

【6】

氏 名	岩崎 晶夫
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第685号
学位授与の日付	平成29年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Prevalence of right to left shunts in Japanese patients with migraine : a single-center study (当院における片頭痛患者の卵円孔開存の頻度に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 井上 晃 男 (副査) 教授 石光 俊彦 教授 堀 雄 一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

一般人口における卵円孔開存（patent foramen ovale：PFO）の有病率は15-35%と報告されているが、前兆のある片頭痛患者のPFO合併率は40-70%と高頻度に報告されている。しかし、本邦において片頭痛患者の前兆有無別にPFO合併頻度を調査した研究は見当たらない。

【目 的】

われわれはPFOと片頭痛との関連性を明らかにする目的で、当院頭痛外来に通院中の前兆のある片頭痛および前兆のない片頭痛患者を対象に経頭蓋ドプラ検査を用いた横断調査を施行した。

【対象と方法】

獨協医科大学病院神経内科頭痛外来に通院中で同意の得られた片頭痛患者119例（ 39.8 ± 13.0 歳）を対象とした。その中で経頭蓋ドプラ検査（trans-cranial Doppler：TCD）で中大脳動脈血流波形が同定できなかった6例と背景因子が聴取できなかった1例を除外し、最終的に112例（ 38.6 ± 12.2 歳）を対象に検討した。片頭痛の診断は日本頭痛学会認定頭痛専門医が国際頭痛分類第3版（ β version）に基づき行い、背景因子として片頭痛発症年齢、光過敏、音過敏、臭過敏の有無、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有無、片頭痛の家族歴を確認した。

TCD装置はPioneer TC8080 System、Nicolet Vasclar、USを使用した。High intensity transient signals（HITS）の計測は日本脳神経超音波学会の提唱に準拠し、サンプルボリュームは8～10mm、深度は50～55mmに設定した。右左シャント（right to left shunt：RLs）診断は、右肘静脈より生理

食塩水で点滴を確保し、Valsalva負荷および生理食塩水9 mlと空気1 mlを攪拌させたコントラスト剤の静脈内投与を施行し、Valsalva 負荷解除後3分間の観察でHITSの検出を行った。次いでValsalva 負荷をかけずにコントラスト剤のみの静注を行い3分間観察した。PFOの診断は、Valsalva負荷およびコントラスト剤の注入でHITSが出現したものと定義し、コントラスト剤のみでHITSがみられた例は PFOまたは肺動静瘻の疑いとした。対象患者は前兆のある片頭痛（migraine with aura：MA）群と前兆のない片頭痛（migraine without aura：MWOA）群の2群に分類し、患者背景ならびにPFOの頻度について解析した。また、前兆のある片頭痛群をPFO 陽性群と陰性群に分類し、同様の検討を行った。統計解析に関して、 χ^2 検定およびMann-Whitney U検定を2群間の検定に使用した。p < 0.05を有意差ありと定義した。本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認され、患者にインフォームドコンセントと書面による同意を得て行われた。

【結 果】

1. RLs の検出数

RLs診断前の観察でHITSが出現した例はなかった。

Valsalva負荷およびコントラスト剤でHITSがみられた 例は61例（54.5%）であり、49例をPFO、12例をPFOまたは肺動静脈瘻の疑いとした。

2. MA群とMWOA 群の比較

MA群は62例（年齢37.5歳（中央値））、MWOA群は50例（年齢40.5歳（中央値））であり、MA群が有意に若年であった（p=0.013）。生活習慣病の合併に関してはMA群とMWOA群の間に統計学的有意差はなかったが、発症年齢はMA群で有意に若年であり、また光過敏の合併が多かった（p=0.013, p=0.008）。PFOの合併率に関しては、MA群は34例（54.8%）、MWOA群は15例（30.0%）であり、有意にMA群で高い結果となった（p=0.008）。

3. 前兆のある片頭痛群における PFO 有無による差異

PFOの有無によって患者背景に差はみられなかった。

【考 察】

われわれは片頭痛患者を対象にPFOの合併率およびその背景因子について検討を行った。その結果、PFO合併頻度はMA群においてMWOA群と比べて有意に高い結果が得られた（54.8% vs. 30.0%, p=0.008）。今まで本邦では片頭痛患者を対象とした PFO発症率に関する前向き研究の報告はなされていない。Dallaらはわれわれと同様に、TCDを用いて片頭痛患者におけるPFO合併率を検討した。その結果、PFO合併率はMA患者（61.9%）ではMWOA患者（16.2%）に比べ有意に高く、われわれと同様の結果であった。われわれは片頭痛患者におけるPFO合併は、人種によらず日本人においてもMA患者で高いことを初めて明らかにした。MAとPFOとの関連に関しては様々な仮説が考えられている。PFOを介した微小脳塞栓症および脳内代謝変化や、セロトニンやエンドセリンなどの代謝物質がPFOを介して動脈系に流入し片頭痛を誘発する可能性などが報告されている。一方、片頭痛の前兆出現にも諸説あるが、現在では大脳皮質ニューロンの一過性の過剰興奮に引き続いて起こる電気活動抑制状態が、大脳皮質を伝播する大脳皮質拡張性抑制（cortical spreading depression：CSD）

により出現すると考えられている。さらに近年ではこのCSDが片頭痛発作の主体である三叉神経系の活性化につながる可能性も示されている。このようにCSDは片頭痛の前兆やMAの出現に関与すると考えられるが、マウスを用いた実験ではPFOを介した微小塞栓でCSDが誘発されると報告されている。PFOを介した奇異性脳塞栓症が若年性脳梗塞の原因として多いことはPFOを介した微小塞栓が若年者で起こりえることを示している。また、前兆を伴う片頭痛患者では脳梗塞のリスクが高く、頭部MRIにて深部白質病変が多いことも示されている。これらの報告から、PFOを介した一過性の無症候性脳塞栓症によりCSDが生じ、さらにCSDから三叉神経の活性化やPFOそのものによる代謝物質の動脈系への流入がMAの発作を誘発する機序が推察される。

【結 論】

本研究により、片頭痛患者の半数程度はPFOを合併していること、MA患者ではMWOA患者よりもPFO合併率が高い可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

一般人口における卵円孔開存 (patent foramen ovale : PFO) の有病率は15-35%と報告されているが、前兆のある片頭痛患者のPFO合併率は40-70%と高頻度に報告されている。本検討は、PFOと片頭痛との関連性を明らかにする目的で、当院頭痛外来に通院中の前兆のある片頭痛および前兆のない片頭痛患者を対象に、経頭蓋ドプラ検査を用いた横断調査を施行している。申請論文では獨協医科大学病院神経内科頭痛外来に通院中で同意の得られた片頭痛患者112例 (38.6±12.2歳) を対象に検討した。片頭痛の診断は日本頭痛学会認定頭痛専門医が国際頭痛分類第3版 (β version) に基づき行い、背景因子として片頭痛発症年齢、光過敏、音過敏、臭過敏の有無、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有無、片頭痛の家族歴を確認した。High intensity transient signals (HITS) の計測はTCD装置を用い、右左シャント (right to left shunt : RLs) 診断は、Valsalva負荷および生理食塩水9 mlと空気1 mlを攪拌させたコントラスト剤の静脈内投与を施行し行った。PFOの診断は、Valsalva負荷およびコントラスト剤の注入でHITSが出現したものと定義し、コントラスト剤のみでHITSがみられた例はPFOまたは肺動静脈瘻の疑いとした。対象患者は前兆のある片頭痛 (migraine with aura : MA) 群と前兆のない片頭痛 (migraine without aura : MWOA) 群の2群に分類し、患者背景ならびにPFOの頻度について解析した。結果として、Valsalva負荷およびコントラスト剤でHITSがみられた例は61例 (54.5%) であり、49例をPFO、12例をPFOまたは肺動静脈瘻の疑いとした。生活習慣病の合併に関してはMA群とMWOA群の間に統計学的有意差はなかったが、発症年齢はMA群で有意に若年であり、また光過敏の合併が多かった ($p=0.013$, $p=0.008$)。PFOの合併率に関しては、MA群は34例 (54.8%)、MWOA群は15例 (30.0%) であり、有意にMA群で高い結果となった ($p=0.008$)。申請論文では、片頭痛患者を対象にPFOの合併率およびその背景因子について検討を行っている。その結果、PFO合併頻度はMA群においてMWOA群と比べて有意に高い結果が得られた (54.8% vs. 30.0% $p=0.008$)。本論文で、片頭痛患者におけるPFO合併は、人種によらず日本人においてもMA患者で高い

ことが初めて明らかになった。本検討から、PFOを介した一過性の無症候性脳塞栓症や代謝物質の動脈系への流入がMAの発作を誘発する機序が推察される。本論文により、片頭痛患者の半数程度はPFOを合併していること、MA患者ではMWOA患者よりもPFO合併率が高い可能性が示された。

【研究方法の妥当性】

申請論文では片頭痛患者の右左シャント疾患を適正な方法で測定し、臨床背景因子を詳細に評価し、客観的な解析を行っている。本研究は獨協医科大学倫理委員会で承認され、研究対象者全例に研究概要や検査に関する説明をおこない同意を得ている。以上のことから、本研究方法は妥当なものと判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

欧米からは片頭痛と卵円孔開存症の合併率が高いことが報告されている。申請者らの研究では、人種によらず本邦においても片頭痛と右左シャント疾患の合併が多いことを初めて明らかにした。この結果は、今後の片頭痛病態解明に有用となる可能性があり、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象群の設定の下、正しい検査方法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開している。本研究では、PFOの合併率に関しては、MA群は34例(54.8%)、MWOA群は15例(30.0%)であり、有意にMA群で高い結果となった($p=0.008$)。これに関しては欧米でも同様の結果であり、本検討結果を支持する。以上より申請者らの検討の結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

片頭痛患者と卵円孔開存症の関連性については、欧米にいくつか報告があるが、東洋人の報告はない。申請論文はアジアにおいて最初の詳細な片頭痛と卵円孔開存症の相関を調査した報告である。この知見は臨床的に重要かつ大変有益なもので、当該分野への貢献度も高いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は有病率の高い片頭痛の診療に携わり、臨床神経学や神経生理学の知見を学んだ上で仮説を立て、本研究を適切に計画・遂行し、貴重な知見を得ている。それに基づいて作成した論文は内科学領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Internal Medicine

56 : 1491-1495, 2017