

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16989

研究課題名（和文）片頭痛のトリガーの実態調査と解明

研究課題名（英文）Investigation and identification of migraine triggers

研究代表者

滝沢 翼（Takizawa, Tsubasa）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：30778874

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：慶應義塾大学病院頭痛外来に通院中の片頭痛患者200名以上について、約50項目の頭痛のトリガー候補について詳細な調査を実施した。ストレス負荷、睡眠不足、低気圧などをトリガーとして自覚している患者がそれぞれ75%以上と多いことが確認された。また、慶應義塾大学病院の看護系職員を対象とした調査にて、普段から頭痛もちの場合、COVID-19ワクチン接種後に頭痛が生じやすいことが判明した。喫煙が片頭痛のトリガーであるか検証のため、片頭痛動物モデルである皮質拡延性脱分極（CSD）にて検討したところ、喫煙負荷した雌マウスにおいてCSDが惹起されやすいこと（＝片頭痛が生じやすいことが示唆）が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

片頭痛のトリガーについて日本人における詳細な調査が実施できたことは意義が高いと考えられた。ストレスや睡眠などは正可能なトリガーも多く、今後の介入も検討される。COVID-19ワクチン後の頭痛の発症率や特徴については、一般市民の接種のタイミングで研究成果をプレスリリースできたことで、一般市民にも情報を届けることができた。喫煙を負荷した雌マウスにてCSDの感受性の低下がみられたことは、喫煙が片頭痛をトリガーする科学的な裏付けとなった。雄マウスでは同様の変化がみられなかったことから、喫煙が片頭痛に及ぼす影響については性差がある可能性も示唆された。

研究成果の概要（英文）：A detailed survey of >200 patients with headache attending the outpatient headache clinic at Keio University Hospital was conducted using a questionnaire on approximately 50 candidate headache triggers. More than 75% of the patients were confirmed to be aware of stress, lack of sleep, and low barometric pressure as triggers, respectively. In addition, a survey on nursing staff at Keio University Hospital revealed that patients who usually have headaches are more likely to experience headaches after COVID-19 vaccination (Sekiguchi K et al. Cephalalgia 2022). We conducted a study using cortical spreading depolarization (CSD), an animal model of migraine, to verify whether smoking is a trigger of migraine. We found that CSD was more likely to be induced in female mice that were exposed to smoking, suggesting that they were more likely to develop migraine.

研究分野：頭痛

キーワード：頭痛 片頭痛 トリガー 皮質拡延性脱分極 COVID-19ワクチン 喫煙

1. 研究開始当初の背景

片頭痛は若年者に好発する慢性頭痛疾患であり、有病率（約 10%）、生活支障度ともに高い。片頭痛患者の一部ではストレス、生活習慣、天候の変化など何らかの頭痛発作の誘発因子（トリガー）を有している。

片頭痛トリガーにおけるエビデンスは欧米の臨床研究の成果が中心である。わが国においては人種、食事、文化も異なるため、トリガーの頻度も異なる可能性があり、独自の調査を実施することが重要であると考えた。

これまでの片頭痛のトリガーに関する研究については臨床研究が主体であった。しかし、問診や問診票での評価のみではバイアスが生じ得る。そのため、臨床研究に基礎研究も併用することも重要であると考えた。例えば、若手喫煙者では非喫煙者と比較して頭痛の有病率が高いとされる（Aamodt et al. Eur J Neurol 2006）が、頭痛によるストレスが喫煙行動をおこしているのか、喫煙によって片頭痛が惹起しているのかは不明である。トリガーについて片頭痛の動物モデルとして広く認知されている皮質拡延性脱分極（Cortical Spreading Depolarization, CSD）（Harriott AM, Takizawa T, Chung DY, Chen SP. J Headache Pain 2019; 20: 45）も用いて検証を試みることにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、片頭痛のトリガーについて臨床現場で詳細な調査や検討を行い、実態を明らかにすることである。また CSD を用いた基礎研究も実施することでトリガーの科学的な裏付けも試みる。片頭痛のトリガーについて総合的な解明を行い、最終的には患者 QOL の向上を目指す。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

慶應義塾大学病院の頭痛外来に通院中の頭痛患者 200 名以上について、約 50 項目の頭痛のトリガー候補について問診票を用いた詳細な調査（誘発の有無、誘発される場合はその頻度など）を実施した。調査項目については、海外の文献（Pellegrino ABW et al. Cephalalgia 2018）の報告をもとに、ストレス、ホルモン、食事、気象、睡眠、喫煙などを検討することにした。また温泉、台風など日本独自の項目も調査項目に加えた。

その他、臨床の現場で経験した頭痛のトリガーについて検討・考察を行い、学会や論文での報告も行った。

2020～2023 年は、わが国において COVID-19 の波が押し寄せ、大流行となった。COVID-19 ワクチンの開発が進み、2021 年には日本においても普及した。ワクチンについては医療従事者において先行接種が行われたが、2021 年 4～5 月、慶應義塾大学病院の看護系職員について COVID-19 ワクチン後に生じた頭痛について問診票での調査を施行した。普段の頭痛の状態をもとに、健常者、片頭痛を有する者、それ以外の頭痛を有する者の 3 群に分類し、当院で使用した BNT162b2（Comirnaty®; BioNTech and Pfizer）ワクチン接種後に生じる頭痛の頻度や特徴につい

て調査した。

(2) 基礎研究

片頭痛のトリガー候補因子のうち、過去に基礎研究にて検証されていないものについて *in vivo* の CSD 実験を行った。禁煙治療によって片頭痛が改善する症例を複数経験していたことから、喫煙と CSD の関係について、学内の呼吸器内科と共同で検討した。動物種としては C57BL/6 マウス（雄 25 匹，雌 25 匹）を用いた。1 時間の喫煙負荷（喫煙群）あるいは、喫煙負荷時と同様に筒内で 1 時間拘束した（sham 群）後に、イソフルラン麻酔下で大腿動脈にカテーテルを挿入し、血圧や血液ガス所見のモニター下で、CSD の誘発閾値（CSD が誘発される最小 KCl 濃度）および誘発頻度（1M KCl 滴下時）を測定した。得られた DC 電位変動から伝播速度を算出した。

(3) その他

海外の頭痛専門家（Physician scientist）と共同で英文総説の執筆についても精力的に取り組んだ。

4. 研究成果

(1) 頭痛の臨床研究の体制の構築

慶應義塾大学医学部神経内科における頭痛関連の臨床研究の構築を行った。まずは外来に通院中の一次性頭痛患者の実態調査を行った。一般人口では緊張型頭痛が片頭痛よりも多いとされる（22% vs 8%）が、頭痛外来に定期的に受診している一次性頭痛患者の約 8 割が片頭痛であることが判明した（滝沢翼ら・第 47 回日本頭痛学会総会）。片頭痛患者は緊張型頭痛患者と比較して生活支障度も高いため、病院を受診する割合が多くなるのではないかと考えられた。

(2) 片頭痛のトリガーの詳細な検討

問診票を用いた詳細な調査を実施したところ、ストレス負荷、低気圧、睡眠不足などを頭痛のトリガーとして自覚している片頭痛患者が多い（それぞれ 75% 以上）ことが明らかとなった。ストレスや睡眠など是正可能なものも含まれており、今後の介入についても検討の余地があると考えられた。本研究内容の一部については学会にて発表（渡邊成美ら・第 62 回日本神経学会学術大会）を行った。本調査については追加の解析作業、英文論文の執筆作業も進めており、詳細な結果については英文論文等にて発表を予定している。

(3) COVID-19 ワクチンと頭痛の検討

COVID-19 ワクチンも頭痛のトリガーの一つである可能性を考え、慶應義塾大学病院の看護系職員の COVID-19 ワクチン接種後の頭痛の特徴や頻度について調査した。2021 年 4～5 月、医療従事者が先行して接種した後のタイミングで、問診票を用いた調査を実施した。COVID-19 ワクチン接種後の頭痛の発症率・その特徴について健常者および頭痛患者で調査したところ、初回あ

るいは 2 回目のワクチン接種後に健常者では約 4 割、片頭痛あるいはその他の頭痛の既往があると約 7 割で頭痛が誘発されることが明らかとなった。「頭痛もちではコロナワクチン接種後に頭痛が生じやすい」ことを責任/最終著者として国際頭痛学会誌に報告した (Sekiguchi K et al. Cephalalgia 2022)。一般市民の接種のタイミングで研究成果のプレスリリースを行い、複数の新聞やテレビなどのメディアでも情報が発信された。本研究成果は国際頭痛学会誌で 2021 年に最も読まれた論文に選出された。

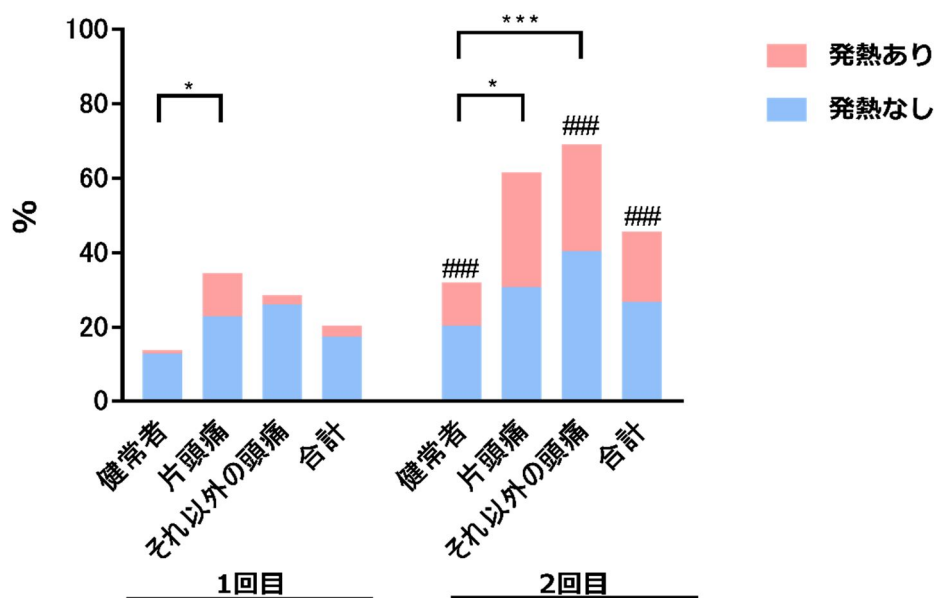


図. ワクチン接種後の頭痛発症率

*は健常者との比較, #は1回目との比較、ともに統計的に有意な項目

(*: adjusted $p < 0.05$, *** : adjusted $p < 0.001$, ### : $p < 0.001$)

(Sekiguchi K et al. Cephalalgia 2022 より引用・改変)

また COVID-19 ワクチン後に群発頭痛が発症した症例も経験し、台湾の頭痛専門家と共に Case Series として報告した (Chen SP, Takizawa T (co-1st) et al. Cephalalgia 2023)。

(4) 頭痛のその他のトリガーについての検討

甲状腺中毒症と頭痛の関連についての症例報告を行った (Takizawa T et al. Internal Medicine 2021)。また、日常診療にて経験した「薬剤の使用過多」、「寒冷刺激」、「喫煙」、「コーヒー」、「キアリ奇形」と頭痛に関連した演題についても第 49 回、第 50 回日本頭痛学会総会にて報告した。

(5) 片頭痛病態モデル (CSD モデル) を用いたトリガーの検討 ~ 喫煙の与える影響について ~ 片頭痛の動物モデル (皮質拡延性脱分極 Cortical Spreading Depolarization; CSD) を用いたトリ

ガーに関する研究も実施した。雄マウスでは喫煙の影響はなかったものの、雌マウスにおいては喫煙負荷でCSDが誘発されやすくなる(=CSDの発生閾値が低下している)ことが明らかとなった。喫煙が片頭痛をトリガーする科学的な裏付けと考えられた。またCSD感受性について性がみられたことから、喫煙が片頭痛に及ぼす影響についても性差がある可能性が示唆された。本研究結果については、学会発表を行っており(滝沢翼ら、第39回日本神経治療学会学術集会、滝沢翼ら、第64回日本脳循環代謝学会学術集会)、英文論文として投稿準備を進めている。

(6) 海外の研究者と共同での英文総説の執筆

臨床研究、基礎研究を実施していく上で、関連する内容について頭痛領域の海外の研究者と共同での英文総説の執筆も行った。CSD (Takizawa T et al. Prog Brain Res 2020)、アジア人における群発頭痛の特徴 (Peng KP, Takizawa T et al. Cephalalgia 2020)、アジア人における片頭痛のトリガー (Iba C et al. Front Neurol 2023) (責任/最終著者) について執筆した。

アジア人の片頭痛のトリガーの総説では、2000年以降にアジアの各国から発表された40編以上の研究結果についてまとめた。アジアにおいても欧米と同様に「ストレス」や「睡眠」に関連するトリガーが多いこと、アジア内でも地域ごとに特徴があり、日本を含む東アジアからは「天候」、西アジアからは「食事」に関連する報告が目立つことが明らかとなった。「食事」については片頭痛のトリガーとして認識されている「チーズ」や「チョコレート」よりも「空腹」や「ラマダン」に関連する報告が多く、食事のリズムが重要である可能性が考えられた。日本の日常診療においては片頭痛のトリガーとして「天候」がよく認識されているが、東アジア地域の特徴的な気候(台風や低気圧)に起因している可能性も考察された。

以上のように、科学研究費助成事業に採択、支援をいただけたことで、片頭痛のトリガーの実態について調査や検証を実施することができた。ご支援をいただけたことに深謝する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Iba Chisato, Ohtani Seiya, Lee Mi Ji, Huh Sunjun, Watanabe Narumi, Nakahara Jin, Peng Kuan-Po, Takizawa Tsubasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Migraine triggers in Asian countries: a narrative review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1169795
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2023.1169795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Chen Shih-Pin, Takizawa Tsubasa, Sekiguchi Koji, Nakahara Jin, Wang Shuu-Jiun	4. 巻 43
2. 論文標題 COVID-19 vaccination elicited de novo and recurrence of cluster headache: A case series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/03331024231173354	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sekiguchi Koji, Watanabe Narumi, Miyazaki Naoki, Ishizuchi Kei, Iba Chisato, Tagashira Yu, Uno Shunsuke, Shibata Mamoru, Hasegawa Naoki, Takemura Ryo, Nakahara Jin, Takizawa Tsubasa	4. 巻 42
2. 論文標題 Incidence of headache after COVID-19 vaccination in patients with history of headache: A cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 266 ~ 272
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/03331024211038654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Peng Kuan-Po, Takizawa Tsubasa, Lee Mi Ji	4. 巻 40
2. 論文標題 Cluster headache in Asian populations: Similarities, disparities, and a narrative review of the mechanisms of the chronic subtype	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cephalalgia	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0333102420923646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takizawa Tsubasa, Ayata Cenk, Chen Shih-Pin	4. 巻 255
2. 論文標題 Therapeutic implications of cortical spreading depression models in migraine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Brain Research	6. 最初と最後の頁 29 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.pbr.2020.05.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takizawa Tsubasa, Kurihara Isao, Suzuki Norihiro, Nakahara Jin, Shibata Mamoru	4. 巻 60
2. 論文標題 Painless Thyroiditis Presenting with Headache	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2693 ~ 2696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6975-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大草翔平、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 甲状腺機能亢進症と可逆性の脳梁膨大部病変を認めた片頭痛の1例
3. 学会等名 第50回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊成美、石井隆資、松下弘道、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 寒冷刺激が原因と考えられる頭痛・歯肉痛を認めた一例
3. 学会等名 第50回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋洵行、三輪点、渡邊成美、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 キアリ奇形1型を併発した片頭痛3症例の検討
3. 学会等名 第50回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊成美、柴田護、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 片頭痛患者における頭痛誘発因子の検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 滝沢翼、畝川美悠紀、渡邊成美、加川志津子、伊庭知里、中山真吾、中鉢正太郎、宮崎直己、竹村亮、石井亮太、柴田護、福永興彦、中原仁
2. 発表標題 タバコと片頭痛の関係についての臨床および基礎的検討
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 滝沢翼、畝川美悠紀、伊庭知里、加川志津子、渡邊成美、中山真吾、桜井香、宮崎直己、石田典之、竹村亮、柴田護、伊澤良兼、中鉢正太郎、福永興彦、中原仁
2. 発表標題 喫煙が皮質拡延性脱分極に及ぼす影響
3. 学会等名 第64回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊成美、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 生活習慣の変化を契機に片頭痛の改善を認めた2症例
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関口耕史、渡邊成美、田頭祐、宮崎直己、石鎚啓、伊庭知里、宇野俊介、竹村亮、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 慢性頭痛患者におけるCOVID-19 mRNAワクチン接種後の頭痛についての検討
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 窪田真人、石鎚啓、渡邊成美、白田頌、中原仁、滝沢翼
2. 発表標題 当院における薬剤の使用過多による頭痛に対する入院治療
3. 学会等名 第49回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 滝沢翼、栗原勲、鈴木則宏、中原仁、柴田護
2. 発表標題 甲状腺中毒症が頭痛増悪因子と考えられた前兆のある片頭痛の1例
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 滝沢翼、中原仁、柴田護
2. 発表標題 慶應義塾大学医学部神経内科頭痛外来に通院中の片頭痛患者の実態調査
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 滝沢翼
2. 発表標題 Spreading depolarization/depressionが神経系に及ぼすインパクト
3. 学会等名 第47回日本頭痛学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関