

楠見公義，遠藤裕子，岡田紀子，大東美佐子，金村延子，俵智恵美，古和久典，竹島多賀夫，中島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：QOLと日常生活支障度の検討：第34回日本頭痛学会総会，米子，2006.11.24.

井尻珠美，竹島多賀夫，今村恵子，古和久典，下田学，中島健二．副鼻腔炎により三叉神経・自律神経性頭痛様の頭痛を呈した2症例：第34回日本頭痛学会総会，米子，2006.11.24.

今村恵子，竹島多賀夫，房安恵美，中島健二．片頭痛患者における頭痛発作間欠期の血中 Matrix Metalloproteinase-9 の検討：第34回日本頭痛学会総会，米子，2006.11.24.

房安恵美，田中滋也，永田栄一郎，安富大祐，粟木悦子，竹島多賀夫，中島健二．片頭痛スクリーナーを用いた過敏症状調査：米子・鹿児島・埼玉の3施設の検討：第34回日本頭痛学会総会，米子，2006.11.24.

肥田典子，今村恵子，佐久間研司，竹島多賀夫，中島健二．鳥取大学頭痛外来における片頭痛患者の共存症調査：第35回日本頭痛学会総会，東京，2007.11.10.

房安恵美，竹島多賀夫，今村恵子，古和久典，中島健二．結膜充血および流涙を伴う短時間発作性片側神経痛様頭痛発作(SUNCT)第2報：第35回日本頭痛学会総会，東京，2007.11.10.

Takehisa T, Imamura K, Fusayasu E, Nakashima K. Plasma matrix metalloproteinase-9 levels of migraineurs increase during headache free periods: International Headache Society 2007, Stockholm, Sweden

古和久典，瀧川洋史，佐久間研司，竹島多賀夫，中島健二．慢性頭痛患者における アンギオテンシン II 受容体遺伝子多型の検討：第36回日本頭痛学会総会，東京，2008.11.14

佐久間研司，竹島多賀夫，中島健二，村上丈伸，fMRI を用いた片頭痛患者における中枢性疼痛制御機構の解明：第36回日本頭痛学会総会，東京，2008.11.14

瀧川洋史，古和久典，佐久間研司，竹島多賀夫，中島健二．慢性頭痛患者における カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ遺伝子多型性の検討：第36回日本頭痛学会総会，東京，2008.11.14

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

頭痛学会総会，東京，2008.11.14

F. 健康危険情報

該当なし

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班

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

分担研究者 平田 幸一 獨協医科大学内科学（神経）教授
研究協力者 渡邊由佳, 田中秀明, 高嶋良太郎

研究要旨

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。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表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。

A. 研究目的

近年頭痛の診断、治療の向上に関する啓蒙活動が活発となり、国際頭痛学会分類改定2版 (ICHD-II) が普及、活用されている。一次性頭痛である片頭痛は有病率が高く、日常生活に対する影響も多くみられ、片頭痛が原因で仕事効率が低下して起こる社会的損失は多大である。しかし、その原因・病態生理については、今だ明確な結論は得られていない。Moskowitzらが1984年に提案した説で、もっとも魅力的な片頭痛説明機序の一つとして三叉神経血管説 (trigeminovascular theory) があげられているが、実際それを臨床的に証明し得たものはない。

一方、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これまたいまだ統一した見解はない。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。今年度われわれは、NIRSを用いスマトリプタン注射前後の脳血流変化を比較し片頭痛の発生機序のメカニズムの解明について検討した。

B. 研究方法

ICHD-IIにより診断された前兆のない片頭痛で検査に同意が得られ、スマトリプタン皮下注射による治療を希望された4名でスマトリプタン投与前後でのNIRSの連続測定をおこなった。また、正常対象1名についても生理食塩水注入前後の測定を行い、痛みによる血流変化の影響をみた。

片頭痛発作時のNIRSの測定は、運動の影響をさけるため、安静座位を指示し、ベースラインの設定終了後安静開眼で約2分間おこなった。またスマトリプタン投与例では、安静開眼で約2分間記録した後スマトリプタン3mgを皮下注射し、投与後15分間連続測定した。正常対照例には、スマトリプタンの代わりに生理食塩水を1ml皮下注射した。

装置は日立メディコ社製ETG-100を用い、プローブを側頭～頭頂を中心に装着し、安静閉眼で約2分間記録した。解析は、100ミリ秒間隔でサンプリングしたoxyHbのデータもちい、左右それぞれの半球から得られたデータをアスキーデータに変換、平均化し、Laterality indexを指標として左右差を検討した (図1)。Laterality Indexとは左頭皮上より得られた酸化ヘモグロビン (oxy Hb) と右頭皮上より得られたoxy Hbの比 ($Lt \text{ oxy Hb} / Rt \text{ oxy Hb}$) であり、 $1 >$ であればRt oxyHb上昇 (\uparrow)、 $1 <$ であればLt oxyHb \uparrow を示す。

また、スマトリプタン投与時の oxy-Hb 変化は 30 秒毎に平均化し、時間的変化を検討した（図 2）。

倫理面への配慮：被験者には研究参加についての同意を得、かつ匿名化による処理を行っている。これらは獨協医科大学倫理委員会でのガイドラインに基づき承認されたものである。

C. 研究結果

片頭痛発作中安静時の oxy-Hb 変化量には相対的に左右差を認め、LI で oxy-Hb の多い側と患者が自覚する頭痛側は全例一致した。注射前後による oxy-Hb の連続記録の検討では、計測開始後 2 分でスマトリプタンを皮下注後数分で片頭痛症例 4 人の全例の oxy-Hb が低下し（図 3）、15 分後には頭痛は全例改善した。oxy-Hb の値も注射前と比べいづれも低下した。一方、生理食塩水を投与した正常対照例の oxy-Hb は注射前後で大きな変化はみられなかった。

D. 考察

NIRS を使用すると脳内ヘモグロビンの変動を無侵襲に測定出来、脳の活動を知ることができる。装置と被験者の間の光ファイバー以外に被験者を拘束するものがないため、動きや電磁気の影響が少なく、行動観察をしながらの測定が可能である。NIRS は時間分解能では脳波や脳磁図に劣る。また、分解能や深部到達性などの点で機能的磁気共鳴画像（fMRI）やポジトロン断層法（PET）とは比肩できない。しかし、自然な環境下で、かつ無侵襲的に高次脳機能の動態イメージングが出来る。従来侵襲的な方法に頼っていた大脳優位半球の同定について光トポグラフィの有効性が報告されている。また、薬物コントロール不可能な重症てんかん発作における手術療法のためのてんかん焦点の同定がある。焦点の同定には一般に脳波、SPECT などが使用されてきたが、焦点の決定が不可能な場合があり、光トポグラフィがこれを補完する方法として脚光を浴びつつある。さらに、神経心理学的検査に対応する脳機能の解明、失語症の診断やそのメカニズムの研究が行われているほか、狭い空間に閉じ込められない、動くことが出来る、騒音がないという利点から、睡眠科学の分野に用いても有効であり、REM 睡眠時における視覚野の活性化についても報告されている。こ

のような特性は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。

選択的セロトニン受容体作動薬であるスマトリプタンは、脳血管に選択的に働き血管を収縮させ片頭痛の痛みを頓挫させるとされる。また、痛みに関連がある神経ペプチド（calcitonin gene-related peptide: CGRP）の放出を抑制する作用もある¹⁴）と考えられているが、スマトリプタンの作用機序や作用部位にはまだ不明な点も多い。スマトリプタンを皮下注した際の経頭蓋超音波（TCD）による検討が散見されるが、投与後中大脳動脈や内頸動脈の脳血流速度が増えたという報告がある一方で、ほとんどの症例で変化がなかったという報告もあり、結論は一定していない。また、これらの検討では脳血流の連続測定はおこなっておらず、経時的な変化については不明である。今回の我々の結果では、スマトリプタン投与直後からの oxy-Hb の低下をとらえており、注射後すぐに脳血管が収縮し、脳皮質血流が低下したことを反映したものと考えられた。スマトリプタンは皮下注後急速に体内へ吸収され薬物の最高血中濃度は 12 分とされており、また全症例で評価期間内の速やかな症状消失を認めた点もこれを裏づけている。以上より、今年度の研究結果は NIRS が実際の生体におけるスマトリプタンによる血流変化を連続で観察する上で有用な手段で、さらなる検討によりその作用部位・作用機序について明らかにできる可能性があると考えられた。

E. 結論

今年度の研究結果は NIRS が実際の生体におけるスマトリプタンによる血流変化を連続で観察する上で有用な手段で、さらなる検討によりその作用部位・作用機序について明らかにできる可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

スマトリプタン投与にあたり一部被験者で胸部不快感、脱力感などが出現したが、能書どおりのもので問題は無いものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 斎須章浩，辰元宗人，星山栄成，岩波久威，平田幸一：女子大学生における片頭

- 痛スクリーナーを用いた調査と受診指導. 神経内科 68(3): 287-290, 2008
- 2) 平田幸一, 岩田誠, 寺本純, 中島健二, 森松光紀, 福内靖男, 坂井文彦, 西岡宏, 岩崎甫, 片山宗一: ナラトリプタン (SMP-948) の第II相臨床試験 - 片頭痛患者を対象とした用量反応性試験 -. 臨床医薬 24(3): 217-231, 2008
 - 3) 平田幸一, 斎須章浩, 辰元宗人: 片頭痛治療薬. 高久史麿監, 堀正二, 菅野健太郎, 門脇孝, 乾賢一, 林昌洋編, 治療薬ハンドブック 2008, じほう, 東京, pp149-154, 2008
 - 4) 平田幸一: 緊張型頭痛の病態と治療. 日医雑誌 136(11): 2191-2195, 2008
 - 5) 平田幸一, 高嶋良太郎, 相場彩子, 斎須章浩: 緊張型頭痛への対処. Mebio 25(4): 18-23, 2008
 - 6) 平田幸一, 穂積昭則, 宮本雅之: 睡眠関連頭痛. 日本臨床 66(増2): 452-456, 2008
 - 7) 平田幸一, 岡部龍太, 駒ヶ嶺朋子: 機能性(一次性)頭痛. 治療 90(7): 2168-2170, 2008
 - 8) 斎須章浩, 辰元宗人, 平田幸一: 頭痛治療薬の使い方 - 片頭痛を中心に -. レジデントノート 10(5): 747-750, 2008
 - 9) 平田幸一: 肩こりと緊張型頭痛. 日本頭痛学会誌 35(1): 15-18, 2008
 - 10) 平田幸一, 木元一仁, 渡邊由佳, 山崎薫: 片頭痛発作時の治療. Current Therapy 26(10): 26-30, 2008
 - 11) 平田幸一, 相場彩子, 星山栄成: 慢性連日性頭痛: 特に薬物乱用頭痛について. ペインクリニック 29(10): 1353-1361, 2008
 - 12) 平田幸一, 加治芳明, 斎須章浩: 慢性連日性頭痛と薬物乱用頭痛. 慢性疼痛 27(1): 9-16, 2008
2. 学会発表
- 1) Watanabe Y, Tanaka H, Takashima R, Aiba S, Iwanami H, Kimoto K, Hirata K : Cortical Blood Flow Change in Migraine - A study using near infrared spectroscopy. The Second International Symposium on Complex Medical Engineering SCME2008, Takamatsu, Japan, May 31, 2008
 - 2) Watanabe Y, Hirata K, Takashima R, Aiba S, Iwanami H, Kimoto K, Ogawa T, Komagamine T, Okabe R, Hirata K : Cortical blood flow change in migraine - A study using near infrared spectroscopy. International Pharmaco-EEG Society, Rouffach, France, Sep 24-27, 2008
 - 3) Takashima R, Tanaka H, Hoshino Y, Ogawa T, Watanabe Y, Kimoto K, Hirata K : Cerebral hypersensitivity of migraine patients assessed - A study using photic driving responses in EEG. The 2nd Korean-Japanese Joint Headache Symposium, Tokyo, Japan, Nov 15, 2008
 - 4) 加治芳明, 平田幸一: 慢性連日性頭痛における気分障害の有病率と病態の検討. 第37回日本慢性疼痛学会, 宇都宮, 2008.2.23
 - 5) 斎須章浩, 辰元宗人, 星山栄成, 岩波久威, 平田幸一: 女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導. 第37回日本慢性疼痛学会, 宇都宮, 2008.2.23
 - 6) 高嶋良太郎, 渡邊由佳, 斎須章浩, 辰元宗人, 平田幸一: 頭痛を主訴に来院しバズドゥ病の治療により症状が消失したもやもや病の一例. 第184回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2008.3.1
 - 7) 高嶋良太郎, 渡邊由佳, 相場彩子, 斎須章浩, 辰元宗人: Basedow 病の治療に伴い頭痛およびTIAの症状が改善したもやもや病の一例. 第33回日本脳卒中学会, 京都, 2008.3.20
 - 8) 相場彩子, 辰元宗人, 斎須章浩, 岩波久威, 平田幸一, 千葉桂三, 妹尾正: 本邦における典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものの検討. 第49回日本神経学会, 横浜, 2008.5.15
 - 9) 高嶋良太郎, 田中秀明, 星野雄哉, 小川知宏, 渡邊由佳, 木元一仁, 穂積昭則, 平田幸一: 片頭痛患者の光駆動時の定量的脳波解析. 第49回日本神経学会, 横浜, 2008.5.15
 - 10) 木元一仁, 田中秀明, 高嶋良太郎, 星野雄哉, 小川知宏, 渡邊由佳, 穂積昭則, 平田幸一: 片頭痛患者の背景脳波のsLORETAをもちいた検討. 第49回日本神経学会, 横浜, 2008.5.15
 - 11) 渡邊由佳, 田中秀明, 高嶋良太郎, 平田幸

- 一、壇一平太：近赤外線分光法（NIRS）を用いた片頭痛発作時患者の脳血流解析。第 49 回日本神経学会，横浜，2008.5.15
- 12) 斎須章浩，辰元宗人，星山栄成，岩波久威，平田幸一：女子大学生における片頭痛スクリーナーを用いた調査と受診指導。第 49 回日本神経学会，横浜，2008.5.16
- 13) 渡邊由佳，田中秀明，斎藤正子，平田幸一，壇一平太：片頭痛の病態解明に向けて - NIRS と皮膚レーザー血流を用いた検討 - 。第 10 回日本ヒト脳機能マッピング学会，山形，2008.6.7
- 14) 高嶋良太郎，田中秀明，星野雄哉，渡邊由佳，木元一仁，平田幸一：片頭痛患者の光駆動時の sLORETA による検討。第 11 回日本薬物脳波学会，東京，2008.6.20
- 15) 渡邊由佳，田中秀明，高嶋良太郎，星野雄哉，小川知宏，岡部龍太，平田幸一，壇一平太：NIRS を用いた片頭痛患者におけるトリプタン投与前後の脳血流評価。第 11 回日本薬物脳波学会，東京，2008.6.20
- 16) 渡邊由佳，田中秀明，相場彩子，高嶋良太郎，平田幸一：スマートリブタン皮下注後の随伴症状・副作用の検討。第 26 回日本神経治療学会，横浜，2008.6.26
- 17) 渡邊由佳，田中秀明，高嶋良太郎，木元一仁，星野雄哉，小川知宏，平田幸一：NIRS と皮膚レーザー血流計を用いた片頭痛患者におけるスマートリブタンの効果。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 18) 斎須章浩，辰元宗人，相場彩子，木元一仁，平田幸一：当院頭痛外来における過敏症調査。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 19) 相場彩子，辰元宗人，斎須章浩，岩波久威，平田幸一：本邦における典型的前兆のみで頭痛を伴わないものの検討（第 2 報）。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 20) 高嶋良太郎，渡邊由佳，相場彩子，斎須章浩，辰元宗人，平田幸一：Basedow 病の治療に伴い頭痛及び TIA の症状に変動が見られたもやもや病の一例。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.14
- 21) 平田幸一，星山栄成，斎須章浩，辰元宗人（シンポジウム）：大学生（および高校生）に潜在する頭痛患者。第 36 回日本頭痛学会，東京，2008.11.15

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1

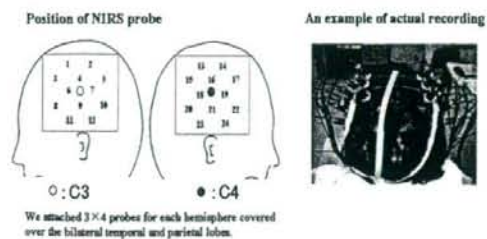


図 2

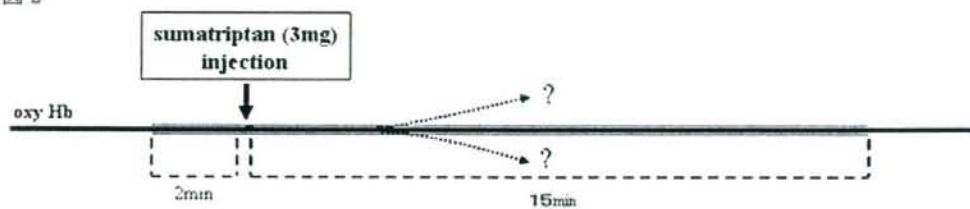
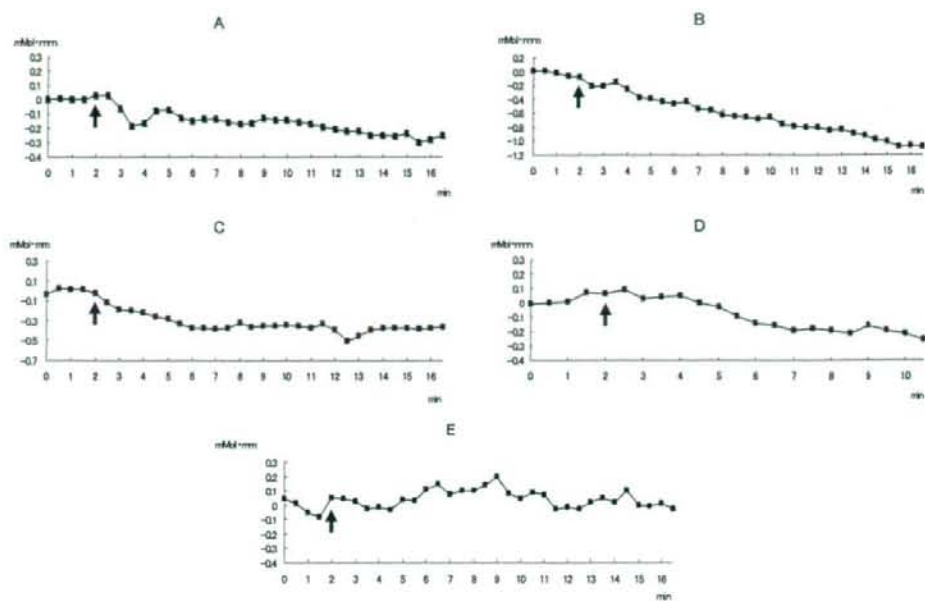


図 3



「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
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

分担研究者 辻 省次 東京大学医学系研究科脳神経医学専攻教授

研究要旨

多施設共同研究を基盤として、片頭痛のゲノムリソース収集、家族性片麻痺型片頭痛（FHM）の家系における遺伝子解析、前兆のある片頭痛家系における連鎖解析を行った。FHMの一家系においてATP1A2に新規ヘテロ接合性点変異H916Lを同定した。

A. 研究目的

多施設共同研究を基盤として、片頭痛の分子遺伝学的バックグラウンドを明らかにし、片頭痛の病態解明と特異的治療の開発を目指す。

B. 研究方法

片頭痛のゲノムリソース収集を行う。家族性片麻痺型片頭痛（FHM）の原因遺伝子を網羅したDNAチップを作製し、遺伝子解析を行う。DNAチップを用いたハイスループット連鎖解析システムを応用して、片頭痛小家系の連鎖解析を行う。

（倫理面への配慮）

各施設において倫理委員会の承認を経て、研究協力に関して文書による同意を得る。検体は匿名化して扱う。

C. 研究結果

150検体のゲノムリソース収集を行った。FHMの一家系において、ATP1A2遺伝子にH916Lの新規ヘテロ接合性点変異を同定した。片頭痛小家系において連鎖解析を行い、パラメトリック連鎖解析で最大LOD score 0.6、ノンパラメトリック連鎖解析で最大LOD score 1.7が得られた。

D. 考察

片頭痛は家族内集積性が高く、発症における遺伝因子の関与が疑われる。片頭痛の分子遺伝学的バックグラウンドを明らかにするためのツールは整備されつつある。今後も継続的なリソース収集により、大規模ゲノム解析が可能な態勢を整えていくことが必要である。

E. 結論

片頭痛の分子遺伝学的研究を行うための基盤を整備した。今後も継続的なリソース収集が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto J and Tsuji S (2008) Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 65 (10):1326-1332.
2. Yoko Fukuda, Yasuo Nakahara, Hidetoshi Date, Yuji Takahashi, Jun Goto, Akinori Miyashita, Ryozi Kuwano, Hiroaki Adachi, Eiji Nakamura and Shoji Tsuji. SNP HiTLink: a high-throughput linkage analysis system Employing dense SNP data. *BMC Bioinformatics*. *In press*.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
多発性硬化症に伴う慢性頭痛に関する研究

研究分担者 吉良潤一 九州大学神経内科教授

研究要旨

日本人多発性硬化症 (MS) における慢性頭痛の罹患率は明らかにされていない。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。

本研究結果から、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である。

A. 研究目的

欧州人における MS 患者の一次性頭痛罹患率は、最近では約 50-60% と報告されている。

また、インターフェロン (IFN) β 使用による片頭痛や緊張型頭痛の罹患率増加や症状の増悪が指摘されている。一方、日本では、欧米人に多い通常型 MS (CMS) と比べ、視神経脊髄型 MS (OSMS) が多い特徴がある。このような背景を基に、日本人 MS 患者における慢性頭痛の罹患率や MS の病型における罹患率の差異、さらに抗 AQP4 抗体やインターフェロン β (IFN β) との関連を検討した。また、非頭痛発作時における脳脊髄液中サイトカインの分析を行った。

二次性頭痛の機序を解明する事により片頭痛との共通点を明らかにし、片頭痛の治療方法への一助となる事を最終目的とする。

B. 研究方法

2007 年 10 月から 2008 年 3 月までの 6 ヶ月間に当院を受診し、Poser の診断基準で Clinically definite MS と診断された患者を対象とした。MS の病型は Poser の診断基準 (1981)、Kira の診断基準 (1996) を使用し分類した。頭痛の病型は ICHD-II (2004) に基づく質問表により診断し、前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛、反復性緊張型頭痛、慢性緊

張型頭痛、その他の一次性頭痛および二次性慢性頭痛の5群に分類した。抗AQP4抗体は、調査日より1年以内に行われたGFP-AQP4融合蛋白を遺伝子導入したHEK293細胞を用いて蛍光抗体法により測定した。さらに、非頭痛発作時における脳脊髄液中サイトカインを検討した。脳脊髄液中サイトカインはMultiple fluorescent bead-based immunoassayにより測定し、慢性頭痛やIFN β との関連を比較検討した。本研究は九州大学病院倫理審査委員会による認定を受け、倫理面への配慮および臨床研に関する倫理指針を遵守して施行した。

C. 研究結果

総計127症例(女性:男性=3.5:1)が登録され、CMS62例、OSMS56例、脳幹脊髄型MS9例であった。全症例での慢性頭痛罹患率は50.4%、前兆のある片頭痛3.9%、前兆のない片頭痛16.5%、反復性緊張型頭痛27.6%、慢性緊張型頭痛2.4%であった。MSの病型別では、慢性頭痛の罹患率に有意差は認めなかった。また、IFN β 使用例では、IFN β 非使用例と比較し、MS発症後の頭痛罹患率が有意に高く(42.4% vs 23.4%, $P < 0.05$)、その中で前兆を伴わない片頭痛が多い傾向にあった(15.1% vs 4.3%, $P = 0.05$)。さらに、IFN β 使用例を除いた症例の中で、抗AQP4抗体の有無で比較したところ、抗AQP4抗体陽性例でMS発症後に前兆のある片頭痛が有意に多かった(13.3% vs 0.0%, $P < 0.05$)。

非頭痛発作時に測定された脳脊髄液中サイトカインの検討では、現在までに34例(CMS17例、OSMS15例、BSMS2例)が登録された。慢性頭痛のある群21例と無い群13例の比較では、両群にサイトカインに明らかな有意差は認められなかった。IFN β 使用例14例と非使用例

20例の比較では、IFN β 使用例でIL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-13、IFN- γ 、TNF- α が有意に低かった(各々 $P = 0.05$)。IFN β 使用例の中で、慢性頭痛のある患者群9例とない患者群5例の比較したところ、頭痛のある患者群でIL-15、IL-17、MCP-1が有意に低かった(各々 $P = 0.05$)。

D. 考察

欧米人での報告と同様に、日本人MS患者における慢性頭痛の罹患率は50.4%であり、MSの病型により左右されなかった。特にIFN β の使用により慢性頭痛罹患率が有意に高いことは、慢性頭痛の発症に深く関与していると考えられた。小数例ながら、抗AQP4抗体の存在も、前兆を伴う片頭痛との関連が示唆された。

IFN β 使用により、以前から罹患していた一次性頭痛の頻度の増加や持続時間の延長が欧米から報告されている。IFN β の作用機序として、Th1細胞の活性化や増殖の抑制、Th1サイトカイン産生抑制の結果によるTh2シフトが想定されている。また、前兆の無い片頭痛では、頭痛発作時にIL-4、IL-5、IL-6、IL-10などのTh2サイトカインの上昇が報告され、同様にTh2シフトが想定されている。よって、IFN β の作用メカニズムと前兆のない片頭痛発作時のサイトカインバランスは、共にTh2シフトという共通点があり、両者の関連に深く関わっていると考えられる。今回の報告では頭痛寛解期のみ分析ではあるが、脳脊髄液中サイトカインの測定では、IFN使用例の中で慢性頭痛のある患者は、広範囲にわたってサイトカインの分泌は抑制されていた。今後頭痛発作時との比較検討を行ない、脳脊髄液中サイトカインの変化がどのように

変化しているのか、検討する必要がある。

抗 AQP4 抗体陽性例では、視神経や脊髄のみならず、側脳室や第四脳室周囲、間脳・視床下部での病変が報告されている。一方、片頭痛の中樞神経系異常として、視床下部のオレキシンの異常や疼痛制御に関与する中脳水道灰白質(PAG)病変が指摘されている。このように両疾患に共通の病変部位が関与していることは、抗 AQP4 抗体による視床下部や PAG 病変が前兆のある片頭痛の発症に寄与している可能性を示唆するものであると考えられ、今後より詳細な画像的検討が必要である。

E. 結論

MS 患者における一次性頭痛の罹患率は、日本人一般の片頭痛・緊張型頭痛の罹患率より高い傾向があった。特に IFN β の使用により慢性頭痛罹患率は有意に高く、その中で前兆の無い片頭痛が多い傾向があった。また、抗 AQP4 抗体陽性例にて前兆のある片頭痛の罹患率が有意に高かった。今後片頭痛との関連をさらに明らかにすることにより、片頭痛への治療法発見の一助となることを期待する。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

厚生労働科学研究補助金（こころの健康科学研究事業）
（総合）研究報告書

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
「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」
分担研究者 鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科教授
研究協力者 清水 利彦 慶應義塾大学医学部神経内科
柴田 護 慶應義塾大学医学部神経内科
岩下 達雄 慶應義塾大学医学部神経内科

研究要旨

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している。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。

A. 研究目的

本研究は、片頭痛に対する画期的治療法を確立させる過程において、片頭痛治療薬の効果判定に用いることができる動物モデルまたは細胞モデルを作成することを目的とするものである。

痛覚刺激を受容伝達する感覚神経は侵害受容神経とよばれ、侵害受容神経における種々の受容体の構造が近年明らかにされている。その中で発痛物質であるカプサイシンに感受性を示す受容体は transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) と呼ばれている。今回我々は片頭痛の病態と密接に関係すると考えられている硬膜に注目し、硬膜の侵害受容神経の局在とその起源について免疫組織化学染色を用いて検討した。

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

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

B. 研究方法

1. TRPV1 受容体に対する免疫組織化学染色

成体 SD ラット 10 匹を灌流固定後、脳硬膜および三叉神経節を摘出し、三叉神経節は連続切片を作成し、脳硬膜は whole-mount として免疫染色を行った。一次抗体に、抗 TRPV1 受容体抗体、抗 CGRP (calcitonin gene-related peptide) 抗体を使用した。二次抗体には蛍光抗体を用い蛍光顕微鏡で観察した。

2. 硬膜の TRPV1 受容体含有神経に関するトレーサーを用いた検討

硬膜の TRPV1 受容体含有神経の起源を明らかにするために、SD ラット 5 匹に逆行性トレーサーである true blue (TB) を中硬膜動脈付近に乗せ、2 週間後に灌流固定し三叉神経節、後根神経節を摘出し抗 TRPV1 受容体抗体および抗 CGRP 抗体で染色し TB の集積と共存を定量的に解析した。なお感覚神経節は、細胞径 35 μ m 以上を大型、未満を小型細胞と分類した。

3. ラット脳硬膜の侵害刺激による *in vivo* の検討

Sprague-Dawley (SD) ラット (n = 9) を深麻酔下に頭頂部を皮切し頭蓋骨露出後、confluent sinus を中心に硬膜を残して頭蓋骨を摘出し、直径 11mm の burr-hole を作成した。30 分の安静の後、burr-hole 硬膜上に 10mM capsaicin を投与した。投与 1 分、3 分および 5 分後に三叉神経節および脳幹の三叉神経尾側核を摘出した。その後 Western blotting にて phosphorylated ERK (pERK)、ERK および tubulin の発現を検討した。

4. ラット脳硬膜の侵害刺激に対する TRPV1 受容体拮抗薬の効果

Sprague-Dawley (SD) ラット (n = 8) を深麻酔下に頭頂部を皮切し頭蓋骨露出後、confluent sinus を中心に硬膜を残して頭蓋骨を摘出し、直径 11mm の burr-hole を作成した。その後対象を① vehicle 腹腔内投与群、② capsazepine 16mg/kg 腹腔内投与群、③ vehicle を burr hole 硬膜上に投与群、④ capsazepine 4 mg/kg を burr hole 硬膜上に投与群の 4 群に分類した。30 分後各群の burr hole 硬膜上に 10mM capsaicin 100 μ l を投与し、3 分後に三叉神経節を摘出した。Western blotting にて pERK、ERK および tubulin の発現を検討した。

5. 神経系株化細胞 PC12 を用いた *in vitro* による検討

神経系株化細胞 PC12 に、capsaicin 30 μ M を投

与し、投与 1 分、3 分および 15 分後における ERK、p38 および Akt リン酸化を western blot 法により検討した。

C. 研究結果

1. 三叉神経節および硬膜の TRPV1 受容体陽性神経細胞と神経線維

三叉神経節において TRPV1 受容体抗体陽性の神経細胞が大型および小型の神経細胞に認められ一部の細胞は CGRP と共存していた (図 1 a-c)。

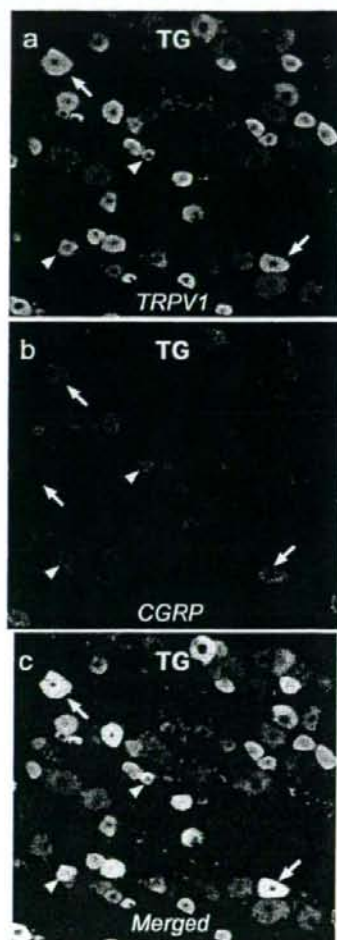


図1：三叉神経節における TRPV1 受容体抗体陽性神経細胞 (a), CGRP 抗体陽性細胞 (b)および(a)と(b)の統合画像(c). 矢印は大型細胞と矢頭は小型細胞. 大型および小型の両方の細胞に観察される.

脳硬膜において TRPV1 受容体抗体陽性の神経線維の存在が認められた (図2).

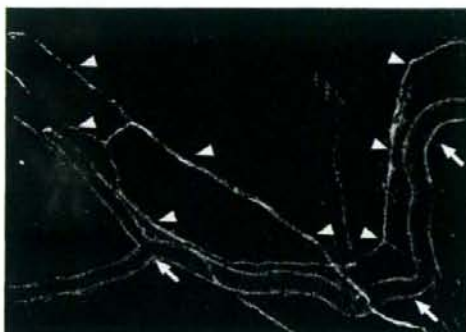


図2：脳硬膜における TRPV1 受容体抗体陽性神経線維. 矢頭が神経線維. 矢印は硬膜動脈.

2. 硬膜の TRPV1 受容体含有神経に関するトレーサーを用いた検討

TB の集積は三叉神経節で 10%, 神経細胞に認められた. TB 集積細胞のうち約 50%が TRPV1 陽性であった. さらにこれら TB および TRPV1 陽性細胞の 60%の細胞が CGRP と共存していた(図3, 4 a-d).

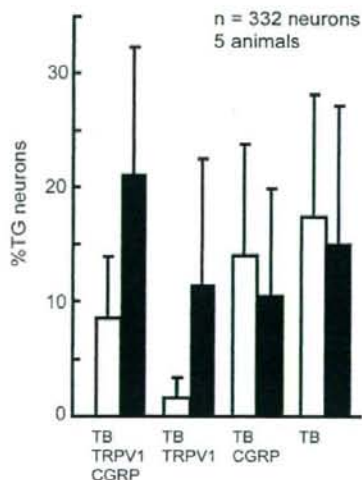


図3：三叉神経節における TB, TRPV1 受容体, CGRP 含有細胞のヒストグラム. Open bar が大型細胞, solid bar が小型細胞をそれぞれ示している.

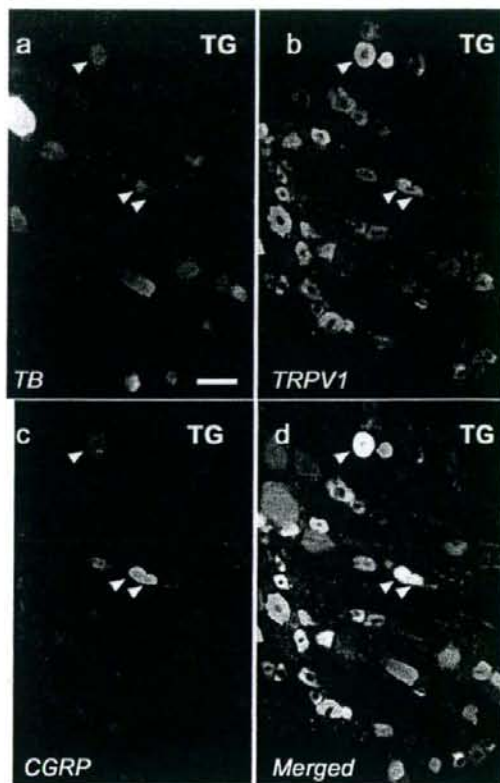


図4：三叉神経節における TB 陽性細胞(a). 矢頭で示した細胞は TRPV1 受容体抗体(b)および CGRP 抗体(c)が陽性となっている. (d)は (a), (b), (c)の統合画像.

3. ラット脳硬膜の侵害刺激による *in vivo* の検討

脳硬膜の capsaicin 刺激 1 分および 3 分後に三叉神経節での ERK リン酸化亢進が認められ、5 分後には刺激前とほぼ同様の状態となった（図 5）。一方、脳幹の三叉神経尾側核では 5 分後に ERK リン酸化亢進が認められた（図 6）。

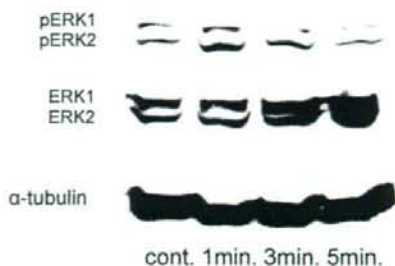


図 5 : 脳硬膜の capsaicin 刺激による三叉神経節の western blot.

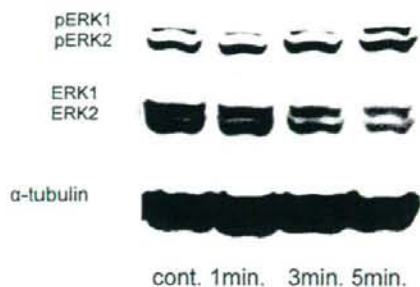


図 6 : 脳硬膜の capsaicin 刺激による三叉神経脊髄路核の western blot.

4. ラット脳硬膜の侵害刺激に対する TRPV1 受容体拮抗薬の効果

TRPV1 受容体拮抗薬である capsazepine を前投与すると capsaicin 刺激 3 分後に生じる三叉神経節 ERK のリン酸化の抑制が認められた（図 7）。

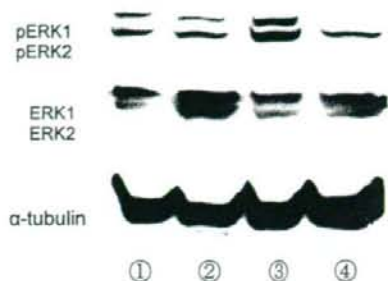


図 7 : ラット三叉神経節における TRPV1 受容体拮抗薬投与後の ERK リン酸化の western blot. ① vehicle 腹腔内投与群, ② capsazepine 16mg/kg 腹腔内投与群, ③ vehicle を burr hole 硬膜上に投与群, ④ capsazepine 4 mg/kg 投与群.

5. 神経系株化細胞 PC12 を用いた *in vitro* による検討

ERK のリン酸化は、刺激 1 分後にピークとなりその後、刺激前のリン酸化レベルまで低下した（図 8 A）。また p38（図 8 B）および Akt のリン酸化（図 8 C）も、同様に 1 分後に最も顕著となった。この時間経過は、capsaicin の脳硬膜への投与後に三叉神経節で認められた ERK リン酸化とほぼ一致していた。

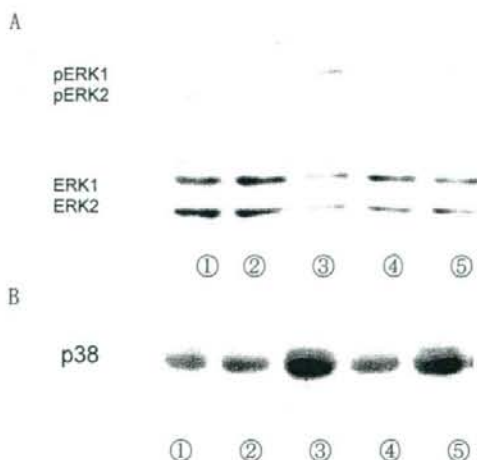




図8：神経系株化細胞 PC12 のカプサイシン刺激による ERK(A), p38 (B) および Akt (C) リン酸化の western blot. ①はコントロール, ②は vehicle 投与, ③はカプサイシン投与 1 分後, ④はカプサイシン投与 3 分後, ⑤はカプサイシン投与 5 分後.

D. 考察

本研究は脳硬膜における 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。

TRPV1 受容体を介した痛覚情報伝達には MAP キナーゼカスケードが関与することが知られている。MAP キナーゼカスケードは細胞内シグナルカスケードのモジュールであり、MAP キナーゼキナーゼキナーゼ(MAPKKK), MAP キナーゼキナーゼ(MAPKK), MAP キナーゼ(MAPK)の順にリン酸化されて活性化し、上流から下流へとシグナルを伝達する。MAP キナーゼの代表的なサブファミリーとして ERK1/2 (extracellular signal regulated kinase), JNK, p38 および ERK5/BMK1 の 4 つが知られている。ERK1 (44Kd) と ERK2 (42Kd) はアミノ酸レベルで 80% 以上の相同性をもつセリン/スレオニンキナーゼ

であり、ERK1 と ERK2 を総称して ERK と呼ばれることが多い。ERK は EGF(epidermal growth factor) や FGF(fibroblast growth factor) などによる増殖刺激や TPA などの発癌プロモーターなどによってリン酸化され細胞の増殖制御に関与することがよく知られており、その他に細胞の分化や運動、アポトーシスなどにも関与することも知られている。さらに TRPV1 受容体刺激による痛覚情報伝達に ERK が関与することが報告されている。Capsaicin で足底部などを刺激すると脊髄後角や後根神経節でまた歯根部を刺激すると三叉神経脊髄路核での ERK リン酸化が観察されている。

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

さらに我々は、MAP キナーゼのもう一つのサブファミリーである p38 のリン酸化についても神経系株化細胞で検討した。p38 と TRPV1 受容体の関係については、p38 が nerve growth factor によりリン酸化された後、核内に移行後 transcriptional な過程を経て TRPV1 受容体の発現を増加させることが知られている。しかし、カプサイシン刺激によるリン酸化の早い時間経過については報告されておらず、興味深い知見と考えられる。

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

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

本研究では痛覚の指標を明らかにしたことが大きな成果といえる。従来より、頭痛の動物モデルを作成した場合、疼痛をどのように評価するかが難問であった。しかし、今回の研究結果から、脳硬膜の capsaicin 刺激により三叉神経節における ERK リン酸化が生じた場合は、痛覚刺激が伝わっ

ていると判断することができる。さらに、神経株化細胞に関しても ERK, p38, Akt のリン酸化が疼痛のパラメーターとなる可能性があり、今後、これらの指標が、頭痛治療薬の評価に有用となる可能性が考えられる。

る TRPV1 陽性神経の起源について。臨床神経学 47: 1174, 2007.

H. 知的所有権の取得

特許取得 なし, 実用新案登録 なし, その他 なし

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu T, Toriumi H, Sato H, Shibata M, Nagata E, Gotoh K, Suzuki N. Distribution and origin of TRPV1 receptor-containing nerve fibers in the dura mater of rat. Brain Res. 2007; 1173: 84-91.

2. 学会発表

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

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

清水利彦. 片頭痛の病態 Up date どこまでわかったか? 脳硬膜における TRPV1 受容体関与の可能性. 日本頭痛学会誌.36 (2): 54, 2008.

清水利彦, 鳥海春樹, 柴田護, 永田栄一郎, 佐藤秀樹, 後藤京子, 鈴木則宏. 脳硬膜と三叉神経節における TRPV1 受容体陽性神経線維と神経細胞との関係について. 35 (2): 62, 2007.

清水利彦, 鳥海春樹, 佐藤秀樹, 後藤京子, 柴田護, 永田栄一郎, 鈴木則宏. ラット脳硬膜にお

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

分担研究者 福山 秀直 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター長

研究要旨

片頭痛の生理学的機序解明のため、また各患者に対する薬剤効果の非侵襲的定量的診断法確立のため、MRIを用いた血管反応性の定量評価法の開発を試みた。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ト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。今後は、対象被験者数を増やして更なる検討を行う。

A. 研究目的

片頭痛には、脳血行動態の変化が伴うと考えられている。そこで本研究では、MRIの新しい手法である磁化率強調画像法（Susceptibility Weighted Imaging, SWI）を中心に用いて、脳血管の反応性を評価する方法を確立することを目的とした。血管反応性の評価のために、血行動態を修飾しうる種々のエージェントを用いて、MRI信号変化の変化量、空間的パターンなどの基礎的特性につき検討した。

B. 研究方法

カフェイン投与実験では、健康被験者を対象とした。被験者には、実験開始12時間前からカフェイン摂取を禁止した。MRI装置内でカフェイン300mgを経口投与し、その直前から1時間後まで15分おきにSWIを撮像した。トリプタン投与実験では、薬剤としてゾーミックを用いた。健康被験者3名（男性、31～38才）及び片頭痛患者1名（女性、26才、発作時）を対象とし、MRI装置内でゾーミック錠を経口投与し、その直前から1時間後まで15分おきにSWIを撮像した。二酸化炭素ガス投与実験では、片頭痛患者5名（男性1名、女性4名、31～38才、間欠期）を対象とし、MRI装置内で5%二酸化炭素ガス（20%酸素、70%窒素バランス）をON/OFFし、それぞれの状態でSWIを撮像した。これらの実験の評価のため、SWI画像で通常使用されるminIP（Minimum Intensity Projection）画像に加え、定量性の高い位相画像、毛細血管の血流量に敏感な強度画像を用いた。

（倫理面への配慮）被験者にはMRI撮像およびカフェイン、トリプタン系薬剤、二酸化炭素ガス摂取の危険性について説明し、同意のうえ実験を行った。

C. 研究結果

カフェイン投与により、SWIの画像は、還元型ヘモグロビンの量の変動によると思われる静脈コントラストの変化を鋭敏にとらえ、目視でも変化が識別可能であった（図1）。トリプタン投与実験では、健康被験者のSWI位相画像において、トリプタン投与後、静脈における微小な位相変化をとらえる事が出

来たが、片頭痛患者ではさらに明確な変化が観測された（図2）。二酸化炭素ガス投与実験では（図3）、撮像した片頭痛患者のうち2名で、二酸化炭素ガス投与に伴う信号変化に、顕著な部位差が認められた。さらに、3名の患者において、日常の片頭痛発作時における頭痛自覚部位と信号変化部位に相関があることが明らかになった。

D. 考察

カフェイン、トリプタン投与実験では、短時間で静脈のコントラストが変化した。これは、SWIを用いて脳血流と酸素代謝の変動を定量的にモニターできる可能性を支持するものであった。また、二酸化炭素投与により、発作間欠期にMRI信号の顕著な部位差が観察されたことは、脳内のこれらの部位間で器質的な相違が存在することを意味しており、血管反応性の定量化の際に注意する必要がある。さらに、片頭痛発作時の頭痛自覚部位と信号変化部位が相関していたケースもあり、片頭痛発作の機序解明につながる可能性も示唆されるものであった。

E. 結論

これまでの実験結果により、SWIを用いて脳の血行動態変化が測定可能であることを確認し、さらに片頭痛患者の脳部位間での血行動態の変化に相違があることが示唆された。今後の課題として、定量法の確立に加え、被験者数を増やして各実験の再現性の検討を行い、血管反応性の定量化の精度向上に取り組む予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



図1 カフェイン投与実験結果。左から服用前、服用後30分、服用後60分

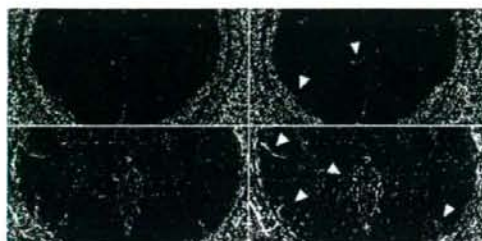


図2 トリプタン系薬剤投与実験結果。健常被験者（上）、片頭痛患者（下）における服用前と服用後30分（左）、服用後60分（右）それぞれとの位相の変化。矢印の示す高輝度のところほど、大きな脳血流減少があったと考えられる。

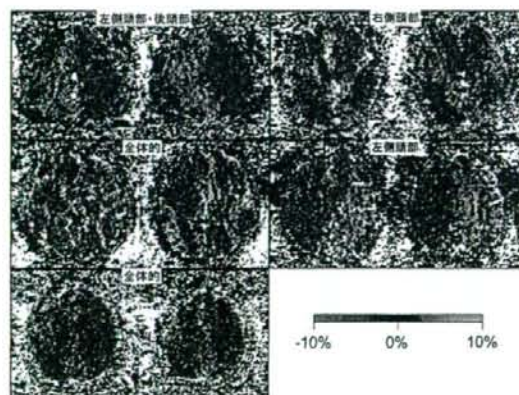


図3 発作間欠期の片頭痛患者における二酸化炭素ガス投与によるMRI信号変化。左側に示す3患者は、頭痛知覚部位と信号変化部位が合致したが、右側2患者には両部位間の相関は見られなかった。

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班
QOLにもとづく片頭痛重症度の定量的評価法の開発に関する研究

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

研究要旨

片頭痛診療においては、トリプタン系製剤が登場して以来、明らかにその有益性が日常臨床において実感されるにもかかわらず、頭痛評価の困難さゆえ、その有効性が客観的に評価されていないのが現状である。片頭痛の詳細な発症メカニズムがさらに明らかにされつつあり今後も新しい片頭痛治療薬の出現が期待されているが、客観的で科学的エビデンスに基づいた頭痛診療と、患者の生活の質（QOL）を向上させる治療法を開発するためには、今こそ定量的な臨床指標が求められている。

我々は、経済の分野で商品属性の重要度を決定する際、欧米でよく用いられ応用実績の示されたコンジョイント分析法（conjoint analysis）を応用することにより、片頭痛患者のQOLに基づく重症度に関する客観的かつ定量的な指標の開発を試みた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

本研究は下記の手順に従い、2年間の期間をかけて評価スケールの開発を試みる。

- 1) 頭痛診療を行っている全国の代表的医療機関の代表者に対して全体会議にて研究の趣旨の説明を行う。
- 2) 過去の文献および International Headache Society によるガイドラインをもとに、QOLの増悪に関与すると考えられる項目（日常生活への影響、社会活動への影響、余暇活動への影響、頭痛の頻度、頭痛の持続時間など）を選択する。
- 3) 代表者の所属する医療機関において、片

頭痛診療を専門としている医師を対象としたアンケート調査により、選択された項目から、重要度の高いものを抽出する。

- 4) 評価項目の選定と各評価項目のカテゴリ配分の検討、仮評価表の作成：選択された要因を集計し各代表者の集まる全体会議にて検討し、片頭痛患者のQOLに影響を与える因子となる主要項目（評価項目）を選定する。さらに選定された評価項目をカテゴリー化して仮評価表を作成する。
- 5) 作成された仮評価表を各医療機関の実際の患者（各施設10症例）の評価に試用して評価項目の正当性とカテゴリー分割の正当性を全体会議にて検討する。
- 6) 適正な評価項目の選択とカテゴリー分割が得られるまで上記5)を繰り返す。
- 7) 重み付けのされていない評価表（片頭痛重症度評価表 第1版）の完成。
- 8) 得られた第1版を実際の症例に使用し