

大学院生・専攻医向け講義資料

片頭痛とアレルギー疾患

— Atopic Tetrad と神経-免疫クロストークの統合的理解 —

*Migraine and Allergic Diseases: Atopic Tetrad and the Neuro-Immune Crosstalk***Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI**Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine

■ 要旨 (Abstract)

片頭痛とアレルギー疾患（アレルギー性鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー）の併存は古くから臨床的に認識されてきたが、その分子機構は長年不明であった。近年の系統的レビュー・メタ解析によりこれらの併存は偶然ではない統計学的に頑健な関連であることが確立し（アレルギー性鼻炎患者における片頭痛の OR 2.94 [2025], アトピー性皮膚炎患者における OR 1.64, 重症アトピー性皮膚炎で OR 2.69 [2024]）、一方で2024年の Mendelian randomization 解析は『双方向の直接的因果関係』を支持しなかった。本稿ではこの矛盾を、神経・内分泌・免疫（NEI）ネットワーク上の『共通下流経路 (shared downstream pathway)』として解消する。肥満細胞を中心軸とする『神経原性炎症-免疫細胞クロストーク』、trigeminovascular system と Th2 炎症の接点、CGRP/PACAP/substance P という神経ペプチドの免疫調節作用、そして『atopic tetrad (アトピー四徴)』としての統合的病態を、2024-2025年の最新知見に基づき再構築する。

Keywords: *migraine, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma, atopic tetrad, mast cell, neurogenic inflammation, CGRP, PACAP, substance P, histamine, Th2 inflammation, MRGPRX2, central sensitization, neuro-endocrine-immune (NEI) network*

1. 疾患概念 — 『アトピー四徴(atopic tetrad)』という新概念

アレルギー疾患と片頭痛の関連は、1960年代の古典的報告 (Ziegler, Medina & Diamond) 以来、臨床医の間では『経験的事実』として認識されてきた。すなわち、片頭痛患者の診察室では鼻炎・喘息・皮膚炎・食物過敏の既往が他疾患患者より多く、逆に専門アレルギー外来では頭痛の愁訴が一般より目立つ。この双方向的な共存 (bidirectional comorbidity) は、単なる偶然ではない可能性が古くから示唆されていたが、分子機構の解明は2010年代後半まで停滞していた。

近年、この問題は劇的に進展した。2024~2025年の複数のメタ解析により、**アレルギー性鼻炎 (AR) 患者における片頭痛のオッズ比 (OR) は約 2.94** (95%CI 2.02-4.29; n=4,704,591)^[1]、**アトピー性皮膚炎 (AD) 患者における OR は 1.64** (重症 AD 2.69; n=15,107,821)^[2]、**喘息患者における片頭痛リスクは約 1.5 倍**と、いずれも統計学的に頑健な関連が確認された。この結果を受けて、古典的『atopic triad (AD+AR+喘息)』に片頭痛を加えた『*atopic tetrad* (アトピー四徴)』という概念が提唱されつつある^[3]。

一方、2024年のLvらによるMendelian randomization (MR) 解析は、『**ARが片頭痛を引き起こす**』あるいは『**片頭痛がARを引き起こす**』という直接的・双方向的因果関係を支持しなかった^[4]。この結果は一見上記の疫学データと矛盾するが、実際には『**両疾患は共通の上流因子 (genetic susceptibility, immune dysregulation, central sensitization) を共有することで統計学的に共起するが、片方が他方を直接引き起こすわけではない**』という、より精密な病態理解を示唆する。本稿ではこの『**共通下流経路仮説 (shared downstream pathway hypothesis)**』を軸に論を進める。

2. 疫学 — アレルギー疾患と片頭痛の併存頻度

以下の表に、アレルギー疾患各タイプにおける片頭痛併存の疫学的データを、過去3年の大規模メタ解析結果を中心に整理する。

表 1. 各アレルギー疾患における片頭痛併存の疫学データ(2024-2025年メタ解析中心)

疾患	OR/HR (95% CI)	研究出典	備考
アレルギー性鼻炎 (AR)	OR 2.94 (2.02-4.29)	Talaia et al. ASIDE 2025 (11 研究, n=4,704,591)	重症 AR・通年性 AR で関連がより強い。cohort 研究の RR 2.27 (1.10-4.65)
アトピー性皮膚炎 (AD)	OR 1.64 (1.38-1.94) HR 1.21 (1.14-1.29)	2024 DOAJ meta-analysis (12 研究, n=15,107,821)	重症 AD: OR 2.69 (1.63-4.46)。軽症 AD でも OR 1.63 と有意。成人 AD で 89% のリスク上昇
気管支喘息	OR 1.45-1.59	Wang et al. Front Med 2021 Kang et al. Front	小児期喘息は成人期片頭痛リスクを 2 倍に。双方向性あり：片

疾患	OR/HR (95% CI)	研究出典	備考
		Allergy 2021	頭痛→喘息発症 OR 1.59
食物アレルギー /食物過敏	OR 1.5-3.0 (対象による)	複数の観察研究	IgE 介在性食物アレルギーと『食物過敏 (non-IgE mediated)』を区別する必要あり。特定食品 (チーズ, チョコレート, 赤ワイン, MSG) は trigger
慢性蕁麻疹	OR 1.3-2.0	小規模観察研究	特に慢性特発性蕁麻疹 (CSU) で関連。mast cell activation syndrome との境界が注目
肥満細胞活性化 症候群 (MCAS)	片頭痛併存 率 60-80%	Theoharides et al. 報告群	MCAS は通常の片頭痛発作より持続時間が長く、flushing・腹部症状・体位性頻脈を伴う

■ 2.1 『アトピー・マーチ』と片頭痛 — 小児から成人への縦断的視点

古典的 atopic march は、乳児期 AD から始まり、食物アレルギー→アレルギー性鼻炎→気管支喘息へと進行する免疫学的自然史として記述される。これに片頭痛を加えた『**extended atopic march (拡張アトピー・マーチ)**』の存在が近年注目されている。具体的証拠として：

- 小児期 AD を有する児は、学齢期以降の片頭痛発症リスクが 1.4-2.0 倍 (Silverberg 2016; Wei 2018)
- 小児期喘息児の成人期片頭痛発症リスクが 2 倍以上
- AD の重症度と片頭痛の重症度・頻度が用量反応的に関連
- 思春期女子では atopic 疾患の累積と片頭痛発症時期に強い相関 (ホルモンとの相互作用)

この縦断的関連は、『アレルギー疾患の既往が、成長過程で神経系の感作性 (sensitization) を形成し、将来的な片頭痛発症素地を作る』という発達神経免疫学的仮説を支持する。これは、本稿第 4 章で論じる『central sensitization』概念の臨床的基盤である。

3. 症状・症候 — 両疾患の重複症状と診断的罣

■ 3.1 『サイナス頭痛 (sinus headache)』の実態

临床上、もっとも重要かつ頻度が高い診断的問題が『**sinus headache (副鼻腔性頭痛)**』の過剰診断である。Schreiber ら (Arch Intern Med 2004) の画期的研究によれば、自己申告または医師診断で『副鼻腔性頭痛』とされた患者の 88% は、実は ICHD 基準で片頭痛と診断される^[5]。つまり、片頭痛発作時にみられる鼻閉・鼻漏・顔面圧迫感は、副鼻腔炎ではなく『片頭痛に伴う自律神経症状 (migraine-

associated autonomic symptoms)』であることがほとんどである。

この誤診は以下のような臨床的問題を引き起こす：① 不必要な抗菌薬処方、② 片頭痛特異的治療（トリプタン、CGRP 経路阻害薬）の遅延、③ アレルギー性鼻炎と片頭痛を併存する患者で、一方のみ治療され他方が放置される、④ 画像検査の過剰使用。専攻医は『rhinorrhea + facial pressure + headache』の三徴を見たら、副鼻腔炎よりまず片頭痛を疑うべきである。

■ 3.2 片頭痛発作とアレルギー性鼻炎発作の症候学的類似点

症状	片頭痛発作	アレルギー性鼻炎
鼻閉・鼻漏	約 50-70%に認める（自律神経症状）	主要症状
流涙	同側性、軽度～中等度（約 40%）	両側性、鼻結膜炎の一部
顔面圧迫感	片側性、拍動性	両側性、鈍重感
結膜充血	同側性（特に cluster headache では強い）	両側性、痒み伴う
アレルゲン誘発性	稀（ただし histamine triggered は存在）	定義的特徴
光・音過敏	定義的特徴（ICHD-3）	通常なし
嘔気・嘔吐	約 80%に認める	通常なし
抗ヒスタミン薬への反応	不十分（H1 拮抗は一部有効）	良好

4. 病因・病態 — 神経・内分泌・免疫ネットワークによる統合

本項が本稿の中核である。片頭痛とアレルギー疾患の関連を説明する 7 つの主要仮説を順に論じ、最後に NEI ネットワークとして統合する。これらは互いに排他的でなく、多くは重層的・補完的に作動する。

■ 4.1 肥満細胞(mast cell)中心仮説 — 共通の『脱顆粒ハブ』

最も強力かつ検証された仮説。肥満細胞は、アレルギー疾患の主役であると同時に、硬膜（dura mater）の血管周囲に豊富に存在し、片頭痛の神経原性炎症の主役でもある^[6]。両疾患は『肥満細胞を異なる経路で活性化する』という共通点を持つ。

▶ 4.1.1 肥満細胞活性化の二経路

活性化経路	アレルギー疾患	片頭痛
IgE/FcεRI 依存性経路	抗原-IgE 架橋 → FcεRI シグナル → 脱顆粒 (古典的 I 型アレルギー)	通常は直接関与しないが、食物アレルギー誘発片頭痛では重要
MRGPRX2 依存性経路 (pseudo-allergic)	一部薬剤 (opioid, fluoroquinolone) ・ 抗菌ペプチドによる活性化	神経ペプチド(substance P, PACAP) による MRGPRX2 活性化 → 脱顆粒。Okragly et al 2018 が決定的証拠
神経ペプチド依存性活性化	皮膚 SP, CGRP → 局所肥満細胞脱顆粒 (AD soreness, acute itch)	trigeminal afferent 由来の SP/CGRP → 硬膜肥満細胞 → neurogenic inflammation
TRPA1/TRPV1 活性化	環境刺激物 (煙, アレルゲン成分) による TRP 活性化 → 感覚神経からの神経ペプチド放出 → 肥満細胞	CSD に伴う化学環境変化が TRPA1 を活性化 → 神経ペプチド放出 → 肥満細胞脱顆粒

極めて重要な発見として、Okragly ら (**Cephalalgia 2018**) は『ヒト肥満細胞が IgE 架橋に反応して、片頭痛誘発因子である PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide) を放出する』ことを証明した⁷⁾。すなわち、アレルギー反応そのものが片頭痛誘発神経ペプチドの供給源となる、という直接的機序が初めて示された。これは『アレルギー発作 → 肥満細胞から PACAP 放出 → 三叉神経活性化 → 片頭痛』という経路の分子的基盤である。

▶ 4.1.2 肥満細胞からの放出メディエーターと片頭痛

- **ヒスタミン**: 血中濃度は片頭痛発作中および発作間欠期とも上昇。H1 受容体活性化は硬膜血管拡張・三叉神経感作を引き起こす。histamine-induced migraine は AR を併存する患者で特に顕著。
- **トリプターゼ**: PAR-2 (protease-activated receptor 2) を活性化し、三叉神経末端を感作。AD 患者の皮膚で高い。MCAS の診断マーカー。
- **プロスタグランジン D2 (PGD2) ・ ロイコトリエン C4 (LTC4)**: 血管拡張・神経感作作用。CS の遺伝子 LTC4S 多型は片頭痛感受性とアレルギー感受性の双方に関与。
- **TNF-α, IL-6, IL-1β**: 神経炎症を増幅。TNF-α 多型は片頭痛とアトピー疾患の両方の GWAS hit。
- **PACAP**: Okragly 2018 で証明された肥満細胞放出。PACAP 受容体拮抗薬 lu AG09222 (pituitary 型) の片頭痛予防効果は Phase 2 で証明済み (2024)。

■ 4.2 神経原性炎症(neurogenic inflammation)の双方向ループ

神経原性炎症は、感覚神経末端から放出された神経ペプチドが無菌性炎症を起こす現象として定義される。片頭痛病態の中核であると同時に、アレルギー疾患の増悪因子でもある。両疾患はこの『神経ペプチド ↔ 肥満細胞』の双方向ループを共有する。

神経原性炎症の双方向ループ(Bidirectional Neuro-Mast Cell Loop)

方向① (神経 → 肥満細胞) : 感覚神経末端 (trigeminal afferent, C 線維) から放出された CGRP, substance P, PACAP が、近接する肥満細胞の MRGPRX2 受容体や neurokinin receptor を活性化し脱顆粒を誘発する。

方向② (肥満細胞 → 神経) : 脱顆粒された肥満細胞は、ヒスタミン (H1 受容体) ・トリプターゼ (PAR-2) ・PGD2 ・LTC4 ・ATP ・BDNF を放出し、これらが感覚神経末端の TRPV1/TRPA1 ・H1 受容体 ・PAR-2 を活性化して神経興奮と感作を引き起こす。

帰結: 一度ループに入ると、神経と肥満細胞が互いを継続的に活性化し、無菌性炎症が自己増幅する。これは、① 片頭痛の中樞感作と慢性化、② AD における慢性掻痒 ・lichenification、③ 喘息の気道過敏性、の共通分子基盤である。

■ 4.3 中樞感作(central sensitization)仮説

Andersson et al. (2017) は、『アレルギー疾患患者が片頭痛、線維筋痛症、過敏性腸症候群などの *functional somatic syndromes* を併発しやすい理由は、共通の中樞感作にある』と提唱した^[8]。中樞感作とは、脊髄後角および脳幹でのシナプス伝達が慢性的に亢進し、正常範囲の末梢入力が過剰な疼痛信号として処理される現象である。

慢性的なアレルギー性炎症は、末梢からの持続的炎症メディエーター入力を通じて中枢神経系を『sensitized state』に維持する。具体的機序：

- 脊髄後角 NMDA 受容体の機能亢進 (wind-up 現象の持続化)
- BDNF/TrkB 経路を介したシナプス可塑性 (LTP 様現象)
- ミクログリアの活性化 (P2X4 受容体, IL-1 β)
- 下行性疼痛抑制系 (PAG, RVM) の機能低下
- 視床・体性感覚皮質のレベルでの感受性上昇 (quantitative sensory testing で確認)

この視点は、『アレルギーがあるから片頭痛になる』でもなく『片頭痛があるからアレルギーになる』でもなく、『両者は共に中樞感作を介した神経可塑性異常の異なる臨床表現型である』という統一理解を与える。これは 2024 年の Mendelian randomization 解析 (直接因果関係を否定) の結果と完全に整合する。

■ 4.4 遺伝的共通基盤

GWAS 研究により、片頭痛とアレルギー疾患は複数の感受性遺伝子座を共有することが明らかになった。これは『共通祖先変異 (common ancestral variant) 』仮説の分子的根拠である。

遺伝子	機能	両疾患への関与
<i>TNF-α</i>	炎症性サイトカイン	多型 (-308 G>A) は片頭痛・喘息・AD・AR 全てに関連。CGRP 転写も調節
<i>LTC4S</i>	ロイコトリエン C4 合成酵素	多型は片頭痛感受性と aspirin-exacerbated

遺伝子	機能	両疾患への関与
		respiratory disease に関与。cysteinyl LT 経路の中心酵素
<i>IL-4, IL-4Ra</i>	Th2 サイトカイン経路	atopic 疾患の古典的リスク因子。片頭痛患者でも血清 IL-4 上昇
<i>HLA-DR/DQ</i>	クラス II MHC	複数の haplotype が atopy ・ 片頭痛双方のリスクに関与
<i>TRPA1, TRPV1</i>	侵害受容チャネル	化学物質感受性を規定。片頭痛 trigger (匂い・冷気) と AD pruritus 共通の分子基盤
<i>MRGPRX2</i>	肥満細胞 pseudo-allergic receptor	発現量変動が薬剤性アナフィラキシー、神経ペプチド誘発片頭痛に共通

■ 4.5 Th2 炎症と CGRP 経路の交差

最新の免疫学的視点では、アレルギー疾患の中核である Th2/Tc2 免疫応答 (IL-4, IL-5, IL-13, TSLP, IL-33) が、trigeminovascular system の CGRP 経路を増強することが示されつつある。

- **IL-33/ST2 軸:** AR および AD 病態の中心。三叉神経節の satellite glial cell にも ST2 受容体が発現し、CGRP 放出を増強。
- **TSLP (thymic stromal lymphopoietin) :** 気道・皮膚上皮で産生。神経系にも作用し痒み・疼痛感受性を高める (tezepelumab 開発の理論的基盤)。
- **IL-4/IL-13:** 感覚神経に IL-4R α が発現。AD 掻痒と同様のメカニズムで三叉神経感作に寄与する可能性。dupilumab 使用例で頭痛改善の報告あり。
- **CGRP の免疫調節作用:** CGRP は Th2/ILC2 応答を増強し、マクロファージを抗炎症型 (M2) に傾ける。片頭痛持続＝慢性的 CGRP 曝露は、Th2 免疫の偏位を促進しうる。

■ 4.6 Mendelian Randomization 解析が示したもの

Lv ら (*Eur J Med Res* 2024) は、大規模 GWAS データを用いた MR 解析を行い、AR と片頭痛の間には直接的な因果関係は検出されなかった^[4]。この結果の正しい解釈は以下の通り：

- 『アレルギー疾患が直接片頭痛を引き起こす』のではない (また逆も然り)
- しかし、両疾患は独立した遺伝的要因ではなく、共通の上流因子 (遺伝的脆弱性、免疫調節異常、中枢感作) を共有する
- 疫学研究でみられる OR 2-3 という強い関連は、confounding 因子 (共通素因) によるものと解釈すべき
- これは臨床的意義を減じるものではない。『因果関係がない』ことと『臨床的に両疾患を同時に管理すべき』ことは両立する

この視点は、『片頭痛もアレルギー疾患も、ヒトの免疫-神経系がある種の過敏性をもつことの異なる表現型』という NEI ネットワーク的理解に合致する。

■ 4.7 神経・内分泌・免疫ネットワークとしての統合モデル

以上の7つの仮説を NEI ネットワーク（先生のご研究テーマ）の3軸に統合すると、片頭痛-アレルギー疾患の併存は『3軸すべての相互作用が異常を呈している統合的 dysregulation』として理解される。

軸	両疾患に共通する要素	臨床的意味
N (Neural)	三叉神経・末梢感覚神経の感作、CGRP/SP/PACAP 放出、TRPA1/V1 活性化、中枢感作、自律神経不均衡、glymphatic 機能	両疾患で『神経が過敏状態』。CGRP 抗体・gepant が両者に有効な論理的根拠
E (Endocrine)	エストロゲン変動、HPA 軸（コルチゾール低下）、視床下部-下垂体機能、メラトニン分泌、PACAP	月経関連片頭痛と月経前 AD 増悪の共通機構。妊娠中両疾患寛解。stress-induced が trigger
I (Immune)	肥満細胞活性化、Th2 炎症（IL-4, IL-13, TSLP, IL-33）、LTC4S・TNF- α 多型、IgE・好酸球増多、無菌性神経炎症	抗 IL-4R α (dupilumab) , 抗 IL-5 (mepolizumab) 等の biologics が片頭痛にも影響しうる可能性（現在 trial 中）

特に注目すべきは、**CGRP という一分子が NEI3 軸すべてに同時作用する『統合的分子』**である点である。CGRP は：① 神経ペプチド（N 軸：trigeminovascular pain transmission）、② 内分泌的作用（E 軸：PACAP ファミリーの一員）、③ 免疫調節因子（I 軸：肥満細胞活性化、Th2 応答増強、M2 マクロファージ誘導）、という3軸すべての接続点にある。このため、抗 CGRP 抗体療法は片頭痛予防として承認されているが、将来的にはアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎への応用研究が進む可能性がある。

5. 検査・診断

片頭痛とアレルギー疾患の併存を疑う場合、両方向の診断が必要となる。すなわち、アレルギー疾患患者では頭痛履歴を、片頭痛患者ではアレルギー既往を系統的に問診する。

■ 5.1 アレルギー疾患患者における片頭痛の診断

- ICHD-3 診断基準に基づく問診（発作頻度、持続時間、拍動性、片側性、悪心・嘔吐、光音過敏）
- MIDAS・HIT-6 スコアによる生活障害度評価
- 頭痛日記（最低4週間）でアレルゲン曝露・花粉飛散日との関連評価
- 必要に応じ画像検査（red flags がある場合のみ）

■ 5.2 片頭痛患者におけるアレルギー疾患の診断

- 特異的 IgE (CAP RAST、マルチプレックスアッセイ)
- 皮膚プリックテスト (通年性・季節性吸入アレルゲン、食物アレルゲン)
- 好酸球数、total IgE、血清トリプターゼ (MCAS 疑い例)
- 呼吸機能検査 (喘息スクリーニング)、FeNO
- 重症例では遺伝子検査 (FLG 変異、STAT6 gain-of-function、MCAS では KIT D816V 変異)

■ 5.3 MCAS(肥満細胞活性化症候群)の可能性

難治性片頭痛 + 多彩なアレルギー様症状 + flushing + 腹部症状 + 体位性頻脈 (POTS) の組み合わせがある場合、MCAS (mast cell activation syndrome) を考慮する。診断は国際コンセンサス基準 (Valent 2019) に従い、① 発作性全身症状、② 発作時血清トリプターゼ上昇 (baseline+20%+2 ng/mL)、③ 肥満細胞メディエーター標的治療への反応、の3要素で行う。

6. 鑑別診断

片頭痛をアレルギー疾患と鑑別すべき、あるいは両者の境界にある疾患群を整理する。

疾患	鑑別ポイント
副鼻腔炎性頭痛 (真の副鼻腔炎)	膿性鼻汁、発熱、顔面圧痛 (副鼻腔直接叩打痛)、CT 所見 (粘膜肥厚・air-fluid level)。ICHD-3 厳密基準では稀。多くは片頭痛の誤診
群発頭痛 (cluster)	激的な片側眼窩周囲痛、結膜充血・流涙・鼻閉・Horner 徴候を伴う強い自律神経症状。発作時間 20-180 分、群発期に連日発作。アレルギー様症状との混同あり
AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease) = Samter 三徴	喘息+鼻ポリープ+NSAID 過敏。LTC4S 過剰活性。片頭痛を AERD 患者の高頻度で伴うことが知られる (LTC4S 多型の共有)
MCAS (肥満細胞活性化症候群)	多臓器にわたる発作性症状 (皮膚・消化器・心血管・神経)。トリプターゼ動的上昇。片頭痛類似の頭痛を高頻度で併発
POTS (体位性頻脈症候群)	自律神経失調症。立位時頻脈+めまい+頭痛。片頭痛・MCAS と三主徴 (triad of POTS-EDS-MCAS) を成すとする見方あり
ヒスタミン不耐症 (histamine intolerance)	DAO (diamine oxidase) 活性低下によるヒスタミン代謝障害。熟成チーズ・赤ワイン後の頭痛・flushing。AR 類似症状
慢性髄膜炎 (アレルギー性含む)	eosinophilic meningitis (寄生虫・真菌・薬剤)。項部硬直、髄液好酸球優位

疾患	鑑別ポイント
自己免疫性脳炎	NMDAR、LGI1、GABA-B 抗体など。頭痛、行動変化、痙攣、意識障害。免疫療法反応性

7. 治療 — 併存例における統合的アプローチ

■ 7.1 両疾患に共通して有効な治療戦略

病態の共通性を反映して、以下の治療介入は両疾患に同時に効果を示すことが知られる。

- **肥満細胞安定化薬:** ケトチフェン、クロモリンナトリウム (disodium cromoglycate)、ミゾリブリン。小児片頭痛では第二選択予防薬の位置づけ。AD・AR 両方にも有効。特に小児での ketotifen の片頭痛予防効果が複数 RCT で示されている。
- **抗ヒスタミン薬 (H1 拮抗):** cyproheptadine、ketotifen。古典的片頭痛予防薬かつ AR・蕁麻疹治療薬。ただし第二世代 H1 拮抗薬 (fexofenadine 等) の片頭痛予防効果は確立していない。
- **ロイコトリエン受容体拮抗薬:** モンテルカスト。喘息・AR の確立した治療薬。小児片頭痛への予防効果が小規模試験で示唆されている。LTC4S 経路の共通性。
- **低ヒスタミン食・DAO 補充:** ヒスタミン不耐症疑い例で有用。熟成チーズ・発酵食品・赤ワイン・トマト・魚 (スコンブロイド) 等の制限。
- **ストレス管理・睡眠衛生:** HPA 軸の安定化は両疾患の共通予防戦略。CBT、マインドフルネス、規則的睡眠は両方向性に効果。
- **アレルゲン免疫療法 (SCIT/SLIT):** AR 根本治療。片頭痛の副次的改善が観察研究で報告されている (Th2 応答減弱による?)。

■ 7.2 CGRP 経路阻害薬とアレルギー疾患

抗 CGRP モノクローナル抗体 (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) および経口 CGRP 受容体拮抗薬 (atogepant, rimegepant, ubrogepant) は片頭痛治療の中心となりつつある。これらのアレルギー疾患併存例での使用経験は現在蓄積中で、以下の点が注目される:

- アレルギー既往は抗 CGRP 抗体の使用禁忌ではない (ただし injection site reaction の頻度はやや高い可能性)
- CGRP は免疫調節作用を持つため、長期阻害の免疫系影響は未だ完全には明らかでない
- CGRP は M2 マクロファージ誘導と Th2 バイアスを促すため、抗 CGRP は Th1 側にシフトさせうる (理論的には自己免疫疾患リスクに影響)
- PACAP 経路阻害薬 (lu AG09222、2024 年 Phase 2 成功) は肥満細胞活性化も抑制する可能性があり、アレルギー併存片頭痛で特に有望

■ 7.3 生物学的製剤(biologics)の交差効果

近年、アレルギー・自己免疫疾患治療に用いられる生物学的製剤が、片頭痛に影響する可能性が報告されている。これは未開拓の研究領域であり、今後の precision medicine の基盤となりうる。

- **Dupilumab (抗 IL-4R α)** : AD・喘息・CRSwNP に承認。AD 患者の dupilumab 使用中に頭痛改善を経験する例の報告あり。IL-4R α 発現が三叉神経にも存在することを踏まえると機序的に妥当。
- **Tezepelumab (抗 TSLP)** : 重症喘息に承認。上流サイトカイン阻害。片頭痛への影響は未報告だが理論的期待あり。
- **Omalizumab (抗 IgE)** : 重症喘息・慢性蕁麻疹に承認。CSU 併発片頭痛での改善報告あり。肥満細胞活性化抑制を介した効果と推測。
- **抗 IL-5/IL-5R (mepolizumab, benralizumab)** : 好酸球性喘息・好酸球性副鼻腔炎に承認。好酸球は硬膜の神経原性炎症にも関与するため、理論的には片頭痛への影響可能。

8. 予後

アレルギー疾患併存片頭痛は、いずれも片頭痛の control を困難にし、慢性化リスクを高める独立した因子である。

- **機能予後**: 併存例は MIDAS/HIT-6 スコアが両疾患単独例より高く、QOL 障害が著明。就労損失も増加。
- **慢性化リスク**: アレルギー疾患併存は片頭痛慢性化 (chronic migraine, 月 15 日以上) の独立した危険因子。特に AR 併存で年率 4-5% (一般 3%)。
- **急性期薬過剰使用頭痛 (MOH)**: アレルギー疾患併存例では OTC 鎮痛薬の頻用傾向があり、MOH への進展リスクが高い。
- **小児から成人への移行**: 小児期 atopic march 陽性例は、成人期に片頭痛に移行する確率が非保有者の 1.5-2 倍。早期介入 (atopic disease の適切な管理) による一次予防の可能性が注目されている。

9. 疾患研究における今後の展望

- ① **Single-cell multi-omics**: 硬膜肥満細胞・気道肥満細胞・皮膚肥満細胞の異同を単細胞レベルで解明。共通シグネチャーの同定が両疾患同時治療戦略の基礎となる。
- ② **Neuroimmune connectome**: 三叉神経-皮膚・気道神経-免疫細胞の解剖学的・分子的配線マップ。Nedergaard 研究室の glymphatic-TG axis (Rasmussen 2024) と同様の概念を末梢臓器へ拡張。
- ③ **PACAP 阻害薬の臨床応用**: lu AG09222 (抗 PACAP 抗体) は 2024 年 Phase 2 成功。片頭痛とアレルギー疾患を同時改善する『dual indication』の可能性。
- ④ **MRGPRX2 拮抗薬開発**: pseudo-allergic mast cell activation の共通受容体。神経ペプチド誘発性肥満細胞活性化を選択的にブロックしうる新機序。
- ⑤ **Precision medicine based on atopic tetrad phenotype**: 『AD+AR+喘息+片頭痛』の 4 疾患クラスターを有する患者群を一つの『疾患実体』として捉え、最適治療アルゴリズムを構築する概念的転換。
- ⑥ **Glymphatic-lymphatic continuum**: 中枢の glymphatic system と末梢の dural/meningeal lymphatics の連続性が 2024 年に明らかに。これが中枢-末梢免疫連関の解剖学的基盤。

10. Evidence-Based Medicine Updates(過去 3 年)

EBM #1: アレルギー性鼻炎と片頭痛のメタ解析

Talaia A, et al. Migraine Headache in Patients with Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *ASIDE Internal Medicine*. 2025;2(1):33-40.

doi:10.71079/ASIDE.IM.081225133

Evidence Grade: A (観察研究の SR/MA、homogeneity 中等度)

内容: 11 研究・4,704,591 名のメタ解析。AR 患者における片頭痛の pooled OR 2.94 (95%CI 2.02-4.29)、cohort 研究の pooled RR 2.27 (1.10-4.65)。肥満細胞活性化・ヒスタミン放出・サイトカイン介在性神経炎症が共通機序として議論されている。

EBM #2: アトピー性皮膚炎と片頭痛のメタ解析

Association of atopic dermatitis with migraine: A systematic review and meta-analysis. *DOAJ*.

2025 (12 研究, n=15,107,821)

Evidence Grade: A (大規模 SR/MA、dose-response 関係あり)

内容: pooled OR 1.64 (95%CI 1.38-1.94)、HR 1.21 (1.14-1.29)。重要な点として重症度依存性を証明：軽症 AD OR 1.63、重症 AD OR 2.69 (1.63-4.46)。『AD→migraine』の時間的關係性も支持される。Atopic march に片頭痛を含める概念の疫学的基盤。

EBM #3: Mendelian Randomization 解析による AR-片頭痛関係

Lv H, Liu K, Xie Y, et al. No causal association between allergic rhinitis and migraine: a Mendelian randomization study. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):85. doi:10.1186/s40001-024-01682-1

Evidence Grade: B (GWAS データの MR 解析、因果推論に強い)

内容: Two-sample MR 解析。大規模 GWAS サマリデータ使用。AR 関連 SNPs を操作変数として片頭痛への因果効果を検証したが有意な関連なし (逆方向も同様)。結論として『両疾患の統計学的関連は、直接因果ではなく共通の上流因子 (遺伝的脆弱性、免疫調節) による』ことを示唆。疫学データとの矛盾を解消する重要な研究。

11. Clinical Pearls

- ① 『副鼻腔性頭痛』の 88%は実は片頭痛である — Schreiber 2004 の衝撃的研究。鼻閉・鼻漏を伴う頭痛を見たら、まず片頭痛を考える。不必要な抗菌薬処方を避け、ICHD-3 基準で再評価する。
- ② アレルギー性鼻炎患者に頭痛既往を必ず問診する — OR 2.94 の強い併存関係。逆に片頭痛外来でもアトピー既往を系統的に聴取する。『片頭痛+アレルギー歴』の組み合わせは抗ヒスタミン含有予防薬 (ケトチフェン等) が第一選択肢となりうる。
- ③ 肥満細胞は片頭痛とアレルギー疾患の共通ハブ — アレルギー(IgE 経路)→肥満細胞→PACAP 放出→片頭痛、という分子経路が確立されつつある (Okragly 2018)。肥満細胞安定化薬 (ケトチフェン、クロモリン) は両方向に有効な数少ない薬剤。

- ④ MCAS（肥満細胞活性化症候群）を見逃さない — 難治性片頭痛+多臓器アレルギー様症状+flushing+POTS の組み合わせ。発作時トリプタラーゼ測定（baseline+20%+2ng/mL 上昇）が診断の鍵。通常の片頭痛治療に抵抗する例で積極的に考慮。
- ⑤ Samter 三徴（AERD）患者の頭痛は aspirin 誘発性ではなく片頭痛のことが多い — AERD は喘息+鼻ポリープ+NSAID 過敏の三徴だが、LTC4S 多型を介して片頭痛とも遺伝的に関連。モンテルカストが AERD と片頭痛の両方に効く可能性あり。
- ⑥ 経口避妊薬処方時は『MwA+喫煙+アトピー』で特に慎重に — 前兆あり片頭痛+アトピー疾患併存は血管内皮機能への負荷を増やす（慢性炎症）。若年女性での心血管リスクに関して、progestin-only method を優先的に推奨。
- ⑦ Dupilumab 使用 AD 患者で頭痛改善を経験することがある — IL-4/IL-13 経路阻害が片頭痛に与える効果は『想定外の臨床的 benefit』として蓄積中。今後、アレルギー疾患 biologics の『頭痛への作用』を系統的に評価すべき。
- ⑧ Mendelian randomization の結果を正しく解釈する — 『因果関係なし』とは『両疾患の関連が偶然』という意味ではなく、『共通上流因子が両疾患を独立に引き起こす』ことを示す。臨床的には両疾患を同時管理すべきことに変わりはない。
- ⑨ ヒスタミン不耐症（histamine intolerance）を鑑別に加える — 『熟成チーズ・赤ワイン・発酵食品・スコンブroid魚』後の頭痛+flushing+下痢は DAO 活性低下によるヒスタミン不耐症を疑う。低ヒスタミン食試験が診断的治療となる。
- ⑩ 『atopic tetrad』概念を診療に生かす — 古典的 atopic triad（AD+AR+asthma）に片頭痛を加えた 4 疾患クラスターとして捉える。小児期 AD の管理が将来の片頭痛発症予防につながる可能性があり、多職種連携（小児科・皮膚科・耳鼻科・神経内科・アレルギー科）が重要。

12. References

-
- [1] Talaia A, Kettaneh K, Ait lahcen A, et al. Migraine Headache in Patients with Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *ASIDE Internal Medicine*. 2025;2(1):33-40. doi:10.71079/ASIDE.IM.081225133
 - [2] Association of atopic dermatitis with migraine: A systematic review and meta-analysis. *DOAJ* 2025. (12 studies; n=15,107,821; pooled OR 1.64, 95% CI 1.38-1.94)
 - [3] Cerebral Torque (Review). Migraine: The Missing Component of the Atopic March. 2023. Accessed via: cerebraltorque.com/blogs/migrainescience/migraine-and-atopy
 - [4] Lv H, Liu K, Xie Y, Wang Y, Chen S, Liu P, et al. No causal association between allergic rhinitis and migraine: a Mendelian randomization study. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):85. doi:10.1186/s40001-024-01682-1
 - [5] Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, Ames M, Richardson MS, Powers C. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed "sinus" headache. *Arch Intern Med*. 2004;164(16):1769-1772. doi:10.1001/archinte.164.16.1769
 - [6] Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Rev*. 2005;49(1):65-76. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.11.006
 - [7] Okragly AJ, Morin SM, DeRosa D, Martin AP, Johnson KW, Johnson MP, et al. Human mast cells release the migraine-inducing factor pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *Cephalalgia*. 2018;38(9):1564-1574. doi:10.1177/0333102417740563
 - [8] Andersson MLE, Svensson B, Bergman S. Comorbidity in allergic asthma and allergic rhinitis: functional somatic syndromes. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(4):382-387. doi:10.1016/j.aller.2016.09.005
 - [9] Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-552. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
 - [10] Balczak LK, Russo AF. Dural Immune Cells, CGRP, and Migraine. *Front Neurol*. 2022;13:874193. doi:10.3389/fneur.2022.874193

- [11] Altamura C, Corbelli I, de Tommaso M, et al. Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:640574. doi:10.3389/fnhum.2021.640574
- [12] Yang Y, Dai Y, Xu S, Jiang C, Ding S. Association of atopic dermatitis and headache disorder: a systematic review and meta-analyses. *Front Neurol*. 2024;15:1383832. doi:10.3389/fneur.2024.1383832
- [13] Silverberg JI. Association between childhood eczema and headaches: an analysis of 19 US population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):492-499.e5. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.020
- [14] Wei CC, Lin CL, Shen TC, Chen AC. Children with allergic diseases have an increased subsequent risk of migraine upon reaching school age. *J Investig Med*. 2018;66(7):1064-1068. doi:10.1136/jim-2018-000715
- [15] Wang L, Deng ZR, Zu MD, Zhang J, Wang Y. The comorbid relationship between migraine and asthma: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:609528. doi:10.3389/fmed.2020.609528
- [16] Kang LL, Chen PE, Tung TH, Chien CW. Association between asthma and migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front Allergy*. 2021;2:741135. doi:10.3389/falgy.2021.741135
- [17] Ferretti A, Gatto M, Velardi M, et al. Migraine, Allergy, and Histamine: Is There a Link? *J Clin Med*. 2023;12(10):3566. doi:10.3390/jcm12103566
- [18] Straburzynski M, Nowaczewska M, Czapinska-Ciepiela EK, Gryglas-Dworak A, Budrewicz S, Waliszewska-Prośół M. Sinonasal Symptoms in Migraine Without Aura: Results From the Cross-Sectional 'Migraine in Poland' Study. *Front Neurol*. 2023;14:1321261. doi:10.3389/fneur.2023.1321261
- [19] Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Global Classification of Mast Cell Activation Disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):1941-1950. doi:10.1016/j.jaip.2022.05.007
- [20] Sun W, Khachatryan L, Horvath A, Schmidt I, Reuter U. PACAP receptor inhibition with lu AG09222 in the prevention of migraine. (Phase 2 clinical trial data, 2024)

— 以上 —