

200833019B

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 坂井 文彦

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 班構成員名簿	5
II. 総合研究報告	9
片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究 (H18 ~ H20)	
坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学	
III. 分担研究報告	
1. 富士登山における高所性頭痛のリスクファクターの検討	17
橋本しをり 東京女子医科大学神経内科	
2. 片頭痛患者における血中 Matrix Metalloproteinase の検討	21
中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科	
3. NIRS を用いた片頭痛の発生機序のメカニズムの解明	
第2報: スマトリプタン注射前後の脳血流変化	26
平田 幸一 獨協医科大学内科学 (神経)	
4. 多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究	32
辻 省次 東京大学医学系研究科脳神経医学専攻	
5. 多発性硬化症に伴う慢性頭痛に関する研究	33
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科	
6. 治療薬評価のための片頭痛動物実験モデルに関する検討	36
鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科	
7. 磁化率強調画像を用いた片頭痛血管反応性評価法の開発	42
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	
8. 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	44
寺山 靖夫 岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野	

9. オレキシンの片頭痛の病態に対する関与と治療への応用.....	48
-----------------------------------	----

濱田 潤一 北里大学医学部神経内科学

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
--------------------------	----

V. 健康危険情報通報	65
-------------------	----

VI. 研究成果の刊行物・別刷	69
-----------------------	----

班 構 成 員 名 簿

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学事業
「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班構成員名簿

No.	区分	研究者氏名	所属機関
1	研究代表者	坂井 文彦	北里大学医学部神経内科学
2	研究分担者	福内 靖男	福内ペインクリニック
3		岩田 誠	東京女子医科大学
4		橋本しをり	東京女子医科大学
5		中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科
6		平田 幸一	獨協医科大学内科学(神経)
7		辻 省次	東京大学大学院医学系研究科神経内科
8		吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科
9		鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科
10		福山 秀直	京都大学医学研究科附属高次脳機能総合センター
11		寺山 靖夫	岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野
12		濱田 潤一	北里大学医学部神経内科学
13	研究協力者	五十嵐久佳	神奈川歯科大学附属横浜研修センター内科学講座
14		清水 俊彦	東京女子医科大学脳神経外科頭痛外来
15		竹内 昭博	北里大学医療衛生学部医療情報学
16		今村 恵子	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科
17		古和 久典	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科
18		竹島多賀夫	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科
19		渡邊 由佳	獨協医科大学内科学(神経)
20		田中 秀明	獨協医科大学内科学(神経)
21		高嶋良太郎	獨協医科大学内科学(神経)
22		土井 光	九州大学大学院医学研究院神経内科
23		清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科
24		柴田 護	慶應義塾大学医学部神経内科
25		岩下 達雄	慶應義塾大学医学部神経内科
26		浦山 慎一	京都大学医学研究科附属高次脳機能総合センター
27		麻生 謙二	京都大学医学研究科附属高次脳機能総合センター
28		工藤 雅子	岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野
29		飯塚 高浩	北里大学医学部神経内科学
30		飯ヶ谷美峰	北里大学医学部神経内科学
31		小川 果林	北里大学医学部神経内科学
32		米倉 純子	北里大学医学部神経内科学
33		荒川 一郎	東京女子医科大学医療・病理管理学

総括研究報告書

片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究(H18～H20)

研究代表者 坂井 文彦 北里大学医学部神経内科学教授

研究要旨

本研究は片頭痛の画期的治療法開発を目的とする本邦で初の大規模共同研究である。片頭痛治療薬の開発は病態がいかに解明されたかによるところが多い。これまでの考えでは、片頭痛の前兆は脳に起因する皮質拡張性抑制現象であり、頭痛は三叉神経・血管系の現象であることからneurovascularな疾患としての疾患概念が定着している。新たな病態の理解には分子生物学的アプローチが不可欠であるが、本研究の成果も分子生物学的アプローチによるところが多い。3年間の主たる成果は①家族性片麻痺性片頭痛2型(FHM2)の新規的点変異が日本人で初めて確認された。②FHM2の発作中には前兆と頭痛が混在したが、前兆に対応する脳の領域で血流増加がみられた。前兆と頭痛の病態が同時期に併存することは新しい知見である。③前兆の脳の病態(興奮と抑制)と頭痛の病態(三叉神経興奮と血管拡張)を連結させるメカニズムとしてMatrix Metalloproteinase(MMP)の役割の重要性が確認された。④痛み受容伝達増幅にカプサイシン受容体であるTRPV1が関与することが明らかにされた。TRPV1刺激により三叉神経調節でのリン酸化が測定できることから、新しい動物実験モデルの作成が可能となった。⑤片頭痛のgenerationとして視床下部のOnexin-Aが注目され、前兆の病態を抑制することがわかった。その他、MRIを使用した新しい画像診断法の開発が進んだ。治療法としては、動物実験で、各種薬剤が検討された。また頭痛体操が後頭筋硬結のストレッチを介し、片頭痛の慢性化を予防した。3年目の研究により片頭痛の病態について多くの新しい知見が得られ、実際に新しい治療薬開発が可能となった。

分担研究者

福内 靖男	福内ペインクリニック
橋本しをり	東京女子医科大学神経内科 准教授
中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患 研究施設脳神経内科教授
平田 幸一	獨協医科大学神経内科学教授
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科
吉良 潤一	九州大学大学院医学研究科神経 内科学教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科 教授
福山 秀直	京都大学医学研究科附属高次 機能総合研究センター教授
寺山 靖夫	岩手医科大学神経内科学教授
濱田 潤一	北里大学医学部准教授

A. 研究目的

片頭痛に対する画期的治療法を行うことが本

研究の目的である。

片頭痛治療薬の開発は病態がいかに解明されたかによるところが多い。これまでの考えでは片頭痛の前兆は脳に起因する皮質拡張性抑制現象であり、頭痛は三叉神経・血管系の現象であることからneurovascularな疾患としての疾患概念が定着している。期待される成果としては、①片頭痛の病因と病態が、分子遺伝学や脳科学の先端的アプローチにより解明され、②病態に対する治療薬、治療法が得られることである。本邦の疫学調査では、片頭痛の有病率は15歳以上の人口の8.4%と欧米並みに高い。約840万人の片頭痛患者がおり、高血圧症、糖尿病などと並びうる国民病とも考えられる。片頭痛発作による日常生活支障度は極めて高く、頭痛のために仕事、家事、育児、レジャーが犠牲にされることが少なくない。疫学調査の結果からは、片頭痛により患者の健康寿命は平均1.6年間短縮するとされている。片頭痛発作は20～40歳代の働き盛りに発症頻度が多く、片頭痛による仕事の

能率低下が日本の経済に年間3000億円の損失をきたしていると推測される。本研究により期待される効果は脳科学の学術的な進歩に加え、片頭痛に悩む国民に適切な医療を提供することが可能となる。

B. 研究計画

片頭痛の疾患概念では、片麻痺性片頭痛でみられた細胞膜のチャネルパッチの存在を想定し、典型的片頭痛患者における脳循環・代謝の亢進、視床下部のジェネレーターの発現、CSD、三叉神経・血管反応、アロディニアなどの発生メカニズムを想定している。本研究では家族性片麻痺性片頭痛に加え一般的な片頭痛患者を対象とするが、一般的な片頭痛は遺伝因子と環境因子がともに発症に関与する多遺伝子性疾患と考えられており、疾患関連遺伝子を新に同定することが発症機序の解明や治療法の開発を進めるうえで重要である。

研究方法としては、①分子遺伝学的研究、②片頭痛の家族性因子の疫学調査、③臨床的な病態と治療法の研究、④動物実験モデルによる病態と治療薬の研究、⑤治療の評価法の開発、などである。具体的には、①家族性片麻痺性片頭痛の病態の研究、②分子遺伝学的研究では片頭痛を多遺伝子脳疾患と捉え、罹患同胞対などを基盤とする連鎖解析アプローチと孤発片頭痛症例を集積した大規模関連研究を行う。本研究班の前身である「ガイドライン研究班」では、国内多施設共同によるコンソーシアムを構築し、ゲノムリソースの集積と同時に精度の高い臨床情報のデータベース構築を準備し、東京大学及び北里大学では倫理委員会に申請している。③片頭痛の家族性因子の疫学調査は、「ガイドライン研究班」の鳥取大グループが大山町の全住民調査を行ったが、本研究でも同グループを中心として多施設共同の調査を進める。③臨床的研究では、a)生体物質測定（炎症性サイトカイン・ケモカイン動態の解析）、b)血中ニューロトランスミッター関連分質の測定、c)脳画像解析（3テスラ高感度MRを使用し片頭痛発作期にSWIによる脳小血管の画像化・半定量化、FLAIR造影画像による血管性炎症の検出）、d)症候的研究（共存症comorbidity 研究による関連治療薬探索、片頭痛全生活史研究による誘因の発見、神経

心理学的解析による大脳機能異常の検出）、e)頭痛体操による増幅筋、後頭部筋群緊張緩和法の開発などを行う。④動物実験モデルは、慶應義塾大学、北里大学グループにより開発されたものを改良し、CSD、三叉神経刺激、TRPV₁受容体阻害による脳血管の拡張と炎症の発現を中心に検討するが、片頭痛治療候補薬として5HT_{1D/1F}、CGRP、グルタメート、NOS、アデノシンA、ソマトスタチン等のレセプター関連薬、CSD抑制作用薬、イオンチャネル関連薬などを検討する。⑤治療の評価法として、QOLに基づく片頭痛重症度の定量的測定尺度を開発する。コンジョイント分析法を応用し、重み付けを付加した定量的臨床指標の作成であり、片頭痛患者のQOLを評価するために必須である。

C. 研究結果と考察

I 研究全般

3年間の研究により①片頭痛の病態の分子生物学的解明、②病態に対応する治療薬の開発が行われた。病態においてのいくつかの新知見が得られるとともに、候補治療薬についての検討が行われた。片頭痛の病態についての新知見は分子生物学的なアプローチから得られたものが多い。片頭痛発作は①体質、②誘因因子、③予兆、④前兆、⑤血管性頭痛、⑥痛み増幅発作から構築されている。体質に関しては分子遺伝学的検討により日本で始めて家族性片麻痺性片頭痛Ⅱ型(FHM2)家系が確認され、新規の点変異であった。この症例の発作時の脳血流測定で前兆期に症状に対応する脳局所性血流増加がみられ、前兆と病態と頭痛の病態とが混在する減少が観察された。前兆と頭痛のメカニズムがいかに連結するかを考える上で重要な所見である。連結を行う物質としてはMMP9がもともと重要であることが明らかとなった。頭痛患者では発作間歇期にも血中MMP9の上昇がみられた。片頭痛にはなんらかの誘因により引き起こされることが多いが、発作発現のgenerationとして視床下部のOrexinが役割を担っていることが示唆された。Orexinは各種ニューロトランスミッターの活性をコントロールしている。片頭痛では発作間歇期にも血中OrexinAの低値が測定された。片頭痛の痛み発現と伝達に関与するカプサイシンの受容体TPRV1の役割が明らかになった。片頭

痛の慢性化を予防するためには頭痛体操が有効なことが確認された。後頭部の筋硬結・圧痛をストレッチすることによる効果と考えられている。

II 具体的成果

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

中島らは片頭痛の病態に皮質拡張性抑制 (CSD) と三叉神経血管系の炎症が関与していることに注目した。Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) は脳虚血や CSD、炎症との関連が注目されている。我々は、片頭痛の画期的治療の開発の基礎的検討として片頭痛患者の MMP-9、MMP-2、および MMP-3 を検討した。発作間欠期の片頭痛患者の血漿 MMP-9 値は有意に上昇していた。MMP-2 値は対照群と差がなかった。

MMP-3 値は片頭痛群で有意に低下しており、MMP-9 上昇に関連した negative feedback を反映していると推察された。片頭痛患者における MMP の動態を制御することにより、CSD や神経源性炎症から頭痛への進展を軽減する片頭痛治療への応用が期待できる。種々のサイトカインを介した神経源性炎症に影響する因子として、片頭痛の共存症が注目されている。当院頭痛外来において片頭痛患者の共存症を調査した。アレルギー性鼻炎 21%、高血圧性疾患 12%、喘息 12%、うつ病 11%、パニック障害 6%、てんかん 1%などの罹患、鉄欠乏性貧血 27%、ヘルペス感染 17%などの既往があった。MMP は blood-brain barrier の破壊やサイトカインの産生などに関与することが知られている。片頭痛では神経源性炎症が重要な役割を果たすと考えられており、片頭痛患者の血中 MMP-9 の上昇は片頭痛の病態生理を考える上で興味深い。CSD は片頭痛との関連がよく知られているが、基礎実験において、CSD が TNF- α や IL-1 β を増加させ、MMP-9 の増加を引き起こし、さらに blood-brain barrier の透過性を亢進させることが報告されている。片頭痛における MMP-9 の上昇は、blood-brain barrier の破壊やさらなる炎症性サイトカインの増加を生じ、頭痛の増強に関連すると考えられる。また、MMP-3 は MMP-9 の活性化を促進する。片頭痛患者でみられた血中 MMP-3 値の低下は、MMP-9 上昇に関連した negative feedback を反映していると推察した。一方、血管障害では MMP-9 の上昇とともに MMP-2 が上昇することが報告されているが、我々の片頭痛での検討では MMP-2 の変化は見られなかった。MMP の変化について、片頭痛と血管障害は一部共通する機序と異なる機序が併存することが考えられた。

濱田らはOrexin-Aが片頭痛患者で有意に低下している事を明らかにした。このことより視床下部の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。

鈴木らは、脳硬膜における侵害受容体の活性化が片頭痛の病態に関与する事に注目した。侵害受容神経のアゴニストの一つであるカプサイシンに感受性を示す受容体は transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1)と呼ばれている。我々は脳硬膜において、TRPV1 受容体が存在し三叉神経節を主な起源とすることを明らかにした。一方、痛覚伝達には extracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化が関与していることが報告されている。我々はin vivoにおいて脳硬膜にカプサイシンによる侵害刺激を加えTRPV1受容体を刺激すると三叉神経節においてERKリン酸化が生ずることを明らかにし、片頭痛の新しい動物実験モデル作成につながる可能性を示した。さらに神経系株化細胞 PC12 を用い in vitro にてカプサイシン刺激を行うと、ERK, p38 および Akt のリン酸化が認められた。本研究は、片頭痛治療薬評価に有用な実験モデルの作成につながる可能性が示唆された。

本研究は脳硬膜におけるTRPV1受容体の存在を明らかにし、さらにトレーサーを用いた研究からこれらの神経線維が三叉神経節をおもな起源としていることを明らかにしたものである。さらに脳硬膜に存在する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。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考えた。

吉良らは、日本人多発性硬化症(MS)における慢性頭痛の罹患率を明らかにすることを目的とした。よって、日本人MS症例における慢性頭痛(一次性頭痛および二次性慢性頭痛)の罹患率を検討した。Poserの診断基準によりclinically definite MSと診断された127例を対象とした。慢性頭痛罹患率は50.4%、片頭痛20.4%、緊張型頭痛30.0%であり、一般日本人罹患率と比べ一次性頭痛が多い傾向があった。MSの病型による差異はなかった。特にIFN β 使用例での慢性頭痛率が有意に高く、前兆の無い片頭痛が多い傾向があった。また、抗アクアポリン4抗体陽性例で前兆のある片頭痛が有意に多かった。さらに、非頭痛発作時34症例での脳脊髄液サイトカインの分析を行った。慢性頭痛の有無で両者間に明らかな有意差は無いも、IFN β 使用者の中では、慢性頭痛のある群で、IL-15, IL-17, MCP-1が有意に抑制されていた。IFN β により、片頭痛が誘発されている事が示唆される。IFN β はTh1サイトカインを抑制し、Th2シフトへと移行させることによりMSに対する抑制効果を示すと考えられている。また、片頭痛発作中の末梢血サイトカイン分析では、発作中にTh2サイトカインが有意に上昇している事が報告されている。よって、両者にはTh2シフトという共通点がある。今回本研究では、非頭痛発作時における脳脊髄液中のサイトカイン分析を行ったが、今後頭痛発作時における測定を行ない、慢性頭痛、特に片頭痛と脳脊髄液サイトカインの関連を、MSという疾患やIFN β という薬物との関連を通して、さらに明らかにしていく方針が考えられる。

福山らは、片頭痛の生理学的機序解明のため、また各患者に対する薬剤効果の非侵襲的定量的診断法確立のため、MRIを用いた血管反応性の定量評価法の開発を試みた。静脈血中の還元型ヘモグロビン量をコントラストとして描出するSWI撮像法を中心に用い、正常被験者及び片頭痛患者において、トリプタン系薬剤を含む種々の血行動態修飾エージェンを用いて血管反応性の定量評価法の基礎的検討を行った。その結果、片頭痛患者の脳血行動態変化をSWI法により定量評価するために必要な基礎的データが蓄積され、

定量評価に際し重要と考えられる、片頭痛患者における部位間での血行動態変化の相違に関する知見が得られた。

平田らは片頭痛の発生機序のメカニズムの解明には脳機能イメージングが重要な役割を果たしており、多くの研究が行われているが、いまだ統一した見解はないことに注目した。Near Infrared Spectroscopy (NIRS) は頭皮から2-3cmの脳血流を測定する装置であり、硬膜血管の拡張により頭痛をひき起こすとされる片頭痛はNIRSのよい適応と考えられる。また、被検者の拘束も少なく、エピソードに発作をきたす片頭痛の検討には特に有用と考えられる。最終年度はスマトリプタン注射前後の脳血流変化を比較し、スマトリプタン投与後oxy Hbの低下がすみやかにみられた。昨年までの結果と総合するとNIRSを用いた片頭痛患者の発作時脳血流測定が片頭痛の発生機序のメカニズムの解明につながる可能性を示唆した。

坂井、神吉らは片頭痛の慢性化を予防する目的で後頭部筋群のストレッチを中心とした頭痛体操を考案した。片頭痛が慢性化した片頭痛患者86人(男性24人、女性62人)平均年齢 38 ± 17 歳の片頭痛間歇期に頭痛体操の効果を検討した。後頭部の硬結、圧痛は92%でみられ、64%は強い圧痛を訴えた。頭痛体操により後頭部の硬結は $94 \pm 14\%$ で改善し、圧痛も $91 \pm 12\%$ で1/3以下となった。筋硬度を測定した27例では、筋硬度の有意な減少がみられた。長期観察できた32例中、24例に頭痛頻度の改善がみられた。片頭痛の慢性予防には①薬剤乱用、②ストレス、③うつ状態、などが関係する。片頭痛が慢性化し、慢性連日性頭痛となると、薬剤治療が困難となることが多い。本研究では片頭痛のストレッチを主体とした頭痛体操を考案し、片頭痛の慢性化に効果があることを明らかにした。

竹内は、頭痛に関する症状・誘引等を簡便かつ詳細に自己記録するために携帯電話アプリ「頭痛日記」を開発した。また、携帯アプリに記録された個人のデータを集計・可視化するために、エクセル上での集計・グラフ化を半自動的に行うためのVBAプログラム、および入力セットを簡便に作成するためのVBAプログラムを開発した。

寺山らは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現状にアプローチした。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。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。

考察

分子生物学的手法により、片頭痛の病態に多くの新知見を得ることができた。片頭痛は発作発現様式や症状が多様であることが指摘されるが病態の解明により多様なメカニズムの組み合わせが解明されてきたと考えられる。本研究の成果は治療薬の開発にとって極めて重要なステップであったと考えられる。片頭痛の予兆、前兆、頭痛のメカニズムがそれぞれ、より明らかになるとともに、脳細胞の興奮性が高まったときには病態の混在がみられたことは従来不明であった多くのメカニズムの解明に役立つと考えられた。

D 結語

片頭痛の治療すべき支障度に対する社会的認知度が高まり、片頭痛が疾患と考えられるようになった。片頭痛の治療に対し、今後ますます社会的ニーズが高まることが予想される。本研究の成果は今後の片頭痛治療薬の開発、研究に大きな意味をもつと考えられる。

分担研究報告書

富士登山における高所性頭痛のリスクファクターの検討

分担研究者 岩田 誠

東京女子医科大学神経内科 教授

橋本しをり

東京女子医科大学神経内科 准教授

研究要旨

（背景）高所性頭痛は日本の山行でも起こりうる登山の合併症である。私たちはこれまでの高所における医学研究から得た知見から、頭痛の既往が高所性頭痛と関連するという印象を持っている。しかしながら、国際頭痛学会の高所性頭痛分類（ICHD-II 10.1.1）では「平地での頭痛の既往と高所性頭痛との関連は低い」と記載されている。今回、私たちは富士登山者を対象に頭痛のアンケート調査を行い、高所性頭痛の背景因子に関する検討を行った。

（方法）対象は26名（男性6名、女性20名）で、平均年齢は40.0才 \pm 12.3才（男性 37.0才 \pm 12.4才 女性 41.0才 \pm 12.4才）であった。

（結果）今回の富士山行における高所性頭痛の発現率は61.5%であった。若年者（高所性頭痛は40才以下の若年で69.2%、40才以上では53.8%）、頭痛の既往（頭痛歴ありで80.0%、頭痛歴なしでは50.0%）を有する登山者では高所性頭痛をきたす頻度が高い傾向があった。統計学的な有意差は検出されなかったが、解析対象のn数が少ないためと思われる。

（結論）若年および頭痛の既往歴が高所性頭痛と関連する可能性が示唆された。少なくとも日本人では頭痛の既往が高所性頭痛のリスクファクターである可能性があり、今後症例数を増やした検討を行いたい。

A. 研究目的

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

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

[A 以下のうち少なくとも2項目と B、C、D を満たすもの]

- 1 両側性
- 2 前頭部または前側頭部
- 3 鈍いあるいは圧迫感のある痛み

4 強さは軽度から中等度

5 運動負荷、体動、緊張、咳、前屈により増悪

B 海拔 2,500メートル以上への登山

C 頭痛は登山から24時間以内に発現する

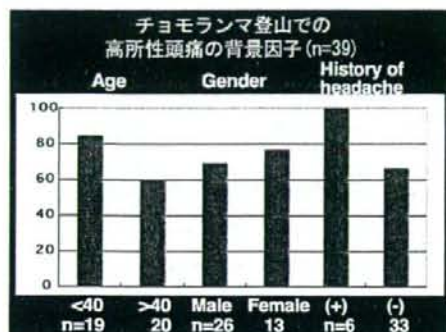
D 頭痛は下山後、8時間以内に消失する

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

これまでに私たちはICHD-IIの高所性頭痛の定義は、海拔2,500メートル以上の高所居住者に適用できないなど問題点があることを指摘してきた。すなわち、日中合同女子医学登山隊（2005年）のチョモランマ遠征時に行った頭痛に関するアンケート調査では、ラサ（海拔3800メートル）居住者はラサの高度では頭痛をきたすことはないが、チョモランマ

登山でA,B,C キャンプへと移動するに従い、高所性頭痛が頻発した。従って、高所性頭痛発症に重要なのは海拔高度ではなく、高度差であると考えられる。

このときの調査で、若年、女性、頭痛の既往が高所性頭痛のリスクファクターとして、検出された（下図）。



高山病の日常診療においても、私たちは頭痛の既往が高所性頭痛と関連するという印象を持っている。従って、ICHD-II のコメント欄にある「平地での頭痛の既往は高所性頭痛のリスクファクターにならない」という記載は少なくとも日本人には当てはまらない可能性がある。

今回、富士登山者を対象に頭痛のアンケート調査を行い、高所性頭痛の背景因子に関する検討を再度行った。

B. 研究方法

①2008 年度調査

富士登山（2500mから3776m頂上往復）を行った登山者について、頭痛に関するアンケート調査を行った。対象は26名（男性6名、女性20名）で、平均年齢は40.0才 ± 12.3才（男性 37.0才 ± 12.4才 女性 41.0才 ± 12.4才）であった。

②2009 年度調査

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

才 ± 8.1 才 女性 37.7才 ± 11.3才）であった。

（倫理面への配慮）

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

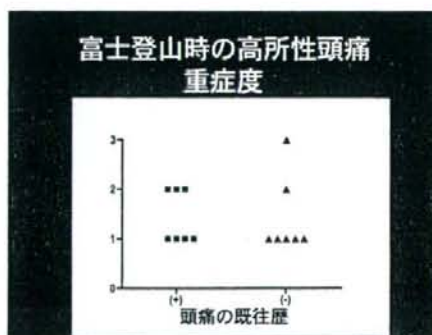
C. 研究結果

①2008 年度調査

2008年度の富士山行における高所性頭痛の発現率は61.5%であった。若年者、頭痛の既往（片頭痛の既往を含む）を有する登山者では高所性頭痛をきたす頻度が高い傾向があった。今回の検討では、男性で高所性頭痛が多く認められた。

背景因子	高所性頭痛(富士山)			Fisher
	対象症例数	発症症例数	発現率	
全体	26	16	61.5%	
性別				
男性	6	5	83.3%	p=0.35
女性	20	11	55.0%	
年齢				
40才以上	13	7	53.8%	p=0.69
40才未満	13	9	69.2%	
頭痛既往歴				
あり	10	8	80.0%	p=0.21
なし	16	8	50.0%	
片頭痛既往歴				
あり	3	3	100.0%	p=0.26
なし	23	13	56.5%	

2008年度の検討では頭痛の既往歴と高所性頭痛の重症度の間に関連性は認められなかった（下図）。



②2009 年度調査

2009年度の富士山行における高所性頭痛の発現率は32.0%であった。若年者、頭痛の既往、片頭痛の既往を有する登山者では高所性頭痛をきたす頻度が高い傾向があった。このうち、頭痛の既往のp値は0.087であった（下図）。

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

2009年度の検討では、性別で頭痛の頻度は変わらなかった。

2009年度は悪心の有無についても詳しく調査を行った。悪心は28.0%に認められ、高齢者、女性、頭痛の既往、片頭痛の既往を有する登山者で多い傾向にあり、頭痛既往歴ありのp値は0.058であった（下図）。

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

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

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

D. 考察

2009年度調査では、高所性頭痛の発症頻度が前年よりも低かったが、これは高所順応のために富士登山を2日かけて行ったためと考えられる。山行のプロトコルが異なるために両研究を合算して解析することは行わなかったが、チョモランマ登山での研究に引き続き、本調査でも若年および頭痛の既往が高所性頭痛の背景因子としてあがった。統計学的な有意差は検出されなかったが、解析対象のn数が少ないためと思われる。

一方、2009年度調査では悪心を伴う高所性頭痛に関する解析も行い、「平地での頭痛の既往」が「悪心を伴う高所性頭痛」の有意な危険因子であることが明らかとなった。従って、ICHD-IIのコメント欄にある「平地での頭痛の既往は高所性頭痛のリスクファクターにならない」という記載は少なくとも日本人には当てはまらない可能性がある。ICHD-IIのコメント欄には、「頭痛の既往」は高所性頭痛の重症度と関連すると記載されており、悪心を伴う頭痛で有意差が得られたことはこれを支持する結果であると考えられる。

E. 結論

若年および頭痛の既往歴が高所性頭痛のリスクファクターである可能性が示唆された。今後も症例数を増やした検討を行いたい。

F. 健康危険情報

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 岩田誠：片頭痛患者からみた片頭痛 自律神経
44 巻 1 号 Page14-17, 2007

(2) 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, 貫田宗男, 橋本しをり, 花岡正幸, 増山茂, 「JSM 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
登山医学 28(1): 178-185, 2008.

(3) 橋本しをり：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 東京女子医科大学雑誌 78 巻臨増:53-56, 2008.

2. 学会発表

(1) Hashimoto S, Iwata M, Sawada T : High altitude headache in Lhasa inhabitants: Chinese-Japanese women's Mt. Qomolangma medical expedition 2005
CEPHALALGIA 27 (6) 661-662 . 2007

(2) 橋本しをり, 沢田哲治: 高所環境と生体機能: 8000m 峰 登山隊から得られた知見 日本温泉気候物理医学会雑誌 71 巻(1) 20. 2007

(3) 橋本しをり：フィールド医学と自律神経 高所登山における自律神経機能に関する多面的フィールド研究 自律神経 44(4):271、2007.

(4) 水野真由子, 橋本しをり, 宇羽野恵, 遠井素乃, 増山茂, 内山真一郎, 岩田誠：高所登山による脳梗塞 脳卒中 30 巻 2 号 Page 321 (2008. 03)

H. 知的財産権の出願・登録

なし

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班

片頭痛患者の共存症調査と血中 Matrix Metalloproteinase の検討

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科教授
研究協力者 今村恵子, 房安恵美, 肥田典子, 佐久間研司, 古和久典, 竹島多賀夫

研究要旨 片頭痛の病態に皮質拡張性抑制(CSD)と三叉神経血管系の炎症が関与している。Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)は脳虚血やCSD、炎症との関連が注目されている。我々は、片頭痛の画期的治療の開発の基礎的検討として片頭痛患者のMMP-9、MMP-2、およびMMP-3を検討した。発作間欠期の片頭痛患者の血漿MMP-9値は有意に上昇していた。MMP-2値は対照群と差がなかった。MMP-3値は片頭痛群で有意に低下しており、MMP-9上昇に関連したnegative feedbackを反映していると推察された。片頭痛患者におけるMMPの動態を制御することにより、CSDや神経源性炎症から頭痛への進展を軽減する片頭痛治療への応用が期待できる。種々のサイトカインを介した神経原性炎症に影響する因子として、片頭痛の共存症が注目されている。当院頭痛外来において片頭痛患者の共存症を調査した。アレルギー性鼻炎 21%、高血圧性疾患 12%、喘息 12%、うつ病 11%、パニック障害 6%、てんかん 1%などの罹患、鉄欠乏性貧血 27%、ヘルペス感染 17%などの既往があった。

A. 研究目的

皮質拡張性抑制(CSD)と三叉神経血管系の炎症が片頭痛の病態に関与していると考えられている。近年、Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)が脳虚血やCSD、炎症と関連することが注目されている¹⁾。我々は、片頭痛患者の血中MMP-9値について検討を行った。また、MMP-9と関連するMMP-2、MMP-3についても検討した。

また、種々のサイトカインを介した神経原性炎症や片頭痛の病態に影響を与え得る因子として、片頭痛の共存症が注目されている。炎症機序の関与がある喘息、アトピーなどの全身疾患との関連が、又、セロトニンをはじめ生体アミンの関与からは、うつ病など精神疾患との関連が注目されている。臨床的に頭痛性疾患の共存症を横断的かつ縦断的に明らかにすることにより、病態をよりよ

く理解し、画期的な新しい治療を生み出す可能性を模索する。

B. 研究方法

MMP-9値の検討は鳥取大学医学部附属病院脳神経内科頭痛外来で片頭痛と診断された患者84人を対象とした。平均年齢は 33.4 ± 13.0 歳で、頭痛の診断には国際頭痛分類第2版¹⁾を用いた。内訳は、前兆のある片頭痛が21人(27.0 ± 8.2 歳)、前兆のない片頭痛が63人(35.8 ± 13.6 歳)であった。頭痛のない61人のボランティアの健康人を対照とした。ELISA法にてMMP-9値を測定した。同様にMMP-2およびMMP-3をELISA法にて測定した。

共存症調査は、鳥取大学医学部・脳神経内科頭痛外来を2006年12月～2007年12月に受診した

片頭痛患者のうち調査の同意が得られた 103 例を対象に実施した。片頭痛の診断は国際頭痛分類第 2 版²⁾に従った。年齢は 17~80 歳で平均 40.7 歳 ± 14.0 (SD)、男性 13 例、女性 90 例。前兆のある片頭痛 (MA) 16 例、前兆のない片頭痛 (MO) 87 例で、9 例は MA と MO の両方があった。集計では MA 群に含めた。片頭痛の罹病期間は 1~61 年で平均 17.8 年 ± 13.4 (SD) であった。調査対象疾患は WHO 第 10 回修正国際疾病、傷害および死因統計分類 (ICD-10) からエキスパートコンセンサスにより 16 項目、78 疾患を選択抜粋し、調査票を作成した。調査票を用いて疾患の罹患・既往の有無、罹患時期を受診時に診察医が聞き取り調査を行った。

C. 研究結果

片頭痛群の血中 MMP-9 値は対照群と比較して有意に高値を呈した (Figure 1)。前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛の間には明らかな差はなかった。MMP-9 値と年齢、罹病期間、発作頻度に相関はなかった。緊張型頭痛の血中 MMP-9 値は対照と比較して有意な差はなかった。また、片頭痛患者の血中 MMP-2 値は対照と比較して有意な差は認めなかった。片頭痛患者の MMP-3 値は対照と比較して有意に低値を示した。(Figure 2)

Figure1

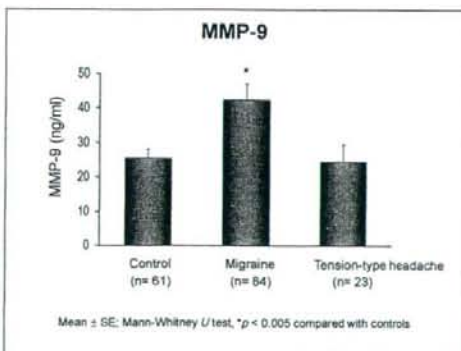
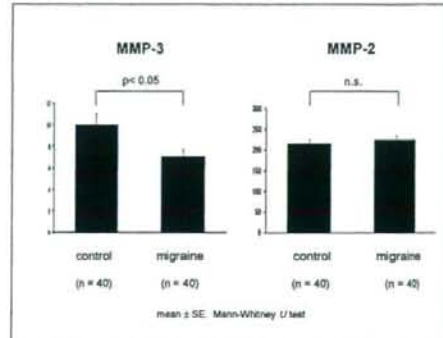


Figure2



共存疾患について各々、罹患、既往、罹患又は既往の割合を算出した。片頭痛の共存疾患の主要なものは、アレルギー性鼻炎 21% (既往を含めると 25%)、うつ病 14% (同 17%)、高血圧性疾患 11%、喘息 12% (同 18%)、パニック障害 5% (同 6%)、てんかん 2% などであった。既往疾患の主要なものは鉄欠乏性貧血 27%、ヘルペス感染 17%、耳疾患 15%、胃・十二指腸潰瘍 9% などがあった。

D. 考察

MMP は blood-brain barrier の破壊やサイトカインの産生などに関与することが知られている。片頭痛では神経原性炎症が重要な役割を果たすと考えられており、片頭痛患者の血中 MMP-9 の上昇は片頭痛の病態生理を考える上で興味深い。CSD は片頭痛との関連がよく知られているが、基礎実験において、CSD が TNF- α や IL-1 β を増加させ、MMP-9 の増加を引き起こし、さらに blood-brain barrier の透過性を亢進させることが報告されている²⁾。片頭痛における MMP-9 の上昇は、blood-brain barrier の破壊やさらなる炎症性サイトカインの増加を生じ、頭痛の増強に関連すると考えられる。また、MMP-3 は MMP-9 の活性化を

促進する。片頭痛患者でみられた血中 MMP-3 値の低下は、MMP-9 上昇に関連した negative feedback を反映していると推察した。一方、血管障害では MMP-9 の上昇とともに MMP-2 が上昇することが報告されているが、我々の片頭痛での検討では MMP-2 の変化は見られなかった。MMP の変化について、片頭痛と血管障害は一部共通する機序と異なる機序が併存することが考えられた。片頭痛患者の血中 MMP の変化は、片頭痛の病態に関与していると考えられ、MMP の動態を制御することにより、片頭痛治療に発展させることが期待できる。

一方、片頭痛の共存疾患調査の主要なものは、アレルギー性鼻炎 21%（既往を含めると 25%）、うつ病 14%（同 17%）、高血圧性疾患 11%、喘息 12%（同 18%）、パニック障害 5%（同 6%）、てんかん 2%などであった。

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

循環器系の疾患では 10.7%が高血圧に罹患していた。Kearney らの 2005 年の報告では成人男性 26.6%、成人女性 26.1%であった。本邦の平成 16 年の国民生活基礎調査の高血圧通院者率は 8.1%と報告されている。高血圧は有病率の高い疾患でできる。

また、片頭痛患者ではアレルギー性鼻炎 21%、

あるから、偶発的な共存であるとしても、片頭痛と高血圧を有する患者の数は多いので、両疾患の治療に際しては相互に悪影響を及ぼさない治療選択が必要であり、可能であれば両疾患を同時に治療できるものを選択することが望ましいと考えられる。喘息の有病率は 11.7%で既往を含めると 18.4%であった。本邦の一般有病率には 7.5%（20 歳代、4%、乳幼児 15%、黒澤、2006）や 4.0%（成人 0.99～18.1%、牧野、2007）などの調査報告がある。通院者率は 1.3%（平成 16 年国民生活基礎調査）である。これらと比較すると片頭痛での共存率はやや高いものと考えられる。欧米の先行研究では片頭痛における喘息の有病率は 4.8%～15.3%で、今回の調査では 11.7%とこの範囲内にあった。

今回の調査は頭痛専門外来を受診した片頭痛患者を対象とした実態調査であり対照群をおいていないので一概に有病率、既往率の高低を論じることとはできないが、一般人口における罹患率や受療率との比較が参考になる。片頭痛の有病率は男性に比べ女性で高く、30 歳代、40 歳代で特に高いので、集団の背景の偏りにも注意して解析する必要がある。共存症に配慮した片頭痛のコントロールが望まれる。偶発的な共存であっても、頻度が高い疾患は治療戦略上重要である。

E. 結論

片頭痛患者において血中 MMP-9 の有意な上昇がみられた。血中 MMP の変化は、片頭痛の病態に関与していると考えられる。MMP の動態を制御することは、CSD や神経原性炎症から頭痛への進展を軽減し、有効な片頭痛治療への発展を期待

高血圧性疾患 12%、喘息 12%、うつ病 11%、パニック障害 6%、てんかん 1%などの罹患があり、

片頭痛診療に際してこれらの共存症を配慮することにより、より効果的なテーラーメイド治療が可能になると考えられた。

文献

1. 国際頭痛分類 第2版日本語版. 日本頭痛学会誌 2004;31:13-188.
2. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin. Invest. 2004;113(10):1447-1455.
3. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KMA. Headache and major depression - Is the association specific to migraine? Neurology 2000;54(2):308-313.

G. 研究発表

1. 論文発表

竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二. 頭痛の予防治療: Clinical Practice 25:863-867, 2006

竹島多賀夫, 井尻珠美, 中島健二. 機能的神経疾患の治療の進歩: 神経治療学 23:411-419, 2006

福原葉子, 竹島多賀夫, 石崎公郁子, 齋岡直人, 中島健二. 睡眠時頭痛 (hypnic headache) の本邦3症例: 臨床神経学 46:148-153, 2006

佐久間研司, 竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛患者における体性感覚誘発高周波応答: 臨床脳波 48:603-608, 2006

竹島多賀夫, 中島健二. 片頭痛の分子遺伝学: Curr Ins Neurol Sci 14:2-4, 2006

竹島多賀夫, 今村恵子, 楠見公義, 中島健二. 高齢者によくみられる頭痛と神経痛-その特徴と治療の要点 8) 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎): Geriatr Med 45: 855-859, 2007

竹島多賀夫, 今村恵子, 安井建一, 中島健二. 高齢者の一次性頭痛3症例: 新規発症持続性連日性頭痛、慢性片頭痛、睡眠時頭痛: Geriatr Med 45: 883-889, 2007

竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二. 片頭痛の診断

と急性期治療から管理まで 7. 片頭痛の予防療法: Progress in Medicine 27: 47-50, 2007

古和久典, 安井建一, 中曾一裕, 竹島多賀夫, 中島健二. I. 症候 脳神経症状 頭痛: 周産期医学増刊(周産期の症候・診断・治療ナビ) 37: 105-109, 2007

竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二. 稀な脊椎・脊髄症候 頸部疾患による頭痛: 脊椎・脊髄ジャーナル 20: 703-708, 2007

竹島多賀夫, 今村恵子, 中島健二. 頭痛 1. 緊張型頭痛に隠れた片頭痛もある 2. 緊張型頭痛様の頭蓋内出血もある 3. 副鼻腔炎が群発頭痛様症状を呈することもある: 内科 (増大号: 診断ピットフォール—症例から学ぶ—) 99(6): 1024-1030, 2007

竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 平田幸一, 坂井文彦, 日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会. 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について: 日本頭痛学会誌 24(2): 192-193, 2007

古和久典, 安井建一, 中曾一裕, 竹島多賀夫, 中島健二. MTHFR 遺伝子と片頭痛: 日本頭痛学会誌 34(2): 156-160, 2007

竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二. III. 診断基準 1. 薬物乱用頭痛. Annual Review 神経 2008, 中外医学社, 東京, 2008 pp. 50-65

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

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

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

2. 学会発表

中島健二. 会長講演: 頭痛の研究と医療: 新たな展開: 第34回日本頭痛学会総会, 米子, 2006. 11. 24.

古和久典, 岡田紀子, 遠藤裕子, 大東美佐子, 金村延子, 俵智恵美, 楠見公義, 竹島多賀夫, 中島健二. 鳥取大学医学部附属病院勤務の看護師における頭痛実態調査: トリプタン認知度の検討: 第34回日本頭痛学会総会, 米子, 2006. 11. 24.