

2021年10月7日
PCLS 828

片頭痛の病態と治療

～ CGRP 抗体の特徴を含めて ～

医療法人SHIODA 塩田病院 脳神経内科

野村 浩一

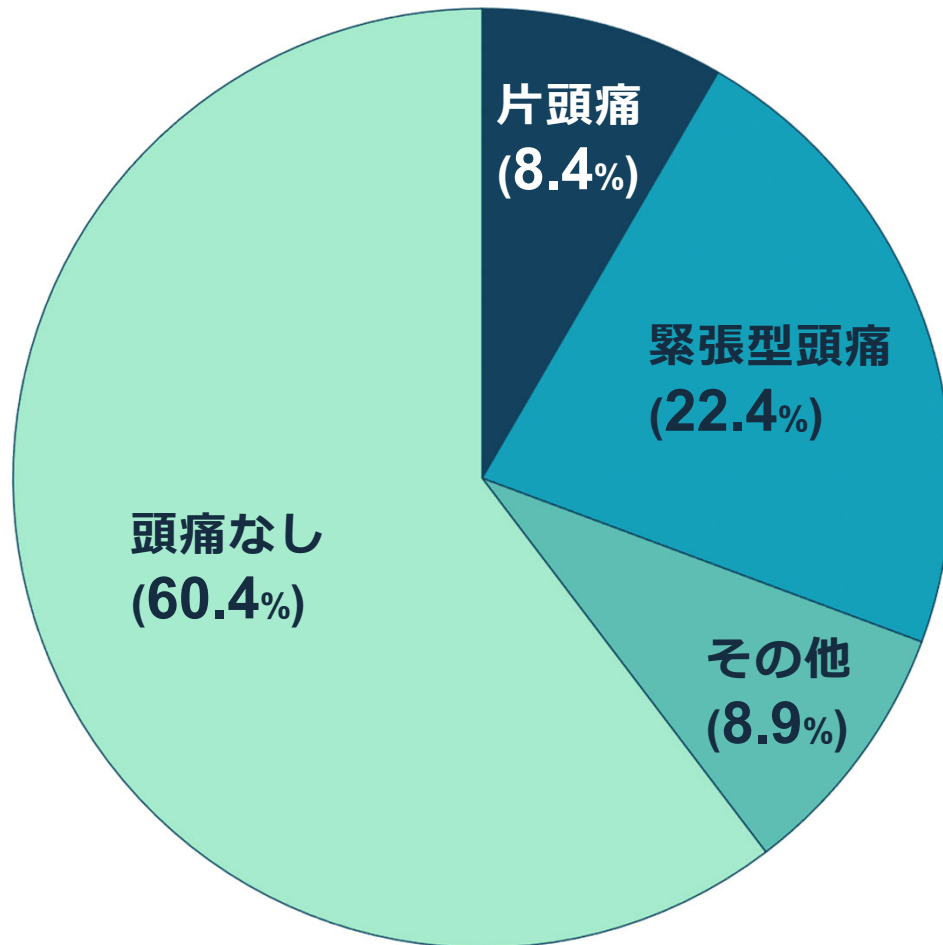
本日の要約

頭痛の診療では 緊急を要する可能性の高い **二次性頭痛の除外** が重要であり 歩行して来院する様な **くも膜下出血** の症例も存在するので 注意を要する

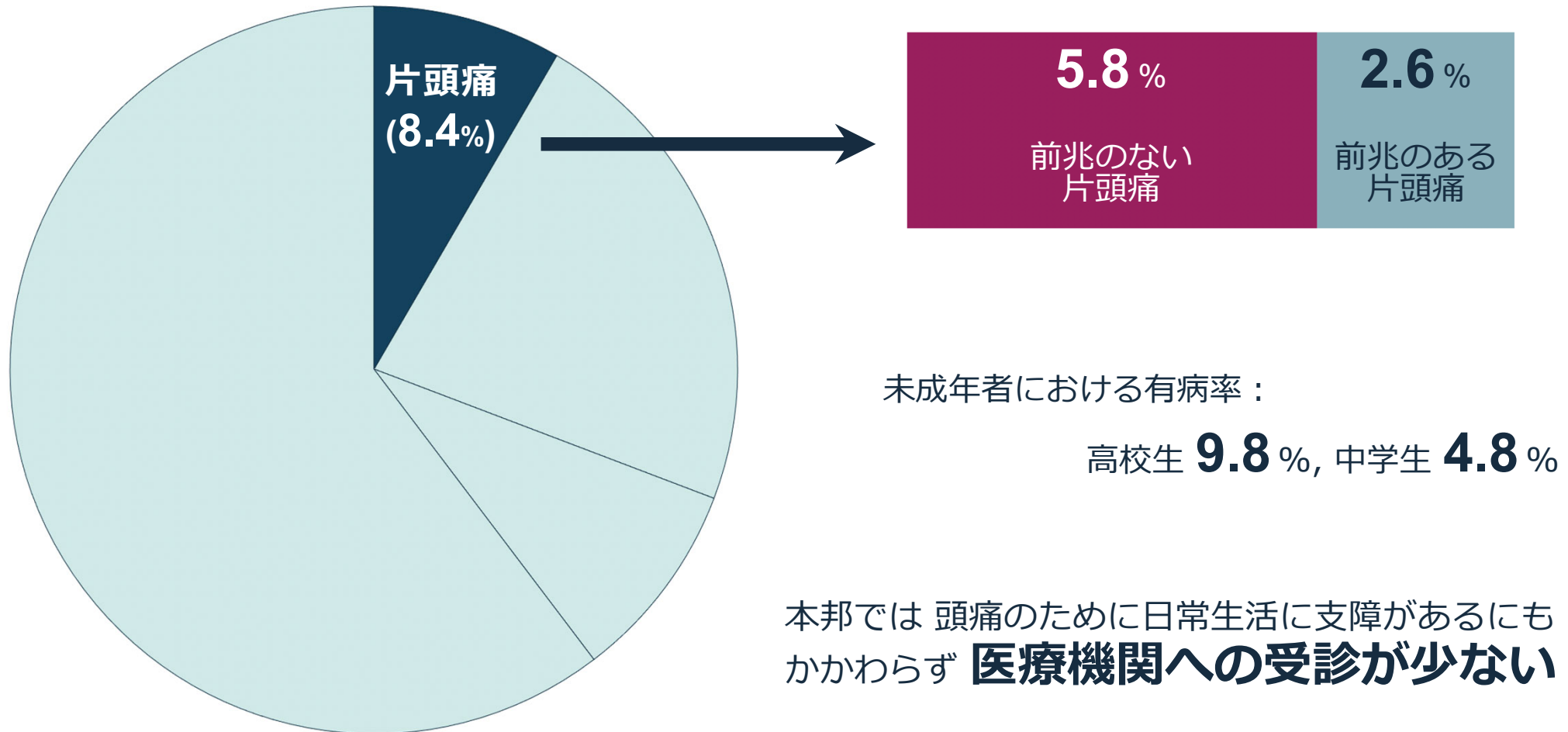
片頭痛の有病率は若い女性で高く **日常生活に与える影響が大きい病態** であるが 受診していないことも多いため 適確な診断と治療介入が望まれる

頻回な発作を有する場合や 慢性片頭痛に合致する場合には 予防療法も検討するが 従来薬の効果が少ない場合 **CGRP関連薬の使用も選択肢にあがる**

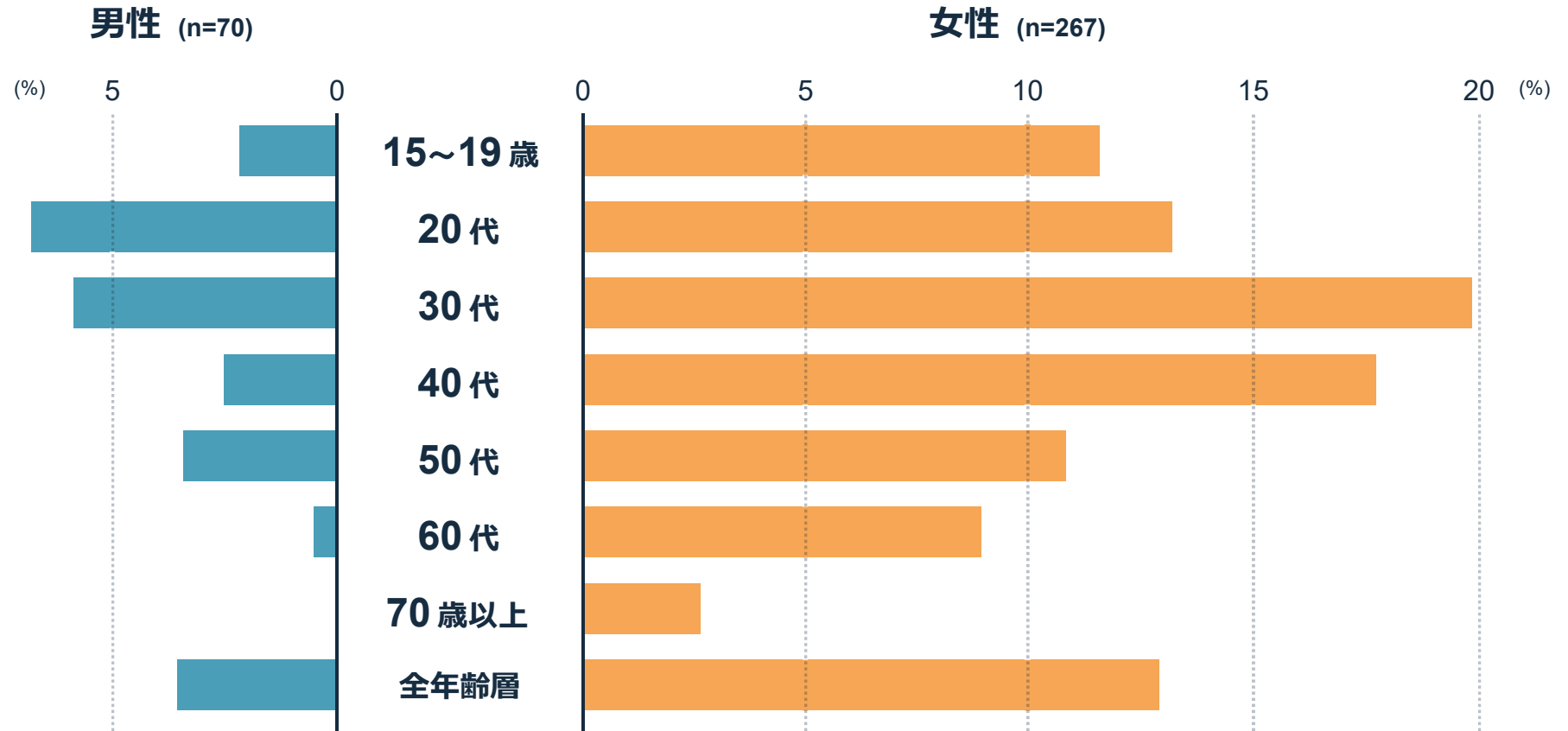
慢性・反復性頭痛の有病率



慢性・反復性頭痛の有病率

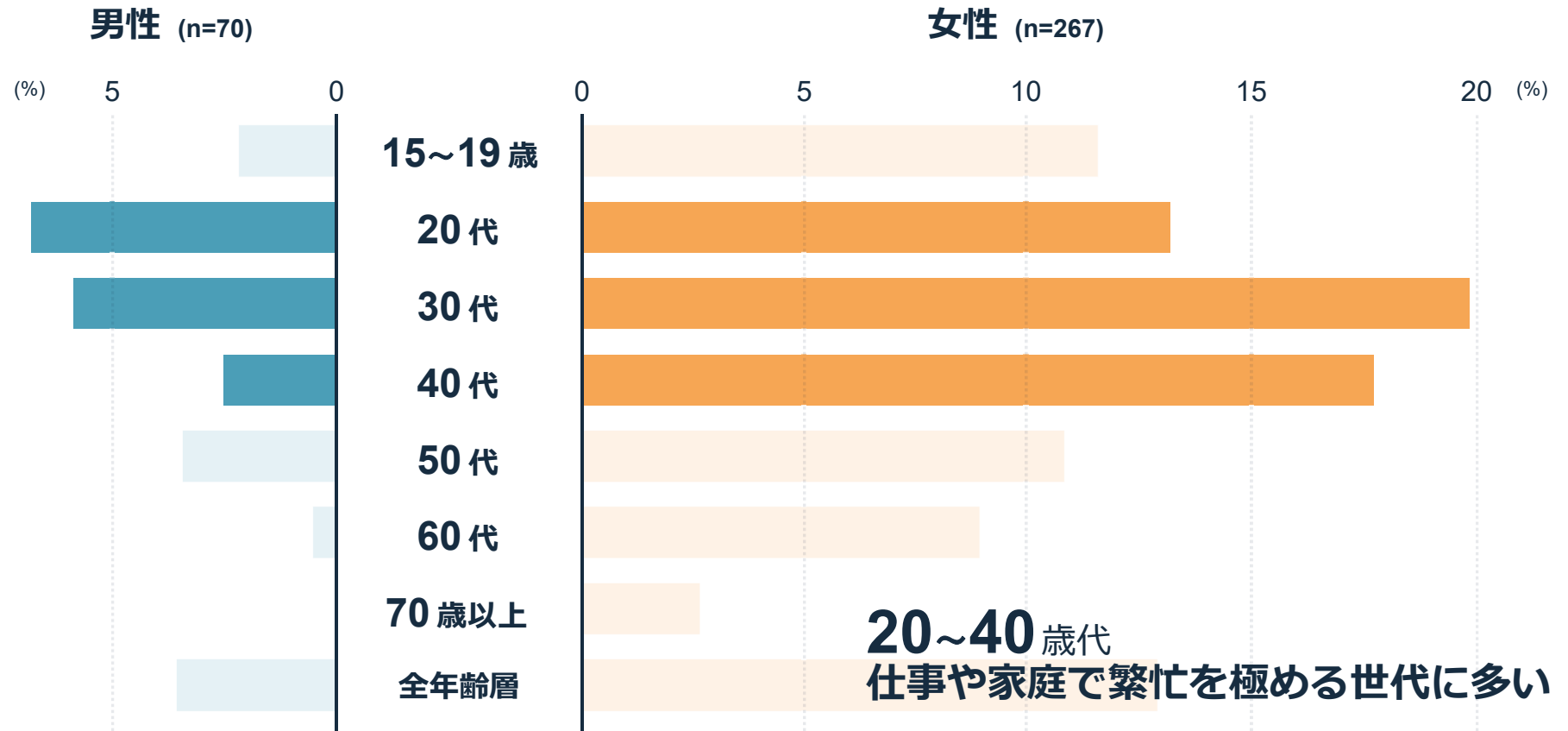


片頭痛の有病率 (性別/年齢別)



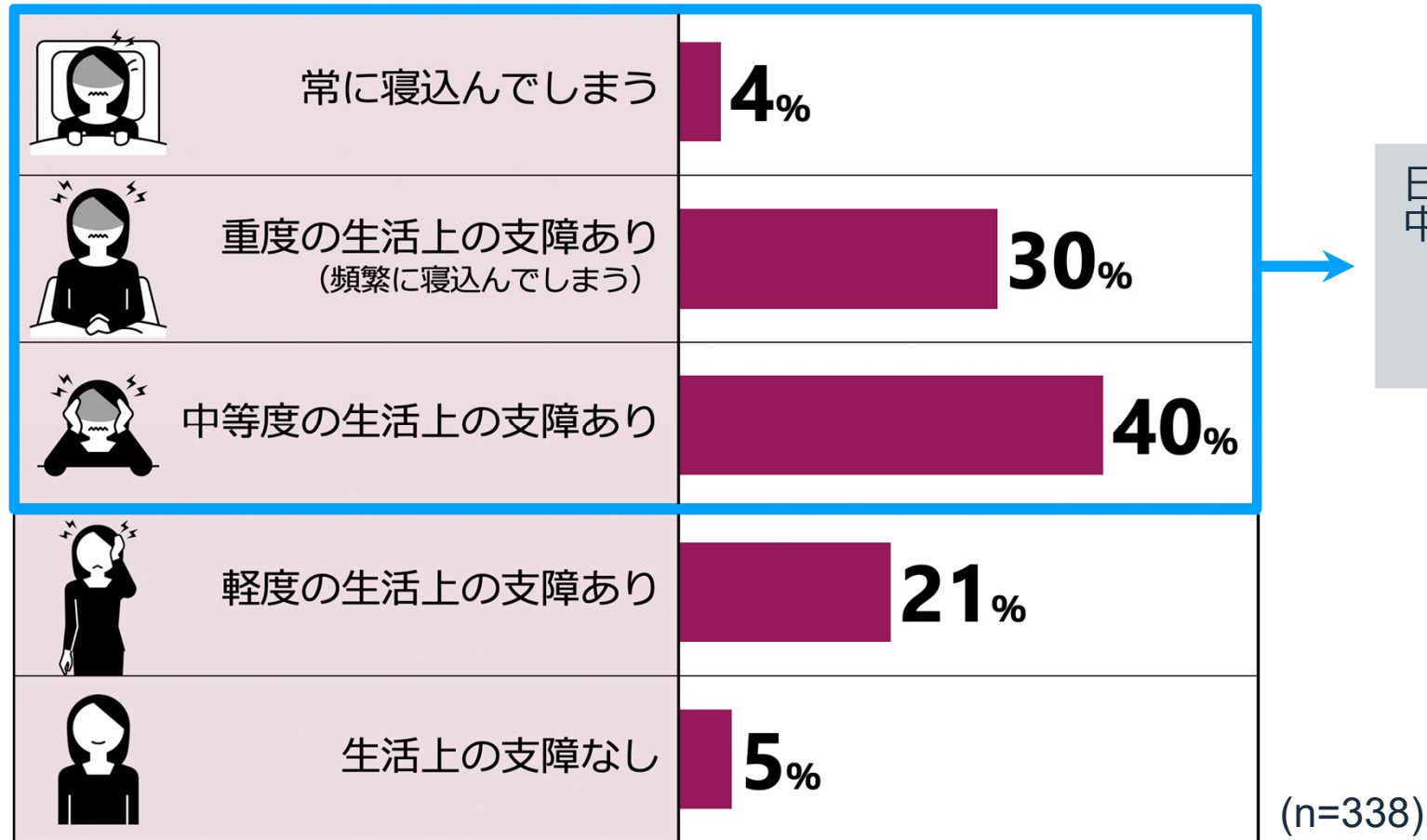
対象：日本の15歳以上の一般住民から無作為に抽出した 4,029 人
方法：電話および郵送質問法により 1988 年国際頭痛学会 (IHS) により作成された頭痛の分類と診断基準に基づいた過去 1 年間の頭痛の有病率を調査

片頭痛の有病率 (性別/年齢別)



対象：日本の15歳以上の一般住民から無作為に抽出した 4,029 人
方法：電話および郵送質問法により 1988 年国際頭痛学会 (IHS) により作成された頭痛の分類と診断基準に基づいた過去 1 年間の頭痛の有病率を調査

片頭痛患者の日常生活上の制限



日常生活に
中等度以上の支障あり
74%

対象：電話調査によるスクリーニングで特定された過去1年間に頭痛の再発があった日本人患者 1,029例
方法：郵送によるアンケート調査を実施し、頭痛についてのより詳細な質問票に回答を得た。
得られた回答より特定された片頭痛患者(n=338)において、質問票への回答結果から日常生活への片頭痛の影響を評価

片頭痛の実態

How Common is Migraine?



1 Billion Worldwide



1 in 4 Households



1 in 5 Women



1 in 16 Men



1 in 11
Children

世界に **10** 億人

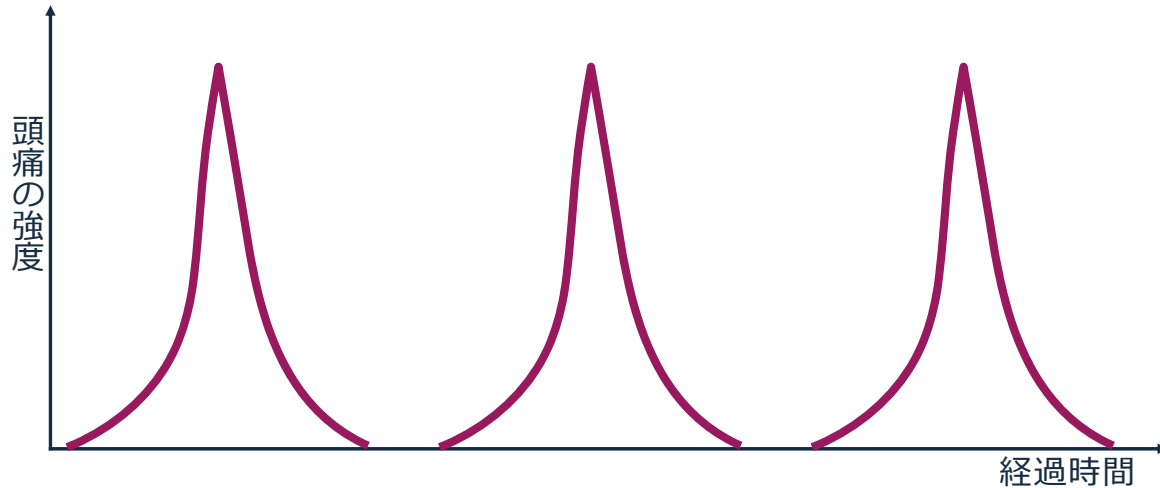
4 家庭に **1** 件

女性
5 人に **1** 人

男性
16 人に **1** 人

子供
11 人に **1** 人

片頭痛



発作性の症状 (episodic)

動作による増悪

光過敏, 音過敏, (におい過敏)

片側性 (両側性もある), 拍動性

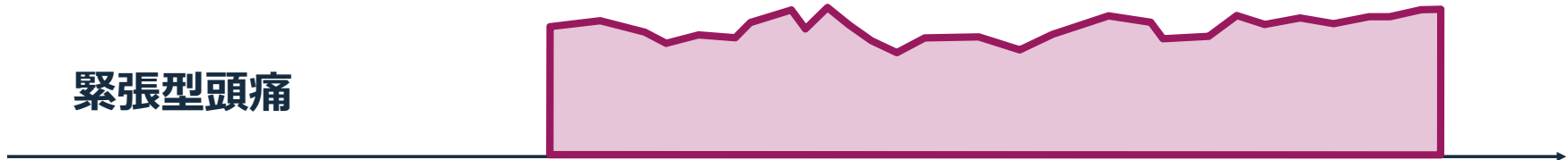
「暗いところで じっとしていたくなる」

一次性頭痛の 起こり方と経過 (イメージ図)

片頭痛



緊張型頭痛



片頭痛 + 緊張型頭痛
の混合タイプ



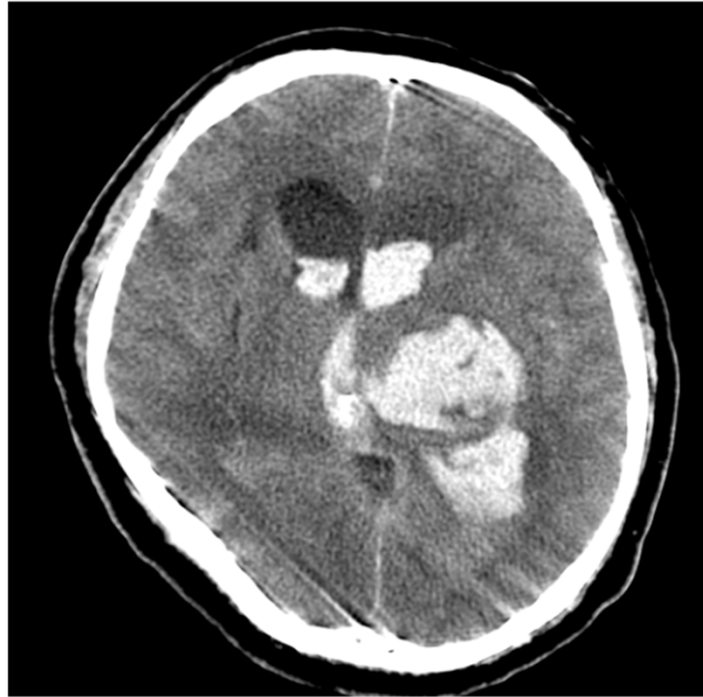
群発頭痛



二次性頭痛の除外



くも膜下出血



脳内出血
(左視床出血 + 脳室穿破)



慢性硬膜下血腫

片頭痛の前兆

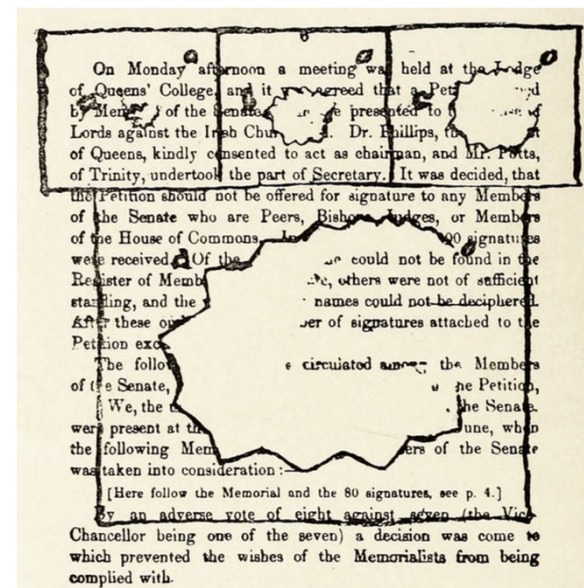
典型的前兆 (視覚症状, 感覚症状, 言語症状)

片頭痛発作の頭痛が始まる **直前** または **同時期** に起こる **完全可逆性** の局所神経症状

通常 **5-20** 分にわたり徐々に進展し 持続時間は **60** 分未満

視覚性前兆

陽性徴候 (きらきらした 光・点・線 など) および/または
陰性徴候 (視覚消失), **閃輝暗点** として現れる場合が多い



片頭痛の前兆

典型的前兆 (視覚症状, 感覚症状, 言語症状)

片頭痛発作の頭痛が始まる **直前** または **同時期** に起こる **完全可逆性** の局所神経症状

通常 **5-20** 分にわたり徐々に進展し 持続時間は **60** 分未満

視覚性前兆

陽性徴候 (きらきらした 光・点・線 など) および/または
陰性徴候 (視覚消失), **閃輝暗点** として現れる場合が多い

感覚性前兆

陽性徴候 (チクチク感, 身体および顔面の領域に波及) および/または **陰性徴候** (感覚鈍麻)
最初から感覚鈍麻を生じる場合 感覚鈍麻が唯一の症状の場合もある

言語性前兆

完全可逆性の **失語性言語障害**
頻度は低い

片頭痛の前兆

典型的前兆 (視覚症状, 感覚症状, 言語症状)

片頭痛発作の頭痛が始まる **直前** または **同時期** に起こる **完全可逆性** の局所神経症状

通常 **5-20** 分にわたり徐々に進展し 持続時間は **60** 分未満

片麻痺性片頭痛の前兆

典型的前兆のうち 少なくとも1項目と 完全可逆性の運動麻痺(脱力)を認める

前兆の持続時間は **5分 ~24** 時間未満

脳底型片頭痛の前兆

責任病巣: 脳幹 または 両側大脳半球 (あるいはその両方), 持続時間: **5分 ~60** 分時間以内

構音障害, 回転性めまい, 耳鳴り, 難聴, 複視, 両側の耳側および鼻側の両側にわたる視覚症状, 運動失調, 意識レベルの低下, 両側性の感覚障害 のうち 少なくとも2つ存在 (**運動麻痺は伴わない**)

前兆のメカニズム

皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression : **CSD**)
spreading oligemia (後頭葉から大脳前方に向かって広がる局所脳血流低下)

といった現象により起こると考えられている

皮質拡延性抑制

大脳皮質での **ニューロンとグリア** の脱分極が同心円状に拡延
その後 しばらく **電気活動が抑制される現象**



硬膜および軟膜血管に収縮や拡張
硬膜動脈の血漿タンパク質血管外漏出 を引き起こす

片頭痛の予後

多くは加齢に伴い **改善傾向** を示す

年間約 **3%** の症例では病状が悪化 (→ **慢性片頭痛** への移行)

片頭痛慢性化の危険因子

- ① **先天的要素** 家族歴, 出生前暴露(胎児期における母親の飲酒と喫煙)
- ② **頭痛の病状** ベースラインにおける頭痛日数が多いと慢性化しやすい
- ③ **共存症** 肥満, 睡眠時無呼吸症候群, 精神疾患やストレスの多い生活, 顎関節症
- ④ **外的要因** 過剰な鎮痛薬使用、カフェイン摂取、頭部外傷

慢性片頭痛

頭痛 (緊張型 または 片頭痛 あるいは その両方)

月に **15** 日以上の頻度で **3** ヶ月以上続く

「**前兆のない片頭痛**」の診断基準をみたす頭痛発作

少なくとも **5** 回は経験している患者に起こった頭痛

次の① または ② あるいは その両方を満たす頭痛
(= **前兆のない片頭痛** の痛みの特徴と随伴症状)

月に **8** 日以上 (**3** ヶ月以上)

① (a)～(d) のうち 少なくとも 2つを満たす

(a) **片側性**, (b) **拍動性**, (c) 痛みの程度は **中程度** または **重度**,
(d) **動作による増悪** があり 日常的動作を避ける

そして 以下の (a)または(b)の少なくとも 1つを満たす

(a) **悪心** または **嘔吐**(あるいはその両方), (b) **光過敏** および **音過敏**

② ①の頭痛発作に進展することが推定される場合に **トリプタン** または **エルゴタミン**
による治療により頭痛が軽減

薬物乱用 (8.2 薬物乱用頭痛, MOH) **が存在せず** かつ **他の疾患によらない**

急性期治療

目的：

片頭痛発作を確実に速やかに消失させ 患者の機能を回復させること

理想的な治療

- ① 痛みと随伴症状を **迅速に消失**
- ② **効果が一定**
- ③ **再発がない**
- ④ 薬剤の **追加使用が不要**
- ⑤ **副作用がない**
- ⑥ 患者 **自身で使用可能**
- ⑦ **経済的**

急性期治療

中等度以上の片頭痛発作には トリプタン製剤を使用

セロトニン受容体 5-HT_{1B/1D/1F} に選択的に働く作動薬

拡張した血管を収縮 させ 三叉神経の 5-HT_{1D} 受容体に作用して 硬膜三叉神経血管系の炎症を抑制

片頭痛発作に伴う 悪心・嘔吐・過敏性 などの随伴症状 などにも抑制する効果がある

使用のタイミングが重要・・・頭痛発作が起きたら すぐに内服

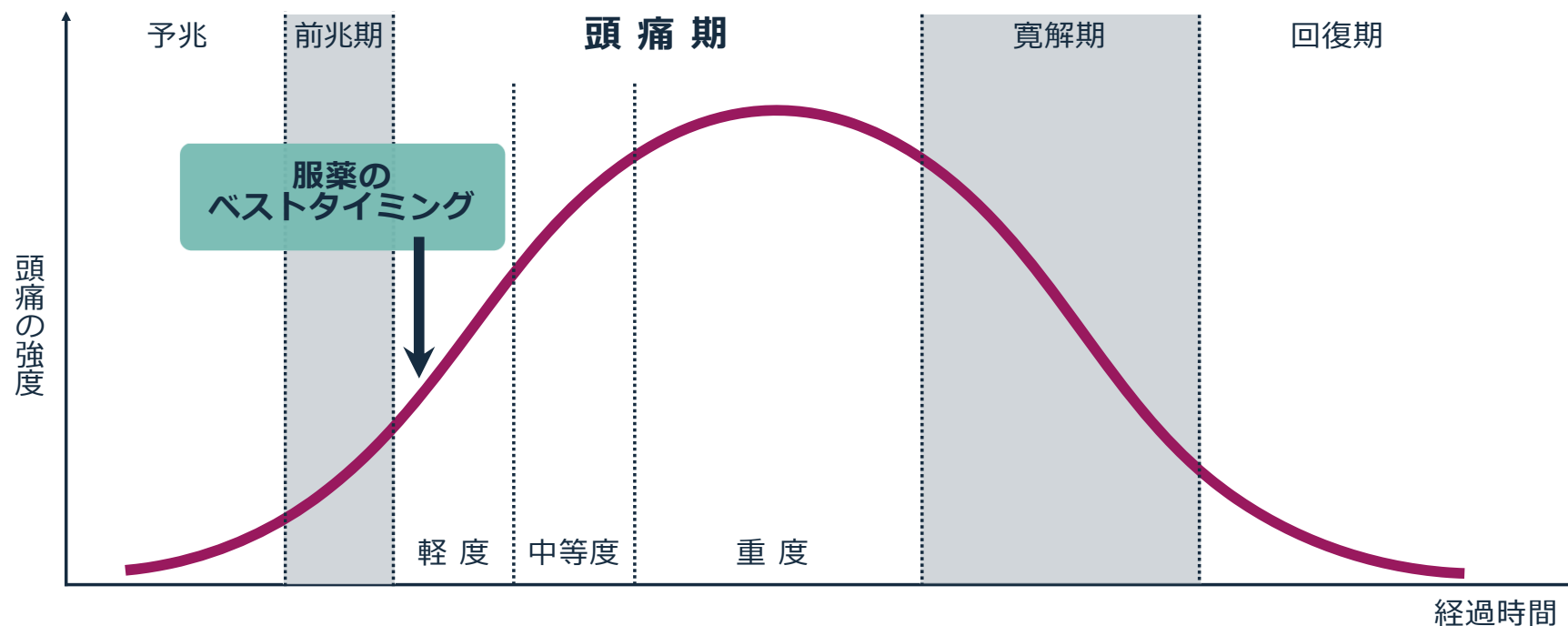
片頭痛患者は 嗜好性 があり 各種トリプタン製剤により効果が異なることがある

【禁忌】 脳・心血管系疾患, 末梢血管障害の既往

軽度～中等度の頭痛には アセトアミノフェン, 非ステロイド系消炎鎮痛薬 も一定の効果

軽度～中等度の頭痛, 妊婦, 授乳期 の片頭痛発作 および トリプタン製剤との併用 も可能

トリプタン製剤 (内服のタイミング)



頭痛発作が起きたら **すぐに内服する** ように指導

内服が早かったり 頭痛発作後 1時間以上経過してからの内服では 効果が落ちる

前兆のある片頭痛の場合 **前兆期に内服** して効果が得られる場合もある

➡ **内服のタイミングは重要**

トリプタン製剤の使い分け

一般名 (商品名)	剤形	用量(mg)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
スマトリプタン (イミグラン)	錠	50	1.8	2.2
	点鼻液	20	1.3	1.87
	注射(アンプル)	3	0.21	1.46
	自己注射	3	0.18	1.71
ゾルミトリプタン (ゾーミッグ)	錠	2.5	3.0*	2.4 [†]
	口腔内速溶錠	2.5	2.98*	2.9 [†]
エレトリプタン (レルパックス)	錠	20	1.0	3.2
リザトリプタン (マクサルト)	錠	10	1.0	1.6
	口腔内崩壊錠	10	1.3	1.7
ナラトリプタン (アマージ)	錠	2.5	2.68	5.05

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間, T_{1/2}: 消失半減期, *: 中央値, †: 平均
(各薬剤の薬物動態は, 国内添付文書より作成)

(注意点) マクサルト のみ
血液透析中の患者
プロプラノロール投与中の患者
は禁忌項目となっている

片頭痛患者は **嗜好性** があり 各種トリプタン製剤により効果が異なることがある

嘔気・嘔吐時には **点鼻薬** や **注射薬(皮下注射)** も有用であり, 効果発現も早い

予防療法

治療の適応

急性期治療を行っても 頭痛発作で **日常生活に著しい支障がある**
頭痛日数が 月間**4**回以上
急性期治療薬が禁忌か無効, または使用過多

治療の目標

頭痛日数 **50** %減少
発作持続時間の有意な短縮
重症度の有意な軽減
急性期治療薬の効果向上

片頭痛の 誘発・増悪因子

精神的因子

ストレス, 精神的緊張, 疲労, 睡眠(過不足)

内因性因子

月経周期

環境因子

天候の変化, 温度差, 頻回な旅行, 臭い

食事性因子

空腹, アルコール (特に 赤ワイン が有名)

チーズ, チョコレート, 柑橘類, ナッツ類 が古くから知られている
アルコール以外の要素は 緊張型頭痛の誘発因子ともなる

日常生活の中で **誘発・増悪因子** をうまく避けることは
片頭痛の予防につながる

予防療法

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効, 副作用に注意)	Group 5 (無効)
抗てんかん薬 バルプロ酸 トピラマート β遮断薬 プロプラノロール timolol (インテラル) 抗うつ薬 アミトリプチリン (トリプタノール)	抗てんかん薬 レベチラセタム ガバペンチン β遮断薬 メトプロロール アテノロール ナドロール 抗うつ薬 fluoxetine (テラナス, ミグシス) Ca拮抗薬 ロメリジン ベラパミル ARB/ACE阻害薬 (ワソラン) カンデサルタン リシノプリル その他 feverfew マグネシウム製剤 ビタミン B ₂ チザニジン A 型ボツリヌス毒素	抗うつ薬 フルボキサミン イミプラミン ノルトリプチリン パロキセチン スルピリド トラゾドン ミアンセリン デュロキセチン クロミプラミン Ca拮抗薬 ジルチアゼム ニカルジピン ARB/ACE阻害薬 エナラプリル オルメサルタン	Ca拮抗薬 flunarizine その他 methysergide ジヒドロエルゴタミン melatonin オランザピン	抗てんかん薬 クロナゼパム ラモトリギン カルバマゼピン Ca拮抗薬 ニフェジピン β遮断薬 アセブトロール ピンドロール アルプレノロール オクスプレノロール その他 クロニジン

予防療法

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)
抗てんかん薬 バルプロ酸 トピラマート β遮断薬 プロプラノロール timolol (インテラル) 抗うつ薬 アミトリプチリン (トリプタノール)	抗てんかん薬 レベチラセタム ガバペンチン β遮断薬 メトプロロール アテノロール ナドロール 抗うつ薬 fluoxetine (テラナス, ミグシス) Ca拮抗薬 ロメリジン ベラパミル ARB/ACE阻害薬 (ワソラン) カンデサルタン リシノプリル その他 feverfew マグネシウム製剤 ビタミン B ₂ チザニジン A型ボツリヌス毒素

バルプロ酸

(経験的に有効)

血中濃度が **50**μg/mL 以下でも有用性が証明されている

妊婦に対しては 基本的に禁忌

アミトリプチリン (三環系抗うつ薬)

眠気の頻度が高く 就寝前投与から開始

前立腺肥大症, 緑内障 には禁忌

いずれも 少量より開始し **2~3** 週ごとに漸増をはかる

効果発現に **3** ヶ月程度を要することが多い

片頭痛の原因

片頭痛の病態の全容は いまだ解明されていない

(片頭痛の確定的な機序は 現在明らかでない)



長期間の研究の蓄積により
さまざまな現象や分子の関与が次第に明らかになってきた

病態仮説

① 血管説

脳血管の収縮による虚血の結果前兆を生じ, その後血管が拡張して拍動性頭痛が生じる

麦角アルカロイド(血管収縮作用を有する) によって拍動性頭痛が改善するという臨床的観察を元に提唱

その後 脳血管の拡張と頭痛の出現が時間的に一致しないことが示された (Ann Neurol 28: 791-798, 1990)

② 神経説

皮質拡張性抑制(CSD)などにより 前兆が生じるという説

functional MRI(脳賦活化領域を画像化) にて 視覚性前兆とCSD との関連性が示されている

CSDが前兆だけでなく 頭痛も引き起こすのかについては説明できない

③ 三叉神経血管説

三叉神経の分布している脳血管や硬膜血管の周囲における **神経原性炎症** が片頭痛の発生に関与

三叉神経血管説

セロトニン低下による 三叉神経の興奮
または その他の刺激



● 三叉神経からのCGRPなどの放出

血管拡張
血漿蛋白漏出 (神経原性炎症)



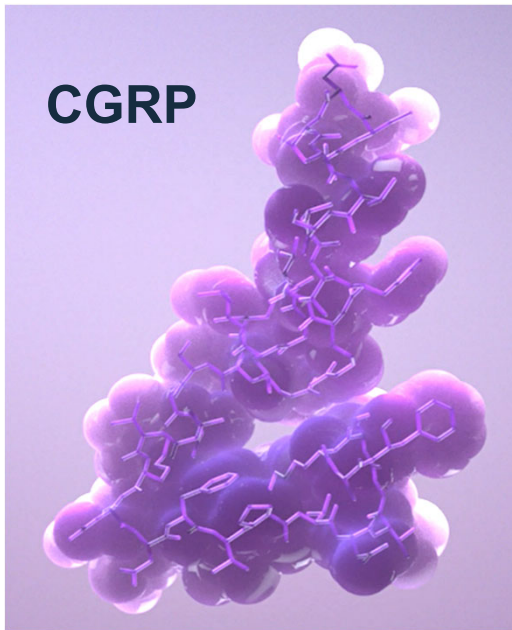
硬膜血管

● CGRP
└ CGRP受容体



三叉神経脊髄路核を經由
大脳皮質で痛みとして知覚

CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)

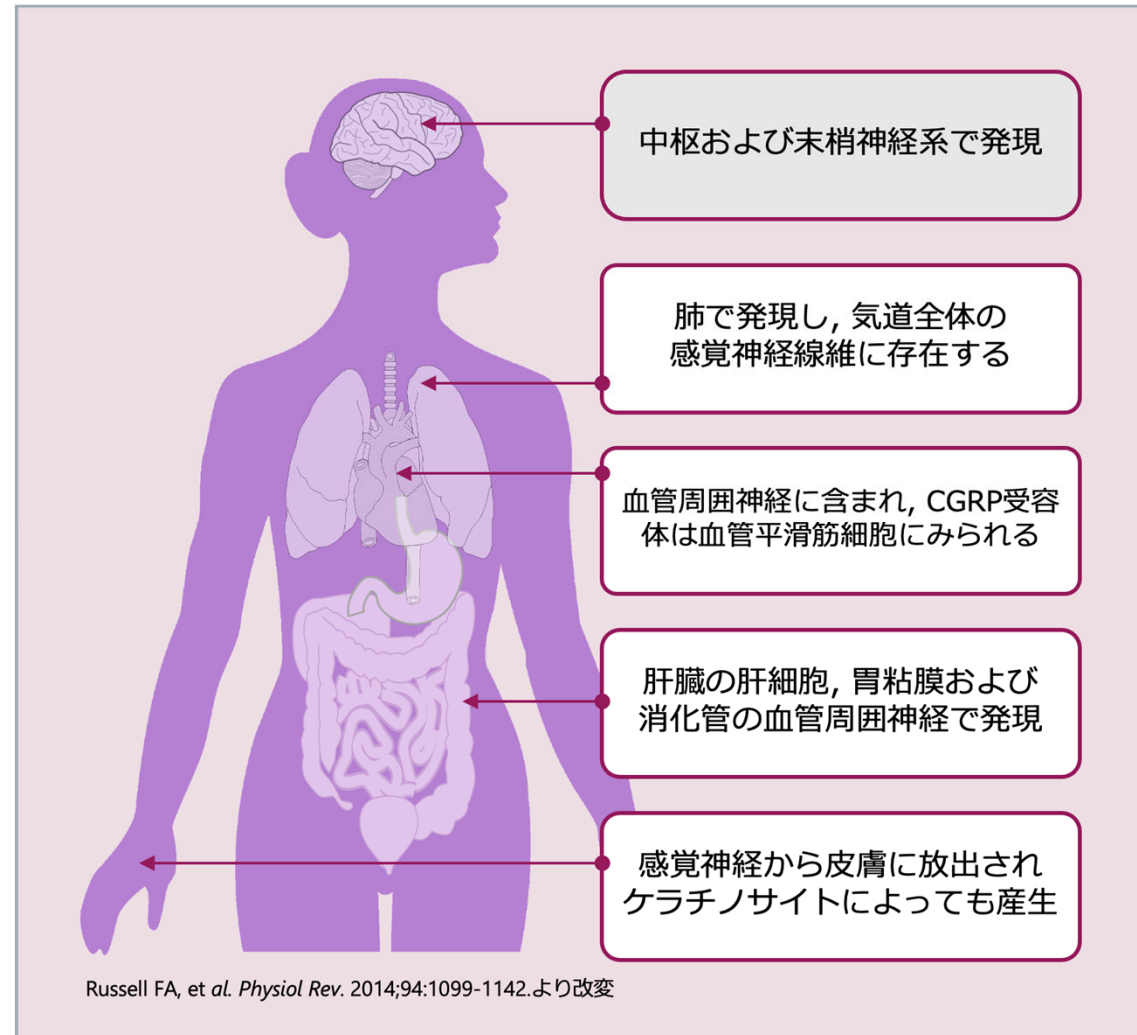


CGRP

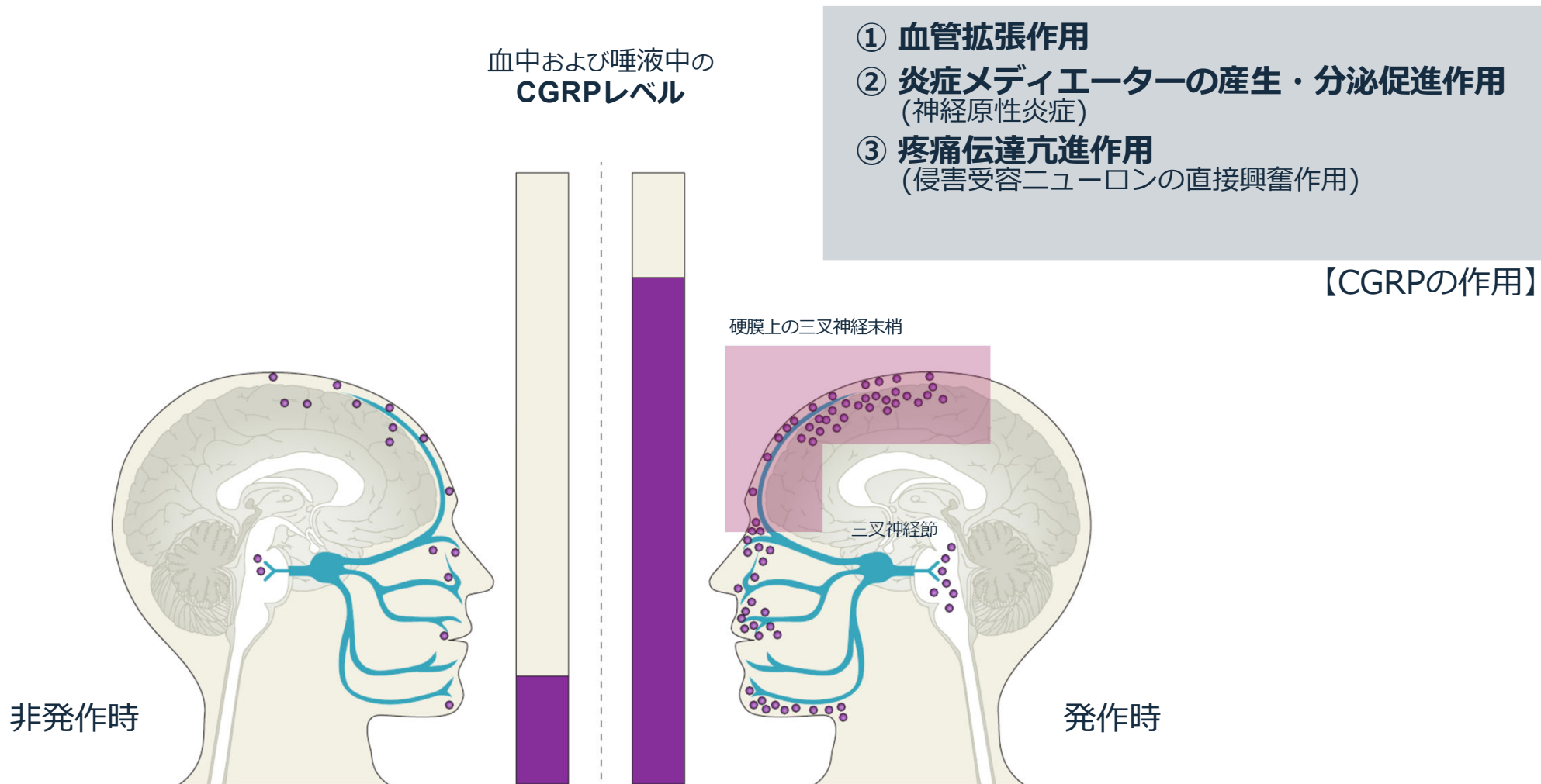
37アミノ酸の神経ペプチド

CGRP含有神経線維: **体のほぼ全ての器官系に存在**

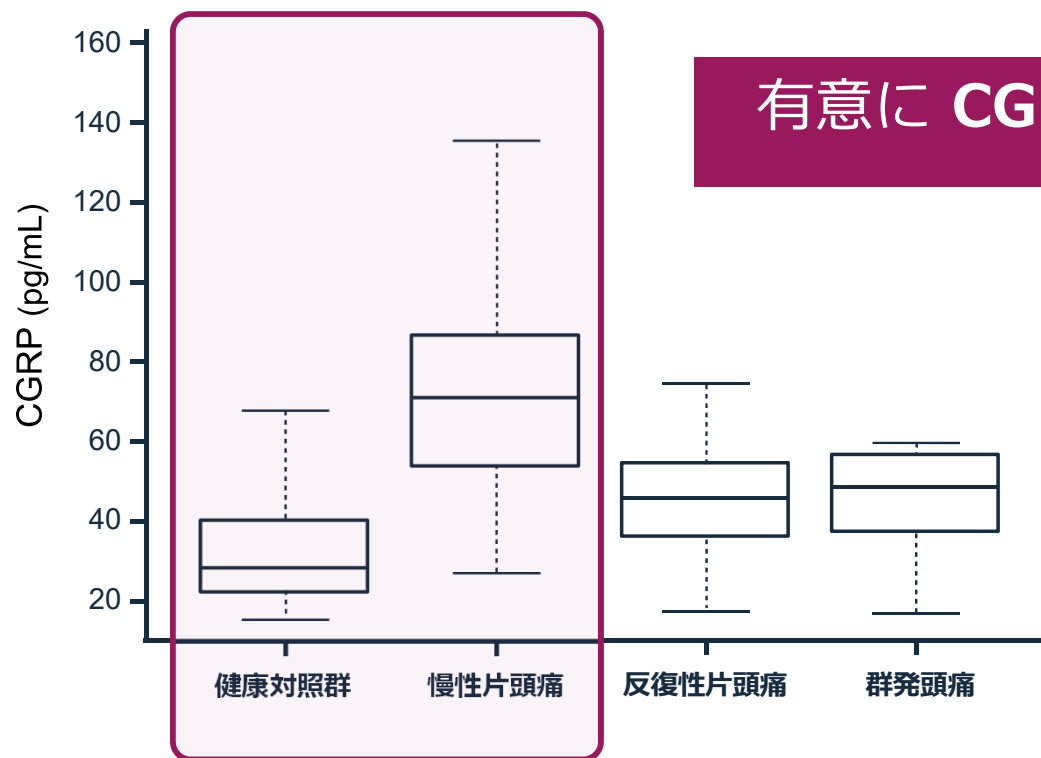
片頭痛および神経系以外での
CGRPの臨床的な働きは 明確に示されていない



片頭痛発作時の CGRPレベル



片頭痛患者の血中CGRP (海外データ)



有意に **CGRP濃度が高いこと** が明らかとなった

慢性片頭痛群 vs 健康対照群 : $p < 0.001$
慢性片頭痛群 vs 反復性片頭痛群 : $p < 0.001$
反復性片頭痛群 vs 健康対照群 : $p < 0.005$

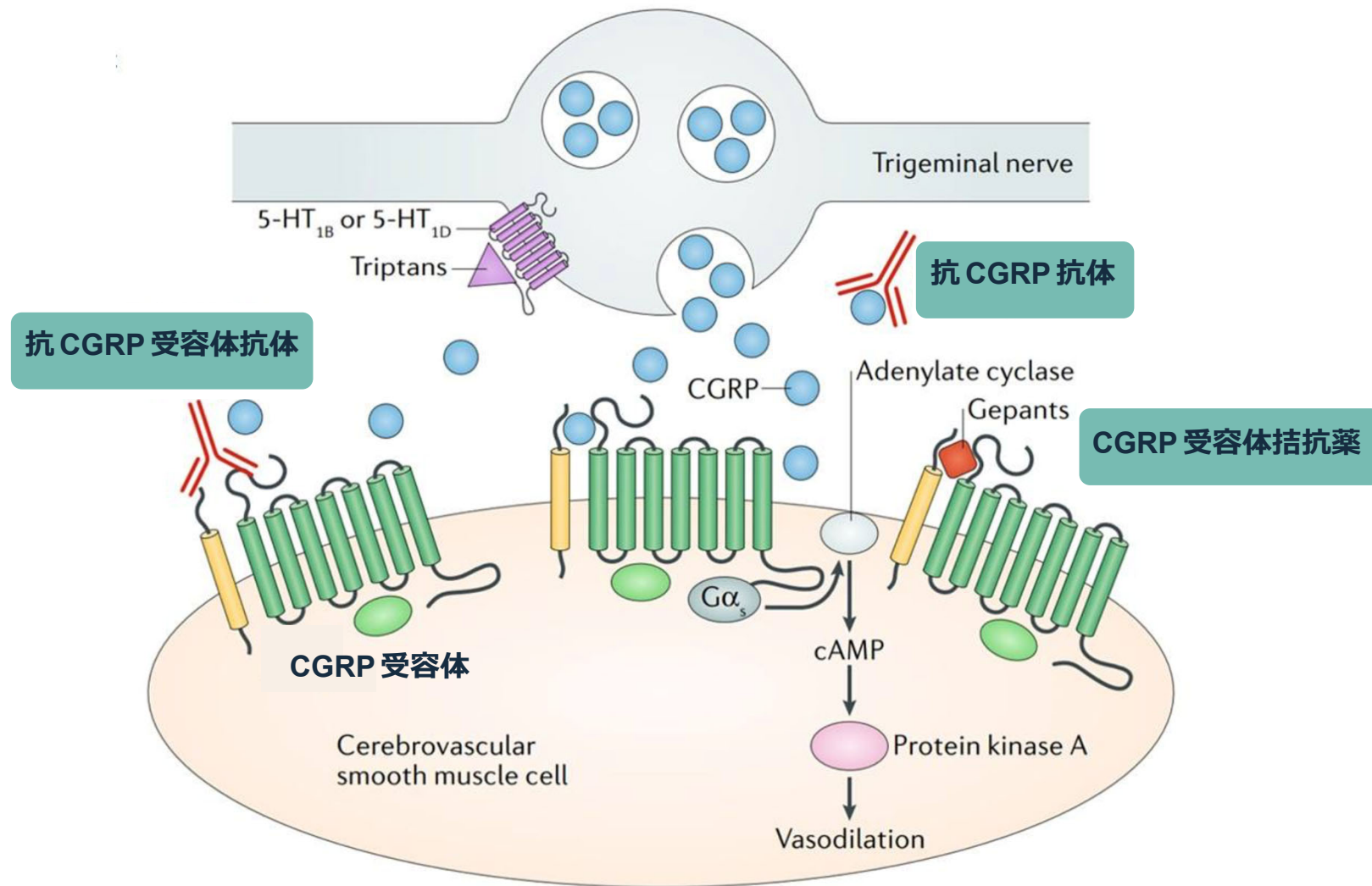
(Mann-Whitney の検定)

【対象】 17歳以上の健康被験者(**31**例)および 慢性片頭痛(**103**例), 反復性片頭痛(**43**例), 群発頭痛(**14**例)と診断された症例
【方法】 右肘正中皮静脈から採取した血液を用いて **血漿中CGRP濃度** をELISA法によって測定(いずれも発作間欠期)

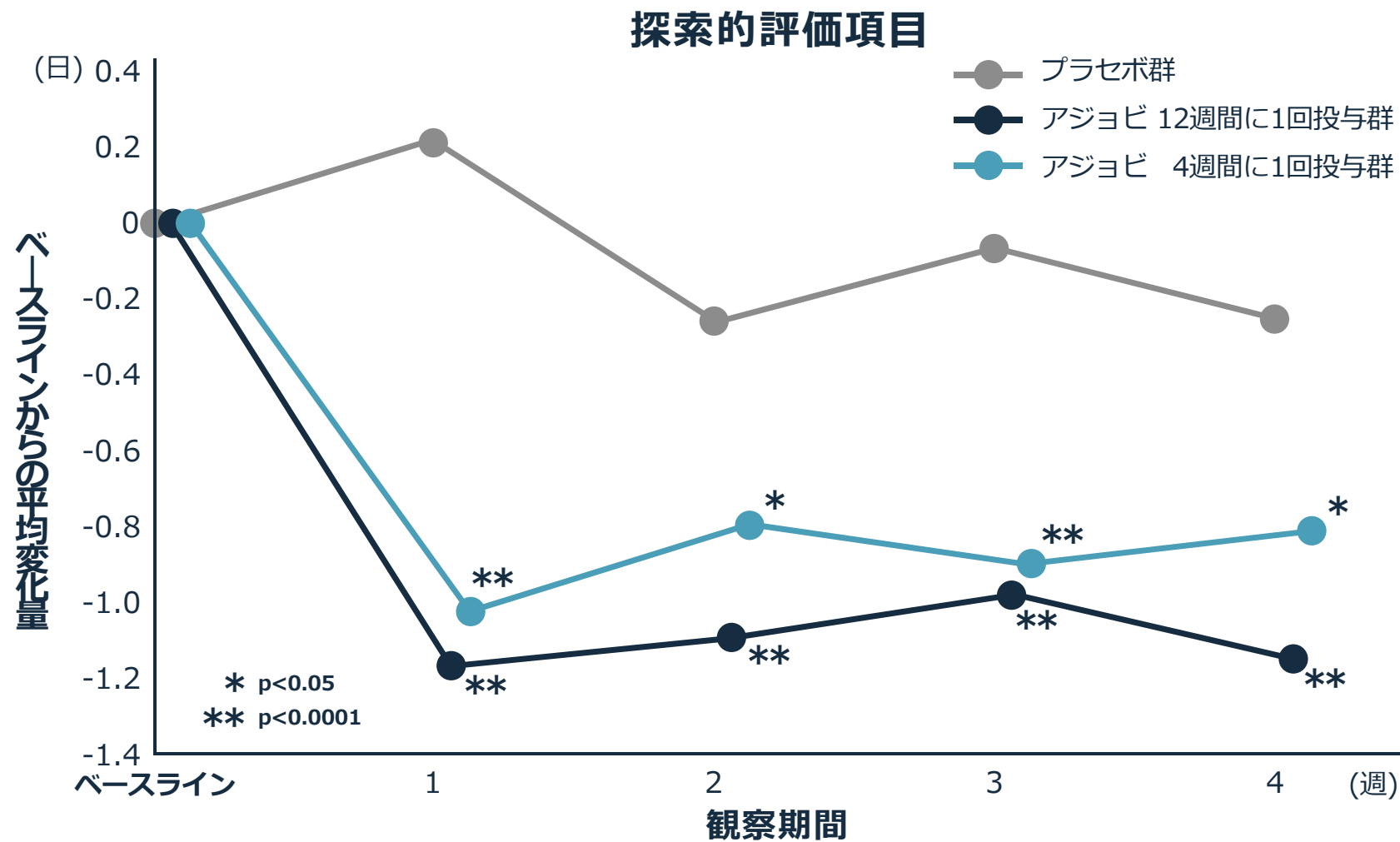
CGRP投与により 片頭痛様発作が誘発される



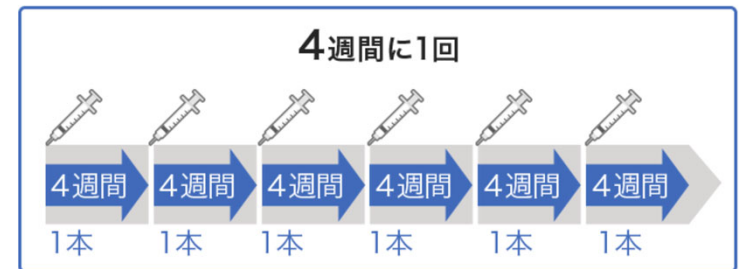
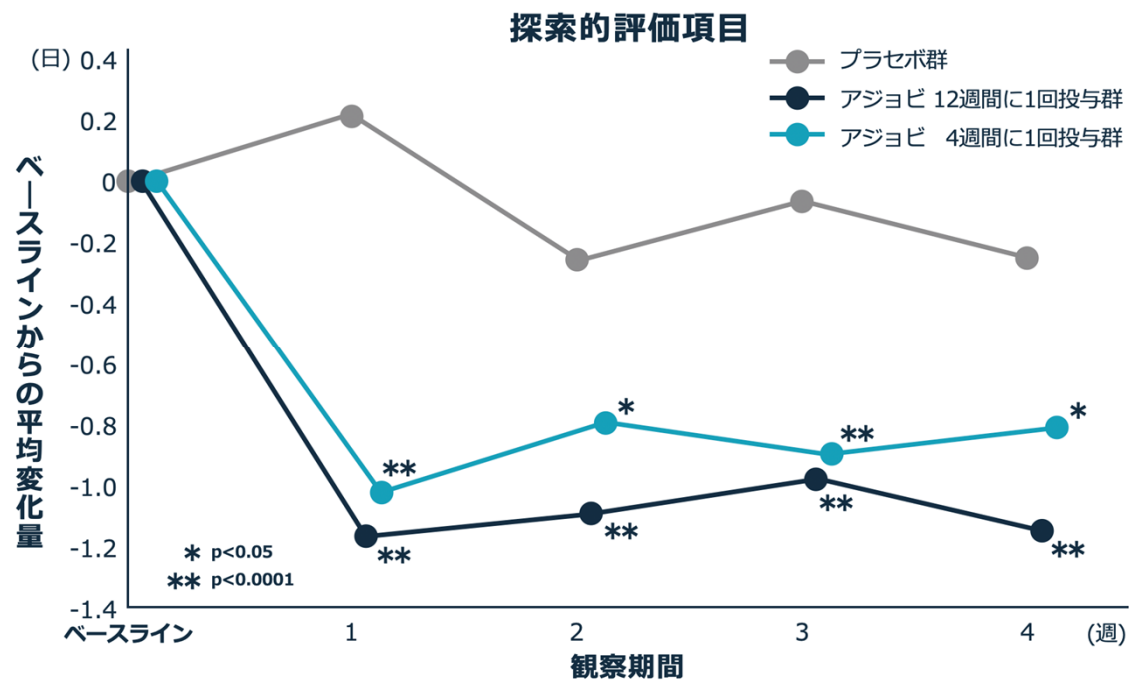
CGRP カスケード



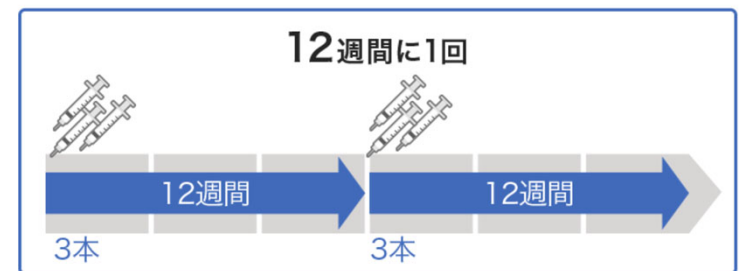
フレマネズマブ (反復性片頭痛患者を対象とした 日韓国際共同 第Ⅱb,Ⅲ相試験)



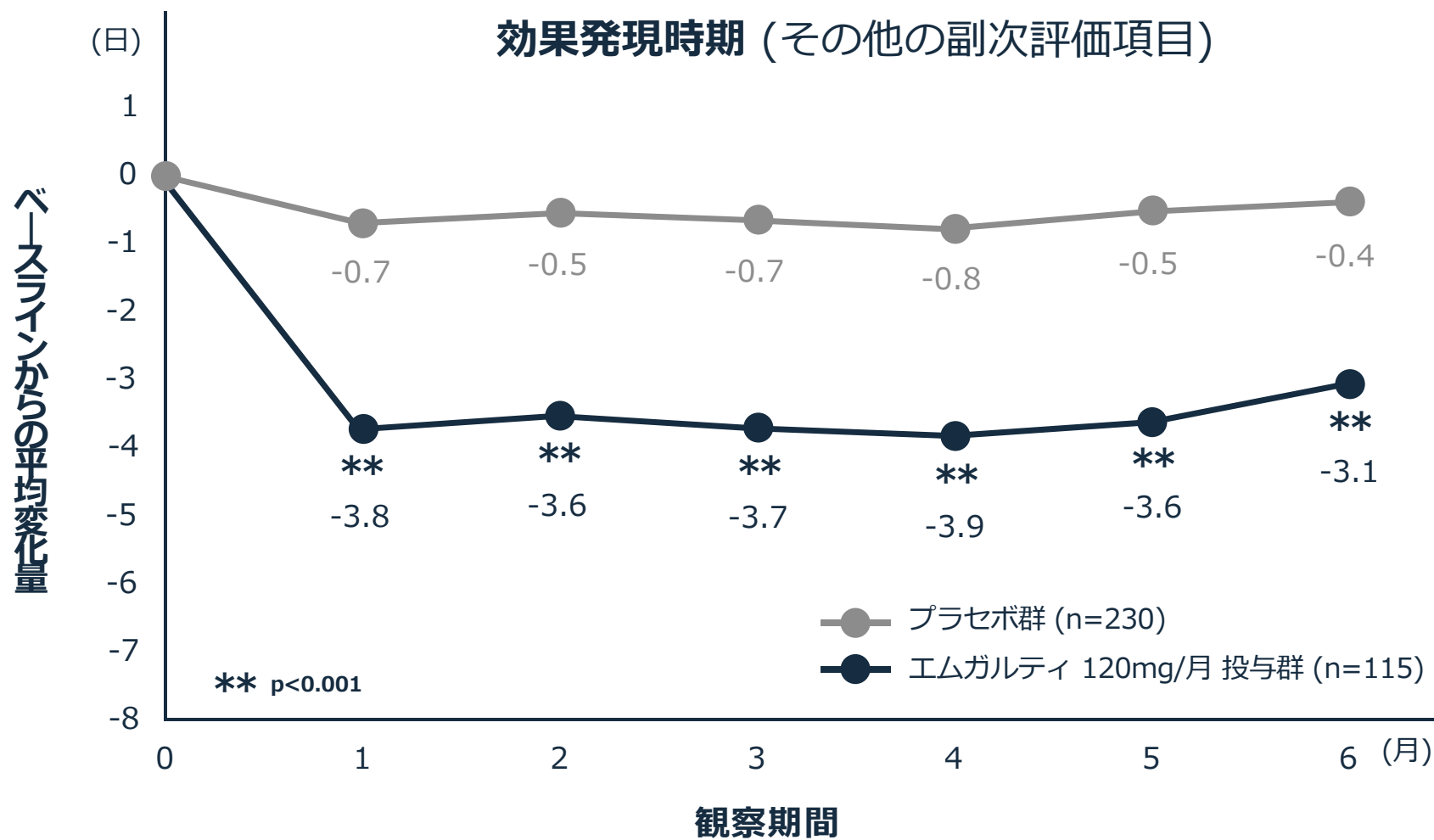
2つの用法



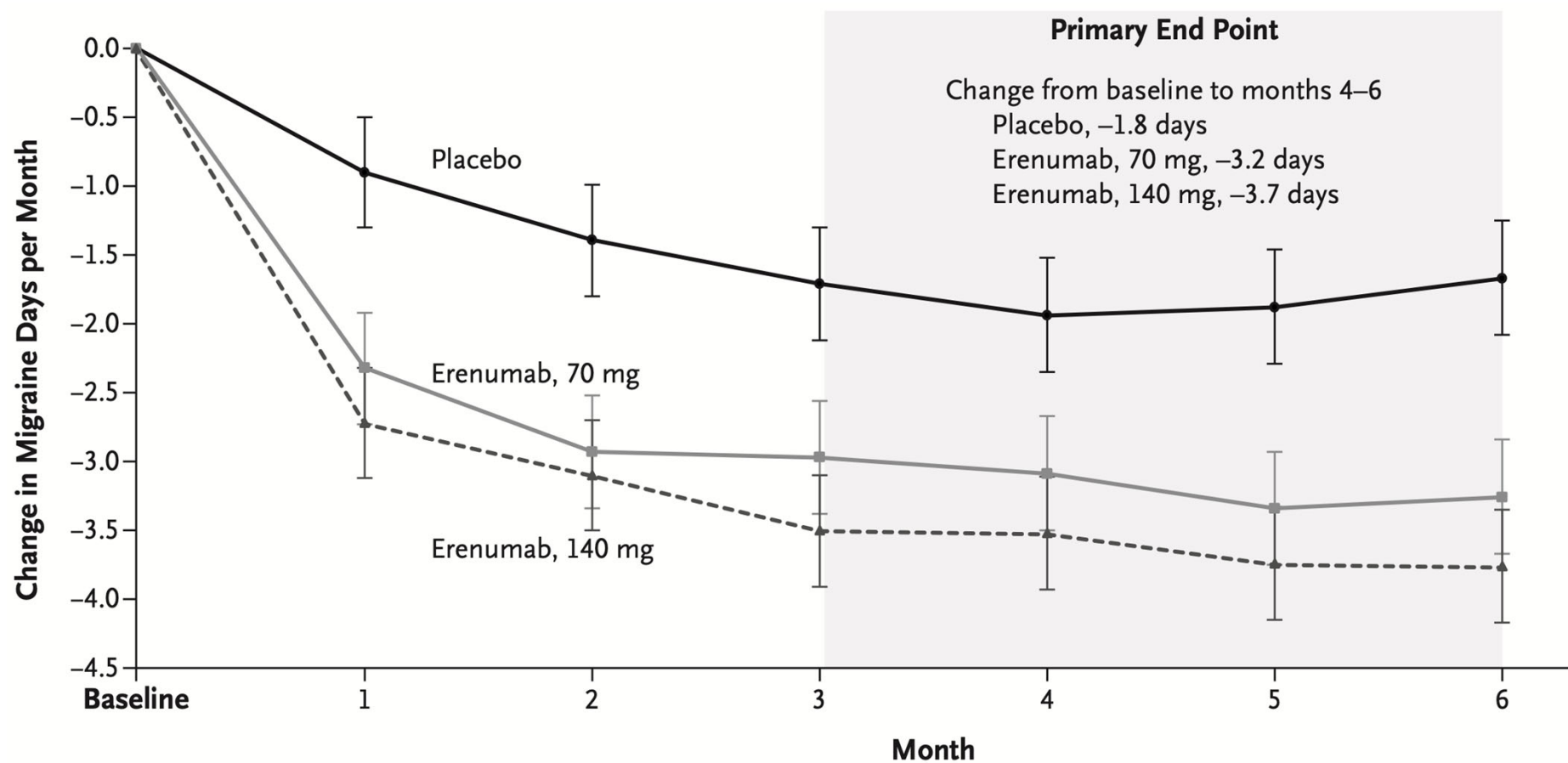
もしくは



ガルカネズマブ[®] (反復性片頭痛患者を対象とした 国内第Ⅱ相試験, CGAN試験)



エレンマブ (ヒト抗CGRP受容体モノクローナル抗体)



まとめ

頭痛の診療では 緊急を要する可能性の高い **二次性頭痛の除外** が重要であり 歩行して来院する様な **くも膜下出血** の症例も存在するので 注意を要する

片頭痛の有病率は若い女性で高く **日常生活に与える影響が大きい病態** であるが 受診していないことも多いため 適確な診断と治療介入が望まれる

頻回な発作を有する場合や 慢性片頭痛に合致する場合には 予防療法も検討するが 従来薬の効果が少ない場合 **CGRP関連薬の使用も選択肢にあがる**