

200833019A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂井 文彦

平成21(2009)年 3月

# 目次

I. 班構成員名簿	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に関する研究 坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学	
III. 分担研究報告	
1. 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	19
橋本しをり 東京女子医科大学神経内科	
2. 片頭痛患者における血中 Matrix Metalloproteinase の検討	22
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	
3. 近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy; NIRS) を用いた片頭痛の発生・ 治癒機序のメカニズムの解明に関する研究	25
平田 幸一 獨協医科大学内科学 (神経)	
4. 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	36
辻 省次 東京大学医学系研究科脳神経医学専攻	
5. 新規の ATP1A2 遺伝子変異を認めた家族性片麻痺性片頭痛における遷延性前兆 とその病態	37
坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学	
6. 多発性硬化症に伴う慢性頭痛に関する研究	40
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科	
7. 治療薬評価のための片頭痛動物実験モデルに関する検討	43
鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科	



班構成員名簿



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」班構成員名簿

No.	区分	研究者氏名	所属機関
1	研究代表者	坂井 文彦	北里大学医学部神経内科学
2	研究分担者	福内 靖男	福内ペインクリニック
3		橋本しをり	東京女子医科大学
4		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
5		平田 幸一	獨協医科大学内科学(神経)
6		辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科
7		吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科
8		鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科
9		福山 秀直	京都大学医学研究科附属高次脳機能総合センター
10		寺山 靖夫	岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野
11		濱田 潤一	北里大学医学部神経内科学
12	研究協力者	五十嵐久佳	神奈川歯科大学附属横浜研修センター内科学講座
13		清水 俊彦	東京女子医科大学脳神経外科頭痛外来
14		竹内 昭博	北里大学医療衛生学部医療情報学
15		今村 恵子	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科
16		古和 久典	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科
17		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
18		渡邊 由佳	獨協医科大学内科学(神経)
19		田中 秀明	獨協医科大学内科学(神経)
20		高嶋良太郎	獨協医科大学内科学(神経)
21		土井 光	九州大学大学院医学研究院神経内科
22		清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科
23		柴田 護	慶應義塾大学医学部神経内科
24		岩下 達雄	慶應義塾大学医学部神経内科
25		浦山 慎一	京都大学医学研究科附属高次脳機能総合センター
26		麻生 謙二	京都大学医学研究科附属高次脳機能総合センター
27		工藤 雅子	岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野
28		飯塚 高浩	北里大学医学部神経内科学
29		飯ヶ谷美峰	北里大学医学部神経内科学
30		小川 果林	北里大学医学部神経内科学
31		米倉 純子	北里大学医学部神経内科学
32		荒川 一郎	東京女子医科大学医療・病理管理学
33		神吉 理枝	北里大学病院
34		辺土 名隆	北里大学病院
35		若松 秀樹	北里大学病院

# 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

研究代表者 坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学教授

## 研究要旨

片頭痛の画期的治療法を開発を目指すことが本研究の目的である。片頭痛治療薬の開発には病態の解明が必須である。その結果によって、発作治療薬および発作予防薬を模索し、開発することが可能となる。近年、片頭痛の病態の研究に分子生物学的アプローチが行われるようになった。そこで、遺伝子異常が確認された病型における片頭痛の病態の研究が重要となった。本年度の研究では日本で同定されたATPA2遺伝子 exon20 に H916L のアミノ置換を伴う家族性片麻痺性片頭痛2型の家系の発作時脳血流測定が行われた。その結果、前兆と頭痛の異なる病態が混在していることが明らかとなった。さらに異なる病態を連結する因子として MMP9 の重要性が明らかにされた。片頭痛の動物実験モデルの開発にも進歩がみられた。すなわち、*in vivo* において脳硬膜にカプサイシンによる侵害刺激を加えて TRPV1 受容体を刺激すると三叉神経痛において ERK リン酸が生ずることが明らかとなった。動物が痛みを感じているか否かを確認する指標ができたと考えられる。そのほかにも片頭痛と炎症との関係、気圧や酸素濃度との関係が明らかにされた。顕在する治療薬の評価と使用方法についても研究成果があった。片頭痛の慢性化を予防する方法として頭痛体操が有効であることが確認され、臨床現場では極めて重要である。本年度は3年間の最終年度であったが、それぞれの分担研究者が3年間に設定した目標をほぼ達成し、片頭痛治療法の開発に向かっている進歩がみられた。

## 分担研究者

福内 靖男 福内ペインクリニック  
橋本しをり 東京女子医科大学神経内科  
准教授  
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 省次 東京大学大学院医学系研究科  
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究科神経  
内科学教授  
鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科  
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  
濱田 潤一 北里大学医学部准教授

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・蔓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<sub>1B/1D</sub> 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

## A. 研究目的

片頭痛の発作治療薬及び発作予防薬の開発を行うことが本研究の目的である。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



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。

片頭痛の病態、治療に関する国内・外における研究の進歩にはめざましいものがある。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進展させる意味で重要である。

期待される成果としては、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、糖尿病などと並ぶ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・経済活動を活性化させる。

## 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バッチの存在を想定し、典型的片頭痛患者における脳循環・代謝の亢進、視床下部のジェネレーター発現、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。本研究では家族性片麻痺性片頭痛に加え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家族性片麻痺性片頭痛の病態の研究、②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。③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。④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時に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、TRPV<sub>1</sub> 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<sub>1D/1F</sub>、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3年度の研究成果としては(1)片頭痛の典型像と考えられる家族性片麻痺性片頭痛発作時における脳内の病態の解明、(2)前兆と頭痛のそれぞれの病態を連結する物質として MMP9 の役割の明確化、(3)現在の治療薬の再評価、(4)痛み伝達を評価しうる片頭痛動物モデルの開発、(5)サイトカインなどの炎症物質の役割の研究などが挙げられる。その他、高山性頭痛の研究、現存する治療薬の評価と使用法に関する

研究、MR 磁化率強調画像を用いた薬剤の血管反応性定量的評価法の研究が成果を挙げた。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スマトリブタン自己注射の評価、②薬物乱用頭痛の治療法の研究、③スマトリブタンによる脳血流の変化の研究などに新発見がえられた。

### II 具体的成果

飯塚らは ATP1A2 遺伝子 exon 20 に H916L のアミノ置換を伴う新規のヘテロ接合性塩基置換を認めた FHM2 の日本人家系を報告した。3回の片頭痛重症発作のうち何れの発作でも遷延性前兆の責任病巣に一致して可逆性局所脳血流増加を認め、2回の発作で脳表血管拡張を、脳浮腫を伴った1回の発作で脳溝に vasogenic leakage を認めた。三叉神経血管系の過度な活性化が、遷延性前兆の病態に関与している可能性がある。片頭痛治療薬の開発には病態の理解が必要である。これまで片頭痛の病態には主として生理学的、生化学的アプローチが試みられてきた。発作中の脳循環・代謝、ニューロトランスミッターの測定と検討から、片頭痛が neuro-vascular disorder であることが明らかにされた。近年、片頭痛の病態の研究にも分子生物学的アプローチが行われようになり、家族性片麻痺性片頭痛には3種類の遺伝子異常が確認された。すなわち CACUNA1A、ATP1A2、SCN1A に変異が見つかり、FMH が3型に分類された。片頭痛の症状が多様であることは古くより知られているが、病態も多様であることが考えられる。我々は遺伝子異常が明らかにされた病型における片頭痛発作中の脳循環動態を測定し、片頭痛の病態の多様性につき検討した。拡散協調画像では異常所見は認めないが、遷延性前兆の責任病巣に一致して可逆性の局所脳血流増加を認め、脳血管拡張を2回の発作で、vasogenic leakage を1回の発作で認めており、これらの所見は三叉神経血管系の過度な活性化を反映していると思われる。

中島らは皮質拡張性抑制(CSD)と三叉神経血管系の炎症が片頭痛の病態に関与していると考え、

Matrix Metalloproteinase (MMP) にちゅうもくした。すでに片頭痛患者の血中 MMP-9 が上昇していることを既に報告しているが、本年度は MMP-9 と関連する MMP-2 と MMP-3 について検討した。片頭痛患者の血中 MMP-2 値はコントロールと比較して有意な差は認めなかった。片頭痛患者の MMP-3 値はコントロールと比較して有意に低値を示した。前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛の間には明らかな差はなかった。MMP-3 値と年齢、罹病期間、発作頻度に MMP-9 は炎症性サイトカインの産生や blood-brain barrier の破壊などに関与することが知られている。片頭痛では神経炎症が重要な役割を果たすと考えられており、MMP の変化は片頭痛の病態生理を考える上で興味深い。我々は片頭痛患者の血中 MMP-9 が上昇していることを H18 年度に報告した。片頭痛では、CSD により生じた神経原性炎症に関連する TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  が上昇し、これらが MMP-9 の活性化を誘導することが報告されている。MMP-9 の上昇により、blood-brain barrier の破壊やさらなる炎症性サイトカインの増加を生じ、頭痛の増強に関連すると考えられる。MMP-3 は MMP-9 の活性化を促進する。片頭痛患者における血中 MMP-3 値の低下は、MMP-9 上昇に関連した negative feedback を反映していると推察した。一方、血管障害では MMP-9 の上昇とともに MMP-2 が上昇することが報告されているが、我々の片頭痛での検討では MMP-2 の変化は見られなかった。MMP の変化について、片頭痛と血管障害は一部共通するが、異なる部分も有すると考えた。

鈴木らは、片頭痛に対する画期的治療法を確立させる過程において、片頭痛治療薬の効果判定に用いることができる動物モデルまたは細胞モデルを作成することを目的とした。痛覚刺激を受容伝達する感覚神経は侵害受容神経とよばれ、侵害受容神経における種々の受容体の構造が近年明らかにされている。そ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は transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) と呼ばれている。今回我々は片頭痛の病態と密接に関係すると考えられている硬膜に注目し、硬膜の侵害受容神経の局在とその起源について免疫組織化学染色を用いて検討した。

一方、痛覚伝達には extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が関与し、足底部や歯根部のカプサイシンによる侵害刺激による脊髄後角、後根神経節および三叉神経脊髄路核において、ERK のリン酸化が報告されている。

片頭痛の主病巣のひとつと考えられている脳硬膜の TRPV1 受容体にカプサイシンによる侵害刺激を加え ERK リン酸化の有無を検討し、片頭痛治療薬評価に有用な細胞モデルの作成の確立を目指した。さらに神経系株化細胞 PC12 を用い *in vitro* にてカプサイシン刺激に対する、ERK, p38 および Akt のリン酸化の有無も検討し、片頭痛治療薬評価に有用な細胞モデルの作成の確立を目指した。

本研究では痛覚の指標を明らかにしたことが大きな成果といえる。従来より、頭痛の動物モデルを作成した場合、疼痛をどのように評価するかが難問であった。しかし、今回の研究結果から、脳硬膜の capsaicin 刺激により三叉神経節における ERK リン酸化が生じた場合は、痛覚刺激が伝わっていると判断することができる。さらに、神経株化細胞に対しても ERK, p38, Akt のリン酸化が疼痛のパラメーターとなる可能性があり、今後、これらの指標が、頭痛治療薬の評価に有用となる可能性が考えられる。

吉良らは日本人 MS 症例における慢性頭痛（一次性的頭痛および二次的慢性頭痛）の罹患率を検討に關しての中間報告を報告した。本年度は最終報告及び MS 寛解期における脳脊髄液中サイトカイン分析について報告する。日本人 MS 患者 127 例を対象とした。慢性頭痛罹患率は 50.4%、片頭痛 20.4%、緊張型頭痛 30.0% であり、一般日本人罹患率と比べ一次的頭痛が多い傾向があった。MS の病型による差異はなかったが、IFN $\beta$  使用例での慢性頭痛率が有意に高く、前兆の無い片頭痛が多い傾向があった。また、抗アクアポリン 4 抗体陽性例で前兆のある片頭痛が有意に多かった。さらに、非頭痛発作時 34 症例での脳脊髄液サイトカインの分析では、慢性頭痛の有無で両者間に明らかな有意差は無いも、IFN $\beta$  使用者の中では、慢性頭痛のある群で、IL-15, IL-17, MCP-1 が有意に抑制されていた。本研究結果から、IFN $\beta$  により、片頭痛が誘発されている事が示



唆される。脳脊髄液中のサイトカイン分析では、今後頭痛発作時における測定を行ない、比較検討することを指摘した。

橋本らは、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仮説を印象を持っている。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。昨年度に引き続き、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25名（男性3名、女性22名）で、平均年齢は37.8才 ± 10.9才（男性38.7才 ± 8.1才、女性37.7才 ± 11.3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32.0%であった。若年者（高所性頭痛は40才以下の若年で41.7%、40才以上では23.0%）、頭痛の既往（頭痛歴ありで55.6%、頭痛歴なしでは18.8%）、片頭痛の既往（片頭痛歴ありで50.0%、頭痛歴なしでは28.6%）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。これらは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。一方、悪心を伴う頭痛に関しては、頭痛既往歴ありで33.3%、頭痛既往歴なしで0%であり、統計学的な有意差が検出された（ $p=0.037$ ）。平地における頭痛の既往歴は、悪心を伴う高所性頭痛の危険因子である。有意差には至らなかったが、若年および頭痛の既往歴は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あると考えた。

清水らはスマトリブタン在宅自己注射の役割に付き検討した。日本頭痛学会より「スマトリブタン（イミグラン®）在宅自己注射（以下、キット製剤）ガイドライン（暫定版）」が公表されているものの、日本人片頭痛患者におけるキット製剤の位置づけはまだ明確ではない。今回、当該医療機関を受診しキット製剤の処方を受けた患者を対象にアンケート調査を実施し、前兆のある片頭痛患者（migraine with aura: MA）に対するキット製剤の臨床的意義を検討した。

当該機関を受診し、平成20年10月までにキット製剤が処方された片頭痛（国際頭痛分類第2版の診断基準により）患者全員（96名）を対象とし

て、郵送法によるアンケート調査を行った。調査に当たり、文書による同意を取得した。回収者51名（回収率：53%）のうち調査時点でキット製剤は未使用であった10名を除き、41名で解析を実施した。その65.9%が女性で、平均年齢は38.8 ± 11.5歳であった。70.7%がMA患者で、73.2%はアロディニアを訴えていた。発作が消失するまでの時間は平均65.8 ± 26.8分であり、投与60分後の発作の消失率は75.6%であった。キット製剤を使用するまでに要した時間は平均121.7 ± 38.8分であった。発作が消失するまでの時間を前兆の有無で層別したところ、それぞれ82.5分、24.8分であり、両群間に有意な差が認められた（ $p=0.004$ ）。また、日常生活への支障度を層別したところ、MA患者群の方が支障度は高い傾向を示したが、両群間に有意な差は認められなかった（ $p=0.732$ ）。今回の調査から、当該機関でキット製剤が処方されている患者の背景について実態を調査したが、前兆（閃輝暗点）やアロディニアを訴え、日常生活への支障度が高い患者が多いことが明らかになった。発作が消失するまでの時間は平均して約1時間で、投与60分後の発作の消失率は約76%と国内の臨床試験成績より高かった。キット製剤を使用するまでの時間は平均して約2時間であったが、国内の臨床試験成績より短かった。以上のことから、キット製剤の処方対象となるのは、アロディニアを訴え、また日常生活への支障度の高いMA患者ではないかと考える。なお、その処方にあたっては従来以上に患者指導・服薬指導には注意を払うことを強調した。

五十嵐は片頭痛慢性化をきたす原因となる薬物乱用状態にある患者につき検討した。対象は2004年4月から2006年3月までに受診し、薬物乱用状態にあった患者168例（男性26例、女性142例）である。元来の頭痛は片頭痛が61%であり、14.3%が精神疾患で通院していた。頭痛頻度増加の引き金は、緊張型頭痛の合併、職場の変更、出産、揉め事などであった。受診後1ヵ月以内に64%が改善したが、1年間の通院で改善しない8例中7例は市販薬乱用患者であった。片頭痛慢性化を防ぐためには適切な薬物使用が必要と考えた。片頭痛は元来、発作性疾患であるが、国際頭痛分類第2版では片頭痛の合併



症として、「1.5.1 慢性片頭痛」が加わった<sup>12)</sup>。慢性片頭痛の大部分は前兆のない片頭痛の慢性化したものであり、薬物乱用が慢性化をきたす大きな原因の1つと考えられている。片頭痛同様、薬物乱用患者は女性が多いが、女性が男性に比し痛みの閾値が低いことや、月経周期により痛み感受性が変化すること、月経時に重度の片頭痛発作が起こること<sup>4)</sup>などが薬物乱用の引き金となる可能性が考えられる。平成18年度の報告で片頭痛誘発因子に男女差があり、女性のほうが多くの誘発因子がみられること、また頭痛の家族歴は女性に多いことを報告したが、女性は男性に比べ、外的因子、内的因子の影響を受けやすいことも片頭痛の慢性化をきたす重要な要素となることが推察される。

欧米のガイドラインでは薬物乱用頭痛の患者の治療は原因薬物を中止し、その後予防薬を投与する方法が推奨されてきた。しかし薬物乱用患者は不安感が強いことが多く、原因薬物を中止することで日常生活への支障も大きくなるため、168例中159例で初診時から予防薬を投与した。薬物乱用頭痛患者に対し、説明のみで改善がみられたとの報告もあり<sup>5)</sup>、予防薬の有効性や予防薬開始の時期については今後前向き調査が必要であるが、1年間の経過観察で多くの例で改善がみられたことから、早い時期での予防薬投与は患者の頭痛に対する不安を軽減させ、QOLを向上させる意味でも有用であると考えた。

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、二酸化炭素吸入に伴うMRI信号の変化を、磁化率強調画像法（Susceptibility Weighted Imaging, SWI）を中心に、複数の撮像法にて測定した。撮像実験は、片頭痛患者を対象とし、発作間欠期に行った。その結果、片頭痛患者において血行動態の変化に部位差が観察され、部位間での器質的相違の存在が示唆された。

平田らは片頭痛発作の病態解明を試みるため頭皮から2~3cmの血流変化をとらえることのできる近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy; NIRS）を利用して各年度にわたり、片頭痛、正常対象、緊張型頭痛に対し検討した。

また、最終年度には片頭痛発作時、ならびに発作の頓挫薬であるスマトリブタン投与時の酸化ヘモグロビンの変化を観察した。片頭痛発作時の血流変化は安静閉眼で約2分間、スマトリブタン投与時の変化では投与後15分間連続的に測定した。解析には酸化ヘモグロビンを用い、片頭痛発作時の血流変化は左右のデータを各々平均化し、laterality index(LI)を指標として左右差を検討した。また、スマトリブタン投与時の血流変化は30秒毎に平均化し、時間的変化を検討した。その結果、片頭痛発作時には左右差があり、LIと頭痛側は全例一致した。また、注射後数分より酸化ヘモグロビンの低下が観察された。以上より、NIRSにより片頭痛の画期的治療を行う上で重要な片頭痛の病態生理が本研究である程度明らかになった。

寺山らは、経済的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。片頭痛診療においては、トリブタン系製剤が登場して以来、明らかにその有益性が日常臨床において実感されるにもかかわらず、頭痛評価の困難さゆえ、その有効性が客観的に評価されていないのが現状である。片頭痛の詳細な発症メカニズムがさらに明らかにされつつあり今後も新しい片頭痛治療薬の出現が期待されているが、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求められていることを強調した。

竹内は、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の携帯電話アプリ「頭痛日記」を実用に供するために、様々な改良を行った。特に、個人特有の症状、薬剤を入力しやすいように、入力項目セットを簡便に作成するために、ExcelVBAファイルを作成した。

坂井らは、片頭痛の慢性化を予防する目的で後頭部筋群のストレッチを中心とした頭痛体操を考案した。片頭痛が慢性化した片頭痛患者86人（男性24人、女性62人）平均年齢38±17歳の片頭痛間欠期に頭痛体操の効果を検討した。後頭部の硬結、圧痛は92%でみられ、64%は強い圧痛を訴えた。頭痛体操により後頭部の硬

結は  $94 \pm 14\%$  で改善し、圧痛も  $91 \pm 12\%$  で  $1/3$  以下となった。筋硬度を測定しえた27例では、筋硬度の有意な減少がみられた。長期観察できた32例中、24例に頭痛頻度の改善がみられた。片頭痛の慢性予防には①薬剤乱用、②ストレス、③うつ状態、などが関係する。片頭痛が慢性化し、慢性連日性頭痛となると、薬剤治療が困難となることが多い。本研究では片頭痛のストレッチを主体とした頭痛体操を考察し、片頭痛の慢性化に効果があることを明らかにした。

#### 考察

3年計画の最終年度では、片頭痛の病態についての分子生物学的なメカニズムがさらに検討された。本邦で始めて家族性片麻痺性片頭痛発作時の脳循環動態が測定され、片頭痛の病態の多様性に付き新発見が得られた。片頭痛の病態につき、前兆と頭痛とはどう連結しているかについても、MMP9の必要性が明らかとなり、治療薬の開発に重要な示唆を与えた。

片頭痛では難しいといわれた動物実験モデルについても、痛覚の可視化を可能としたモデルが開発された。

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、さらに実現にむけた進歩が見られた。その成果は今後の片頭痛の研究に貢献するところが大きく考えられた。

#### D 結語

3年計画の最終年度は、計画された研究が順調に進められた。その成果は片頭痛の今後の研究と新しい治療法の開発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進歩は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



「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班  
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

分担研究者 橋本しをり 東京女子医科大学神経内科 准教授

研究要旨

（背景）高所性頭痛は日本の山行でも起こりうる登山の合併症である。私たちは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。昨年度に引き続き、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。

（方法）対象は25名（男性3名、女性22名）で、平均年齢は37.8才 ± 10.9才（男性 38.7才 ± 8.1才 女性 37.7才 ± 11.3才）であった。

（結果）今回の富士山行における高所性頭痛の発現率は32.0%であった。若年者（高所性頭痛は40才以下の若年で41.7%、40才以上では23.0%）、頭痛の既往（頭痛歴ありで55.6%、頭痛歴なしでは18.8%）、片頭痛の既往（片頭痛歴ありで50.0%、頭痛歴なしでは28.6%）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。これらは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。一方、悪心を伴う頭痛に関しては、頭痛既往歴ありで33.3%、頭痛既往歴なしで0%であり、統計学的な有意差が検出された（ $p=0.037$ ）。

（結論）平地における頭痛の既往歴は、悪心を伴う高所性頭痛の危険因子である。有意差には至らなかったが、若年および頭痛の既往歴は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あり、今後も症例数を増やした検討を行いたい。

A. 研究目的

高所性頭痛は高山病の必発症状である。高山病は時に致死的な脳浮腫（High altitude cerebral edema, HACE）や肺水腫（High altitude pulmonary edema, HAPE）に至ることがある。高山病は本邦の山岳登山においても発症しうるが、近年、中高年登山者数は増加しており、高山病の発症メカニズムや予防、治療に関する臨床研究の重要性が増している。

2004年の国際頭痛学会分類（ICHD-II）では高所性頭痛（10.1.1）は以下のように定義されている。

[A 以下のうち少なくとも2項目と B、C、D を満たすもの]

1 両側性

2 前頭部または前側頭部

3 鈍いあるいは圧迫感のある痛み

4 強さは軽度から中等度

5 運動負荷、体動、緊張、咳、前屈により増悪

B 海拔 2,500メートル以上への登山

C 頭痛は登山から24時間以内に発現する

D 頭痛は下山後、8時間以内に消失する

[コメント]高所性頭痛は患者の頭痛の既往とは相関がないと考えられるが、片頭痛を有する患者では、典型的な片頭痛の発作によく似た、より重度な頭痛となることがある。

日中合同女子医学登山隊（2005年）のチョモランマ遠征時に行った頭痛に関するアンケート調査で若年、女性、頭痛の既往が高所性頭痛のリスクファク

ターとして、検出された。高山病の日常診療においても、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。従って、ICHD-II のコメント欄にある「平地での頭痛の既往は高所性頭痛のリスクファクターにならない」という記載は少なくとも日本人には当てはまらない可能性がある。昨年度に引き続き、今回、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再度行った。

## B. 研究方法

富士登山（一日目：2000mから3000m登高後 滞在（仮眠）、2日目：午前1時出発 3774m頂上到達後下山）を行った登山者について、頭痛に関するアンケート調査を行った。対象は25名（男性3名、女性22名）で、平均年齢は37.8才 ± 10.9才（男性38.7才 ± 8.1才 女性 37.7才 ± 11.3才）であった。

### （倫理面への配慮）

本研究は富士登山者に対する頭痛の既往の有無、および富士登山時の頭痛や悪心の有無に関するアンケート調査であり、倫理的な問題はない。

## C. 研究結果

今回の富士山行における高所性頭痛の発現率は32.0%であった。若年者、頭痛の既往、片頭痛の既往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。このうち、頭痛の既往のp値は0.087であった（下図）。

背景因子		対象 症例数	発現 症例数	発現率	Fisher's exact test (p値)
		25	8	32.0%	
性別	男性	3	1	33.3%	1.000
	女性	22	7	31.8%	
年齢	40歳以上	13	3	23.0%	0.411
	40歳未満	12	5	41.7%	
頭痛既往歴	あり	9	5	55.6%	0.087
	なし	16	3	18.8%	
片頭痛既往歴	あり	4	2	50.0%	0.570
	なし	21	6	28.6%	

今回の検討では、性別で頭痛の頻度は変わらなかった。

今回は悪心についても調査を行った。悪心は28.0%に認められ、高齢者、女性、頭痛の既往、片頭痛の既往を有する登山者で多い傾向にあり、頭痛既往歴ありのp値は0.058であった（下図）。

背景因子		対象 症例数	発現 症例数	発現率	Fisher's exact test (p値)
		25	7	28.0%	
性別	男性	3	0	0%	0.534
	女性	22	7	31.8%	
年齢	40歳以上	13	5	38.5%	0.378
	40歳未満	12	2	16.7%	
頭痛既往歴	あり	9	5	55.6%	0.058
	なし	16	2	12.5%	
片頭痛既往歴	あり	4	2	50.0%	0.549
	なし	21	5	23.8%	

次に悪心を伴う高所性頭痛で解析したところ、その頻度は12.0%で、女性、若年者、頭痛の既往、片頭痛の既往を有する登山者では悪心を伴う高所性頭痛をきたす頻度が高い傾向があった。このうち、片頭痛の既往のp値は0.057であったが、頭痛の既往のp値は0.037と統計学的に有意な結果が得られた。

背景因子		対象 症例数	発現 症例数	発現率	Fisher's exact test (p値)
		25	3	12.0%	
性別	男性	3	0	0%	1.000
	女性	22	3	13.6%	
年齢	40歳以上	13	1	7.7%	0.593
	40歳未満	12	2	16.7%	
頭痛既往歴	あり	9	3	33.3%	0.037
	なし	16	0	0%	
片頭痛既往歴	あり	4	2	50.0%	0.057
	なし	21	1	4.8%	

## D. 考察

2008年度の富士登山調査に引き続き、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。多くは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。しかし、悪心を伴う高所性頭痛として解析したところ、頭痛の既往が統計学的に有意なリスク

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

ァクターとして同定された。

E. 結論

若年および頭痛の既往歴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。頭痛の既往は悪心を伴う高所性頭痛の有意なリスクファクターであった。今後も症例数を増やした検討を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

水野真由子, 橋本しをり, 宇羽野恵, 遠井素乃, 増山茂, 内山真一郎, 岩田誠: 高所登山による脳梗塞脳卒中 30 巻 2 号 Page321 (2008. 03)

H. 知的財産権の出願・登録

なし



「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班

## 片頭痛患者における血中 Matrix Metalloproteinase の検討

分担研究者 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  
研究協力者 今村 恵子, 古和 久典, 竹島多賀夫

**研究要旨** 片頭痛の病態に皮質拡張性抑制(CSD)と三叉神経血管系の炎症が関与している。我々は片頭痛患者の血中 MMP-9 が上昇していることを既に報告した。今回、MMP-9 と関連する MMP-2 と MMP-3 について検討した。健常対照 40 例、片頭痛 40 例の血漿中 MMP-2、MMP-3 値を ELISA で測定した。MMP-2 値は両群で差はなかったが、MMP-3 値は片頭痛群で有意に低値であった。MMP-3 の低下は MMP-9 上昇に関連した negative feedback を反映していると推察した。片頭痛患者における MMP の変動を制御することにより片頭痛治療に発展させることが期待できる。

### A. 研究目的

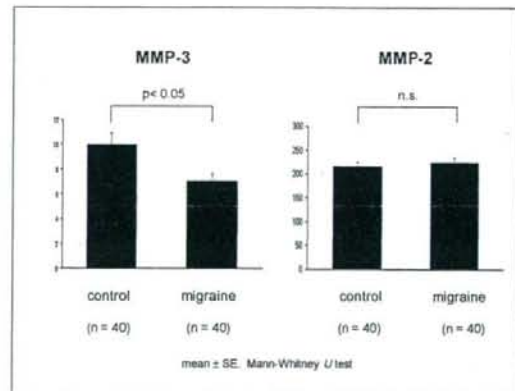
皮質拡張性抑制(CSD)と三叉神経血管系の炎症が片頭痛の病態に関与していると考えられている。近年、Matrix Metalloproteinase (MMP) が脳虚血や CSD、炎症と関連することが注目されている。我々は片頭痛患者の血中 MMP-9 が上昇していることを既に報告した。今回、MMP-9 と関連する MMP-2 と MMP-3 について検討した。

### B. 研究方法

鳥取大学医学部附属病院脳神経内科頭痛外来で片頭痛と診断された患者 40 人を対象とした。平均年齢は  $35.7 \pm 13.9$  歳で、頭痛の診断には国際頭痛分類第 2 版<sup>1)</sup>を用いた。内訳は、前兆のある片頭痛が 9 人 ( $29.3 \pm 9.5$  歳)、前兆のない片頭痛が 31 人 ( $37.5 \pm 14.5$  歳)であった。頭痛のない 40 人のボランティアの健常人をコントロールとした。全員にインフォームドコンセントを施行し、発作間歇期の静脈血を採取した。血漿を速やかに分離し、ELISA (MMP-2 および MMP-3, Human, Quantikine; R & D System, USA) を用いて MMP-2 値および MMP-3 値を測定した。

### C. 研究結果

片頭痛患者の血中 MMP-2 値はコントロールと比較して有意な差は認めなかった。片頭痛患者の MMP-3 値はコントロールと比較して有意に低値を示した。前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛の間には明らかな差はなかった。MMP-3 値と年齢、罹病期間、発作頻度に相関はなかった。



### D. 考察

MMP-9 は炎症性サイトカインの産生や blood-brain barrier の破壊などに関与することが知られている。片頭痛では神経炎症が重要な役割を果たすと考えられており、MMP の変化

は片頭痛の病態生理を考える上で興味深い、我々は片頭痛患者の血中 MMP-9 が上昇していることを H18 年度に報告した。片頭痛では、CSD により生じた神経原性炎症に関連する TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  が上昇し、これらが MMP-9 の活性化を誘導することが報告されている<sup>2)</sup>。MMP-9 の上昇により、blood-brain barrier の破壊やさらなる炎症性サイトカインの増加を生じ、頭痛の増強に関連すると考えられる。MMP-3 は MMP-9 の活性化を促進する。片頭痛患者における血中 MMP-3 値の低下は、MMP-9 上昇に関連した negative feedback を反映していると推察した。一方、血管障害では MMP-9 の上昇とともに MMP-2 が上昇することが報告されているが、我々の片頭痛での検討では MMP-2 の変化は見られなかった。MMP の変化について、片頭痛と血管障害は一部共通するが、異なる部分も有することが考えられた。

## E. 結論

片頭痛患者の血中 MMP の変化は、片頭痛の病態に関与していると考えられる。MMP の変動を制御することにより、片頭痛治療に発展させることが期待できる。

## 文献

1. 国際頭痛分類 第 2 版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004;31:13-188.
2. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin Invest. 2004;113(10):1447-1455.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. III. 診断基準 1. 薬物乱用頭痛. Annual Review 神経 2008,

中外医学社, 東京, 2008 pp.50-65

Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K. Increased Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Migraineurs: Headache 48(1): 135-139, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 頭痛 機能的頭痛と器質的頭痛・急性頭痛と慢性頭痛 脳炎・髄膜炎による頭痛: Mebio 25(4): 66-71, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 知っておきたい概念・アロディニア 痛み過敏のひとつのメカニズム: medicina 45(2): 210-212, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 頭痛研究の進歩 遺伝子研究からわかったこと: カレントセラピー 26(10): 880-886, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 慢性頭痛の病態と治療: 医薬ジャーナル 44(2): 705-709, 2008.

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 薬物乱用頭痛: 小児内科 40(5): 880-882, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 機能性疾患の治療の進歩: 神経治療学 25(4): 437-441, 2008

古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二. 特集 頭痛診療の進歩と課題 片頭痛と血小板: 日本医師会雑誌 136(11): 2180, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 特集 頭痛診療の進歩と課題 片頭痛と血小板: 日本医師会雑誌 136(11): 2180, 2008

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. 特集 頭痛診療の進歩と課題 トリプタンの使い方と注意点: 日本医師会雑誌 136(11): 2186-2189, 2008

## 2. 学会発表

古和久典, 瀧川洋史, 佐久間研司, 竹島多賀夫, 中島健二. 慢性頭痛患者における アンギオテンシン II 受容体遺伝子多型の検討: 第 36 回日本頭痛学会総会, 東京, 2008. 11. 14

佐久間研司, 竹島多賀夫, 中島健二, 村上丈伸. fMRI を用いた片頭痛患者における中枢性疼痛制御機構の解明: 第 36 回日本頭痛学会総会, 東京, 2008. 11. 14

瀧川洋史, 古和久典, 佐久間研司, 竹島多賀夫, 中島健二. 慢性頭痛患者における カテコール-o-メチルトランスフェラーゼ遺伝子多型性の検討: 第 36 回日本頭痛学会総会, 東京, 2008. 11. 14

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

竹島多賀夫，房安恵美，今村恵子，佐久間研司，  
古和久典，中島健二．難治性慢性連日性頭痛に非  
定型抗精神病薬が有用かもしれない：第36回日本  
頭痛学会総会，東京，2008.11.14

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし