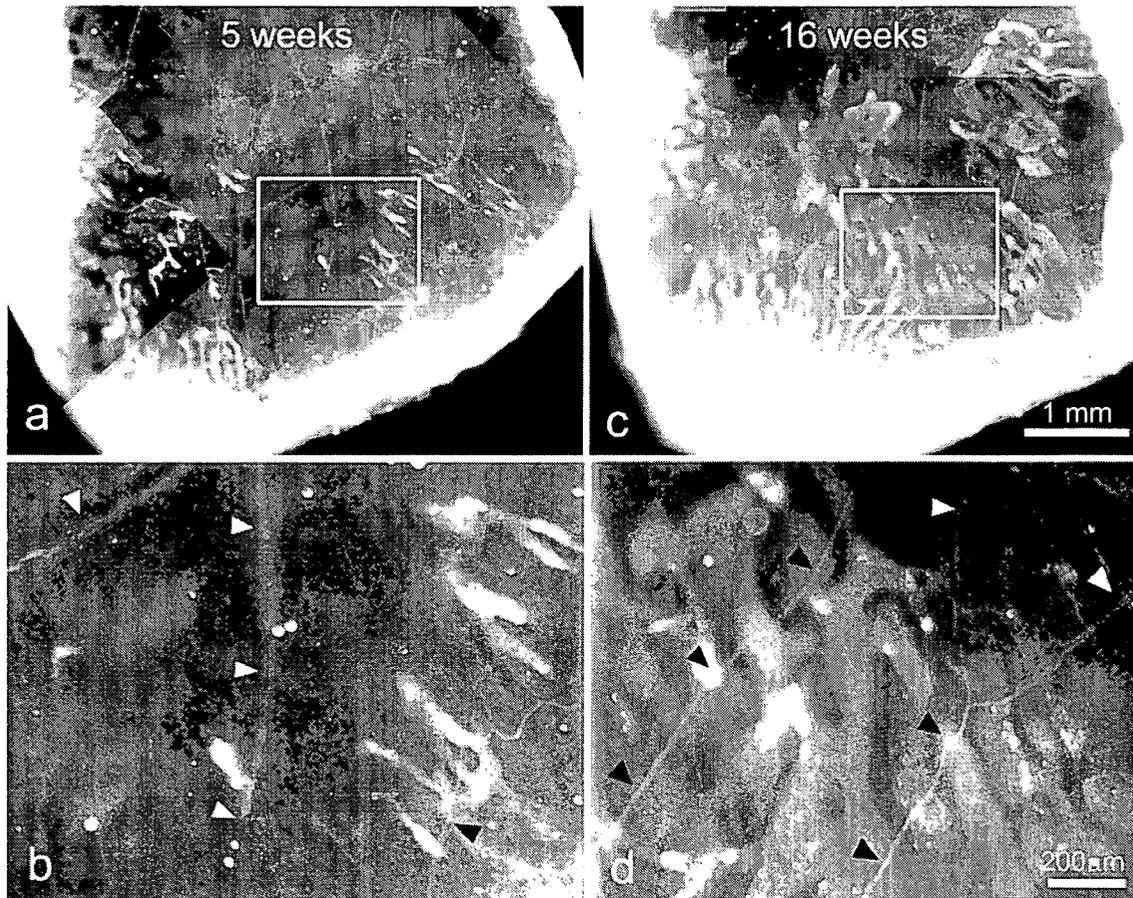


図3:硬膜におけるTRPV1受容体陽性線維 (a:5週齢, c:16週齢). (b) および (d) はそれぞれ (a) (c)の部位の拡大を示す. 白い矢頭はdiploic veinとの重複を認めない線維で黒い矢頭は diploic veinとの重複を示す.

### 3. 脳硬膜における TRPV1 抗体陽性神経線維の免疫組織化学的検討

5 週齢および 16 週齢ともに脳硬膜において TRPV1 陽性神経線維を認めた (図 3a, c). さらに TRPV1 陽性神経線維と diploic vein の重複する部位が 5 週齢および 16 週齢において観察された (図 3b, d).

定量的解析のため頭頂部脳硬膜を走行する TRPV1 陽性神経線維長に対し diploic vein と重複する部位の TRPV1 陽性線維長の割合を計算した ( $n = 5$ ). 重複率は 5 週齢で 6.9%, 16 週齢で 19.6%と, 5 週齢から 16 週齢にかけて有意に拡大していた ( $p < 0.05$ ; 図 4).

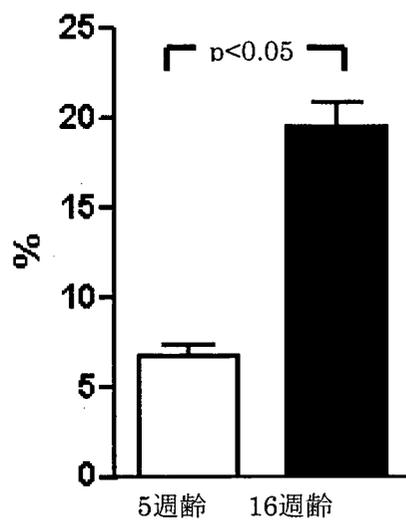


図 4 : TRPV1 抗体陽性神経線維と diploic vein の重複する割合

## D. 考察

本研究は脳硬膜における TRPV1 受容体の存在を明らかにした我々のデータにもとづき、頭蓋骨内の dipolic vein に注目しその週齢による変化と TRPV1 受容体の関係を検討したものである。

Dipolic vein は、中硬膜動脈から静脈洞に流出する頭蓋内における血流のネットワークの一部に関与している。その存在は以前から知られているが経時的な変化については現在までほとんど検討されていない。

本研究において我々は、マウス頭頂骨における dipolic 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 dipolic 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。これらの知見から我々が今回注目した dipolic 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。

また、本研究において我々は脳硬膜の TRPV1 陽性線維と頭頂骨上の頭蓋内 dipolic vein の重複する部位が5週齢から16週齢にかけて増加することも明らかにした。

TRPV1 受容体は侵害刺激を伝達する受容体で外因性物質である capsaicin のほか酸や熱に対しても感受性を持つことが知られている。また TRPV1 受容体は ATP などの物質により興奮の閾値を低下させることも明らかにされている。これらより、硬膜に炎症などが生じた際に ATP などが放出され、TRPV1 受容体の興奮性の閾値を低下させる可能性が考えられる。この結果 dipolic vein を介し TRPV1 受容体に伝わった熱が、興奮性の閾値の低下した TRPV1 受容体に反応し侵害刺激として伝達される可能性も推察される。

以上の知見より dipolic 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る。

## E. 結論

本研究によりマウス頭蓋骨内の dipolic vein が経時的に変化することを明らかにした。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shimizu T, Toriumi H, Sato H, Shibata M, Nagata E, Gotoh K, Suzuki N. Distribution and origin of TRPV1 receptor-containing nerve fibers in the dura mater of rat. *Brain Res.* 2007; 1173: 84-91.

### 2. 学会発表

清水利彦, 鳥海春樹, 柴田 護, 永田栄一郎, 佐藤秀樹, 後藤京子, 鈴木則宏. 脳硬膜と三叉神経節における TRPV1 受容体陽性神経線維と神経細胞との関係について. 第35回日本頭痛学会総会. 2007年11月東京.

鳥海春樹, 清水利彦, 富田稔, 富田裕, 長田高志, 畠川美悠紀, 鈴木則宏. マウス頭蓋内静脈の生理的役割の研究. 第35回日本頭痛学会総会. 2007年11月東京.

## H. 知的所有権の取得

特許取得 なし, 実用新案登録 なし, その他 なし

片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究(中間報告)

分担研究者 吉良潤一

研究協力者 土井光 松岡健 松下拓也 三野原元澄

越智博文 河野祐治 大八木保政

研究要旨 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とされる。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 $\beta$ 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。

#### A. 研究目的

多発性硬化症(MS)における慢性頭痛合併の頻度は、過去の報告から約50~60%に認められると報告されている(文献1)。しかし、それらは欧州からの報告であり、我が国からの報告は我々の調べた限りない。

現在、アジア人のMSは欧米に多い通常型MS(conventional MS, C-MS)とアジア人に多い脊髄視神経型MS(opticospinal MS, OS-MS)の2病型に分類されている。さらに、OS-MS類似のNeuromyelitis optica(NMO)で見出された抗アクアポリン4(AQP4)抗体はOS-MSの病態機序の一因と考えられており、C-MSとは病態が異なると考えられている(文献2)。OS-MSや抗AQP4抗体陽性のNMOと慢性頭痛との関連に関する検討はなされていない。

一方、片頭痛と中脳水道灰白質(periaqueductal gray matter, PAG)が、片頭痛発症メカニズムの重要な役割を担っていることが示唆され(文献3)、さらにC-MSにおいても、MRIの解析から、C-MSのPAG病変と頭痛、特に片頭痛との関連性が提唱されている(文献4)。

本研究の目的は、①日本人MS患者における慢性頭痛の有病率を明らかにする、②C-MSとOS-MSの両者間における慢性頭痛の有病率を比較検討する、③MRIにおける病変部位、特にPAG病変と慢性頭痛との関連を検討することである。

MSに伴う症候性片頭痛の病態機序を明らかにする事により、片頭痛の病態解明や治療法開発へと進展する事を期待している。

## B. 研究方法

**対象：**九州大学病院神経内科を 2007 年 10 月から 2008 年 3 月の間に受診し、Poser の診断基準で clinically definite MS と診断された患者約 150 名のうち、研究に対する同意を得た患者を対象とした。今回の中間報告では、2007 年 10 月から 12 月までの 3 ヶ月間を調査期間とし、98 名の解析を行った。

**抗 AQP4 抗体測定：**当教室で確立された方法で、慢性頭痛罹患患者における調査より 2 年以内に採取された血清の中の抗 AQP4 抗体値を測定した(文献 4, 5)。

**質問形式：**国際頭痛学会による ICHD-II の診断基準に基づき作成した質問表を用いて、慢性頭痛を、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛・薬剤乱用頭痛などその他の頭痛の 4 群に分類した。

MS 患者の病型は診療録を参考にし、Poser の診断基準(文献 5)、McDonald の診断基準(文献 6)、Kira の OS-MS 診断基準(文献 7)を用いて、C-MS、OS-MS、脳幹脊髄型 MS(BsS-MS)、一次性進行型 MS(PP-MS) の 4 群に分類した。

(倫理面への配慮)

究対象者の人権に配慮し、研究内容の説明と理解を得て、臨床研究に関する倫理指針(平成 16 年度厚生労働省告示第 459 号)に従って、九州大学倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

今回の中間報告では、2007 年 10 月から 12 月までの 98 症例について解析を行った。男性 19 名、女性 78 名で、平均年齢 45.6

歳、平均罹病期間 12.5 年、C-MS35 例(男性 7 例、女性 28 例)、平均年齢 40.3 歳、平均罹病期間 11.9 年、OS-MS49 例(男性 9 例、女性 40 例)、平均年齢 49.4 歳、平均罹病期間 12.5 年、BsS-MS6 例(男性 1 名、女性 5 名)、平均年齢 44.0 歳、平均罹病期間 9.8 年、PP-MS8 例(男性 2 例、女性 6 例)、平均年齢 46.2 歳、平均罹病期間 16.1 年であった。

全 98 例中、慢性頭痛 52 例(53.1%)、前兆のある片頭痛 2 例(2.0%)、前兆の無い片頭痛 21 例(21.4%)、緊張型頭痛 32 例(32.7%)、その他の慢性頭痛 2 例(2.0%)であった。そのうち、C-MS35 例では、慢性頭痛 22 例(71.4%)、前兆のある片頭痛 1 例(2.9%)、前兆の無い片頭痛 10 例(28.6%)、緊張型頭痛 13 例(37.1%)、その他の慢性頭痛 1 例(2.9%)、OS-MS49 例では、慢性頭痛 25 例(53.1%)、前兆のある片頭痛 1 例(2.0%)、前兆の無い片頭痛 9 例(18.4%)、緊張型頭痛 15 例(30.6%)、その他の慢性頭痛 1 例(2.0%)であった。

また、インターフェロン(IFN)β 投与による違いでは、IFN β 使用 21 例中、慢性頭痛 15 例(71.4%)、前兆のある片頭痛 0 例(0%)、前兆の無い片頭痛 6 例(28.6%)、緊張型頭痛 7 例(33.3%)、その他の慢性頭痛 2 例(9.5%)、IFN β 非使用 77 例では、慢性頭痛 39 例(50.6%)、前兆のある片頭痛 2 例(2.6%)、前兆の無い片頭痛 15 例(19.5%)、緊張型頭痛 21 例(27.3%)、その他の慢性頭痛 1 例(1.3%)であった。

一方、抗 AQP4 抗体陽性 16 例では、慢性頭痛 11 例(68.7%)、前兆のある片頭痛 1 例(6.3%)、前兆の無い片頭痛 4 例(25.0%)、緊張型頭痛 6 例(37.5%)、その他の慢性頭痛

(0%), 抗 AQP4 抗体陰性 77 例では, 慢性頭痛 39 例(55.2%), 前兆のある片頭痛 2 例(2.6%), 前兆の無い片頭痛 15 例(19.5%), 緊張型頭痛 21 例(27.3%), その他の慢性頭痛 1 例(1.3%)であった。

#### D. 考察

今回の中間解析では, C-MS 群では OS-MS 群と比較して片頭痛や緊張型頭痛の合併が高い傾向が認められ, また, 抗 AQP-4 抗体陽性群での片頭痛罹患率が 31.3%と抗体陰性群の 23.9%と比べて高率であった。さらに, IFN $\beta$  使用例の慢性頭痛罹患率は 71.4%であり投与後に発症率が高かった(66.7%)。以上より, MS における片頭痛の頻度が高い事は, 単なる IFN $\beta$  の影響のみでなく, その病態との関連した特異的な機序が考えられた。今後 MRI 画像における病巣との関連を解析していく予定である。

#### E. 結論

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 による画像解析を進めていく予定である。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

#### H. 文献

1. D'Amico D, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004; 24: 980-984.
2. Lennon VA, et al. IgG marker of optico-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473-477.
3. Welch KMA, et al. N.Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41: 629-637.
4. Gee JR, et al. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2005; 45: 670-677.
5. Poser CM, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
6. Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDocald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
7. Kira JI, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 569-574.

## 片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究

分担研究者 濱田 潤一 北里大学医学部准教授  
米倉 純子 北里大学医学部大学院

研究要旨 Orexin-A の脳室内投与により皮質拡延性抑制の出現が抑制され、静脈内投与では抑制されなかった。片頭痛患者において Orexin-A が神経系を介した作用により発症に関与する事が示唆された

### A. 研究目的

我が国の片頭痛の罹患率が 3-8%とされるが、前年の結果で Orexin-A が片頭痛患者で有意に低下する事が明らかとなった。このことから頭痛の病態に関与するとされる皮質拡延性抑制に-Orexin-A が影響するかを検討する事で更に頭痛の発症メカニズムを明らかにする。

### B. 研究方法

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 の皮質拡延性抑制の作用を検討する。

### C. 研究結果

Orexin-A を脳室内へ投与すると皮質拡延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。内頸動脈内の投与では変化は認めなかった。

### D. 考察

皮質拡延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延性抑制の出現を抑制する事が明らかとなった。

### E. 結論

Orexin-A は神経系を介して皮質拡延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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

・ J Yonekura, J Hamada, F Sakai: Plasma orexin-A levels in patients with migraine. The Kitasato Medical Journal in press.

#### 2. 学会発表

・ J.Yonekura, J Hamada, F Sakai: The effect of orexin-A on cortical spreading depression. The 23rd International symposium in cerebral blood flow metabolism & function(Osaka)2007.5.24.

・ J Yonekura, J Hamada, F Sakai: Plasma levels of orexin-A in migraine and cluster headache. The 13th Congress of the International Headache Society.

・ K Koizumi, J Hamada, M Fukuda et al: Immunohistochemical study of the orexin system in the rat brain. possible involvement in migraine pathogenesis. The 13th Congress of the International Headache Society.

・ 米倉純子, 濱田潤一, 小泉健三, 坂井文彦: Orexin の内頸動脈内投与後の脳血流の反応性の検討. 第 19 回脳循環代謝学会総会(盛岡)

## 片頭痛の共存症調査

分担研究者 中島健二

研究協力者 肥田典子、今村恵子、佐久間研司、竹島多賀夫

鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科

研究要旨 片頭痛の共存症が病態の理解と治療戦略の観点から注目されている。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。片頭痛診療に際してはこれらの共存症にも配慮が必要である。

### A. 研究目的

前兆のある片頭痛、片麻痺性片頭痛はCaチャンネルやNaチャンネルなどの遺伝子異常が同定されており、中枢神経系の神経細胞およびアストロサイトの興奮性の変化が病態に関与する可能性がある<sup>1)</sup>。てんかん、チャネロパチーの病態と考えられていた現象との類似性から、これらの疾患との関連が推定される。片頭痛における神経原性炎症の病態からは、炎症の関与が注目される喘息、アトピーなどの全身疾患との関連が、又、セロトニンをはじめ生体アミンの関与からは、うつ病など精神疾患との関連が注目されている。臨床的に頭痛性疾患の共存症を横断的かつ縦断的に明らかにすることにより、病態をよりよく理解し、画期的な新しい治療を生み出す可能性を模索する。さらに、共存症に配慮したテーラーメイド医療のエビデンスを提供する。

### B. 研究方法

調査対象疾患はWHO第10回修正国際疾病、傷害および死因統計分類(ICD-10)からエキスパートコンセンサスにより16項目、78疾患を選択抜粋し、調査票を作成した(付録1)。

対象は鳥取大学医学部・脳神経内科頭痛外来を2006年12月～2007年12月に受診した片頭痛患者のうち調査の同意が得られた103例に調査を実施した。片頭痛の診断は国際頭痛分類第2版<sup>2)</sup>に従った。年齢は17～80歳で平均40.7歳±14.0(SD)、男性13例、女性90例。前兆のある片頭痛(MA)16例、前兆のない片頭痛(MO)87例で、9例はMAとMOの両方があった。集計ではMA群に含めた。片頭痛の罹病期間は1～61年で平均17.8年±13.4(SD)であった。調査票を用いて疾患の罹患・既往の有無、罹患時期を受診時に診察医が聞き取り調査を行った。

### C. 研究結果

共存疾患について各々、罹患、既往、罹患又は既往の割合を算出した。この集計結果の罹患の割合は、調査時点での有病率に相当する。以下、主要な集計結果を表1～10に示す

分担研究報告書

表1 A00-B99 感染症および寄生虫, C00-D48新生物(腫瘍), D50-D89血液・免疫機構の障害, E00-E90 内分泌・代謝疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
A00-B99 感染症および寄生虫	5.8%	12.6%	18.4%
B0/B2 ヘルペス(単純、帯状)その他	5.8%	11.7%	17.5%
C00-D48新生物(腫瘍)	1.0%	6.8%	7.8%
D50-D89血液・免疫機構の障害	8.7%	24.3%	33.0%
D50鉄欠乏性貧血	4.9%	22.3%	27.2%
D55D59溶血性貧血	1.0%	0.0%	1.0%
E00-E90 内分泌・代謝疾患	4.9%	5.8%	10.7%
E00-E03 / E06 甲状腺機能低下症	1.0%	2.9%	3.9%
E05甲状腺機能亢進症	1.0%	2.9%	3.9%
E07 その他の甲状腺機能障害	0.0%	1.0%	1.0%
E10 糖尿病(IDDM)	0.0%	0.0%	0.0%

(n=103, M:F=13:90 MA16, MC87)

表2 F00-F99 精神および行動の障害

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
F00-F99 精神および行動の異常	20.4%	4.9%	25.2%
F20-F29 統合失調症	0.0%	0.0%	0.0%
F30-F39 気分障害	16.5%	4.9%	21.4%
F30 躁病エピソード	0.0%	0.0%	0.0%
F31 双極性感情障害	1.9%	0.0%	1.9%
F32 うつ病エピソード	13.6%	2.9%	16.5%
F41/ニック障害	4.9%	1.0%	5.8%
F45 身体表現性障害	7.8%	0.0%	7.8%
F48 その他の神経症性障害	1.9%	0.0%	1.9%
F50 摂食障害	1.9%	0.0%	1.9%

表3 G00-G90 神経系の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
G00-G90 神経系の疾患	100.0%	1.9%	100.0%
G00-G09 脳炎、髄膜炎	0.0%	0.0%	0.0%
G10 ハンチントン病	0.0%	0.0%	0.0%
G11 遺伝性運動失調症	0.0%	0.0%	0.0%
G12 脊髄性筋萎縮症	0.0%	0.0%	0.0%
G20 パーキンソン病	0.0%	0.0%	0.0%
G21 続発性パーキンソン症候群	0.0%	0.0%	0.0%
G30 アルツハイマー病	0.0%	0.0%	0.0%
G35 多発性硬化症	0.0%	0.0%	0.0%
G40 てんかん	1.9%	1.9%	3.9%
G43 片頭痛	100.0%	0.0%	100.0%
G47 睡眠障害	1.9%	0.0%	1.9%
G70 重症筋無力症その他	0.0%	0.0%	0.0%

表4 H00-H59 眼および付属器の疾患, H60-H95 耳および乳様突起の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
H00-H59眼および付属器の疾患	5.8%	5.8%	11.7%
H60-H95耳および乳様突起の疾患	4.9%	14.6%	19.4%

(緑内障、翼状片、白内障、中耳炎、外耳炎、突発性難聴などが含まれる)

表5 I00-I99 循環器系の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
I00-I99 循環器系の疾患	15.5%	1.9%	17.5%
I10-I15 高血圧性疾患	10.7%	0.0%	10.7%
I20 狭心症	1.9%	1.0%	2.9%
I21 心筋梗塞	0.0%	0.0%	0.0%
I34-36 非リウマチ性疾患	1.9%	0.0%	1.9%
I50 心不全の罹患	0.0%	0.0%	0.0%
I60 コモロ下出血	0.0%	0.0%	0.0%
I61 脳内出血	0.0%	0.0%	0.0%
I63 脳梗塞	1.0%	1.0%	1.9%

表6 J00-J99 呼吸器系の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
J00-J99 呼吸器系の疾患	33.0%	12.6%	45.6%
J30 アレルギー性鼻炎	21.4%	3.9%	25.2%
J32 慢性副鼻腔炎	5.8%	1.9%	7.8%
J43 肺気腫	0.0%	0.0%	0.0%
J44 慢性閉塞性肺疾患	0.0%	0.0%	0.0%
J45 喘息	11.7%	6.8%	18.4%

表7 K00-K93 消化器系の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
K00-K93 消化器系の疾患	32.0%	19.4%	51.5%
K02 う歯	12.6%	11.7%	24.3%
K04-K05 歯周病	2.9%	1.0%	3.9%
K07 顎関節症	3.9%	0.0%	3.9%
K21 胃食道逆流症	5.8%	1.0%	6.8%
K25-K26 胃潰瘍十二指腸潰瘍	7.8%	8.7%	16.5%
K12 慢性胃炎	9.7%	1.0%	10.7%
K50 クロウン病	0.0%	0.0%	0.0%
K51 潰瘍性大腸炎	0.0%	0.0%	0.0%
K58 過敏性腸症候群	3.9%	1.9%	5.8%
K70-K77 肝胆障害疾患	1.9%	0.0%	1.9%

表8 L00-L99 皮膚の疾患, M00-M99 骨格結合組織の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
L00-L99 皮膚の疾患	21.4%	6.8%	28.2%
L20 アトピー性皮膚炎	10.7%	2.9%	13.6%
L50-L54 じんましん及び紅斑	9.7%	4.9%	14.6%
M00-M99 骨格結合組織の疾患	9.7%	1.9%	11.7%
M30M36 膠原病	1.9%	0.0%	1.9%
M40-M54脊柱疾患(ヘルニア等)	5.8%	1.9%	7.8%

表9 N00-N99尿路器系の疾患

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
N00-N99尿路器系の疾患	7.8%	18.4%	26.2%
N00 糸球体腎炎	0.0%	1.0%	1.0%
N04 ネフローゼ症候群	1.0%	1.0%	1.9%
N30 膀胱炎	1.0%	6.8%	7.8%
N70-N77 女性骨盤臓器の炎症性疾患	2.2%	3.3%	5.8%
N80-N88 女性生殖器の非炎症性疾患	3.3%	3.3%	6.7%
O00-O99 妊娠			95.6%

(N70、および妊娠は女性の対象者数に対する%)

表10 S00-T98 損傷中毒及びその他

ICD-10	罹患(%)	既往(%)	罹患/既往 (%)
S00-T98 損傷中毒及びその他	1.9%	13.6%	15.5%
S00-S09 頭部損傷	0.0%	3.9%	3.9%
S10-S19 頸部損傷	1.9%	9.7%	11.7%

## D. 考察

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である。

鉄欠乏性貧血の罹患または既往が 33% と高いが (表 1), 対象に女性が多いことが大きな要因と考えられる。精神および行動の異常は罹患, 既往を合わせると 25.2% あり, うつ病は 13.6% が罹患しており, 既往も合わせると 16.5 にのぼる。川上らの 2007 年の調査では DSM-IV に沿って診断されるうつ病は一般人口において 12 ヶ月の有病率で 2.1%, 生涯有病率で 6.2% とされており本調査の片頭痛における有病率は高いと考えられる。片頭痛におけるうつ病やパニック障害の共存の先行研究は Breslau ら<sup>3)</sup> の報告をはじめいくつかあり, うつ病は 5~42%, パニック障害は 10.5%, 15.9% などの報告がある (表 11)。本研究の結果は, 欧米の先行研究とほぼ同様の有病率であり, 本邦の片頭痛患者においても高いうつ病の共存があるものと考えられた。

神経系の疾患は片頭痛以外ではてんかんの罹患, 既往がそれぞれ 1.9% あった。神経変性疾患や神経免疫疾患など有病率が比較的低い疾患については今後の大規模な調査の結果をまつ必要がある。

表 11 片頭痛と精神疾患の共存に関する先行研究

	N=	うつ病	パニック障害
Breslau et al.(1993)	128	hospital 34.4%	10.9%
Mitsikostas et al.(1999)	470	hospital 14.1%	
Breslau et al.(2001)	536	population 40.7%	
Breslau et al.(2001)	536	population	15.9%
Breslau et al.(2003)	496	population 42.1%	
Oedegaard et al.(2005)	49,205	population 4.9%	
Mongini et al.(2006)	231	hospital 16.0%	
本研究(2008)	103	hospital 16.5%	5.8%

循環器系の疾患では 10.7% が高血圧に罹患していた (表 5)。Kearney らの 2005 年の報告では成人男性 26.6%, 成人女性 26.1% であった。本邦の平成 16 年の国民生活基礎調査の高血圧通院者率は 8.1% と報告されている。小児期, 思春期の片頭痛患者はしばしば低血圧傾向を示すことが知られているが, 中年以降は高血圧を示す片頭痛患者がふえてくる。高血圧は有病率の高い疾患であるから, 偶発的な共存であるとしても, 片頭痛と高血圧を有する患者の数は多いので, 両疾患の治療に際しては相互に悪影響を及ぼさない治療選択が必要であり, 可能であれば両疾患を同時に治療できるものを選択することが望ましいと考えられる。

呼吸器系の疾患では, アレルギー性鼻炎の有病率が 21.4% であった。本邦の一般有病率は 29.8% (奥田, 1999), 32% (成人, 赤澤ら, 2005) などの報告があり, 通院者率は 1.6% (平成 16 年「国民生活基礎調査」) である。一般人口とほぼ同等と考えられる。喘息の有病率は 11.7% で既往を含めると 18.4% であった。本邦の一般有病率には 7.5% (20 歳代, 4%, 乳幼児 15%, 黒澤, 2006) や 4.0% (成人 0.99~18.1%, 牧野, 2007) などの調査報告がある。通院者率は 1.3% (平成 16 年国民生活基礎調査) である。これらと比較すると片頭痛での共存率はやや高いものと考えられる。

表12 片頭痛と喘息の共存に関する報告

	n	共存率
Terwindt et al.(2000)	620	5.0%
Pietrini et al.(2005)	1,486	5.1%
Ozge et al.(2005)	186	4.8%
Aamodt et al.(2006)	50,401	15.3%
本研究(2008)	103	11.7%

欧米の先行研究では片頭痛における喘息の有病率は4.8%~15.3%で、今回の調査では11.7%とこの範囲内にあった。

片頭痛の共存疾患の主要なものは、アレルギー性鼻炎 21% (既往を含めると 25%)、うつ病 14% (同 17%)、高血圧性疾患 11%、喘息 12% (同 18%)、パニック障害 5% (同 6%)、てんかん 2%などであった。

既往疾患の主要なものは鉄欠乏性貧血 27%、ヘルペス感染 17%、耳疾患 15%、胃・十二指腸潰瘍 9%などがあつた。

E. 結論

頭痛外来を受診した片頭痛患者 103 例において、ICD-10 に沿って 16 項目、78 疾患について罹患・既往の有無を調査した。喘息 12%、アレルギー性鼻炎 21%、うつ病 14%、パニック障害 5%、てんかん 2%などの共存があつた。鉄欠乏性貧血 27%、ヘルペス感染 17%などの既往症があつた。これらの結果は欧米の先行研究と同様の傾向であつた。今後規模を拡大した population-base の共存症研究が必要である。

文献

1. 竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二. 【頭痛診療の進歩】頭痛発症に關与する遺伝子

片麻痺性片頭痛. 神経内科 66:244-251, 2007.

2. 国際頭痛分類 第2版日本語版. 日本頭痛学会誌.31:13-188,2004
3. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF et al. Headache and major depression - Is the association specific to migraine? Neurology.54:308-313,2000

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. Headache 2008; 48(1):135-9.

2. 学会発表

Takeshima T, Imamura K, Fusayasu E, Nakashima K. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels of migraineurs increase during headache free periods. International Headache Society 2007 Sotckholm, Sweden, 2007.

肥田典子、今村恵子、佐久間研司、竹島多賀夫、中島健二. 鳥取大学頭痛外来における片頭痛患者の共存症調査. 第35回日本頭痛学会総会 東京, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

頭痛調査(共存症)

(V3. 02 06/12/26)

病院名: 鳥取大学医学部・脳神経内科

シメイ:		
氏名:	M : F	診察医: 今村・竹島・( )
ID:		記入日:

年齢: 才 生年月日:	飲酒 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり:
発症年齢:	喫煙 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり:
職業:	<input type="checkbox"/> SDS <input type="checkbox"/> CMI <input type="checkbox"/> MAS
家族歴: なし : あり( )	<input type="checkbox"/> 頭部CT <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常( )
部位:	<input type="checkbox"/> 頭部MRI <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常( )
持続時間: 時間	特記事項
頻度: /月, ( 週, 年 )	
罹病期間: ( )年 (月, 日 )	
誘因 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり:	
<input type="checkbox"/> 使用薬剤:	
<input type="checkbox"/> 鎮痛薬・NSAIDs: 有効・無効・不明( )	
<input type="checkbox"/> トリプタン: 有効・無効・不明 ( )	
<input type="checkbox"/> ( ): 有効・無効・不明	
<input type="checkbox"/> ( ): 有効・無効・不明	
予兆 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり:	
前兆 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり( )	

頭痛の程度:	none	mild	moderate	severe
	0	1 2 3	4 5 6 7	8 9 10

性状: 拍動性 片側 日常動作による悪化 締付感 頭重 刺すかんじ その他( )

随伴症状: 悪心 嘔吐 光過敏 音過敏 臭過敏 眼充血 流涙 脱力感 無力感  
めまい感 肩こり その他( )

診断名(初診時)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1.1 前兆のない片頭痛               | <input type="checkbox"/> 1.6.1 前兆のない片頭痛疑い |
| <input type="checkbox"/> 1.2 前兆のある片頭痛               | <input type="checkbox"/> 1.6.2 前兆のある片頭痛疑い |
| <input type="checkbox"/> 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの      | <input type="checkbox"/> 2.1 稀発反復性緊張型頭痛   |
| <input type="checkbox"/> 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの | <input type="checkbox"/> 2.2 頻発反復性緊張型頭痛   |
| <input type="checkbox"/> 1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの   | <input type="checkbox"/> 2.3 慢性緊張型頭痛      |
| <input type="checkbox"/> 1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛           | <input type="checkbox"/> 3.1 群発頭痛         |
| <input type="checkbox"/> 1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛           | <input type="checkbox"/> その他( )           |
| <input type="checkbox"/> 1.2.6 脳底型片頭痛               | <input type="checkbox"/> その他( )           |

処方薬:

共存症調査 氏名

無し ICD10	合併あり(罹患)	既往あり	備考
<input type="checkbox"/> 1.A00-B99 感染症および寄生虫症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
B0-B2 ヘルペス(単純、帯状)	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
その他	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
<input type="checkbox"/> 2.C00-D48 新生物(腫瘍)	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
<input type="checkbox"/> 3.D50-D89 血液・免疫機構の障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
D50 鉄欠乏性貧血	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
D55-D59 溶血性貧血	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
その他の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
<input type="checkbox"/> 4.E00-E90 内分泌・代謝疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)		
甲状腺機能低下症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
甲状腺機能亢進症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
その他の甲状腺機能障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
E10 糖尿病 (IDDM)	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
E11 糖尿病 (NIDDM)	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
E20-E35 その他の内分泌腺障	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
E65-E68 肥満・過栄養	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
メタボリックシンドローム(身長, 体重, 腹囲, TG, TC, 血糖	<input type="checkbox"/> あり		( )
<input type="checkbox"/> 5.F00-F99 精神および行動の障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F10 アルコール乱用	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F13 鎮静薬又は催眠薬乱用	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F20-F29 統合失調症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F30-F39 気分[感情]障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F30 躁病エピソード	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F31 双極性感情障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F32 うつ病エピソード	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F41 パニック障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F45 身体表現性障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F48 その他の神経症性障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F50 摂食障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F51 非器質性睡眠障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F52 性機能不全	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
F90 多動性障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
<input type="checkbox"/> 6.G00-G99 神経系の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G00-G09 脳炎, 髄膜炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G10 ハンチントン病	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G11 遺伝性運動失調(症)	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G12 脊髄性筋萎縮症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G20 パーキンソン病	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G21 続発性パーキンソン症候群	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G30 アルツハイマー病	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G35 多発性硬化症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G40 てんかん	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G43 片頭痛	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G47 睡眠障害	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )
G70 重症筋無力症その他	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才)	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才)	( )

無し ICD10	合併あり(罹患)	既往あり	備考
<input type="checkbox"/> 7.H00-H59 眼および付属器の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 8.H60-H95 耳および乳様突起の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 9.I00-I99 循環器系の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I10-I15 高血圧性疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I20 狭心症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I21 心筋梗塞	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
非リウマチ性弁膜症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I50 心不全	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I60 くも膜下出血	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I61 脳内出血	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
I63 脳梗塞	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 10.J00-J99 呼吸器系の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
J30 アレルギー性鼻炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
J32 慢性副鼻腔炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
J43 肺気腫	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
J44 慢性閉塞性肺疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
J45 喘息	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 11.K00-K93 消化器系の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K02 う<齶>蝕	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K04-05 歯周病	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K07 顎関節症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K21 胃食道逆流症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K25-26 胃潰瘍/十二指腸潰瘍	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K12 慢性胃炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K50 クロウン病	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K51 潰瘍性大腸炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K58 過敏性腸症候群	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
K70-K77 肝・胆・膵疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 12.L00-L99 皮膚の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
L20 アトピー性皮膚炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
L50-L54 じんま疹及び紅斑	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 13.M00-M99 骨格・結合組織の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
M30-36 膠原病	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
M40-54 脊柱疾患(ヘルニア等)	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 14.N00-N99 尿路性器系の疾患	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
N00 糸球体腎炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
N04 ネフローゼ症候群	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
N30 膀胱炎	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
N70-N77 女性骨盤臓器の炎症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
N80-N98 女性生殖器の非炎症	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
<input type="checkbox"/> 15.O00-O99 妊娠・分娩	<input type="checkbox"/> 妊娠	回	<input type="checkbox"/> 分娩 回 ( )
<input type="checkbox"/> 19.S00-T98 損傷・中毒およびその他	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
S00-S09 頭部損傷	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )
S10-S19 頸部損傷	<input type="checkbox"/> 罹患 ( 才 )	<input type="checkbox"/> 既往あり( 才 )	( )

## 片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究

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長

**研究要旨** 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。今後は、対象患者数を増やして更なる検討を行う。

### A. 研究目的

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。

### B. 研究方法

健常被験者 3 名（男性、31～38 才）及び片頭痛患者 1 名（女性、26 才）を対象とした。MRI 装置内でゾーミック錠を経口投与し、その直前から 1 時間後まで 15 分おきに SWI を撮像した。評価のためには、SWI 画像で通常使用される minIP（Minimum Intensity Projection）より定量性の高い、位相画像を用いた。

（倫理面への配慮）被験者には MRI 撮像およびトリプタン系薬剤摂取の危険性について説明し、同意のうえ実験を行った。

### C. 研究結果

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（図上段）、片頭痛患者ではさらに明確な変化が観測された（同下段）。片頭痛患者では撮像中に頭部が最大 8 mm 動いていたものの、詳細な検討の結果、高精度な registration 処理を用いたことにより、大きな影響は無かったと判断された。

### D. 考察

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。SWI 位相画像は定量性が高いため、統計的に変化の大きかった部位の自動抽出アルゴリズムの開発が可能であると考えられる。頭部の大きな移動に関しては、今後問題となる可能性があるため、対策を講じる予定である。また今後は、片頭痛患者の数を増やし、本手法の有効性を確認する。

### E. 結論

SWI を用いてトリプタン系薬剤による脳血流の変化を測定できることを確認した。今後の課題として、定量法の確立に加え、新規頭部固定方法の考案、片頭痛被験者の追加に取り組む予定である。

F. 健康危険情報

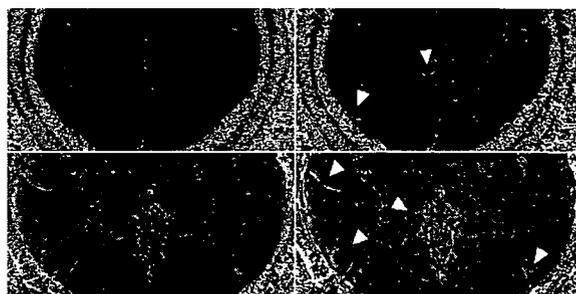
G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



健常被験者（上）、片頭痛患者（下）における服用前と服用後 30 分（左）、服用後 60 分（右）それぞれとの位相の変化。矢印の示す高輝度のところほど、大きな脳血流減少があったと考えられる。