

片頭痛（総説） N Engl J Med, August 10, 2017

Migraine (Clinical Practice)

西伊豆早朝カンファランス H29.8

西伊豆健育会病院 仲田和正

著者

Andrew Charles, M.D. カリフォルニア大学(UCLA)、David Geffen 医科大学神経科  
The UCLA Goldberg Migraine Program

N Engl J Med の 2017 年 8 月 10 日号に片頭痛の総説がありました。

この著者、Andrew Charles は、ホームページを見ると UCLA 神経科の「Headache Research and Treatment Program」のディレクターだそうで特に片頭痛を研究しているようです。世界最新の片頭痛の総説です！

この片頭痛総説の最重要点は下記 12 点です。

- ・前兆は視覚変化、しびれ、構音障害、めまい、allodynia(皮膚接触で不快感)。
- ・1 時間以上続く前兆、72 時間以上続く頭痛は片頭痛ではない！
- ・50 歳以上の頭痛は片頭痛でなく二次性頭痛を考える。
- ・生活指導は「規則正しい食事、睡眠、運動、そしてカフェインを取らないこと」
- ・片頭痛診断には頭痛より光・音過敏性、嘔気、機能障害の方が役立つ！
  
- ・片頭痛では頸部痛、嘔気、羞明 (photophobia)、音声過敏 (phonophobia) もある。
- ・片頭痛発作で脳虚血や脳梗塞が起こることは極めて稀。
- ・SSRI、PPI、経口避妊薬、HRT、鼻粘膜血管収縮剤、**オト`**は片頭痛起こす！中止！
- ・Triptans は前駆期に開始！NSAIDs 併用も可。制吐剤併用せよ！
- ・2 時間での頭痛消失率：triptan9-32%，acetoaminophen 9%，NSAIDs 7-20%。
  
- ・Cefaly device (上眼窩神経刺激)は片頭痛予防に有効。
- ・CGRP (calcitonin gene-related peptide) 受容体の monoclonal 抗体が治験中。

1. 50 歳以上の頭痛は片頭痛ではない。

小生の家内は出産後、28 歳位から片頭痛がありました。

この総説によると片頭痛の初発は 10 歳–14 歳から急増し 35 歳–39 歳まで増加後減少、特に閉経後は減少するそうです。確かに家内も閉経後は無くなりました。

家内が言うには歳を取って良かったと思うのは、片頭痛が失くなったことと、JR の「ジパング」が使えることだそうです。ジパングは 60 歳以上の女性が、電車を 200 km 以上乗ると運賃がなんと 3 割引きになります。

一方、男性はなぜか 65 歳以上からです。

片頭痛は基本的に若人の疾患であり、「50 歳以上で始まる頭痛は片頭痛でなく二次性頭痛」と考えます。

片頭痛は、女性に多く男性の 2-3 倍で、ピークでは女性の何と 25%にあるというのです。女性の 4 人に 1 人が片頭痛と言うのには驚きました。

それでテレビで頭痛薬の CM がよくあるのかと納得しました。

そう言えば CM に出てくるのはいつも女性だよなあと思いました。

また女性の 25 人に 1 人はなんと月間 15 日以上慢性の頭痛があるそうです。

Migraine の語源を調べたところギリシャ語の hemikrania (片側の頭痛) が訛って migraine になったのだそうです。

片頭痛の前兆として視覚変化 (visual changes: 波線、輝点・暗点の出現) が有名ですが、しびれ (numbness, tingling)、構音障害、めまい、Allodynia(皮膚を触ると不快感)などもあります。

2. 1 時間以上続く前兆、72 時間以上続く頭痛は片頭痛ではない！

片頭痛の視野障害って、一体どういう風に見えるんだろうと思っていたのですが、ユーチューブに動画がアップされていました。

<https://www.youtube.com/watch?v=RKf9sBpOnCI>

(Visual migraine aura、片頭痛の視覚変化、ユーチューブ 43 秒です)

家内に上記の動画を見せたところ、全くこの通りだとのことでした。

こんな感じで視野が崩れ約 30 分続いたそうです。

この歯車に見えるようなものが眩しかったそうです。

また音声過敏もありカラオケのように音が共鳴する感じだったそうです。

この総説によると、視覚、知覚、構音障害は徐々に進行するものの 1 時間以内に治まり、

「1 時間以上続く前兆は片頭痛でなく二次性頭痛を考えよ」とのことです。

また片頭痛での頭痛や頸部痛は突然でなく徐々に始まり 4 時間から 72 時間続きます。

「72 時間以上続く頭痛も片頭痛でなく二次性頭痛を考えよ」なのです。

典型的片頭痛の症状は以下の通りです。

【典型的片頭痛の症状】

- ・4-72時間続く典型的な発作。
- ・発作間には症状がない。
- ・頭痛や頸部痛が突然でなく徐々に始まる！
- ・視覚、知覚、構音障害が徐々に進行し1時間以内に治まる！
- ・頭痛の前後にあくび、頸部痛、羞明、音過敏、疲労、気分変化がある。
- ・片頭痛の家族歴がある。

一方、二次性頭痛を考えるのは以下のような症状の時です。

50歳以上で発症する頭痛は片頭痛ではないのです！

【二次性頭痛を示唆する症状】

- ・新たな頭痛発症（特に50歳以上）！
- ・72時間以上続く頭痛。
- ・視覚、聴力、構音障害の変化が1時間以上続く！
- ・突然の頭痛、神経症状。
- ・神経検査で異常。
- ・発熱、全身症状がある。

芥川龍之介には片頭痛がありました。短編小説「歯車」はまさに片頭痛の前兆である、ギザギザした視覚変化を「歯車」として小説の題にしています。10代に発症したようです。

ネットの青空文庫でただで読めます。こんな感じです。

・・・僕はそこを歩いてゐるうちにふと松林を思い出した。のみならず僕の視野のうちに妙なものを見つけ出した。妙なものを？——と云ふのは絶えずまはってゐる半透明の歯車だった。

僕はかう云ふ経験を前にも何度か持ち合わせてゐた。

歯車は次第に数を殖（ふ）やし、半ば僕の視野を塞いでしまふが、それも長いことではない。暫らくの後には消え失（う）せる代わりに今度は頭痛を感じはじめる、——それはいつも同じことだった。

——二十歳前にも見えないことはなかった。

僕はまたはじまったなと思ひ、左の目の視力をためす為片手に右の目を塞いで見た。左の目は果たして何ともなかった。

しかし右の瞼（まぶた）の裏には歯車が幾つもまはってゐた。

これを読むと歯車は片方の目だけで見ることがわかります。  
芥川は睡眠薬に Veronal (バルビタール)を多用していたようです。

この総説によると、片頭痛は喘息、脳卒中、不安、うつとの合併も多いそうです。  
上記の「歯車」は昭和2年に発表されたのですが、同年、芥川は自宅で自殺しています。  
遺書で自殺の理由を「何か僕の将来に対する唯ぼんやりした不安」としています。  
やはり、うつ病だったのでしょうか。

この歯車を読むと芥川は喫茶店に寄っているのですが、大正、昭和初期から  
喫茶店って普通にあったのかと驚きました。

カフェインと片頭痛とどう関連するのか Up to Date で調べてみました。  
カフェインは頭痛にある程度有効な場合もあるのですが、日常的にカフェインを  
摂取している時は慢性片頭痛や鎮痛剤の rebound headache を起こすというのです。

毎日カフェインを摂取している場合の慢性片頭痛の  
OR (オッズ比 : 1 より大きいと有害) は 2.9、95%CI1.5-5.3)、  
鎮痛剤の rebound headache の OR2.2、95%CI 1.2-3.9 だそうです。  
へーと思ったのは caffeine withdrawal の一番多い症状が頭痛なのだそうです。  
ですから頭痛持ちの方はカフェインはやめた方がよさそうです。

### 3. 生活指導は「規則正しい食事、睡眠、運動、そしてカフェインを取らないこと」

片頭痛を引き起こすライフスタイルとしては、「不規則な食事、不規則な睡眠、  
カフェインの不規則摂取、ストレス」があります。

また女性では生理の前、生理中に多いのです。

以上から片頭痛は環境、ホルモンの変化、日々の不規則な食事、カフェイン、  
睡眠と関係すると言えます。

ですから運動は片頭痛を減らすには合理的 (sensible) なアプローチです。

患者さんへの指導は

「規則正しい食事、睡眠、運動、そしてカフェインを取らないこと」でしょうか。  
ただし片頭痛に対するライフスタイルの RCT (Randomized Control Trial) はありません。

### 4. 片頭痛診断には頭痛より光・音過敏性、嘔気、機能障害の方が役立つ！

この総説に「片頭痛発作のタイムライン」の表がありました。

片頭痛の切っ掛けは、食事、光、音、匂い等が引き金になることがあります。

片頭痛は、

①Premonitory（前駆症状）期→②Aura（前兆）期→③頭痛期→④Postdrome（後発症状）期の順で進行します。

機能的画像診断では視床、視床下部、脳幹、皮質の活性化が見られるそうです。

ギザギザの歯車が見える Aura 期（前兆）の前に Premonitory 期(前駆症状)があります。この①Premonitory の時期のみに起こる症状はあくび、頻尿などです。

また①Premonitory（前駆症状）から④Postdrome（後発症状）まで継続する症状があります。頸部痛、疲労感、気分変化、光・音過敏性です。

嘔気は①premonitory 期で少し遅れて始まり④postdrome 期まで継続します。頭痛だけでなく頸部痛も起こりうることに注意です。

また②Aura 期から③頭痛期前半まで続く症状に

視野変化、しびれ、構音障害、認知能低下、めまいがあります。

頭痛は ③頭痛期のみにあります。

③頭痛期から④Postdrome まで続くのは、皮膚 allodynia (触ると不快)などです。片頭痛の程度は人により様々で、①から④まで全てが揃うわけではありません。

片頭痛の診断は頭痛よりも光・音過敏性、嘔気、機能障害の方が役立つそうです。

前兆や認知機能不全、めまい、疲労感などがあると医師は画像診断を

オーダーしがちですが、症状が徐々に始まり一過性であれば不要だそうです。

頸部痛も片頭痛で多いそうで頸椎病変と間違われ頸椎の画像診断が行われてしまいます。

また、片頭痛は医師や患者により副鼻腔由来と間違われ「sinus headache」等と診断されます。

以下に簡単な片頭痛の診断クライテリアがあります。

これを見ると「仕事や勉強の忌避が最低 1 日ある」が入っていて、片頭痛の方に仕事や勉強を強要してはいけないんだなあと思いました。

また、へーと思ったのは頭痛がない phase では羞明（photophobia）がより強いのだそうです。

#### 【簡単な片頭痛のクライテリア】（ID Migraine validation study）

このクライテリアは 93%の陽性的中率（陽性の場合に真に陽性である確率）です。

過去 3 ヶ月、最低、次の 2 つを伴う頭痛が存在する。

- ① 嘔気あるいは胃部不快感（sickness to stomach）
- ② 羞明（頭痛のないときは羞明がより強い）
- ③ 仕事や勉強の忌避が最低 1 日ある。

また前兆がない場合の片頭痛の診断クライテリアがあります。

### 【前兆なしの片頭痛の診断】

(ICHD-3 : International Classification of Headache Disorders 3 版)

次のクライテリアを満たす最低 5 回の頭痛発作があること。

- ① 4 時間から 72 時間続く頭痛 (未治療または治療失敗の場合)
- ② 次の内、最低 2 つの特徴がある。
  - ・片側性
  - ・拍動性
  - ・中等度から重度の頭痛
  - ・頭痛の為、散歩や階段昇降などの日常動作を避ける。
- ③ 頭痛発作中、最低次の 1 つがある。
  - ・嘔気、嘔吐
  - ・羞明 (photophobia) 、音声過敏 (phonophobia)

小生、今まで片頭痛って血管拡張による拍動でズキズキ (throbbing) すると思いついていたのですが、この 20 年でこれに対し疑問が持たれるようになった (refuted、反駁する) のだそうです。

片頭痛の治療は血管を収縮させることではないということです。

なんと鼻粘膜血管収縮剤は片頭痛の原因になります。

また片頭痛発作で脳虚血や脳梗塞が起こることは極めて稀だそうです。

## 5. SSRI、PPI、経口避妊薬、HRT、鼻粘膜血管収縮剤、オピオイドは片頭痛起こす！

小生、今まで片頭痛の患者さんには triptan (イミグラン、マクサルトなど) を処方してそれでおしまいでした。

今回、この総説を読んで大変驚いたのは次のような片頭痛誘発薬があり、これらをまず中止せよということです！

これらの中止で劇的に片頭痛が軽快する患者がいるそうです。

この片頭痛を誘発する薬に SSRI や PPI が入っているのに仰天しました。

よもやこんな薬が片頭痛の原因になるなんて思いもよりませんでした。

また血管を収縮させる鼻粘膜充血除去剤や、何とオピオイドが含まれているのにも驚きました。

知らないということは恐ろしいことだと思いつく思いました。

### 【片頭痛を誘発する薬】

- ・ SSRI (パキシル、ジェイゾロフト、レクサプロ、デプロメール、ルボックス)
- ・ PPI (オメプラール、タケプロン、パリエット、ネキシウムなど)。
- ・ 経口避妊薬
- ・ 閉経後 HRT (ホルモン置換療法)
- ・ 鼻粘膜血管収縮剤 (プリビナ、コールタイジン、トラマゾリン)
- ・ オピオイド
- ・ バルビタール+カフェイン+アセトアミノフェン合剤 (Fiorcet)

オピオイドと、バルビタール+カフェイン+アセトアミノフェン合剤 (Fiorcet、国内にはない) は、週 1 回か 2 回の内服でも片頭痛をひどくすることがあるのだそうです。

6. Triptans は前駆症状期に開始！ NSAIDs 併用も可。制吐剤併用せよ。

片頭痛の治療は Triptans (イミグラン、ゾーミック、レルパック、マクサルト、アマージ) がやはり有効です。

しかし 1 錠 700 円から 900 円以上もしますから、つい患者は使用開始を遅らせがちだということです。米国の保険会社は 1 カ月当たりの処方量を制限していますが、これはエビデンスに基づきません。

Triptans は頭痛が始まる前に開始した方がより有効です。

ですから前駆症状の時に開始するよう説明せよとのこと。

Triptans が著効しない患者は、頭痛が既に中等度以上になってから内服する為と思われる。

こうなると medication-overuse headache と言って、月 15 回以上頭痛があつて triptans を 10 日以上使用する患者が出てきます。効かないので薬を継ぎ足す為です。ポイントは「前駆症状の時に triptans を開始せよ！」です。

Triptans が奏功しない場合は、NSAIDs 併用が有効な場合があります。

制吐剤 (プリンペラン等) も重要であり ER では非経口投与も可です。嘔気がある場合、triptan はイミグランなら経鼻、皮下注も可能です。

頭痛薬の効果は以下のような感じですが。

NSAIDs はアスピリン、ボルタレン、ブルフェン、ナイキサンなどです。

小生、今まで頭痛薬としてまず acetaminophen を出すことが多かったのですが、あまり効かないんだなあと思いました。

これからは頭痛にはまず NSAIDs を出してそれから Triptans にしようと思いました。

- Triptans : 2 時間で頭痛軽減 16-51%、頭痛消失は 9-32%
- Acetaminophen : 2 時間で頭痛軽減 19%、頭痛消失 9%
- NSAIDs : 2 時間で頭痛軽減 17-29%、頭痛消失 7-20%

アスピリンと言えばバイエル社です。この 6 月に小生、旧東ドイツを旅行しました。バイエル社の前身は IG Farben 社ですが第二次大戦中はアウシュビッツ強制収容所の横に研究所、工場を建て強制労働、また囚人を実験に使用しました。

眠剤の実験に使った囚人は全員が死亡したとのこと。

囚人達は「働かなければガス室に送るぞ」と脅迫されました。

戦後、連合軍により IG Farben 社は解体され新たにバイエル社が設立されたのです。

またベルリンのブランデンブルグ門の南に、虐殺されたユダヤ人へのモニュメント、Holocaust Memorial があります。

棺のような直方体のコンクリートが 2711 個も並んだものです。

このコンクリートは Degussa 社が請け負ったのですが、工事中にこの会社がかつてユダヤ人の殺戮に用いた毒ガス Zyklon B を製造した会社だったことが判明したのです。

工事中止命令が出されましたが Degussa 社は事実を認め工事代金を大幅に値下げし、かつ永久にモニュメントの維持を行うことを約束したのです。

この Holocaust Memorial のすぐ近くには

**Denkmal fuer die im Nationalsozialismus verfolgten Homosexuellen**

(ナチ時代に犠牲となったホモセクシュアルの人々の慰霊碑) もありました。

その解説を読むとナチス時代、1935 年にホモセクシュアルは犯罪と定められキスだけで処罰の対象となり去勢されることもあり、5 万人が強制収容所送りとなり多くは処刑されました。

この歴史があるために現在、欧米はレズビアン、ゲイ等の LGBT

(Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender) に大変寛容なのかもしれません。

ベルリンのかつてゲシュタポや親衛隊、国家保安本部のあった場所に  
Topographie des Terrors (テロの精密写真) という博物館がありナチ時代の  
展示があります。

ナチス時代、先天疾患のある者もサナトリウムに集められ殺されました。

展示に Hildegard Maertins という上半身裸のおびえた目をした 6 歳の女の子の  
写真がありました。

ヒルデガルトにはてんかんがあったのです。

その写真の横に父親からの手紙があり涙を誘われます。

手紙では、娘の容態と面会時間を尋ね、次のクリスマスには娘を自宅に  
連れて来られるかを聞いていました。

しかしこの時には既にヒルデガルトは殺されていたのです。

<https://reneleverink.files.wordpress.com/2014/06/foto1-e1401907385593.jpg>

(ヒルデガルトの写真)

ドイツも暗い過去を多く引きずっているのだなあをつくづく思いました。

先週、ベルリンの国会議事堂 (旧帝国議会、ライヒスターグ) の前で、  
中国人 2 人がナチス式の敬礼をして記念撮影をしたところ警察に逮捕され、  
数万円の罰金が科せられました。

ナチスを連想させるような行為には非常に過敏なのです。

国会議事堂はかつてナチスが放火して罪を共産党に転嫁し共産党員を大量逮捕しました。  
ナチス台頭の切っ掛けとなった事件です。

その後、第二次大戦終結まで廃屋で国会議事堂としては使用されませんでした。

しかし独ソ戦でソビエト軍はドイツを象徴する建物としてこの屋上に赤旗を掲げたのです。

現在、この建物は修復されて国会議事堂となりベルリン観光の名所です。

小生、屋上に上がり、下記の写真を見ながらソビエト軍が赤旗を掲げたのは  
たぶんこの辺りだなと場所を特定できました。

[http://3.bp.blogspot.com/-bb2C\\_3Euw0U/VjGvFQOFCsI/AAAAAAAAAKCQ/FBhkKzpLqVg/s1600/The%2BSoviet%2Bflag%2Bover%2Bthe%2BReichstag%252C%2B1945%2B%25284%2529.jpg](http://3.bp.blogspot.com/-bb2C_3Euw0U/VjGvFQOFCsI/AAAAAAAAAKCQ/FBhkKzpLqVg/s1600/The%2BSoviet%2Bflag%2Bover%2Bthe%2BReichstag%252C%2B1945%2B%25284%2529.jpg)

(国会議事堂屋上に赤旗を掲げるソビエト軍)

旗を持つ兵士を支えているもう 1 人の兵士をよくよく見ると、両腕に腕時計をしています。

小生の父は終戦時満州にいましたが、貧しいソビエト兵は日本兵の腕時計を取り上げて  
腕に 7 つも 8 つも付けていたとのことでした。

時計のネジを巻くことがわからず、動かなくなると捨てていたとのことでした。

独ソ戦の際、ソビエト軍の兵士たちはそれまで、ソビエトは労働者、農民の天国と  
信じていました。

ところがドイツに攻め込んだところドイツの農家の居間にシャンデリアがあったりピアノまであるのに仰天したとのこと。

急性片頭痛の治療には以下のような手段があります。

【急性片頭痛の治療】 値段は 2017 年現在

① Triptans :

- ・ 効果：頭痛軽減 2 時間で 16-51%、頭痛消失は 2 時間で 9-32%、24 時間で 9-27%  
Triptan の各製剤の反応は患者により異なる。  
嘔気、嘔吐がある場合は皮下注、点鼻が便利。
- ・ 副作用：胸部、顔面の筋肉の張り感 (tightness) 、立ちくらみ (lightheadedness)
- ・ 冠動脈疾患では禁忌

<製剤>

- ・ sumatriptan(イミグラン 50mg/錠 763.9 円、3mg/1ml 注 3100 円、3mg 皮下注 2934 円、20 mg/0.1ml 点鼻 1073.4 円)
- ・ zolmitriptan(ゾーミック 2.5 mg/錠、784.9 円)
- ・ eletriptan(レルパックス 20 mg/錠、926 円)
- ・ rizatriptan(マクサルト 10 mg/錠、945.5 円)
- ・ naratriptan(アマーシ 2.5mg/錠、918.3 円)

② Ergots

- ・ 効果：点鼻なら 2 時間で頭痛軽減 20-40%。
- ・ 副作用：嘔気、めまい
- ・ 禁忌：冠動脈疾患、末梢動脈疾患では禁忌

- ・ ジヒデルゴット (1 mg/錠)
- ・ クリアミン配合剤 (エルゴタミン 1 mg, 無水カフェイン 50 mg, イソプロピロルアンチピリン 300 mg)

③ Acetaminophen

- ・ 効果：2 時間で頭痛軽減 19%、頭痛消失 9%
- ・ 副作用：minimal

制吐剤と併用でより効果あり

④ NSAIDs(アスピリン、ボルタレン、ブロフェン、ナイサンなど)

- ・ 効果：2 時間で頭痛軽減 17-29%、頭痛消失 7-20
- ・ 副作用：胃部不快、消化管出血

人によっては効果的。Triptan と併用で相乗効果。

⑤ Acetaminophen-Aspirin-Caffeine 合剤、Sumatriptan-Naproxen 合剤  
国内：クリアミン配合錠は ergotamine+caffeine+isopropyl antipirine(ピリン系！)  
・効果：2 時間での頭痛軽減 10-17%、頭痛消失 20-30%  
カフェイン含有製剤は嗜癖性あり。

⑥ 制吐剤 (プリンペラン、ナゼリン)  
・効果  
経口プリンペラン+アスピリンまたはアセトアミノフェンで、2 時間での頭痛軽減 23%  
静注プリンペラン+アスピリンまたはアセトアミノフェンで、1-2 時間での頭痛軽減 24-67%  
・副作用：鎮静、restlessness (akathisia, 静座不能)

⑦ Single-pulse transcranial stimulation  
・効果：2 時間で頭痛消失 14-18%  
・副作用なし  
・前兆ありの急性片頭痛に FDA 承認

⑧ CGRP receptor antagonists (開発中 Phase 2 終了、rimegepant, ubrogepant)  
・効果：2 時間で頭痛消失 14-18%

7. 片頭痛予防にインデラル、ブロプレス、トピナ、三環系抗うつ薬、Cefaly device 有効。

次に片頭痛の治療でなく予防です。

片頭痛が週 1 回以上、月 4 回以上起こる場合は予防治療を行います。

特に、β拮抗剤 (インデラル)、candesartan (ARB、ブロプレス)は 40%で有効です。

なんで ARB のブロプレスなんだいと思って調べたのですがよくわかりませんでした。

経験的にブロプレスに辿り付いたのでしょうか？

また抗痙攣薬の topiramate (トピナ)や三環系抗うつ薬の amitriptyline (トリプタノール)、Nortriptyline (ノリトレン)が使われます。

トピナは食欲抑制作用もあるので特に肥満患者に使用します。

三環系抗うつ薬は不眠のあるような患者に使うと良いそうです。

ただし同じ抗うつ薬と言っても SSRI (パキシル、ジェイゾロフト、レクサプロ、デプロメール、ルボックス) は片頭痛誘発薬ですので要注意です。

米国ではボツリヌス毒素も使用されるのですが、日本国内では顔面痙攣には適応がありますが片頭痛には承認されていません。

また neuromodulation と言って、眼窩上神経を電気刺激する Cefaly device というのがあり FDA で片頭痛予防に推奨されています。

この孫悟空の冠みたいな道具を毎日 20 分、前額部に装着するのだそうです。

(Cefaly antimigraine device、上眼窩神経刺激)

また最近の動向として、神経伝達物質の neuropeptide である CGRP (calcitonin gene-related peptide) が片頭痛を誘発するのだそうで、CGRP 受容体に対する monoclonal 抗体が片頭痛に有効であり現在、Phase2、3 の段階だそうで間もなく市販されそうです。

片頭痛の予防的治療を以下にまとめておきます。

#### 【片頭痛の予防的治療】

##### ① 三環系抗うつ薬：

amitriptyline (トリプタール、10、25 mg/錠)、nortriptyline (ノトリプ、10、25mg/錠)

- ・効果：データなし。10-50 mgの低用量を使用。特に不眠の患者に有用
- ・副作用：口腔乾燥、鎮静、体重増加、尿閉

##### ② β拮抗剤

metoprolol(メプロロール、セロケン、20、40 mg/錠)、propranolol(インデラル 10 mg/錠)

nadolol (ナドール、30、60 mg/錠)

- ・効果：インデラルで頭痛のある日数が-0.4日、特に高血圧、頻脈、不安のある時有用。
- ・副作用：低血圧、運動不耐性、性的障害

##### ③ 抗痙攣薬 topiramate (トピナ)

・効果：急性片頭痛発作 (月間 15 回未満) 日数-1.1 から-1.3 日減少。  
慢性片頭痛 (月間 15 回以上) 日数-1.5 から-3.3 日減少  
肥満患者で減量に使われる。

- ・副作用：paresthesias、体重増加、認知能障害、うつ

##### ④ Candesartan (プロプレス)

- ・効果：頭痛日数-0.7 から-1.7 日に減少、片頭痛日数-0.6 日から-1.1 日に減少。
- ・副作用：めまい。副作用は受容できる。

##### ⑤ その他薬剤 (エビデンスに乏しい)

- ・Coenzyme Q10：片頭痛発作-1.1
- ・magnesium：片頭痛発作-0.5 から-0.9
- ・副作用：magnesium で下痢、副作用は受容範囲だがエビデンスに乏しい。

⑥ Botulinum toxins : Onabotulinumtoxin A

- ・効果：慢性片頭痛で日数-1.4 から-2.3 日、急性片頭痛で日数-1.5 から-2.4 日
- ・副作用：筋力低下、頭痛
- ・米国では慢性片頭痛（月 15 回以上）のみに適応

⑦ 上眼窩神経刺激：Cefaly device

<http://headacheandmigrainenews.com/20-minutes-a-day-with-and-anti-migraine-device/>  
(Cefaly antimigraine device)

- ・効果：片頭痛日数-2.1 日、毎日 20 分、前額部に装着。
- ・副作用：局所不快感

⑧ CGRP 受容体 monoclonal 抗体 (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab)

- ・効果：急性片頭痛日数-1.0 から-1.2 日。慢性片頭痛日数-2.5 日
- ・副作用：局所皮膚反応
- ・Phase 3 終了、1-3 ヶ月毎に皮下注または静注。効果は早く反応率 75-100%

この総説には冒頭症例があります。以下のような症例です。

【冒頭症例】

23 歳女性、過去 2 ヶ月で 5 回の頭痛発作（「前兆無しの片頭痛診断のクライテリア」では過去 5 回以上の頭痛発作があることが条件です。仲田）。

いずれもあくび (yawning)、光過敏性、うつ感ではじまりその後次第に頸部痛が後頭部に広がりついには右側の眼窩後部に痛みを感じる。

1, 2 時間で耐えがたい痛みとなり嘔気、光・音への過敏性を伴う。

5 回のうち 2 回の発作では頸部痛と共に 15 分間、ギザギザの線 (jagged lines) が視野に出現した。

いずれの発作でも強い疲労感、集中力の低下、言葉を探すのが大変であった。

頭痛は約 24 時間継続し（片頭痛は 72 時間以内です）寛解後は数時間、頸部痛 (neck soreness)、疲労感、うつ感があった。

この患者のあなたの評価と治療は？

【著者の回答】

患者は片頭痛があり前兆はある時とない時がある。

発作が多発し完全寛解し red flags (突然の頭痛、発熱、他の疾患の併発、頭痛持続)がなくて神経所見正常なら画像診断は不要。

現在の内服薬が誘因となっていないか調べ、ライフスタイルをチェックする。

規則的な食事、睡眠、運動を勧めカフェインを中止する。

薬は triptan、NSAIDs、制吐剤などを処方し発作が始まったら極力早く内服する。

予防治療としてβ拮抗薬、candesartan (ブロプレス)、三環系抗うつ薬、トピナ、onabotulinumtoxin A (頭痛が月15日以上の時) を考慮。  
以上で効果なければ neuromodulation も考慮。

それでは、N Engl J Med、2017年8月10日号、片頭痛総説要点12の怒涛の反復です。

- ・前兆は視覚変化、しびれ、構音障害、めまい、allodynia(皮膚接触で不快感)。
- ・1時間以上続く前兆、72時間以上続く頭痛は片頭痛ではない！
- ・50歳以上の頭痛は片頭痛でなく二次性頭痛を考える。
- ・生活指導は「規則正しい食事、睡眠、運動、そしてカフェインを取らないこと」
- ・片頭痛診断には頭痛より光・音過敏性、嘔気、機能障害の方が役立つ！
  
- ・片頭痛では頸部痛、嘔気、羞明 (photophobia) 、音声過敏 (phonophobia) もある。
- ・片頭痛発作で脳虚血や脳梗塞が起こることは極めて稀。
- ・SSRI、PPI、経口避妊薬、HRT、鼻粘膜血管収縮剤、<sup>レオオト</sup>は片頭痛起こす！中止！
- ・Triptans は前駆期に開始！NSAIDs 併用も可。制吐剤併用せよ！
- ・2時間での頭痛消失率：triptan9-32%， acetoaminophen 9%，NSAIDs 7-20%。
  
- ・Cefaly device (上眼窩神経刺激)は片頭痛予防に有効。
- ・CGRP (calcitonin gene-related peptide) 受容体の monoclonal 抗体が治験中。