

demyelination; (3) tumor invasion, metastasis, and angiogenesis; and (4) inappropriate degradation of the ECM leading to an alteration of structural integrity in various diseases.⁶ Since neurogenic inflammation is a key feature of migraine, increased MMP-9 levels in migraineurs might play an important role in its pathophysiology. Acute attack of multiple sclerosis, which is a demyelinating disorder associated with neurogenic inflammation, causes an elevation of plasma MMP-9 levels.^{15,17} Stimulation with lipopolysaccharide is known to mimic the neurogenic inflammation in experimental animal models.¹⁸ Lipopolysaccharide can enhance MMP-9 mediated by activation for inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β).

Cortical spreading depression is a neural phenomenon associated with the migraine aura, such as fortification spectra. CSD in rat models increases the production of TNF- α and IL-1 β in the brain tissue.¹⁹ Gurosoy-Ozdemir et al demonstrated that CSD upregulates MMP-9 in the brain, and then alters the permeability of BBB in murine models.¹¹ Mean plasma MMP-9 level in migraine with aura was significantly higher than in the controls. It was unexpectedly lower than in migraine without aura, although the difference was not statistically significant. Plasma MMP-9 levels in migraine with aura were not higher than those in migraine without aura in our clinical study. There are some opinions that CSD might even occur in the brains of patients with migraine without aura. Premonitory symptoms such as change of mood or feeling of hunger – the so called clinically silent aura – often appear before migraine attack, when a change of neuronal activity occurs in areas that do not present any neuronal symptoms. If we hypothesize that silent CSD occurs in migraine without aura, this facilitates an understanding of the high MMP-9 levels seen in subjects with migraine without aura in this study.

Previous reports have shown that plasma MMP-9 is increased in patients with ischemic stroke,⁹ and that MMP-9 promoted injury of BBB.⁸ In an animal model of brain ischemia, activation of MMP-9 appeared in endothelial cells 48 hours after reperfusion following the release of TNF- α and IL-1 β . Activated MMP-9 causes the disruption of BBB.²⁰ Some recent reports

have claimed that migraine is a risk factor for cerebral ischemia. It has been reported that subjects with migraine show a higher prevalence of white matter lesions in their brain as demonstrated by MRI.²¹ Elevated plasma MMP-9 levels in migraine may be related to proteolytic degradation of the BBB. Increased MMP-9 in migraineurs may support the hypothesis that migraine may share a pathophysiology with ischemic stroke.

The origin of MMP-9 in migraineurs is unclear. In ischemic stroke, endothelial cells in cerebral vessels seem to produce MMP-9.²⁰ Astrocytes and microglia are demonstrated to be associated with the induction of MMP-9 in a culture model of inflammatory stimulation.¹⁰ From the point of view of the relationship between migraine and neurogenic inflammation or CSD, it may be hypothesized that increased plasma MMP-9 in migraineurs could be derived from the brain tissue, but systemic ECM. However, this view remains speculative.

As far as we are aware, this is the first report investigating increased plasma MMP-9 concentration in migraine subjects. We found that plasma MMP-9 levels in migraineurs were increased during headache-free periods. The increased level of MMP-9 in migraineurs may be associated with the characteristics of their blood vessels. Our results are an important contribution to the understanding of migraine headache. Further studies of MMPs in migraine are necessary to fully elucidate their role.

Acknowledgment: This study was partly supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan (K.I. and T.T.).

REFERENCES

- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48-56.
- Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5:159-177.
- Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, et al. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128:2068-2077.

4. Dzwonek J, Rylski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Lett.* 2004;567:129-135.
5. Lukes A, Mun-Bryce S, Lukes M, et al. Extracellular matrix degradation by metalloproteinases and central nervous system diseases. *Mol Neurobiol.* 1999;19:267-284.
6. Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, et al. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci.* 1998;21:75-80.
7. Yong VW, Power C, Forsyth P, et al. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:502-511.
8. Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci.* 2001;21:7724-7732.
9. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003;49:1733-1739.
10. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia.* 2002;39:279-291.
11. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest.* 2004;113:1447-1455.
12. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, et al. Increased plasma transforming growth factor-beta1 in migraine. *Headache.* 2005;45:1224-1228.
13. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache.* 2005;45:926-931.
14. Heo JH, Kim SH, Lee KY, et al. Increase in plasma matrix metalloproteinase-9 in acute stroke patients with thrombolysis failure. *Stroke.* 2003;34:e48-e50.
15. Lee MA, Palace J, Stabler G, et al. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. *Brain.* 1999;122:191-197.
16. Headache Classification of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edn. *Cephalalgia.* 2004;24(Suppl. 1):9-160.
17. Waubant E, Goodkin DE, Gee L, et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 1999;53:1397-1401.
18. Gottschall PE, Yu X. Cytokines regulate gelatinase A and B (matrix metalloproteinase 2 and 9) activity in cultured rat astrocytes. *J Neurochem.* 1995;64:1513-1520.
19. Jander S, Schroeter M, Peters O, et al. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:218-225.
20. Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Res.* 2001;893:104-112.
21. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291:427-434.

機能性疾患の治療の進歩*

竹島多賀夫** 佐久間研司** 中島 健二**

Key Words : headache, migraine, cluster headache, medication overuse headache, topiramate

はじめに

本稿では2007年に発表された、頭痛性疾患の治療に関する論文の主要なものをレビューした。

I. 片頭痛 (migraine)

片頭痛は有病率が高く、日常生活に支障をきたす疾患である。急性期治療薬や予防薬により片頭痛医療は進展しているが未解決の問題も多く残されている。本邦では現在5種類のtriptanが認可されており使用経験も蓄積している。

1. Triptan

多施設二重盲検法でalmotriptan 12.5mg (n=532) と zolmitriptan 2.5mg (n=530) の片頭痛治療効果を比較した報告がある¹⁾。治療により完全な頭痛消失が得られた割合はともに約30%で有意差はなかったが、副作用はalmotriptan群で少なかったとしている。また、almotriptan 12.5mgとergotamine 2mg+カフェイン200mgの経口投与を比較した試験がスペインから報告²⁾されておりalmotriptanのほうが片頭痛治療効果がすぐれており忍容性も高く、患者の満足度も有意に高かったと結論されている。

片頭痛は女性に多く、月経期に増悪する。月経に関連した片頭痛は重度のものが多く支障度が

高いとされている。rizatriptanを用いたTAME (Treat A Migraine Early/早期治療) 研究の、月経時片頭痛発作があるサブグループを前向きに解析した報告がなされた³⁾。TAME研究は一次エンドポイントを2時間後の頭痛消失としたプラセボ対照RCTで、片頭痛発作の軽症段階でrizatriptanを使用させる。月経片頭痛 (n=94) について解析したところ、2時間後の頭痛消失率はrizatriptan群で有意に高かった (63.5% vs 29.0%; オッズ比=4.5; 95%CI: 1.7, 11.9; p=0.002)。2時間後の頭痛消失率を指標とすると、rizatriptan 10mgは月経片頭痛発作の早期治療薬として効果的であると結論している。

Rizatriptanの月経時片頭痛に対する効果を検討した別の報告では、同一プロトコルを並行して、2つの無作為プラセボ対照二重盲検研究を実施している (n=707)⁴⁾。2時間後の頭痛消失と24時間後の持続性の鎮痛を指標として、rizatriptan 10mgはプラセボより有意に優れていた。月経時片頭痛の短期予防治療にfrovatriptanを用いた報告があり、経皮エストロゲン製剤やnaproxenによる治療より有用であった⁵⁾。

Triptanは片麻痺性片頭痛には原則禁忌であるが、76例の家族性または孤発性片麻痺性片頭痛

* Review/Advances in Neurological Therapeutics (2007). Functional Disorders.

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

患者にtriptanを使用した経験の報告がなされており、大部分の片麻痺性片頭痛患者において安全に使用でき有用であると結論されている⁹⁾。ただし、本邦の日常臨床における使用は慎重に検討すべきであろう。

2. NSAIDs, その他

片頭痛急性期治療におけるibuprofenの有効性のメタ解析が報告されている⁷⁾。それによると、現在利用可能なエビデンスから、中等度から重度の片頭痛発作においてibuprofen 200mgおよび400mgはプラセボより有意に頭痛強度を軽減し、2時間後の頭痛消失をもたらし、400mgの使用により不快な随伴症状である光過敏、音過敏の改善が期待できるとした。また、軽度～中等度の片頭痛発作に対する、水溶性diclofenac epolamine (DHEP) 65mg経口錠の有効性がプラセボを対照RCTで報告されている⁸⁾。

片頭痛の救急治療に副腎皮質ホルモンが経験的に使用されているが、その有用性を救急救命室にてRCTで検討した報告がある (n=656)¹⁰⁾。2時間後の頭痛消失は、dexamethasone 10mg静注群25%、プラセボ静注群19%で有意差がなかった (p=0.34) が、頭痛発作が72時間以上遷延している片頭痛患者群では、dexamethasone群の38%で頭痛が消失し、プラセボ群の13%よりすぐれていた。中等量 (10mg) の静注dexamethasoneは通常の片頭痛急性期治療としては有用性が証明されなかったが、72時間以上遷延した片頭痛発作の処置には有用かもしれないと結論されている。また、救急救命室における片頭痛発作の治療において、prochlorperazine 10mg静注 (n=39) とmetoclopramide 20mg静注 (n=38) を無作為比較試験 (diphenhydramine 25mg併用) で評価した報告がある¹⁰⁾。いずれの治療群でも約4分の3の患者が次回も同じ治療を受けたいと回答し、ともに有用であった。

片頭痛の急性期治療薬として経口カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 受容体拮抗薬 (MK0974) の有用性が検討された¹¹⁾。無作為二重盲検2群平行、2段階用量設定法により臨床試験を実施している。中等度から重度の片頭痛発作時に、経口的にMK0974 (300, 400または600mg)、リザトリブ

タン10mg、またはプラセボを無作為に割り付けて投与した。初期エンドポイントは、投薬2時間後の頭痛改善または消失とした。2時間後の片頭痛改善率はMK0974-300mg群 (n=38) は68.1%、400mg群 (n=45)、48.2%、600mg群 (n=40) 67.5%でrizatriptan 10mg群 (n=34) は69.5%、placebo群 (n=115) は46.3%であった。MK0974群はプラセボより有意に高い改善率を示し、片頭痛治療薬として有望であると結論している。また、olcegepantは、CGRP-1受容体の最初の強力な選択的非ペプチド性拮抗薬である。olcegepantは片頭痛急性発作時の静注投与による治療薬として開発されており、その臨床応用が期待されている¹²⁾。

3. 予防療法

Topiramateに関する報告が散見される。Topiramate 100mg投与により、片頭痛関連QOLスコアはプラセボ投与群より有意に改善し、医師の評価と被験者の評価が一致しておりTopiramateは片頭痛患者のQOL改善に有用と結論されている¹³⁾。さらに医療経済学的検討もなされている。治療前6ヵ月間の片頭痛関連コストは患者1名あたり\$2,118であった。Topiramate治療導入後6ヵ月間の経費は\$2,450であったが、その後の6ヵ月間の経費は\$2,009となった。Topiramateは長期治療の有益性を総経費を増加させることなく達成することができると結論されている¹⁴⁾。慢性片頭痛を対象としたRCTでもtopiramate 100mgが有用であった¹⁵⁾。頻度の高い有害事象には、感覚異常、悪心、眩暈感、消化不良、疲労、食思不振、注意力障害などがある。難治性の片頭痛患者に対するβ遮断薬とtopiramateの併用治療が検討され約60%に有効であった¹⁶⁾。また、中国から中国人の片頭痛患者にも有用であったとの報告¹⁷⁾がある。本邦では現在片頭痛における臨床試験が進行中である。

メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子多型 (C677T, A1298C) と片頭痛リスクの関連が注目されている。MTHFR遺伝子多型はホモシステインの代謝に関連し、高ホモシステイン血症をきたす。16例の高ホモシステインを有する小児片頭痛児に葉酸を投与し、高ホモシステイン血症を改善させたところ片頭痛発作の寛解、軽

減がえられたとの報告があり注目される²⁰。ただし、少数例のオープン試験であり効果の確認にRCTが必要である。

A型ボツリヌス毒素 (botulinum toxin type A) はジストニアや痙性の治療に使用されているが、難治性の片頭痛にオープン試験 (n=15) で使用したところ有用であった²¹。一方、欧米9カ国、37施設が参加した多施設RCTの検討 (225単位、150単位、75単位、またはプラセボ; n=495) では忍容性は問題なく安全に投与できたが、片頭痛に対する効果はプラセボと有意差がなかったとされている²²。今後のさらなる検討が俟たれる。

片頭痛治療におけるプラセボ効果のメタ解析が報告²³されている。32篇の論文の解析から、プラセボ反応率は21%と推定された。プラセボ反応率は、試験デザインがクロスオーバー試験より、パラレル試験で有意に高かった。有害事象はプラセボ群で約30%の患者に発現した。日常臨床やオープン試験における片頭痛治療効果、特に予防効果を評価する際にはプラセボ効果についても考慮する必要がある。

4. 非薬物治療

卵円孔閉鎖 (PFO) のカテーテル手術5年後の患者の予後調査が行われている。術前患者の42%に片頭痛があったが、術後は片頭痛があった患者のうち68%で頭痛が完全に消失していた²⁴。また、Postら²⁵はPFOと片頭痛の関連を検討した報告をreviewし、PFO患者の片頭痛の共存は有意に高頻度で、特に前兆のある片頭痛と相関するとしている。また、経皮カテーテル術によるPFOの閉鎖により片頭痛が軽減すると考えられるが、片頭痛を有するPFO患者一般にカテーテル手術を推奨するためにはさらに大規模なランダム化試験による検討が必要であると結論している。

5. 小児片頭痛

小児の片頭痛は頭痛発作持続が成人より短く、消化器症状がめだちやすいことが特徴である。エビデンスのある治療法が少ないが、いくつかの試みが報告されている。抗てんかん薬levetiracetamは成人片頭痛患者で有用性がすでに示されているが、20例の小児片頭痛患者で検討したところ、発作頻度の減少と小児MIDASスコアの改善が得られたとの報告がある²⁶。西洋フキの根エキ

ス (butterbur root extract, Petadolex) と音楽療法の有用性を小児片頭痛患者において検討した報告があり、プラセボよりも片頭痛改善効果が高かったとしている²⁷。

II. 緊張型頭痛

セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬venlafaxine XR (150mg/day, n=34) の緊張型頭痛に対する効果のRCTではvenlafaxineが頭痛日数を有意に減少させた²⁸。

III. 群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛 (TAC)

群発頭痛を含むTACは三叉神経-副交感神経反射の活性化が関与すると考えられる一次性頭痛の新しい概念で国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) で導入された。難治かつ高度の頭痛が多くふくまれ、種々の試みがなされている。

Zolmitriptan点鼻薬 (5mg/10mg) の群発頭痛発作の急性期治療においてきわめて有効であることが多施設共同プラセボ対照RCTにより示された²⁹。

群発頭痛の発作期予防法として、徐脈性Ca拮抗薬verapamilは国際的な標準薬となっている。本邦では120~240mg/日が推奨されているが、海外では360mg以上の高用量も使用されている。群発頭痛のverapamil治療中に徐脈と低血圧をきたし、一時的な心臓ペースメーカーを使用した報告がなされている³⁰。群発頭痛の治療にはverapamilが必要で、ペースメーカーを使っても投与を続けるという観点と、群発頭痛発作時は副交感神経緊張状態にあり群発頭痛発作そのものが徐脈、低血圧をきたすのでverapamil使用時には注意を要するとの観点からのコメントが興味もたれる。

慢性発作性片側頭痛 (chronic paroxysmal hemicrania, CPH) は頭痛発作時に特徴的な自律神経症状を伴うが、1回の発作の持続時間が2~30分と群発頭痛より短く、indomethacinに完全に反応することが特徴である。Indomethacinの連用はしばしば胃腸障害などを引き起こし忍容性が不良であり、代替治療の検討がなされている。抗てんかん薬topiramateがCPHに有用で

あったとの報告が2報ある^{28,29)}。

IV. その他の一次性頭痛

一次性穿刺様頭痛 (idiopathic stabbing headache, ISH) は器質疾患を伴わず自発的な穿刺様の激痛が起こる頭痛で、通例indomethacinが試みられている。ISHに選択的COX-2阻害薬etoricoxibが有用であったとの報告³¹⁾がある。

性行為に伴う一次性頭痛にはβ遮断薬による予防療法と、性行為前のindomethacinが奏功したとの報告がある³²⁾。

睡眠時頭痛には通常、カフェイン、低用量のリチウムが使用されているが、botulinum toxin type Aが奏効したとの報告がある³³⁾。

持続性片側頭痛 (Hemicrania continua, HC) はindomethacin反応性頭痛のひとつで自律神経症状を伴う。CPH同様indomethacinの代替治療が検討されておりtopiramateが有効であったとの報告がある^{34,35)}。

慢性頭痛に対する後頭神経の電気刺激が検討されている。慢性片頭痛8例、慢性群発頭痛3例、持続性片側頭痛2例、外傷性頭痛2例、8例では両側に、7例は片側に刺激電極を導入した。5~42ヵ月間(平均19ヵ月)観察し、頭痛日数、頭痛重症度、Migraine Disability Assessment (MIDAS) 支障度スコア、Headache Impact Test 6 (HIT-6) スコア、Beck Depression Inventory II (BDI-II) スコア、自覚的疼痛尺度を用いて評価した。いずれの指標もベースラインより有意に改善した³⁶⁾。

また、難治性の群発頭痛に対する後頭神経刺激の治療効果が英国のGoadsbyのグループ³⁶⁾と、ベルギーのSchoenenのグループ³⁶⁾などから報告されている。治療効果の発現が緩徐であることから、後頭神経の電気刺激が上位脳幹あるいは間脳レベルでの神経調節機構に作用して効果を発現しているのではないかと推定されている。

V. 薬物乱用頭痛

薬物乱用頭痛 (medication overuse headache, MOH) は頭痛の急性期治療薬を過剰に使用することにより、新たな頭痛が発現したり、既存の頭痛が重度となって、1ヵ月に15日以上連日性頭

痛が起こるものである。多くの場合治療に難渋する。片頭痛予防薬や乱用のない他の急性期治療薬による、乱用薬剤からの離脱が試みられている。

薬物乱用を伴う慢性連日性頭痛の離脱療法にバルプロ酸が有用であったとの報告がなされている³⁷⁾。経験的にステロイドが頓用されているが、MOHの離脱治療におけるprednisoloneのRCTが報告されている³⁸⁾。離脱のため3日間入院としprednisolone 60mg×2日、40mg×2日、20mg×2日で6日間投与(グループA, n=51)とプラセボを6日間投与(グループB; n=49)を比較した。6日後の頭痛に両群で差が認められず、MOHの離脱治療にprednisoloneの有用性はないと結論されている。ただし、反対意見も提出されており、さらなる検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Goadsby PJ et al: Acta Neurol Scand 115: 34-40
- 2) Lainez MJ et al: Eur J Neurol 14: 269-275
- 3) Martin V et al: Headache 48: 226-235, 2008
- 4) Mannix LK et al: Cephalalgia 27: 414-421
- 5) Guidotti M et al: J Headache Pain 8: 283-288
- 6) Artto V et al: Eur J Neurol 14: 1053-1056
- 7) Suthisisang C et al: Ann Pharmacother 41: 1782-1791
- 8) Vecsei L et al: Cephalalgia 27: 29-34
- 9) Friedman BW et al: Neurology 69: 2038-2044
- 10) Friedman BW et al: Ann Emerg Med (Epub ahead)
- 11) Ho TW et al: Neurology 70: 1304-1312, 2008
- 12) Recober A et al: IDrugs 10: 566-574
- 13) Dodick DW et al: Headache 47: 1398-1408
- 14) Silberstein SD et al: Headache 47: 500-510
- 15) Diener HC et al: Cephalalgia 27: 814-823
- 16) Pascual J et al: Acta Neurol Scand 115: 81-83
- 17) Li HL et al: Headache 47: 616-619
- 18) Di RG et al: Headache 47: 1342-1344
- 19) Menezes C et al: Arq Neuropsiquiatr 65: 596-598
- 20) Relja M et al: Cephalalgia 27: 492-503
- 21) Macedo A et al: Eur J Pain 12: 68-75, 2008
- 22) Slavín L et al: Am J Cardiol 99: 1316-1320
- 23) Post MC et al: Catheter Cardiovasc Interv 69: 9-14
- 24) Pakalnis A et al: Headache 47: 427-430
- 25) Oelkers-Ax R et al: Eur J Pain 12: 301-313, 2008
- 26) Zissis NP et al: Cephalalgia 27: 315-324
- 27) Rapoport AM et al: Neurology 69: 821-826

- 28) Perciaccante A et al : J Headache Pain 8 : 67-68
 29) Cohen AS et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 78 : 96-97
 30) Camarda C et al : Clin Neurol Neurosurg 110 : 88-91, 2008
 31) O'Connor MB et al : J Med Case Reports 1 : 100
 32) Frese A et al : Cephalalgia 27 : 1265-1270
 33) Marziniak M et al : Cephalalgia 27 : 1082-1084
 34) Brighina F et al : Headache 47 : 441-443
 35) Schwedt TJ et al : Cephalalgia 27 : 153-157
 36) Burns B et al : Lancet 369 : 1099-1106
 37) Coskun O et al : J Clin Neurosci 14 : 334-339
 38) Boe MG et al : Neurology 69 : 26-31

Review/Advances in Neurological Therapeutics (2007). Functional Disorders

Takao TAKESHIMA, Kenji SAKUMA, Kenji NAKASHIMA

Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences,
 Tottori University Faculty of Medicine

In this article, we have reviewed the original papers and systematic reviews concerning the therapy of functional neurologic disorders published in 2007.

Migraine is a prevalent chronic brain disorder with episodic disabling headache attacks. Triptans are the specific medication for acute migraine headache and have been proven to be effective. Recent data added new evidence of their therapeutic advantages. Meta analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) suggested the efficacy for acute migraine. A calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist, MK0974 demonstrated significantly higher efficacy for acute migraine headache than placebo. As preventive medication for migraine, new evidence for the clinical advantages of topiramate has been published. It has been reported that closure of patent foramen ovale (PFO) using the catheter

technique may reduce migraine attacks. Trigeminal autonomic cephalalgia (TAC) including cluster headache is characterized by severe unilateral pain with autonomic symptoms. Verapamil is the de facto standard for prophylactic medication for cluster headache. Zolmitriptan nasal spray becomes one of the good options for cluster headache. Topiramate have some beneficial effect for chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Medication overuse headache (MOH) is caused from overuse of acute medication. MOH can be treated with discontinuation of causative medication. Advantage of valproic acid for MOH was reported. Prednisolone have been empirically used for treatments of MOH. Since a negative result of randomized trials in MOH detoxification has been reported, the usefulness of steroids in MOH becomes controversial.

遺伝子研究からわかったこと

竹島 多賀夫*¹・佐久間 研司*²・中島健二*³

abstract

頭痛の遺伝子研究が長足の進歩を遂げている。家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine: FHM) の原因遺伝子としてカルシウムチャンネル遺伝子 (CACNA1A, FHM1) の変異が最初に同定され、その後、Na-Kチャンネル (ATP1A2, FHM2)、電位依存性ナトリウムチャンネル (SCN1A, FHM3) が同定された。いずれもイオンチャンネル分子の異常であり、片頭痛における皮質拡延抑制や感作現象に関連すると考えられる。通常の片頭痛は多因子遺伝疾患と理解されている。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子のC677T多型が片頭痛感受性遺伝子となることが注目されている。このほかの候補遺伝子の解析ではアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme) 遺伝子Alu 反復配やセロトニン関連遺伝子、ドパミン関連遺伝子、ホルモン関連遺伝子などが検討されている。ゲノムワイドスクリーンでは前兆のある片頭痛の遺伝子座が4番染色体 (4q24) にあることが明らかになった。現在12カ所以上の関連遺伝子座が判明している。神経科学技術の進歩とともに頭痛の病態と治療に対する理解が進展している。

はじめに

一次性頭痛、特に片頭痛には家族性があり、遺伝の関与があることは古くから指摘されており、日常診療でもしばしば経験することである。

1950年代にWatsonらがDNAの二重らせん構造を発表し、分子遺伝学が長足の進歩を遂げた。1980年代にはポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) が開発され遺伝子研究の手法が臨床の場でも広く行われるようになってきた。頭痛の原因遺伝子を探索するという研究テーマは現在では重要かつ魅力的なものであると、多くの研究者や臨床家に賛同してもらえんと思われるが、1980年代はまだ荒唐無稽な話と受け止める人が多かったのも事実である。現在では一次性頭痛は単なる症状ではな

く疾病であると理解されており、頭痛性疾患の概念の確立と頭痛の病態の分子生物学的、神経科学的研究は相互に影響を与えつつ進んできている。家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine: FHM) など特殊な遺伝性疾患の原因遺伝子が同定されてきた。この成果から、通常の片頭痛の病態をも、よりよく理解し新しい治療法を見い出そうとする努力がなされている。他方、遺伝子解析の技術進歩に伴い、生活習慣病などと同様に、一次性頭痛を多因子遺伝病としてとらえ感受性遺伝子を探索する試みもなされている。本稿では、片頭痛の病態にその関与が注目されている神経感作現象と皮質拡延抑制 (cortical spreading depression: CSD) を明快に説明できるチャンネル異常説や、三叉神経血管系の神経原性炎症の閾値を変化させる遺伝的要因などについてレビューする。

*1 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科准教授

*2 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科講師

*3 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

家族性片麻痺性片頭痛
(familial hemiplegic migraine : FHM)

FHMは前兆に運動障害(脱力)がみられ、第一度・第二度近親者の少なくとも一人に同様の発作がある¹⁾。本邦の全国医療機関調査による有病率は人口10万人あたり0.1人であった²⁾。FHMの約半数の家系が染色体19p13に連鎖し、その大部分に小脳萎縮がみられる。1996年にP/Q-type Ca^{2+} channel $\alpha 1$ subunit (CACNA1A) の点変異が同定された(FHM1 : OMIM #141500)³⁾。FHM1では、典型的な前兆の症状以外に脳型型の症状を示すことが多く、発作時にはほぼ毎回頭痛がある。FHM1の28家系の遺伝子と臨床症状の検討では変異を有する者の89%に片麻痺を伴う片頭痛発作があった。変異部位はT666Mの頻度が最も高く小脳症状と相関する。また、約1/3の患者に昏睡や遅延性片麻痺、発熱、錯乱状態などを伴う激しい発作があることも知られている。重度の発作は通常の片頭痛の様相とは大きく異なり、脳症の範疇でとらえたほうが理解しやすい。軽度の頭部外傷やカテーテルを用いた脳血管造影によって致死的な重度発作が誘発されることがある。しばしば、てんかんと誤診されている⁴⁾。本邦ではTakahashiらによる3例、1家系のT666M変異の家系報告がある⁴⁾。

染色体1q21-q23に連鎖するフランスのFHM家系が報告されており、2003年にイタリアの大家系においてNa-K ATPase, $\alpha 2$ (ATP1A2遺伝子)の変異が同定された(FHM2 : OMIM #602481)⁵⁾。FHM2はてんかんと合併しやすいこと、小脳障害はまれであることなどが特徴である。FHM1は永続的な小脳失調を合併しやすく、FHM2は失調や小脳萎縮を呈さないことが強調されてきたが、CACNA1A (FHM1遺伝子)の変異でも、変異部位により小脳症状がない純粋型片麻痺性片頭痛がみられることや、FHM2でも失調を呈する例があることが明らかになってきた。2005年には2q24に連鎖するヨーロッパ家系の解析から、神経電位依存性ナトリウムチャンネル、SCN1A遺伝子のヘテロ接合変異が確認され、FHM3 (OMIM #609634)の原因遺伝子と報告された⁶⁾。

FHMの変異遺伝子はいずれもイオンチャンネルで

あることからFHMはchannelopathyであるとの考え方が有力となってきた⁷⁾。FHM1変異遺伝子を導入した動物モデルの検討で、小脳の神経細胞におけるCa電流の増加、神経筋接合部における神経伝達の促進、CSDの閾値の低下と伝播速度の上昇などが報告されており、FHMにおける神経系の易興奮性を反映する所見と考えられている。ATP1A2遺伝子はATPを利用して細胞内のNaイオンと細胞外のKイオンを交換するチャンネル分子で、中枢神経系では、アストロサイトに豊富に存在している。ATP1A2遺伝子の機能障害により中枢神経系の細胞外K濃度が上昇し広汎な大脳皮質の脱分極を促進し、また、細胞内のNa濃度の上昇はNa/Ca交換体を介して細胞内Caを増加させうる⁸⁾。SCN1A遺伝子の異常により中枢神経に反復性の高頻度発射が増強され、シナプス間隙のグルタミン酸濃度が上昇する。fMRIによって片頭痛患者の発作中のCSD類似の変化がとらえられており⁹⁾、後頭葉のCSDは片頭痛前兆の閃輝暗点と等価の現象と理解されている。後頭葉以外にCSDが起こると、感覚障害や失語性言語障害、脱力などの前兆となって現れる。さらに、大脳の運動野や感覚野以外にCSDが起こった場合は臨床的に明確な前兆が出現せず、前兆のない片頭痛発作となるとの仮説も提案されている(silent aura)。実験モデルではCSDにより前兆が惹起されると同時に、matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) が活性化し¹⁰⁾、血管透過性を亢進させ、神経原性炎症の拡大と神経感作に関与していると考えられている。片頭痛患者の血中MMP-9の上昇をImamuraらが報告しておりCSDとの関連からも注目されている¹⁰⁾。FHM遺伝子の異常と細胞の興奮性の変化のシェーマを示す(図1)¹¹⁾。

FHM以外の遺伝性頭痛疾患

1 CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) : (OMIM #125310)

若年から中年期発症の大脳白質優位な再発性脳梗塞をきたす常染色体優性遺伝疾患である。欧米の家系では片頭痛様頭痛を高頻度に合併することで有名

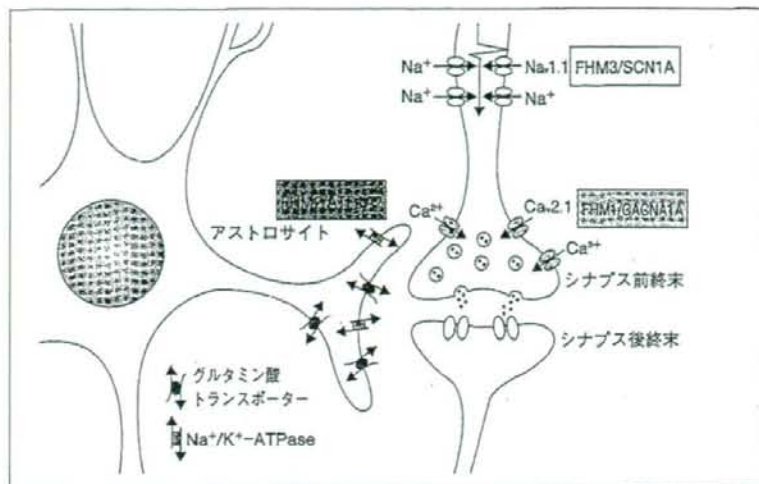


図1
グルタミン酸作動性シナプスにおけるFHM遺伝子の機能的な役割
〔参考文献11〕より一部改変

活動電位がシナプス前終末に到着すると、電位型Caチャンネルが開き、Ca²⁺イオンが神経細胞内に流入し、シナプス間隙にグルタミン酸が放出される。CACNA1A (FHM1) 遺伝子はCav2.1チャンネルの $\alpha 1$ サブユニットをコードしており、CACNA1A遺伝子のFHM突然変異では機能獲得型の異常をきたしてグルタミン酸の放出を増加させている。ATP1A2遺伝子はアストロサイトの細胞表面に発現するNa⁺/K⁺-ATPaseの $\alpha 2$ サブユニットをコードしており、細胞外を消去し、Na⁺勾配を発生させ、シナプスにおける、興奮性アミノ酸トランスポーター (EAAT1, EAAT2) によるグルタミン酸の取り込みに利用されている。ATP1A2遺伝子の変異により、グルタミン酸とKイオンの排除が遅延する。SCN1A遺伝子は、ニューロンの電位型NaチャンネルNav1.1 $\alpha 1$ サブユニットをコードしており、FHMの病態モデルに含致している。Nav1.1チャンネルは活動電位の生成と伝播に不可欠であり、FHM変異によってチャンネルの不活性化から回復を促進させるため神経細胞は正常より高頻度で発火することができる。

で、約半数が片頭痛で発症し、経過とともに片麻痺、失調症などをきたし、てんかん、認知機能障害も併発する。日本人の報告も集積されつつある¹²⁾。皮膚生検組織などにより血管周囲の顆粒状オスミウム好性物質 (GOM) が証明できれば診断は確実である。Notch3遺伝子の変異が同定されている。

2 Autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (OMIM #192315)

常染色体優性遺伝形式で、多発性脳梗塞に網膜障害や腎障害を伴う家系が中国系米国人においてHERNS (hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke) として報告されていた。眼底網細血管の脱落とアンジオパター性毛細管拡張、黄斑浮腫を認め、蛋白尿や血尿などをきたす。初発症状は、視力障害と腎機能異常が多い。多発性脳梗塞による神経障害、片頭痛様頭痛、精神症状、構音障害、片麻痺、失行症などが出現する。神経画像検査では、周辺浮腫を伴う増強効果のある皮質下病巣を認める。また、これとは独立にオランダの家

系で片頭痛とRaynaud現象を伴う遺伝性血管性網膜症 (hereditary vascular retinopathy associated with migraine and Raynaud phenomenon) が知られており、HERNSとともに染色体3p21.1-p21.3に連鎖することが明らかになっていた¹³⁾。2007年に9家系からIREX1遺伝子 (3'-5' DNA exonuclease) のC末のヘテロ接合フレームシフト変異が同定され¹⁴⁾、autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophyとして整理されている。変異IREX1遺伝子の発現実験では、異常蛋白はエキソヌクレアーゼ活性を保持していたが、核周囲局在性が失われていた¹⁴⁾。

3 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT, Osler-Weber-Rendu disease)

繰り返す鼻出血、皮膚、粘膜の毛細血管拡張、肺、脳・脊髄、肝、消化管に動脈脈瘤や動脈奇形の発生を主要症候とする遺伝性疾患で、endoglin, (HHT1, OMIM #187300) とactivin receptor-like

kinase type I (ALK-1, HHT2, OMIN #600376) の遺伝子異常が同定されている。半数近い患者が前兆のある片頭痛類似の頭痛を併発する。いずれも transforming growth factor- β (TGF- β) のシグナル伝達に関与しており、片頭痛における TGF- β の関与¹⁵⁾ が注目されていることから興味もたれる。

片頭痛と多因子遺伝

片頭痛の家族内発症に関して、配偶者や近親者の片頭痛罹患頻度の研究が行われており遺伝的要因の関与が示されている¹⁶⁾。患者対照相関解析において、片頭痛がない集団より頻度が高い対立遺伝子（アリル）が存在する遺伝子を疾患感受性遺伝子という。通常の片頭痛は多因子遺伝と推測され、疾患感受性遺伝子が検討されている。個々の患者における各々のアリル解析結果の解釈には注意が必要で、アリルをもっているも必ずしも発症するわけではない。

1 メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylene-tetrahydrofolate reductase : MTHFR) 遺伝子

MTHFRはホモシステイン代謝にかかわる酵素で C677T多型が知られている。

T変異により血中ホモシステインが有意に上昇し、I/Tホモ接合型では冠動脈疾患、脳血管障害の危険因子となることが注目されてきた。現在最も注目されている片頭痛の感受性遺伝子である。世界に先駆けてKowaらによって日本人のサンプルで検討がなされ、I/Iの頻度が有意に高く、感受性遺伝子であると結論された¹⁷⁾。その後、海外からも各地域のサンプルで同様の結果が相次いで報告されている。

2 セロトニン、ドパミン関連遺伝子

片頭痛の病態にセロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) が関与していることより、5-HT_{1B/2A} 受容体遺伝子マーカーや5-HT_{2C}受容体遺伝子、セロトニントランスポーター遺伝子多型などが検討されているが、必ずしも一定の結果が得られていない。また、片頭痛とドパミン系の関係も注目されており、ドパミン受容体 (DRD2) 遺伝子多型などが検討されている。

3 その他の遺伝子

アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 遺伝子のAlu反復配列多型が片頭痛の遺伝的危険因子¹⁸⁾として注目されている。血管収縮物質エンドセリンの受容体 (ET-A) 遺伝子多型との相関、FHM1のCACNA遺伝子付近のインスリン受容体遺伝子 (19p13.3/2) が相関したとの報告、炎症性サイトカインの一つ tumor necrosis factor- α (TNF- α) の308 G/A多型が相関するとの報告などがある。主要な報告を示す (表1)。

ゲノムワイドスクリーン

全ゲノムをスクリーンして遺伝子座を探索する試みも進んでいる。Wessmanらは全ゲノムの連鎖解析により4q24に前兆のある片頭痛の遺伝子座の存在を見出した (MGR1, Finland研究)¹⁹⁾。このほか、Xq24-28 (MGR2), 6p21.1-p12.2 (MGR3), 14q21.2-q22.3 (MGR4), 19p13 (MGR5, CACNA, INSR), 1q31 (MGR6), 15q11 (MGR7 GABA-A receptor), 5q21 (MGR8), 11q24 (MGR9), 17p13.1 (MGR10, pulsation trait-genome scan), 18q12.1 (MGR11), 10q22-q23 (MGR12) などが報告されている。

複雑な多因子遺伝性疾患の遺伝子の同定は困難な作業であるが、探索の効率を上げるための工夫がなされている²⁰⁾。片頭痛の診断と分類は通常国際頭痛分類第2版に従ってなされるが、遺伝子解析に際してはより厳密な選択基準を使用して解析をすることで解析効率の改善が試みられている (phenotyping strategy)。また、多数の臨床データを多変量解析し、統計学的手法で片頭痛のサブカテゴリを設定して解析する試みもある (latent class analysis)。一方、片頭痛の診断カテゴリのみではなく、片頭痛患者のうち、例えば「拍動性頭痛」といった特性を有するグループでの遺伝子解析も行われている (trait component analysis)。

MGR1を同定したFinland研究に用いたサンプルにtrait component analysisを適用し、拍動性頭痛が17p13に連鎖することが示されている (図2)。今

表1 片頭痛感受性遺伝子の研究報告

<p><神経伝達物質></p>	
5-HT _{2A} 受容体 13q14-q21 (セロトニン2A受容体)	<p>相関あり: 片頭痛でcodon 102が有意に相関 Erdal, et al. 2001 (61MA/MO 41C)</p> <p>相関なし: Juhasz, et al. 2003 (126MA/MO, 101C), Nyholt, et al. 1996 (96MA/MO 91C), Buchwalder, et al. 1996, Monari, et al. 1997</p>
5-HT _{2C} 受容体 Xq24 (セロトニン2C受容体)	<p>Cys23Ser 多型, 日本人片頭痛患者で有意に相関あり: Kusumi, et al. 2004 (37MA, 80MO, 380C)</p> <p>相関なし: Burnet, et al. 1997 (73MA/169MO, 129C), Johnson, et al. 2003 (275MA/MO 275C), Racchi, et al. 2004 (44MA-33C no association)</p>
5-HT _{1B/D} receptor 6q13	<p>相関なし: Racchi, et al. 2004 (44MA 33C), Monari, et al. 1997</p>
HSERT 17q11.1-q12 (セロトニントランスポーター遺伝子)	<p>相関あり: Ogilvie, et al. 1998 (173MO/94MA 133C; $P=0.025$), Yilmaz, et al. 2001 (52MA/MO 80C, $P=0.01$), Marziniak, et al. 2005 (197MA/MO 115C; $P<0.001$), Juhasz, et al. 2003 (126MA/MO 101C: borderline association)</p>
DRD2 11q23 (ドパミン受容体2)	<p>相関あり: Peroutka, et al. 1997 (129MA/MO 121C, $P<0.005$), Peroutka, et al. 1999 (52MA/121C, $P<0.005$)</p> <p>相関なし: Dichgans, et al. 1998 (47MA/55MO 145C), Maude, et al. 2001 (200MA/MO 464C)</p>
DRD4, DAT, DBH, 11p15.5, 5p15.3, 9q34 (ドパミン受容体4, トランスポーター, ドパミン水酸化酵素)	<p>Mochi, et al. 2003 (93MA/101MO 117C) DRD4が MOで相関 ($P=0.0009$)</p>
DRD1, DRD3, DRD5: 5q35.1, 3q13.3, 4p16.1 (ドパミン受容体1,3,5)	<p>すべて相関なし: Shepherd, et al. 2002 (275MA/MO 275C)</p>
DRD2, DRD3, DRD4: 11q23, 3q13.3, 11p15.5 (ドパミン受容体2,3,4)	<p>Del Zompo, et al. 1998 (50家系 MO) DRD2で不均衡</p>
DBH 9q34 (ドパミンβ水酸化酵素)	<p>相関あり: Lea, et al. 2000 (177MA/MO 182C, $P=0.019$)</p>
MAO-A Xp11.4 (モノアミン酸化酵素A)	<p>相関なし: Marziniak, et al. 2004 (119MIG 229C)</p>
Filic, et al. 2005 (30MA/80MO 150C) 男性 MOで弱い相関	
MAO-B Xp11.23 (モノアミン酸化酵素B)	<p>相関なし: Filic, et al. 2005 (30MA/80MO 150C)</p>
<p><血管障害関連遺伝子></p>	
MTHFR 1p36.3 (メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素)	<p>相関あり: Kowa, et al. 2000 (22MA 52MO 261C, $P<0.0001$), Kara, et al. 2003 (23MA/70MO 138C, $P<0.01$), Lea, et al. 2004 (275MA/MO 275C, $P=0.017$), Scher, et al. 2006 (187MA/226MO 1212C, $P=0.006$)</p> <p>相関なし: Otterino, et al. 2004 (78MA/152MO 204C)</p>
ACE 17q23 (アンジオテンシン変換酵素)	<p>相関あり: Paterna, et al. 2000 (302MO 201C, $P<0.05$), Kowa, et al. 2005 (54MA/122MO 248C, $P<0.01$)</p>
ACE, MTHFR 17q23, 1p36.3	<p>Lea, et al. 2005 (270MA/MO 270C) ACE, MTHFRが干渉してMAと相関 ($P=0.018$)</p>
LDLR 19p13.3 (Low-density lipoprotein gene)	<p>相関あり: Mochi, et al. 2003 (140MA/220MO 200C, $P=0.017$)</p> <p>相関なし: Curtain, et al. 2004 (244MA/MO 244C)</p>
iNOS 17q11.2-q12	<p>相関なし: Lea, et al. 2001 (262MA/MO 252C)</p>
eNOS 7q36	<p>相関なし: Griffiths, et al. 1997 (91MA/MO 85C)</p>
endothelin receptors 13q22 (ETA, エンドセリン受容体)	<p>相関あり: Tzourio, et al. 2001 (140MA/MO, $P<0.001$)</p>
<p><ホルモン></p>	
AR Xq11.2-q12 (アンドロゲン受容体)	<p>相関なし: Colson, et al. 2005 (275MA/MO 275C)</p>
PGR 11q22-q23 (プロゲステロン受容体)	<p>相関あり: Colson, et al. 2005 (575MA/MO 575C, $P=0.017$), PGR/ESR1 interaction</p>
INSR 19p13.3-p13.2 (インスリン受容体)	<p>相関あり: McCarthy, et al. 2001 (827MA/MO 765C, $P<0.05$)</p>
ESR1 6q25.1 (エストロゲン受容体)	

相関あり: Colson, et al. 2004 (575MA/MO 575C, $P=0.003$)

<サイトカイン>

TNF alpha 6p21.3

相関あり: Rainero, et al. 2004 (299MA/MO 306C, $P<0.001$), Trabace, et al. 2002 (32MA/47MO 101C, $P=0.004$) MOで相関

<ミトコンドリア関連遺伝子>

相関あり: Shiomura, et al. 1995: mtDNA11084 (片頭痛で25%), Majamaa, et al. 1997: MELAS変異 (若年の片頭痛性梗塞で6%)

相関なし: Klopstock, et al. 1996: 3243 MELAS変異, 8344 MERRF変異なし, Haan, et al. 1999: 3243 MELAS変異, 3271, 11084変異なし, Russell, et al. 1997: mt11084変異なし (Danish migraineurs), Cortelli, et al. 1995: tRNA^{Leu} (UUR) 変異なし (群発頭痛), Majamaa, et al. 1998: mt8344, 8993, 11778変異なし (片頭痛性梗塞), Takeshima, et al. 2001, mt11084変異: 片頭痛7.2% (n=166), 対照7.3% (n=483)

<その他>

GST 11q13 (glutathione S-transferase)

相関あり: Kusumi, et al. 2003 (174MA/MO/TT 372C, $P<0.01$)

APOE 19q13.2 (アポリポ蛋白E)

相関なし: Rainero, et al. 2002 (241MA/MO 587C)

CACNA1A 19p13 (calcium channel subunit gene)

相関なし: Lea, et al. 2001 (177MA/MO 182C)

MO: 前兆のない片頭痛, MA: 前兆のある片頭痛 C: 対照: カッコ内は各研究の症例数と有意水準 (P)

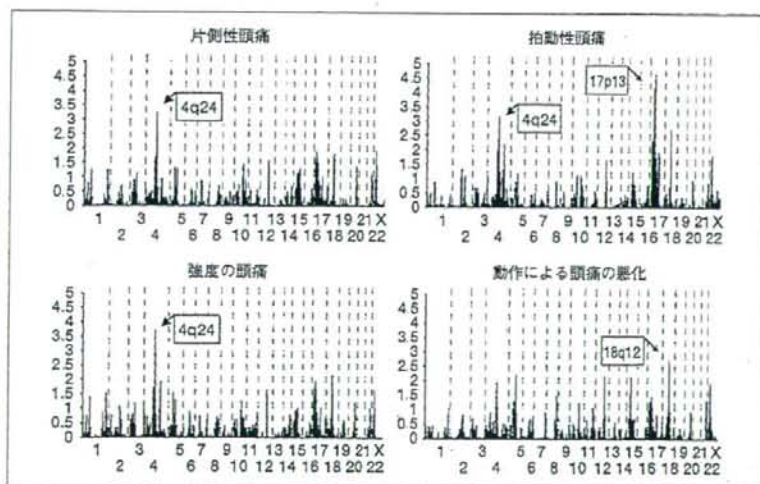


図2
片頭痛患者の各症状の特性を用いた連鎖解析結果の例
片頭痛の各特徴的症狀 (片側性頭痛 拍動性頭痛, 強度の頭痛, 動作による頭痛の悪化) と連鎖する遺伝子座を示している。Iodスコア4.0以上が統計学的に有意で 2.5以上は示唆的とする。図中の矢印は有意 または示唆的な遺伝子座を示している。「片側性頭痛」, 「拍動性頭痛」, 「強度の頭痛」は4q24に示唆的連鎖を示している。4q24はMGR1として報告されている前兆のある片頭痛の遺伝子座である。これ以外に「拍動性頭痛」は17p13に有意な連鎖を示し, 「動作による頭痛の悪化」は18q12に示唆的連鎖を示している
〔参考文献20〕より一部改変〕

後の成果が期待される解析手法である。

おわりに

FHMの原因遺伝子の同定にみられるように, 特殊な片頭痛を伴う遺伝性疾患を対象とした遺伝子研究が進んでいる。片頭痛と他の特徴的な症候を伴う家族性疾患を注意深い臨床的観察により症候群として分離し, 遺伝子の検索が進められており, 今後も

新しい遺伝子が同定されてゆくものと思われる。また, 特殊な疾患の知見から, 通常の片頭痛の感受性遺伝子の検討がなされている。さらに病態生理や共存症から推定される候補遺伝子の探索や, 全遺伝子の包括的スキャンなど, 神経科学技術の進展に伴い, 多くの知見が蓄積されつつある。研究の進展により頭痛性疾患をよりよく理解することが可能となっており, 新しい治療薬やマネジメント技術の開発が展開しつつある。

参考文献

- 1) 日本頭痛学会新国際頭痛分類普及委員会 (編): 日頭痛会誌 31 (特・国際頭痛分類第2版日本語版): 13-188. 2004
- 2) Iakushima I, Fusayasu E, Kusumi M et al: Epidemiology of hemiplegic migraine in Japan: an interim report of the nationwide survey *Cephalalgia* 25: 852. 2005
- 3) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNA1A *Cell* 87: 543-552. 1996
- 4) Takahashi T, Igarashi S, Kimura T et al: Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a I666M mutation in the CACNA1A gene *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 676-677. 2002
- 5) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L et al: Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na⁺/K⁺ pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2 *Nat Genet* 33: 192-196. 2003
- 6) Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G et al: Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine *Lancet* 366: 371-377. 2005
- 7) 竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二: 頭痛発症に関与する遺伝子 (1) 片麻痺性片頭痛 *神経内科* 66: 244-251. 2007
- 8) Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O et al: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4687-4692. 2001
- 9) Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N et al: Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9 *J Clin Invest* 113: 1447-1455. 2004
- 10) Imamura K, Iakushima I, Fusayasu E et al: Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs *Headache* 48: 135-139. 2008
- 11) Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA et al: Migraine: a complex genetic disorder *Lancet Neurol* 6: 521-532. 2007
- 12) Uchino M, Hirano T, Uyama E et al: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) and CADASIL-like disorders in Japan *Ann NY Acad Sci* 977: 273-278. 2002
- 13) Ophoff RA, DeYoung J, Service SK et al: Hereditary vascular retinopathy, cerebrotretinal vasculopathy and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3 *Am J Hum Genet* 69: 447-453. 2001
- 14) Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC et al: C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease *TREX1* cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy *Nat Genet* 39: 1068-1070. 2007
- 15) Ishizaki K, Iakushima I, Fukuhara Y et al: Increased plasma transforming growth factor- $\beta 1$ in migraine *Headache* 45: 1224-1228. 2005
- 16) Colson NJ, Fernandez F, Lea RA et al: The search for migraine genes: an overview of current knowledge *Cell Mol Life Sci* 64: 331-344. 2007
- 17) Kowa H, Yasui K, Iakushima I et al: The homozygous C677I mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine *Am J Med Genet* 96: 762-764. 2000
- 18) Kowa H, Fusayasu E, Ijiri I et al: Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura *Neurosci Lett* 374: 129-131. 2005
- 19) Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA et al: A susceptibility locus for migraine with aura on chromosome 4q24 *Am J Hum Genet* 70: 652-662. 2002
- 20) Anttila V, Kallela M, Oswell G et al: Trait components provide tools to dissect the genetic susceptibility of migraine *Am J Hum Genet* 79: 85-99. 2006

<原著>

Social and educational status in primary headaches

A study in an academic outpatient neurology clinic in Japan

Hisatake Iwanami, Muneto Tatsumoto, Eisei Hoshiyama, Koichi Hirata

We investigated the characteristics of primary headache among patients who visited a single neurological outpatient clinic. All consecutive new patients who visited our neurological outpatient clinic between August 2005 and June 2006 were asked to fill in a questionnaire on headache characteristics. Total numbers of the new patients were 782 during this period. The number of effective respondents was 561. A total of 319 patients had some form of primary headache: 30% migraine (22% migraine without aura, 8% migraine with aura), 27% tension-type headache (TTH). The well-educated patients of migraine headache were 48% in male and 31% in female ($p < 0.05$). Analysis of different occupations of headache sufferer showed individuals with service occupation are more to have migraine (24%) than TTH (9%) ($p < 0.05$). These data suggest the aggravating factors of migraine may be related with occupation based on high education and stressful situation in Japanese society.

(日本頭痛学会誌, 34: 185-188, 2007)

Key words: headache, migraine, occupation, education

Introduction

Recently, an enlightenment action for diagnosis of the headache and therapeutic improvement becomes active, and the classification of the disease of the International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)¹⁾ was widely used and utilized. Despite the high prevalence of migraine—a primary headache—and its impact on the daily life of the patient, it is known that the number of patients with migraine who visited clinic is limited is low. From the studies that have been conducted thus far, it is reported that this rate is greater in 20–30 year-old individuals who were employed than in high school and university students²⁾. In addition, another report³⁾ suggested that the frequency of any form of headache including migraine was increased in groups comprising individuals with low education level and those with low income. There is immense social handicap due to decreased work efficiency that occurs as a result of a migraine. In Japan especially in neurology clinic, however, the possible involvement of occupation and educational level of a patient with headache have not been clarified. Despite a genetic predisposition, stress and irregularity in sleep/meals are known to trigger the migraine attacks⁴⁾. To know most common occupations of a migraineur may be very important because with its information to educate patients regarding adequately provide a suitable career and feedback and personnel affairs to an industrial physician in a company or organization. Therefore, from amongst several outpatients with varied initial diagnoses in our clinic, we investigated those with primary headache and examined their occupation

and education histories.

Materials and methods

All consecutive new patients who visited our neurological outpatient clinic in Dokkyo Medical University Hospital, Tochigi Prefecture, Japan between August 2005 and June 2006 were asked to fill in a questionnaire on headache characteristics. None of the patients suffered from disturbances of consciousness, and patients with dementia and with neuropsychological disorders, such as aphasia, were excluded from this study.

We distributed a self-report questionnaire comprising 17 items including information that could be used for classification of headaches according to ICHD-II (Fig. 1), and collected their responses. The items included questions pertinent to the presence or absence of headache, its frequency, localization, characteristic, duration, degree of a pain, aggravating factors of pain, symptoms except headache, prodrome or aura of headache, family history, influences of headache on studies, influences of headache on daily life except studies, influences of headache on a family and a friend, self care for headache, consultation to a doctor, occupational history (agriculture, construction industry, employed by companies, service occupation, school-teacher, housewife, student, public administrator, and unemployed) and educational history (high education level: >13 years of education; low education level: ≤12 years of education). Based on the responses obtained from the questionnaire and examination by a specialist, the headaches were classified according to the ICHD-II. For the statistical analysis, chi-square (χ^2) test was performed

to compare the different distributions. The study protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Dokkyo Medical University and a signed consent form was obtained from each patient.

Results

There were 561 outpatients including 259 male patients and 302 female patients participated in the study. The mean ages of the male and female patients were 45.4 years and 47.3 years, respectively. There were 361 patients of 561 outpa-

tients with previous headache experience, and the prevalence was 64%. Of these, there were 149 male patients and 212 female patients. The number of female patients was greater than that of male patients. There were 122 patients (22%) who had migraine without aura; on the other hand, there were 47 patients (8%) who had migraine with aura. The numbers of the patients with TTH, and other headaches were 150 (27%), and 42 (7%), respectively. Of these, the numbers of patients who visited to the hospital with the chief complaint of headache, i. e., those with migraine and TTH were 117 (69%) and 95 (63%), respectively. As to the reason for visiting clinic, there was a difference between the patients with migraine and those with TTH; 79 patients (47%) with migraine underwent medical examination due to the fear of an organic disease, and 68 patients (45%) underwent medical examination to ascertain the diagnosis/treatment of their condition (Table 1). Analysis of the responses of the outpatients with chief complaints other than headache revealed that the patients with migraine chiefly complained of unidentified vagueness and vertigo or dizziness, whereas those with TTH complained of numbness and vertigo.

As to the gender-specific prevalence, 60 patients (11%) of the male and 109 patients (19%) of the female had migraine and 68 patients (12%) and 82 patients (15%) had TTH, respectively.

Occupation-specific distribution of primary headache revealed that 40 patients (24%) with migraine engaged in service occupation and 43 patients (29%) with TTH were housewives (Table 1). Among many occupations, service occupa-

1. Headache history
2. Frequency of headache
3. The location of headache
4. The characteristic of headache
5. Duration of headache (when not taking a medicine)
6. Degree of a pain (when not taking a medicine)
7. Aggravating factors of pain
8. Symptoms except headache
9. Prodrome or aura of headache
10. Family history of headache
11. Influences of headache on studies
12. Influences of headache on daily life except studies
13. Influences of headache on a family and a friend
14. Self care for headache
15. Consultation to a doctor
16. Occupational history
17. Educational history

Fig. 1 The items of the Questionnaire

Table 1 The data of patients with primary headaches and no headache

	Migraine (MWA+MWOA)	MWA	MWOA	TTH	Other headaches	No Headache
Patients, n (%)	169 (30)	47 (8)	122 (22)	150 (27)	42 (7)	200 (36)
Sex, M/F	60/109	13/34	47/75	68/82	21/21	110/90
Median age (range)	32 (9-80)	33 (9-75)	32 (14-80)	45 (13-86)	37 (19-83)	57 (13-93)
Consultation motive	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Chief complaint of headache	117 (69)	41 (87)	76 (62)	95 (63)	34 (81)	0 (0)
For headache treatment	38 (22)	13 (28)	25 (20)	68 (45)	21 (50)	0 (0)
For headache examination	79 (47)	28 (59)	51 (42)	27 (18)	13 (31)	0 (0)
Another chief complaint	52 (31)	6 (13)	46 (38)	55 (37)	8 (19)	200 (100)
Occupation						
Agriculture	2 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	2 (5)	6 (3)
Construction	4 (2)	1 (2)	3 (2)	7 (5)	4 (10)	8 (4)
Companies	51 (30)	13 (28)	38 (31)	51 (34)	13 (31)	60 (30)
Service occupation	40 (24)*	11 (23)	29 (24)	14 (9)*	4 (10)	21 (11)
School-teacher	4 (2)	1 (2)	3 (2)	2 (1)	2 (5)	3 (2)
Housewife	27 (16)	10 (21)	17 (14)	43 (29)	9 (21)	38 (19)
Student	23 (14)	6 (13)	17 (14)	7 (5)	3 (7)	12 (6)
Public Administration	5 (3)	3 (6)	2 (2)	7 (5)	2 (5)	10 (5)
Unemployment	13 (8)	2 (4)	11 (9)	17 (11)	3 (7)	42 (21)
Education level						
High-education level (> 13 years)	63 (37)	18 (38)	45 (37)	49 (33)	13 (31)	49 (25)
Low-education level (< 12 years)	106 (63)	29 (62)	77 (63)	101 (67)	29 (69)	151 (75)

MWA = migraine with aura, MWOA = migraine without aura, TTH = tension-type headache

*. $p < 0.05$

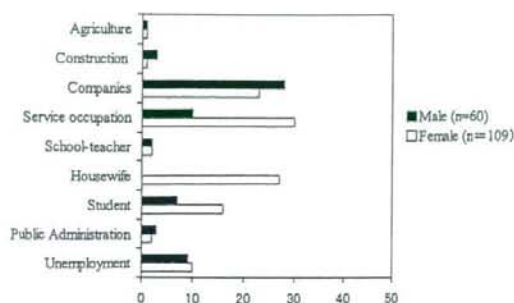


Fig. 2-1 Migraine: gender comparison according to occupation

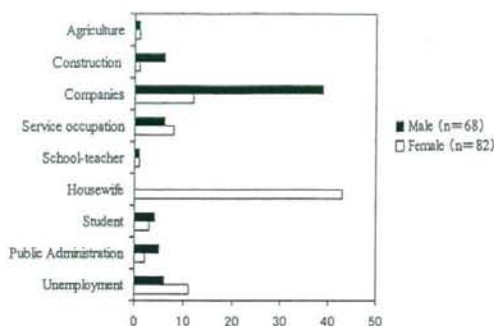


Fig. 2-2 Tension type headache: gender comparison according to occupation

Table 2 The data of the education level

	Total	Male	Female
	n (%)	n (%)	n (%)
Migraine	169 (100)	60 (100)	109 (100)
High-education level	63 (37)	29 (48)**	34 (31)**
Low-education level	106 (63)	31 (52)	75 (69)
Tension-type headache	150 (100)	68 (100)	82 (100)
High-education level	49 (33)	26 (38)	23 (28)
Low-education level	101 (67)	42 (62)	59 (72)
No headache	200 (100)	110 (100)	90 (100)
High-education level	49 (25)	25 (23)	24 (27)
Low-education level	151 (76)	85 (77)	66 (73)

** $p < 0.05$

tion is much more prevalent in migraine (24%) than in TTH (9%) ($p < 0.05$) (Table 1).

Regarding the sex-specific distribution of headache among different occupations, it seems to be that females engaging in service occupation as well as those employed with companies suffered from migraine (Fig. 2-1); meanwhile, housewives suffered from TTH (Fig. 2-2). Not surprisingly, males seem to be engaged as employees in companies suffered from both types of headache.

With regard to the educational history of the outpatients, it was observed that 63 patients (37%) with high education level and 106 patients (63%) with low education level suffered from migraine. On the other hand, 49 patients (33%) with high education level and 101 patients (67%) with low education level suffered from TTH (Table 2). Regarding the sex-specific differences in headache among outpatients with varied educational histories, it was observed that 29 male patients (48%) and 34 female patients (31%) with high education level suffered from migraine ($p < 0.05$) (Table 2). These results revealed that the number of male patients with high education level who suffered from migraine were significantly higher than those with female.

Discussion

In this study, the total prevalence of migraine, TTH, and other forms of headache were 30%, 27%, and 7%, respectively. Comparing our results with those of the Japanese nationwide study²⁾, it was observed that the prevalence of TTH was similar; however, our study showed a higher frequency with regard to the prevalence of migraine. This may be attributed to the fact that several patients with migraine who visited the neurology clinic experienced severe disturbance.

In addition, we examined the occupations of the outpatients, and it was thought that male patients with migraine who were engaged as employees in companies. With regard to females, it was thought that several service occupations were associated with migraine. According to the results of a nationwide survey conducted in France, there was a high prevalence of migraine in school teachers and nurses³⁾; however, we did not observe such results. At first, we assumed a high prevalence of migraine in school teachers and nurses in Japan due to the high levels of associated stress. However, we believe that their visiting rate to clinic was low because it is difficult for them to remain absent from work, in addition, there is a basically little number of teacher in comparison

with number of service trade. A study conducted by Nadaoka et al⁶⁾ using questionnaire reported a high prevalence of migraine in female nurses, especially those aged between 20 and 40 years, and in their period from 2 years to 9 years after starting the work. According to their report, there were no disturbances due to headache during their school age. However, it started causing disturbances few years after they began working, and the authors speculated it was related to work stress. It would be difficult to educate such individuals regarding headache during their school days because they are not affected by any form of primary headache including migraine. However, we should bear in mind that primary headache eventually leads to social and individual damage in these patients because of their inability to undergo prompt medical examination once their job commences in the event of worsening of their headache.

According to the Japanese nationwide survey, the number of females with migraine was 2.7 times more than the number of males²⁾. In our study, since the ratio of the number of males undergoing medical examination to that of females was relatively high, the number of females was 1.8 times more than that of males. In addition, the number of males with high education level was greater than that of females. It may be speculated that male patients with high education level obtained employment in a suitable but heavy responsible occupation, and they needed to undergo special medical service as the migraine affected their work immensely. Hagen et al³⁾ reported that regardless of their generation, individuals with an educational history that was less than 10 years and those belonging to a low social class had high prevalence of chronic headache. The authors speculated that the reasons for not being able to receive appropriate treatment at specialty clinics were related to their low income and low education level; additionally, they pointed out that occupational and socio-economic factors (for example, stress, food, and medication) had an impact on the presence of headache. In addition, Atasoy et al⁷⁾ examined the effects of income and educational history on patients with medication-overuse headache and reported that a migraineur with low income/low education level was easily vulnerable to medication-overuse headache. On the other hand, Merikangas et al⁸⁾ reported that there were no differences between a migraineur and a one without migraine with regard to social class, education history, and income. Moreover, Evans et al reported that migraine is much more prevalent among neurologists than in the general population⁹⁾. The present study is the first to report that males with high education level suffer from migraines. In addition, it is suggested that the differences in results were due to the differences in the levels of work-related stress in different countries and races and the associated differences between medical administration sys-

tem and social insurance systems. Stated simply, the differences were suggested as an outcome of the different factors underlying aggravation of migraine.

In the present study, we have reported that male outpatients with high education level suffered from migraine. These patients were employed in companies, and they should have undergone medical examination because of the amount of work-related stress depending upon their position in the company. On the other hand, there were several female migraineurs who were engaged in service occupation, and it was considered that the stress was the resultant of contact with several individuals. Our results may indicate the aggravation factor of migraine in Japanese society. We should bear in mind that primary headache eventually leads to social and individual damage in these patients because of their inability to undergo prompt medical examination once their job commences in the event of worsening of their headache. The abovementioned findings necessitate an education regarding the appropriate career choice for the patients, personnel affairs, and a primary physician in a company to provide support to these patients.

References

- 1) The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalalgia 24 : 9-160, 2004.
- 2) Sakai F, Igarashi H : Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 17 : 15-22, 1997.
- 3) Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al : Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache : a prospective study of 22718 adults in Norway. Cephalalgia 22 : 672-679, 2002.
- 4) Wöber C, Holzhammer J, Zeithofer J, et al : Trigger factors of migraine and tension-type headache : experience and knowledge of the patients. J Headache Pain 11 : 188-195, 2006.
- 5) Henry P, Michel P, Brochet B, et al : A nationwide survey of migraine in France : prevalence and clinical features in adults. Cephalalgia 12 : 229-237, 1999.
- 6) Nadaoka T, Kanda H, Oiji A, et al : Headache and stress in a group of nurses and government administrators in Japan. Headache 37 : 386-391, 1997.
- 7) Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, et al : Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. Headache 45 : 25-31, 2005.
- 8) Merikangas KR, Angst J, Isler H : Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. Arch Gen Psychiatry 47 : 849-853, 1990.
- 9) Evans RW, Lipton RB, Silberstein SD : The prevalence of migraine in neurologists. Neurology 61 : 1271-1272, 2003.

ORIGINAL ARTICLE

Multi-center Randomized Control Trial of Etizolam Plus NSAID Combination for Tension-type Headache

Koichi Hirata¹, Muneto Tatsumoto¹, Nobuo Araki², Takao Takeshima³, Hisaka Igarashi⁴,
Koichi Shibata⁵ and Fumihiko Sakai⁴

Abstract

Objective Benzodiazepines are commonly used for the treatment of tension-type headache (TTH), however, there are few randomized controlled trials recommending the use of these drugs in Japan. This study was undertaken to evaluate the efficacy of etizolam, a thienodiazepine derivative, in combination with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) as an acute treatment for TTH.

Methods The study design was a multi-center randomized control trial and included 144 patients. The diagnosis of TTH was based on the criteria of the International Classification of Headache Disorders-1 and all patients were diagnosed with episodic tension-type headache (ETTH). Changes in the severity of headache and shoulder pain were graded using a Visual Analogue Scale (VAS) before and after administration of drugs. Patients were randomized into NSAID alone (NSAID, mefenamic acid, 250 mg) group and NSAID (mefenamic acid, 250 mg) plus etizolam (0.5 mg) (NSAID-ET) group prior to treatment.

Results Although both groups showed a significant drop in VAS for headache and shoulder pain ($p < 0.01$), there was no overall significant difference between the NSAID-ET and NSAID groups. However, headache was improved significantly in female patients ($p < 0.05$), and shoulder pain was improved in young and female patients ($p < 0.05$, $p < 0.04$) in the NSAID-ET group.

Conclusion This study indicates that the combination treatment of etizolam and NSAID is useful in young or female patients.

Key words: episodic tension-type headache, non-steroidal anti-inflammatory drugs, etizolam

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6226)

Introduction

Tension-type headache (TTH) is one of the most common primary headaches. Its lifetime prevalence in the general population ranges in different studies from 30 to 78% (1, 2). The infrequent subtype has very little impact on the individual and does not command much attention from the medical profession. However, frequent sufferers can encounter considerable disability that sometimes warrants expensive drugs and prophylactic medication.

The most widely used evidence-based drugs for the management of TTH are the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in acute treatment and antidepressants for

preventive treatment (3-14). Benzodiazepines are commonly used for the treatment of TTH (15-18), however, there are few randomized controlled trials (RCTs) recommending the use of these drugs (19). Etizolam is a thienodiazepine derivative, which is a short-acting and ultra-rapidly eliminated benzodiazepine (20) and the only approved benzodiazepine for administration to TTH patients under the Japanese health insurance system. As for NSAIDs, Aspirin, acetaminophen and mefenamic acid (21) are approved for administration to TTH patients under the Japanese health insurance system, including for episodic tension-type headache (ETTH). However, no RCT studies have been done for these drugs. The aim of this study was to evaluate the efficacy of etizolam combined with an NSAID as an acute treatment for ETTH

¹ Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, ² Department of Neurology, Saitama Medical School, Saitama, ³ Department of Neurology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, ⁴ Department of Medicine (Neurology), Kitasato University, Sagami-hara and ⁵ Department of Medicine (Neurology), Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo

Received for publication September 5, 2006; Accepted for publication December 15, 2006

Correspondence to Dr. Koichi Hirata, hirata@dokkyomed.ac.jp

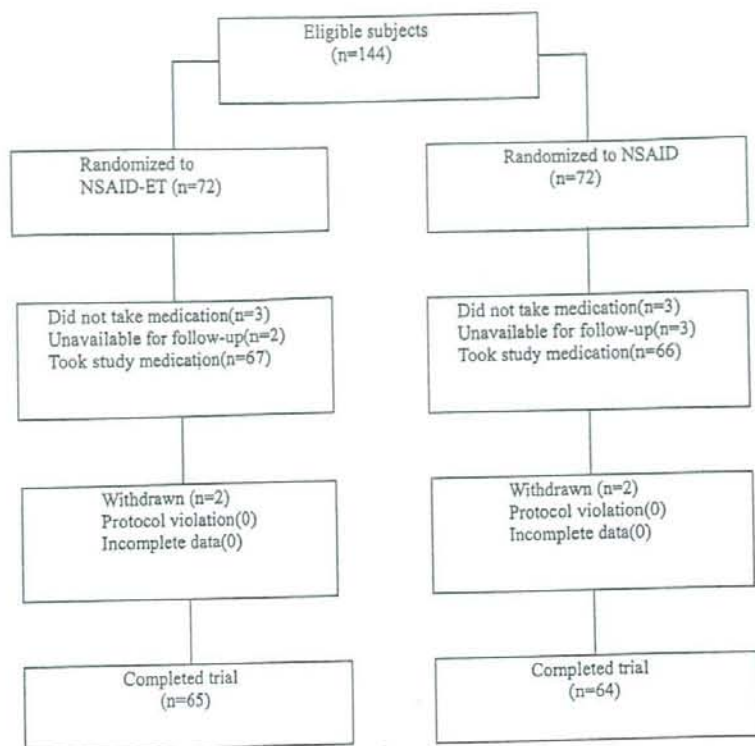


Figure 1. Profile and flow diagram for subjects enrolled in the randomized control trial.

in a RCT.

Patients and Methods

The study design was a multi-center RCT of 144 patients with TTH. This study was conducted in 2003-2004 at six centers throughout Japan. The study was approved by institutional review boards appropriate for each investigator and all study participants gave written informed consent. Outpatient volunteers with a clinical history of TTH that had been generally relieved in the past with over-the-counter (OTC) analgesics were recruited. The diagnosis was based on ICHD-I (22) criteria, and all TTH patients were diagnosed with ETTH.

Patients who were taking continuous treatment with prescription doses of analgesics, NSAIDs, tranquilizers, or muscle relaxants (concomitant medications that might confound the pharmacological effects of the study drugs) were excluded.

The following additional exclusion criteria were stipulated: chronic non-drug treatment for headaches, use of an OTC headache remedy within 12 hours or use of a prescription headache remedy within 1 day prior to taking the study drug, unless approved by the investigator. Pregnant or breast-feeding women or patients who had participated in an investigational drug trial in the past 30 days were also prohibited from entering the study.

The changes in degree of headache and shoulder pain were graded using the Visual Analogue Scale (VAS) before and after administration of drugs. NSAID (mefenamic acid 250 mg) alone (NSAID) and etizolam (0.5 mg) plus NSAID (mefenamic acid 250 mg) (NSAID-ET) drug packaging was identical in shape, size, weight and color. The reason why we used mefenamic acid as an NSAID was that the drug stability could be guaranteed in drug packaging with etizolam. These two drugs were randomized and given to the patients. Ten packs were given to each patient.

Subjects were instructed to ingest the study medication only after experiencing an acute TTH of at least moderate severity. They were also instructed to record in a diary the date and time of ingestion, pain intensity before treatment and pain intensity and pain relief after treatment recorded at final ingestion in the two to four weeks until the next visit to an outpatient office. Pain intensity was recorded on a VAS in a headache case report form. For subjects with concomitant conditions that required drug therapy, those conditions, and any side effects and the medications used were recorded on the case report form.

The primary efficacy parameter was the changes in degree of headache and shoulder pain by VAS before and after administration of NSAID and NSAID-ET. Predefined secondary efficacy parameters were the changes in degree of headache and shoulder pain according to sex and age (young and old) before and after administration of drugs.