

## 片頭痛診療の新たなステージ

多根総合病院 脳神経外科

住岡真也 西居純平 三木義仁 小川竜介  
多根一之

### 要 旨

我が国の大規模疫学調査によれば、慢性頭痛を有する人は約4000万人と推定されるという。われわれは、古代から現代にいたるまで頭痛に悩まされ続けてきた。その記録は紀元前3000年にまで遡ることができる。頭痛の中でも片頭痛治療に関しては、様々な経過、治療方法を経て、ようやく2000年にトリプタン製剤が出現したことにより大きく変貌した。それから約20年が経過して、画期的な片頭痛予防薬である抗CGRPモノクローナル抗体薬および抗CGRP受容体モノクローナル抗体薬が出現し、さらにガイドラインが整備されたことにより、頭痛診療および治療は、新たなそして大きな変革期に至ったと考えられる。

**Key words** : 片頭痛 ; カルシトニン遺伝子関連ペプチド ; 頭痛診療ガイドライン

### はじめに

ごく一般的な身体症状である頭痛は、専門医でなくとも頻繁に遭遇する症状の一つである。日常診療で診る頭痛は、大部分が一次性頭痛であり、その一次性頭痛の中でも片頭痛の占める割合は高い。この理由は、片頭痛の日常生活への支障度、影響が高度であるためである。この片頭痛に対して2000年に我が国でトリプタンの使用が可能となり、種々のトリプタン製剤が次々と登場したことで、片頭痛の急性期治療には画期的な進歩がもたらされた。しかし、実際のところトリプタン製剤だけでは問題は解決されず、20年が経過しても片頭痛発作で生活に支障をきたしている患者は数多くいるとされ、予防という点においても、十分な効果が得られる状態には至っていないといわれていた<sup>1)</sup>。ところが、2021年、抗CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）モノクローナル抗体薬および抗CGRP受容体モノクローナル抗体薬が発作予防薬として、そしてセロトニン5-HT（5-hydroxytryptamine）1F受容体作動薬が発作急性期薬として新たに登場した。また2013年に出版された頭痛診療ガイドラインも

2021年に刷新された。これらにより片頭痛診療にはパラダイムシフト（その時代に当然と考えられていた物の見方、考え方が劇的に変化すること）が生じたともいわれている<sup>2)</sup>。

### 頭痛の歴史

頭痛は、人類史上、古代から存在していたものと考えられている。世界で最も古い頭痛の記録は、紀元前3000年の古代バビロニアの時代にさかのぼり、シュメール人が人類史上初の文字である楔型文字で片頭痛の臨床的特徴を表現した詩とされている<sup>3)</sup>。紀元前1200年、エジプト医学パピルス（パピルス：古代エジプトで使用された文字の筆記媒体）であるエーベルス・パピルスには様々な症状や病気の治療法が記載されており、その数は800節を超え、頭痛に関しては5節に及んで記述がなされている<sup>4)</sup>。紀元前460年には視覚異常を伴う片頭痛に対する最初の記録がなされ、ヒポクラテス（紀元前460年頃～370年頃）は原発性頭痛と続発性頭痛を区別したといわれるが、当時彼は片頭痛が霊魂（プシュケ）によるもの、すなわち、怒り、悲哀で頭痛が生じ、魂を鎮めれば頭痛はよくなる



と考えていた<sup>5,6)</sup>。紀元後80年、片頭痛の症候学の歴史の中で重要な人物の一人とされているAretaeusは、初めて頭痛を分類し、片頭痛について、現在知られているほとんどすべての臨床症状について記録していたとされる<sup>7)</sup>。Galenus(紀元後125~200年)は、「健康と疾病は四体液(血液、黄胆汁、黒胆汁、粘液)のバランスと異常による」という説から、片頭痛は攻撃的な黄胆汁が脈管を伝わり、胃から頭に登る蒸気(Vapor)のせいであると考えた。この考えは当時のヨーロッパ医学の根幹をなす概念(体液説)であり、何年にもわたって継承され、中世の長い暗黒時代とたとえられている<sup>5,6)</sup>。

9世紀イスラム社会においては、Avicenna(紀元後980~1037年)により、片頭痛が光や音に対して脳が異常に反応してしまうという脳組織の過剰興奮が原因とする考えも出てきていた<sup>6)</sup>。しかし、片頭痛に近代的な光を与えたのはWillis動脈輪で有名なThomas Willisで、1660年に彼は痛みの発生源は血管の膨張であると提唱し、1672年「De Cephalalgia(頭痛について)」を著して、Vaporの関与を否定した<sup>8,9)</sup>。そして、この頃から、現代における片頭痛の疾病概念が徐々に形成されてきた。

18世紀から19世紀にかけての片頭痛の症候学の記録に関しては、Liveingの貢献度が高く、『On Megrin, Sick-Headache, and Some Allied Disorders』という著書を執筆している<sup>10)</sup>。

頭痛が科学としての体裁を整えたのは1940年前後からであり、Wolffらの一連の研究以降とされている。彼らは、第1にヒトの頭蓋内の各部を刺激し、痛みを感じる構造と放散痛が現れる部位を明らかにし、第2に片頭痛が血管の拡張による頭痛であることを実験的、薬理的に示し(血管説)、第3に頭蓋周囲筋の収縮から頭痛が惹起されることを実証した<sup>5,11)</sup>。

その後、血管説はセロトニン血管説へと発展する。1961年Sicuteriが片頭痛の際に血液中のセロトニンとその代謝産物の変動がみられることを明らかにした<sup>12)</sup>。まず片頭痛前駆期に血小板からセロトニンが放出され、これにより脳血管が縮小し前兆が現れる。そしてセロトニンが代謝されて、セロトニン濃度が減少することによって血管が拡張し、拍動性頭痛が生じるという説を唱えた(セロトニン血管説)<sup>13,14)</sup>。しかしながら、片頭痛で観察される程度のセロトニン濃度の変化では血管収縮はほとんど起こらないため、発作の副次的な随伴現象を見ているに過ぎないとの批判や、血管が収縮しているとされる時期からすでに頭痛が生じていること<sup>14,15)</sup>、最近のMRアンギオグラフィーによる

研究において、自然発生的な片頭痛発作中には髄膜血管に拡張を認めないことが報告されており<sup>16)</sup>、古典的な血管説や、セロトニン血管説では全貌を明確に説明できるものではないとされている。ただし、このセロトニン血管説が後にトリプタン開発の礎となった<sup>17,18)</sup>。

1984年、Moskowitzらにより、血管説と神経説を統合した三叉神経血管説が提案された。硬膜血管とその周囲の三叉神経終末の神経原性炎症を重視した学説である。まず「何らかの刺激」により硬膜血管周囲に分布する三叉神経終末や軸索が興奮し、CGRPやサブスタンスP(SP)、ニューロキニンA(NKA)等の神経ペプチドが遊離され、硬膜血管に神経原性炎症が惹起される。これにより三叉神経に順行性と逆行性の伝導が生じ、順行性伝導は三叉神経核に至り、視床を経て大脳皮質に伝わり痛みとして知覚される。一方で逆行性伝導によって、さらに末梢の三叉神経で血管作動性ニューロペプチドの遊離を助長させ、神経原性炎症が拡大していくという説である<sup>19)</sup>。これが現時点において広く受け入れられている片頭痛の病態である(図1)。しかし、最初の「何らかの刺激」が何であるかについては依然として明らかとならず、近年、片頭痛発作時にCGRPのみが放出されることが示され、SPやNKAの放出の証拠がないこと<sup>20)</sup>、ニューロキニン1(NK1)受容体拮抗薬や血漿蛋白阻害剤の抗神経性炎症薬は片頭痛に対して有効性が確認できなかったこと<sup>21,22)</sup>など一連の研究結果からは、神経原性炎症が一義的な役割を示すかどうかについて疑問の余地が生じてきているという<sup>22)</sup>。

## 頭痛(片頭痛)治療の歴史

頭痛治療は、魔術・祈祷から始まったとされる。紀元前1200年、エジプトで、粘土で作ったワニの口に薬草をくわえさせ、頭に巻いて側頭部を圧迫し、呪文をかけて頭痛を軽減させる様子が描かれたものが発見されている<sup>23)</sup>。その後、前述の体液説の時代には悪気を抜くために穿頭術が頭痛の治療としてさかんに行われたが、Willisにより頭部血管切除、側頭部切開、瀉血が勧められたことにより穿頭術治療は効果なしとされ、この治療は急速に廃れていった。中世のイギリスでは、エルダーベリージュース、ウシの脳、酢、ヤギの糞などからなる頭痛トニックが用いられ、中世ヨーロッパでは阿片と酢からできたパップ剤を頭に貼る治療が広く行われた<sup>5)</sup>。

薬物治療という点において、紀元前5世紀、ヒポクラテスは柳の木や葉には鎮痛作用があることをすでに知っていたという。日本でもかつて「柳で作った楊枝

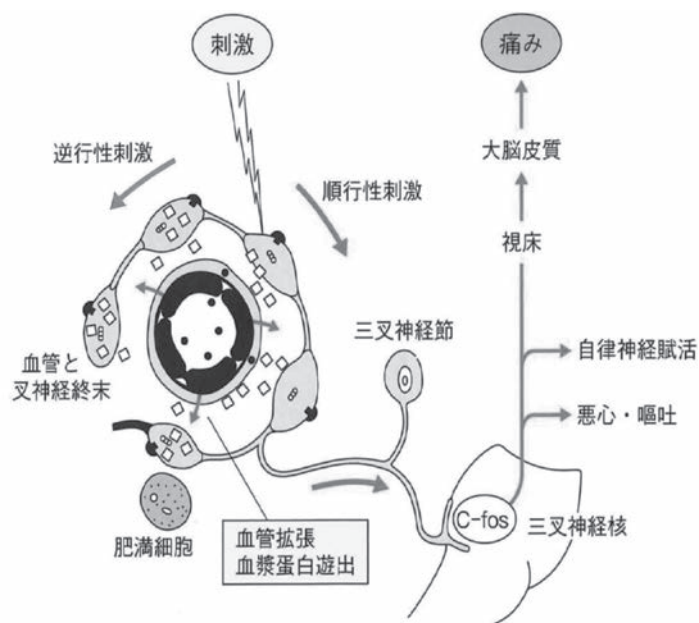


図1 片頭痛のメカニズム (三叉神経血管説)

最初に何らかの頭痛トリガーが硬膜血管周囲に分布する三叉神経終末を刺激して、三叉神経が興奮・活性化される。この結果、CGRPやサブスタンスP等の血管作動性神経ペプチドが放出され血管拡張、血漿の血管外漏出、引き続いて肥満細胞の脱顆粒が起こる。すなわち神経原性炎症が引き起こされる。神経原性炎症による三叉神経刺激により炎症が順行性および逆行性に三叉神経領域に拡大する。拡大した神経原性炎症は侵害刺激として作用し侵害信号が順行性に脳幹、三叉神経核を経て大脳皮質へ伝達され、頭痛として感受される。

(Moskowitz MA, et al : Cerebrovasc Brain Metab Rev, 5 (3) : 159-177, 1993)

を使うと歯がうずかない」という伝承があった。しかし、それが薬剤としての体をなすのは、はるか後のことで、柳からサリチル酸が抽出されたのは1897年であり、さらにFelix Hoffmanがサリチル酸をアセチル化することでアセチルサリチル酸(のちのAspirin)を合成し、バイエル社が商標登録をしたのは1899年になる。それ以来、Aspirinは数多くの片頭痛患者に用いられてきた。Aspirinは世界で初めて合成された薬剤であり、現在でも多く用いられている歴史的な薬剤である。ちなみにAspirinの商標名の由来は頭痛の守護聖人Aspirinusにちなむといわれている<sup>24,25)</sup>。

次にライ麦に生える麦角ergot(カビの感染生成物)から分離されたエルゴタミンを静注すると浅側頭動脈の拍動が減弱し頭痛が消失することが見いだされた<sup>26)</sup>。ここから1925年に酒石酸エルゴタミンが分離され、臨床応用されたのち、ジヒドロエルゴタミン(1943年)、エルゴタミンとカフェインの合剤(1948年)が登場する。1953年にカフェルゴット(エルゴタミンとカフェインの合剤)が米国で発売され、1964年に日本でも発売された。以後2000年にトリプタンが上市されるまで、エルゴタミンはしばらく片頭痛治療の主役となる<sup>6,18)</sup>が、現在ではごく限られた症例でしか用いられなくなっている。この理由として、トリプタンで頻回に頭痛再燃がみられる患者には使用価値があると

されるものの、エルゴタミンの難点は、早期服用での効果がNSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)と同等もしくは劣っていること、痛みが中等度~重度になった頭痛には効果が少ないこと、副作用としての嘔吐と薬物使用過多による頭痛をきたしやすいことが挙げられる<sup>27)</sup>。

次に登場するトリプタンの開発はセロトニン説に由来する。前述のように片頭痛とセロトニンとの関係は1960年代から想定されており<sup>23,28)</sup>、セロトニン減少によって血管拡張が生じることから、セロトニンを投与することによって片頭痛が軽快するとの仮説より、まずセロトニン静脈注射が試みられた。しかしその結果は散々で、片頭痛には有効であったものの、顔面蒼白や頻脈、発汗、ふるえ、血圧上昇などあまりに副作用が多いことが判明した<sup>28)</sup>。そこからセロトニンと似たありとあらゆる物質が試験されていき、1980年代Humphreyらは800種類ともいわれるセロトニン作動薬を合成して、ついに1990年5HT<sub>1B/1D</sub>受容体選択的作動薬(トリプタン)を完成させた<sup>17,18)</sup>。5-HT<sub>1B</sub>受容体は血管収縮作用、5-HT<sub>1D</sub>は抗炎症作用を示す。また、トリプタンはCGRPの放出を抑えていることが明らかにされている<sup>29,30)</sup>。我が国では2000年から皮下注射製剤が承認され、2001年08月からスマートトリプタンとゾルミトリプタンの経口剤が承認され



た。その後、相次いで3種類のトリプタンの経口薬（エレトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン）が発売され、現在4剤型（錠剤、口腔錠、点鼻液、皮下注射）の計10種類が使用可能である。

### 新しい治療とガイドライン

2021年になって大きな二つの変化がみられた。

一つめは、片頭痛病態におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）の重要性に対する認識が高まったことである。CGRPは1980年代初頭に発見された脳循環の中では最も強力な血管拡張作用を有している神経ペプチドであるが、この他にも神経性炎症の媒介、侵害受容入力調整を行っていると考えられる<sup>31)</sup>。このCGRPが片頭痛の病態に深く関与していることが明らかとなり、抗CGRPモノクローナル抗体薬、および抗CGRP受容体モノクローナル抗体薬が発作予防薬として我が国においても使用可能となった。また、新たな急性期治療薬として、ラスミジタンが登場した。

二つめは、「慢性頭痛の診療ガイドライン」が改訂されたことである。効果が十分に期待される予防治療およびガイドラインが整備されたことは、片頭痛治療が新たな段階に入ったといわれている。

#### 1) CGRP 関連抗体治療薬

これまで片頭痛の予防は、経験に基づいた治療であり、片頭痛の病態に基づいて開発された薬がなかった。予防治療は1971年Weberらが、狭心症の患者に偶然にプロプラノロールが有効であったと報告したことにはじまり、1999年にCa拮抗薬であるロメリジンが保険適用となって以来、現在までに、抗てんかん薬（バルプロ酸等）、ベータ遮断薬（プロプラノロール）、抗うつ薬（アミトリプチリン）が広く使用されるに至っている。しかし、それらの薬はいずれも片頭痛に非特異的で、低用量から始めて漸増する調整が必要で、効果発現まで時間を要し、効果が不確実であることや、眠気やふらつき等の副作用の問題点があった<sup>6,32)</sup>。そこで、これらの問題点を補う形で、ようやく片頭痛病態に基づいて開発された治療薬、すなわち抗CGRP関連抗体薬が登場した。CGRPは片頭痛発作時に血中濃度が高くなることや片頭痛患者に投与すると遅発性に発作が誘発されることから<sup>33)</sup>、CGRPは片頭痛発作出現に中心的役割を担っていることが明らかになり、このCGRPシグナル伝達を遮断することが有効であることが示唆され、研究開発が進められた。我が国では2021年4月にガルガネズマブ（商品名：エムガル

ディ）、2021年8月にフレマネズマブ（商品名：アジジョビ）とエレヌマブ（商品名：アイモビーク）が販売開始となっている。ガルガネズマブとフレマネズマブは抗CGRP抗体で、エレヌマブは抗CGRP受容体抗体である。これらは既存の予防薬が奏功しなかったケースが最適となる。すなわち、治療歴のない全く新規の頭痛症例には投与できない。いずれのCGRP関連抗体も有意な片頭痛改善効果を示し、従来の経口予防薬に比し格段に優れていて、有害事象も少なく安全性についても問題はないとされており、過去10年以内に2~4種類の既存予防薬で効果がなかった患者に対しても有効であったことが報告されている。そして、これらのCGRP標的薬が血管を収縮させないことは最大のメリットとされる。また、半減期が長いいため、1か月あるいは薬剤によっては3か月間隔の投与でも効果が見込める。投薬継続の要否については定期的に検討が必要で、日常生活に支障をきたさなくなった場合には本剤の投与中止を考慮する<sup>24)</sup>。具体的には6~12か月で十分な改善が認められた場合は中止を考慮してもよいと記載されている。

一方で、本剤は超微細な高分子であるがゆえ、消化、吸収、代謝される内服という形には至らず注射でしか投与できないこと、極めて高価なことが難点と思われる。また使用にあたっては、使用基準を満たす必要がある\*<sup>1)</sup>、年齢制限（18歳未満は使用不可）も設けられていて、投与者には資格が求められている\*<sup>2)</sup>。症例によっては、頭痛発作を限りなくゼロに近づけることも期待できるとのことであるが、常にすべての症例で高い効果が期待できるとはかぎらない<sup>24)</sup>。また、これらのモノクローナル抗体使用に対する懸念は長期的影響である。CGRPは心血管や臓器保護、創傷治癒機転の促進といった作用、免疫機能への関与<sup>31,34,35)</sup>も明らかになっていることから、この問題に結論が出るまで継続的な観察が必要となる。

#### \*1 投与対象となる患者

- ①国際頭痛分類第3版の診断基準を満たす片頭痛が月に複数回以上発現している、または慢性片頭痛であること。
- ②片頭痛日数が3か月の月平均で、平均4日/月以上であること。
- ③非薬物治療（睡眠、食生活の指導、ストレスマネージメント等）および発作急性期の治療を行っても日常生活に支障をきたしていること。
- ④片頭痛発作の発作抑制薬が下記のうち一つ以上の理由によって使用または継続ができないこと。

- ・効果が十分に得られない.
- ・認容性が低い.
- ・安全性への強い懸念がある.

#### \*2 投与できる医師要件

- ① 2年の初期研修後に、5年以上の頭痛診療経験を有していること.
- ② 以下の学会の専門医の認定を有していること.  
日本神経学会, 日本頭痛学会, 日本内科学会  
(総合内科専門医), 日本脳神経外科学会

#### 2) ラスミジタン

トリプタンは頭痛の急性期治療薬として60~70%の有効性があるとされている。しかし、服薬のタイミングが重要で頭痛発現30分以内に服用した場合、2時間以内の頭痛消失率は88%に対して、頭痛が我慢できないほど強くなってから内服した場合、2時間以内頭痛消失率は13%と大幅に減少するという<sup>36, 37)</sup>。また、発作改善後24時間以内の再発や、トリプタンが効かないノンレスポンドーも10~20%存在するといわれている<sup>38)</sup>。さらにトリプタンは血管収縮作用を持つため、虚血性心疾患、虚血性脳血管障害を既往に持つ症例には禁忌であった<sup>6)</sup>。そこで血管収縮作用のない急性期薬の開発が進められ、登場したのがラスミジタン(商品名:レイボー)である。ラスミジタンはヒトの5-HT<sub>1F</sub>受容体に極めて特異的に結合し、その作用としてCGRP放出を阻害し、血漿蛋白漏出の抑制、痛み刺激の伝達抑制作用を持つという。心血管・脳血管疾患の既往のためにトリプタン製剤が使用できなかった症例や、トリプタン製剤が無効例に期待がもたれるだけでなく、頭痛発症1時間経過後に内服しても効果が得られるという治験結果もある。このラスミジタンは2022年1月本邦で承認申請が許可されている。なお、副作用であるが、浮動性めまい、傾眠があるため、FDA(アメリカ食品医薬品局)では投与後8時間以内に自動車の運転や機械操作に従事しないようにとの注意喚起をしており、実臨床の場では注意が必要である<sup>39)</sup>。

#### 3) ゲバント

小分子CGRP受容体拮抗薬はゲバント(gepants)と総称される。ゲバントは、片頭痛治療において効果的であることが示された新しいクラスの薬剤である。経口剤や点鼻剤などの用法が可能であり、急性期頓挫療法から予防療法まで幅広い選択肢が期待されている。また、認容性がより高く、副作用がより少ないとされ、心血管の危険因子を持つ患者やトリプタンに反

応しない患者、トリプタンによる薬剤使用過多による頭痛のある患者にとって、トリプタンの有用な代替薬になるといわれている。ただし、現在のところ本邦で承認されているゲバントはなく、その登場が待たれている状態である<sup>39)</sup>。

#### 慢性頭痛の診療ガイドラインおよび国際頭痛分類

頭痛分類は、前述のAretaeusが頭痛をcephalgia, cephalaea, heterocraniaの3種類に分類したことに始まるとされる<sup>40)</sup>。それから約1880年後、1962年米国神経学会・頭痛分類特別委員会により史上で初めての頭痛分類が公表されたが<sup>41)</sup>、これには診断基準は記載されておらず疾患の定義も曖昧であった。1988年に国際頭痛学会における頭痛分類委員会によって国際頭痛分類の初版が公表されたが、ここで診断基準が示されたことで、頭痛疾患の概念がようやく統一かつ標準化されるに至った。頭痛は13項目、165種類のサブタイプに分類されたが、エビデンスには欠けるところがあった。そして、その約16年後、2004年に国際頭痛分類は第2版となる。第2版はトリプタンの開発や飛躍的に進歩した頭痛研究によって増大したエビデンス、知見、初版に対する批判等を取り入れ改訂されている。ここでは、「機能的頭痛」を「一次性頭痛」に、「症候性頭痛」を「二次性頭痛」と変更され、「前兆を伴う頭痛」を「前兆のある片頭痛」に、「前兆を伴わない片頭痛」を「前兆のない片頭痛」、等に日本語訳が変えられている。その後、国際頭痛分類第3版はベータ版を経て、現在、国際頭痛分類第3版(2018年発表)となっているが、これにおいてもまだ様々な問題点、改良点が残されていると言われているものの、現時点で唯一の頭痛の分類と診断基準である<sup>24, 42)</sup>。

我が国では、慢性頭痛治療に関する最初のガイドラインが出版されたのは2002年である。診療レベルの向上、標準化、および専門医のみではなく、プライマリケア医への普及を目的として作成されている。その後、2006年に日本頭痛学会により改定が行われ、2013年には日本頭痛学会、日本神経学会、日本神経治療学会、および日本脳神経外科学会により改訂版「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」が完成した。そして今回、CGRP関連の治療や二次性頭痛の項目を追加することで新たなガイドラインが作成されたが、二次性頭痛を含めたことで、慢性という言葉が除去され、タイトルは「頭痛の診療ガイドライン2021」となっている<sup>43)</sup>。

## おわりに

頭痛の記録の始まりは古代にまでさかのぼり、症状については比較的早期に認識されてはいたが、発生機序や治療が確立されてきたのはつい最近であるといえる。今から約25年以上前の調査によれば、当時患者が医療機関を訪れても、「CTあるいはMRI検査で異常がないため治療の必要なし」と言われる例が少なくなかったという<sup>45)</sup>。また日本人の多くは医療機関を受診せず、OTC（医師による処方箋がなくても購入できる医薬品）を服用することで我慢してきたと想像される。しかし、この数年の間に原因の解明が劇的に進み、有効性の高い治療薬が開発された。改めて患者側への啓蒙もさることながら、医療従事者側にも知識のアップデートが必要と思われる。

## 付録 頭痛アレコレ

### 1) 「片頭痛」か「偏頭痛」か

片頭痛 (migrane) の語源は、2世紀にギリシャの医学者 Galenus によって名付けられた「hemikrania (片側の頭部の痛み)」とされている。Hemi が mi と縮まり、krania が graine となり、最終的には18世紀頃にフランス語である migraine になったとされている。これを日本語に翻訳する際、hemi は「片」であり、krania は「頭」という意味なので、「片頭痛」と表記される。そのため、正しくは「片頭痛」であり、日本医学会が作成した1943年(昭和18年)刊行の「医学用語集第1版」では migraine は「偏頭痛」ではなく、「片頭痛」と翻訳されており、それ以後、ほとんどの関連学会で、また日本頭痛学会においても「片頭痛」を正式な用語として使用している。

ところが、パソコンで「へんずつう」と打ち込むと「偏頭痛」と変換されることがあるのは、以前「広辞苑」には「偏頭痛」でしか載っていなかったからだそう。広辞苑編集部によれば、法律用語や学術用語が正しいという考えではなく、古典を含めた文献中の表記を中心に記載しているから、とのことであった。それでも広辞苑第6版(2008年)からは、偏頭痛・片頭痛の順で併記されるようになってきているという<sup>24, 46, 47)</sup>。

ただし、この片頭痛であるが、実際のところ決して片方だけではなく、両側に痛みを訴えることが多く40%は始めから両側性、20%は片側から全体の痛みに変化し、40%の患者のみが終始片側であるとされている<sup>48)</sup>。なお、蛇足ながら、中国では「偏頭痛」が中国頭痛学会および頭痛分類で採用されているとのことである<sup>47)</sup>。

### 2) ロキソニンは片頭痛に有効か

アセトアミノフェンは効能書きに頭痛が記載されているが、ロキソニン<sup>\*3)</sup>には明記されていない。一般的に頭痛にロキソニンは処方されており効果の得られることも多いが、「頭痛の診療ガイドライン」では、片頭痛に対して推奨はしていない。エビデンスの確実性は薬剤の効果の強さを表すものではないとのことであるが、RCT (ランダム化比較試験) レベルの論文もなく、そのエビデンスの確実性からは「レベルC」とされている。一方で、アセトアミノフェン、アスピリン、ジクロフェナクは「レベルA」と記載されている。ちなみにアセトアミノフェンの推奨投与量は300 (~1000) mg/回、4000 mg/日、500 mg/回としている記載もあれば、600 ~ 1000 mg という海外用量を使用する日本頭痛診療エキスパートも存在するとのことである<sup>44)</sup> (体重や年齢も考慮すべきですが、200 mg ~ 300 mg/回というのは、少ないのかもしれませんが)。

\*3 ロキソニンは保険診療における片頭痛に対する適応外使用が認められている。

### 3) 緊張型頭痛一肩こりがあれば、緊張型頭痛か一

緊張型頭痛の同義語として、「緊張性頭痛」「筋収縮性頭痛」等が以前用いられていたが、正式には「緊張型頭痛」と記載されている。片頭痛と違い、緊張型頭痛の歴史に関するまとまった資料はほとんどないという。学問として体系がはじめて構築されたのは1962年で、米国神経学会頭痛分類では、「筋収縮性頭痛」の名称を与えたものの、その後「筋収縮を伴わない筋収縮性頭痛」もあることが多くの臨床医から指摘されたため、国際頭痛分類第1版(1988)ではあまりにも筋肉の関与に偏りすぎた病名を是正して、精神的要素の関与を加味した「緊張型頭痛」を採用した<sup>24, 49)</sup>。

この緊張型頭痛は機能性頭痛の中では最も頻度が高いとされ、本邦での有病率は22.4% (片頭痛のそれは8.4%)<sup>50)</sup> ということや、肩こりや頸部痛があつて、締め付けられるような重い頭痛と聞くと、ついつい緊張型頭痛と診断してしまう。ただ、肩こりや頸部痛は緊張型頭痛に特徴的な症状ではなく、片頭痛との鑑別点とはならないとされている。肩こりは片頭痛の約70%に前駆・合併するとされ<sup>51)</sup>、そもそも片頭痛と緊張型頭痛はスペクトラム上一連のものとする考え方(一元論)があり、多くの患者は緊張型頭痛と片頭痛の両方を各々の割合でもっていて、片頭痛の割合が多い患者を片頭痛、緊張型が多ければ、緊張型と診断し



ているにすぎないとの意見もある<sup>52,53)</sup>。それではなぜ片頭痛で肩こりが生じるか？片頭痛の疼痛は三叉神経血管系の神経原性炎症によるが、この侵害刺激が三叉神経尾側亜核の二次ニューロンに連絡する。ところが、頸部の筋、関節、皮膚（C2領域）の侵害受容性入力も同じ三叉神経尾側亜核の二次ニューロンに同時に連絡するため（trigemino-cervical complex）、この二次ニューロンが感作されるとC2領域の痛覚シグナルが増強され、肩こりを自覚すると説明されている<sup>54)</sup>（図2）。よって、肩こりの存在、すなわち緊張型頭痛という短絡的診断は避けるべきと述べられている。緊張型頭痛には、重篤性はないと思うが、治療には苦慮する。頭痛の治療薬として、アセトアミノフェンやNSAIDs、チザニジンやエペリゾンなどの筋弛緩剤、エチゾラムなどの抗不安薬が定番ではあるものの、片頭痛と比べ、エビデンスレベルが低いものばかりと指摘がある<sup>24,44)</sup>。正確な病態や発生機序は未だ不明で、一次性頭痛の中では研究が進んでいないとされているが、そのメカニズムは長期にわたって持続している頭蓋周囲筋膜への疼痛刺激だけでなく、頭蓋周囲筋膜炎の痛みに対する感受性の増加（末梢性感作）と下行性疼痛抑制系の機能低下（中枢性感作）より生じているとされていることから考えると<sup>44)</sup>、鎮痛薬や筋弛緩剤だけでは、十分な治療には至らないことも多いと思われる。なお、片頭痛と緊張型頭痛の両方を持っている患者に対しては、現在起こっている頭痛発作を鑑別す

る際、片頭痛的な要素があれば、先に片頭痛から治療するというスタンスが望ましいとされている<sup>55)</sup>。ただ、見極める方法の一つとして、髄膜炎を疑った際に用いられる jolt accentuation test（頭を振ってみて頭痛が増悪すれば陽性）、深々としたお辞儀、等の動作があり、陽性であれば片頭痛であることが多いとの記述があった<sup>24)</sup>。

4) 片頭痛に制吐薬は必要か

メトクロプラミド（商品名：プリンペラン）は単独で、静注投与により、痛みの軽減にエビデンスがあるとされている<sup>56)</sup>が、その疼痛抑制効果は不十分であるため、補助的使用が推奨されている。また、片頭痛発作時は悪心、嘔吐がなくても消化管の運動が弱くなって、薬剤の吸収が悪くなることから、トリプタンの効果が十分得られない理由の一つとしてもあげられている。そのため、制吐剤を追加投与することで片頭痛治療薬の吸収を改善し、より効能を高める効果からも、片頭痛の急性期治療に制吐剤の併用が勧められている。

5) くも膜下出血にトリプタンは有効か？

トリプタンの禁忌項目に「脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者」との記載がある。したがって投与を考慮する場合、脳梗塞や一過性脳虚血発作、狭心症や心筋梗塞に関する既往については必ず問診し

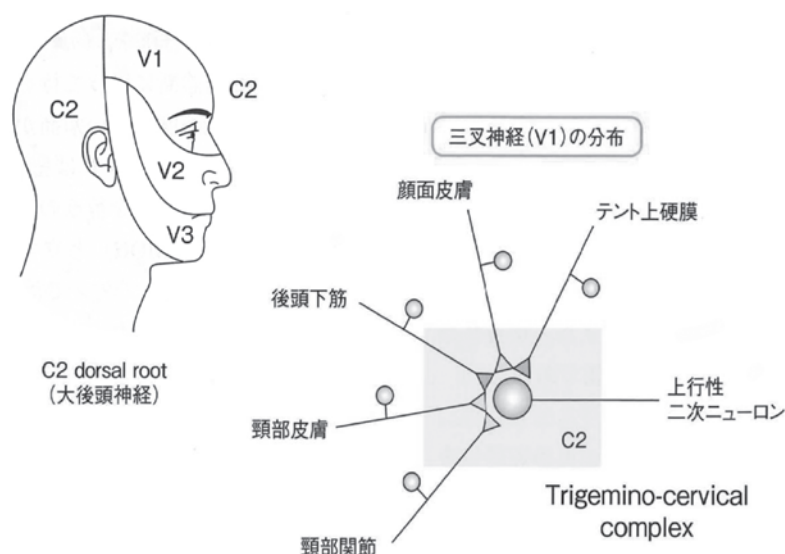


図2 Trigemino-cervical complex

シエマは頸髄のC2のレベルで三叉神経系（硬膜、皮膚）と頸部（筋、関節、皮膚）の侵害受容性入力と同じ二次ニューロンを介していることを示す。片頭痛の病態において、特に重要であるのは、後頭神経（greater occipital nerve C2領域）と、脳硬膜由来の痛覚線維（V1領域）で、この連絡路が、trigemino-cervical complexであり、三叉神経の活性化、感作が、後頭部痛や頸部痛を引き起こす解剖学的なメカニズムとされる。

(Bartsch T, et al : Curr Pain Headache Rep, 7 (5) : 371-376, 2003)

なければならない。このトリプタンに、海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻、内頸動脈解離、頭頸部腫瘍、脳内出血、髄膜炎、副鼻腔炎等への使用で効果が得られたという報告もあるというが、これらは不適切な使用である<sup>57)</sup>。また注意すべきは、くも膜下出血の頭痛にもトリプタンが有効という報告例があり(適応外使用で)<sup>58, 59)</sup>、診断を誤って結果だけで患者を帰宅させると重篤な結果を招く。救急外来の頭痛診療で最も大事なことは二次性頭痛、特に生命を脅かす頭痛を見逃さないことであるが、あらためて十分な問診と注意深い画像検査の読影が必要であると感じる。なお、トリプタンそのものにも雷鳴頭痛をきたす可逆性脳血管攣縮症候群を誘発することがあるという<sup>60)</sup>。

#### 6) 薬物使用過多による頭痛とは

以前は「薬物乱用性頭痛」と和訳されていたが、薬物という言葉は近年、違法薬物に対して使われることが多いため、誤解を招きかねないことから「薬物使用過多による頭痛」と改められた。有病率は一般患者を対象とした調査では約1~2%であるのに対して、頭痛専門外来や専門施設を対象にした場合は14.6~50.0%以上と報告されている<sup>61)</sup>。本頭痛は、「片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛をもつ患者が急性期治療薬を乱用することで発生する難治性慢性頭痛」と定義され、本邦では市販薬が最も多い原因と報告されている。ただ、不思議なことに一次性頭痛の中でも群発頭痛患者に起こることは稀とされていて、関節リウマチの患者が鎮痛薬を毎日服用しても起こらないとされている<sup>62)</sup>。このように急性期治療薬の服用過多は、片頭痛慢性化の最も一般的な原因となるため<sup>44)</sup>、慢性化させないためにも、片頭痛患者に漫然と多くの鎮痛剤、トリプタンを処方することには注意が必要で、日々の処方には気をつけたい。では、どの程度の服用歴が該当するのか? 国際頭痛分類第3版の診断基準からは、アセトアミノフェン、NSAIDsなら「3か月を超えて1か月に15日以上定期的に内服している」、複合鎮痛薬、トリプタンなら「3か月を超えて1か月に10日以上定期的に内服している」と定義されている。乱用に至った薬物を中止することで70%の患者で頭痛が改善する、と記されているが、1年以内に20~40%が再発するという<sup>49)</sup>。

以上のように頭痛診療においては、頭痛の原因を探る上で現在使用中の薬の詳細(特に鎮痛剤)、服用期間の聴取は大切で、特に鎮痛剤の使用に関しては、医療者側から聞かないと答えてくれないことにも留意が必要と思われる。なお、薬ということで付け加えておく

と女性患者において、経口避妊薬の内服の有無の確認も重要で、経口避妊薬の最も多く見られる副作用の一つに頭痛があげられている<sup>44)</sup>。

PS. 1) 頭痛日記を記載することは頭痛診療では必須とされている。ヒトの記憶は非常に曖昧であるため、頭痛の正確な日数、自分がどれくらい薬を内服しているか、月経との関連性、等は記録しておかないとわからないと思う。医療従事者は治療および治療効果の判定のため、また患者は自己の健康管理のため、またより適切な治療を受けやすくするため、血压手帳をつけるように頭痛記録は有用である。

PS. 2) トリプタン製剤による薬物乱用頭痛は1か月に10日以上の内服で起こりやすい。長期処方の際は注意と指導が必要である。

#### 7) 腹痛の原因が片頭痛? 一腹部片頭痛一

子供において、場合によれば、若い女性で腹痛発作を繰り返す原因の中には、「腹部片頭痛」の可能性があるといる。症例数が少ないためあまり認知されていないが、その症状は、1~72時間持続する反復性発作性の鈍痛もしくは漠然とした痛みを腹部正中部に自覚し、繰り返すことであるとされている。特に子供の場合は片頭痛がなく、腹痛や吐き気が主症状となり、数年の経過により自然治癒することを特徴としているが、中には成人しても症状が残ることがあるとされている。この腹痛が片頭痛に関連した疾患であるという根拠として、片頭痛の家族歴が濃厚である、成人後に片頭痛に移行する例が多い、片頭痛の治療薬が有効である例が多い、等があげられている<sup>49, 63, 64)</sup>。病態は明らかではないが、セロトニンの影響が示唆されている(セロトニンは脳に2%、胃腸に90%分布しているという)。

#### 8) COVID-19と頭痛

頭痛の頻度は5.6~70.3%と様々であるが、欧州の多施設研究によると頭痛は臨床症状の中でも最も高頻度であったという<sup>65)</sup>。Bolyら<sup>66)</sup>によるとCOVID-19における頭痛は、①かがむと増悪する、②中等度~重度、③両側性、④拍動性または圧迫性、⑤局在は前頭部・眼窩周辺から副鼻腔部・側頭・頭頂部と多様、⑥発症形式は突然~緩徐進行、⑦鎮痛薬に抵抗性、⑧再発率が高い、⑨COVID-19の活動期に限局、などの特徴があった。また、頭痛を主訴に頭痛外来を受診しCOVID-19と診断された報告例もあり、頭痛が単独症状になり得るといふ<sup>67)</sup>。



## 9) 著名人と頭痛

海外では、ルイス・キャロル（後述）、バーナード・ショー、モーツァルト、ベートーベン、ゴッホ、ピカソ等が頭痛に悩まされていたといわれている<sup>68)</sup>。アメリカ歴代大統領も頭痛持ちが多いことが紹介されており、ジョン・アダムズ（第2代）、トーマス・ジェファーソン（第3代）、ジョン・クインシー・アダムズ（第6代）、エイブラハム・リンカーン（第16代）、ユリシーズ・グラント（第18代）、トマス・ウッドロー・ウィルソン（第28代）、ハリー・S・トルーマン（第33代）、ドワイト・デイビッド・アイゼンハワー（第34代）、ジョン・フィッツジェラルド・ケネディ（第35代）、リチャード・ミルハウス・ニクソン（第37代）の名が挙げられている<sup>69,70)</sup>。なかでも「片頭痛持ち」のケネディは、光に過敏で嫌悪感に襲われることがあるためか、オープンカーに乗ることは極度に嫌っていたという<sup>47)</sup>。しかし彼は、1963年11月22日テキサス州のダラスにおいて、オープンカーでのパレード中に狙撃され絶命した。

日本においては、夏目漱石、樋口一葉、後白川上皇（後述）、芥川龍之介<sup>47,68)</sup>が知られており、芥川龍之介は自身の片頭痛の前兆である閃輝暗点を小説「歯車」で描写している。お笑いコンビ「オードリー」の若林は長年片頭痛に苦しんでいたが、新薬「エムガルティ」によって劇的に症状が改善したことをラジオ番組で公表した<sup>71)</sup>。

## 10) 不思議の国のアリス症候群

片頭痛の前兆の最中に、物体の大きさや量、形、位置が実物と違って見える奇妙な幻覚や視覚の歪みが生じることがあり、「不思議の国のアリス症候群」といわれている。この現象は片頭痛だけではなく、てんかんや器質的な眼疾患（通常は網膜）によって生じる場合もあり、特発性頭蓋内圧亢進症の患者でも報告されているという。ルイス・キャロル著、『不思議の国のアリス』では、主人公の少女アリスが、白ウサギを追いかけて不思議の国にまよい込む。そこでは、「世界が変わって見える様子」すなわち、人物や物体の一部が大きく、あるいは小さく見えたり変形してみえたりする現象が描かれている。ルイス・キャロルは片頭痛に悩んでいたとされており、彼自身がこの症状を始めとする作品内のエピソードを体験していたと考えられている<sup>72-74)</sup>。

## 11) 頭痛封じの三十三間堂

正式名称「蓮華王院本堂」

所在地：京都市東山区三十三間堂廻町 657

仁安2年（1167年）、長年頭痛に悩まされていた後白河上皇（第77代天皇 1127～1192年）は、熊野参詣の折にその旨を祈願すると、「洛陽因幡堂の薬師如来に祈れ」とお告げがあった。そこで、因幡堂に参詣すると、上皇の夢に僧が現れ、「上皇の前世は熊野にあった蓮華坊という僧侶で、その髑髏（しゃれこうべ）が岩田川の底に沈んでおり、その目の穴から柳が生え、風が吹くと柳の木が揺れて髑髏が動くので、頭が痛むのである」と告げた。はたして上皇が岩田川を調べさせるとお告げのとおりであったため、後白河上皇はその頭蓋骨と柳の木を京に持ち帰り、柳の木を梁に使用して三十三間堂を建立（1165年）し、千手観音の中に頭蓋骨を納めたところ、上皇の頭痛は治ったという<sup>47,68)</sup>。この伝承により、頭痛封じの寺として、三十三間堂は崇敬を受けることとなり「頭痛山平癒寺」と俗称された。三十三間堂は東面して、南北に延びるお堂内陣の柱間が33もあるという建築的特徴で知られており、「三十三」という数は観音菩薩の化身、三十三身にもとづく数を表している。また、堂内にある一千一体の千手観音はあまねく衆生（生きとし生けるもの）を救済し、その42手の中の1本に楊枝手があって頭痛や病を除く功德があるとされている。現在も、頭痛平癒を祈願する「楊枝のお加持」法要が毎年1月中旬の日曜日に行われているという（頭痛のお守りも販売されているようです<sup>75)</sup>。

## 文 献

- 1) 橋本洋一郎：片頭痛 病態の理解と薬物療法の最前線 特集にあたって. 薬局, 72 (8) : 8-11, 2021
- 2) 鈴木則宏：片頭痛診療のパラダイムシフト. Clin Neurosci, 40 (5) : 561, 2022
- 3) Rose FC, The history of migraine from Mesopotamian to Medieval times. Cephalalgia, 15 (Supple) : 1-3, 1995
- 4) Miller NR, Newman NJ, Biousse V, et al (eds) : Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
- 5) 間中信也：治療の歴史 頭痛診療. 治療学, 36 (7) : 779-783, 2002
- 6) 北川泰久：片頭痛治療の変遷 急性期治療および予防療法. Clin Neurosci, 40 (5) : 567-571, 2022
- 7) Adam F : The extant works of Aretaeus, the Cappadocian, Sydenham Society, London, 1856

- 8) Walker AE : 神経科学創世記 脳・神経疾患と人類, 工学図書, 東京, 146-147, 2005
- 9) Lance JW, Goadsby PJ : Mechanism and management of headache, 6th ed, Butterworth-Heinemann, London, 1-8, 1998
- 10) Liveing E : On Megrim, Sick-Headache, and Some Allied Disorders : a contribution to the pathology of never-storms, J. and A. Churchill, London, 1873
- 11) 永田栄一郎 : 片頭痛の病態に関する最新の知見. 臨神経, 60 (1) : 20-26, 2020
- 12) Sicuteri F, Testi A, Anselmi B : Biochemical investigations in headache : Increase in the hydroxyindolenetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy Appl Immunol, 19 (1) : 55-58, 1961
- 13) 横田敏勝 : 頭痛の発症機序はどこまでわかったか 頭痛の原因と発症機序. 内科, 81 (4) : 621-624, 1998
- 14) 竹島多賀夫, 神吉理枝, 山下 晋, 他 : 片頭痛の発症機序. 鈴木則宏編, 識る 診る 治す 頭痛のすべて 脳・神経疾患の臨床, 中山書店, 東京, 74-84, 2011
- 15) 竹島多賀夫 : 片頭痛病態理論の変遷. Clin Neurosci, 40 (5) : 562-566, 2022
- 16) Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al : Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura : a cross-sectional study. Lancet Neurol, 12 (5) : 454-461, 2013
- 17) Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al : GR43175, a selective agonist for the 5-HT<sub>1</sub>-like receptor in dog isolated saphenous vein. Br J Pharmacol, 94 (4) : 1123-1132, 1988
- 18) Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ : History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. Cephalalgia, 28 (8) : 877-886, 2008
- 19) Moskowitz MA : The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol, 16 (2) : 157-168, 1984
- 20) Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al : Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. Cephalalgia, 15 (5) : 384-390, 1995
- 21) Roon KI, Olesen J, Diener HC, et al : No acute antimigraine efficacy of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation : results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. Ann Neurol, 47 (2) : 238-241, 2000
- 22) 栗木悦子, 竹島多賀夫 : 片頭痛のメカニズム 予兆と CGRP/CGRP 受容体拮抗薬に関連して. Brain Nerve, 73 (4) : 303-313, 2021
- 23) Lance JW, Goadsby PJ : Mechanism and management of headache, 7th ed, Elsevier, Philadelphia, 2005
- 24) 間中信也 : ねころんで読める頭痛学 診断と治療, 改訂2版, メディカ出版, 大阪, 2021
- 25) 片山宗一 : 片頭痛の歴史. 医のあゆみ, 215 (14) : 1004-1008, 2005
- 26) Graham JR, Wolff HG : Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiatry, 39 (4) : 737-763, 1938
- 27) 清水利彦 : 片頭痛の薬物療法. 鈴木則宏編, 識る 診る 治す 頭痛のすべて 脳・神経疾患の臨床. 中山書店, 東京, 113-121, 2011
- 28) Anthony M, Hinterberger H, Lance JW : Plasma serotonin in migraine and stress. Arch Neurol, 16 (5) : 544-552, 1967
- 29) Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al : Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine : a narrative review. J Headache Pain, 20 (1) : 92, 2019
- 30) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ : CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol, 6 (10) : 573-582, 2010
- 31) Russell FA, King R, Smillie SJ, et al : Calcitonin gene-related peptide : Physiology and pathophysiology. Physiol Rev, 94 (4) : 1099-1142, 2014
- 32) Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ : Migraine prophylactic drugs : proof of efficacy, utilization and cost. Cephalalgia, 17 (2) : 73-80, 1997
- 33) Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R : Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol, 28 (2) : 183-187, 1990
- 34) 柴田 護 : CGRP 関連抗体による片頭痛の新規治

- 療. 臨神経, 60 (10) : 668-676, 2020
- 35) Smillie SJ, King R, Kodji X, et al : An ongoing role of  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide as part of a protective network against hypertension, vascular hypertrophy, and oxidative stress. *Hypertension*, 63 (5) : 1056-1062, 2014
- 36) 立岡良久 : 片頭痛患者への服薬指導の重要性 トリプタン製剤服薬の最適化を目指して. 診断と治療, 93 (10) : 1859-1865, 2005
- 37) 根来 清 : トリプタンおよびCGRP受容体アンタゴニスト. 臨神経, 52 (11) : 971-972, 2012
- 38) Diener HC, Limmroth V : Advances in pharmacological treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*, 10 (10) : 1831-1845, 2001
- 39) 古和久典, 中野俊也, 深田育代 : ラスミジタン. *Clin Neurosci*, 40 (5) : 619-623, 2022
- 40) Isler H : The headaches, Oleson J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds), Raven Press, New York, 1-8, 1993
- 41) The Ad Hoc Committee on Classification of Headache : Classification of headache. *Arch Neurol*, 6 (3) : 173-176, 1962
- 42) 團野大介 : 頭痛一般. *Clin Neurosci*, 40 (5) : 630-632, 2022
- 43) 荒木信夫 : 頭痛診療ガイドライン2021の概要. *Clin Neurosci*, 40 (5) : 625-629, 2022
- 44) 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会編 : 頭痛の診療ガイドライン2021, 医学書院, 東京, 2021
- 45) 坂井文彦 : 頭痛医療の展望 過去, 現状, そして未来. 医のあゆみ, 243 (13) : 1019-1023, 2012
- 46) 竹島多賀夫 : 迷わない! 見逃さない! 頭痛診療の極意, 丸善出版, 東京, 120, 2014
- 47) 坂井文彦 : 「片頭痛」からの卒業, 講談社, 東京, 68-70, 2018
- 48) 下村登規夫 : 見逃してはならない頭痛診療チェックポイント, 医学と看護社, 船橋, 19, 2014
- 49) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類, 第3版, 医学書院, 東京, 2018
- 50) 平田幸一 : 緊張型頭痛の病態と治療. 日医師会誌, 136 (11) : 2191-2195, 2008
- 51) 荒木 清 : 前兆のない片頭痛 / 前兆のある片頭痛の病態と分類, 診断. 椎原弘章編, 小児科臨床ピクシス12 小児の頭痛 診かた治しかた, 中山書店, 東京, 94-97, 2009
- 52) 竹島多賀夫 : 片頭痛と緊張型頭痛の両方をもつ症例の診断と治療. 鈴木則宏編, 識る 診る 治す 頭痛のすべて 脳・神経疾患の臨床, 中山書店, 東京, 180-187, 2011
- 53) 竹島多賀夫, 中島健二 : 血管性頭痛と緊張型頭痛の一元論. 臨床医, 22 (12) : 2624-2627, 1996
- 54) 竹島多賀夫 : Case study CASE 5 最近ほぼ連日頭痛が起こる42歳女性. 鈴木則宏編, 識る 診る 治す 頭痛のすべて 脳・神経疾患の臨床, 中山書店, 東京, 312, 2011
- 55) 菊井祥二, 竹島多賀夫 : 頭痛治療の考え方. 薬事, 63 (11) : 2233-2238, 2021
- 56) 平田幸一, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 他 : 症例から学ぶ戦略的片頭痛診断・治療, 南山堂, 東京, 252, 2010
- 57) 平田幸一 : トリプタン系薬剤の投与禁忌, 不適切使用例, 他薬との相互作用. 間中信也, 喜多村孝幸編, トリプタンの使い方, フジメディカル出版, 大阪, 130-133, 2004
- 58) Rosenberg JH, Silberstein SD : The headache of SAH responds to sumatriptan. *Headache*, 45 (5) : 597-598, 2005
- 59) Pfadenhauer K, Schönsteiner T, Keller H : The risks of sumatriptan administration in patients with unrecognized subarachnoid haemorrhage (SAH). *Cephalalgia*, 26 (3) : 320-323, 2006
- 60) 下田雅美 : 可逆性脳血管攣縮症候群の特徴と対応にはどのようなものがあるか?. 竹島多賀夫編, jmed82「頭痛の診療ガイドライン2021」準拠ジェネラリストのための頭痛診療マスター, 日本医事新報社, 東京, 182-183, 2022
- 61) 海野佳子 : 薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH) はどのように診断し, 治療するのでしょうか?. 清水利彦編, 神経内科 Clinical Questions & Pearls 頭痛, 中外医学社, 東京, 264-270, 2016
- 62) 柴田 護 : 薬物乱用頭痛. 鈴木則宏編, 識る 診る 治す 頭痛のすべて 脳・神経疾患の臨床, 中山書店, 東京, 208-218, 2011
- 63) 福武敏夫 : 成人の周期性嘔吐症と腹部片頭痛. 日頭痛会誌, 38 (2) : 195, 2011
- 64) 藤田光江 : 小児頭痛の診断. 鈴木則宏編, 識る 診る 治す 頭痛のすべて 脳・神経疾患の臨床, 中山書店, 東京, 236-239, 2011
- 65) 鈴木圭輔 : 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と頭痛. 臨神経, 60 (9) : 589-596, 2020



- 66) Bolay H, Gül A, Baykan B : COVID-19 is a real headache. *Headache*, 60 (7) : 1414-1421, 2020
- 67) Toptan T, Aktan Ç, Başari A, et al : Case series of headache characteristics in COVID-19 : Headache can be an isolated symptom. *Headache*, 60 (8) : 1788-1792, 2020
- 68) 竹島多賀夫 : 片頭痛の現在, 過去, 未来 頭痛医療の歴史をふりかえり, 新たな展開を望む. 診療と新薬, 57 (12) : 1009-1016, 2020
- 69) Cohen GL, Rolark LA : Thomas Jefferson's headaches : Were they migraines ?. *Headache*, 46 (3) : 492-497, 2006
- 70) Evans RW : Migraine and the presidency. *Headache*, 51 (9) : 1431-1439, 2011
- 71) オードリー : オードリーのオールナイトニッポン, ニッポン放送, 2021. 5. 1
- 72) Todd J : The syndrome of Alice in Wonderland. *Can Med Assoc J*, 73 (9) : 701-704, 1955
- 73) Carroll L : The complete works of Lewis Carroll, The Nonesuch Press, London, 23, 1939
- 74) Podoll K, Robinson D : Lewis Carroll's migraine experience. *Lancet*, 353 (9161) : 1366, 1999
- 75) 蓮華王院 三十三間堂 : <http://www.sanjusangendo.jp/>

### Editorial Comment

片頭痛は日常診療において遭遇する稀ではない頭痛でその診断, 治療は重要であるが, 必ずしも広く理解されているとは言い難い. さらに, 片頭痛は, 昨今の高齢化社会において認知症との関連性にも注目されている. あるメタアナリシスでは, 片頭痛は, アルツハイマー病およびすべての原因による認知症の潜在的なリスク因子であることが示唆されている<sup>1)</sup>. また別の報告では, 認知症発症リスクの上昇は, 片頭痛の診断と関連しているが, 片頭痛の治療薬使用とは関連がないことも示されている<sup>2)</sup>. しかし, 片頭痛と認知症との関係性を調査した研究はまだ多くなく, いずれも公衆衛生上の主要な問題と関連しており, 両疾患の関係を理解するためには, さらに多くの知見が必要とされる.

このような現況において片頭痛の基礎を理解することは重要と考える. 本論文は, 片頭痛に対する新規薬剤が導入され治療薬の選択肢が増えたことを背景として, 片頭痛の歴史, 機序や治療法について最新のガイドラインを踏まえ詳細に解説した総説である. 特に新規採用の治療薬についての記述は非常によくまとめられており有用な情報を提供している. 片頭痛の知識を端的に整理し臨床に役立てるためには, 頭痛を専門と

しない医師やその他多くの医療従事者にもお勧めする論文と考える. また付録のコラムも読者の興味そそるもので一読したい内容である.

ところで頭痛急性期治療薬のレイボールは, 月に一回の投与で発症抑制効果があるため患者が使用するには負担が少ない薬剤である. しかし, 皮下注射薬ということと薬価が高額 (月に 40,000 円程度) であるというディスアドバンテージがあり, 医療経済面を含め適応条件を考慮した処方が必要である.

なにわ生野病院 脳神経外科  
露口尚弘

文献 :

- 1) Wang L, Wu JC, Wang FY, et al : Meta-analysis of association between migraine and risk of dementia. *Acta Neurol Scand*, 145 (1) : 87-93, 2022
- 2) Islamoska S, Hansen JM, Hansen ÅM, et al : The association between migraine and dementia - a national register-based matched cohort study. *Public Health*, 213 : 54-60, 2022

片頭痛は非常に身近な疾患であり, もはや疾患としてではなく, 病院を受診することなく, 「頭痛」として市販の鎮痛剤を内服して対応していることも多いかもしれない. 本論文は, そのような片頭痛に対する最新の治療を論じるとともに, そこに至る過程を紹介している. それは, まさに古代から現在に至るまでの人類の片頭痛に対する取り組みであり, 人類がどのように片頭痛を捉えて, どのように対応してきたのか, そ

のような観点で眺めてみると非常に興味深い内容である. また, 付録として頭痛にまつわるちょっとした豆知識を紹介している. こちらもぜひ目を通していただきたい.

脳神経内科  
白石翔一