

片頭痛（総説）シリーズ 1-3、 The Lancet, April 17, 2021

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2021. 6 仲田和正

Migraine1: Epidemiology and systems of care

Migraine2: Disease characterization, biomarkers, and precision medicine

Migraine3: Integrated approaches to clinical management and emerging treatments

著者 Messoud Ashina et.al, Danish Headache Center, Copenhagen, Denmark

The Lancet の 2021 年 4 月 21 日号に片頭痛 3 部作 (Series 1-3) の渾身の力作がありました。片頭痛の世界最先端の現状、治療を知ることができます。この数年で片頭痛の分子的病態生理がほぼ解明されました！

The Lancet 片頭痛 3 部作、最重要点は下記 18 です。

- ① 前兆広がり >5 分 (TIA:即座)、60 分内頭痛。前兆 >60m、頭痛 >72h は片頭痛でない。
- ② 特徴：片側 (4 割両側)、拍動、再発、歩行で悪化、嘔吐、羞明、音恐怖。画像役立たぬ。
- ③ ICHD-3 片頭痛診断クライテリア 4 つ (前兆なし、前兆あり、慢性、おそらく)
- ④ 血管平滑筋 K_{チャネル}開放ではほぼ全例頭痛。フレタル、イパチオ、CGRP, PACAP はこの上流作用
- ⑤ 視床下部活性 (不眠、食渴望) → 大脳皮質拡張性抑制 (前兆) → 橋部背側活性化 (頭痛)

- ⑥ CGRP 誘発片頭痛で中硬膜動脈 (中大脳動脈も?) 拡大。
- ⑦ 片頭痛の 75%35 歳前発症、女性に多い。60 歳以上 3-6%。50 歳以上は二次性考慮
- ⑧ 片頭痛は家族発生あり遺伝強く関与、遺伝性 42%。鬱、不安障害とも関連。
- ⑨ 従来治療 NNT : アセトアミノフェン 12, NSAIDs6-8, トリプタン 3-9。麻薬、エルゴタミンは避けよ
- ⑩ トリプタンは頭痛初期から使用、NNT3-9、再使用するな！NSAIDs、制吐剤併用可

- ⑪ 急性期 gepants NNT9-11、NSAIDs/トリプタン使えぬ時に使え。国内治験中
- ⑫ Ditans は Triptan の改良版、血管収縮副作用なし、運転禁止。NNT5.7、治験中
- ⑬ 予防に推奨高く国内適用ありはインテラルとデパケン (催奇性)。抗 CGRP 薬は評価未定
- ⑭ Neuromodulation は迷走神経刺激 > 三叉神経刺激。認知行動療法も可
- ⑮ 薬物乱用頭痛は triptan, opioid, barbiturate で多く治療不適切。抗 CGRP 薬などを

- ⑯ 小児は両側多く治療は acetaminophen, 12 歳以上はイミグラン+ナイキサン, 予防にインテラル等
- ⑰ 月経片頭痛：一般治療無効ならアマジ (naratriptan) を月経の -2 から +5 日に投与
- ⑱ 妊娠時：片頭痛軽減気味、acetaminophen を、NSAID は妊娠 14 週以後、triptan?

片頭痛 3 部作の主筆者はいずれもデンマーク頭痛センターの Messoud Ashina 教授です。アゼルバイジャン大学医学部出身ですがデンマークの頭痛センターで片頭痛を研究しています。長女がスイスに留学している時、カスピ海に面したアゼルバイジャンのバクーでピアノコンクールがあり参加しました。ホテルの会場で行われたのですがフロントのお兄さんと仲良くなり「明日のコンクールの時、サクラをやって」と依頼しました。

翌日演奏終了と同時にそのお兄さんが「ブラボー！」とスタンディングオベーションをしてくれて審査員も感わされ入賞できました。後でボーイに「グッジョブ！」と感謝したとのことでした。バクーは超近代的なのに道でロバが荷車を曳いている不思議な街だったそうです。

NEJM の 2017 年 8 月 10 日号にも片頭痛の総説 (Clinical Practice) がありましたが、この時は片頭痛予防の CGRP モノクローナル抗体はまだ治験中でしたがこの辺の薬がこの 2, 3 年で実用化されました。

[conference-29_07.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

片頭痛 (総説 Clinical Practice) NEJM, Aug. 10, 2017 西伊豆早朝カンファ

この数年で片頭痛には大きなブレイクスルーがありました。分子的病態生理がほぼ解明され、片頭痛誘発薬は血管平滑筋細胞内の cAMP か cGMP の second messenger system に関与することがわかりました。この cAMP、cGMP の下流に二つのカリウムチャネルがあり、2019 年に K_{ATP} のチャネルオープナー (levcromakalim) の投与で片頭痛患者の実に 100% で片頭痛、前兆は 59% (17 人中 10 人) で誘発、また BK_{Ca} チャネルオープナー (Maxipost) でも片頭痛を 95% で誘発できたのです。

またこれらの研究から、片頭痛急性期治療薬に従来の鎮痛剤やトリプタンに加えて Gepants (小分子カルシウム遺伝子関連ペプチド < CGPD > 受容体拮抗薬)、Ditans (5-HT_{1F} serotonin receptor 拮抗薬)、そして片頭痛予防薬として CGRP やその受容体に対するモノクローナル抗体 (注射薬) が出現しました。

ただ残念なのはトリプタンの sumatriptan (イグラン) 50 mg の NNT は 6.1 ですが、Gepants (rimegepant) は NNT 9.4 で効果は期待したほどでもなく、一方 Ditans は NNT 5.9-13.7 ですが内服後 8 時間運転禁止など制約が多いのです。有難さも中くらいです。

1. 前兆広がり > 5 分 (TIA:即座)、60 分内頭痛。前兆 > 60m、頭痛 > 72h は片頭痛でない。

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。こんな感じですよ。

・・・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ど思ひ、左の目の視力をためす為には片手に 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えることがわかります。ICHD-3 の「前兆のある片頭痛」の定義では「最低 1 回の前兆症状は片側性」としています。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。この総説では片頭痛にバルビタールや麻薬は禁止しています。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。片頭痛は鬱、不安障害と強い関連があります。

一体、この歯車のような前兆ってどのように見えるのか、下記メイヨークリニックの動画があります。58 秒ですので是非、ご覧ください。外出の相談をしている夫婦の会話中、視野にまず暗点 (scotoma) が出現し、そしてその周辺に光り動く歯車 (閃輝暗点、fortification spectra) が現れ暗点、歯車共に次第に大きくなります。子供達が心配して父親の周りに寄ってきます。

[Migraine Visual Aura - How it may happen... - YouTube](#)

(Migraine Visual Aura-How it may happen・・・ Mayo Clinic、ユーチューブ 58 秒)

前兆は片頭痛患者の 1/3 で見られ「5 分から 60 分で出現」する再発性の
焦点性神経症状 (focal neurological symptom) です。

この「前兆が 5 分から 60 分」というのは診断クライテリアに入っています。
小生の家内も 28 歳頃から片頭痛があり、初めてこの前兆が始まった時には病院の
小生に電話がかかってきました。水面に波紋が広がるように 1/3 位の視野が崩れると
言うのです。父親がくも膜下出血で手術をしていたので大変不安に思ったようです。

この総説によると重要なのは片頭痛の前兆を TIA (一過性脳虚血発作)
と区別することです。片頭痛の前兆はゆっくり始まり数分に亘って広がりますが、
一方 TIA の症状は発症と同時に起こります。5 分以上かけてゆっくり発症していく
のが片頭痛なのです。また 60 分以内に治まり頭痛に移行します。

「前兆のある片頭痛」で最も多い前兆 (90%以上) は視覚症状の暗点
(scotoma)、閃輝暗点 (fortification spectra) です。知覚異常
(paresthesia) や言語障害 (speech or language disturbance) は少なく、
それがある場合も普通、視覚症状を伴います。
前兆はふつう頭痛の前に出現しますが頭痛の最中や頭痛なしで出現
することもあります。

重要なのは、前兆は 5 分以上に亘って次第に広がり 5 分から 60 分続き、60 分以内に
頭痛が始まることです。

1 時間以上続く前兆、72 時間以上続く頭痛は片頭痛ではありません。

芥川龍之介と言えば中伊豆の伊豆近代文学博物館に龍之介が東京府立第三中学校
(現両国高等学校) 四年、16 歳だった明治 41 年 (1908) 11 月 2 日、亡くなった
教師に総代として読み上げた弔辞が展示されていました。

「人は云ふ訃あり、石渡先生長逝し給ひぬと。果たして然る乎。
校庭の梧桐、校門の松樹、桐葉は寒々として舊の如く、蒼松は亭々として
形を改めず。然も我が石渡先生は獨り長へに逝き給える乎。
黙思すれば先生の舊顔、莞爾として猶目前にあり。静想すれば先生の温言、
惇々として猶耳邊に存す。焉 (いづくん) ぞ先生の訃音を信ずるを得む哉。……」

小生、逆立ちしたってこんな語彙は出てきません。
龍之介はその後、第 1 高等学校から東京帝国大学英文科へ進学しました。
英文科の定員は当時 1 学年数人で大変な難関だったようです。
東京帝大英文科と言えば「海潮音」の作者、上田敏は講師小泉八雲
(ラフカディオ・ハーン) から「英語を以て自己を表現する事のできる
1 万人中唯一人の日本人学生である」と絶賛されました。

フランス語詩、ベルレーヌの「秋の歌(落ち葉)」は次のような原詩です。

<Chanson d'automne	シャンソン ドトーム>
Les sanglots longs	レサングロロン
Des violons	デヴィオロン
De l'automne	ドゥロトーム
Blessent mon coeur	ブレスモンケール
Monotone	モノトンヌ

原詩はロ、ロン、ロン、オム、オン、オンと韻を踏んでいますが、これを上田敏は 次のように訳しました。

「秋の日の ヴィオロンの ためいきの 身にしみて ひたぶるに うら悲し」
小生、フランス語より日本語の方がよっぽど美しいと思います。

この詩は連合軍のノルマンディ上陸作戦の際、フランス国内の対独レジスタンスへの作戦開始の暗号としても使われました。

まず上の句 Les sanglots longs des violons de l'automne がラジオで放送され、近日中に作戦が行われることを伝え、数日後に下の句 Blessent mon coeur monotone が放送され作戦が開始されたことを告げたのです。

下の句の放送と同時に一斉にレジスタンスは鉄道爆破等の行動を開始したのです。これが堀口大學だと次のような訳になります。上田敏の方が美しいと思います。

「秋風のヴィオロンの 節 (ふし) ながき啜泣 (すすりなき)
もの憂き哀しみに 我が魂を 痛ましむ」

まとめますと片頭痛の前兆広がり「5分から60分」であり60分以内頭痛開始、72時間以内に治まります。

60分以上の前兆、72時間以上の頭痛は片頭痛ではありません。

2. 特徴：片側（4割両側）、拍動、再発、歩行で悪化、嘔吐、羞明、音恐怖。画像役立たぬ。

クロード・モネやゴッホには片頭痛がありました。

印象派のモネの絵は片頭痛前兆時の視覚変化 (visual distortion) にヒントを得ているのではという説があるのだそうです。

[ファイル:Claude Monet, Impression, soleil levant.jpg - Wikipedia](#)

モネの絵 印象 (Impression) 、日の出 (soleil levant)

印象派の名の起りは上記のモネの絵 Impression, soleil levant (印象 アンプレッション日の出ルレバソ) によるものです。

印象派の画家達は日本の浮世絵から多大の影響を受けたというのですが、彼らの絵と浮世絵なんて全然似てないのに一体どこに関係があるのだろうかと思わずにと不思議に思っていました。

「ジャポニスム 印象派と浮世絵の周辺、大島清次、講談社学術文庫」という本を読んだところ、浮世絵で原色を隣り合わせに使う手法がモネやゴッホなどの印象派の絵にこぞって取り入れられたのだそうです。ルネサンス以来、ヨーロッパで絵に原色を用いる発想はなかったというのです。

また遠近法の歪み、誇張、俯瞰などの構図、鳥獣戯画や富岳三十六景 神奈川沖浪裏の波などに使われる線描、色彩版画がヨーロッパ絵画に多大のインスピレーションを生んだのです。アムステルダムゴッホ美術館にはゴッホと弟テオの収集した浮世絵 500 点があるとのこと。コロナが収束したら南仏やノルマンジー作戦上陸地を夫婦で旅行してみたいと思っております。

片頭痛の身体所見は正常であり神経所見はなく画像診断はめったに必要としません。片頭痛の診断は画像でなく主に病歴によるのです。典型的特徴は片側性、拍動性で中等度から重度の再発性頭痛でルーチンの運動（歩行、階段）で悪化、嘔吐嘔気、羞明（photophobia）、音恐怖（phonophobia）などを伴います。片側性が多いですが 40%は両側性です。家内は音がカラオケでエコーがかかるように聞こえたと言っています（音過敏、音恐怖）。

「アンネの日記」のアンネ・フランクは頭痛持ちで、ひどい拍動性の頭痛があり嘔吐まで起こし、一人でいると叫びたくなつたといっています。当院にも片頭痛持ちのナースがいて発作が始まると外来のベッドで頭を抱えて寝込んでいます。歩くだけでも頭痛がひどくなるのです。NEJM の片頭痛総説では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とのこと。

3. ICHD-3 片頭痛診断クライテリア 4つ（前兆なし、前兆あり、慢性、おそらく）

片頭痛のクライテリアを簡単に言うと

「前兆のない片頭痛」は「片側、拍動、再発、歩行で悪化、嘔吐嘔気、羞明、音恐怖」などがあり未治療時 4-72 時間続く頭痛発作が最低 5 回あることです。ただし両側頭痛（4 割）でも構いません。

「前兆のある片頭痛」は5分以上かけて始まる前兆（視覚性、知覚性、スピーチ・言語、運動性、脳幹性、網膜性）が5分から60分あり60分以内に頭痛が始まるというものです。

「慢性片頭痛」は月15日以上頭痛があり、そのうち8日は片頭痛±前兆のクライテリアをみたすことを言います。

月15日以上も頭痛があるなんてこれじゃとても仕事になりません。

ICHD (International Classification of Headache Disorders) -3 による片頭痛の診断クライテリアは下記の通りですが、ひどくわかりにくいクライテリアでした。片頭痛を4つ、「前兆のない片頭痛」、「前兆のある片頭痛」、「慢性頭痛」「まれな表現型」に分けています。

【片頭痛のICHD-3診断クライテリア】

i) 前兆のない片頭痛 (Migraine without aura)

Criterion A: 下記B-Dを満たす頭痛発作が最低5回

Criterion B: 未治療時4-72時間続く頭痛

Criterion C: 次の4つの内2つを伴う。

- ・片側性
- ・拍動性
- ・中等度から重度頭痛
- ・ルーチンの運動（歩行、階段）で悪化

Criterion D: 頭痛の間、下記のうち最低1つを伴う。

- ・嘔気、嘔吐または両者
- ・羞明 (photophobia) と音恐怖 (phonophobia)

Criterion E: 他のICHD-3の診断名で説明できない。

ii) 前兆のある片頭痛

Criterion A: 下記B, Dを満たす最低2回の発作

Criterion B: 下記の完全回復する前兆症状

- ・視覚性
- ・知覚性
- ・スピーチ、言語
- ・運動性
- ・脳幹性
- ・網膜性

Criterion C: 下記6つのうち最低3つ存在

- ・5分以上かけての前兆の広がり最低1回

- ・ 2 回以上の前兆症状が連続
- ・ どの前兆症状も 5 分から 60 分持続
- ・ 最低 1 回の前兆症状は片側性
- ・ 最低 1 回の前兆症状陽性
- ・ 前兆と同時または 60 分以内に頭痛

Criterion D: ICHD-3 のその他診断で説明ができない。

iii) 慢性片頭痛

Criterion A: 片頭痛または緊張性頭痛が 15 日/月以上で 3 ヶ月以上存在し
かつ下記 criterion B と Criterion C を満たす。

Criterion B: 前兆なしの片頭痛 (iii) の Criteria B-D または前兆ありの
片頭痛 (ii) の Criterion B, C を満たす発作が最低 5 回。

Criterion C: 次のいずれかを満たす片頭痛が 8 日/月以上で 3 ヶ月以上。

- ・ 前兆なしの片頭痛の Criteria C と D
- ・ 前兆ありの片頭痛の Criteria B と C
- ・ triptan か ergot 誘導体で改善する片頭痛

Criterion D: ICHD-3 の他の診断で説明がつかない。

iv) おそらく片頭痛 (probable migraine)

Criterion A: 前兆のない片頭痛の Criteria A-D の一つ以外全てを満たす。
または前兆のある片頭痛の Criteria A-C の一つ以外全てを満たす。

Criterion B: ICHD-3 のその他の頭痛 criteria を満たさない。

Criterion C: 他の ICHD-3 の頭痛で説明できない。

4. 血管平滑筋 K⁺チャネル開放でほぼ全例頭痛。フルタル, レパチオ, CGRP, PACAP はこの上流に作用。

片頭痛は様々なトリガーにより誘発されます。しかし重要なことは片頭痛患者のみがトリガーで誘発され正常人ではせいぜい軽い頭痛しか起こさぬ事です。

今回の The Lancet 片頭痛総説で大興奮したのは片頭痛の病態生理がほぼ解明されたことです。

K_{ATP} (ATP 感受性カリウムチャネル) か BK_{Ca} (Ca 依存性カリウムチャネル) の
どちらか二つのカリウムチャネルが開くことにより
血管拡張が起こり片頭痛患者でほぼ全例で頭痛が誘発されたのです。

そして 2018-2020 年にかけてこのカリウムチャネルの上流に作用する CGRP
(calcitonin gene-related peptide) をターゲットとする薬剤が認可されました。
そう言えばカルシトニン注射で顔面紅潮を起こす患者さんがいます。

一方 nitric oxide synthase (NOS) 阻止も薬剤ターゲットとして考えられたのですが Nitric oxide 阻害により片頭痛発作は阻止できなかつたのです。

素人の小生にはカリウムチャネルの上流に作用する薬じゃなくてカリウムチャネルそのものを阻害する薬剤の方がいいのではないかと思うのですが、それはまだないようです。

最初の片頭痛誘発研究は 1993 年に始まりました。片頭痛患者に glyceryl trinitrate (一酸化窒素、nitric oxide に変化) を静注すると健常者に較べひどい頭痛を起こしたのです。2009 年から 2010 年にかけての研究で片頭痛患者に CGRP や PACAP を投与すると 60% で片頭痛を誘発できました。Glyceryl trinitrate と phosphodiesterase 3、5 を前もって投与すると 80% 以上となりました。

これらの研究から頭痛誘発因子となりそうな下記の薬剤、分子が試されました。

- Glyceril trinitrate (片頭痛患者の 80% で頭痛起こす)
- Sildenafil (PDE-5 阻害、 V° チオ、肺動脈性高血圧に使う、片頭痛患者で 83% 頭痛)
- Cilostazol (P° レタル、抗血小板薬、片頭痛患者 86% で頭痛発作)
- CGRP (calcitonin gene-related peptide、57% で頭痛)
- PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide、58% で頭痛)
- K_{ATP} (adenosine triphosphate-sensitive potassium) チャネルオープナー (levcromakalim, 100%)
- BK_{Ca} (large conductance calcium activated potassium) チャネルオープナー (Maxipost, 95%)

すべての頭痛誘発の薬剤、分子は 血管平滑筋細胞内 で cAMP か cGMP の second messenger system を通して仲介します。

これから「片頭痛は cAMP と cGMP シグナル系がこの下流の特にカリウムチャネルのイオンに影響するのではという仮説」が立てられました。

そしてついに 2019 年に K_{ATP} のチャネルオープナー (levcromakalim) の投与で片頭痛患者の 100% に片頭痛を、前兆は 59% (17 人中 10 人) で誘発できました。
 BK_{Ca} のチャネルオープナー (Maxipost) では片頭痛誘発 95% でした。

小生レパチオやプレタルで片頭痛が誘発されるとは知りませんでした。

今日の治療薬 (南江堂) を調べたら両方とも副作用の「頭痛」に波線まで引いてありました。

5. 視床下部活性 (不眠、食渴望) → 大脳皮質拡張性抑制 (前兆) → 橋部背側活性化 (頭痛)。

では一体、片頭痛は解剖学的にどこで発生するのかです。

驚くのは脳の、実に広範囲で異常が見つかることです。

まず発作前 48 時間から視床下部が活性化し、続いて前兆期では大脳後部の大脳皮質拡張性抑制 (CSD、cortical suppression depression) というのが起こり、そして頭痛期は橋部背側の活性化が起こるのです。

functional MRI (fMRI)やPET+MRIによる研究が行われました。
片頭痛発症やglyceryl trinitrateによる誘発片頭痛の研究で、片頭痛発作の前48時間から既に視床下部活性化が始まり睡眠障害、食物渴望(food craving)はこれと関連づけられています。頭痛発症の2日も前から変化が始まっているというのが驚きです。
家内も2日位前から不規則睡眠を感じていましたが食物渴望はわからないとのことでした。

拡散テンソル画像(diffusion-tensor imaging、神経経路を描出するMRI手法)で疼痛上行路(三叉視床路、視床皮質路)と疼痛下行路(中脳水道周囲灰白質)の構造変化を認め多数施設研究で報告された視床変化に対応するとのことです。

つまり発作前に視床下部がまず活動して不眠や食物渴望が起こり、前兆期には大脳後部の大脳皮質拡延性抑制に伴う血流変化で視覚変化(前兆)が起こり、発作期になると橋部背側の活性化が起こるのです。

この橋部背側の活性化は片頭痛では同側の、両側頭痛では両側の活性化が起こります。橋部背側の活性化は頭痛期のバイオマーカーになります。

大脳後部の皮質拡延性抑制(CSD、cortical spreading depression)とは脱分極の脳表の広がりとともに活動電位が抑制されることを言い、前兆の閃輝暗点に一致するようです。
なんと2015年に理研でこのCSDの脱分極が世界で初めて可視化されました。下記がその驚きの動画(4秒)です。

<http://www.clst.riken.jp/ja/topics/research/150414cui/#>

理研による大脳皮質拡延性抑制(CSD)の光学計測による可視化(動画4秒)(2015)

CSDは大脳皮質で異常脱分極が波のように後頭葉からゆっくりと大脳半球全般に広がりそのあと抑制を起こす現象です。
その伝播速度が片頭痛発作の閃輝暗点の経時的変化と一致し前兆の機序とされます。
大脳の島皮質では新皮質と旧皮質が段階的に移行する領域で星細胞(astrocyte)の密度が上昇しています。
この密度増加に伴いCSDの伝播速度が著しく低下するのだそうです。

MRIの静的画像でも発作時の白質高輝度が広く研究されましたが結果ははっきりしませんでした(conflicting)。
片頭痛群では視野領域皮質の厚さが大きいとのことです。

6. CGRP 誘発片頭痛で中硬膜動脈（中大脳動脈も？）拡張。

MRA による研究で、CGRP 誘発片頭痛で中大脳動脈と中硬膜動脈の片側頭痛側の拡張が見られたとする報告と、中硬膜動脈のみの拡張で中大脳動脈の拡張はなかったとする報告があります。PACAP 誘発片頭痛では中硬膜動脈のみの拡張で中大脳動脈拡張はなかったとする報告があります。

なお CGRP により普通の片頭痛を誘発できますが、家族性片麻痺性片頭痛 (familial hemiplegic migraine) では CGRP で片頭痛を起こせませんでした。機序が異なるようです。

また一親等に 2 人以上の頭痛患者がいる「前兆のない片頭痛」群では PACAP で片頭痛を誘発できませんでした。

中硬膜動脈と言えば父島に赴任していた自治医大卒業生の診療所で、台風の日には頭部外傷患者が搬入されました。本土へのヘリ搬送は自衛隊のヘリで東京か山口の岩国基地へ運ぶ（父島からどちらに行っても距離があまり変わらない）のですが台風のためできません。CT はなく X 線を撮ったところ中硬膜動脈を横切るように骨折線があり硬膜外血腫が疑われました。東京の広尾病院と電話で相談し、内科医ですが側頭骨にドリルで穴を開けたところ血液が噴出し意識が戻ったとのことでした。その 1 例報告を読んで小生深く感動しました。

7. 片頭痛 75%は 35 歳前発症、女性に多い。60 歳以上 3-6%。50 歳以上は二次性考慮。

2020 年の世界人口は 78 億人ですが片頭痛の罹患率は世界でなんと 10 億というのです。そんなにいますかねえ？

東南アジアとなぜかイタリアで多く、特にネパールで多いのですがこれは高地のためではないかと言われます。

高山病の主症状は「頭痛」であり、他に嘔気、嘔吐、めまい、倦怠感を起こします。

[conference-30_15.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

急性高山病（総説）N Engl J Med, June 13, 2013 西伊豆早朝カンファ

米国で片頭痛の初回発症年齢は男 15-19 歳、女 20-24 歳。発症中央値は男 25.5 歳、女 23.2 歳とのこと。芥川龍之介は 10 代での発症のようです。米国で女性が 18.2/1000 人年、男性が 6.2/1000 人年ですから女性が 3 倍位です。片頭痛の罹患は明らかに年齢、性に関連します。35 歳から 39 歳がピークで、75%は 35 歳以前の発症であり基本的に若者の疾患です。

家内は28歳で発症しました。閉経後はほぼ無くなりました。
年齢をとって良かったと思うのは片頭痛がほぼ無くなったこととJRの「ジパング」が使えることだそうです。これは60歳以上の女性、65歳以上の男性が電車を200km以上乗ると運賃がなんと3割引になります。ただコロナ下の現在は電車に乗ることも無くなりました。家内の亡き母は旅行の際、何とか200km以上になるように発着駅を色々せこく工夫しておりました。東京へ行くのに静岡市に住んでいるくせに焼津から切符を買っておりました。

しかし家内は60歳過ぎた今でもたまに前兆（水面の波紋のような）を伴った軽い頭痛があります。60歳以上での罹患は3-6%とのことです。老人に片頭痛はないわけではありませんが、基本的に50歳以上の頭痛は二次性頭痛を考え精査が必要です。

8. 片頭痛は家族発生あり遺伝強く関与、遺伝性42%。鬱、不安障害とも関連。

片頭痛は家族内発生があり遺伝の強い関与を示唆します。

双子研究からは片頭痛の遺伝性は実に42%です。

片頭痛発端者（proband）の1親等（本人、親、子）での「前兆なしの片頭痛」の相対危険度（RR、relative risk）は1.9、「前兆ありの片頭痛」のRRは3.8です。前兆ありの方が遺伝の確率が高いようです。

片頭痛の家族歴がある場合、より若年発症、前兆を伴う片頭痛、投薬期間増加と関連します。また鬱、不安障害とも強い関連があります。

片頭痛リスクを起こす遺伝子には38のloci（遺伝子座）が知られ血管や平滑筋組織で発現し、片頭痛+脳梗塞/冠疾患の遺伝子と共通します。病因にepigenesisの関与もあり62のDNA methylationの関与があります。Epigenesisとは「遺伝を越えた」という意味で遺伝子情報を変更することなく染色体にmethylation（CH₃-の付加、ほとんどcytosineで起こる）やヒストン（染色体の主要蛋白）の後天的修飾で遺伝子発現される現象のことを言います。

遺伝性の片頭痛を起こす疾患にCADASIL（Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy）があります。

ニーチェは9歳の時から「前兆のない右側の前頭部痛発作」があり嘔気嘔吐を伴いました。米国の統計では片頭痛の男性での初発は15-19歳ですから随分早い発症です。頭痛が始まると目を閉じ（羞明、photophobia）ベッドに寝ました。頭痛は4時間から44時間続きました（片頭痛は72時間以内で治まる）。

稀に4日から6日続いたとのこと。前兆はありません。眼圧は正常でした。しかし13歳前から瞳孔不同があることを母親に指摘され40年後にもこれはありました。右側の視力低下もありました。晩年55歳(56歳で死亡)のワイマールでの写真を見ると左側麻痺があります。

ニーチェの父親は牧師でしたがてんかん、嘔気嘔吐を伴う左側頭痛があり36歳で死亡しています。母親には神経疾患はなく腹部の癌で、70歳で死亡しています。弟は2歳で痙攣の後死亡、妹のエリザベートは健康で89歳で死亡です。ワイマールでニーチェを看取りました。

これらの症状から下記の論文で、ニーチェはCADASIL(皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症、Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy)だったのではないかと述べています。

CADASILは若年から前兆を伴う片頭痛が先行し大脳白質病変が徐々に進行、中年期から白質にラクナ梗塞を繰り返し、鬱、脳血管性認知症に至ります。NOTCH3遺伝子変異があります。しかしニーチェに子供はいなかったためDNAを確かめる術はありません。

[untitled \(actaneurologica.be\)](#)

The neurological illness of Friedrich Nietzsche, Acta neurol. belg., 2008, 108, 9-16

遺伝性片頭痛にはニーチェのCADASILを含めて次のようなものがあります。

【片頭痛の genetic biomarkers】

- Familial hemiplegic migraine
 - Type1 (CACNA1A gene)
 - Type2 (ATP1A2 gene)
 - Type3 (SCN1A gene)
- CADASIL : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (NOTCH3 gene)
- Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations (TRESK gene)
- Familial advanced sleep phase syndrome (CSNK1D gene)

小生、学生の時、ニーチェに夢中になり夏休みにスイスのジルパプラナ湖畔のニーチェが住んだ家を訪ねました。サン・モリッツの近くです。

「ツァラツストラはかく語りき Also sprach Zarathustra、アルゲーシュプラーハ ツァラツストラ」は次のように始まります。

Als Zarathustra dreißig Jahre alt war, verließ er seine Heimat und den See seiner Heimat und ging in das Gebirge.

ツァラツストラ 齡三十の時、己の故郷と湖を去り山々へと分け入った。

ジルバプナ湖畔にニーチェの美しい散歩道があり途中ニーチェが突然、輪廻転生に似た「永劫回帰」の思想をその前で思いついたという三角形の大きな緑泥片岩の岩があります。

「自己は永遠に同一であって不滅である。そしてもしかしたらそれは輪を描いているのではないか？自己は絶対に他人となることはなく永遠に同一でありそしてそれは永遠に回帰する (wiederkehren ヴィダーケーレン) 。このゾットするような運命、深淵を逃げることなく正面から見据えよ。そして、そうか、これが人生だったのか。さらばよもう一度！
Wohlan, noch einmal! ヴァーラン ノッホ アイマル！」と意欲する事、これがニーチェ思想の核心です。

数年前、東ドイツ、ワイマールに念願のニーチェ古文書館 (Nietzsche Archiv) を訪ねました。ニーチェが晩年過ごした家です。
ニーチェの Übermensch (超人) とか Wille zur Macht (力への意思) などの言葉はヒトラーにも利用され社会主義国時代、ここは閉鎖されていたのです。ヒトラーもここを訪れていてその時の写真が展示されていました。見学者は小生と家内の2人だけで展示もドイツ語だけでした。中に戦前に出版されたらしい日本語のニーチェ全集も展示されていました。

小生、学生の時ドイツ語作文の練習も兼ねて東ドイツの学生と文通していました。ニーチェをどう思うか何気なく尋ねたところ「ニーチェは帝国主義的、ファシスト的哲学者である」と答えたのには驚愕しました。手紙は開封された跡があり間違いなく検閲されていたでしょうから、非常に危険なことを聞いたのだなあと大変後悔しました。

東ベルリンで Stasi (シュタージ、Staatsicherheit、国家安全省、秘密警察) 本部が現在博物館になっています。社会主義国時代、国民を監視した総本部です。Stasi には9万人が勤務し、それに協力する密告者18万人がおり支部は全国に張り巡らされていました。密告者の誕生日には缶入り的高级チョコレート、ウィスキー、花などがプレゼントされ忠誠心を高めていました。

実際に使われていた様々な盗聴器具 (wire tapping) 、隠し撮りの小型カメラが展示されていました。ポケットやバッグの中にカメラを入れ小さな穴からゴム球のリリースを使って隠し撮りします。「じょうろ」が

あつて下に隔壁がありカメラを入れ、取っ手にスイッチがあります。
じょうろには水を入れることができます。こんな物を持って前を通られても
まさか隠し撮りされたなんて絶対思いません。盗聴器はとくにコンセントに
仕掛けると電源が要らなくて便利だったとのこと。東ドイツ崩壊後
18年経って家の修理中にドアに仕掛けられた盗聴器が見つかり展示されていました。

こんなことは007のようなスパイ映画の作り事と思っていきましたが本当に
こんなことが行われていたことに仰天しました。国民は1人1人カードに
分類され要注意人物ともなると分厚いファイルが作成され展示されていました。

韓国映画「愛の不時着」の中で、平壤のホテルに宿泊した主人公がまず部屋中の
盗聴器を探して見つける場面がありました。
2002年、小泉首相、安部晋三氏が拉致被害者の交渉に平壤に行った時も、
ホテルの盗聴器に聞こえるように安倍氏が「拉致を認めないなら交渉を中断して
帰りましょう」と言ったため、金が欲しかった北朝鮮は5人の被害者を帰しています。
この交渉の時は、食事もおにぎりを持参しています。

拉致被害者の5人は一時帰国の約束でした。しかし安部氏が北朝鮮に帰すことに
強硬に反対し日本に残ったのです。5人と一緒に秘密警察（国家安全保衛部）も
同行していましたが安部氏が意識的に彼らのホテル名を記者達に
リークし、大勢の記者がホテルを見張ったため秘密警察も身動きできませんでした。
北朝鮮も国民監視の手法は東ドイツのStasiやロシアのKGBに
倣ったのでしょうか。

複数遺伝子変異や環境因子と片頭痛との関係はまだはっきりしませんが、
今後一般的片頭痛と遺伝子バイオマーカー（genetic biomarker）との関連の
研究に移っていくと思われまます。一般的な片頭痛では複数遺伝子が関与します。
また今後オーダーメイドの精密医療（precision medicine）に発達していくでしょう。
2019年の概念実証（proof of concept）研究で複数遺伝子負荷のある片頭痛で
トリプタンの反応が優れていました。これは精密医療で遺伝子をガイドとした治療戦略
（genetics-guided treatment strategies）の先駆けとなるものです。

今回、この総説で小生初めて知った遺伝子研究がメンデルランダム化
（Mendelian randomization）という手法です。これは今な有望
（promising）な手法であり、リスク因子とアウトカム分析に遺伝子多型を
操作変数とするものです。

遺伝的変異は交絡要因と独立しており遺伝型はランダムに決まります。
この遺伝型の違いをランダム化試験と捉え病気の発症率と関係があれば、
遺伝型と関連することになります。

つまり遺伝子アリール（対立遺伝子）の中から、あるアリールと、コントロール群のアリールに分け、そのアウトカムを比較するのが Mendelian randomization です。

9. 従来治療 NNT : アセトアミノフェン 12, NSAIDs 6-8, トリプタン 3-9。エルゴタミン、麻薬は避けよ。

急性期の片頭痛治療にはアセトアミノフェン、NSAIDs、トリプタンが主流です。エルゴタミンや制吐剤の使用はより少ないようです。なお 2019 年より gepants と ditans が急性期治療に新たに加わりました。

Ergot alkaloids は国内ではクリアミン（エルゴタミン、無水カフェイン、イソプロピルアンチピリンの合剤）があり A1.0 とその半量の S0.5 があります。なおイソプロピルアンチピリンは今時珍しいピリン系薬剤（アレルギーが多い）です。片頭痛治療に古くから使われており小生が研修医だった頃は片頭痛の薬はアスピリン、NSAIDs とクリアミンしかありませんでした。

経口 ergot alkaloid は triptan に較べて効果は劣り嘔気が多いようです。血管イベントがあり冠疾患、脳血管疾患、重症高血圧では避けます。ヨーロッパ頭痛協会からはルチンの使用を避けるように推奨されています。しかしヨーロッパ以外では広く使われており米国でも triptan に替わる選択肢です。

麻薬やバービチュレートは推奨しません。患者の多くは急性期治療に満足しておらずまた国によって投薬が異なります。そして 2019 年より米国 FDA (Food and Drug Administration) により gepants と ditans が急性期治療に承認されました。

国際頭痛学会 (The International Headache Society) では RCT での「治療成功」を次の二つで定義しています。

- i) 2 時間以内に頭痛軽快
- ii) 2 時間以内での片頭痛関連症状（嘔気、嘔吐、羞明、音恐怖）の消失

【アセトアミノフェン、NSAIDs】

よく使われる鎮痛剤、NSAIDs は以下の通りです。

アセトアミノフェンは NNT12.0 で第 1 選択ではありません。

NSAIDs で有効なのはアスピリンやボルタレン、ブルフェンで NNT は 6 から 8 位の間です。アスピリンの 2 時間での有効率 24%、プラセボで 11%でした。

ブルフェン (ibuprofen) は 2 時間での有効率 26%、プラセボで 12%です。

急性期治療の各 NNT は以下の通りです。

<Analgesics>

アセトアミノフェン 1000 mg NNT12.0 米欧推奨 (高)

<NSAIDs>

アスピリン 900-1000 mg NNT8.1 米欧推奨 (高)

Diclofenac (ボルタレン) 50 mg NNT7.4 米欧推奨 (高)

Ibuprofen (ブルフェン) 400-600 mg NNT7.2 (400 mg) 米欧推奨 (高)

NNT6.5 (600 mg) 米欧推奨 (高)

10. トリプタンは頭痛初期から使用、NNT3-9、再使用するな！NSAIDs、制吐剤併用可。

【トリプタン】

トリプタンは中等から重症頭痛に使いますが、頭痛がまだ軽度の初期での使用が推奨されます。 Sumatriptan (イミグラン) の 2 時間での有効率 32% (50 mg の NNT6.1、100 mg で 4.7) 、プラセボで 11% です。
全てのトリプタンはプラセボに比して有効で NNT は 3-9 の間です。

嘔気嘔吐のあるときは 制吐剤併用も推奨 です。Domperidone (ナウゼリン)、metoclopramide (プリンペラン) 等を使用します。

ドンペリドンってシャンパンのドンペリニオンに似てるけどドンペリニオンってどういう意味だろうと調べたところ、17 世紀の終わりに最高のワインを作ろうとしたドン・ピエール・ペリニオンという人の名前でした。

何でもワインを作るフランス教会の盲目のワインセラー管理人だそうです。

Sumatriptan (国内イミグラン、50 mg/錠 646.4 円、頭痛時 1 回 50 mg、効果不十分時 2 時間以上あけて追加、次回から 1 回 100 mg 可、200 mg/日まで) は世界のほとんどの国で使用されています。

Sumatriptan の皮下注 (国内イミグラン注 3 mg/1ml、3023 円、1 回 3 mg 皮下注、追加は 1 時間以上あける) では有効率 59%、プラセボで 15% でした。

しかし皮下注は高価なため一般的に使用されませんが速効性であり嘔気、嘔吐のひどい患者で適応です。

ひとつのトリプタンで有効でない場合は別のトリプタンが有効なこともあります Sumatriptan (イミグラン) と naproxen 併用も有効です。

頭痛発作後の再発は 17 から 40% で見られます。

トリプタン 1 回で不十分な場合、再投与しがちですが現在のエビデンスでは推奨しません。 トリプタンの副作用には一過性の paresthesia、紅潮、動悸があります。少ないですが頸部、胸部の凝り感 (tightness) がありますが血管イベントとは関連しません。

しかしトリプタンは血管収縮させるので理論的リスクはあり冠疾患、脳血管疾患、コントロールできぬ高血圧では推奨しません。

各 Triptan と Ergot alkaloids の NNT は下記の通りです。

<Triptan>

Eletriptan (レハックス、エトリプタン)	経口 20 mg	NNT9.9	米欧推奨 (高)
Naratriptan (アマジ)	経口 2.5 mg	NNT8.2	米欧推奨 (高)
Rizatriptan (マクサルト)	経口 10 mg	NNT3.1	米欧推奨 (高)
Sumatriptan (イミグラン、スマトリプタン)	経口 50 mg	NNT6.1	米欧推奨 (高)
	点鼻 20 mg	NNT4.7	米欧推奨 (高)
Zolmitriptan (ゾーミック)	経口 2.5 mg	NNT5.0	米欧推奨 (高)

<Ergot alkaloids>

Dihydroergotamine	経鼻 0.5-2 mg	NNT 不明	米推奨 (高) 欧推奨なし
-------------------	-------------	--------	---------------

11. 急性期： gepants NNT9-11、NSAIDs/トリプタン使えぬ時に使え。国内治験中。

【片頭痛急性期治療の新薬】

この数年で出現した片頭痛の急性期治療薬が次の二種類、gepants と ditans です。ただ残念ながら gepants も ditans も RCT ではトリプタンを凌ぐものではありません。

- Gepants：小分子カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 受容体拮抗薬
 - Rimegepant 経口 75 mg NNT9.4 米欧推奨なし
 - Ubrogepant 経口 100 mg NNT10.7 米欧推奨なし
 - Atogepant
- Ditans (5-HT_{1F} serotonin receptor 拮抗薬)、Lasmiditan
 - Lasmiditan 経口 100 mg NNT5.7 米欧推奨なし

Gepants (small-molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist、CGRP 受容体拮抗薬) は、血管平滑筋細胞のカリウムチャネルオープナーの上流で働く伝達物質 CGRP の拮抗薬です。最初の gepant である ubrogepant は 2019 年に FDA により承認されました。フェーズ 3 で ubrogepant 100 mg で 2 時間後の有効率 21% (NNT10.7)、50 mg で 19% (NNT13.3 か 13.6)、プラセボで 12% でした。

Rimegepant は 75 mg で 2 時間後有効率 21% (NNT9.4)、プラセボで 11% でした。

国内では gepant の atogepant (アラゴン・ジヤン) が治験中です。
残念ながら gepants の効果は NNT9-11 程度でそれほど高いものではありません。
まあ「有難さも中くらいなり」というところでしょうか。適応は NSAIDs と
トリプタンが禁忌か効果のない時に限られます。

小林一茶はナウマンゾウ化石が発見された信州野尻湖のすぐ近くに住み、
亡くなった土蔵が保存されています。「めでたさも中くらみなりおらが春」
「これがまあつひの栖 (すみか) か雪五尺」「やせ蛙負けるな一茶これにあり」
「すずめの子そこのけそこのけお馬が通る」等を詠んだところでは

12. Ditans は Triptan の改良版、血管収縮副作用なし、運転禁止。NNT5.7、治験中。

Ditan は Triptan に似ているのですが 5-HT_{1F} serotonin receptor に選択的結合します。
Triptan の場合は 5-HT_{1F} だけでなく 5-HT_{1B} と 5-HT_{1D} にも結合します。
しかし ditans はこの後者には結合しないため血管収縮関連の副作用
(虚血性心疾患、心筋梗塞、Raynaud 現象など) がないのです。
Triptan の改良版というところでしょうか。

2019 年 FDA に認可された最初の ditan は lasmiditan で国内でもイライリリーが治験中です。
Phase3 trial で 200mg lasmiditan で 2 時間後の有効率 32% (NNT5.7-5.9)、
100 mg で 28% (NNT7.7-9.9)、プラセボで 15% でした。
しかし lasmiditan は一時的な運転障害、障害程度を自己評価できなかつたり
したので内服後 8 時間は車輛等の運転禁止です。
従って lasmiditan 使用は NSAIDs や triptan が禁忌の場合に限られるのが
残念なところでは

13. 予防に推奨高く国内適用ありはインデラルとデパケン (催奇性)。抗 CGRP 薬は評価未定。

急性発作時のみの投薬で改善しないような患者や月最低 2 日の発作、QOL が
障害されるような患者、また薬剤を使いすぎるような場合は片頭痛の予防を行います。
ただし予防投与で用いられる薬の多くは RCT が不適切 (underpower)、
デザイン不良 (poor) だそうです。

欧米で推奨度の高いのは propranolol (インデラル), metoprolol (ロプロロール),
valproate (デパケン), topiramate (トピナ) ですが、国内で片頭痛予防に適応の
あるのはインデラルとデパケン (セレニカ) のみです。

β拮抗薬が世界的に使用されていますが国内で適用があるβ拮抗薬はインデラルのみで国内ではPropranolol(インデラル10mg/錠)、20-30 mg/日を分服、最大60 mgです。metoprolol, (ロプレール、セケン) atenolol (テノシ) は国内で適用がありません。

不思議なのはARBのcandesartan(フロプレス2, 4, 8, 12mg/錠、国内適用なし)です。ARBの中でもなぜプロプレスなのか調べたのですがよくわかりませんでした。1つのRCTでインデラルと同程度の有効性でしたが欧米では低評価です。高血圧のある片頭痛患者にはプロプレスなら一石二鳥かもしれません。

抗痙攣薬で片頭痛に使用するのはトピナとデパケンであり欧米の推奨度は高いです。Topiramate (トピナ) は質の高いエビデンスがあり体重増加もありません。7つのRCTでプラセボに比し頭痛回数減少に優れます。慢性片頭痛にも有効です。副作用に体重減少、疲労感、嘔気、鬱、認知能低下などがあります。

Valproate (デパケン) も欧米の推奨度は高いですが催奇性があるので分娩の可能性のある婦人では使いません。

ボツリヌストキシンのOnabotulinumtoxinAの慢性片頭痛での有効性は確立されています。しかし国内では片頭痛の適用はありません。全身副作用はありません。多い副作用は頸部痛、筋力低下、注射局所痛などです。

2019年に新たに出現した片頭痛予防薬が抗CGRPモノクローナル抗体の注射です。CGRPは血管平滑筋細胞のカリウムチャネルの上流に作用する伝達物質です。これに拮抗するのです。下記の注射薬がありますがまだ評価は定まっていません。

- ・抗CGRPモノクローナル抗体注射薬 (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab)
- ・抗CGRP受容体抗体注射薬 (erenumab)

国内では上記のうちgalcanezumab(イライリ)が20年1月申請、fremanezumab(大塚製薬)とErenumab(アムジエン)が治験中です。

多い副作用は注射局所の疼痛、発赤です。

免疫原性があり理論的に心血管への影響が懸念されます。6カ月経過フォローのデータはまだ少ないのです。高価でもあり最低二つの予防治療が無効の場合に使用の縛りがありまだ普及していません。

予防治療に使われる薬とその欧米での推奨度を列挙します。

欧米で推奨度の高いのはpropranolol(インデラル)、metoprolol(ロプレール)、valproate(デパケン)、topiramate(トピナ)ですが、国内で片頭痛予防に適応のあるのはインデラルとデパケン(セレニカ)のみです。ただしデパケンは

催奇形があるので妊婦には使えません。

以前、外来で豊屋さんが「ニンプを2人雇っている」と言うので

「どうしてまた妊婦を2人も？」と聞いたところ妊婦でなく人夫でした。

【片頭痛の予防治療薬と推奨度】

<β拮抗薬、ARB>

- Atenolol (テノーシ国内 25, 50 mg錠) 25-100 mg 1日1回 欧推奨無、米推奨中等
- Bisoprolol (メインテト国内 0.0625, 2.5, 5.0錠) 5-10 mg 1回/日、 欧推奨中等、 米？
- Metoprolol (メトプロロール国内 20, 40 mg錠) 50-100 mg 2回/日か 200 mg 1回/日 欧米推奨高
- Nadolol (ナドール国内 30, 60mg錠) 20-160mg 1回/日、 欧推奨無、米推奨中等
- Propranolol (インテラル国内 10 mg錠) 80-160 mg 1-2回/日、 欧米推奨高
- Candesartan (ARB、カンデサルタン 2, 4, 8, 12mg錠) 16 mg 1回/日、 欧米推奨低

<抗うつ薬>

- Amitriptyline (トリプタノール国内 10, 25mg錠) 50-100mg 夜1回/日、 欧米推奨中等

<抗痙攣薬>

- Sodium valproate (デパケン国内 100, 200mg錠) 600-1500mg 1回/日、 欧米推奨高
- Topiramate (トピナ国内 25, 50, 100mg錠) 50-100 mg 1回/日、 欧米推奨高

<その他>

- Flunarizine (Ca拮抗薬, 国内なし) 5-10 mg 1回/日、 欧推奨なし、米推奨高
- OnabotulinumtoxinA (ボツリヌス毒素) 155-195U を12週毎多数箇所筋注 欧米推奨無し

<CGRP またはその受容体に対するモノクローナル抗体>

副作用：過敏性、冠動脈疾患、脳血管疾患、炎症性腸疾患

- Galcanezumab (国内20年1月申請) 初期240 mg後120mg 月1回皮下 欧米推奨無し
- Eptinezumab 100 mg/300 mg 3ヶ月に1回静注 欧米推奨なし
- Erenumab (国内治験中) 70-140 mg 月1回皮下注、 欧米推奨なし 国内治験中
- Fremanezumab (国内治験中) 225mg 1/月 or 675 mg 1/3ヶ月皮下注、 欧米推奨無し

治療評価は月当たりの頭痛数減少、治療順守 (adherence)、副作用、
またアウトカムは頭痛の強さ、片頭痛関連の disability、急性期薬剤使用
などで患者には頭痛日記をつけてもらいます。

14. Neuromodulation は迷走神経刺激 > 三叉神経刺激。認知行動療法も可。

非薬物治療でエビデンスが高いのは neuromodulation (神経調節) と behavioural therapies (認知行動療法) です。

Neuromodulatory devices は電気器具で神経刺激するもので特に迷走神経刺激が三叉神経刺激よりも優れるようです。なぜこれが有効なのかはわかりません。下記のようなものがあります。三叉神経刺激は孫悟空のように額に金属のハチマキをするものです。

- Non-invasive vagus nerve stimulation (迷走神経刺激療法) エビデンスは高い。
[gammaCore®, the First Non-Invasive Vagus Nerve Stimulator Applied at the Neck, Now Available for Adult Patients in the U.S. - electroCore](#)
- external trigeminal nerve stimulation (e-TNS) : エビデンスは中等度。
[Cefaly for Migraine Prevention | American Migraine Foundation](#)
- single-pulse transcranial magnetic stimulation (s-TMS) : エビデンスは低い。

認知行動療法 (CBT: Cognitive Behavioral Therapy) は American Headache Society はその効果を Grade A としています。Cochrane Collaboration の報告ではこのような治療で片頭痛の 54% の患者は頭痛回数が最低 50% 減少、コントロールでは 24% の減少だったとのこと。ただし質の高いエビデンスではありません。

15. 薬物乱用頭痛は triptan, opioid, barbiturate で多く治療不適切。抗 CGRP 薬などを。

薬物乱用頭痛 (medication overuse headache) とは鎮痛剤や片頭痛用薬 (triptan, ergotamine) の過剰使用による二次的頭痛のことを言います。片頭痛頻発患者で多いのです。重要なのは急性期の過量薬剤使用は治療がうまくいってない (suboptimal) と認識することです。とくに triptan, opioids, barbiturate は過量使用のハイリスク薬です。麻薬は極力避けます。一方 NSAIDs はそのリスクは少ないのです。

もともと頭痛のある患者で月最低 15 回以上の発作があったり、急性頭痛に対し 3 ヶ月以上に亘り薬剤を月 ≥ 10 日または月 ≥ 15 日の過量使用したり、かつ ICHD (International Classification of Headache Disorders) 第 3 版の片頭痛以外の頭痛に該当しない患者です。

薬物乱用頭痛のマネジメントは次の3ステップで行います。

- i) 患者教育とカウンセリング
- ii) 過量使用の中止
- iii) 予防治療や非薬物的介入

ただし高いエビデンスはありません。CGRP やその受容体に対するモノクローナル抗体の出番でこれらにより過量使用を減らせます。

16. 小児は両側多く治療は acetaminophen, 12 歳以上はイグラン+ナイクソ, 予防にインテラル等。

小児、思春期で片頭痛はよくあります。成人は片側が多いのですが小児は両側が多く持続は短いようです。治療は acetaminophen、12 歳以上で米国では zolmitriptan (ゾーミック) 点鼻、sumatriptan (イグラン) + naproxen (ナイクソ) 投与が FDA で認可されました。国内では点鼻トリプタンはイグランしかありません。

予防治療には propranolol (インテラル)、topiramate (トピナ)、amitriptyline (トリプタール) を認知行動療法と併用するそうです。ただし小児での RCT はありません。プラセボは 61% で有用です。国内で成人の片頭痛予防に認可されているのはインテラルとデパケンのみです。

17. 月経片頭痛：一般治療無効ならアマジ (naratriptan) を月経の-2 から+5 日に投与。

月経片頭痛 (menstrual migraine) は国際頭痛学会では 2 型に分けます。純粋月経頭痛と月経関連頭痛です。

- ・純粋月経頭痛 (pure menstrual headache) : 3 回のサイクルのうち最低 2 回で月経開始当日 ± 2 日で発作が起こる。女性の 8% であり。
- ・月経関連頭痛 (menstrually related migraine) : 3 回のサイクルのうち最低 2 回で月経初日 ± 2 日、加えてサイクルのいつでも頭痛発作。女性の 13% である。

一般の急性片頭痛の治療が不十分なら予防治療として長時間作用性の naratriptan (アマジ、半減期 5.1 時間) を月経周辺 (月経の-2 日から+5 日) に毎日投与します。

18. 妊娠時：片頭痛は軽減気味、acetaminophen を、NSAID は妊娠 14 週以後、triptan?

なお妊娠時は多くの女性では片頭痛は軽減し治療不要となることも多いのだそうです。家内も妊娠中に片頭痛を起こした記憶がありません。妊娠時の片頭痛の第 1 選択は acetaminophen です。

Ibuprofen(ブ^ルフェン)、diclofenac(ボ^ルタレン)、naproxen(ナイキサン)は流産や先天奇形を起こす可能性があるので妊娠第2期(妊娠14週~27週)以後の使用とします。

Triptanの使用可否ははっきりしません。

予防治療は可能なら避けますがβ拮抗薬は妊娠中でも安全とされます。

Amitriptyline(トリプ^タノール)はしばしば第2選択に使われますが安全性ははっきりしません。

授乳期ではacetaminophenが第1選択、ibuprofen(ブ^ルフェン)、sumatriptan(イミ^クラン)は安全とされます。

それではThe Lancet片頭痛3部作、最重要点18の怒涛の反復です。

- ① 前兆広がり>5分(TIA:即座)、60分内頭痛。前兆>60m、頭痛>72hは片頭痛でない。
- ② 特徴:片側(4割両側)、拍動、再発、歩行で悪化、嘔吐、羞明、音恐怖。画像役立たぬ。
- ③ ICHD-3片頭痛診断クライテリア4つ(前兆なし、前兆あり、慢性、おそらく)
- ④ 血管平滑筋K⁺チャネル開放ではほぼ全例頭痛。フレタル、レ^パチオ、CGRP、PACAPはこの上流作用
- ⑤ 視床下部活性(不眠、食渴望)→大脳皮質拡張性抑制(前兆)→橋部背側活性化(頭痛)

- ⑥ CGRP誘発片頭痛で中硬膜動脈(中大脳動脈も?)拡。
- ⑦ 片頭痛の75%35歳前発症、女性に多い。60歳以上3-6%。50歳以上は二次性考慮
- ⑧ 片頭痛は家族発生あり遺伝強く関与、遺伝性42%。鬱、不安障害とも関連。
- ⑨ 従来治療NNT:アセトアミノフェン12, NSAIDs6-8, トリプ^タン3-9。麻薬、エルゴタミンは避けよ
- ⑩ トリプ^タンは頭痛初期から使用、NNT3-9、再使用するな!NSAIDs、制吐剤併用可

- ⑪ 急性期 gepants NNT9-11、NSAIDs/トリプ^タン使えぬ時に使え。国内治験中
- ⑫ DitansはTriptanの改良版、血管収縮副作用なし、運転禁止。NNT5.7、治験中
- ⑬ 予防に推奨高く国内適用ありはインテ^ラルとテ^パケン(催奇性)。抗CGRP薬は評価未定
- ⑭ Neuromodulationは迷走神経刺激>三叉神経刺激。認知行動療法も可
- ⑮ 薬物乱用頭痛はtriptan, opioid, barbiturateで多く治療不適切。抗CGRP薬などを

- ⑯ 小児は両側多く治療はacetaminophen, 12歳以上はイミ^クラン+ナイキサン, 予防にインテ^ラル等
- ⑰ 月経片頭痛:一般治療無効ならアマ^リジ^ン(naratriptan)を月経の-2から+5日に投与
- ⑱ 妊娠時:片頭痛軽減気味、acetaminophenを、NSAIDは妊娠14週以後、triptan?