

片頭痛の臨床

— 病態生理に基づく診断と合理的治療選択 —

研修医・医学生・看護師・医療スタッフ向け 講義資料

神経・内分泌・免疫ネットワーク(NEI network)統合的視点

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP, FAAAAI

Clinical Professor

Department of Allergy and Immunology

UCSF School of Medicine

2026年4月

目次

1. はじめに – 「偏頭痛」と「片頭痛」を正しく区別する
2. 疾患概念
3. 疫学
4. 症状・臨床経過(4相モデル)
5. 病因・病態生理 – NEI ネットワークの視点
6. 検査・診断(ICHD-3、POUNding、SNOOP10)
7. 鑑別診断 – 緊張型頭痛・群発頭痛・二次性頭痛
8. 治療 – 疼痛伝達系に沿った合理的アプローチ
9. 予後
10. 今後の展望
11. 最新の Evidence Based Medicine(過去3年)
12. Clinical Pearls
13. 文献一覧

1. はじめに – 「偏頭痛」と「片頭痛」を正しく区別する

日本語には「へんずつう」と読む漢字が 2 つあり、医療従事者の間でも混同されることが意外に多い。これは患者への説明、カルテ記載、疫学的把握、さらには治療選択にまで影響する重要な用語問題である。

◆ 用語の正しい整理

「**偏頭痛**」 – 俗称・一般用語。「頭痛持ち」と同義で、慢性的に頭痛を訴える人を漠然と指す。

→ **医学用語ではない。**

「**片頭痛 (migraine)**」 – 医学用語。国際頭痛分類 第 3 版(ICHD-3)で定義される**反復性発作性血管拡張性頭痛**。

→ **本資料で扱うのはこちら。**

なお、「片頭痛」という字面から「片側性の頭痛」と誤解されるが、実際には全症例の約 40%が両側性である。名称は歴史的経緯によるもので、片側性は必須の診断基準ではない(後述)。

また、患者が「偏頭痛持ちです」と述べた場合、それが医学的な片頭痛(migraine)なのか、緊張型頭痛などの慢性頭痛全般を指しているのかは、問診により慎重に確認する必要がある。

2. 疾患概念

片頭痛は、三叉神経血管系(trigeminovascular system)の活性化を中心に、神経・内分泌・免疫機構が複合的に関与する一次性頭痛疾患である。

◆ 特徴

- 反復性の発作性経過(発作間欠期は通常無症状)
- 片側性(約 60%)または両側性(約 40%)の拍動性頭痛

- 中等度から重度の強度、日常動作で増悪
- 悪心・嘔吐、光過敏(photophobia)、音過敏(phonophobia)、臭気過敏(osmophobia)を伴う
- 前兆(aura)の有無により 2 大分類:前兆のある片頭痛 / 前兆のない片頭痛

かつては「血管性頭痛」として単純に捉えられたが、現代では中枢神経系の興奮性亢進を基盤とする複雑な神経生物学的疾患として理解されている。

3. 疫学

項目	内容
世界有病率	成人の約 14-15%(WHO 報告)
日本の有病率	約 8.4%(女性 約 13%, 男性 約 3.6%)
性差	女性:男性 ≒ 3:1(閉経前)
好発年齢	20~40 代にピーク。労働生産性への影響大
家族歴	第一度親族に 40~50%で認める
遺伝素因	GWAS により 180 以上の関連遺伝子座が同定
社会的影響	GBD で神経疾患の障害調整生存年数(DALYs)第 1 位

日本では約 840 万人の患者が推計され、生産年齢人口の経済損失は年間約 2,880 億円とされる。しかし、医療機関を受診している患者は全体の約 3 割に留まり、診断・治療のアクセス改善が大きな課題となっている。

4. 症状・臨床経過 – 4 相モデル

片頭痛発作は時間経過に沿って4つの相 (phase) で構成される。すべての患者が4相を経験するわけではないが、この時間軸で理解することが重要である。

4.1 前駆期(prodrome):発作の数時間~2 日前

- 患者の約 80%が経験
- 倦怠感、集中力低下、あくびの頻発、頸部硬直感
- 食欲変化(特に甘いものへの欲求)、気分変動、多尿

※ fMRI で視床下部の活性化が先行することが示されている(Schulte & May, 2016)。 「片頭痛は発作前から始まっている」ことの生物学的根拠。

4.2 前兆期(aura):5~60 分持続

- 片頭痛患者の約 30%に出現(=前兆のある片頭痛)
- 視覚前兆(最多 90%):閃輝暗点(scintillating scotoma)、ジグザグ線、視野欠損
- 感覚前兆(30%):顔面・上肢の痺れや感覚異常(mach 状に拡がる)
- 言語前兆(15%):一過性の失語・語想起障害
- 運動前兆:片麻痺性片頭痛(familial/sporadic hemiplegic migraine)、稀

※ 皮質拡延性抑制(Cortical Spreading Depression, CSD)が神経基盤。前兆は後頭葉から前方へ拡がることが多く、視覚前兆が最多である理由。

4.3 頭痛期(headache phase):4~72 時間

- 片側性(60%)または両側性(40%)
- 拍動性(脈に合わせてズキンズキン)
- 中等度~重度の強度(日常生活に支障)
- 日常動作(歩行・階段昇降など)で増悪
- 随伴症状:悪心・嘔吐、光過敏、音過敏、臭気過敏
- 患者は暗く静かな部屋で横になりたがる

4.4 回復期(postdrome):数時間~2日

- 疲労感、倦怠感、集中力低下(「二日酔い様」)
- 頭部不快感、食欲不振、気分不安定

※ 発作全体では前駆期から回復期まで数日に及ぶこともあり、「24時間で終わる頭痛」というイメージは不正確である。

5. 病因・病態生理 – NEI ネットワークの視点

片頭痛発作は時間経過に沿って4つの相(phase)で構成される。すべての患者が4相の病態理解はこの20年で大きく変わった。かつての単純な「血管説(Wolff 仮説)」は既に不完全とされ、現在は三叉神経血管系を中心とする神経・内分泌・免疫の複合的ネットワーク異常として理解されている。

◆ 病態理解のパラダイム変遷

旧来(~1990年代): 血管収縮(前兆)→血管拡張(頭痛)説 [Wolff]

現代(2000年代~): 三叉神経血管系の活性化 + 皮質過興奮 + CGRP 中心のペプチドシグナル + 中枢性感作 + NEI 統合的病態

5.1 三叉神経血管系 (Trigeminovascular System)

片頭痛病態の解剖学的中核。髄膜血管(特に硬膜動脈・静脈洞)は三叉神経第1枝(V1, 眼神経)の求心性線維によって支配される。

発作時に三叉神経末端から神経ペプチドが放出される:

- **CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide):** 強力な血管拡張作用、疼痛伝達の中心
- **サブスタンス P、ニューロキニン A:** 神経原性炎症
- **PACAP:** 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド、片頭痛誘発活性あり

これらが「神経原性炎症 (neurogenic inflammation)」を引き起こし、髄膜内での血漿蛋白漏出、肥満細胞脱顆粒、血管拡張、疼痛閾値低下を招く。

5.2 皮質拡延性抑制 (Cortical Spreading Depression, CSD)

前兆の電気生理学的基盤。大脳皮質上をゆっくり広がる(約 3mm/分)脱分極波で、続いて長時間の神経活動抑制が起こる。

- 後頭葉皮質から発生することが多く、視覚前兆が最頻出する理由
- CSDに伴う K^+ ・グルタミン酸放出が三叉神経を二次的に活性化
- 機能的 MRI や脳磁図(MEG)で確認可能
- 抗てんかん薬や Ca^{2+} 拮抗薬による予防効果の作用点

5.3 CGRP – 片頭痛病態の中心的メディエーター

CGRP は片頭痛研究の過去 20 年で最も重要な分子である。片頭痛治療のパラダイムを一変させた。

- 三叉神経節細胞体および末梢・中枢の神経終末に豊富に発現
- 発作時に頸静脈血で濃度上昇、発作終息とともに正常化
- 健常者に CGRP を静注すると、片頭痛患者様の頭痛を誘発
- CGRP 抗体・受容体拮抗薬(gepants)の臨床効果が病態における中心性を証明
-

◆ CGRP の作用(片頭痛病態)

- ① 髄膜血管拡張
- ② 神経原性炎症(血漿漏出、肥満細胞活性化)
- ③ 三叉神経脊髄路核での疼痛シグナル増幅(中枢性感作)
- ④ 視床・皮質への痛み伝達の促進

5.4 神経系(Neural)の関与

片頭痛は単一部位の疾患ではなく、複数の脳領域が関与する。

- **視床下部:** 前駆症状の起源。fMRI で発作 24~48 時間前から活性化を示す
- **脳幹(導水管周囲灰白質 PAG、青斑核、縫線核):** 内因性疼痛抑制系の機能低下、自律神経制御異常
- **大脳皮質:** 興奮性亢進と CSD 感受性の高さが基盤
- **中枢性感作 (central sensitization):** 発作持続時間が長いほど三叉神経脊髄路核と視床が感作され、皮膚アロディニア(軽い触刺激で痛い)が出現。トリプタン効果も低下するため発作早期治療が重要。

5.5 内分泌系(Endocrine)の関与

女性に多いこと、月経・妊娠・閉経で経過が変化することの生物学的基盤。

- **エストロゲン変動:** 月経前のエストロゲン急落が発作誘発(estrogen withdrawal theory)
- 妊娠中期以降(エストロゲン高値・安定)は寛解することが多い
- 閉経後に頻度・強度とも軽減する傾向
- **PACAP:** 視床下部由来ペプチド、片頭痛誘発活性あり。新たな治療標的として研究中
- **HPA 軸(視床下部-下垂体-副腎):** ストレス応答との接続点。コルチゾール動態異常が報告されている

5.6 免疫系(Immune)の関与

片頭痛は「痛みを伴う無菌性神経原性炎症」と捉えられる。免疫系の関与は以下の通り。

- **肥満細胞(mast cell)活性化:** 硬膜の肥満細胞が脱顆粒し、ヒスタミン、トリプターゼ、TNF- α 、PGD2 を放出
- **神経原性炎症:** CGRP・サブスタンス P による血管透過性亢進、血漿蛋白漏出
- **サイトカイン動態:** 発作時に IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 などの上昇が報告
- **ミクログリア活性化:** 中枢性感作と慢性化の機序、新たな治療標的

- **アレルギー疾患との合併:** 片頭痛患者の 30~40% にアトピー素因を認める(喘息・AD・鼻炎)。NEI ネットワークでの共通基盤を示唆

5.7 神経・内分泌・免疫ネットワーク統合モデル

★ 重要な視点:片頭痛は NEI ネットワーク閾値低下状態

片頭痛は単独で存在する疾患ではなく、神経(Neural)・内分泌(Endocrine)・免疫(Immune)の各系が相互に影響し合うネットワーク全体の閾値低下状態として捉えるべきである。これは、多様な誘因によって発作が引き起こされることを統一的に説明する。

【誘因 (trigger) の例と対応系】

- ストレス: **視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)軸(N×E)**
- 月経周期: エストロゲン変動(E)
- 睡眠不足・過多: 神経興奮性(N)
- 食事誘因(チョコレート、赤ワイン、チーズ等): 肥満細胞活性化(I)、チラミン等
- 天候・気圧変動: 自律神経・視床下部(N×E)
- 感染・炎症: 全身性炎症(I)

6. 検査・診断

片頭痛の診断は原則として臨床診断であり、詳細な問診と病歴聴取が最重要である。画像検査は二次性頭痛の除外目的で行う。

6.1 ICHD-3 診断基準:前兆のない片頭痛

A	B~D を満たす頭痛発作が 5 回以上
B	頭痛発作は 4~72 時間持続(未治療または治療が無効)
C	以下の少なくとも 2 項目を満たす:①片側性 ②拍動性 ③中等度~重度 ④日常動作で増悪または回避行動
D	頭痛中に少なくとも 1 項目:①悪心または嘔吐 ②光過敏および音過敏
E	他の疾患で説明できない

前兆のある片頭痛では、可逆性の視覚・感覚・言語・運動症状が 5~60 分で出現・消失し、その後に頭痛が続く(通常 60 分以内)。

6.2 POUNDing – 簡便なスクリーニング

◆ 5 項目中 4 項目以上で片頭痛の可能性 90%以上

Pulsating – 拍動性か

One day duration (4-72h) – 持続時間

Unilateral – 片側性か

Nausea – 悪心を伴うか

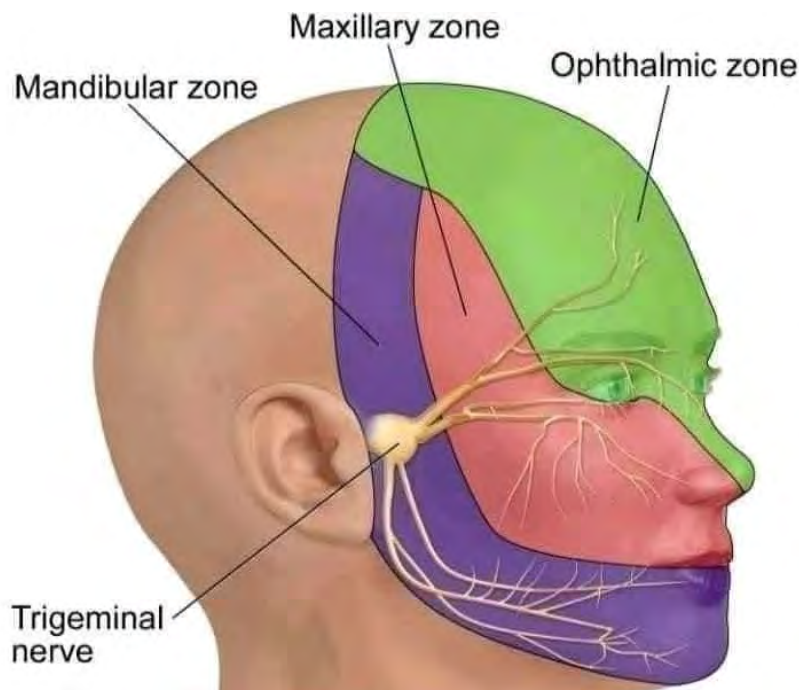
Disabling – 日常生活に支障をきたすか

6.3 二次性頭痛を疑う Red Flags – SNOOP10

以下に該当する場合は画像検査(MRI/MRA 等)・血液検査を含む精査を行う。

略	意味	疑うべき疾患
S	Systemic symptoms (発熱、体重減少)	感染、悪性腫瘍、GCA
N	Neurologic signs (局所徴候)	脳卒中、脳腫瘍、髄膜炎
O	Onset sudden (雷鳴頭痛)	くも膜下出血(SAH)
O	Older age (50歳以降の新規発症)	巨細胞性動脈炎(GCA)、腫瘍
P	Pattern change (経過変化)	二次性頭痛の合併
1	Positional (体位依存)	低髄液圧、頭蓋内圧亢進
2	Precipitated by Valsalva (咳・いきみ)	後頭蓋窩病変、Chiari 奇形
3	Papilledema (うっ血乳頭)	頭蓋内圧亢進、IIH
4	Progressive (進行性)	腫瘍、慢性硬膜下血腫
5	Pregnancy/Puerperium	静脈洞血栓症、PRES、子癇

三叉神経の分布



7. 鑑別診断 – 一次性頭痛 3 疾患の正しい区別

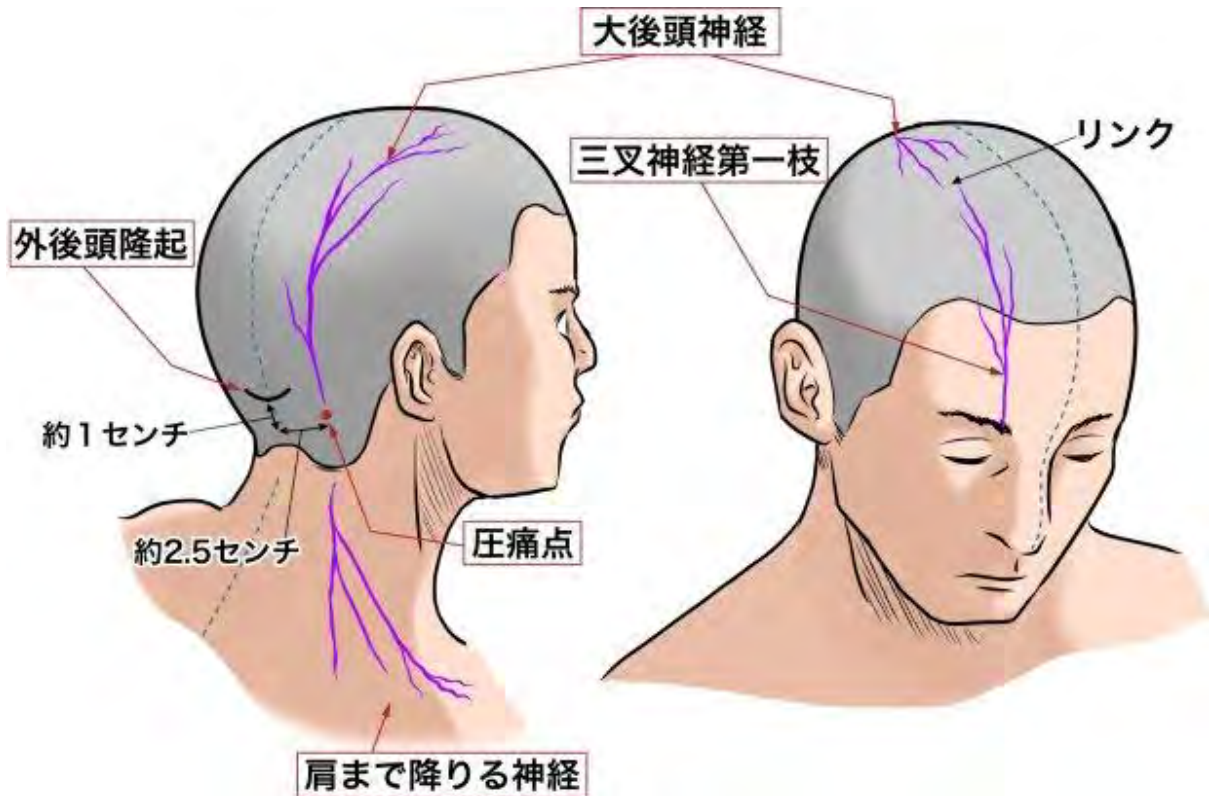
一次性頭痛のなかで最重要な 3 疾患(片頭痛・緊張型頭痛・群発頭痛)は、それぞれ全く異なる病態と治療を持つ。混同は誤治療につながる。

7.1 一次性頭痛 3 疾患の比較表

項目	片頭痛	緊張型頭痛	群発頭痛
有病率	約 10~15%	約 40%(最多)	稀 約 0.1%
性差	女:男 = 3:1	女=男	男:女 = 3~6:1
好発年齢	20~40 代	30~50 代	20~40 代男性
部位	片側性 60% / 両側 40%	両側性(ヘルメット型)	厳密に片側(眼窩・側頭)
性状	拍動性(ズキンズキン)	締め付け・圧迫	刺すような激痛 ・灼熱感
持続時間	4~72 時間	30 分~7 日	15~180 分(短い)
強度	中等度~重度	軽~中等度	非常に重度(自殺頭痛)
日常動作	増悪→安静を好む	変化なし	落ち着かず動き回る
随伴症状	悪心/嘔吐、光・音過敏	乏しい	同側自律神経症状
誘因	ストレス、月経、天候、食事	姿勢、肩こり、ストレス	アルコール、硝酸薬、群発期中
発作周期	不規則	不規則	群発期 (cluster): 週~月単位

7.2 緊張型頭痛 (Tension-Type Headache) – 鑑別の要点

最も頻度が高い一次性頭痛だが、「頭全体が締め付けられる」「肩こりが伴う」などの特徴で片頭痛と区別される。



注意:片頭痛と緊張型頭痛は共存しうる

同一患者で異なる種類の頭痛を持つこと (mixed headache / migraine with interictal tension-type headache) は稀ではない。問診では「頭痛に種類がありますか?」「強い頭痛と軽い頭痛で違いはありますか?」と尋ねることが重要。それぞれに異なる治療戦略を組み合わせる。

7.3 群発頭痛 (Cluster Headache) – 最重要鑑別ポイント

「片頭痛の重症型」と誤解されがちだが、全く別の疾患。治療も全く異なる。見逃すと患者に長期間の激痛を強いる。

★ 群発頭痛を疑う 5 つのサイン

- ① 厳密に片側性(常に同じ側)、眼窩・側頭部の激痛
- ② 同側の自律神経症状:結膜充血・流涙・鼻閉/鼻漏・眼瞼浮腫・ホルネル徴候
- ③ 発作時間が短い(15~180分)
- ④ 患者は落ち着かず動き回る(片頭痛と正反対!)
- ⑤ 群発期に毎日(時に複数回)発症、夜間睡眠中の発症が多い

◆ 治療(片頭痛とは全く異なる!)

- **急性期(発作時):** 100%酸素吸入(7~12L/分、非再呼吸マスクで15分)+スマトリプタン皮下注 3mg

※ 酸素療法は片頭痛には効かないが、群発頭痛には著効

- **予防(群発期中):** ベラパミル(高用量 360~960mg/日)、短期プレドニゾロン、ガルクネズマブ(CGRP抗体・日本適応あり)、大後頭神経ブロック、リチウム

【用語説明】ホルネル徴候を来す疾患

ホルネル症候群 (Horner syndrome) は、目へ向かう交感神経の障害により、

- ① 片側の縮瞳(瞳孔縮小)、
- ② 眼瞼下垂(まぶたが垂れ下がる)、
- ③ 眼球陥凹(眼球が奥へ引っ込む)

という「3大徴候」を生じる病態である。その他、顔面の汗が減る「無汗症」や血管拡張による「紅潮」も伴います。脳血管障害、腫瘍、外傷などが原因となる

7.4 その他の鑑別疾患(ポイントのみ)

疾患	鑑別の要点
薬剤乱用頭痛 (MOH)	鎮痛薬・トリプタンを月 10~15 日以上使用で慢性化。治療はまず原因薬剤の中止。患者の自己治療で非常に多い。
副鼻腔炎関連頭痛	実は「副鼻腔頭痛」と誤診された片頭痛が多い。片頭痛でも鼻汁・顔面圧迫感は出現しうる(自律神経症状)。
顎関節症(TMJ)	側頭部痛、咀嚼時疼痛、開口制限、関節音。片頭痛と併存も多い。
頸原性頭痛	後頭部~頸部痛、頸椎可動域制限、頸部圧痛点あり。C1~C3 支配領域。
くも膜下出血(SAH)	【緊急】雷鳴頭痛(数秒でピーク)、「人生最悪の頭痛」、項部硬直、意識障害。CT/腰椎穿刺で確認。
髄膜炎・脳炎	【緊急】発熱・項部硬直・意識障害・光過敏。Kernig 徴候、Budzinski 徴候。
巨細胞性動脈炎(GCA)	50 歳以上、側頭動脈圧痛・硬結、咀嚼時顎跛行、一過性視力障害、ESR/CRP 著明上昇。視力喪失回避のためステロイド緊急開始。
脳腫瘍	進行性、朝方強い、咳・いきみで増悪、局所神経徴候、うっ血乳頭。MRI で確認。
三叉神経痛	電撃痛(数秒)、三叉神経支配領域、刺激(会話・歯磨き・冷風)で誘発。カルバマゼピンが著効。

8. 治療 – 疼痛伝達系に沿った合理的アプローチ

片頭痛治療は、①急性期治療(発作時)と②予防治療(発作頻度低下)に大別される。しかし、多数の選択肢の中から何を選ぶかで臨床医に混乱が見られる。ここでは病態生理(疼痛伝達系)に沿った合理的な整理を示す。

★ 治療選択の原則

片頭痛の疼痛伝達系は、末梢(髄膜血管・肥満細胞・CGRP 放出)から中枢(三叉神経脊髄路核→視床→皮質)へと階層的に進行する。

この伝達系のどの段階でブロックするかという視点で薬剤を分類すると、各薬剤の位置付けが明確になる。

8.1 疼痛伝達系と作用薬剤(模式図)

【片頭痛の疼痛伝達経路と薬剤作用部位】

末梢:髄膜血管	末梢:肥満細胞	三叉神経末 端:CGRP 放出	中枢:三叉神経脊 髄路核	中枢:視床・皮質
↓	↓	↓	↓	↓
NSAIDs (PG 合成抑制)	NSAIDs (炎症抑制)	トリプタン (5-HT _{1B/1D}) ゲパント (CGRP-R 拮抗)	ジタン (5-HT _{1F}) トリプタン (中枢作用)	中枢性感作 (早期治療で回避)

この図から読み取れる重要ポイント:

- NSAIDs は末梢炎症を、トリプタンは血管・神経接合部を、ジタンは中枢三叉神経核を、ゲパントは CGRP 受容体を狙う
- 中枢性感作が成立すると治療抵抗性になるため、早期治療が鉄則
- 心血管系禁忌例(虚血性心疾患、脳梗塞)では血管収縮作用のないジタン・ゲパントが選択肢

8.2 急性期治療薬 – 病態階層別

第1層: NSAIDs・アセトアミノフェン

- **適応:** 軽度~中等度発作、発作早期
- **機序:** COX 阻害 → プロスタグランジン合成抑制 → 神経原性炎症抑制
- **例:** ロキソプロフェン 60mg、イブプロフェン 400~800mg、ナプロキセン 500mg、アセトアミノフェン 1000mg
- **利点:** 安価、入手容易、軽症例に適、CV 禁忌なし
- **注意:** 月 15 日以上使用で MOH(薬剤乱用頭痛)リスク。消化管・腎への副作用

第2層: トリプタン (Triptans) – 選択的 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬

- **適応:** 中等度~重度発作、NSAIDs 無効例

機序 (3つの作用点):

- ① 5-HT_{1B}: 拡張した頭蓋内動脈の収縮 → 血管性成分を抑制
- ② 5-HT_{1D}(末梢): 三叉神経末端での CGRP 放出抑制 → 神経原性炎症抑制
- ③ 5-HT_{1D}(中枢): 三叉神経脊髄路核での疼痛伝達抑制

日本で使用可能なトリプタン(各薬剤の特徴):

薬剤名	剤形	発効	特徴
スマトリプタン	内服 50mg、皮下注 3mg、点鼻 20mg	速(皮下注 10 分)	初のトリプタン、群発頭痛にも適応
ゾルミトリプタン	内服 2.5mg	中	OD 錠あり、悪心時服用しやすい
エレトリプタン	内服 20mg	速	効力強、悪心少ない傾向
リザトリプタン	内服 10mg	速	OD 錠あり、効果発現最も早い
ナラトリプタン	内服 2.5mg	緩	半減期長い(6 時間) → 長時間発作・再発予防に有用

◆ トリプタン使用の鉄則

- 発作早期(1時間以内、アロディニア出現前)の使用が最も有効
- 月 10 日以上の使用で MOH リスク → 頻回使用なら予防療法検討
- **禁忌:** 虚血性心疾患、冠攣縮性狭心症、脳血管障害、末梢血管疾患、コントロール不良の高血圧、片麻痺性・脳幹性前兆のある片頭痛
- エルゴタミンとの併用は 24 時間間隔、トリプタン同士の併用も 24 時間間隔

第 3 層:ジタン (Ditans) – 選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬

ラスミジタン(lasmiditan, レイボー®錠 50/100/200mg)

- 2022 年日本承認、世界初の 5-HT_{1F} 選択的作動薬
- **機序:** 5-HT_{1F} 受容体は中枢性三叉神経核・三叉神経節に発現。**血管収縮作用がない**。三叉神経での疼痛伝達を選択的に抑制する。

★ ジタンの臨床的意義

トリプタンが使えない/効かない患者の救世主

- 虚血性心疾患、脳梗塞既往、コントロール不良の高血圧 → 使用可能
- トリプタン無効例にも有効性が示されている
- 前兆期(aura 中)にも投与可能(トリプタンは頭痛期発症後が推奨)

- **主な副作用:** 眠気、めまい、倦怠感(中枢性、浸透性が高いため)
- **重要な注意:** 服用後 8 時間は運転・危険を伴う機械操作を禁止

第 4 層:ゲパント (Gepants) – CGRP 受容体拮抗薬

リメゲパント(rimegepant, Nurtec ODT® 75mg) – 急性期・予防の両用

- **機序:** CGRP 受容体を直接拮抗。CGRP シグナルを遮断することで血管拡張・疼痛伝達・神経原性炎症をまとめて抑制

- 血管収縮作用なし → 心血管系リスク患者に使用可能
- 急性期投与に加え、隔日投与で予防にも使用可能(両用薬)
- MOH を起こしにくい(重要な利点)
- 副作用: 悪心(軽度)が多い、忍容性は概ね良好

※ 米国で使用されている他のゲパント: ウブロゲパント(ubrogepant)=急性期、アトゲパント(atogepant)=予防(日本未承認、2026年4月時点)

8.3 急性期治療 – 選択フローチャート

軽度~中等度	NSAIDs(ロキソプロフェン、ナプロキセン等)、アセトアミノフェン
↓ 無効	
中等度~重度(CVリスクなし)	トリプタン(発作早期に、適切な剤形選択)
↓ 禁忌 or 無効	
第2選択	ジタン(ラスミジタン)またはゲパント(リメゲパント)
↓ 再発頻繁	
再発対策	長時間作用型トリプタン(ナラトリプタン)、ゲパント両用使用、予防療法開始を検討

8.4 予防治療 (Preventive Therapy)

適応の目安:月に4回以上の発作、重度発作、日常生活への著明な支障、急性期治療が効かない/使えない場合、MOH合併など。

◆ 予防薬の分類(機序別)

① 神経興奮性抑制系

- **β遮断薬:** プロプラノロール、メトプロロール、チモロール
 - 中枢神経興奮抑制、セロトニン系への影響、発作頻度約50%減
 - 喘息・徐脈・低血圧で注意/禁忌
- **抗てんかん薬:** バルプロ酸、トピラマート

◎ なぜ抗てんかん薬が片頭痛に効くのか？

『てんかんを治療している』のではない。両薬剤とも大脳皮質の過興奮と皮質拡張性抑制(CSD)を抑制するためである。

- バルプロ酸:GABA 増加、Na⁺チャンネル抑制、CSD 感受性低下
- トピラマート:GABA-A 増強、グルタミン酸(AMPA/kainate)抑制、炭酸脱水酵素阻害、CSD 抑制

片頭痛とてんかんは病態基盤(皮質興奮性)を共有するため、抗てんかん薬がそのまま予防薬として機能する。

-
- 三環系抗うつ薬(TCA): アミトリプチリン
 - セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害、中枢性鎮痛作用
 - 緊張型頭痛との混在例に特に有用

② カルシウムチャンネル遮断薬 – 誤解されやすい最重要ポイント

ロメリジン(ミグシス®、テラナス®)、フルナリジン(日本未承認)

★ Ca 拮抗薬の作用機序:血管拡張薬として働いているのではない

Ca 拮抗薬=血管拡張薬というイメージから、「血管拡張性頭痛である片頭痛に、なぜ血管拡張薬が効くのか?」という質問を患者や若手医師から受けることは多い。これは誤概念に基づく。

片頭痛予防における Ca 拮抗薬の作用機序は『血管』ではなく『神経』にある:

- ① 大脳皮質神経細胞への Ca²⁺流入を抑制 → 皮質拡張性抑制(CSD)を抑制
- ② 神経興奮性を低下させ、発作閾値を上昇
- ③ 血小板からのセロトニン放出抑制
- ④ 神経原性炎症の軽減

ロメリジンは脳選択性が高く、血圧への影響がほぼない。「血管拡張薬」ではなく「神経細胞保護薬」として捉えるべきである。

※ ロメリジン[®]は日本独自の承認薬で海外では汎用されないが、日本人データは豊富で忍容性良好。第一選択肢の一つ。

③ CGRP モノクローナル抗体 – 新時代の予防治療

CGRP 病態を直接標的とする革命的治療。2021 年以降日本で順次承認。

薬剤名	標的	投与	特徴
ガルカネズマブ (エムガ ルティ [®])	CGRP リガンド	月 1 回 皮下注	群発頭痛にも日本で適応あり
フレマネズマブ (アジョ ビ [®])	CGRP リガンド	月 1 回 or 3 か月 1 回	3 か月 1 回投与が可能(通院負担軽減)
エレヌマブ (アイモビー グ [®])	CGRP 受容体	月 1 回 皮下注	唯一の受容体抗体、便秘に注意

- 有効率:約 50~60%の患者で頭痛日数が 50%以上減少
- 発現:1~3 か月で効果判定
- 副作用:注射部位反応、便秘(エレヌマブ)、いずれも軽度
- 費用:月約 3~4 万円(3 割負担で約 1 万円/月)、保険適用あり
- 慢性片頭痛・難治例・MOH 合併例に特に有効

④ 経口 CGRP 受容体拮抗薬(予防用途)

- リメゲパント(Nurtec ODT): 急性期と予防の両用(隔日 1 錠)
- アトゲパント(米国承認、日本未承認 2026 年 4 月時点):予防専用

8.5 旧来薬:エルゴタミン製剤 – なぜ現在は推奨されないか

エルゴタミン+カフェイン合剤(クリアミン[®]A 配合錠/S 配合錠など)

かつて 20 世紀中盤までは片頭痛の主力治療薬であったが、現在は急性期治療の第一選択から外れている。その理由を病態生理の観点から理解する必要がある。

◆ 機序と問題点

- **機序:** 非選択的 5-HT_{1/2} 受容体作動薬 + α -アドレナリン受容体刺激作用 + ドパミン受容体への作用
- **結果:** 広範かつ非選択的な血管収縮作用(冠動脈、末梢動脈、胎盤血管含む)

◆ エルゴタミンが現在推奨されない 6 つの理由

- 1) 血管収縮が非選択的で広範
- 2) 忍容性不良:悪心・嘔吐が著明
- 3) MOH(薬剤乱用頭痛)のリスクが高い
- 4) エルゴ中毒(ergotism):末梢虚血・壊疽のリスク
- 5) 多くの薬剤との相互作用(マクロライド系抗生剤等で CYP3A4 阻害→血中濃度上昇)
- 6) トリプタン・ジタンとの併用禁忌(24 時間間隔が必要)

現在の位置付け:原則として第一選択には推奨されない。『トリプタンを含む新規薬剤が登場する前から長年処方されてきた』という歴史的経験や個々の患者への処方継続以外、積極的な適応は限定的である。古参医師による経験的処方が残っているが、若手医師は病態に沿った合理的選択を行うべきである。

8.6 治療選択のまとめ表

病態・状況	第一選択	代替選択
軽度発作	NSAIDs	アセトアミノフェン
中等~重度発作 (CV リスクなし)	トリプタン	ジタン、ゲパント
心血管系禁忌例	ジタン or ゲパント	NSAIDs+制吐薬
長時間発作・再発傾向	ナラトリプタン or ゲパント	予防療法開始を検討
月 4 回以上の発作(予防)	β 遮断薬、ロメリジン、バルプロ酸	アミトリプチリン、トピラマート
難治性慢性片頭痛	CGRP 抗体	経口ゲパント(リメゲパント予防)、ボツリヌス毒素
MOH(薬剤乱用頭痛)合併	原因薬剤中止 + 予防薬導入	CGRP 抗体(MOH に特に有効)
月経関連片頭痛	ナラトリプタンの短期予防	NSAIDs 短期予防、ゲパント

9. 予後

- 大多数は慢性疾患として経過するが、加齢とともに軽減傾向
- 閉経後は多くの女性で頻度・強度が軽減
- 約 3%/年で慢性片頭痛(月 15 日以上の頭痛)に移行
- 慢性化のリスク因子:薬剤乱用、肥満、ストレス、うつ、睡眠障害、頭部外傷歴
- 心血管系併存症:前兆のある片頭痛は虚血性脳卒中リスク約 2 倍、特に女性・喫煙・経口避妊薬使用例で顕著
- うつ・不安の合併が多く(2~3 倍のオッズ比)、並行治療が必要

◆ 生活指導の要点

- 規則正しい睡眠(不足/過多の両方が誘因)
- 定期的な食事(欠食を避ける)、水分摂取
- 有酸素運動(週 3~5 回、20~30 分)
- 誘因食品の同定と回避(頭痛日記が有用)
- ストレス管理、マインドフルネス、認知行動療法
- カフェイン摂取量の安定化(突然の増減を避ける)

10. 今後の展望

- **PACAP 標的治療:** CGRP に続く次世代標的。抗 PACAP 抗体(Lu AG09222)等の第 3 相試験進行中
- **精密医療:** 遺伝子型・バイオマーカーに基づく薬剤選択の個別化
- **神経刺激装置:** 経皮三叉神経刺激(Cefaly)、経頭蓋磁気刺激(sTMS)、迷走神経刺激など FDA 承認済み
- **腸脳軸・マイクロバイオーム:** 腸内細菌叢と片頭痛の関連、プロバイオティクスの効果研究
- **慢性化のメカニズム解明:** ミクログリア・神経免疫相互作用の理解と治療応用

- 小児・妊娠期の治療選択肢拡大: 現在選択肢が限定的な人口への新規薬剤の適応拡大
- NEI 統合的治療戦略: 神経・内分泌・免疫の全階層に介入する多元的アプローチの体系化

11. 最新の Evidence Based Medicine (過去 3 年)

EBM-1: Atogepant による予防治療 (ADVANCE 試験)

試験概要

Evidence Grade: I (RCT)

Ailani J, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. N Engl J Med. 2021;385(8):695-706. [PMID: 34379922]

- デザイン: プラセボ対照二重盲検第 3 相試験、873 名
- 介入: Atogepant 10/30/60mg 経口 1 日 1 回 vs プラセボ × 12 週間
- 主要評価項目: 月間片頭痛日数の変化(ベースライン比)
- 結果: 全用量で有意な片頭痛日数減少(Atogepant 60mg 群で-4.2 日 vs プラセボ -2.5 日、 $p < 0.001$)
- 臨床的意義: 経口予防薬の新規選択肢。CGRP 抗体の皮下注が嫌な患者・軽症例に経口ゲパントが有用であることを示した。

EBM-2: CGRP 抗体 vs トピラマート 頭対頭比較 (HER-MES 試験)

試験概要

Evidence Grade: I (RCT, head-to-head)

Reuter U, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine: the HER-MES randomised clinical trial. Cephalalgia. 2022;42(2):108-118. [PMID: 34579570]

- デザイン: 頭対頭比較試験、777 名

- 介入: Erenumab 70/140mg 月 1 皮下注 vs topiramate 50-100mg 漸増 × 24 週間
- 主要評価項目: 副作用による投薬中止率
- 結果: 中止率: Erenumab 10.6% vs topiramate 38.9% ($p < 0.001$)
- $\geq 50\%$ 反応率: Erenumab 55.4% vs topiramate 31.2% (有意差)
- 臨床的意義: CGRP 抗体が従来予防薬(topiramate)を有効性・忍容性の両面で上回ることを示した重要研究。予防治療のファーストラインがシフトしつつある。

12. Clinical Pearls

- 💡 1. 「偏頭痛」(俗称)と「片頭痛」(医学用語)を正しく区別する習慣を。患者説明でも言葉遣いに配慮を。
- 💡 2. 片頭痛は「片側」だけではない—全症例の約 40%が両側性。名称に惑わされない。
- 💡 3. 悪心のない頭痛は片頭痛を強く否定する(POUNDing の「N」が欠落すると診断確率は大きく下がる)。
- 💡 4. 日常動作で悪化するか(片頭痛)、落ち着かず動き回るか(群発頭痛)—行動を観察すれば鑑別できる。
- 💡 5. 群発頭痛の激痛に 100%酸素吸入を—片頭痛には効かないが、群発頭痛には著効。診断確認にも有用。
- 💡 6. トリプタン禁忌例(虚血性心疾患、脳梗塞)には迷わずジタン(ラスミジタン)かゲパント(リメゲパント)を。
- 💡 7. 「Ca 拮抗薬は血管を広げるのに、なぜ血管拡張性頭痛に効くのか?」→ 答えは「血管ではなく神経に作用するから」。
- 💡 8. 抗てんかん薬は『てんかん』を治療しているのではなく『皮質拡張性抑制(CSD)』を抑制している。
- 💡 9. CGRP 抗体は難治例・MOH 合併例の最終兵器だが、まずは生活習慣・誘因の改善を指導。
- 💡 10. 片頭痛患者はアレルギー素因を伴うことが多い(30~40%)—NEI ネットワークの視点で併存症を評価。

- 💡 11. 発作早期治療が鉄則 – 中枢性感作(アロディニア出現)後はトリプタン効果が著減する。
- 💡 12. 月経関連片頭痛にはナラトリプタン短期予防(月経2日前~月経3日目まで)が有用。
- 💡 13. 頭痛日記を指導 – 発作頻度・強度・誘因・治療反応を記録することが治療の質を上げる。
- 💡 14. 前兆のある片頭痛+喫煙+経口避妊薬=脳梗塞リスク – 避妊薬の選択には慎重に。
- 💡 15. 50歳以降の新規発症頭痛では必ず二次性頭痛(GCA、腫瘍、SAH等)を除外する。
- 💡 16. エルゴタミン製剤を漫然と処方しない – 2026年の今、病態に沿った新規薬剤の選択を。

13. 文献一覧

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
- [2] 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会 編. 頭痛の診療ガイドライン 2021. 医学書院, 2021.
- [3] Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020;383(19):1866-1876. [PMID: 33211930]
- [4] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021;397(10283):1485-1495. [PMID: 33773613]
- [5] Dodick DW. Migraine. Lancet. 2018;391(10127):1315-1330. [PMID: 29523342]
- [6] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. Physiol Rev. 2017;97(2):553-622. [PMID: 28179394]
- [7] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol. 2018;14(6):338-350. [PMID: 29691490]
- [8] Kuburas A, Russo AF. Shared and independent roles of CGRP and PACAP in migraine pathophysiology. J Headache Pain. 2023;24(1):34. [PMID: 37009867]
- [9] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. N Engl J Med. 2021;385(8):695-706. [PMID: 34379922]
- [10] Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia. 2022;42(2):108-118. [PMID: 34579570]
- [11] Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study (SAMURAI). Neurology. 2018;91(24):e2222-e2232. [PMID: 30446596]
- [12] Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3,

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60. [PMID: 33338437]
- [13] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-2122. [PMID: 29171818]
- [14] Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-2132. [PMID: 29171821]
- [15] Sakai F, Takeshima T, Homma G, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine: Japanese phase 2b/3 trial. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1110-1120. [PMID: 33990161]
- [16] Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(4):573-594. [PMID: 28718359]
- [17] Ashina S, Bentivegna E, Martelletti P, Eikermann-Haerter K. Structural and functional brain changes in migraine. *Pain Ther*. 2021;10(1):211-223. [PMID: 33624163]
- [18] Chaudhry SR, Lendvai IS, Muhammad S, et al. Inflammatory cytokines and neurogenic inflammation in migraine pathophysiology: current evidence and therapeutic implications. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):88. [PMID: 38570829]
- [19] Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987-93. [PMID: 27190019]
- [20] Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol*. 2023;270(7):3654-3666. [PMID: 37041273]
- [21] Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine (SPARTAN). *Brain*. 2019;142(7):1894-1904. [PMID: 31132795]
- [22] Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(2):142-149. [PMID: 31291515]
- [23] Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-e2320. [PMID: 31004071]
- [24] Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142. [PMID: 25287861]
- [25] Takizawa T, Shibata M, Kayama Y, et al. Behavioral analysis of lomerizine, a calcium channel blocker, in mice. *Cephalalgia*. 2007;27(8):910-7.
- [26] Nosedà R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S44-S53. [PMID: 23891892]
- [27] MaassenVanDenBrink A, van den Bogaerd AJ, Daemen MJ, et al. CGRP receptor antagonism and migraine. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(9):458-66.
- [28] Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):795-804. [PMID: 31160203]

– Satoshi Yoshida, MD, PhD, FACP, FAAAAI –