

片頭痛は、日常生活に支障を来すレベルの頭痛発作を繰り返し起こし、悪心・嘔吐、光過敏、音過敏などの随伴症状を伴う慢性神経疾患です。日本での有病率は、8.4%とされており、中でも20～40代の女性に多く、症状により個々の患者さんの生活の質は大きく障害されます。

片頭痛の病態は未だ不明点が多いですが、カルシウム拮抗薬（以下、CGRP）が片頭痛の病態に深く関与することが明らかとなり、近年CGRPを標的とした関連薬剤による片頭痛予防療法の開発、臨床応用が進められています。そこで、今回は治療方法を中心に片頭痛についてまとめました。

☆片頭痛とは

頭痛は、国際頭痛学会分類第3版（ICHD-3）に基づき、くも膜下出血などの原因疾患によって起こる二次性頭痛、それ以外の一次性頭痛に大きく分類される。片頭痛は、緊張型頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛、その他の一次性頭痛疾患（一次性咳嗽性頭痛など）と共に、一次性頭痛に分類される。

また、片頭痛の約30%で通常50～60分の前兆を伴う。前兆の有無により、さらに二つに分類される。（表1、2）

表1. 「前兆のない片頭痛」の診断基準（ICHD-3）

A	B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B	頭痛発作の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合）
C	頭痛は以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす ①片側性 ②拍動性 ③中等度～重度の頭痛 ④日常的な動作（歩行や階段昇降など）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D	頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす ①悪心または嘔吐（あるいはその両方） ②光過敏および音過敏
E	他に最適なICHD-3の診断がない

表2. 「典型的な前兆を伴う片頭痛」の診断基準（ICHD-3）

A	BおよびCを満たす頭痛発作が2回以上ある
B	前兆は完全可逆性の視覚症状、感覚症状、言語症状からなる。運動麻痺（脱力）、脳幹症状、網膜症状は含まれない
C	以下の6つの特徴の少なくとも3項目を満たす ①少なくとも1つの前兆症状は5分以上かけて徐々に進展する ②2つ以上の前兆症状が引き続き生じる ③それぞれの前兆症状は5～60分持続する ④少なくとも1つの前兆症状は片側性である ⑤少なくとも1つの前兆症状は陽性症状である ⑥前兆に伴って、あるいは前兆発現後60分以内に頭痛が発現する
D	ほかに最適なICHD-3の診断がない

月に15日以上かつ、このうち少なくとも8日は片頭痛の特徴をもつ頭痛が3か月を超えて起こる場合を「慢性片頭痛」という。

☆片頭痛の急性期薬物療法

急性期治療の目的は、片頭痛発作を確実に速やかに消失させることである。「頭痛の診療ガイドライン 2021」に示されている急性期治療薬を表3に示す。

表3. 急性期治療薬（頭痛の診療ガイドライン 2021）（*院内採用薬）

分類	一般名	主な商品名	推奨の強さ	エビデンス	薬効のgroup (※)	用法・用量	最大1日服用量	追加投与間隔 (1日服用回数)	備考
トリプタン	スマトリプタン	イミグラン錠50*	強い	A	1	50mg/回	200mg/日	2時間以上	血管収縮作用があり、心筋梗塞、虚血性心疾患、脳血管障害、一過性脳虚血性発作のある患者、コントロールされていない高血圧症患者には禁忌。 永続的な神経障害を来すおそれのある特殊な片頭痛患者（片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛など）に禁忌。
		イミグラン点鼻20	強い	A		20mg/回	40mg/日	2時間以上	
		イミグランキット皮下注3mg	強い	A		3mg/回	6mg/日	1時間以上	
	ゾルミトリプタン*	ゾーミッグ錠2.5mg/RM錠2.5mg	強い	A	1	2.5mg/回	10mg/日	2時間以上	
	エレクトリプタン	レルパックス錠20mg	強い	A	1	20mg/回	40mg/日	2時間以上	
	リザトリプタン*	マクスルト錠10mg/RPD錠10mg	強い	A	1	10mg/回	20mg/日	2時間以上	
ナラトリプタン	アマージ錠2.5mg*	強い	A	1	2.5mg/回	5mg/日	4時間以上		
アセトアミノフェン・NSAIDs	アセトアミノフェン	カロナール錠*	強い	A	2	300～1000mg/回	4000mg/日	4～6時間以上	制吐薬との併用が推奨
		アセリオ注*	強い	A		300～1000mg/回	4000mg/日		
	アスピリン	バファリンA330	強い	A	2	0.5～1.5g/回	1～4.5g/日	1日2～3回	手術前の投与に注意、出産予定12週以内の妊婦に禁忌、予防効果も示されている
	イブプロフェン	ブルフェン*	強い	A	2	200mg/回	600mg/日	1日2～3回	レトロビルと併用禁忌、妊娠後期に禁忌
	ジクロフェナク	ボルタレン*	強い	A	2	25～50mg/回	75～100mg/日	1日2～3回	トリテレンと併用禁忌、妊婦に禁忌
ナプロキセン	ナイキサン*	強い	A	2	200～300mg/回	300～600mg/日	1日2～3回	妊娠後期に禁忌、予防効果も示されている	

表 3. 急性期治療薬(頭痛の診療ガイドライン 2021) (*院内採用薬) つづき

分類	一般名	主な商品名	推奨の強さ	エビデンス	薬効のgroup(※)	用法・用量	最大1日服用量	追加投与間隔(1日服用回数)	備考
アセトアミノフェン・NSAIDs	インドメタシン坐薬	インデバン	強い	B	2	25~50mg/回	50~100mg/日	1日1~2回	トリプタンと併用禁忌、妊婦に禁忌
	<u>インドメタシン・フェルナシル</u>	<u>インフリー</u>	強い	B	2	200mg/回	400mg/日	1日2~3回	
	アセメタシン	ランツジールコーワ	弱い	C	2	30mg/回	90~180mg/日	1日2~4回	心機能不全の重篤に禁忌、妊娠末期に禁忌 妊娠後期に禁忌
	セレコキシブ	セレコックス*	強い	B	2	100~200mg/回	400mg/日	6時間以上	
	エトドラク	ハイペン	強い	B	2	100~200mg/回	400mg/日	1日2回	
	<u>メフェナム酸</u>	<u>ボンタール*</u>	強い	B	2	250~500mg/回	1500mg/日	6時間以上	
	<u>ロキソプロフェン</u>	<u>ロキソニン*</u>	強い	C	2	60~120mg/回	240mg/日	1日2~3回	
	プラノプロフェン	プラノプロフェン	弱い	C	2	75~150mg/回	225mg/日	1日2~3回	
ザルトプロフェン	ベオン	弱い	C	2	80~160mg/回	240mg/日	1日3回	妊娠後期に禁忌	
ロルノキシカム	ロルカム	弱い	C	2	4~8mg/回	24mg/日	1日3回		
エルゴタミン	<u>エルゴタミン・カフェイン・ピリン系配合剤</u>	<u>クリアミン配合錠A 1.0</u>	弱い	B	4	1錠/回	3錠/日・週10錠まで	-	トリプタンとの併用禁忌、妊娠・授乳中に禁忌、末梢血管障害・閉塞性血管障害・狭心症・冠動脈硬化症の患者に禁忌
ステロイド	デキサメタゾン点滴静注	デキサート*	弱い	C	3	2~8mg/回	-	1日1~2回	長時間作用型
	ヒドロコルチゾン点滴静注	ソル・コーテフ*	弱い	C	3	200~500mg/回	-	1日1~4回	短時間作用型
	メチルプレドニゾン点滴静注	ソル・メドロール*	弱い	C	3	40~125mg/回	-	-	中時間作用型
その他	トラマドール	トラマール* /ワントラム	弱い	C	4	100mg/回	300mg/日	4~6時間毎 (トラマール)	12歳未満の小児に禁忌 MAO阻害薬・ナルメフェンと併用禁忌
		トラマール筋注	弱い	C		1回100~150mg	-	4~5時間毎	
	トラマドール・アセトアミノフェン配合錠	トラムセット*	弱い	C	4	1錠/回	4錠/日	4時間以上	
	マグネシウム製剤	硫酸マグネシウム*	弱い	C	2	-	-	-	
制吐薬	メトクロプラミド	プリンペラン錠	強い	A	2	5mg/回	30mg/日	1日2~3回	鎮痛薬と併用することで片頭痛を穏やかに緩和。褐色細胞腫の疑いのある患者、消化管に出血・穿孔又は器質的閉塞のある患者に禁忌。内分泌機能異常(プロラクチン値上昇)、錐体外路症状等の副作用に注意
		プリンペラン注*	強い	A		10mg/回	20mg/日	1日1~2回	
	ドンペリドン	ナウゼリン錠*	強い	B	2	10mg/回	30mg/日	1日3回	
		ナウゼリン坐薬*	弱い	B	4	60mg/回	-	1日2回	
抗精神病薬	プロクロルペラジン	ハミン錠*	弱い	A	4	5mg/回	-	-	悪心・嘔吐に対して有効。皮質下部の脳障害(脳炎、脳腫瘍、頭部外傷後遺症等)の疑いのある患者には原則禁忌
		ハミン筋注*	弱い	A	4	5mg/回	-	-	
麻酔薬	ドロペリドール	ドロペリドン*	弱い	B	4	-	-	-	制吐作用が強い。痙攣発作の既往歴・外来・重篤な心疾患を有する患者・QT延長症候群のある患者、新生児・乳児及び2歳以下の幼児に禁忌
	プロボファン	ディプリバン注*	弱い	C	4	-	-	-	鎮痛作用と共に悪心・嘔吐などを抑制する効果がある。翼口蓋神経節ブロックが発作重積に有効。小児に禁忌
抗不安薬	ジアゼパム	ホリゾン注*	弱い	C	4	5~10mg/回	-	3~4時間	急性閉塞隅角緑内障の患者、重症筋無力症のある患者に禁忌

※薬効のgroup⇒1:有効 2:ある程度有効 3:経験的に有効 4:有効、副作用に注意
 ・太字:保険適応が認められている ・下線: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 ・その他:保険適応外である

これらの薬剤の選択基準として、①軽度~中等度の片頭痛にはアセトアミノフェンや NSAIDs、②中等度~重度の片頭痛または NSAIDsで効果がみられなかった軽度~中等度の片頭痛にはトリプタン製剤、③トリプタン単独で効果がなければ、トリプタンと NSAIDsの併用、④片頭痛の随伴症状としての悪心・嘔吐には制吐薬の併用 が推奨されている。

また、急性期治療薬の乱用(NSAIDsでは15日/月以上、トリプタンでは10日/月以上の3ヶ月を超える定期的過剰服用)は薬剤の使用過多による頭痛(以下、MOH)を誘発する可能性があるため注意が必要である。

~トリプタン製剤の特徴~

トリプタン製剤は、硬膜の血管周囲と三叉神経(痛みを伝える神経)終末に存在するセロトニンの5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体に働いて(5-HT作動薬)、サブスタンスPやCGRPなどの血管作動性物質の放出を抑制することで血管の拡張を抑え効果を発揮する。頭痛が軽度か、もしくは片頭痛発作早期(発症より1時間くらいまで)が効果的であり、予兆・前兆期や頭痛がピークになってから服用すると効果は少ない。

表3のうち、トリプタン製剤の急性期治療薬としての臨床効果は明らかであるが、剤形はもちろん先発・後発品でも特性についてはわずかながら違いがある。現在、使用可能な主なトリプタン製剤の特徴を表4に示す。

表 4. 現在使用可能な主なトリプタン製剤の特徴 (*院内採用薬)

一般名	商品名(メーカー)	剤形	用量 (mg)	Tmax (時間)	T1/2 (時間)	代謝経路	備考	授乳
スマトリプタン	イミグラン(GSK) *	錠	50	1.8±0.9	2.2±0.3	モノアミン酸化酵素A (MAO-A)	内服困難例に有効 在宅自己注射可能	12時間後
		点鼻薬	20	1.3±0.73	1.87±0.53			
		キット	3	0.18±0.04	1.71±0.26			
	スマトリプタン(サンドファーマ)	錠	50	1.8±0.9	2.2±0.3			
	スマトリプタン(日医工)	錠	50	1.43±0.04	2.27±1.08			
ゾルミトリプタン	ゾーミグ(沢井)	錠	2.5	3.00	2.40	チトクロームP450 (CYP)1A2、MAO-A	中時間作用型	
		口腔内速溶錠	2.5	2.98	2.90			
	ゾルミトリプタン(トーワ) *	口腔内崩壊錠	2.5	2.98±1.19	2.58±0.31			
エレクトリプタン	レルパックス(ファイザー)	錠	20	1.0±0.32	3.2	CYP3A4	中時間作用型	24時間後
	エレクトリプタン(ファイザー)	錠	20	1.0±0.32	3.2			
	エレクトリプタン(日医工)	錠	20	0.85±0.31	4.96±0.79			
	エレクトリプタン(アメル)	口腔内崩壊錠	20	1.71±0.79	4.44±0.73			
リザトリプタン	マクサルト(エーザイ)	錠	10	1.0	1.6	MAO-A	透析患者、プロプラノロール投与中は禁忌	
		口腔内崩壊錠	10	1.3	1.7			
	リザトリプタン(トーワ) *	口腔内崩壊錠	10	1.75±1.16	2.04±0.24			
ナラトリプタン	アマージ(GSK) *	錠	2.5	2.68±1.34	5.05±1.71	CYP1A2, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5など	長時間作用型。再燃時、月経時片頭痛に使用	
	ナラトリプタン(寿)	錠	2.5	2.3±1.3	7.8±1.2			

※Tmax:最高血中濃度到達時間 T1/2:消失半減期

それぞれの薬剤の特性を理解し、患者さんの嗜好や、頭痛への反応性をみながら、よりよい効果が得られるようにトリプタン製剤を変更していくことが望まれる。

☆片頭痛の予防療法

ガイドラインでは、片頭痛発作が月に2回以上あるいは生活に支障を来す頭痛が月に3日以上ある患者では予防療法の実施について検討してみることが勧められており、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害を来すおそれのある特殊な片頭痛、急性期治療薬の過剰な使用がある場合も予防療法が該当する。

ガイドラインに示されている予防療法治療薬を表5に示す。

表 5. 予防療法治療薬(頭痛の診療ガイドライン 2021) (*院内採用薬)

分類	一般名	主な商品名	推奨の強さ	エビデンス	薬効のgroup(※)	推奨用量	備考	
抗CGRP抗体	ガルカネズマブ	エムガルティ	強い	A	1	120mg/月(初回のみ240mg)	ヒト化抗体、皮下投与	
	フレマネズマブ	アジョビ	強い	A	1	225mg/4週または675mg/12週		
抗CGRP受容体抗体	エレヌマブ	アイモビーグ	強い	A	1	70mg/4週	完全ヒト抗体、皮下投与	
抗てんかん薬	バルプロ酸	デバケン*	強い	A	1	400~600mg/日	妊婦又は妊娠している可能性のある女性に禁忌、発作予防のための至適血中濃度は21~50μg/ml	
	トピラマート	トピナ	強い	A	1	50~200mg/日		
	ガバペンチン	ガバベン*	弱い	B	2	1200~1600mg/日		
	レベチラセタム	イーケブラ*	弱い	B	2	-		
抗うつ薬	アミトリプチリン	トリプタノール*	強い	A	1	10~60mg/日	三環系抗うつ薬/抗コリン作用(口渇、便秘、排尿障害、眼圧上昇など)に注意	
	ノルトリプチリン	ノリトレン	弱い	C	3	-		
	イミプラミン	トフラニール*	弱い	C	3	-		
	トラゾドン	レスリン*	弱い	C	3	-		
	ミアンセリン	テトラミド	弱い	C	3	-		四環系抗うつ薬
	フルボキサミン	ルボックス*	弱い	C	3	-		SSRI
	パロキセチン	パキシル*	弱い	C	3	-		トリプタンとの併用時はセロトニン症候群に注意
	スルピリド	ドグマチール*	弱い	C	3	-		ベンズアミド系抗精神病薬
デュロキセチン	サイナルタ*	弱い	C	3	-	SNRI、トリプタンとの併用時はセロトニン症候群に注意		
β遮断薬	プロプラノロール	インデラル*	強い	A	1	20~60mg/日	・プロプラノロールはリザトリプタンと併用禁忌 ・喘息患者ではβ1選択性の薬剤を使用する	
	チモロール	チモブートル		A	1	20~30mg/日(1)		
	メプロロール(β1選択性)	セロケン*	強い	B	2	40~120mg/日		
	アテノロール(β1選択性)	テノーミン*	弱い	B	2	100mg/日(1)		
	ナドロール	ナディック	弱い	B	2	-		

表 5. 予防療法治療薬(頭痛の診療ガイドライン 2021) (* 院内採用薬) つづき

分類	一般名	主な商品名	推奨の強さ	エビデンス	薬効のgroup(※)	推奨用量	備考
Ca拮抗薬	ロメリジン	ミグシス*	弱い	B	2	10~20mg/日	うつ、錐体外路症状に注意
	<u>ベラパミル</u>	<u>ワソラン*</u>	弱い	B	2	80~240mg/日	徐脈、心抑制、重度便秘、イレウスに注意
	ジルチアゼム	ヘルベッサ*	弱い	B	3	-	
	ニカルジピン	ベルジピン*	弱い	B	3	-	
ARB/ACE阻害薬	カンデサルタン	プロプレス*	弱い	B	2	8~12mg/日	脳血管における抗炎症作用と脳血管安定作用などにより効果を示すとの報告がある
	リシナプリル	ロンゲス	弱い	B	2	5~20mg/日	ACE阻害薬(リシナプリル、エナラプリル)は咳嗽の副作用に注意
	エナラプリル	レニベース*	弱い	C	3	-	
	オルメサルタン	オルメテック*	弱い	C	3	10~40mg/日	
その他	A型ボツリヌス毒素	ボトックス*	強い	A	1	-	慢性片頭痛に対する症状軽減効果が証明されている
	ジメチアジン	ミグリステン	弱い	C	2	-	強力な抗セロトニン、抗ヒスタミン作用を持つ
	ナツシロギク		弱い	C	2	-	ハーブの一種。多くの試験で有効性が示されている
	マグネシウム製剤	酸化マグネシウム*	弱い	C	2	600mg/日	片頭痛患者では、血中や脳内のMg濃度、血中のビタミンB ₂ 濃度が低下しているとの報告がある
	ビタミンB ₂	ハイボン*	弱い	C	2	400mg/日	
	チザニジン	テルネリン*	弱い	C	2	-	
	オランザピン	ジブレキサ	弱い	C	4	5~10mg/日	体重増加の副作用に注意。意識障害や糖尿病患者に禁忌

※薬効のgroup⇒1:有効 2:ある程度有効 3:経験的に有効 4:有効、副作用に注意
 ・太字: 保険適応が認められている ・下線: 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 ・その他: 保険適応外である

予防療法の選択は、有効性に関して科学的なエビデンスがあり、有害事象が少ない薬剤を低用量から開始することが勧められる。効果判定は少なくとも2~3ヵ月程度の期間をかけ、頭痛頻度または日数の50%以上の減少で判断する。

近年、CGRPおよびCGRP受容体を標的としたモノクローナル抗体による予防療法が日本でも承認され、難治症例やMOHにも効果が期待されているが、投与できる病院が限られており、また薬価が非常に高価である。

既存予防薬としてはCa拮抗薬、抗てんかん薬、β遮断薬、抗うつ薬などの有効性が高く、一部では保険適応も認められている。(表5参照)

・**Ca拮抗薬**: CSD(皮質拡張性抑制:これが脳に起きると三叉神経に炎症が起き、痛みとして伝わる)を抑制し、CGRPの放出も抑制すると考えられている。

ロメリジンは、特に前兆のある片頭痛には第一選択薬になりうる。また、ロメリジンは全身の末梢血管に対する作用は少なく、血圧の過度な低下によるめまいなどの副作用が少ない。その次の選択肢としては、保険診療における適応外使用が認められているベラパミルが推奨される。

・**抗てんかん薬**: 国内外で片頭痛予防効果の良質なエビデンスがある。保険適応が認められているのはバルプロ酸のみ。

バルプロ酸は発作頻度を減少させるとともに、頭痛強度を軽減させ、発作持続時間を短縮させるとの報告がある。催奇形性が報告されており、妊娠可能年齢の患者への使用には注意が必要。

・**β遮断薬**: プロプラノロールは第一選択薬のひとつとして推奨されており、保険適応が認められている。β遮断薬の抗片頭痛作用は末梢血管のみでなく自律神経へのβ遮断作用も関与するとされている。動物実験ではCSDを抑制することも知られている。喘息などの禁忌となる共存症がない限り積極的に使用でき、妊婦にも比較的安全に使用できる。ISA(内因性交換神経刺激作用)を有するβ遮断薬には片頭痛予防効果はない。

・**抗うつ薬**: 中枢神経系でセロトニンなどの神経伝達物質の濃度を高めることにより、鎮痛作用を発揮する。抑うつ状態の有無にかかわらず有効である。アミトリプチリンは片頭痛予防効果が確立しており、保険診療における適応外使用が認められている。低用量(5~10mg/日)から開始し、効果を確認しながら漸増する。

片頭痛予防薬の選択において gold standard は存在しないため、患者さんの身体的状況(妊娠可能年齢など)や頭痛の性状、共存症(脳卒中、心筋梗塞、てんかん、高血圧、うつ病など)や禁忌、効果と副作用などを総合的に勘案し薬剤選択を行うことが勧められます。以上、片頭痛の急性期・予防療法治療薬についてまとめましたので、参考にしてください。