

健康危險情報通報

厚生労働省健康危機管理調整官 殿

健康危険情報について、下記のとおり通報する

1. 通報者

- (1) 研究分担者氏名 吉良潤一
- (2) 研究課題名 多発性硬化症に伴う慢性頭痛の画像的・免疫学的検討
- (3) 所属施設名 九州大学大学院医学研究院神経内科学
- (4) 連絡先 Tel 092-642-5340
Fax 092-642-5352
E-mail neuro@neuro.med.kyush-u.ac.jp

2. 報告内容

(1) 健康危険情報

なし

(2) 情報源

Doi H, *et al.* Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis. *Headache*; 2009: In press.

日本人多発性硬化症患者における慢性頭痛罹患率の検討. 九州大学神経内科: 土井光ら. 2008年度(第49回)日本神経学会総会. (臨床神経学 2008年. Vol 48, No 12, p1075)

多発性硬化症における慢性頭痛の罹患率およびその病態の検討. 九州大学神経内科: 土井光ら. 2008年度(第36回)日本頭痛学会総会

(3) 情報に関する評価・コメント

なし

(4) その他

なし

研究成果の刊行物・別刷

片頭痛患者からみた片頭痛

岩田 誠

キーワード：片頭痛、片頭痛前兆、閃輝暗点、城壁スペクトル、拡張性抑制

migraine, migraine aura, scintillating scotoma, fortification spectra, spreading depression

1. 片頭痛に関する記述

片頭痛に関する記述として最も古いものは、メソポタミアの粘土板に記載されたものであるという¹⁰。紀元前1200年頃エジプトで書かれたパピルスには、片頭痛と思われる記載が残されており、また片頭痛の治療法の絵も残されている。それによると、粘土で作ったワニのお守りを頭に載せて、それと一緒に頭を布できつく縛る治療法が描かれている¹⁰。この「頭痛鉢巻」の効用は、シェイクスピアのオセロ¹⁹でも記載されており、古くから知られていた治療法の一つであったと考えられる。

古来、片頭痛患者には著名人が多いが、特に作家には古今東西多くの片頭痛患者が居たことが知られている。ルイス・キャロル、レフ・トルストイ、ヴァージニア・ウルフ、芥川龍之介、樋口一葉などは、最も良く知られた片頭痛作家である。ただ、これらの作家の多くは、自らの頭痛について多くを語っていない。しかし、樋口一葉については、1891年7月25日から1896年7月19日までの約5年間にわたって記録され、後に出版された日記⁷⁽¹¹⁾⁽¹²⁾の中に、しばしば頭痛のことが書かれている。この日記のなかには合計21回の頭痛が記録されているが、いずれも発作性の頭痛であり、普段はなんとも無いが急に頭痛に襲われると常に寝込んでしまうことが書かれている。悪心・嘔吐の明らかな記載はないが、頭痛の時には“気分が悪くなる”と書かれており、また“血の道”すなわち月経の前日に頭痛の発作があった事も記載されている。更に、一葉の母にも同様の頭痛があったことが記載されてお

り、若くして亡くなった兄にも同様の発作があったと思われるような記述もある。これらのことから考えると、樋口一葉の頭痛は、間違いなく片頭痛であった、と診断できよう。興味あることに、一葉の頭痛は、日記に書かれた5年間で2回、かなり頻繁に起こった時期があった。その一つは、半井桃水との絶交の半年後であり、恋愛スキャンダルとして非難されて精神的に参っていた状態からやっと回復した時期、もう一つは吉原近くの竜泉に駄菓子屋の店を開業した1カ月後で、やっと店の仕事に慣れた時期である。いずれも、強い精神的緊張状態から抜け出て、少しほっとした時期のことであり、こういう時期に片頭痛発作が頻発することは良く知られた事実である。

一葉の頭痛に関して重要なことは、日記中に正確な頭痛の記載があれば、いかに時間的に離れた患者においても、片頭痛の診断を下すことに困難は無いということ、すなわち片頭痛の診断を行う上での頭痛日記の重要性である。一葉の場合は頭痛日記として残された記載では無いが、そのような日記からさえ、片頭痛の診断を下すことは困難ではないのである。

2. 城壁スペクトルに関する誤解と誤診

閃輝暗点は、片頭痛前兆として最も頻繁に見られるものであり、その医学的な記載は紀元前460年のHippocrates¹⁰の記載にまで遡ることができるという。

1778年、英国の医師 John Fothergill¹⁰は、これを城壁スペクトル (fortification spectrum) と呼んだ。近代における閃輝暗点の科学的記載として最も名高いのは、1868年、英国の天文学者 Hubert Airy¹¹による、自らの閃輝暗点を色刷りの図に残した Philosophical Transactions の論文である。Airy は、この光りのジグザグが Vauban 型の城塞を上から見た形に似ているとして、

東京女子医科大学神経内科
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

城壁視 (teichopsia) と名付けた。これは、ギリシャ語の“壁 (teichos)”に由来するものであるが、この“城壁”という言葉、日本神経学会用語集¹³⁾では誤って銃眼のある中世の城壁のことだと解説している。これは全く誤りであり、Fothergill や Airy が思い描いていたのは中世の厚い城壁ではなく、ルイ 14 世の将軍であった Vauban 侯爵の考案した多層の近代要塞城郭である。わが国に残るこの種の城郭としては、五稜郭がある。

城壁スペクトル、または城壁視の城壁の本当の意味を誤解して、中世の城の城壁と思い込んだために、片頭痛と誤診された歴史上の人物に、12 世紀に生きたルーベツベルグ尼僧院々長 Hildegard von Bingen (1098~1179)¹⁴⁾がいる。彼女は、ナーエ川がライン川に合流する Bingen に近い Disibodenberg 修道院の修道女であった時から、幻視預言者であると同時に、作曲家、作家、そして博物学者としても数々の仕事をしたが、その生涯についての詳細は他書¹⁵⁾に譲る。彼女は、若い頃から様々な幻視体験を有しており、その内容を語って書き取らせ、またその幻視体験そのものを尼僧たちに描かせた。彼女の描かせた幻視の絵の中に、銃眼を備えた中世の城壁が描かれているのを観た Singer¹⁷⁾は、これを片頭痛の視覚前兆における城壁スペクトルと思い込んでしまい、Hildegard は片頭痛患者であったと誤診してしまった。この Singer の誤診は、その誤りに気付かれぬまま Oliver Sacks¹⁸⁾の“Migraine, Understanding the Common Disorder”に引用されてしまったため、この誤診は今日世界的に広まってしまい、Hildegard を扱った無数の Web-site のほとんどで、彼女は片頭痛患者であったとされている。

Hildegard von Bingen の真の病気が何であったかを直接知る術は無いが、彼女の同時代人たち、すなわち修道士 Gotfried von Disibodenberg と修道士 Theoderich von Echternach の二人の執筆になる“聖女ヒルデガルドの生涯 (Vita Sanctae Hildegardis)”¹⁴⁾の中に、“ヒルデガルドは、子供のときから、意識消失、無動、そして全身の震えを頻りに繰り返していた”という記述を見出すことが出来る。この記載から直ちに思い出されるのは、てんかん発作であり、片頭痛発作ではない。彼女を片頭痛と診断するに至った根拠は、城壁スペクトル、城壁視という語の意味の誤解に起因していたことは明らかであり、同時代人の執筆中に記載された彼女の病気の症状から判断するなら、Hildegard von Bingen の病は片頭痛ではなく、おそらくてんかん発作であったのではないかと推測される。

3. 閃輝暗点の自己記録

閃輝暗点の自己記録は、様々な患者によってなされているが、それには大きく分けて二つのカテゴリーがある。第一は芸術表現の方法として閃輝暗点を利用したものであり、閃輝暗点の視覚イメージをモチーフにした美術作品は数多く発表されている。文学作品のなかで取り上げられた閃輝暗点として名高いのは、芥川龍之介の“齒車”¹⁹⁾である。そこには明らかな城壁スペクトルを伴う閃輝暗点の様が、見事に記載されている。面白いのは、右目を手で塞ぐと左目の視力には異常が無いが、それでもなを右目の瞼の裏には城壁スペクトルが見えていたと書いてあることである。これは、一見右目の網膜性片頭痛前兆であったかとも取れるが、鼻側の暗点部は狭いため、その存在には気付かなかったということの意味しているものと思われる⁸⁾。それにしても、芥川の観察は実に鋭い。

閃輝暗点の自己記録のもう一つのカテゴリーは、この現象に対する科学的な興味である。先述の Airy¹⁰⁾による自己観察とその記載はその一つであるが、片頭痛研究に極めて大きな意義を持つ自己記録は、米国の心理学者 Lashley⁸⁾によるものである。彼は城壁スペクトルとそれに引き続き生じる暗点の大きさの広がり方を時間的に測定し、この現象は大脳視覚野のうえでの神経細胞の一過性興奮とそれに引き続き生じる抑制であると考えた。そしてその経時的測定から、その興奮・抑制は、視覚野の上を 2~3 mm/秒の速さで拡がっていくことを明らかにした。その数年後、Leão⁹⁾は嚙齒類の脳で実験を行い、これと同じ速度で大脳皮質上に拡大する抑制現象、すなわち拡延性抑制 (spreading depression) を見出した。この発見により、片頭痛の視覚前兆においても、大脳一次視覚野における拡延性抑制が生じていると考えられるようになった。

4. SY 氏による自己記録

筆者はかねてから Lashley⁸⁾の自己記録以後、閃輝暗点の科学的な自己記録がなされていないことを残念に思っていたため、閃輝暗点を有する患者にしばしば自己記録の重要性について語ってきたが、そんな患者の一人である SY 氏が、筆者に協力して、詳細な自己記録を残してくれた。この患者は、若い時から視覚前兆を伴う片頭痛発作を有していたが、60 歳台になってからは頭痛を伴わない視覚前兆のみになってしまっていた。この患者が 70 歳の時に、頭痛を伴わない視覚前兆

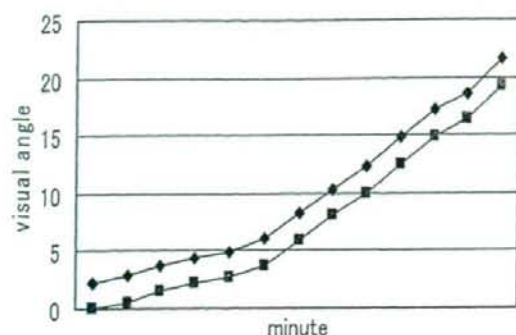


図1 SY氏における城壁スペクトルの時間経過
症状発現から1分ごとの拡がりを示す

◆ 1回目の記録
■ 2回目の記録

である閃輝暗点2回分を、克明に記録してくれたのである。方法は簡単であり、閃輝暗点が発現すると、眼前36cmのところにおいた記録用紙の上に、1分毎に閃輝暗点における城壁スペクトルの位置を記録するというものである。筆者はこの記録から、1分毎の城壁スペクトルの拡がり視角として計算し、これをグラフ上にプロットしてみた(図1)。これら2回の発作における城壁スペクトルの時間経過は、驚くほど平行しており、視角5°までは比較的ゆっくりと、5°を過ぎて20°まではこれよりやや速く広がっていくことが明らかになった。すなわち視角の変化率だけから見るとその拡大速度は均一ではないように見える。しかしHorton & Hoyt⁵⁾の研究によると、ヒトの一次視覚野における視野の表現は、視角5°未満の中心視野は一次視覚野の面積のほぼ1/3を占めているのに対し、5°から20°までの視野領域がやはり1/3の面積を占め、視角20°以上の視野に対応する周辺視野領域は、視覚野のごく狭い領域を占めるに過ぎない。SY氏における城壁スペクトルの時間経過を、Horton & Hoyt⁵⁾によるヒト一次視覚野における視野の表現の正確なマッピングに照らし合わせてみると、彼の城壁スペクトルは、一次視覚野の上をほぼ一定の速さ、すなわち2.5~2.7 mm/分の速度で広がっていることがわかる。この値は、Lashley⁸⁾のそれと驚くほど一致しており、SY氏の自己記録の結果によってはじめて、城壁スペクトルの拡大する速さは、被験者を異にしても、また同一の被験者で時を異にしても、常に一定の速さであるということが明らかにされたことになる。

5. 自覚症状の記録の重要性

神経疾患における自覚症状の自己記録が時に大きな科学的発見に繋がること稀ではないが、片頭痛患者の自己記録、特に閃輝暗点の記録は、片頭痛の病態を理解する上でかけがえのない重要な価値を持っている。今日、片頭痛の病態を考える上において遅延性抑制という現象を抜きにして議論することは不可能であるし、またこの現象は神経細胞の機能を中心にして論じられてきた神経疾患の病態から、グリアの働きによる病態¹²⁾の理解へと新たな展開をみることになった原動力ともなっている。自覚症状には客観性が無いとして、客観的な検査データばかりが重要視される今日において、われわれはこの事実の重大性に気付くべきであろうと思われる。

§ 文 献

- 1) Airy H: (1868) cited in Liveing¹⁰⁾
- 2) 芥川龍之介: 齒車. 新潮文庫, 東京, 1978
- 3) Fothergill J: (1778) cited in Liveing¹⁰⁾
- 4) ゴットフリート修道士, テオーデリヒ修道士・著, 井村宏次・監訳・解説, 久保博嗣・訳: 聖女ヒルデガルトの生涯. 荒地出版社, 1998
- 5) Horton JC, Hoyt WF: The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. Arch Ophthalmol 109: 816—824, 1991
- 6) 岩田 誠: 神経内科の文学散歩 第14回 芥川の『齒車』—閃輝暗点—. Brain Medical 15: 327—330, 2003
- 7) 岩田 誠: 神経内科の文学散歩 第15回 井上やすしの『頭痛肩こり樋口一葉—頭痛の診断—. Brain Medical 15: 437—442, 2003
- 8) Lashley KS: Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. Arch Neurol Psychiat 46: 331—339, 1941
- 9) Leão AAP: Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol 7: 359—390, 1944
- 10) Liveing E: On Megrim. Churchill, London, 1873
- 11) 前田 愛・編: 全集樋口一葉: 第三巻 日記編. 小学館, 東京, 1979
- 12) Moskowitz M (荒木信夫・訳): Migraine pathophysiology—Animal model experiments and neuroimaging in human. 日本頭痛学会誌 33:18—21, 2006
- 13) 日本神経学会用語委員会編: 日本神経学会用

- 語集 改訂第2版. 文光堂, 東京, 1975
- 14) Sacks O: Migraine. Understanding the Common Disorder. Faber & Faber, London, 1985 (オリバー・サックス・著, 後藤 眞, 石館 宇夫・訳: 偏頭痛百科. 晶文社, 1990)
- 15) Shakespeare W: Othello. 1604 (シェイクスピア・原作, 三神 勲・訳: オセロ. 角川文庫, 1972)
- 16) Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ: Headache in Clinical Practice. Mosby—Year Book, St Louis, 1998
- 17) Singer C: From Magic to Science. Dover, New York, 1958 (cited in Sacks¹⁴⁾)
- 18) 高橋和彦: 完全現代語訳 樋口一葉日記. アドレー, 東京, 1993
- 19) 種村末弘: ビンゲンのヒルデガルトの世界. 青土社, 東京, 2002
-

「JSMM 登山者検診ネットワーク」試験運用の 一年六ヶ月を検証する

財) 神奈川県予防医学協会

「JSMM 登山者検診ネットワーク」
パイロットスタディー実行委員会

堀井昌子

原田智紀, 新井康弘, 安藤隼人, 井出里香,
稲次潤子, 井本重喜, 梶谷 博, 金子 宏,
神尾重則, 上小牧憲寛, 久保恵嗣, 黒川 恵,
桑平一郎, 児玉 康, 許斐真由子, 小林俊夫,
斉藤 繁, 笹尾 玄, 関口令安, 高山守正,
夏井裕明, 西岡隆文, 貴田宗男, 橋本しをり,
花岡正幸, 増山 茂

A Verification of The Pilot Study Named "Health Evaluation Network for Mountaineers" between October 2006 and March 2008

Masako HORII, *Kanagawa Health Service Association, Clinic Center, 58 Nihon-Odori, Naka-ku, Yokohama, 231-0021, Japan*

Tomonori HARADA, Yasuhiro ARAI, Hayato ANDOU, Rika IDE, Junko INAJI, Shigeyoshi IMOTO, Hiroshi KAJITANI, Hiroshi KANEKO, Shigenori KAMIO, Norihiro KAMIKOMAKI, Keishi KUBO, Kei KUROKAWA, Ichiro KUWAHARA, Yasushi KODAMA, Mayuko KONOMI, Toshio KOBAYASHI, Shigeru SAITOU, Gen SASAO, Kimiyasu SEKIGUCHI, Morimasa TAKAYAMA, Hiroaki NATSUI, Takahumi NISHIOKA, Muneo NUKITA, Shiori HASHIMOTO, Masayuki HANAOKA, and Shigeru MASUYAMA, *Executive Committee for the Pilot Study, Secretariat of JSMM, 5-8-1 Akemi, Urayasu, Chiba, 279-8567, Japan*

ABSTRACT. We reported the start of pilot study of "Health Evaluation Network for Mountaineers" before. In the pilot study, travelers who were going to join the high altitude mountaineering or trekking planed by the tour agencies, undergoes medical health check formatted by this network. At the health check, health status and risk for the tour were judged. To verify the meaning of this network, the outline and the judgment of clients, and tour participation were investigated.

From October 2006 to March 2008, the health check in 334 (male; 184, female; 150, mean age; 61.5) clients were carried out. In the judgment of health status, 80 (24.0%), 224 (67.1%), 30 (9.0%), 0 (0.0%) clients were excellent, good, fair, poor, respectively. Also 266 (79.6%), 65 (19.5%), 3 (0.9%) clients were judged low, intermediate, high risk, respectively.

The clients of 2 were abandoned to join the tour, because of disease or possibility of disease which were pointed out at the health check. Over more, 6 clients not included these 334 were excluded from this health check, as they need treatment for the patients, and they also did not join the tour. Whereas, the clients of 332 joined the tour, and most of the clients, 330 were finished tour without health trouble. In these 330, 5 were recommended to cancel the participation but 3 of 5 joined the tour with recognition of risk. While, the clients of 2 judged good-low had troubles during the tour. One was evacuated by the helicopter, because of high altitude pulmonary edema (HAPE). The other one was died for HAPE or

e-mail: horii@beige.ocn.ne.jp

HAPE and another disease.

Total 8 clients of 340 (2.4%) were canceled the tour as the result of health check. And except HAPE, major event was none. These suggest the significance of this pilot study. However the problems are still presenting. Therefore, continuation and improvement of the pilot study is needed.

Key words: health evaluation, risk of mountaineering and trekking, high altitude, middle and old age, HAPE

I. はじめに

筆者らは、第26回の本学会において「JSMM 登山者検診ネットワーク」小委員会として中高年登山者の参加が多い海外登山およびトレッキングにおける出発前の検診に関するネットワークづくりの重要性について述べ、パイロットスタディーの実施を提案した¹⁾。次いで、第27回の本学会においてネットワークパイロットスタディー実行委員会の名のもとに、首都圏において開始した試験的運用の状況をまとめ、中間報告²⁾として発表した。今回は開始より1年6か月が経過したのでそれら検診全般につき、結果および登山・トレッキングの成否をもあわせ検証をおこなう。

II. 対象と方法

対象は2006年10月から2008年3月の間に所定のツアー登山会社が企画する標高3,800メートル以上の高所に滞在しつつ登山・トレッキングをおこなうツアーへの参加を希望し、出発前の検診を首都圏の所定医療機関で受け、リスク評価のなされた診断書(英文併記)を交付された登山者334名である。これら対象について、問診ならびに検診結果および、登山・トレッキング中の主に身体的状況の検討をおこなった。また、同様に検診を受けたが診断書発行に至らなかったもの、すなわち精密検査を要する、治療を要するとの判定でツアー参加中止あるいは中止を勧告された人、さらに診断書の結果とその後の身体状況等から出発を中止した若干名

について問診ならびに検診結果を検討した。統計には Graph Pad Prism 4 (GraphPad Software 社, CA, USA) を用い、2way-ANOVA で解析した。

III. 結果

1. 受診者の背景

1) 年齢 受診者は男184, 女150名, 平均年齢は男62.5, 女60.5歳, 最高齢は78歳(男), 最年少は16歳(男), 334名中50歳未満は29名(男16, 女13), 50歳代は66名(男23, 女43), 60歳代は189名(男111, 女79), 70歳代は49名(男34, 女15)で, 50歳以上受診者が男女とも91.3%を占めている。

2) 主な既往歴 心筋梗塞2, 狭心症3(うち, PTCA1), 不整脈のカテーテル治療1, 悪性腫瘍術後(胃3, 肺2, 脳1, 大腸1, 乳1), 硬膜下血腫2, 胃十二指腸潰瘍11, 胆石症4, 尿路結石2, 子宮筋腫7, 緑内障2, そ径ヘルニア術後3などが挙げられる。

3) 治療中の慢性疾患 高血圧症(男43, 女17), 糖尿病(男11, 女3), 脂質異常症(男12, 女11), 狭心症(男4 虚血性心疾患1を含む), 不整脈(男2 特発性心室頻拍症, 心房細動カテーテルアブレーション術後), 高尿酸血症(男9), 緑内障(男1), 気管支喘息(男1), 甲状腺機能低下症(女2), うつ状態(男1, 女1)などがみられた。

4) 身体計測 BMI (body mass index) >25を満たすものは, 男35名(19.0%), 女5名(3.3%), 臍高腹囲>85cmを満たす男は49名(26.6%), >90cmを満たす女は6名(4.0%)である。

5) 生活習慣 喫煙習慣を持つものは、男 18 名 (9.8%), 女 5 名 (3.3%), 飲酒習慣をもつものは、男 163 名 (88.6%), 女 69 名 (46%), 運動習慣をもつものは男 147 名 (79.9%), 女 118 名 (78.7%) であった。

6) 過去の高所障害 問診票で過去の高所障害「あり」と答えた人は男 30 名 (16.3%), 女 52 名 (34.7%), 「なし」と答えた人は男 134 名 (76.1%), 女 84 名 (56%), 「記載なし」は男 20 名 (10.9%), 女 14 名 (9.3%) であった。症状 (複数回答可) は頭痛が最も多く 52, 次いで嘔気 15, 食欲不振 8, 下痢 6, 嘔吐 4, 視力低下 2, 意識混濁 2, 高所肺水腫 2, ふらつき, 顔面浮腫, 視野狭窄がそれぞれ 1 であった。

2. 検診結果

1) 胸部 X 線 肺野異常陰影 (男 1, 女 1) については CT 検査等の追加検査が, 心陰影拡大 (心胸郭比 50% 以上) 例については程度により心エコー図検査等の追加検査がおこなわれた。

2) 安静時心電図 心内膜下・心筋虚血が疑われるものについては心エコー図検査, 運動負荷試験あるいは冠動脈 CT 検査等の追加検査となった。その他, 心室性期外収縮, QT 延長, 左脚前枝ヘミブロック, 完全右脚ブロック, 左軸偏位, 高度の洞徐脈, 上室性期外収縮, 左室肥大所見等については, 一部が心エコー図, 運動負荷, あるいは Holter 心電図検査等の追加検査となった。

3) 呼吸機能検査 肺活量比 80% 以下の受診者 2 名 (男女各 1) および一秒率が 70% 以下 (実際は 65% に満たないもの) の受診者 (男 5, 女 3) についてはスパイログラム再検査等の指示が出された (10 名, 3.0%)。経皮的測定による動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は受診者全員が 95~100% で, 平均値は男 97.54%, 女 97.64% であった。

4) 尿・血液・血液性化学検査等については受診医療機関の基準値に基づいて判定し, 必要に応じて再検査・精密検査をおこなった。

追加検査をおこなったケース, 循環器科・呼吸器科などの専門医にコンサルトしたケースについてはそれら意見をもとに, またケースによっては実行委員会の中で意見交換をおこないつつ, 総合的に健康度・危険度を判定した。

3. 判定

健康状態 Health Status を優良 excellent, 良 good, 可 fair, 不可 poor の 4 段階にわけ, 危険度 Risk を低い low, 中等度 intermediate, 高い high の 3 段階に分けて判定した。

健康度の「優良; excellent」は「異常はありません」, 「良; good」は「心配ありません。生活習慣の改善に心がけ, 治療中の病気は引き続き主治医の指示に従ってください」, 「可; fair」は「治療中の病気のコントロールが良好とはいえません。再検査を要する項目もあります」, 「不可; poor」は「診察にて異常を認め, 精密検査や治療を必要とする検査所見もみられ受診が必要です」というコメントを意味するものとした。危険度については, 健康度, 過去の登山歴・高所障害歴, 服薬内容, 登山・トレッキング計画内容などを勘案して判定した。なお, 判定結果の健康状態が空欄であった 7 例, 危険度が空欄であった 66 例については登山者検診ネットワーク事務局で判定を加え, さらに 2 例については疾病を考慮して事務局で判定をより厳しいものに変更した。

健康状態は, excellent (E) 80 名 (24.0%) (男 35, 19.0%, 女 45, 30%), good (G) 224 名 (67.1%) (男 126, 68.5%, 女 98, 65.3%), fair (F) 30 名 (9.0%) (男 23, 12.5%, 女 7, 4.7%), poor (P) 0 名, 危険度は, low (L) 266 名 (79.6%) (男 138, 75.0%, 女 128, 85.3%), intermediate (I) 65 名 (19.5%) (男 43, 23.4%, 女 22, 14.7%), high (H) 3 名 (0.9%) (男 3, 1.6%, 女 0) であった。(表 1, 表 2, 表 3)

4. 登山・トレッキングの経過 (表 6, 表 7)

1) 出発しなかったケース

表1 健康状態の判定結果

健康状態の評価		人数
優良	excellent	80
良	good	224
可	fair	30
不可	poor	0

表2 登山・トレッキング参加に対する危険度の判定結果

危険度の評価		人数
低い	low	266
中等度	intermediate	65
高い	high	3

表3 健康状態と危険度を組み合わせた判定

健康状態	危険度	人数
excellent	low	78
excellent	intermediate	2
good	low	181
good	intermediate	43
fair	low	7
fair	intermediate	20
fair	high	3

表6 要注意、経過により中止が望ましいと診断された受診者

年齢	性別	理由
71	M	慢性腎障害(クレアチニン3.0mg/dl) (参加)
47	F	不整脈(心室性)、気管支喘息予防治療中 (参加)
72	M	肺線維症 (ツアー不催行)
61	F	胸部X線に異常陰影あり(治療により改善, 参加)
65	F	胸部X線にて腫瘍状陰影あり精査, 経過観察にて6ヶ月後に消失, 参加可となる(中止)

表7 検診の結果問題なしと判定されたが、高所で健康上の問題があった受診者

年齢	性別	高所でのイベント
65	M	高所4,400mにて肺水腫発症。 ヘリで搬送され軽快、帰国。
73	M	検診直後の海外トレッキングから無事帰国。 その7ヵ月後に海外トレッキングに出発し4,930mに到達するも、リーダーの判 で直ちに下山。4,343mの診療所で肺水腫と診断され、加療により改善しつつ あったが、翌未明に死亡しているところを発見された。

健康診断を受け、リスク評価のなされた診断書(英文併記)を交付された334名のうち、出発しなかったケースが2例あった。そのうち1例は肺線維症の診断、F-I判定で中止が望ましいと勧告されていたところ、ツアー不催行となった例(72歳男)であり、もう1例は胸部X線に異常陰影につき精査・経過観察となり、その6ヶ月後には参加可となったが、ご本人の

意思で断念した例(65歳女)である。
2) 予定通りに出発し、健康上のトラブルなく登山・トレッキングを終えたケース
ほとんどがこのケースにあたり、330例であった。しかし、その中には慢性腎不全(71歳男、F-H判定)、コントロール不良の高血圧症(59歳男、F-I判定)、高所肺水腫の既往があるケース(64歳男、F-I判定)、合併症のあるコントロー

ル不良の高血圧症(60歳男, F-H判定)など、経過により中止することが望ましいと判定されたが自己責任で参加した数ケースも含まれている。

3) 登山・トレッキング中に健康上のトラブルが発生し、ヘリにて救出されたケース

このケースは1例である。65歳男(G-L判定)、海外での高所体験はなく、国内の登山(最高到達高度3190m)での高所障害の既往無し。検診時血圧は191/109と亢進していたが、高血圧を指摘されたことはない。肺機能正常。高度4400mで肺水腫を発症し、ヘリにてカトマンドウへ搬送される。現地医師にネットワークの診断書を示したところ肺水腫の所見のある胸部X線が判定医に託された。

4) 登山・トレッキング中に死亡したケース

このケースも1例である。73歳男(G-L判定)、BMI19.1、喫煙歴なし、登山歴15年(最高到達高度5360m)、胸部X線にて結核と思われる硬化像を認めた。肺機能検査は正常範囲、運動負荷心電図検査は十分な負荷量(心拍数64/mから144/m)にて陰性で、脂質異常症なく、服用中の薬もない。検診直後のチベットへのトレッキングから無事帰国し、その7ヶ月後にネパールへのトレッキングに出発した。しかし、高度4930mで呼吸促進、めまいを訴え、高所肺水腫の既往があることからリーダーの判断で4243mの診療所へ下山。肺水腫と診断され治療により改善しつつあったが翌未明に死亡しているところを発見された。

IV. 考察

1. 受診者の背景

受診者の平均年齢は女60.5歳に対して男の方が62.5歳とやや高いが、これは男が60, 70, 50歳代の順に、女は60, 50, 70歳代の順に多いことによる。わが国は平均寿命とともに健康寿命^{3,4)}も世界最長であるとWHOの調査で明らかとなったが、平均寿命と健康寿命の差であ

る「不健康期間」は日本人男性では5.7年で、同女性の7.1年より短い。50歳以上の受診者が男女とも91.3%と同率であることは、70歳代の男が「健康に」過ごしていることを示している。生活習慣のうち男の喫煙習慣が同年代日本人男性の平均⁵⁾に比して3分の1以下であることは特筆に値する。

既往歴および治療中の慢性疾患については平均年齢に相応する内容であり、登山者が特別な集団ではないことを印象付けている。呼吸器・循環器系の卓越した機能が要求される登山・トレッキングであるから、慢性の呼吸器疾患の既往をもつあるいは治療中のケースは気管支喘息(1例)、肺がん術後(2例)を除いてみられなかった。

高血圧症については有病率の高い疾患であり、かつ、虚血性心疾患の重大な危険因子であるから良好なコントロールが望まれるところであるが、必ずしも良好とはいえない測定値を示す登山者が多くみられた。

身体計測においては、BMI、腹囲とも男に比して女の場合は肥満の範疇に入るケースが少ない(5%以下)一方、男の場合BMI、腹囲が基準値を超えるものはそれぞれ5分の1、4分の1とメタボリック症候群の予備軍が多いことが示唆された。

高所障害の既往では、男184名中高所障害ありと答えた人は30名、うち2名が高所で肺水腫を体験している。1例は64歳男、高度4,000mで、もう1例は73歳男、高度5360mでの既往歴であった。そして、1例は予定の行程を終えて無事帰国しているが、もう1例は4900mに至る間に肺水腫を発症し、高度を下げて治療している間に死に至っている。ある高度に至ると反復して肺水腫をおこす人がおり、遺伝的側面⁶⁾があるとされている。既往に意識消失・意識混濁のあった2例はいずれも女(75歳, 63歳)で、高所脳浮腫に移行しつつあった可能性を否定できないが、今回は問題なく登山・トレッキングを終了している。

2. 検診結果

規定の検査の結果により追加検査をおこなった状況をみると、男の受診者では33名、女では23名で、それぞれ20.4%、17.8%に当たり、男女に差はみられない。また、追加検査を要すると判定された受診者を健康状態判定別にみると、excellent, good, fairでそれぞれ7.6%、21.4%、33.3%と健康度を反映しているものであった。

治療中の慢性疾患のうち、高血圧症については服薬治療中のものは男40名(21.7%)、女11名(7.3%)でこれを年代別にみると男は50歳代17%、60歳代25%、70歳代21%、女は50歳代0%、60歳代11%、70歳代13%で、同年代日本人の数字と比較するといずれの年代とも二分の一以下である。今回の検診の結果、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン⁶⁾に照らし合わせて降圧目標に達していないものは男21名、女4名で、男では52.5%、女では36.4%がコントロール不良であると言える。また、高血圧を指摘されたことはあるが放置していたものあるいは今回はじめて高血圧を指摘されたものは男18名、女7名で、日本高血圧学会の診断基準によるとこのうち男12名、女6名は軽症高血圧に、男4名、女1名は中等症高血圧に分類され、男2名は重症高血圧の範疇であり直ちに治療に繋がった。検診の重要性を示している。糖尿病については一般的治療に加えて薬物治療を受けているものは男10名(5.4%)、女2名(1.3%)であったが、今回の検診の結果、日本糖尿病学会の糖尿病コントロール目標⁷⁾に達しているものは男10名中4名で、男6名および女の2名は共に目標に達していない結果であった。なお、コントロール目標に達していない8名のうち3名(うち1名は女)は高血圧症を合併していた。さらに、過去において糖尿病を疑われていたが放置していた、あるいは今回はじめて糖尿病が疑われると指摘されたもの(男6名)については精密検査がおこなわれた。なお、健康状態-危険度判定を高血圧あり、糖尿病あ

り、高血圧・糖尿病いずれもなしで有意差検定をおこなったが統計上の有意な差は認められなかった。(表4)

3. 判定

受診者334名のうち50歳以上の305名(男168, 女137)について、健康状態と危険度を組み合わせた判定を50歳代、60歳代、70歳代の男女別に集計した。low riskと判定されたものは男では50歳代74%、60歳代75%、70歳代70%、女では50歳代86%、60歳代84%、70歳代93%といずれの年代でも女の方が高率で、その健康度は男女ともgood, excellent, fairの順に多かった。一方、intermediate riskと判定されたものは男では50歳代22%、60歳代24%、70歳代27%、女では50歳代14%、60歳代16%、70歳代7%といずれの年代でも男の方が高率で、それぞれの健康度に一定の傾向はみられなかった。high riskと判定されたものは男の各年代に1名でその健康度はいずれもfairであった。これらの割合に年代による差異は認められなかった。

4. 「検診」から「医療」へ(表5)

検診を受け英文併記の診断書交付を受けた334名のうち目的地に向かって出発した332名については結果の「登山・トレッキングの経過」で述べた。このほかに、検診を受けた時点で医療を要するという理由のために転科あるいは転

表4 健康状態・危険度判定の組合せと高血圧、糖尿病(治療中のもおよび検診で指摘されたものの合計)

健康状態-危険度	高血圧	糖尿病	どちらもなし
excellent-low	11	0	67
excellent-intermediate	0	0	2
good-low	44	2	135
good-intermediate	8	7	28
fair-low	1	0	6
fair-intermediate	9	5	6
fair-high	3	0	0

表5 医療を要すると診断され参加中止を勧告された受診者

年齢	性別	理由
72 M		高血圧症治療中であるがコントロール不良。
60 M		不整脈(心房細動)あり、初めての指摘。
81 M		胸部X線にて間質性陰影、心電図に陰性T波。
63 M		血液生化学検査にて重度肝障害の所見。
74 M		運動により誘発される発作性心房細動あり、再現性を確認。
78 M		糖尿病、慢性心房細動にて治療中、胸部X線に異常陰影。

院となり、したがって診断書が発行されていない事例は以下の6名である。

- ・72歳男 高血圧症治療中であるがコントロール不良で重症高血圧に分類される血圧値。心肥大、高脂血症も認める。
- ・60歳男 不整脈を認め心電図上頻脈性心房細動。初めて指摘された由にて精査を要すると説明、了承し住居地の病院に紹介した。
- ・81歳男 胸部X線にて間質性の陰影、心電図に陰性T波を認め中止を勧められていたが、その後低酸素環境施設の3,800m相当体験にて意識障害が出現し参加を断念した。
- ・63歳男 血液生化学検査にて重度肝障害の所見を認め、消化器内科に紹介となった。
- ・74歳男 運動により誘発される発作性心房細動を認め、再現性が確認されたため精査目的にて大学病院へ紹介した。
- ・78歳男 糖尿病、慢性心房細動、高脂血症にて通院治療中、胸部X線にて異常陰影を認め呼吸器内科へ紹介となった。

5. 検診の意義と問題点

検診を受け、ツアーに参加した332名において、肺水腫を除き、いわゆる突然死はみられなかった。さらに、検診から医療に変わった6名を加えた受診者数340の内、ツアー不参加となったケースが8例、2.4%存在する。この2点は本検診の意義を示唆している。

一方、この332名にツアー中の高所障害を含めた健康上の大きな問題が発生したのは2名、0.6%であった。うち1名、0.3%は高所肺水腫または、高所肺水腫に何か合併して死亡と

なった。今後は高所障害の既往、特に重症高山病については、健康状態が良好であっても、さらに別の機会に高所に問題なく滞在していたとしても、危険度を高く評価する必要がある。また、本検診の項目だけでは高所体験のない人や呼吸器疾患を有する人の高所ツアーのリスク判定が難しいケースがあり、そのような例においては低酸素環境における滞在、睡眠あるいはトレーニングが有用であると思われる。実際に検診から医療に移行したケースの中に、低酸素室滞滞在がツアー参加中止を判断する材料となった人が存在する。

現段階ではパイロットスタディーの意義を認めつつも問題点が存在するため、今後もパイロットスタディーを改善しながら継続していく必要があると考え、循環器あるいは呼吸器の精密検査を進めるべき要件を定め、危険度判定のためのガイドラインを作成しつつある。

V. 結語

1. 登山者検診ネットワーク2006.10～2008.3の診断書が発行された受診者は334名(男184, 女150名)、平均年齢はそれぞれ62.5, 60.5歳、男は60, 70, 50歳代の順に、女は60, 50, 70歳代の順に多いが50歳以上受診者の占める割合は男女とも91.3%と同率であった。健康状態—危険度判定の男女別、年代別集計にて、low risk判定は各年代とも女に、intermediate risk判定は各年代とも男に多い傾向を認めた。
2. 「検診」から「医療」に移行したものは6

名(男)で、334名のうち参加中止が望ましいと診断された受診者5名(男2,女3)を加えた計11名(内訳は循環器系5,呼吸器系4,肝障害1,腎障害1)は全受診者340名の3.2%,参加を中止したものは8名(2.4%)(男7,女1),高所のイベント発生は高所肺水腫発症にて救出および死亡に至った2例で、発生率は0.6%である。

3. 試験運用開始より1年6ヶ月経過して本検診の意義を示唆する結果が認められたが、一方、問題点もあり、判定のためのガイドライン作成など改善をしつつ継続していきたい。

文 献

- 1) 堀井昌子, 齊藤 繁, 上小牧憲寛, 志賀尚子, 黒川 恵, 許斐真由子: 「登山者検診ネットワーク」構築の試み. 登山医学, 26: 23-26, 2006.
- 2) 堀井昌子, 新井康弘, 井出里香ほか: 「JSMM 登山者検診ネットワーク」パイロットスタディー中間報告. 登山医学, 27: 157-161, 2007.
- 3) 辻 一郎: 健康寿命, 麦秋社, 1998.
- 4) 特集. 健康余命を考える: 厚生指標, 46: 4, 1999.
- 5) 厚生労働省 国民健康栄養調査(平成18年)成人の喫煙率
- 6) 高血圧治療ガイドライン2004. 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版.
- 7) 糖尿病治療ガイド. 2006-2007. 日本糖尿病学会.
- 8) Montgomery HE. et al: Human gene for physical performance. Nature, May21; 393(6682): 221-2, 1998.

低酸素室を用いた低酸素トレーニングと虚血プレコンディショニングを介した 脳梗塞予防に関する仮説

東京女子医科大学総合研究所 (指導: 岩田 誠教授)

ハシモト
橋本しをり

(受理 平成20年1月23日)

Medical Hypothesis: Prevention of Cerebrovascular Disease by "Hypoxic Training in a Hypoxic Chamber",
Based on the Theory of Ischemic Preconditioning

Shiori HASHIMOTO

Medical Research Institute, Tokyo Women's Medical University

Sublethal tissue ischemia (hypoxic stress) provides tolerance to subsequent ischemic insults. This phenomenon is known as ischemic preconditioning. At high-altitude, a dynamic autoregulation mechanism occurs to maintain homeostasis in the body. In terms of ischemic preconditioning, various physiological, cellular and molecular adaptations occur at high altitude to maintain homeostasis, including the alteration of the vascular system (vasodilation) and the induction of anti-apoptosis gene expression. In this review article, I will perform a literature review on ischemic preconditioning in the field of clinical neurology, and discuss the putative role of ischemic preconditioning approach to prevent cerebrovascular disease. In addition to cerebrovascular disease, "Hypoxic training performed in a hypoxic chamber" may be extended to prevention of other hypoxia-related conditions such as ischemic heart diseases.

Key words: ischemic preconditioning, hypoxia, hypoxic training, cerebrovascular disease, high altitude

はじめに

虚血プレコンディショニング (ischemic preconditioning; IPC) は虚血 (低酸素) 負荷後に認められる虚血抵抗性獲得である¹⁾。低圧低酸素環境である高所において生体機能は大きく変化するが、IPCに関連する変化としては、血管系の拡張や、アポトーシス抵抗性遺伝子の発現誘導などがある。本稿では低圧低酸素室 (人工気象室) を用いた低酸素トレーニングにより脳卒中予防の可能性について文献的考察を行った。低酸素トレーニングは脳卒中のみならず、虚血性心疾患など他疾患予防への応用も可能であり、臨床的意義は大きいと考えられる。

1. 虚血プレコンディショニング

IPCは虚血 (低酸素) 負荷のあとに引き続いて起こる、虚血に対する抵抗性を獲得する現象である。短期間レベルのIPCの例としては肝切除や大血管手術におけるIPCがある²⁾。すなわち、阻血再灌流障害

は肝移植・肝切除時には不可避の有害事象である。その抑制は肝臓外科の安全性に寄与するが、実際の阻血に先行して短時間の阻血再灌流を行うことで切除肝に臓器保護効果が誘導されることが知られている。また、大血管手術における血管遮断・解除、体外循環下の心筋虚血に伴うIPCは心筋細胞傷害を減じる要因として90年代から知られている³⁾。

心筋梗塞とIPCも注目されている。すなわち、陳旧性心筋梗塞患者において、短時間の虚血を反復することにより、心筋虚血耐性が誘導されると考えられている。最近、長期間レベルのIPCとしては狭心症治療薬ニコランジルによる心保護作用が報告された。従来ニコランジルはIPC (短期間の虚血は側副血行を増加させ、組織損傷への抵抗性が増加) 増強を介して心保護的に作用すると想定されてきたが、最近その心保護作用が大規模臨床研究により明らかにされている⁴⁾。

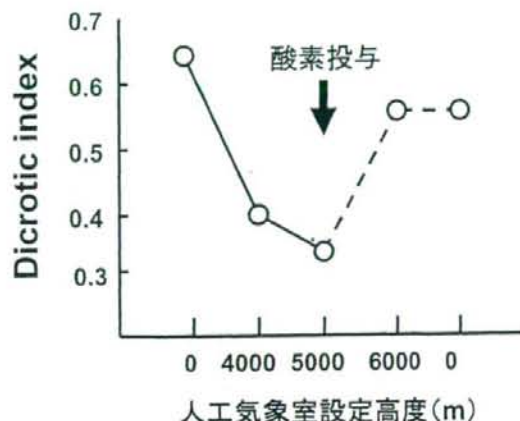


図1 低酸素による末梢血管拡張 (文献6より引用) 被験者は33歳女性。横軸には低圧低酸素室による高度を、縦軸には血管拡張係数である dicotic index を示した。矢印は低圧低酸素室内で、酸素吸入を行ったことを示す。

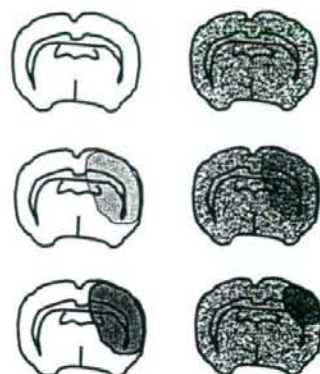
2. 低酸素環境下における生体機能の変化

低酸素環境下ではホメオスタシス維持のため、生体にはダイナミックな変化が生じることが知られている。その変化は呼吸や循環器系のみならず、内分泌・代謝系や免疫系、血管系など多岐にわたる⁹⁾。血管系においては低圧低酸素刺激により、血管拡張が誘導される。この低酸素による血管拡張は、筆者が人工気象室を用いて行った研究でも確認している(図1)。この臨床研究では、低圧低酸素負荷が血管系に与える影響を末梢血管動態検査である指先容積脈波を用いて検討した。すなわち、低圧低酸素負荷により、末梢血管拡張を反映して拡張係数(dicotic index; DI)は低下する。このDIの低下(末梢血管拡張)は酸素投与により回避されることから、DI低下には低圧ではなく低酸素が大きく寄与していると考えられる⁹⁾。

3. 虚血プレコンディショニングの脳梗塞治療への展開

脳梗塞では生命予後のみならず、生存した場合においてもその後の日常生活能力(activities of daily life; ADL)や生活の質(quality of life; QOL)の著しい低下が臨床的に問題となる。これからの高齢化社会到来を鑑みた場合、急性期治療のみならずその予防法確立が急務と考えられる。脳梗塞は再発の多い疾患であり、一次予防とともに二次予防(再発予防)も極めて重要である⁷⁾。アテローム血栓症においては粥腫の破綻とそれに引き続く血小板血栓形成が

コントロール IPC導入



脳血管障害
発症時

不可逆的
脳細胞死

図2 低酸素トレーニングによる虚血抵抗性の獲得(文献1の図を参考に作成)

低酸素トレーニングによる虚血プレコンディショニングにより虚血抵抗性が獲得された場合、脳血管障害再発時には梗塞巣は小さくなる可能性がある。

脳梗塞発症に重要な役割を果たしており、脳梗塞の再発予防には、抗血小板療法が有用である。また、高血圧や高コレステロール血症、糖尿病の治療、減量、禁煙も脳梗塞再発リスクを減少させる手段として重要である。

脳梗塞患者においては既に閉塞している血管(梗塞の責任血管)以外にも、狭小化している血管が存在し、この血管が閉塞することで脳梗塞が再発すると考えられる。今回の論文で著者は「低酸素室を用いた低酸素トレーニングが脳梗塞予防に有効である」という仮説を提唱したい。その内容は以下の通りである。脳梗塞患者において、狭小化血管の下流に位置する脳領域は脳梗塞の危険エリアといえる。この危険エリアも常圧常酸素状態においては、虚血という観点からはその他の脳領域と特に差異はない。しかし、この危険エリアには潜在的な血流障害が存在するために、低酸素負荷状態では他の脳領域よりも虚血の程度が高度になると考える。その結果脳全体のホメオスタシスを維持するために、この危険エリアには虚血を回避するために側副血行路の発達や血行動態の変化、神経細胞レベルでの低酸素誘導性アポトーシス抵抗性獲得などの機転が作用すると思われる。従って低酸素室を用いた低酸素トレーニング施行後は、狭小化血管が閉塞しても危険エリアの傷害は軽度で済むことになる(図2)。

脳梗塞の再発予防に低酸素負荷を行うことは一見

非合理的と非難される可能性がある。しかし心不全治療における β 阻害薬、びまん性肺気腫の肺減量手術 (volume reduction surgery) のように一見逆説的な治療が有効であったという事例は少なからず存在する。また、脳梗塞の病理において側副血行路の発達は狭心症や心筋梗塞、末梢動脈疾患と比較して軽微である。しかし、これは完全閉塞の場合であり、本研究で行うような細胞死が起こらない程度の低酸素負荷を繰り返した場合の中脳神経内の血管新生に関する情報は乏しい。従って既存の脳梗塞の病理に基づき本論文の仮説を否定することは適切ではないと考える。

4. 脳梗塞予防における虚血プレコンディショニングを示唆する知見

基礎研究レベルでは、虚血プレコンディショニングによる網膜細胞の保護効果⁹⁾、中枢神経内において低酸素により発現誘導されるエリスロポエチンが神経細胞保護的に作用すること¹⁰⁾などが報告されている。臨床レベルでは、Deplanqueらは虚血性脳血管障害発症時の重症度や短期間レベルでの回復状況に影響する要因を多変量ロジスティック解析 ($n=362$)により検討している。その結果、興味深いことに、①余暇の活動性が高いこと、②一過性脳虚血発作(TIA)の既往、③高脂血症治療中であることが、虚血性脳血管障害がより軽症で予後良好となる因子として同定している¹⁰⁾。

最近、降圧治療による脳梗塞再発予防効果が大規模臨床試験 PROGRESS で明らかにされた¹¹⁾。この臨床試験ではACE阻害薬ベリンドプリル・エルブミンを基礎薬とする実薬治療群とプラセボ投与群とに無作為に割り付け追跡調査が行われた。その結果、実薬治療により脳梗塞再発リスクが28%低下することが明らかにされた。PROGRESS試験に関し本研究で注目する点は、非高血圧群においても降圧治療により脳梗塞再発予防効果が認められた点である。非高血圧域患者に対する降圧療法の有用性のメカニズムは不明である。もちろん、高血圧治療自体が動脈硬化の進展を抑制しただけの可能性はある。また近年心血管においてACE阻害薬が血管内皮細胞の膜型ACEを介して細胞内にシグナルを伝達しCOX2産生を誘導することでプロスタサイクリン(抗血小板・血管拡張作用を有する)産生が亢進することが報告されている。従って、この抑制効果は降圧によるものではなく、ACE阻害薬の特性である可能性も否定はできない。IPCの観点からは、非高血圧

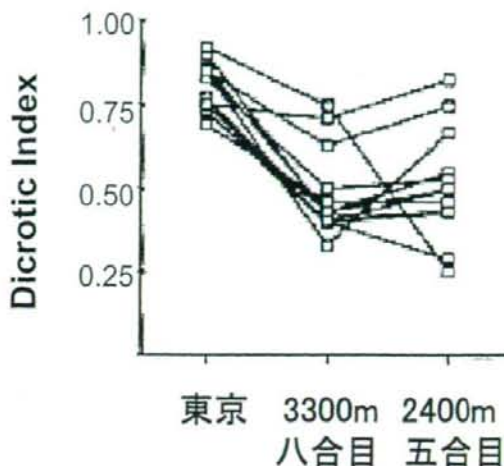


図3 富士登山時の末梢血管拡張 (加速度脈波・脈波研究会誌 20: 63-74, 1996より引用)

被験者は11名の健康女性(平均年齢38.5歳, 22~60歳)。横軸には富士山(3,776m)登山時の高度を、縦軸には血管拡張係数であるdicrotic index (DI)を示した。3,300mは八合目、2,400mは五合目(富士登山口)の高度である。最初に反復測定一元分散分析(repeated measure ANOVA)を施行したところ、東京、3,300m、2,400mのDIには全体としての有意差が検出された($p < 0.0001$)。次にDunnnett法により東京でのDI 0.809(標準偏差0.006)をコントロールとして群間比較を行ったところ、3,300と2,400m地点のDIはそれぞれ0.487(標準偏差0.017)、0.524(標準偏差0.031)であり、東京でのDIと比べて有意に低下していた($p < 0.01$)。

脳梗塞患者における降圧療法の再発抑制効果の一部にIPC作用も関与している可能性もあると考えられる。

5. 低酸素室を用いた低酸素トレーニングによる虚血プレコンディショニング導入による脳梗塞予防の可能性

図3に健康人が富士登山を行った際に記録した指先容積脈波所見を示す。このように富士登山口(バスや自家用車で行くことができる)である五合目の高度(2,400m)でもDIの低下が認められ、この程度の高度でも血管拡張刺激作用があることが示された。従って、実際に脳梗塞予防プログラムを作成するにあたっては、低酸素負荷は富士五合目程度の高度をシミュレーションすることでよいと考えられる。低酸素負荷のトレーニング時間やトレーニング回数、アウトカムの設定は、アウトカムを脳血流シンチグラムによる脳血流やPETなどによる脳機能として評価し、設定することが可能と考えられる。

低酸素トレーニングによるIPC導入は脳梗塞のみならず、心筋梗塞や狭心症など虚血性心疾患の治療にも応用できる可能性があり、臨床的意義は大きいと考えられる。

文 献

- 1) Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM: Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci* 26: 248-254, 2003
- 2) Iwasaki Y, Tagaya N, Hattori Y et al: Protective effect of ischemic preconditioning against intermittent warm-ischemia-induced liver injury. *J Surg Res* 107: 82-92, 2002
- 3) Richard V, Kaeffer N, Tron C et al: Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation* 89: 1254-1261, 1994
- 4) IONA Study Group: Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 359: 1269-1275, 2002
- 5) Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. *N Engl J Med* 345: 107-114, 2001
- 6) 橋本しをり, 山口一美, 北村英子ほか: 人工気象室での高所環境下における自覚症状と指先容積脈波所見. *日臨生学会誌* 14: 303-307, 1984
- 7) 内山真一郎: 脳卒中予防の最近の動向. *日臨内科医会誌* 21: 211-224, 2006
- 8) Groszer M, Mayser H, Seeliger M et al: HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med* 8: 718-724, 2002
- 9) Digicaylioglu M, Lipton SA: Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature* 412: 641-647, 2001
- 10) Deplanque D, Masse I, Lefebvre C et al: Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 67: 1403-1410, 2006
- 11) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001

機能性神経疾患の治療の進歩*

竹島多賀夫** 井尻 珠美** 中島 健二**

Key Words : migraine, headache, triptan, analgesics, antiepileptics

はじめに

2005年の機能性疾患の治療に関する報告をレビューした。文献の検索はPubMedを利用し片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛などの頭痛性疾患の治療についての論文を検索し、主要な原著論文とレビュー文献を中心に通覧した。

I. 片頭痛

片頭痛は生活に支障をきたす発作性疾患で、頭痛に悪心・嘔吐、光過敏・音過敏などの症状を随伴する発作性疾患である。前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛が主要なタイプである。分類と診断基準の詳細は国際頭痛分類第2版 (ICHD-II)¹⁾ および、同日本語版²⁾ を参照のこと。

1. Triptan

片頭痛の特異的な治療薬としてセロトニン作動薬 (5-HT_{1B/1D} 受容体), sumatriptanが臨床応用されてから約15年が経過した。本邦でも認可されて6年あまりになり、現在本邦では, sumatriptanの他, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptanが使用できる。近日中に naratriptanも承認されるものと期待されている。海外ではこの他, almotriptan, frovatriptanなども使用されている。欧米では鎮痛薬やergotamine製剤から triptanへの移行がかなり進んでおり, triptanが

片頭痛急性期治療薬の主流であり, その有効性も確立しているが, triptan使用に関する諸問題が検討されている。

スペインで実施された Pascualらの多施設オープンラベル試験³⁾ では rizatriptan 10mg と非 triptan (NSAIDs 57%, 鎮痛薬 27%, ergotamine 16%) を急性期治療に使用した片頭痛患者 1,353 例の比較検討では, 内服2時間後の機能回復は rizatriptan が非 triptan よりも有意 ($p < 0.001$) にすぐれていた。彼らはプライマリケアにおける片頭痛治療薬の選択には, 頭痛による支障度の軽減や患者の嗜好 (preference) がエンドポイントとして重視されるべきであると結論している。rizatriptan, sumatriptan, ergotamine 製剤 (Caergot) を費用対効果モデルを用い quality-adjusted life-year (QALY) を指標とした解析では, Caergot と比較して rizatriptan は年間患者一人あたり, 623USドル, sumatriptan は 621USドルの節約となるとの調査⁴⁾ がある。薬剤価格は国によって異なるが, 概して triptan は ergotamine よりも高薬価である。しかしながら, 薬剤費以外の医療費や頭痛による経済的損失を加味した場合の医療経済は triptan を使用したほうが経済的であることが示されつつある。

Triptan が奏効しない場合の対策として, 用量

* Review/Advances in Functional Neurological Therapeutics (2005).

** 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科 Takao TAKESHIMA, Tamami LJIRI, Kenji NAKASHIMA : Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine