て（各施設 10 例）、評価者間の信頼度（inter-rater reliability）と同一評価者による信頼度（intra-rater reliability）を検討する。信頼度の検討には統計処理用に用意されたコンピュータを１台使用する。

9） 全施設の信頼性と再現性の集計結果から信頼度の低い項目のある場合は再び上記５）６）に戻り評価表の改訂を行う（改訂Ｘ版）。

１０）コンジョイント分析による各評価項目の重み付け（医師、患者へのアンケート調査）：具体的には Orthoplan のプログラムにより各評価項目の異なったカテゴリーの代表的組み合わせを持つ複数の仮想患者を作成。次に評価項目を様々に組み合わせた仮想患者を複数作成し、それぞれをカードに記載して各施設で実際に片頭痛患者の診療にあたる医師、片頭痛患者に提示し仮想患者のＱＯＬ障害度を障害の高い順にランク付けする。この結果からコンジョイント分析により各評価項目の相対的重要度と各評価項目のカテゴリーごとの重み(weight)を算出する。

１１）重み付けのある評価表（最終版）の作成：上記の手順によって得られた重み付けされた片頭痛重症度評価スケール（最終版）を各施設において実際の患者に使用してスケールの妥当性と有用性の検証を行う。従来の重症度評価も同時におこなってその妥当性に関して両者間での比較検討も行う。

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

C. 研究結果

1）上記の手段に従い，片頭痛患者のQOLの増悪を評価するために必要と考えられ抽出さ

れた項目の中から全国の協力医療機関の研究者にアンケートを行い，重要と思われる項目を選択した.

片頭痛患者のQOLに影響を及ぼす6項目

① 頭痛発作のために仕事や通学が妨げられる.

② 頭痛発作のために家事や日常生活（睡眠，食事，着衣，入浴，排泄など）が妨げられる.

③ 頭痛発作のために趣味やレクリエーションが妨げられる.

④ 頭痛持ちであることで日常生活のスケジュールが立てられない.

⑤ 頭痛に関する身体症状のためにいらいらしたり，うんざりする.

⑥ 頭痛に関する身体症状のために，頭痛が起きるのではないかを不安になる.

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

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

3）2）の結果より上記評価項目の相対的重要度を算出した.

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

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

4）コンジョイントアナライシスをもちいて仮評価法の重み付けを行い，QOL に基づく片頭痛重症度スケールの第１版を作成した.

<u>QOL にもとづく片頭痛定量的重症度スケール</u>

1. 頭痛発作のために仕事や通学が妨げれ

る．

A. あり (1.5)　　B. なし (-1.5)

2. 頭痛発作のために家事や日常生活（睡眠，食事，着衣，入浴，排泄など）が妨げられる．

A. あり (0.8)　　B. なし (-0.8)

3. 頭痛発作のために趣味やレクリエーションが妨げられる．

A. あり (0.5)　　B. なし (-0.5)

4. 頭痛持ちであることで日常生活のスケジュールが立てられない．

A. あり (0.5)　　B. なし (-0.5)

5. 頭痛に関する身体症状のためにいらいらしたり，うんざりする．

A. あり (0.2)　　B. なし (-0.2)

6. 頭痛が起きるのではないかを不安になる．

A. あり (0.2)　　B. なし (-0.2)

（最悪　8.3 ～ 最良　0.7）
+4.5=total

D. 考察

片頭痛患者の重症度を評価するため，これまでにも様々な評価スケールが考案されてきた．これらはそれぞれに信頼性と妥当性を重視して作成されてきた．しかし，定量性という点ではいずれも不十分と考えられそのため，客観性．定量性に優れ，実用的なスケールは未だ開発されていない．スケールの定量化のためには，評価尺度それぞれに重み付けを持たせる必要があり，各評価項目の選択は非常に重要と考えられた．

初年度に我々は，スケールの作成に必要と考えられる片頭痛患者の QOL の支障を来しうる評価項目の選択を行い，それらをさらに，①社会活動に関する項目，②基本的日常生活に関する項目，③頭痛の周辺症状に関する項目の三つのカテゴリーに分類した．次年度に片頭痛医療を専門としている医師を対象としたアンケート調査を行い，選択された評価項目から重要と思われる項目の抽出を行った．さらに頭痛治療医と片頭痛患者に仮想患者の重症度に従ってランク付けを行ってもらい，これに基づき相対的重要度を算出した．最終的に患者の結果を基にして各評価項目に重み付けを行い，片頭痛重症度スケールを作成した．

今回作成したスケールは，片頭痛患者の重症度を簡便かつ定量的に評価することが可能と考えられた．しかし，評価項目の選択に際して，披検者が少数であったこともあり，各項目の相関性の有無や信頼度に関しては，確証が得られるまでの検討ができていない．より特異性の高い評価項目を抽出するために再度のアンケート調査や項目の見直しが必要と考えられた．

今後，評価項目の見直しを行いより，信頼度・特異性の高い評価スケールを作成することにより，片頭痛患者の QOL を評価し治療前後での比較などが可能となると考えられる．

E. 結論

コンジョイント分析を用いて，片頭痛患者の QOL を定量的に評価するための重症度スケールを作成した．今後，より信頼度の高い評価スケール最終版の作成を目指している．

G. 研究発表

1. 論文発表

工藤雅子，賀来宏維，杉山徹，寺山靖夫：当院神経内科における片頭痛の実態調査－ 岩手医大片頭痛共同調査，第35回日本頭痛学会

総会

賀来宏維，工藤雅子，寺山靖夫，杉山徹：当院産婦人科における片頭痛の実態調査－ 岩手医大片頭痛共同調査，第 35 回日本頭痛学会総会

工藤雅子，寺山靖夫：QOL にもとづく片頭痛の定量的重症度評価スケール，第 36 回日本頭痛学会総会

2. 論文発表

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

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

「片頭痛に対する画期的治療法の開発に関する研究」班

オレキシンの片頭痛の病態に対する関与と治療への応用

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

研究要旨
片頭痛の治療にOrexin様作動物質が応用できる可能性が高く、その一つの候補であるdes acyl ghrelinに着目し、頭痛の病態に関与するとされる皮質拡延性抑制(CSD)に影響を与えるかについて検討した。des acyl ghrelinをratの静脈内へ投与するとCSDの発生頻度を有意に抑制させ、片頭痛の予防的治療として有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的
片頭痛の病態生理に睡眠覚醒の障害が関与するとされる。我々は摂食睡眠覚醒の調節に関与し、視床下部に限局する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[1)2)]、視床下部のorexin-A含有神経の機能の低下が頭痛に関与する可能性を示した。Orexin様作動物質が治療に応用できる可能性が高くその一つの候補であるdes acyl ghrelinに着目し、頭痛の病態に関与するとされる皮質拡延性抑制(CSD)に影響を与えるかについて検討した。

B. 研究方法　動物実験倫理委員会の承認の下、Sprague-Dawley ratを用いdes acyl ghrelinを静脈内と脳室内へ投与しCSDの作用を検討した。

C. 研究結果　Des acyl ghrelinを静脈内の投与した結果、CSDにおける脳血流と皮質電位の変化率は有意差を認めなかったが、発生頻度を有意に抑制させた[3)4)]。

D. 考察　片頭痛の病態生理に関与するとされるCSDに対しdes acyl ghrelinを投与する事でCSDの出現が有意に抑制される事を明らかにした。今後、片頭痛予防的治療の一つとしてdes acyl ghrelinが有効である可能性が高く、今後さらに知見、作用機序を明らかにする予定である。

E. 結論　片頭痛治療にOrexin様作動物質の応用ができる可能性が高く、des acyl ghrelinがその一つの候補である可能性が示唆された。

F. 学会発表　1) J Yonekura, J Hamada, F Sakai : Plasma levels of orexin-A in migralne and cluster headache. The13th Congress of the International HeadacheSociety.
3) 米倉純子，濱田潤一，　北村英二，　小泉健三，増田励，福田倫也，坂井文彦Des-Acyl Ghrelin のラット cortical spreading depression (CSD)に対する影響 第20回脳循環代謝学会総会
論文発表 2) J Yonekura, J Hamada, F Sakai : Plasma Orexin-A levels in patients with migraine The Kitasato Medical Journal. 38(22):77-80, 2008.

4) J Yonekura, J Hamada, E Kitamura, et al.: The change in cortical spreading depression induced by different concentrations of KCl in rats. The Kitasato Medical Journal. 38(22):81-84, 2008..

研究成果の刊行に関する一覧

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版社	出版	年	ページ
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	50-65

著者氏名	論文タイトル名	掲載誌	巻号	ページ	年
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　機能的頭痛と器質的頭痛・急性頭痛と慢性頭痛 脳炎・髄膜炎による頭痛	Mebio	25(4)	66-71	2008
竹島多賀夫，佐久間研司，中島健二	知っておきたい概念・アロディニア	medicina	45(2)	210-212	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	慢性頭痛の病態と治療	医薬ジャーナル	44(2)	705-709	2008
竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二	薬物乱用頭痛	小児内科	40(5)	880-882	2008
竹島多賀夫，佐久間研司，中島健二	機能性疾患の治療の進歩	神経治療学	25(4)	437-441	2008
古和久典，竹島多賀夫，中島健二	特集　頭痛診療の進歩と課題　片頭痛と血小板	日本医師会雑誌	136(11)	2180	2008
竹島多賀夫，佐久間研司，中島健二	特集　頭痛診療の進歩と課題　トリプタンの使い方と注意点	日本医師会雑誌	136(11)	2186-	2008

著者氏名	論文タイトル名	書籍名	出版社	出版地	年	ページ
古和久典，竹島多賀夫，中島健二	疾患別診療ガイド　頭痛	内科外来診療実践ガイド—縮刷版—	文光堂	東京	2006	311-320
竹島多賀夫，房安恵美，中島健二	5　頭痛	症候から迫る内科診療—典型例と非典型例によるアプローチ	中外医学社	東京	2007	31-41
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	50-65

著者氏名	論文タイトル名	掲載誌	巻号	ページ	年
竹島多賀夫，今村恵子，中島健二	頭痛の予防治療	Clinical Practice	25(9)	863-867	2006
竹島多賀夫，井尻珠美，中島健二	機能性神経疾患の治療の進歩	神経治療学	23(4)	411-419	2006
竹島多賀夫，房安恵美，中島健二	片頭痛に対するアマンタジンの有用性について	神経内科	64(5)	561-562	2006
福原葉子，竹島多賀夫，石崎公郁子，鱗岡直人，中島健二	睡眠時頭痛 (hypnic headache) の本邦3症例	臨床神経学	46(2)	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(10)	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(1)	2-4	2006
古和久典，竹島多賀夫，中島健二	頭痛の疫学　わが国とアジア各国，欧米との差は？	Medicina	43(11)	1807-1811	2006
竹島多賀夫，房安恵美，中島健二	アロディニア 片頭痛発作中の病態はトリプタン治療とどのように関連するのか？	Medicina	43(11)	1894-1896	2006
竹島多賀夫，今村恵子，中島健二	片頭痛急性期治療の実際　急性期治療にベストはあるのか？	Medicina	43(11)	1831-1833	2006
竹島多賀夫，房安恵美，中島健二	頭痛と歯科疾患　歯科医師に対応できること・できないこと	歯界展望	108(4)	692-695	2006
竹島多賀夫，中島健二	日常生活で遭遇するコモン・ディジーズ Part 3 片頭痛　片頭痛診断のコツ（診断基準を含めて）	Mebio Brain & Mind		70-77	2006
竹島多賀夫，中島健二	Q & A 片頭痛①　なぜ片頭痛患者は外来にいないと皆言うのですか？	Mebio Brain & Mind		179-181	2006

Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K.	Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods.	Pain	128(3)	209-214	2007
竹島多賀夫、今村恵子、中島健二	顔面痛症候群	Clin Neurosci	25(9)	1036-1040	2007
房安恵美，竹島多賀夫，中島健二	頭痛診療の実際，問診，診療ツールの有用性	Clin Neurosci	25(5)	522-525	2007
竹島多賀夫，今村恵子，中島健二	痛覚受容の促進と抑制・疼痛感作とアロディニア	Clin Neurosci	25(5)	532-535	2007
古和久典，安井建一，竹島多賀夫，中島健二	片頭痛の診断・鑑別診断・合併症と予後	Clin Neurosci	25(5)	569-572	2007
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(7)	855-859	2007
竹島多賀夫、今村恵子、安井建一、中島健二	1）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(7)	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(1)	47-50	2007
古和久典、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・	37(suppl)	105-109	2007
竹島多賀夫，今村恵子，中島健二	Ⅶ．頭頸部の症候　急性の頭痛	小児科診療 増刊(症候からみた小児	70(suppl)	352-355	2007
竹島多賀夫，今村恵子，佐久間研司，中島健二	機能性疾患の治療の進歩	神経治療学	24(4)	467-471	2007
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(3)	244-251	2007
古和久典，安井建一，中曽一裕，竹島多賀夫，中島健二	頭痛発症に関与する遺伝子　（2）MTHFR遺伝子	神経内科	66(3)	252-257	2007
竹島多賀夫，今村恵子，中島健二	片頭痛急性期治療の実際—急性期治療にベストはあるのか？	診断と治療	95(4)	559-565	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	20(6)	703-708	2007
竹島多賀夫，中島健二	国際頭痛分類第2版（ICHD-Ⅱ）	綜合臨床	56(4)	649-655	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，中島健二	頭痛の遺伝子研究の現状	日本医師会雑誌	136(1)	126-128	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	34(2)	192-193	2007
古和久典，安井建一，中曽一裕，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
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　機能的頭痛と器質的頭痛・急性頭痛と慢性頭痛 脳炎・髄膜炎による頭痛	Mebio	25(4)	66-71	2008
竹島多賀夫，佐久間研司，中島健二	知っておきたい概念・アロディニア 痛み過敏のひとつのメカニズム	medicina	45(2)	210-212	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	慢性頭痛の病態と治療	医薬ジャーナル	44(2)	705-709	2008
竹島多賀夫, 佐久間研司, 中島健二	薬物乱用頭痛	小児内科	40(5)	880-882	2008
竹島多賀夫，佐久間研司，中島健二	機能性疾患の治療の進歩	神経治療学	25(4)	437-441	2008
古和久典，竹島多賀夫，中島健二	特集　頭痛診療の進歩と課題 片頭痛と血小板	日本医師会雑誌	136(11)	2180	2008
竹島多賀夫，佐久間研司，中島健二	特集　頭痛診療の進歩と課題 トリプタンの使い方と注意点	日本医師会雑誌	136(11)	2186-2189	2008

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
平田幸一，木村裕一	薬物長期乱用に伴う頭痛の対処はどうするか	岡本幸市，棚橋紀夫，水澤英洋	EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2007	pp503-506
平田幸一，斎須章浩，辰元宗人	片頭痛治療薬	高久史麿	治療薬ハンドブック 2008	じほう	東京	2008	pp149 -154

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirata K	Migraine	J Int Soc Life Info Sci	24(1)	102-109	2006
Hirata K	Patients with Medication Overuse	Korean J Headache	7(suppl 1)	43-44	2006
平田幸一	緊張型頭痛の診療 前編	日本医事新報	4274	33-36	2006
平田幸一	緊張型頭痛の診療 後編	日本医事新報	4279	49-52	2006
平田幸一	頭痛診療における問診の重要性と診療コミュニケーションツール 頭痛の確定診断への最短コースは？	medicina	43(11)	1816-1819	2006
平田幸一，岩波久威，門脇太郎	問診の進め方と頭痛ダイアリーの使い方	CLINICAL PRACTICE	25(9)	820-825	2006
穂積昭則，平田幸一，宮本雅之	睡眠と頭痛 - 睡眠と頭痛は関係あるのか？	medicina	43(11)	1907-1909	2006
Hirata K, Tatsumoto M, Takeshima T, Igarashi H, Shibata K, Sakai F	Multi-center randomized control trial of etizolam plus NSAID combination for tension-type headache	Intern Med	46(8)	467-472	2007
Iwanami H, Tatsumoto M, Hoshiyama E, Hirata K	Social and educational status in primary headaches. A study in an academic outpatient neurology clinic in Japan	Jap J Headache	34(2)	185-188	2007
竹島多賀	慢性片頭痛と薬物乱用	日本頭痛学会誌	34	192-193	2007

夫，間中信也，五十嵐久佳，平田幸一，坂井文彦	頭痛の付録診断基準の追加について				
岩波久威，小鷹昌明，平田幸一	長期指圧マッサージにて発症した頭蓋内椎骨動脈解離による両側小脳梗塞	BRAIN and NERVE	59(2)	169-171	2007
平田幸一，門脇太郎，岡安美紀生	緊張型頭痛 update	神経内科	66(3)	230-236	2007
平田幸一，岩波久威	緊張型頭痛の病態・治療の最近のトピックス	診断と治療	95(4)	579-584	2007
平田幸一，渡邊由佳，星山栄成	女性の頭痛と QOL	総合臨床	56(4)	675-678	2007
平田幸一	片頭痛患者が求める理想的な治療薬の選択	Prog Med	27(3)	629-634	2007
平田幸一，高嶋良太郎，相場彩子	適切な片頭痛治療が求められるバックグラウンドとそこに潜むリスク	薬局	58(7)	3-6	2007
平田幸一，星野雄哉，岩波正興，新島悠子	高齢者における頭痛・神経痛診断の現状	Geriat Med	45(7)	809-812	2007
平田幸一，辰元宗人，小川知宏，中村新，星野雄哉	頭痛の薬物療法	臨牀と研究	84(9)	1174-1179	2007
平田幸一，渡邊由佳，辰元宗人	緊張型頭痛の発症機序と臨床像	Clin Neurosci	5	579-581,	2007
辰元宗人，平田幸一	プライマリ・ケアにおける片頭痛の診断・治療 - 薬物治療の考え方と処方のポイント -	Clinic Magazine	6	18-22	2007
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
平田幸一，岩田誠，寺	ナラトリプタン（SMP-948）の第Ⅱ相臨	臨床医薬	24(3)	217-231	2008

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	床試験 - 片頭痛患者を対象とした用量反応性試験 -				
平田幸一	緊張型頭痛の病態と治療	日医雑誌	136(11)	2191-2195	2008
平田幸一，高嶋良太郎，相場彩子，斎須彰浩	緊張型頭痛への対処	Mebio	25(4)	18-23	2008
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
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
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
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
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
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
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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
柴田　護、鈴木則宏	頭痛	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患最新の治療	南江堂	東京	2009	33-36
柴田　護、鈴木則宏	症例に学ぶ　医師が処方を決めるまで　頭痛.		日経DIクイズ　服薬指導・実践篇 10	日経BP	東京	2008	16-19
清水利彦，鈴木則宏.	脳血管の自律支配神経	柳澤信夫，篠原幸人，岩田誠	Annual Review 神経	中外医学社	東京	2007年	263-274

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
清水利彦、鈴木則宏	頭痛　片頭痛を中心に.	実験治療	691	124- 128	2008
清水利彦、鈴木則宏	片頭痛の最新のトピックス－薬物治療の問題点と今後望まれる薬剤.	日薬理誌.	131	210-214	2008
後藤京子、鈴木則宏	片頭痛の病態と治療	日本医師会雑誌	136	2175-2179	2008
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.	1173	84-91	2007
Nagata E, Hamada J, Shimizu T, Shibata M, Suzuki S, Osada T, Takaoka R, Kuwana M, Suzuki N.	Altered levels of serotonin in lymphoblasts derived from migraine patients.	Neurosci Res	57	179-183	2007
清水利彦，鈴木則宏.	頭痛と神経伝達物質	綜合臨牀	56	687-693	2007
鈴木則宏	片頭痛と脳梗塞	診断と治療	95	601-601	2007
清水利彦、鈴木則宏	片頭痛の発症メカニズム説	薬局	58	2175-2178	2007
清水利彦、鈴木則宏	セロトニンと片頭痛	Clin Neurosci	25	546-549	2007
柴田　護、鈴木則宏	片頭痛．女性外来診療マニュアル．D．症状・症候から診断・治療へ－Ⅰ．婦人科編－	産婦人科治療.	94 増刊(2007.4)	734-741	2007
清水利彦、鈴木則宏	群発頭痛の診断・治療	日本医事新報	4334	90-91	2007
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

柴田　護、鈴木則宏	頭痛．基本的分類に基づいた治療薬の使い方．実地医家のための神経疾患の薬物治療へのアプローチ．	Medical Practice.	24	1316-1327	2007
小堺有史、清水利彦、鈴木則宏	頭痛の診断．	医学と薬学	58	194-199	2007
清水利彦、鈴木則宏	女性と片頭痛	産婦人科治療	95	419-425	2007
柴田　護、鈴木則宏	：薬物乱用頭痛．慢性骨髄増殖性疾患：診断と治療の進歩．Ⅲ．薬物副作用による神経・筋障害	日内会誌	96	1634-1640	2007
木村浩晃、清水利彦、鈴木則宏	慢性硬膜下血腫	臨床と研究	84	1193-1195	2007

健康危険情報通報

健 康 危 険 情 報 通 報

平成２１年３月１０日

厚生労働省健康危機管理調整官　殿

健康危険情報について、下記のとおり通報する

1.通報者

（1）研究分担者氏名　吉良潤一

（2）研究課題名　多発性硬化症に伴う慢性頭痛の画像的・免疫学的検討

（3）所属施設名　九州大学大学院医学研究院神経内科学

（4）連絡先　Tel　092-642-5340

Fax 092-642-5352

E-mail neuro@neuro.med.kyush-u.u.ac.jp

2.報告内容

(1)健康危険情報

なし

(2)情報源

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

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

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

(3)情報に関する評価・コメント

なし

(4)その他

なし

研究成果の刊行物・別刷

司会：平井俊策

片頭痛患者からみた片頭痛

岩田　誠

キーワード：片頭痛，片頭痛前兆，閃輝暗点，城壁スペクトル，拡延性抑制
migraine, migraine aura, scintillating scotoma, fortification spectra, spreading depression

1. 片頭痛に関する記述

片頭痛に関する記述として最も古いものは，メソポタミアの粘土板に記載されたものであるという[16]．紀元前1200年頃エジプトで書かれたパピルスには，片頭痛と思われる記載が残されており，また片頭痛の治療法の絵も残されている．それによると，粘土で作ったワニのお守りを頭に載せて，それと一緒に頭を布できつく縛る治療法が描かれている[16]．この「頭痛鉢巻」の効用は，シェイクスピアのオセロ[15]でも記載されており，古くから知られていた治療法の一つであったと考えられる．

古来，片頭痛患者には著名人が多いが，特に作家には古今東西多くの片頭痛患者が居たことが知られている．ルイス・キャロル，レフ・トルストイ，ヴァージニア・ウルフ，芥川龍之介，樋口一葉などは，最も良く知られた片頭痛作家である．ただ，これらの作家の多くは，自らの頭痛について多くを語ってはいない．しかし，樋口一葉については，1891年7月25日から1896年7月19日までの約5年間にわたって記録され，後に出版された日記[7)11)18)]の中に，しばしば頭痛のことが書かれている．この日記のなかには合計21回の頭痛が記録されているが，いずれも発作性の頭痛であり，普段はなんとも無いが急に頭痛に襲われると常に寝込んでしまうことが書かれている．悪心・嘔吐の明らかな記載はないが，頭痛の時には"気分が悪くなる"と書かれており，また"血の道"すなわち月経の前日に頭痛の発作があった事も記載されている．更に，一葉の母にも同様の頭痛があったことが記載されており，若くして亡くなった兄にも同様の発作があったと思われるような記述もある．これらのことから考えると，樋口一葉の頭痛は，間違いなく片頭痛であった，と診断できよう．興味あることに，一葉の頭痛は，日記に書かれた5年間の中で2回，かなり頻繁に起こった時期があった．その一つは，半井桃水との絶交の半年後であり，恋愛スキャンダルとして非難されて精神的に参っていた状態からやっと回復した時期，もう一つは吉原近くの竜泉に駄菓子屋の店を開業した1カ月後で，やっと店の仕事に慣れた時期である．いずれも，強い精神的緊張状態から抜け出て，少しほっとした時期のことであり，こういう時期に片頭痛発作が頻発することは良く知られた事実である．

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

2. 城壁スペクトルに関する誤解と誤診

閃輝暗点は，片頭痛前兆として最も頻繁に見られるものであり，その医学的な記載は紀元前460年のHippocrates[16]の記載にまで遡ることができるという．

1778年，英国の医師John Fothergill[10]は，これを城壁スペクトル（fortification spectrum）と呼んだ．近代における閃輝暗点の科学的記載として最も名高いのは，1868年，英国の天文学者Hubert Airy[1]による，自らの閃輝暗点を色刷りの図に残したPhylosophical Transactionsの論文である．Airyは，この光りのジグザグがVauban型の城塞を上から見た形に似ているとして，

東京女子医科大学神経内科
〒162-8666　東京都新宿区河田町8—1

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

城壁スペクトル，または城壁視の城壁の本当の意味を誤解して，中世の城の城壁と思い込んだために，片頭痛と誤診された歴史上の人物に，12 世紀に生きたルーベルツベルグ尼僧院々長 Hildegard von Bingen（1098～1179）[19]がいる．彼女は，ナーエ川がライン川に合流する Bingen に近い Disibotenberg 修道院の修道女であった時から，幻視預言者であると同時に，作曲家，作家，そして博物学者としても数々の仕事をしたが，その生涯についての詳細は他書[19]に譲る．彼女は，若い頃から様々な幻視体験を有しており，その内容を語って書き取らせ，またその幻視体験そのものを尼僧たちに描かせた．彼女の描かせた幻視の絵の中に，銃眼を備えた中世の城壁が描かれているのを観た Singer[17]は，これを片頭痛の視覚前兆における城壁スペクトルと思い込んでしまい，Hildegard は片頭痛患者であったと誤診してしまった．この Singer の誤診は，その誤りに気付かれぬまま Oliver Sacks[14]の"Migraine, Understanding the Common Disorder"に引用されてしまったため，この誤診は今日世界的に広まってしまい，Hildegard を扱った無数の Web-site のほとんどで，彼女は片頭痛患者であったとされている．

Hikdegard von Bingen の真の病気が何であったかを直接知る術は無いが，彼女の同時代人たち，すなわち修道士 Gotfried von Disibotenberg と修道士 Theoderich von Echternach の二人の執筆になる"聖女ヒルデガルドの生涯（Vitae Sanctae Hildegardis）[4]"の中に，"ヒルデガルドは，子供のときから，意識消失，無動，そして全身の震えを頻繁に繰り返していた"という記述を見出すことが出来る．この記載から直ちに思い出されるのは，てんかん発作であり，片頭痛発作ではない．彼女を片頭痛と診断するに至った根拠は，城壁スペクトル，城壁視という語の意味の誤解に起因していたことは明らかであり，同時代人の執筆中に記載された彼女の病気の症状から判断するなら，Hildegard von Bingen の病は片頭痛ではなく，おそらくてんかん発作であったのではないかと推測される．

3. 閃輝暗点の自己記録

閃輝暗点の自己記録は，様々な患者によってなされているが，それには大きく分けて二つのカテゴリーがある．第一は芸術表現の方法として閃輝暗点を利用したものであり，閃輝暗点の視覚イメージをモチーフにした美術作品は数多く発表されている．文学作品のなかで取り上げられた閃輝暗点として名高いのは，芥川龍之介の"歯車[2][6]"である．そこには明らかな城壁スペクトルを伴う閃輝暗点の様が，見事に記載されている．面白いのは，右目を手で塞ぐと左目の視力には異常が無いが，それでもなを右目の瞼の裏には城壁スペクトルが見えていたと書いてあることである．これは，一見右目の網膜性片頭痛前兆であったかとも取れるが，鼻側の暗点部は狭いため，その存在には気付かなかったということを意味しているものと思われる[6]．それにしても，芥川の観察は実に鋭い．

閃輝暗点の自己記録のもう一つのカテゴリーは，この現象に対する科学的な興味である．先述の Airy[10]による自己観察とその記載はその一つであるが，片頭痛研究に極めて大きな意義を持つ自己記録は，米国の心理学者 Lashley[8]によるものである．彼は城壁スペクトルとそれに引き続き生じる暗点の大きさの広がり方を時間的に測定し，この現象は大脳視覚野のうえでの神経細胞の一過性興奮とそれに引き続き生じる抑制であると考えた．そしてその経時的測定から，その興奮・抑制は，視覚野の上を 2～3 mm/秒の速さで拡がっていくことを明らかにした．その数年後，Leão[9]は囓歯類の脳で実験を行い，これと同じ速度で大脳皮質上に拡大する抑制現象，すなわち拡延性抑制（spreading depression）を見出した．この発見により，片頭痛の視覚前兆においても，大脳一次視覚野における拡延性抑制が生じていると考えられるようになった．

4. SY 氏による自己記録

筆者はかねてから Lashley[8]の自己記録以後，閃輝暗点の科学的な自己記録がなされていないことを残念に思っていたため，閃輝暗点を有する患者にしばしば自己記録の重要性について語ってきたが，そんな患者の一人である SY 氏が，筆者に協力して，詳細な自己記録を残してくれた．この患者は，若い時から視覚前兆を伴う片頭痛発作を有していたが，60 歳台になってからは頭痛を伴わない視覚前兆のみになってしまっていた．この患者が 70 歳の時に，頭痛を伴わない視覚前兆