



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

社会医療法人寿会 富永病院 副院長，脳神経内科部長，頭痛センター長

竹島多賀夫

Past, Present and Future of Migraine:

A Retrospect of the History and a Prospect of Future Progress of Migraine Treatments

Takao TAKESHIMA, MD, PhD

Director of Headache Center, Chairman and Chief Director, Department of Neurology, Tominaga Hospital

はじめに

本総説は，過去の研究結果や事実の振り返りから最新の知見まで含めて，片頭痛を解説するものである。

新しいメカニズムの予防薬が開発され，これらの薬は日本でも今後次々と利用可能になっていくものと思われる。このような状況の中で，日本ではまだ片頭痛に対する理解が社会全体で不足している。片頭痛は患者とその家族にとって負担が非常に大きい脳神経疾患であるが，日本では正しく対処されていないケースが多数存在するという現状がある。本稿では，日本の片頭痛に関連する歴史的な事実や研究の変遷，患者の状況などを振り返り改めて問題を提起するとともに，今後期待される新しい治療と予防法を紹介したい。故きを温ねて新しきを知ること，わが国の頭痛医療の進展に貢献することを願い，片頭痛の診断・疫学・治療・予防について平易に解説することを目的とした。

I. 片頭痛とは

片頭痛の症状や特徴を概念的に表すと図1のようになる。頭痛はこれまで様々なものが記載されておりその種類は多いが，国際頭痛分類第3版

(ICHD-3, 2018年)で最新の頭痛分類を確認することができる¹⁾。この中で片頭痛は「第1部：一次性頭痛」の最初の章として掲載されており，さらに以下の6つのタイプに分類されている。すなわち，1.1 前兆のない片頭痛，1.2 前兆のある片頭痛，1.3 慢性片頭痛，1.4 片頭痛の合併症，1.5 片頭痛の疑い，1.6 片頭痛に関連する周期性症候群，である。

前兆のある，なしにかかわらず，片頭痛の診断を助ける特徴的な症状は，(1) 様々な頻度で頭痛発作を繰り返し，1回の発作の持続時間は4～72時間(小児は2～48時間²⁾)，(2) 片側性(両側性のこともある)，拍動性の頭痛で中等度～重度の強さであり，歩行や階段の昇降などの日常的な動作により頭痛が増悪する，(3) 随伴症状として悪心や光過敏・音過敏あるいは臭過敏(複数が重なることもある)を伴う。痛みの性状はズキンズキンと脈打つような痛みであることが多く，寝込むほどのひどい痛みとなることや，吐き気，嘔吐を伴うことも多い。体を動かすことで痛みが増悪するため，その動作を避けることも片頭痛の代表的な特徴のひとつである。

上記の症状に“前兆”を伴うものが，「前兆のある片頭痛」として分類される。前兆とは，“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在神経症状である。多くは10～30分



図1 片頭痛の症状や特徴

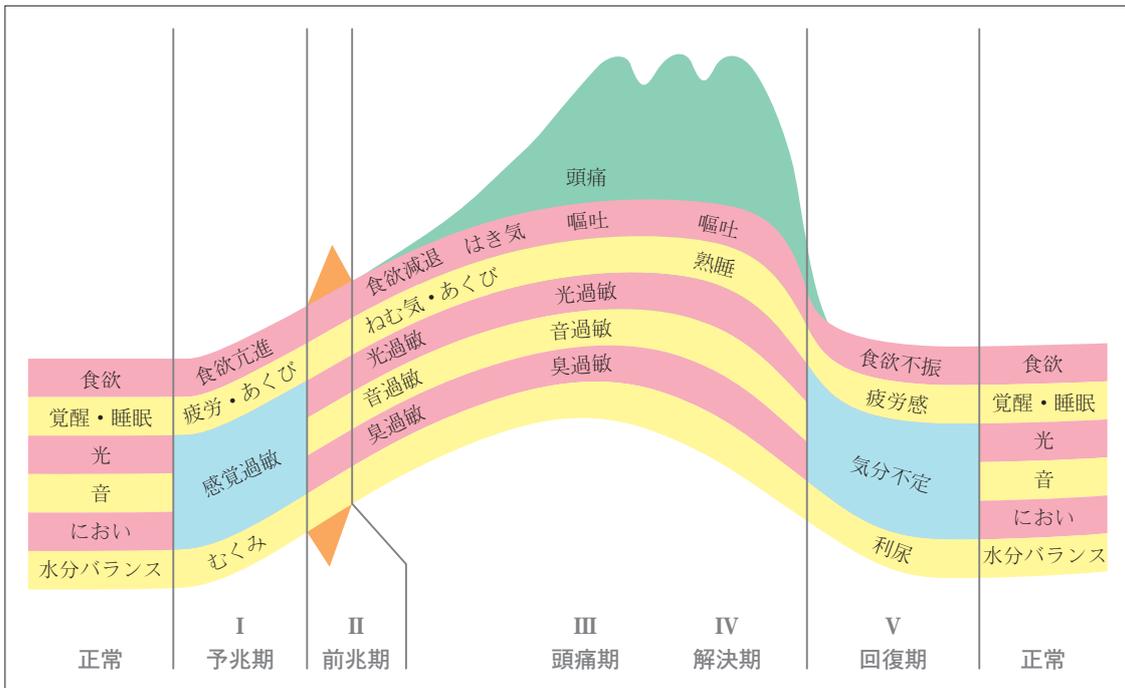


図2 片頭痛に伴う様々な変動⁴⁾

にわたり徐々に進展する。持続時間は5～60分”と定義されている。前兆以外に、片頭痛発作の数時間から数日前に“予兆”と呼ばれる症状が現れることも多い。片頭痛発作は、予兆期、前兆期、頭痛期、解決期、回復期のすべて、あるいは一部を経由する(図2)。このような発作を反復する脳神経疾患が片頭痛である。頭痛患者のスクリーニング方法

が「慢性頭痛ガイドライン」でも紹介されているので、参考にされたい(図3)³⁾。

II. 疫 学

一次性頭痛のうち最も患者数(有病者数)が多いのが緊張型頭痛で、全頭痛の約半数(50.8%)を占める。片頭痛の占める割合は29.1%である⁵⁾。

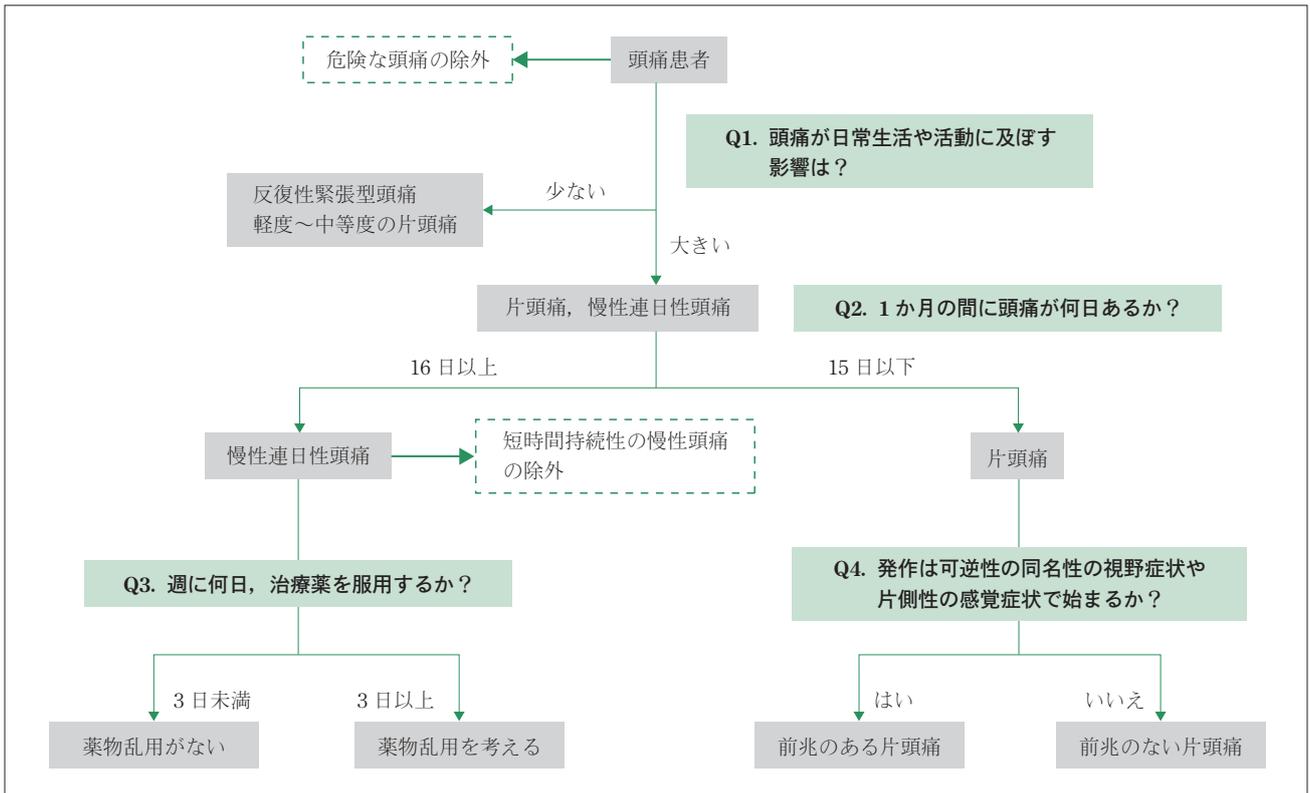


図3 頭痛患者のスクリーニング（「慢性頭痛ガイドライン2013」³⁾より転載）

日本人を対象とした疫学研究の中で代表的なものは、Sakai と Igarashi による、日本全国の15歳以上を対象とした調査である。これは1996年に行われた電話調査であるが、国勢調査の母集団の分布と一致するように地域や性別、年齢を考慮したうえでランダムに選択した集団を対象としており、バイアス排除に優れ、本邦の片頭痛疫学情報の根幹をなす。この結果として得られた片頭痛の年間有病率は8.4%であった。なおこの調査ではさらに、前兆を伴わない片頭痛は5.8%で、片頭痛全体の7割であったこと、女性の有病率が男性の3.6倍であったこと、30～40代の年齢層に患者が多いことが示され、海外とほぼ似通った結果といえる⁹⁾。

Takehima らが行った20歳以上の住民を対象とした鳥取県大山町の全戸調査では、成人住民の6.0%が片頭痛であるという結果が示された。地域の特性により、本調査に含まれた住民は高齢者の割合が高く、全国の人口分布に調整した訂正有病率は7.3%であった⁷⁾。

Meyers らのレセプトデータベース研究によると、2011～2014年の有病率は1.4%で、上記の他研究と比べて非常に低かった⁸⁾。この研究は広く日

本人患者全体を網羅しているが、レセプトデータをもとにしているため、有病率というよりも受診率をみたものといえる。

東京都の4か所の施設従業員を対象とした Suzuki らの調査によると、片頭痛の生涯有病率は8.9%であった⁹⁾。都市部でデスクワークを通常業務としている働く世代においては、片頭痛の有病率が高いことが想像されるが、前述した Sakai と Igarashi の研究結果と変わらなかった。

世界的には、片頭痛の有病率はアジアで5～10%、欧米で10～15%と報告されている¹⁰⁾。2016年のGlobal Burden of Disease (GBD) スタディによると、総人口に占める片頭痛の有病者数は約10億人であった¹¹⁾。

国や地域にかかわらず発症者は女性に多く、40歳前後をピークに高齢化に伴って減少することが知られている。図4-1は日本政府統計(e-Stat)の平成29年度の「患者調査」データから作成したものである。図4-2の“A”では片頭痛とその他の頭痛症候群を合わせた数値が示されているが、片頭痛は20～50代の女性に多く、その後年齢が上がるとともに急激に減少する。このような年齢分布は他の神

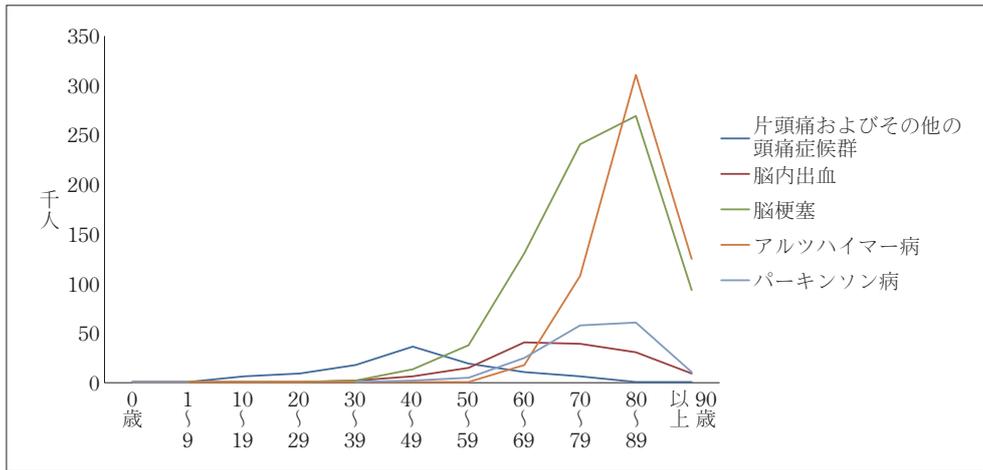


図4-1 神経系疾患の年齢別患者数(平成29年度 e-Stat データ)

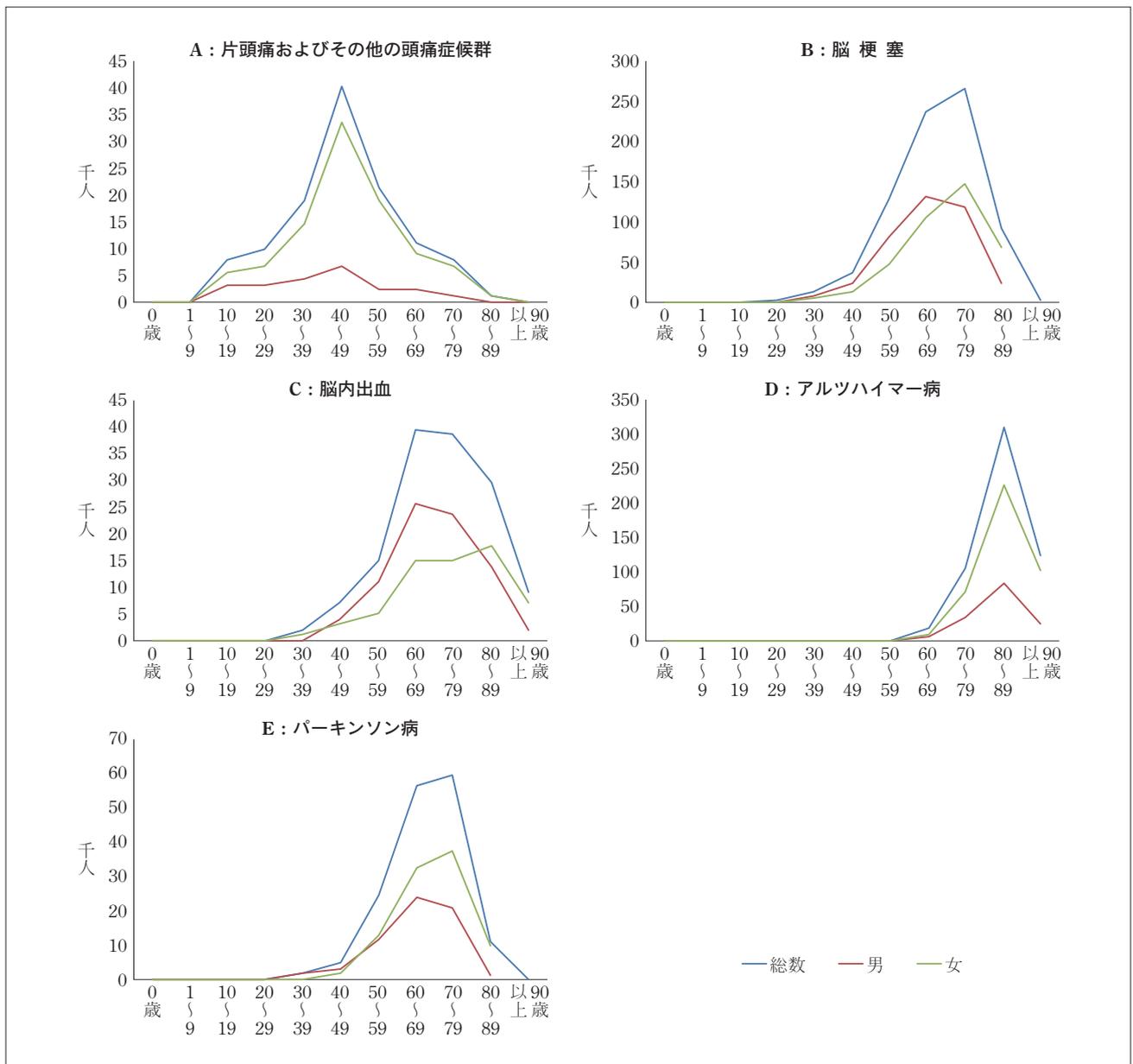


図4-2 神経系疾患ごとの年齢別患者数

経系疾患と区別される、片頭痛の特徴のひとつである。

Ⅲ. 片頭痛患者の疾病負担

GBD スタディは疾病負担の指標のひとつとして YLD (Years of Life lost due to Disability) を採用している。YLD とは、事故や疾病による障害によって失われた年数のことであるが、2016年の調査結果では、腰痛と片頭痛が、先進国・中興国・途上国いずれにおいても YLD の原因となる主要な2疾患であり、片頭痛は全世界的に身体障害をもたらす主要な疾患であることが示された¹¹⁾。

障害で測れるもの以外にも、片頭痛患者は様々な負担を抱える。Leonardi と Raggi らがシステムティックに抽出した論文をまとめた総説論文によると¹²⁾、片頭痛の疾病負担は単一ではなく、少なくとも6種の負担があるとされている。すなわち、有病率(患者が多いこと)、総合的なインパクト(多くはQOL全体の低下や障害と定義される)、仕事や学校生活へのインパクト、家庭生活へのインパクト、発作間欠期にも発生する負担、そして経済的インパクトである。

Sakai と Igarashi の調査では、74%が「寝込むほど片頭痛が重症である」と回答しているにもかかわらず、68%の人が「仕事を休まない」と回答しており、重症でも仕事を休まないという日本人患者の性質が明らかになっている⁶⁾。2005年「京都頭痛宣言」では、頭痛による生産性の低下のため、毎年2,880億円の経済的損失をもたらしているとの試算が発表された。日々の診療や生活では、欠勤数や経済的損失などの具体的な数値によってなかなか実感しにくい、実は患者の負担は大きいのだ、という認識を持って治療することが望まれる。

Ⅳ. 史実の中の片頭痛

片頭痛の記録の歴史はきわめて古く、5000年前のシュメール人の詩に登場しているとの報告もある¹³⁾。紀元前1200年のエーベルス・パピルス(Ebers Papyrus) に migraine, neuralgia そして shooting head pain が述べられており、これらは紀元前1500年の医学書に基づいて書かれたものと考えられている¹⁴⁾。さらに、頭痛を cephalalgia, cephalaea, heterocrania と分類したのはカッパドキ

アの Aretaeus であるとされている³⁾。

片頭痛に悩まされていた著名人が多いこともよく知られている。海外では、シーザー、ルイス・キャロル、ピカソが有名であり、また米国歴代大統領のうち9人の大統領が片頭痛であったことが公表されている^{15)~17)}。

日本では、後白河上皇が頭痛に悩まされ、その平癒のために「頭痛山平癒寺」の寺号を持つ蓮華王院、すなわち三十三間堂を建立したことがよく知られている。また、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。

Ⅴ. 治療薬開発とメカニズム研究

1) セロトニン(5-HT)とトリプタン

セロトニン(5-hydroxytryptamine : 5-HT) が最初にヒト血液から分離されたのは1948年である。1960年と1967年に実施されたオープンラベル試験において、5-HT 静脈内投与は片頭痛発作の抑制に効果があったが、有害事象が多く、このままでは治療薬としては利用できないことが明らかとなった¹⁸⁾¹⁹⁾。

血管収縮に関連する5-HT₁ 類似レセプターに作用する化合物として、スマトリプタンが1984年に合成された。トリプタンは5-HT_{1B/1D} 受容体に対してアゴニストとして機能する¹⁰⁾²⁰⁾。現在では、トリプタンが前シナプス5-HT₁ 受容体を活性化させることでカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide : CGRP)の放出を抑えていることが明らかにされている²¹⁾²²⁾。

スマトリプタンは海外において1991年より片頭痛治療薬として使用されるようになり²⁰⁾、その後複数のトリプタミン誘導体が5-HT₁ 受容体作動薬活性を持つ片頭痛治療薬として開発された。日本では、スマトリプタンの他に、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタンおよびナラトリプタンが2001年以降に承認されている(図5)。ただし、週に2~3回以上の使用は薬剤の使用過多による頭痛(medication overuse headache : MOH)を誘導する可能性があり、トリプタン製剤は慢性片頭痛(chronic migraine : CM)患者への頻回の使用は推奨されていない²³⁾²⁴⁾。CMの大部分は反復性片頭痛(episodic migraine : EM)から慢性化した病態であることから、CMへの対策としては、EMか

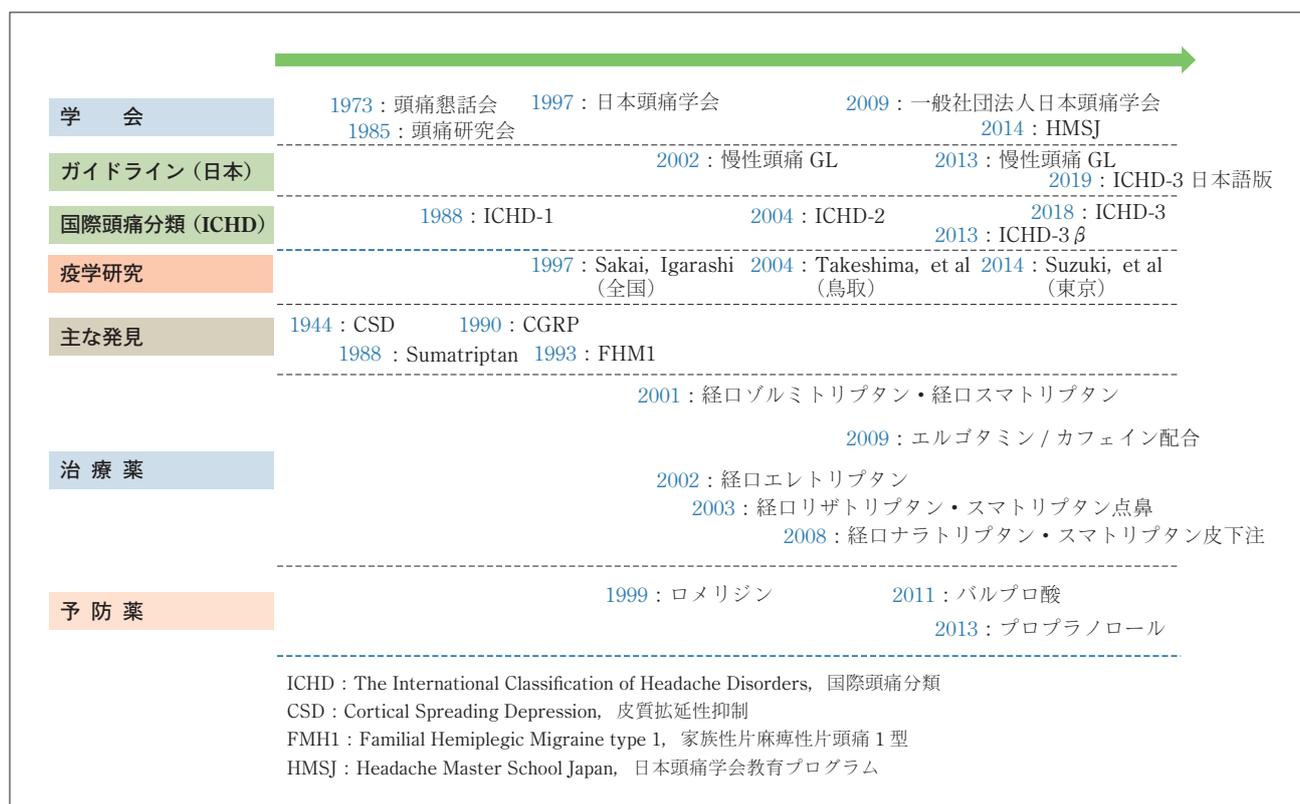


図5 日本における頭痛に関連する主要なイベント

らCMへの移行を阻止すること、予防薬の積極的使用、生活指導、頭痛ダイアリーによる病歴把握などが現在推奨されている³⁾。

2) CGRPと予防薬

CGRPは1983年に発見され初めて報告された、神経伝達物質としての機能を有するペプチドである²⁵⁾。慢性頭痛患者の頭痛発作時にその発現の増加がみられ、CGRPレベルの高い患者はよりトリプタン治療への反応がよいこと^{26)~28)}、片頭痛患者に体外からCGRPを投与すると片頭痛発作が誘発されること²⁹⁾³⁰⁾などの事実が、その後次々と明らかとなった。そしてCGRPの働きを抑える、CGRPリガンドおよびCGRP受容体に対する抗体薬が複数開発され、それぞれの臨床試験で、明らかな片頭痛予防効果が示されている³¹⁾。日本でもerenumab, galcanezumab, そしてfremanezumabの臨床試験が進められているところであるが、これらCGRP関連抗体薬は有害事象も少なく、今後の片頭痛治療を根底から変える可能性があるものとして期待が大きい。特に、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おり、これまでの予防薬とは全く異

なる効果を発揮することが、改めて確認されている³²⁾³³⁾。

上記のような重要な研究上の発見や治療・予防薬の変遷と、日本における学会の成り立ちを図5にまとめた。日本では1973年の頭痛懇話会を発端として日本頭痛学会が発足し、日本は頭痛専門医制度をもつ数少ない国のひとつである。

VI. 受診動向

日本人片頭痛患者の受診動向については、約25年前のSakaiとIgarashiの調査で詳細に研究されている⁶⁾。その結果、1996年時点での医療機関受診率は、「定期的に受診」が2.7%、「一度も受診したことがない」が69.5%であった。受診率の低さはTakeshimaらの疫学研究でも報告されており、片頭痛がありながら一度も受診したことがない人は7割と、SakaiとIgarashiの研究と同じ結果が示されている⁷⁾。

2019年のレセプトデータをもとにした研究で明らかにされた処方実態では、片頭痛と診断された人は1.4%でしかなかった⁸⁾。先述したように、この1.4%という数字には受診率の低さが主に反映され

ていると推測されるが、片頭痛であるのに診断されていないケースがどの程度含まれているかは不明である。またこのレセプトデータベース調査では、日本人片頭痛患者の64%が急性期治療のみを受けており、予防的投薬を受けていたのは7.2% (n = 3,022)にとどまっていたことも明らかとなっている。しかもそのうち62%は平均61日後に予防治療を中止していた⁸⁾。

VII. 遠隔診療と今後の展望

片頭痛は古来から人間を悩ませ続けてきた疾患であるが、日本人患者の多くは医療機関を受診せず、OTCを服薬するなどして我慢して過ごしてきたと考えられる。しかもその傾向は現代でもそれほど大きく変わっていない。しかし、ここ数年の間に疾患原因の解明が劇的に進み、治療薬だけでなく新しいメカニズムによる有効性の高い予防薬が開発され、片頭痛治療の新たな時代を迎えようとしている。

今から約25年前の調査によると、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、という例が少なくなかった³⁴⁾。医療機関受診が一次性頭痛の患者にとって受診の意義を実感できる経験とはならず、受診や治療に期待を持たない患者が一定数現れ、さらにこの情報が伝播することで、受診率が上がらないという負の連鎖を呼んでいる可能性がある。ネガティブな経験をした患者にも、いま一度最新の情報を届け、現在では効果の高い治療薬や予防法が開発され、国際的な診断基準やわが国の実情に即したガイドラインが整備されており、最新知見に基づいて更新されていることを伝えることが重要である。

日本頭痛学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本オンライン診療研究会が、頭痛診療におけるオンライン診療の承認を要望し、2020年診療報酬改定により、「慢性頭痛」がオンライン診療の対象疾患として承認され、2020年4月1日より可能となった。承認後、新型コロナウイルス(COVID-19)の拡大にともない、特例的にオンライン診療の要件が緩和されており、頭痛患者、特にスマートフォンやインターネットの利用に慣れた年齢層の頭痛患者が医療機関にアクセスする際に、ハードルが低下することが期待される。

最も重要なことは、患者と医師の双方が「片頭痛

は対処可能な脳神経疾患であり、我慢する必要がないこと」をよく理解し、適切な策を講じることであり、と言えるであろう。

片頭痛は、生命(Life)を脅かす疾患ではないが、日常生活への支障度が高く、人生(Life)を破壊する疾患である。頭痛を諦めないで済む時代がもうすぐそこまで来ている。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

資金提供

本稿の公表にかかわる費用は大塚製薬株式会社が負担した。

参考文献

- 1) Headache Classification Committee International Headache Society. International Classification of Headache Disorders (ICHD) (3rd Edition), 2018.
- 2) Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018; **391**: 1315-30.
- 3) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 医学書院, 2013.
- 4) Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992; **339**: 1202-7.
- 5) 高橋和郎, 竹島多賀夫. 片頭痛と緊張型頭痛. *日本内科学会雑誌* 2002; **91**: 148-52.
- 6) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; **17**: 15-22.
- 7) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004; **44**: 8-19.
- 8) Meyers JL, Davis KL, Lenz RA, Sakai F, Xue F. Treatment patterns and characteristics of patients with migraine in Japan: A retrospective analysis of health insurance claims data. *Cephalalgia* 2019; **39**: 1518-34.
- 9) Suzuki N, Ishikawa Y, Gomi S, et al. Prevalence and characteristics of headaches in a socially active population working in the Tokyo metropolitan area -surveillance by an industrial health consortium. *Intern Med* 2014; **53**: 683-9.
- 10) Committee for the Development of Clinical Guidelines for Chronic Headache. *Clinical Guidelines for Chronic Headache* 2013. Igaku Shoin, Tokyo, 2013.
- 11) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; **390**: 1211-59.
- 12) Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden

- of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain* 2019; **20**: 41.
- 13) Cumings JN (ed). *Background to Migraine Fourth Migraine Symposium September 11th*. Springer, New York, 1970.
 - 14) Miller NR, Newman NJ (Eds). *Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
 - 15) Cohen GL, Rolak LA. Thomas Jefferson's headaches: were they migraines? *Headache* 2006; **46**: 492-7.
 - 16) Grant's migraine. *Headache* 2001; **41**: 925-6.
 - 17) Evans RW. Migraine and the presidency. *Headache* 2011; **51**: 1431-9.
 - 18) Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology* 1960; **10**: 107-11.
 - 19) Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. *Arch Neurol* 1967; **16**: 544-52.
 - 20) Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache* 2011; **51**: 752-78.
 - 21) Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2010; **6**: 573-82.
 - 22) Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al; Italian chronic migraine group. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *J Headache Pain* 2019; **20**: 92.
 - 23) Lipton, RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015; **55** Suppl 2: 103-22; quiz 123-6.
 - 24) Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the Pharmacological Treatment of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2016; **20**: 6.
 - 25) Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983; **304**: 129-35.
 - 26) Cady RK, Vause CV, Ho TW, Bigal ME, Durham PL. Elevated saliva calcitonin gene-related peptide levels during acute migraine predict therapeutic response to rizatriptan. *Headache* 2009; **49**: 1258-66.
 - 27) Cernuda-Morollon E, Martinez-Camblor P, Ramon C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014; **54**: 987-95.
 - 28) Cady R, Turner I, Dexter K, Beach ME, Cady R, Durham P. An exploratory study of salivary calcitonin gene-related peptide levels relative to acute interventions and preventative treatment with onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache* 2014; **54**: 269-77.
 - 29) Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; **22**: 54-61.
 - 30) Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; **30**: 1179-86.
 - 31) Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs* 2017; **31**: 487-501.
 - 32) Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; **394**: 1030-40.
 - 33) de Vries T, MaassenVanDenBrink A. CGRP-targeted antibodies in difficult-to-treat migraine. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 688-9.
 - 34) 坂井文彦. 頭痛医療の展望—過去, 現状, そして未来. *医学のあゆみ* 2012; **243**: 1019-23.

(公開日 : 2020年12月16日)