

図1 SY氏における城壁スペクトルの時間経過  
症状発現から1分ごとの拡がりを示す  
◆ 1回目の記録  
■ 2回目の記録

である閃輝暗点2回分を、克明に記録してくれたのである。方法は簡単であり、閃輝暗点が発現すると、眼前36cmのところにおいた記録用紙の上に、1分毎に閃輝暗点における城壁スペクトルの位置を記録するというものである。筆者はこの記録から、1分毎の城壁スペクトルの拡がりを見角として計算し、これをグラフ上にプロットしてみた(図1)。これら2回の発作における城壁スペクトルの時間経過は、驚くほど平行しており、視角5°までは比較的ゆっくりと、5°を過ぎて20°まではこれよりやや速く広がっていくことが明らかになった。すなわち視角の変化率だけから見るとその拡大速度は均一ではないように見える。しかしHorton & Hoyt<sup>9)</sup>の研究によると、ヒトの一次視覚野における視野の表現は、視角5°未満の中心視野は一次視覚野の面積のほぼ1/3を占めているのに対し、5°から20°までの視野領域がやはり1/3の面積を占め、視角20°以上の視野に対応する周辺視野領域は、視覚野のごく狭い領域を占めるに過ぎない。SY氏における城壁スペクトルの時間経過を、Horton & Hoyt<sup>9)</sup>によるヒト一次視覚野における視野の表現の正確なマッピングに照らし合わせてみると、彼の城壁スペクトルは、一次視覚野の上をほぼ一定の速さ、すなわち2.5~2.7mm/分の速度で広がっていることがわかる。この値は、Lashley<sup>8)</sup>のそれと驚くほど一致しており、SY氏の自己記録の結果によってはじめて、城壁スペクトルの拡大する速さは、被験者を異にしても、また同一の被験者で時を異にしても、常に一定の速さであるということが明らかにされたことになる。

## 5. 自覚症状の記録の重要性

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

## §文献

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

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

## 「JSMM 登山者検診ネットワーク」試験運用の 一年六ヶ月を検証する

財) 神奈川県予防医学協会

「JSMM 登山者検診ネットワーク」  
パイロットスタディー実行委員会

堀井昌子

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

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

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

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

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

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

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



HAPE and another disease.

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

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

## I. はじめに

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

## II. 対象と方法

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

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

## III. 結果

### 1. 受診者の背景

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

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

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

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

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

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

## 2. 検診結果

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

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

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

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

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

## 3. 判定

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

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

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

## 4. 登山・トレッキングの経過 (表 6, 表 7)

1) 出発しなかったケース



表1 健康状態の判定結果

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

表2 登山・トレッキング参加に対する危険度の判定結果

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

表3 健康状態と危険度を組み合わせた判定

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

表6 要注意、経過により中止が望ましいと診断された受診者

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

表7 検診の結果問題なしと判定されたが、高所で健康上の問題があった受診者

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

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

意思で断念した例(65歳女)である。

2) 予定通りに出発し、健康上のトラブルなく登山・トレッキングを終えたケース

ほとんどがこのケースにあたり、330例であった。しかし、その中には慢性腎不全(71歳男、F-H判定)、コントロール不良の高血圧症(59歳男、F-I判定)、高所肺水腫の既往があるケース(64歳男、F-I判定)、合併症のあるコントロー

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

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

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

### 4) 登山・トレッキング中に死亡したケース

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

## IV. 考察

### 1. 受診者の背景

受診者の平均年齢は女60.5歳に対して男の方が62.5歳とやや高いが、これは男が60, 70, 50歳代の順に、女は60, 50, 70歳代の順に多いことによる。わが国は平均寿命とともに健康寿命<sup>34)</sup>も世界最長であるとWHOの調査で明らかとなったが、平均寿命と健康寿命の差であ

る「不健康期間」は日本人男性では5.7年で、同女性の7.1年より短い。50歳以上の受診者が男女とも91.3%と同率であることは、70歳代の男が「健康に」過ごしていることを示している。生活習慣のうち男の喫煙習慣が同年代日本人男性の平均<sup>35)</sup>に比して3分の1以下であることは特筆に値する。

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

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

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

高所障害の既往では、男184名中高所障害ありと答えた人は30名、うち2名が高所で肺水腫を体験している。1例は64歳男、高度4000mで、もう1例は73歳男、高度5360mでの既往歴であった。そして、1例は予定の行程を終えて無事帰国しているが、もう1例は4900mに至る間に肺水腫を発症し、高度を下げて治療している間に死に至っている。ある高度に至ると反復して肺水腫をおこす人がおり、遺伝的側面<sup>36)</sup>があるとされている。既往に意識消失・意識混濁のあった2例はいずれも女(75歳, 63歳)で、高所脳浮腫に移行しつつあった可能性を否定できないが、今回は問題なく登山・トレッキングを終了している。



## 2. 検診結果

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

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

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

## 3. 判定

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

## 4. 「検診」から「医療」へ(表5)

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

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

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



表5 医療を要すると診断され参加中止を勧告された受診者

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

院となり、したがって診断書が発行されていない事例は以下の6名である。

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

#### 5. 検診の意義と問題点

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

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

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

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

#### V. 結語

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

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

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

## 文 献

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



## 総説

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

東京女子医科大学総合研究所 (指導: 岩田 誠教授)

ハシモト  
橋本しをり

(受理 平成20年1月23日)

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

Shiori HASHIMOTO

Medical Research Institute, Tokyo Women's Medical University

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

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

## はじめに

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

## 1. 虚血プレコンディショニング

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

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

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

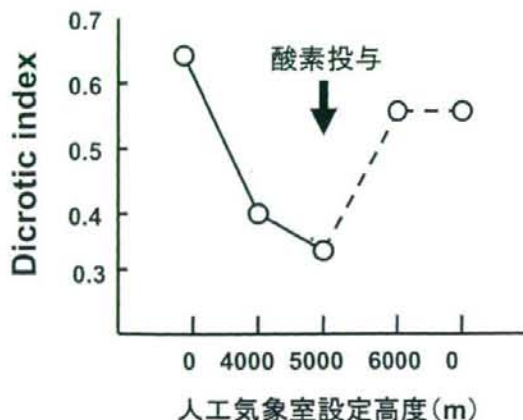


図1 低酸素による末梢血管拡張 (文献6より引用)  
被験者は33歳女性。横軸には低圧低酸素室による高度を、縦軸には血管拡張係数である dicrotic index を示した。矢印は低圧低酸素室内で、酸素吸入を行ったことを示す。

## 2. 低酸素環境下における生体機能の変化

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

## 3. 虚血プレコンディショニングの脳梗塞治療への展開

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



図2 低酸素トレーニングによる虚血抵抗性の獲得(文献1の図を参考に作成)

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

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

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

脳梗塞の再発予防に低酸素負荷を行うことは一見



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

#### 4. 脳梗塞予防における虚血プレコンディショニングを示唆する知見

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

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

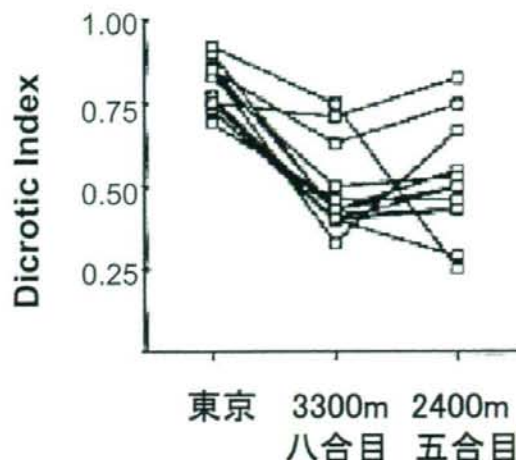


図3 富士登山時の末梢血管拡張(加速度脈波・脈波研究誌 20:63-74, 1996より引用)

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

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

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

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

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

#### 文 献

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



## 機能性神経疾患の治療の進歩\*

竹島多賀夫\*\* 井尻 珠美\*\* 中島 健二\*\*

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

### はじめに

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

### I. 片頭痛

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

#### 1. Triptan

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

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

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

Triptanが奏効しない場合の対策として、用量

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

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

を増やす。早期に服薬する。他の triptan に変更してみるといったことが検討されている。また、triptan だけでは十分でない場合には、鎮痛薬や NSAIDs の併用などの工夫が報告されている。

Triptan の臨床試験の多くは頭痛が中等度以上になってから服薬するデザインで実施されてきたが、実地臨床では頭痛が中等度以上になるまで待たずに、軽度のうちに服用するほうがメリットが大きいことが指摘されてきている。Winner<sup>5)</sup> は、sumatriptan を用いた 6 つの中規模の RCT から 2,297 例のデータを取集し ITT (intent-to-treat) 解析でメタ分析を行った。頭痛が軽度の発作早期に sumatriptan (100mg 錠、50mg 錠、またはプラセボ) を内服した場合の 2 時間後の頭痛消失率は 100mg-58%、50mg-49%、プラセボ-24% であり、sumatriptan の両用量ともプラセボより有意に優れており、かつ 100mg のほうが 50mg よりも有意に高い有効率であった。副作用の種類や発現頻度は用量と関連しなかった。以上から、sumatriptan を頭痛が軽度の早期に服薬した場合にもプラセボより有意な治療効果が示されたとしている。

Sumatriptan 50mg 内服が無効であった片頭痛患者 (n=221) に almotriptan 12.5mg が試みられた。内服 2 時間後の頭痛改善率は almotriptan 群 (n=99) 47.5%、プラセボ群 (n=99) 23.2% で almotriptan 群の改善率が有意に高かった (p<0.001)<sup>6)</sup>。sumatriptan 50mg 内服が無効な片頭痛患者にも almotriptan 12.5mg 内服は有効である。

Sumatriptan のレスポンスとノンレスポンス。一過性の副作用発現が重度である片頭痛患者において sumatriptan 100mg 内服と 6mg 皮下注射後の血中濃度動態が検討されたが、血中濃度の差は有効性や副作用発現とは関連していなかった<sup>7)</sup>。

Triptan 単剤による治療効果が不十分な場合には triptan と NSAIDs の併用が検討されている。Sumatriptan 50mg と naproxen 500mg の併用効果を 972 例の片頭痛患者を対象とした RCT で検討された。中等度から高度の片頭痛発作をプラセボ、naproxen 500mg、sumatriptan 50mg、sumatriptan 50mg+naproxen 500mg の 4 群で比

較し、2 時間後の頭痛消失率、24 時間後の頭痛消失率をエンドポイントとして評価したところ、sumatriptan 50mg+naproxen 500mg 群が最も有効率が高く、有害事象は他群と同程度であった<sup>8)</sup>。

また、片頭痛発作が重度になって、中枢感作が進むとアロディニアがおり、triptan の効果が得られにくくなることが指摘<sup>9)</sup> されている。アロディニアが発現した後の治療として COX1/COX2 阻害剤の有用性が示唆されている。

Jakubowski<sup>10)</sup> はアロディニアがある片頭痛患者に頭痛発作後 4 時間無処置として、アロディニアが発現した後に、sumatriptan 6mg 皮下注射したが (n=14)、全例アロディニアが持続したので、さらに 2 時間後に ketorolac 15mg をボラスで 2 回、非経口経脈投与した。60 分後には 71% の患者でアロディニアと頭痛が消失した。もう一群は、4 時間後のアロディニアが発現している時に ketorolac を投与すると 60 分後に 64% の患者でアロディニアと頭痛が消失した。ketorolac の非経口投与はアロディニアを伴う片頭痛の治療に有用である。なお、ketorolac 治療に反応しなかった患者では、オピオイドの使用歴があった。

Naratriptan 2.5mg 単剤使用が無効だった片頭痛患者 15 人に naratriptan 2.5mg と prochlorperazine 25mg 座薬を併用した場合、2 時間後・4 時間後で頭痛の程度が有意に改善 (p<0.001) した<sup>11)</sup>。

Rizatriptan の急性期治療有効性を片頭痛患者の項部の硬直など緊張型頭痛様症状の有無で検討すると頭痛消失率は項部症状なしの群で 56.3%、項部症状ありの群で 27.8% であり、項部症状がない群のほうが効果が高かった<sup>12)</sup>。片頭痛における項部、頸部の症状はアロディニアとの関連も示唆されており注目される。

片頭痛の急性期治療の臨床試験は通常、1 回の発作の治療における効果や有用性により評価されているが、片頭痛が、頭痛発作を繰り返す慢性疾患であるとの観点<sup>13)</sup> からは、急性期治療薬の評価も、単回の治療効果ではなく、一定期間の急性期発作を繰り返し治療した上で急性期薬剤の評価をすべきで、日常生活の支障度や、健康関連 QOL の改善も考慮すべきであるとの指摘<sup>14)</sup> がな



されるようになってきた。

Zolmitriptan 5mgの点鼻薬3回の片頭痛発作に使用して有用性や患者の満足度を調査したところ、851人中75.7%の患者が満足な効果が得られたと答え、59.8%が今後も使用を希望、57.8%が今までの治療よりも好ましいとの回答した (REALIZE study)<sup>15)</sup>。単回の治療効果ではなく、実際のtriptanの使用状況での効果の検討の試みとして評価される。

259人の片頭痛に罹患している会社員(7%が以前triptan使用歴あり)にrizatriptan 10mgを発作時に内服させると、ML-96、SF-36によるQOL評価が改善し、医療機関の利用は有意に減少し、仕事を休む期間も有意に減少した。2/3の患者がrizatriptan内服がとてもよいと答え、89%がこれまでに使用していた頓挫薬よりも良かったと回答した。発作時rizatriptan 10mg内服は片頭痛に罹患している会社員のQOLを改善させる<sup>16)</sup>。

## 2. 他の急性期治療薬

コントロールされない高血圧を有する患者などtriptanが使用できない片頭痛患者も多数存在するため、triptan以外の治療法も重要である。

選択的COX-2阻害valdecoxib 20mg、40mgを片頭痛発作時の急性期治療薬として有効性を検討。比較対照として、プラセボとsumatriptan 50mgを用いた。570例の解析でvaldecoxib 40mgとsumatriptan 50mgが有意にすぐれていた。Valdecoxib 40mgは単独で有効かつ安全な片頭痛治療薬である<sup>17)</sup>。

Reiterら<sup>18)</sup>は若年片頭痛患者31例(15±2歳)の頭痛発作時にバルプロ酸の静注(28例-1,000mg、3例、500~800mg)を行ったところ、副作用は皆無で、57%で頭痛が改善した。バルプロ酸静注療法は若年片頭痛発作治療に有効かもしれない。

Acetylsalicylic acid 250mg + paracetamol (acetaminophen) 200mg + caffeine 50mgはOTC頭痛薬として汎用される組み合わせであるが、それぞれの単剤や2剤の組み合わせよりも片頭痛治療に有効であることが、RCTでも示された<sup>19)</sup>。

Dihydroergotamineはtriptanにとってかわられつつあり、相反するデータも少なくなかった

が、その有効性に関するsystematic reviewが報告<sup>20)</sup>されている。非経口dihydroergotamineで片頭痛の急性期治療を行った11件の臨床試験を解析した。制吐薬を併用した試験と単剤投与の試験が含まれている。

Dihydroergotamine + 制吐薬の組み合わせは、ketorolac、meperidine、valproateとほぼ同等の効果を有する。dihydroergotamine単独では、通常第1選択とされているsumatriptanやphenotiazineほどの効果は得られない。結論として、救急室におけるある種の片頭痛患者の急性期治療において、dihydroergotamineと制吐薬の組み合わせは有用な選択肢となりうる。

急性期片頭痛患者305人にtramadol 75mg/acetaminophen 650mgまたはプラセボとの無作為比較試験の結果、痛みの程度、光・音過敏を有意に改善させたが悪心は不変であった。片頭痛中-重度発作の付加的治療として有効と考えられる<sup>21)</sup>。

頭痛発作時に弱オピオイドであるtramadol 100mg筋注とdiclofenac 75mg筋注を40人の片頭痛患者で比較。2時間後頭痛改善率はどちらも80%あり、48時間後の改善度、追加薬剤、随伴症状、頭痛再発率、副作用なども差はなく、同等の効果が得られると考えられる<sup>22)</sup>。

片頭痛患者23人に発作が軽いうちにgelstat migraine [feverfew (ナツシロギク) + 生姜合剤舌下錠]を内服。2時間後の改善率を検討。48%で頭痛消失、34%は軽い頭痛のみであった。また29%で24時間以内に再発がみられた。片頭痛発作軽症のうちに使用する治療薬として有効と考えられる<sup>23)</sup>。

Calcitonin gene-related peptide (CGRP)は片頭痛における三叉神経血管系の炎症性物質のひとつであり、片頭痛の中心的な病態に関与している。CGRP受容体阻害薬は片頭痛急性期における血管を収縮させない片頭痛治療薬として有望と考えられている<sup>24)</sup>。

## 3. 予防療法

Winnerら<sup>25)</sup>は小児片頭痛患者162人に予防薬としてtopiramate (n=112)またはプラセボ (n=50)を15mg/日の用量で開始し、1日2~3mg/kgまたは耐用量まで増量し12週間観察した。頭

痛日数の有意な減少があり ( $p=0.02$ )。topiramateは小児片頭痛予防薬として有効かもしれない。Borzyら<sup>36)</sup>は小児の慢性連日性頭痛患者21人(6~18歳)にtopiramateを平均30mg/日を投与して、62%の患者で頭痛頻度や程度が改善したと報告した。頭痛の頻度は月22.8回から7.2回に減少し、重症度の指標としての疼痛スコアは8.1から3.7に減少した。Topiramateは、慢性連日性頭痛の治療の低用量で安全で忍容性が高く、非常に効果的である。naratriptanを変容型片頭痛(transformed migraine)に予防的に使用した試み<sup>37)</sup>が報告されている。薬剤乱用の有無にかかわらずSilbersteinの診断基準<sup>38)</sup>による変容型片頭痛を罹患している18~65歳までの30例を被験者として、naratriptan 5mg/日を連日3ヵ月投与した。心電図、眼科的検査、血液検査を含む安全性評価を毎月実施して安全性を確認。1ヵ月の平均頭痛日数は観察期27.1日で、治療後1ヵ月、20.4日、2ヵ月、18.9日、3ヵ月19.0日と有意に減少した。QOLの指標であるHITスコアも治療により有意に改善した。救済薬(頓服)の使用日数は月に17.7日から3ヵ月には9.7日と減少した。3ヵ月の試験期間の間には特に有害事象は認めなかった。

片頭痛患者片頭痛患者170人にMIG-99(ナツシロギクCO<sub>2</sub>抽出物)6.25mg/日またはプラセボを16週間内服。MIG-99はプラセボより有意に頭痛頻度を減少させ、副作用に差はみられず<sup>39)</sup>。

A型ボツリヌス毒素は、ジストニー治療や美容のために使用されるが、顔面の皺とりのために使用した例で片頭痛の予防効果がみられたことから、片頭痛治療における検討がなされている。

Chilsonら<sup>30)</sup>の文献報告のレビューでは、3つのプラセボとの比較試験、2つのレビュー、1つのオープン試験の結果よりボトックスは安全で片頭痛予防の有効な治療法かもしれないと結論づけている。

#### 4. その他

迷走神経刺激(vagus nerve stimulation, VNS)<sup>40)</sup>は薬剤に反応しない難治性でかんや、抑うつに対する効果的な治療として実施されており、また、鎮痛効果もあるとされている。Mauskopら<sup>32)</sup>は、重度の慢性群発頭痛と片頭痛の男性

4例、女性2例にVNS装置を植え込み検討した。慢性片頭痛の男性と女性各1例において、VNSは劇的な寛解をもたらし、患者は就労可能となった。慢性群発頭痛2例でも頭痛の有意な改善があった。5例で忍容性は良好であった。1例のみ、最低の電流でも悪心が発生した。結論として、VNSは難治性の慢性片頭痛や群発頭痛の治療として有望かもしれない。

慢性片頭痛は中枢の感作と局所脳血流の変化に一酸化窒素(NO)と活性酸素が関与していると考えられている。バイオフィードバックは、片頭痛発作を減少させる予防非薬理学的治療と考えられている。Ciancarelliら<sup>41)</sup>はバイオフィードバック効果がリラクゼーション・プロセスと酸化ストレスに対するその影響に関連があるかどうか調査した。20例の患者でバイオフィードバック・セッションの前後でMigraine Disability Assessment Score(MIDAS)と血清NO代謝産物NO(x)を検討した。バイオフィードバック・セッションの前後で、MIDASは改善し、血清NO(x)レベルは有意に上昇していた。バイオフィードバックの効果は、筋弛緩および慢性片頭痛患者のNO生物学的利用度に関連がある。

抗血小板剤clopidogrelをASD・卵円孔閉存のカテーテル手術を施行した71例に内服させたところ、アスピリン単独療法よりもclopidogrelをaspirinに追加したほうが片頭痛発作が有意に減少した<sup>42)</sup>。血小板のセロトニン貯蔵の変化が関与しているかもしれない。

Lindeら<sup>33)</sup>の比較的大規模な鍼治療の効果の検討が報告されている。片頭痛患者302人を3群に分け、鍼治療・sham処置・無治療で無作為比較試験を施行。鍼治療はsham処置と治療効果に有意差はみられなかったが、無治療群よりは有意に頭痛改善を認めた。

またZhaoらの報告は16の片頭痛患者の予防的鍼治療臨床試験をレビューし、11試験で鍼治療とsham処置を比較しており、5試験はsham処置より有意に改善、3試験は鍼治療のほうが好ましい傾向があり、2試験はsham処置と差がなく、1試験は脱落者多く結果が出なかった。概して鍼治療が好まれる傾向があったと報告している<sup>36)</sup>。

Biondiら<sup>37)</sup>のレビューで片頭痛への理学療法



はバイオフィードバック、リラクゼーション、エクササイズなどと組み合わせるなら有効と考えられた。カイロプラクティックは片頭痛よりも緊張型頭痛に有効と考えられた。

#### 4. 月経時片頭痛

片頭痛は女性に多いが月経と密接に関連して前兆のない片頭痛発作をおこす女性患者がある。月経期の片頭痛発作の治療の原則は通常の片頭痛と同じであるが、難治例が多いこと、エストロゲン消退との関連が示唆されること、片頭痛発作の時期が予想できるので短期間の予防的対策が可能なことなどが特徴であり、通常の片頭痛とわけて扱われることが多い。国際頭痛分類 (IHCD-II)<sup>2)</sup>では、付録として、前兆のない片頭痛のサブクラスとして診断基準が提唱されている。純粋月経時片頭痛は月経のある女性にみられる片頭痛発作で、「前兆のない片頭痛」の基準を満たし、発作が月経期のみ認められるものとしている。月経期に片頭痛があるが、月経期以外にも片頭痛発作がおこる場合には月経関連片頭痛とする。

英国の20施設で行われた、月経関連片頭痛の患者115例における二重盲検プラセボ対照RCT<sup>36)</sup>では、経口sumatriptan 100mgの急性期治療効果を、月経時と非月経時の片頭痛発作について比較検討し、sumatriptan 100mgの月経時の片頭痛における有用性が示されている。

月経関連片頭痛の229例において、片頭痛発作時にnaratriptan 2.5mg内服の効果をプラセボと比較した検討では、2時間後および4時間後の頭痛消失、随伴症状消失、24時間後の持続的頭痛消失などのエンドポイントで有意な改善が認められ、また、患者の全般的な満足度もnaratriptanで有意に高かったとの報告がなされている<sup>36)</sup>。

また、naratriptanを短期間、純粋月経時片頭痛の予防に使用した試みが報告されている。多施設オープンパイロット試験で月経期にあわせ6日間、naratriptanを1mgを1日2回経口投与し、3回の月経周期にわたって短期予防を継続した。治療により頭痛回数が $3.5 \pm 1.4$ 回から $1.6 \pm 1.3$ 回に減少、頭痛の程度・随伴症状も減少の傾向であり、naratriptanは月経時片頭痛の有効な短期予防薬になりうる<sup>40)</sup>。

Allaisら<sup>41)</sup>による月経時片頭痛の短期間予防療

法レビューではNSAIDsの使用、特に選択的cox-2阻害薬coxib類とtriptan、特にnaratriptanやfrovatriptanなどの半減期の長いものが挙げられている。月経期のエストロゲン消退が関与するので、月経期にエストロゲンの補充療法が有効であるが、一方、元々エストロゲンレベルが高く、それが変動することが問題との観点からは、抗エストロゲン剤のdanazolやtamoxifenあるいはゴナドトロピン放出ホルモン作動薬などによる試みがある。その他マグネシウムによる治療の試みも評価されている。

#### 5. 思春期、小児期の頭痛

小児の片頭痛は悪心、嘔吐などの消化器症状が目立つケースが多い。周期性嘔吐症や腹痛発作を繰り返す腹部片頭痛も、小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)として、片頭痛のサブタイプのひとつに分類されている。頭痛発作の持続時間が短いケースもあり、数時間のこともある。また、小児ではプラセボ効果が高いため、臨床試験で、明確な有意差が出にくいという面もあり、必ずしも十分なエビデンスが得られていない。片頭痛治療のプラセボ効果はオピオイド拮抗薬で効果が消失するとの知見があり、最近そのメカニズムが注目されている。急性期治療の臨床試験で、ibuprofen, acetoaminophen, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, naratriptanの6種の薬剤で行われたデータから検討すると小児・青年片頭痛患者の急性期偽薬有効率は28~65%であった<sup>42)</sup>。

Damenら<sup>43)</sup>は、極めて良質な臨床試験6件を含む、合計10件の小児における片頭痛臨床試験から合計1,575例の患者のデータをメタ解析した。経口鎮痛剤ではacetoaminophen, ibuprofen, nimesulideを評価し、プラセボとの比較試験でacetoaminophenとibuprofenが明らかに有用で、acetoaminophen, ibuprofen, nimesulidの3剤の違いは明確ではないと結論している。鎮痛薬以外の治療薬は、sumatriptan点鼻薬、経口sumatriptan, rizatriptan, dihydroergotamine, 経静脈prochlorperazine, ketorolac (NSAIDs)を評価した。Sumatriptan点鼻薬はプラセボと比較して有意に頭痛を軽減したが、経口triptanはプラセボと明確な差は見出せなかった。



欧州ではsumatriptan点鼻薬は1回量10mgが承認されている。Curranら<sup>14)</sup>は、20mgと5mgの用量で小児期・思春期の片頭痛患者に点鼻使用した際の効果をプラセボと比較し、20mgでは1、2、24時間後、5mgでは2、24時間後に有意な改善があったと分析している。一過性の有害事象として、味覚障害がプラセボより有意に高頻度であった。一方、フランスの医薬品安全性関連情報誌Prescrire internationalは、sumatriptan点鼻投与の臨床試験と市販後調査をレビューして若年片頭痛患者には有用とはいえないとの報告<sup>15)</sup>をしている。

## II. 緊張型頭痛

緊張型頭痛は頭痛がある日数により、稀発反復性緊張型頭痛 (<12日/年)、頻発反復性緊張型頭痛 (<15日/月)、慢性緊張型頭痛 (≧15日/月) に分類する。稀発反復性緊張型頭痛は日常生活のストレスに対する生理的な反応の範囲内と理解され、通常医療の対象とならない。頻発反復性緊張型頭痛は片頭痛との鑑別が重要である。慢性緊張型頭痛は、連日性の頭痛で難治となることが多く治療が必要な重要な疾患である。

反復性緊張型頭痛には鎮痛薬が有用であるが、OTCも含め処方パターンの検討がなされている。通常の鎮痛薬には反応しない症例や、効果が不十分なために乱用に移行する危険がある場合の薬剤選択が特に重要である。

選択的COX-2阻害薬lumiracoxibを用いたRCTが報告<sup>16)</sup>されている。反復性緊張型頭痛において頭痛発現後1時間以内に1回量のlumiracoxib (200または400mg、各群n=60) またはプラセボ (n=30) を無作為割付けで投与し服薬3時間までの有効性を評価した。完全無痛の発現までの時間は、プラセボ>3時間、lumiracoxib 200mg、47分 (95%CI: 41-52)、lumiracoxib 400mg、41分 (95%CI 36-48) であった。有害事象は全群でまったくなく、lumiracoxibは緊張型頭痛の頭痛時治療に有用である。

Indomethacin (25mg)、prochlorperazine (2mg)、caffeine (75mg) の組み合わせ (Indo-ProCaf) と nimesulid (100mg) の比較を、2回の連続的した緊張型頭痛発作治療で多施設RCT

試験で比較検討した報告<sup>17)</sup> がなされている。頭痛発作時に経口投与し8時間後の頭痛を評価したところ (n=54)、服薬2時間後、4時間後に完全に頭痛が消失した患者数はIndoProCaf群が nimesulid群よりより有意に多かった (2時間、45% vs 10% ; P<0.05、4時間、90% vs 58% ; P<0.05)。頭痛強度の変化などの指標でも、IndoProCafが統計学的に有意に優れていた。全般的な臨床的効果については、いずれも高い有効性を示したため二群間の差は統計学的な有意差には至らなかったが、概してIndoProCafのほうが有用性が高いと結論している。

頭部脊髄の三叉神経尾側核を大後頭神経 (C2) の求心路が通過するという解剖学的特性から、一次性頭痛の患者はしばしば頭部や後頭部の症状が発現する。従ってこの経路の調節が、一次性頭痛の治療上有用であるとの議論がなされている。慢性緊張型頭痛患者において、50mgのprilocaineと4mgのdexamethasoneで両側大後頭神経同時ブロックの効果を検討したところ、15例中1例では2日間の頭痛増悪期の後、頭痛軽減が得られ、11例の患者では頭痛の強度は不変、他の3例は、ブロック注射後、頭痛が悪化した<sup>18)</sup>。結論として、大後頭神経ブロックは慢性緊張型頭痛の治療には無効であることが確認されている。

緊張型頭痛における鍼治療は広く実施されている。Melchartら<sup>19)</sup> は、鍼治療の有用性を科学的に検証するため、反復性または慢性緊張型頭痛の患者270例 (女性74%、平均年齢43±13歳) で、1) 通常の鍼治療群、2) 最小鍼治療 (非鍼点の皮膚表在を穿刺=sham処置)、3) 無治療 (待機リストの患者) で比較した。12週間を治療期間として、頭痛日記で評価した。応答者 (頭痛日数の50%以上の減少) の割合は、鍼治療群46%、最小鍼治療群35%、無治療 (待機患者) 群4% で、鍼治療は、待機患者よりは大きな改善を示したが、最小鍼治療群 (sham群) とは有意差がなかったと報告している。

一方、Ebnesahidiら<sup>20)</sup> は、緊張型頭痛におけるレーザー鍼治療が有効であったと報告している。慢性緊張型頭痛患者50例を、治療群とプラセボ群にランダムに割り当て、両側のLU7 (列缺)、LI4 (合谷)、GB14 (陽白)、GB20 (風池)