

3. 神経系株化細胞 PC12 を用いた *in vitro* による検討

ERK のリン酸化は、刺激 1 分後にピークとなりその後、刺激前のリン酸化レベルまで低下した（図 4 A）。また p38（図 4 B）および Akt のリン酸化（図 4 C）も、同様に 1 分後に最も顕著となった。この時間経過は、capsaicin の脳硬膜への投与後に三叉神経節で認められた ERK リン酸化とほぼ一致していた。

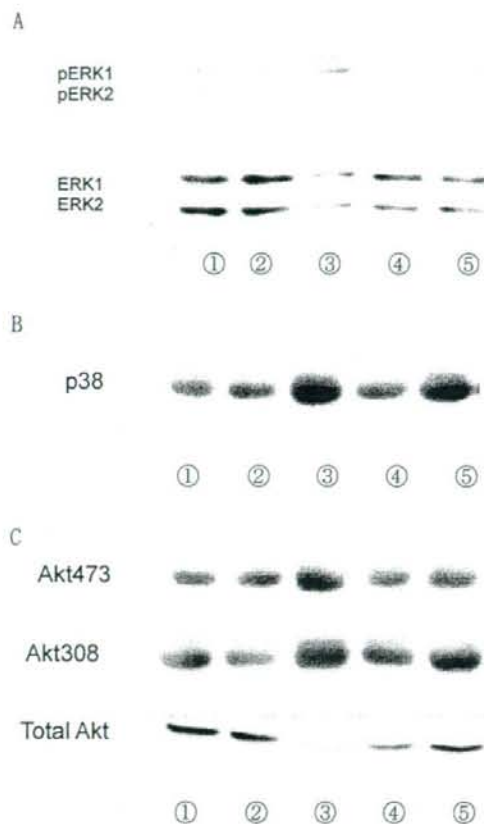


図 4：神経系株化細胞 PC12 のカプサイシン刺激による ERK(A)、p38 (B) および Akt (C) リン酸化の western blot。①はコントロール、②は vehicle 投与、③はカプサイシン投与 1 分後、④はカプサイシン投与 3 分後、⑤はカプサイシン

投与 5 分後。

D. 考察

本研究は脳硬膜に存在する TRPV1 受容体にカプサイシンによる侵害刺激を加え、三叉神経節および三叉神経脊髄路核にて ERK リン酸化が生じることが明らかにするとともに、神経系株化細胞をもちいた同様の刺激により ERK 以外の情報伝達系にも変化を及ぼすことを明らかにしたものである。

TRPV1 受容体を介した痛覚情報伝達には MAP キナーゼカスケードが関与することが知られている。MAP キナーゼカスケードは細胞内シグナルカスケードのモジュールであり、MAP キナーゼキナーゼ (MAPKKK)、MAP キナーゼキナーゼ (MAPKK)、MAP キナーゼ (MAPK) の順にリン酸化されて活性化し、上流から下流へとシグナルを伝達する。MAP キナーゼの代表的なサブファミリーとして ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase)、JNK、p38 および ERK5/BMK1 の 4 つが知られている。ERK1 (44Kd) と ERK2 (42Kd) はアミノ酸レベルで 80% 以上の相同性をもつセリン/スレオニンキナーゼであり、ERK1 と ERK2 を総称して ERK と呼ばれることが多い。ERK は EGF (epidermal growth factor) や FGF (fibroblast growth factor) などによる増殖刺激や TPA などの発癌プロモーターなどによってリン酸化され細胞の増殖制御に関与することがよく知られており、その他に細胞の分化や運動、アポトーシスなどにも関与することも知られている。さらに TRPV1 受容体刺激による痛覚情報伝達に ERK が関与することが報告されている。Capsaicin で足底部などを刺激すると脊髄後角や後根神経節でまた歯根部を刺激すると三叉神経脊髄路核での ERK リン酸化が観察されている。

しかし、脳硬膜での侵害刺激による ERK のリン酸化については現在まで見当されておらず、加えて、神経系株化細胞を用いた *in vitro* の検討でも同様の傾向が認められたことは、極めて重要な知見と考えられる。

さらに我々は、MAP キナーゼのもう一つのサブファミリーである p38 のリン酸化についても神経系株化細胞で検討した。p38 と TRPV1 受容体

の関係については、p38が nerve growth factor によりリン酸化された後、核内に移行後 transcriptional な過程を経て TRPV1 受容体の発現を増加させることが知られている。しかし、カプサイシン刺激によるリン酸化の早い時間経過については報告されておらず、興味深い知見と考えられる。

Akt は PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase) pathway の下流の酵素で、ERK 同様にさまざまな刺激によりリン酸化を受けることが知られている。その中で TRPV1 受容体刺激を介する Akt リン酸化が後根神経節で報告されていることから侵害刺激に対して ERK と同様にリン酸化を受ける可能性が考えられる。

これら細胞内情報伝達系の ERK, p38, Akt などはリン酸化されたあと、核内に移行し transcriptional な過程を経て痛覚に関係すると考えられているが詳細は明らかにされておらず、今後の研究課題と考えられる。

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、神経株化細胞に関しても 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。

E. 結論

本研究により、我々は、頭痛治療薬に対する効果判定に極めて重要かつ有効な実験モデルを作成した。

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

岩下達雄, 柴田護, 清水利彦, 鳥海春樹, 鈴木則宏 脳硬膜侵害刺激による ERK リン酸化のラット三叉神経節における時間的推移 第 36 回日本頭痛学会総会 (2008 年 11 月: 東京) 日本頭痛学会誌.35(2): 61, 2008.

Iwashita T, Shibata M, Shimizu T, Toriumi H, Suzuki N. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase increase in trigeminal ganglion by noxious stimuli. Cephalalgia 29: 103, 2009

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」班
間欠期における磁化率強調画像を用いた片頭痛評価の試み

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、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。今後は、対象患者数を増やすとともに、正常被験者をも対象とし、比較検討を行う予定である。

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ブ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。本研究では、磁化率強調画像法 (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) を中心に、MRI の各種撮像法を用いて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。今年度は、発作間欠期にある片頭痛患者を用いて、二酸化炭素ガス吸入による血行動態の変化につき検討した。

B. 研究方法

片頭痛患者 5 名 (男性 1 名、女性 4 名、31~38 才) を対象とした。撮像中、MRI 装置内の被験者に投与する CO₂:5%, O₂:20%, N₂:70% の混合ガス (30L/min) を ON/OFF させ、ガス吸引時の信号変化を評価した。用いた画像は、毛細血管の血流量変化に敏感な SWI の強度画像で、ON/OFF 画像の差分画像を平均画像で割ることで CO₂ 吸引による信号変化量を定量化した。

(倫理面への配慮) 被験者には MRI 撮像および二酸化炭素ガス吸入に伴う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

撮像した片頭痛患者のうち 2 名で、二酸化炭素ガス投与に伴う信号変化に、顕著な部位差が認められた (図)。さらに、3 名の患者において、日常の片頭痛発作時における頭痛自覚部位と CO₂ 吸引による信号変化部位が合致する傾向が見られた。

D. 考察

片頭痛患者において、発作間欠期に MRI 信号の顕著な部位差が観察されたことは、脳内のこれらの部位間で器質的な相違が存在することを意味している。うち 3 名の患者で、片頭痛発作時の頭痛自覚部位と信号変化部位に相関があり、片頭痛発作の機序解明につながる可能性も示唆された。有意性の評価のため、対象患者数を増やすとともに、健康被験者でも同様に二酸化炭素ガスによる血行動態の変化を測定し、比較検討していく必要がある。

E. 結論

二酸化炭素ガス吸入により生じる脳血行動態変化を、SWI を用いて測定できることを確認し、さらに片頭痛患者の脳部位間での血行動態の変化に相違があることが示唆された。今後の課題として、脳血流パラメータの定量法の確立に加え、被験者 (片頭痛患者及び健康者) の追加に取り組み予定である。

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

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

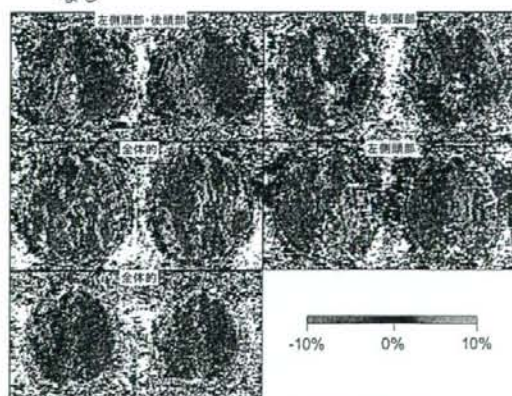
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



発作間欠期の片頭痛患者における二酸化炭素ガス投与による MRI 信号変化。左側に示す 3 患者は、頭痛自覚部位と信号変化部位が合致したが、右側 2 患者には両部位間の相関は見られなかった。

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
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

分担研究者 寺山 靖夫 岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野
研究協力者 工藤 雅子

研究要旨

片頭痛診療においては、トリプ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。

我々は、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。

A. 研究目的

客観的で科学的根拠に基づいた片頭痛診療と、片頭痛患者の生活の質（QOL）を向上させる治療法を開発するために、片頭痛患者の頭痛重症度をより定量的に評価できる評価スケールを作成する。

B. 研究方法

本研究は下記の手順に従い、2年間の期間をかけて評価スケールの開発を試みる。

- 1) 頭痛専門医 12 名にアンケートを調査を行い、片頭痛患者の QOL に影響を及ぼす因子を抽出する。
- 2) 抽出した因子をカテゴリー化して仮評価法を作成し、各評価項目を様々な組み合わせた仮想患者のカードを作成する。
- 3) 頭痛治療医および片頭痛患者により加速患者を重症と思う順にランク付けする。
- 4) 師が重症と考えた項目を基に各評価項目の相対的重要度を算出し、医師と患者間の重要度の異同を検討する。

- 5) コンジョイント分析による各評価項目の重み付けを行い評価表を作成する。

昨年度までの報告書に記載した詳細な手順については今回は割愛した。

なお本研究の実施に際しては、本学倫理委員会の審査と承認を得た上で参加する片頭痛患者に対しては当施設所定の書式に基づく informed consent を事前に取得する。

C. 研究結果

- 1) 昨年度すでに上記の手段に従い、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

- 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を不安になる。

2) 選択された6項目を基に仮想患者の症状を評価する仮評価表を作成し、代表者の所属する

医療機関の医師および片頭痛患者に重症と思われる順にランク付けを行ってもらった。

3) 2)の結果より上記評価項目の相対的重要度を算出した。

医師結果 ①36.9%, ②26.0%, ③11.0%, ④9.3%, ⑤11.6%, ⑥5.1%

患者結果 ①36.8%, ②20.2%, ③13.3%, ④11.7%, ⑤10.7%, ⑥7.4%

4) 患者の結果を基にコンジョイントアナライシスをもちいて仮評価法の重み付けを行い、評価スケールを作成した。

QOLにもとづく片頭痛定量的重症度スケール

1. 頭痛発作のために仕事や通学が妨げられる。

A. あり (1.5) B. なし (-1.5)

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。

A. あり (0.8) B. なし (-0.8)

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。

A. あり (0.5) B. なし (-0.5)

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。

A. あり (0.5) B. なし (-0.5)

5. 頭痛に関する身体症状のためにいらしたり、うんざりする。

A. あり (0.2) B. なし (-0.2)

6. 頭痛が起きるのではないかを不安になる。

A. あり (0.2) B. なし (-0.2)

(最悪 8.3 ~ 最良 0.7)

+4.5=total

D. 考察

前年度までに我々は、片頭痛患者のQOLに支障を来しうる評価項目の抽出を行い、この項目を使用した仮想患者のケースカードを作成した。今回片頭痛治療を行う医師と片頭痛患者にこの仮想患者を受賞度と思われる順にランク付けを行ってもらうことで、医師と患者間におけるQOLに対する考え方の異同を検討した。両者に大きな傾向の差異はなかったが、患者群では、趣味やレクリエーションが妨げられる、日常生活のスケジュールが立てられない、などの項目の重要度が医師群より高くなるなどの若干の差異が認められた。

今回作成したスケールをの患者で実際に使用したところ、QOLの改善を鋭敏に評価できることが予想されたが、今回は比較的少数例での検討であったため、今後、症例数を増やして患者・医師へのアンケート調査などを再度施行し、評価項目の妥当性や信頼性を検討するなどのブラッシュアップが必要と考えられた。

E. 結論

医師・患者間で頭痛に関するQOLの考え方には大きな傾向の違いはなかったが一部に相違がみられ、患者の結果を基にした評価

スケールを作成した。片頭痛の重症度を簡便かつ定量的に評価できるスケールと考えられた。

G. 研究発表

1. 学会発表

工藤雅子，寺山靖夫：QOL にもとづく片

頭痛の定量的重症度評価スケール，第 36 回日本頭痛学会総会

2. 論文発表

工藤雅子，寺山靖夫；各種薬物の処方と注意点 (3) 片頭痛治療薬，医学と薬学，60 (4)，2009

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
オレキシンの片頭痛の病態に対する関与

研究分担者 濱田 潤一 北里大学医学部神経内科学准教授
米倉 純子 北里大学医学部神経内科学

研究要旨 片頭痛患者において血漿中の Orexin-A が低下している事が明らかになった。その作用は片頭痛の病態に関与するとされる皮質拡張性抑制を抑制し、神経系を介した作用により片頭痛の発症に関与する事が明らかとなった。頭痛治療に Orexin 作動物質である des acyl ghrelin が寄与する可能性もあり、これについて検討した。

A. 研究目的

片頭痛の病態生理に睡眠覚醒の障害に関与するとされる。我々は1998年に発見された摂食睡眠覚醒の調節に関与し視床下部に局限する orexin に着目した。初年度に Orexin-A を片頭痛患者の発作間欠期に測定する事で病態生理に関与するか明らかにした。次年度は頭痛の病態に関与する皮質拡張性抑制 (CSD) に Orexin-A が影響するかを明らかにした。最終年度はこれらの結果をふまえ orexin-A を増加させる作用を有する des acyl ghrelin が CSD に影響するかを検討する事で頭痛治療に寄与するかにつき明らかにした。

B. 研究方法

H18年は倫理委員会の承認を得た説明と同意書の下、頭痛患者より orexin-A を採血し測定した。H19年は動物実験倫理委員会の承認の下、Sprague-Dawley (SD) 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、CSD の作用を検討した。H20年は H19年と同様に SD rat を用い des acyl ghrelin を静脈内と脳室内へ投与し CSD の作用を検討した。

C. 研究結果

H18年度: Orexin-A が片頭痛患者の発作間欠期で有意に低下する事が明らかになった。¹⁾²⁾
H19年度: Orexin-A を脳室内へ投与すると CSD として認められる脳血流の変化と大脳皮質の電位変化を有意に抑制させた。内頸動脈内の投与では変化は認めなかった。³⁾⁴⁾⁵⁾
H20年度: des acyl ghrelin を投与後に CSD における脳血流と皮質電位の変化率は有意差を認めなかったが発生頻度は有意に抑制させた。⁶⁾

D. 考察

Orexin-A が片頭痛患者で有意に低下している事が明らかになった事により視床下部の orexin-A 含有神経の機能の低下が片頭痛の発症に関与する可能性が示唆された。更に片頭痛の病態生理に関与するとされる CSD に対し Orexin-A は神経系を介して CSD の出現を抑制する事が明らかとなった。この事は orexin を増加させる作用を有する物質が頭痛の予防的治療に寄与する可能性を新たに示すものである。その物質として des acyl ghrelin が着目され、静脈内へ投与する事で CSD の出現が有意に抑制される事を新たに明らかにした。今後、片頭痛予防的治療の一つとして Orexin 作動物

質であるdes acyl ghrelinが有効である可能性が高く、今後さらに知見、作用機序を明らかにする予定である。

片頭痛の病態生理に視床下部に局限するOrexinが関与する事を新たに明らかにした。片頭痛治療にOrexin様の作動物質の応用ができる可能性が高く、des acyl ghrelinがその一つの候補である可能性が示唆された。

E. 結論

F 学会発表

1) J Yonekura, J Hamada, F Sakai : Plasma levels of orexin-A in migraine and Cluster headache. The13th Congress of the International Headache Society.

3) 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.

・ K Koizumi, J Hamada, M Fukuda et al : Immunohistochemical study of the Orexin system in the rat brain. -possible involvement in migraine pathogenesis. The13th Congress of the International Headache Society.

4) 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

6) 米倉純子, 濱田潤一, 北村英二, 小泉健三, 増田勲, 福田倫也, 坂井文彦: Des-Acyl Ghrelinのラットcortical spreading depression (CSD)に対する影響. 第20回脳循環代謝学会総会

論文発表

・ 濱田潤一: めまいと頭痛. 老年医学 44(6):807-811, 2006.

・ 清水利彦, 永田栄一郎, 濱田潤一, 鈴木則宏: ヒト・リンパ芽球を用いた片頭痛メカニズムに関する薬理的検討. 臨床薬理の進歩 27: 133-138, 2006/7

・ 濱田潤一: 片頭痛診療の最近の趨勢. Progress in Medicine 27:7-8, 2007

・ 濱田潤一: わが国の頭痛診療ガイドラインの特徴. Progress in Medicine. 27:13-16, 2007.

・ 濱田潤一: 片頭痛診療update. 神経内科 66(3):223-229, 2007

2) J Yonekura, J Hamada, F Sakai : Plasma Orexin-A levels in patients with migraine The KITASATO Medical Journal. 38(22):77-80, 2008.

5) J Yonekura, J Hamada, E Kitamura, K Koizumi, R Masuda, M Fukuda, F Sakai: The change in cortical spreading depression induced by

different concentrations of KCl in rats. The KITASATO Medical Journal. 38(22):81-84, 2008.

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
片頭痛慢性化予防についての検討
—薬物乱用患者の実態—

研究協力者 五十嵐久佳 神奈川県大学附属横浜研修センター内科学講座 教授

研究要旨

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る。

A. 研究目的

片頭痛慢性化の主たる原因の1つに薬物乱用が挙げられている。

本研究の目的は、薬物乱用状態に陥った患者の元来の頭痛、頭痛増加の引き金、乱用薬物、予後につき検討し、片頭痛慢性化を防ぐ方法を探ることにある。

B. 研究方法

2004年4月から2006年3月までに当施設頭痛外来を受診した薬物乱用患者168例（男26例、女142例）を対象とした。初診時に頭痛の性状、頻度、頭痛頻度増加の引き金、使用薬物、既往歴を聴取し、頭痛ダイアリーを用いて経過を観察した。頭痛の診断は国際頭痛分類第2版（ICHD-II）¹⁾²⁾を使用した。

（倫理面への配慮）

口頭にて患者に頭痛ダイアリー記載につき同意を得た。

C. 研究結果

2年間の頭痛外来受診者中、薬物乱用患者の占める割合は男性313例中26例（8.3%）、女性922例中142例（15.4%）であった。男性では40歳代、女性では30歳代が最も多かった。

元来の頭痛は片頭痛61.3%、片頭痛+緊張

型頭痛22.0%、緊張型頭痛10.7%、新規発症連日性頭痛1.2%、診断不明4.8%であった。頭痛がほぼ毎日となつてからの期間は平均 6.6 ± 8.5 年であった。頭痛頻度増加の引き金は緊張型頭痛増加14例、就職または職場の変更8例、出産後5例、手術後4例、揉め事4例、交通事故後2例、閉経2例、夫または親友の死2例など様々であったが、不明と答えたものが115例であった（図1）。

乱用薬物は市販薬を使用していたものは75.6%、トリプタン使用は23.8%、エルゴタミン使用は5.4%（重複あり）であった。市販薬のみ使用は55.4%、処方薬を使用（市販薬併用含む）していたものは44.6%であった。

当施設受診前に他の医療機関受診歴のあるものは128例（76.2%）であったが、このうち薬物乱用頭痛と診断されたものは4例（2.4%）のみであった。

主な既往歴・合併症としては、心療内科または精神神経科通院中の患者が24例（14.3%）（うつ状態22例、摂食障害1例、統合失調症1例）、交通事故または頭部打撲の既往18例（10.7%）、副鼻腔炎8例（4.8%）、婦人科疾患6例（3.6%）、高血圧5例（3.0%）、胃潰瘍・十二指腸潰瘍4例（2.4%）、頸椎疾患4例（2.4%）などであった。

治療は、全員に薬物乱用頭痛の説明、原因薬物中止を指示したが、95例には急性期治療薬としてトリプタンまたはNSAIDsを処方し、1週間に2日までの服用を許可した。初診時から予防薬投与を開始したものは159例で、アミトリプチリンを使用したものが単独療法・併用療法を含め148例と最も多かった。

1ヵ月後に通院継続した133例中症状が改善したものは101例、不変32例、2ヵ月後は121例中改善107例、不変14例、3ヵ月後111例中改善95例、不変16例、6ヵ月後99例中改善82例、不変17例、1年後90例中改善82例、不変8例であった。1年間以内に外来通院を中断した理由は症状が改善したものが40例と最も多かったが、症状不変のまま中断した例が13例、他院へ紹介10例、不明15例であった。1年後に症状が改善しなかった8例のうち7例は女性で、原因薬物が市販薬3例、市販薬+処方薬4例であった。また1例が統合失調症、2例が抑うつ状態を合併していた。

D. 考察

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¹²⁾。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³⁾、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⁴⁾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⁵⁾、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える。

E. 結論

薬物乱用状態に陥る患者の多くは片頭痛患者であり、片頭痛の慢性化を防ぐためには患者への啓発と適切な薬物療法が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし。

文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalalgia 2004;24 (suppl 1):1-160.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳. 国際頭痛分類第2版 新訂増補日本語版. 医学書院 東京, 2007
- 3) Vallerand AH, Polomano RC. The relationship of gender to pain. Pain Manag Nurs. 2000 Sep;1(3 Suppl 1):8-15.
- 4) MacGregor EA, et al.: Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. Neurology 2004;63: 351-353.
- 5) Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al: Advice alone vs. Structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs.

Cephalalgia 2006;26: 1097-1105

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 五十嵐久佳：性成熟期女性における月経関連片頭痛の実態調査。新薬と臨床 58, 27-36, 2009.

2. 学会発表

- 1) 五十嵐久佳：勤労者における片頭痛の実態調査。第49回日本神経学会総会，横浜，2008.5.
2) 五十嵐久佳：なぜ薬物乱用頭痛に陥るのかー薬物乱用患者の実態と治療ー。第49回日本神経学会総会。ランチョン

セミナー，横浜，2008.5.

- 3) Igarashi H: Medication-overuse headache (MOH) at a headache clinic in Japan. European Headache and Migraine Trust International Symposium, London, 2008.9.

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

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
群発頭痛の誘発と三叉神経領域の潜在性帯状疱疹ウイルスとの関連性の検討
(中間報告)

研究協力者：清水俊彦 東京女子医科大学脳神経外科頭痛外来

研究協力者：荒川一郎 東京女子医科大学医療・病院管理学

研究要旨

【目的】群発頭痛の誘発および増悪と三叉神経あるいは後頭神経領域の潜在性帯状疱疹ウイルスとの関連性を検討しました。

【方法】2008年6月に当院受診の群発頭痛患者(国際頭痛分類第2版[ICHD-II]の診断基準に基づく)で、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、診療録を後ろ向きに調査しました。

【結果】診療録の調査が行えた27名について集計を行った。男女比は2:1で、Fischerら*によるメタアナリシスの報告と比較して、女性の群発頭痛患者が多かった(1.7[清水] vs 3.8[反復性]/15.0[慢性])。平均年齢は38.0±8.6歳でした。27名のうち70%の患者が、観察開始時にウイルスの再活性が認められました。複数回、抗体価のデータが得られた4名の患者では、群発期中には抗体価は高い傾向を示しました。

【考察】群発期には、抗体価は高く、かつ持続する傾向を示しました。抗体価が、発作開始の指標になることが示唆されました。群発期には、ウイルスにより三叉神経のSensitizationが誘発され、発作が起こるのではないかと推測されました。上記仮説検証のために、今後は涙液内のウイルスのDNA検査を実施する予定です。

*引用文献：Fischer M, Marziniak M, Gralow I & Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia 2008;614-618.

A. 研究目的

片頭痛の病態解明の一環として、群発頭痛の誘発および増悪と三叉神経あるいは後頭神経領域の潜在性帯状疱疹ウイルスとの関連性を検討しました。

B. 研究方法

1. 対象者と調査方法

2008年4-5月、群発期に当院を受診した群発頭痛患者で、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、診療録を後ろ向きに調査した。ウイルス活性化の有無を確認するためのペア血清は約1ヶ月間隔で採取し、その後約1ヶ月間隔で血清を採取しました。

2. 調査項目

調査項目としては、年齢、性別、片頭痛のタイプ(国際頭痛分類第2版[ICHD-II]に基づいた診断名)、帯状疱疹・水痘ヘルペスウイルス(ZVZ)の抗体価です。

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)に関して実施しました。また、ZVZの抗体価(ペア血清で4<を再活性化ありと判定)に基づいた再活性化の有無について度数分布で示しました。

さらに、ZVZの抗体価に時間的変化についてPaired t検定及びKruskal-Wallis検定により検討を行いました。

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。

C. 結果

1. 対象者の抽出

録から61名を抽出しました。そのうち34名はZVZの抗体価が則されていなかったために解析から除き、27名の情報で集計解析を実施しました。

2. 対象者の背景

男女比は2:1で、Fischerら*によるメタアナリシスの報告と比較して、女性の群発頭痛患者が多かった(1.7[清水] vs 3.8[反復性]/15.0[慢性])。平均年齢は38.0±8.6歳でした。27名のうち70%の患者が、観察開始時にウイルスの再活性が認められました。

*引用文献: Fischer M, Marziniak M, Gralow I & Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia 2008;614-618.

3. 抗体価の時間的変化について

複数回、抗体価のデータが得られた4名の患者について抗体価の時間的変化について検討したところ、1回目と2回目の間には統計学的有意な変化($p=0.389$ NS)は認められませんが、1~4回までの変化を検討したところ、統計学的有意な変化が示唆されました($p<0.001$)。すなわち、群発期中には抗体価は高い傾向を示しました。

D. 結論

群発期には、抗体価は高く、かつ持続する傾向を示しました。抗体価が、発作開始の指標になることが示唆された。群発期には、ウイルスにより三叉神経のSensitizationが誘発され、発作が起こるのではないかと推測されました。上記仮説検証のために、今後は涙液内のウイルスのDNA検査を実施する予定です。なお、ZVZ研究の第一人者である福岡大学医

対象者の選定条件に基づいて、診療記
に関する注意点について助言を求めたところ、下記の回答を得ました。適切な助言を
いただきました比嘉教授に厚く御礼を申し上げます。

学部麻酔科学比嘉和夫教授に、VZV 研究

- 「補体結合抗体価(CF)」は感度が鈍い分、IgG 抗体の場合 22 でも VZV の再活性化(Reactivation) とすることは可能である。
- ELISA での IgG で 22 未満でも、CF 法で 22 を 超えた場合帯状疱疹ヘルペスではなく、単純ヘルペス(HSV)の可能性はある。季節性を考慮すると、HSV の可能性はある。
- IgG は HSV と交差反応があるので、HSV との鑑別診断が必要である。

E. 健康危機情報

該当せず

F. 研究発表

1、論文発表

なし

2、学会発表

清水俊彦ほか：群発頭痛の誘発と三叉神経領域の潜在性帯状疱疹ウイルスとの関連性の検討(中間報告)．第 36 回日本頭痛学会(2008 年 11 月 14 日、東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

抗ウイルス薬の群発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
スマトリブタン自己注射キット製剤(イミグラン[®]キット皮下注 3mg)の
前兆のある片頭痛患者に対する臨床的意義

研究協力者: 清水俊彦 東京女子医科大学脳神経外科頭痛外来

研究協力者: 荒川一郎 東京女子医科大学医療・病院管理学

研究要旨

【目的】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。

【方法】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。

【結果】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($p=0.732$)。

【考察】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は言うまでもない。

A. 研究目的

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ありません。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に対するキット製剤の臨床的意義を検討しました。

B. 研究方法

1. 対象者と調査方法

汐留シティーセンターセントラルクリニック(調査責任医師：清水俊彦)に慢性頭痛を主訴に受診した患者に対する自己記入方式のアンケート調査です。当該医療機関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ました。

- 1) 国際頭痛分類第2版(ICHD-II)の診断基準で前兆のある片頭痛(migraine with aura: MA)あるいは前兆のない片頭痛(migraine without aura: MO)と診断
- 2) 平成20年2月から平成20年10月までにキット製剤が処方されている
- 3) その他、年齢、男女、入院外来は不問

2. 調査項目

調査項目の選定、調査用紙の作成及び臨床的意義の評価については、キット製剤の適正使用を考える有志メンバーで検討を行いました。

調査項目としては、年齢、性別、前兆有無、アロディニア、Headache Impact Test

C. 結果

1. 対象者の抽出

対象者の選定条件(2008年10月時点)に基づいて診療記録から96名を抽出し、アンケート

用紙を送付しました。そのうち51名よりアンケート用紙を回収した(回収率:53%)。さらに51名のうち10名は、調査時キット製剤が未使用であったと報告したため解析から除き、41名の情報で集計解析を実施しました。

2. 対象者の背景

65.9%が女性で、平均年齢は 38.8 ± 11.5 歳(範囲:16-61歳)でした。平均罹病期間は 20.0 ± 10.3 年(範囲:3-40年)でした。発作が消失するまでの平均時間は 65.8 ± 26.8 分であり、キット製剤を使用するまでの平均時間は 121.7 ± 38.8 分でした。70.7%がMA患者で、73.2%がアロディニアを訴えていました。

3. 前兆の有無に関する層別解析

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ました($p=0.004$)。日常生活への支障度を前兆の有無で層別したところ、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ませんでした($p=0.732$)。アロディニアの有無を前兆の有無で層別したところ、MA患者群では75.9%、MO患者群では66.7%がアロディニアを訴えていたが、両群間に有意な差は認められませんでした($p=0.701$)。

4. Kaplan-Meier法による発作の消失時間の検討

Kaplan-Meier法による分析を実施したところ、前兆の有無では消失時間の中央でもありません。

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: スマトリブタン自己注射キット製剤(イミグラン®キット皮下注 3mg)の

前兆のある片頭痛患者に対する臨床的意義、
治療 (投稿中)

2. 学会発表

清水俊彦 ほか: スマトリプタン自己注射キ
ット製剤(イミグラン®キット皮下注 3mg)の
前兆のある片頭痛患者に対する臨床的意義。
第36回日本頭痛学会(2008年11月14日、東
京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

抗ウイルス薬の群発頭痛予防効果に関して、
特許出願予定

(HIT-6、使用については、予めグラクソ・スミ
スクライン社より使用許諾を得た)による日
常生活への支障度、発作が消失するまでの時
間、キット製剤を使用するまでの時間、罹病
期間とした。なお、ガイドラインに示されて
いる、キット製剤処方の際の臨床指標である
「嘔吐」については、調査への参加を依頼し
たすべての患者が訴えていたため、解析項目
には加えなかった。

3. 集計解析

集計解析としては、調査対象の片頭痛患者
の背景を観察するため、人口統計学的特性(す
なわち、年齢の要約統計量、性別分布)、アロ
ディニア、及び片頭痛の特性(前兆の有無、
罹病期間)、発作が消失するまでの時間、キ
ット製剤を使用するまでの時間に関して集計し
ました。また、発作が消失するまでの時間、
日常生活への支障度、及びアロディニアの有
無は前兆の有無で層別解析を実施し、前兆の
有無により各項目に差異があるか Welch の t
検定あるいは χ_2 検定で統計学的検討を行い
ました。いずれの検定も有意水準 5% で実施し
ました。統計処理のためのソフトウェアとし
て SPSS for Windows (13.0 J) を使用しま

した。

4. 倫理的配慮

当該機関の倫理委員会において、本調査に
対する倫理的妥当性を審査した。また、調査
の実施に当たっては、予め患者から文書によ
る同意を取得した。なお、未成年の場合は代
諾者による文書同意を取得した。そして、対
象者を特定できないようにマスキングを行っ
たうえで、集計解析に使用するデータベース
の構築を行い、倫理的配慮に努めた。

値がそれぞれ 30 分、15 分であり、両群間に
有意な差が認められた (Long-rank 検定:
 $p=0.0184$)。なお、75% の患者は約 120 分以内
には消失していた。

5. Cox 比例ハザード解析による発作の消失時間に対する変数の影響に関する検討

Cox 比例ハザード解析を実施したところ、前
兆の有無、日常生活の支障度、及び性別が消
失時間に影響を及ぼす因子であると推定され
ました。さらに、因子の推定結果をもとに、
前兆の有無で発作の消失時間の推移をシミュ
レーションしたところ、下図のような曲線が
得られました。

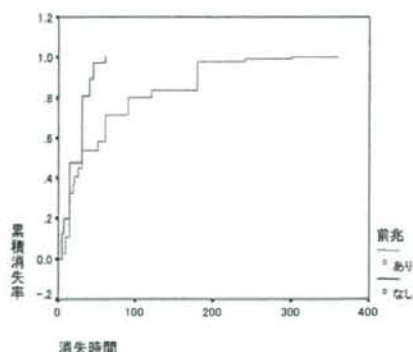


図. Cox 比例ハザード解析による発作の消失
時間の検討

D. 結論

今回の調査から、当該機関でキット製剤処方されている患者の背景について実態を調査しましたが、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の高い患者が多いことが明らかになりました。今後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ました。なお、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は言うま

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
病状記録のための携帯電話アプリに関する研究

研究協力者 竹内昭博 北里大学医療衛生学部医療情報学

研究要旨 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、薬剤を入力しやすく、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。

A. 研究目的

慢性頭痛の診療では、病状の把握や病型判定、薬効評価などのために様々な形式の「頭痛日記」が用いられている。紙製の「頭痛日記」には、頭痛や服用薬剤について詳細に記述されているが、これらのデータを収集し統計解析するには煩雑な手作業が必要である。一方、携帯電話は個人が常に携帯しているものとなっており、日々のデータを入力するツールとして活用することができる。現在までに、(1)患者自身による病状・治療の理解を深めつつ、(2)データ解析の簡便化を目的に、携帯電話上で稼動するプログラム(アプリ)「頭痛日記アプリ」を作成・改良を行ってきた。また、データを Excel 上で自動集計する VBA プログラムを作成した。

今年度は、携帯アプリの公開配布を目的に、プログラムコードのさらなる改良とデータ収集用のメニューを半自動的に作成するツールを作成した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮) 本開発研究は、手帳型の頭痛日記を携帯電話用のソフトウェアへ移植するという技術的試みであり、倫理委員会への申請は必要ないと考える。

1. 携帯アプリの概略

今年度の開発研究では携帯アプリを改良した。携帯アプリの理解のために、まず従前の携帯アプリの概略について述べ(図1-5)、次に改良点を述べる

(図6-11)。

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と携帯アプリ間のデータのやり取りには、インターネットを使わずに、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。

本携帯アプリの基本的な機能は、(1)カレンダー機能(スケジューラとして使用できること)、(2)データの入力・修正が容易、(3)自動的なグラフ化機能、(4)患者個人に合わせたカスタマイズ機能、(5)データの送受信機能である。

アプリの画面展開は、3種類の画面(Calendar canvas, Diary canvas, Data entry canvas)で実行される。Calendar canvasでは所謂スケジューラと同様に、月単位のカレンダーが表示される。矢印キー操作により任意の月日に移動し、特定の日を選択することにより、Diary canvasに切り替わる。Diary canvasでは、日々の病歴・検査セットの見出しが列挙される。各病歴項目・検査項目の追加・削除や検査セット単位のコピー・貼り付け・削除が任意に可能である。各見出しを選択することにより、Data entry canvasに切り替わる。Data entry canvasでは、検査項目の詳細とそのデータが列挙される。データの参照・修正、新規データ入力を行なう。検査データに選択肢がある場合には、メニュー選択式の入力画面が自動的に表示される。

Calendar canvas では検査データがグラフ表示される。各検査項目毎に、グラフの縦軸は各設定値(最小値、最大値)でスケーリングされ、目標の目安となる下限と上限の枠が表示される。グラフの横軸は、日、週、月、年単位に切り替えることができる。携帯アプリのデータ構造は、(1)変数・検査の項目、(2)検査・処方セット、(3)病歴データ(Record)の3種類の形式がある(図2、3)。変数・検査項目のデータは、変数名、データの型(整数、少数、grade、リスト型等)、defaultの値、正常下限値、正常上限値、グラフ表示用の最小値と最大値、変更可否のフラグ、グラフの様式(Bar, Line, Cross, Plus, 等)、色彩(red, green, blue)からなる。入力データの項目は全て変数として予め設定しておく(アプリ使用中に追加変更可能である)。Data entry canvas で入力される全ての項目には、組合せが不定個続く構造となっている。

図2は設定するデータ項目を記述例である。例えば、7行目の「Red」という変数

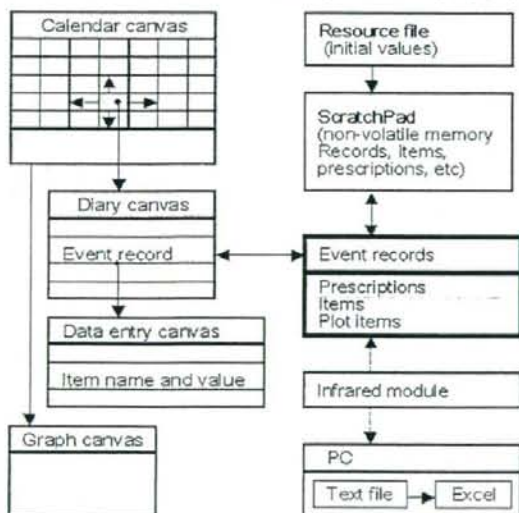


図1 システムの全体像

はRGB整数型であり、初期値には0、その値は0から255までの範囲であることが設定されている。10行目の「myinput0Name」は本アプリのデータ構造を規定している。「sBP、dBP、BUN、Tchole」等は臨床検査のデータであり、整数型か少数型、初期値、正常範囲の上限・下限、グラフ表示のための最小値・最大値、グラフの様式、色が設定されている。

図3は病歴セット(入力セット)の例と記録データの例である。中段の「Rp=痛みの程度」には、その時々記録すべき項目(zone、頭痛の強度、頭痛薬、服用量、月経、メモ等)が一つのデータセット(入力セット)として設定されている。このデータセットは、Dairy canvasの入力メニュー一覧に表示される。図3下段の「BOR」から「EOR」までが1つの病歴データである。この例は、2007年7月10日の夜に中等度の頭痛があり、imigran Nasal Sprayを2回使用した、パッフアリンを併用した、制吐剤も併用した、月経があった、メモはなし、との記録例である。