特集

頭痛の分類と新しい診断治療戦略

古川宗磨*　小池春樹*　勝野雅央*

内容紹介

近年，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）を標的とした新規薬剤が，片頭痛予防薬として承認された。2018 年の「国際頭痛分類第 3 版（ICHD-3）」の発表に引き続き，わが国でも「頭痛の診療ガイドライン 2021」が 2021 年 10 月に刊行され，頭痛診療は大きな転換期を迎えている。つまり前者に則って診断し，後者から効率的な診断と治療のエビデンスをつかむ。また，頭痛の経過観察には「頭痛ダイアリー」を用いることが有効で，この 3 つは頭痛診療における「三種の神器」とされる。この 3 者を上手く使うことで，頭痛診療の技は飛躍的に高まる。ここでは頭痛分類と診断のポイント，ガイドラインに則し，片頭痛を中心に新規治療戦略に関して述べる。

はじめに

近年，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）を標的とした新規薬剤が，片頭痛予防薬として承認された。2018 年の「国際頭痛分類第 3 版（ICHD-3）」の発表に引き続き，わが国でも「頭痛の診療ガイドライン 2021」が 2021 年 10 月に刊行され，頭痛診療は大きな転換期を迎えている。ここでは，頭痛分類と診断のポイントに加え，ガイドラインに則し，片頭痛を中心に新規治療戦略に関して述べる。

Ⅰ．頭痛の分類

ICHD-3 では頭痛を「第 1 部：一次性頭痛」，「第 2 部：二次性頭痛」，「第 3 部：有痛性脳神経ニューロパチー，他の顔面痛およびその他の頭痛」に分類している。わが国の頭痛の有病率は 40％と高く，専門科を問わず医師・医療者は頭痛診療にある程度習熟しておくべきである。頭痛診療にあたっては，上記の「国際頭痛分類（ICHD-3）」，「頭痛の診療ガイドライン 2021」の両者は必携の資料である[1, 2]。前者に則って診断し，後者から効率的な診断と治療のエビデンスをつかむ。また頭痛の経過観察には「頭痛ダイアリー」を用いることが有効で，この 3 つは頭痛診療における「三種の神器」とされる。プライマリケア医でもこの 3 者を上手く使うことで，頭痛診療の技は飛躍的に高まる。

Ⅱ．診断のポイント

1．二次性頭痛の除外

まずは「二次性頭痛の除外」を念頭に置く。目の前の患者が，「突発性の」，「今まで経験したことがない」，「いつもと様子の違う」，「悪化傾向のある」頭痛を訴えたならば，二次性頭痛を最初に疑って診断を進める。まずは「これまでに同じような頭痛はありましたか？」と問診することがポイントである。「Yes」であればあまり心配はない。「No」であれば頭痛の原因を速やかに特定すべく，診察

Key words
片頭痛，トリプタン，calcitonin gene-related peptide（CGRP），二次性頭痛，頭痛ダイアリー

* Souma Furukawa, Haruki Koike, Masahisa Katsuno：名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

や検査を実施する。特に突然出現し，1分未満で痛みの強さがピークに至り，5分以上持続する雷鳴頭痛(thunderclap headache：TCH)は，緊急で治療介入すべき疾患が潜んでいることが多い。受診時にはすでに症状が改善・消失していることもあるため,「痛み始めてから最大になるまでどのくらいでしたか」,「痛みの程度はどのくらいでしたか」と問診する。TCHと診断すれば，器質的疾患を徹底的に洗い出すよう検査すべきである。TCHを生じる代表的な疾患としては，くも膜下出血，未破裂脳動脈瘤，脳内出血，中枢神経系血管炎，頸動脈・椎骨動脈解離，脳静脈洞血栓症，可逆性脳血管攣縮症候群，下垂体卒中(非血管性)第3脳室コロイド嚢胞，低髄液圧性頭痛，急性副鼻腔炎，脳斜台部血腫などがある。

頭痛の診断は，まず問診である。「いつもと違う」と訴える場合には，二次性頭痛の可能性を考える。普段は正常な血圧が，180～200mmHg以上に上昇している場合は，頭蓋内の異変が疑われる。さらに眼底で乳頭浮腫が認められれば頭蓋内圧亢進のサインで，画像検査を進める。高齢者の頭痛では，側頭動脈炎の可能性も念頭に置き，虚血症状に伴う視力低下や食思不振，特に咀嚼時の顎の疲労感(顎跛行)などについても聴取する。触診で浅側頭動脈の圧痛や肥厚をチェックすることに加えて，リウマチ性多発筋痛症に合併することが多いので，倦怠感などの全身症状，筋痛・関節痛があるかどうかも確認する。体位で変化する頭痛については，起立で誘発され悪化するならば髄液量減少症や頸椎捻挫，臥位で悪化するならば脳静脈洞血栓症が示唆される。顔面局所の叩打痛・鼻声・鼻閉，鼻汁分泌を認めれば，副鼻腔炎性頭痛も考慮する。帯状疱疹を疑う頭部水疱も，忘れずに確認する。

また「眼」の診察は，頭痛の診断において重要な位置を占める。瞳孔散大・複視・眼球の外方偏位・眼瞼下垂といった動眼神経麻痺があれば未破裂動脈瘤を疑い，早急に頭部MRI・MRA検査を行う。ホルネル症候群は内頸動脈解離の30～40％に，椎骨動脈解離の15％程度に見られる。椎骨動脈解離では延髄外側症候群が生じることがあり，運動失調や温痛覚障害が確認される。また，眼底に乳頭浮腫があり，外転神経麻痺による複視が見られる際には脳静脈血栓症による頭蓋内圧亢進の可能性がある。眼球突出は，海綿静脈洞疾患を鑑別に挙げる。下垂体卒中では動眼・滑車・外転神経麻痺に加え，視野障害も生じ得るため，視野検査を考慮する。流涙，結膜充血では三叉神経・自律神経性頭痛を，また結膜充血や視力低下が認められれば急性緑内障発作も考慮する。

2. 一次性頭痛の鑑別

患者が以前からある頭痛に不安を抱き受診した場合，まずは二次性頭痛を除外する。その上で一次性頭痛を鑑別する。片頭痛と緊張型頭痛が双璧で，有病率はそれぞれ8.4％，22.4％で，合わせて頭痛患者の半数以上を占める。国際頭痛分類(ICHD-3)に沿って片頭痛と緊張型頭痛の診断基準と，ポイントをあげる(**図1**)。

両者を鑑別するコツの一つに「入浴，運動，飲酒」で片頭痛は悪化し，緊張型頭痛では改善する。一般的に血管拡張に作用する行動では，片頭痛は増悪し，緊張型頭痛は改善する。ただし，時に片頭痛か緊張型頭痛か鑑別に迷う場合がある。その際は，患者に「頭痛ダイアリー」を記載してもらい，まず片頭痛の特徴を持つ頭痛がどの程度であるかを評価する。片頭痛では発作時，日常生活に支障をきたすことが多い。頭痛により，どのくらいの生活支障度をきたしているかで評価し，治療的アプローチを考えることが実際的である。

また女性では，片頭痛が月経周期に関係して生じることが少なくない。生理痛によるものと思い込み，片頭痛と認識していない女性は意外と多い。従って，まずは月経と頭痛の時期を確認することがポイントである。「頭痛ダイアリー」には頭痛のほかに月経の時期を記載する欄があり，1～2カ月の両者の傾向が可視化されることで，患者自身も驚くほど頭痛と月経周期の関係が明らかになることがある。ICHD-3でも，月経との関連の中で片頭痛を分類している。片頭痛の発作が月経開始2日前から3日目までにのみ生じ，そのほかの時期には頭痛発作のないものを純粋月経時片頭痛，

緊張型頭痛	片頭痛
A．頭痛は以下の特徴を少なくとも2項目を満たす	
①両側性 ②圧迫感または締め付け感（非拍動性） ③軽度～中等度 ④歩行や階段の昇降のような日常的な動作により増悪しない	①片側性 ②拍動性 ③中等度～重度 ④日常的な動作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
B．随伴症状	
以下の両方を満たす ①悪心や嘔吐はない ②光過敏や音過敏はあっても どちらか一方のみ	発作中に少なくとも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

・両者の診断基準のA，B項目は裏返しになっている。
・診断基準上の区別は可能であるが，実臨床では明確に区別することが困難な場合がある。

図1　診断基準のポイント

（文献２より引用改変）

そのほかの時期にも生じるものを月経関連片頭痛とする。大部分は月経関連片頭痛である。ちなみに月経周期が関与する片頭痛は，ほとんどが前兆のない片頭痛である。月経中の片頭痛発作は，片頭痛治療薬で効果が期待できる場合も少なくないが，時に重度で再燃しやすい特徴がある。片頭痛で頭痛の回数が多い，あるいは程度が強い場合（具体的には鎮痛薬を含む頓挫薬の使用頻度が月 10 日を超える，月に何度も寝込むなど生活の支障度が高い場合）は，専門科へのコンサルトも考慮する。

片頭痛，緊張型頭痛以外の一次性頭痛には，三叉神経・自律神経性頭痛がある。主に一側の眼窩部の極めて重度の頭痛発作で，同側の眼充血，流涙，鼻漏などの自律神経症状を伴うことが特徴である。疼痛発作の持続時間と回数により 4 つに分類されるが，群発頭痛の頻度が圧倒的に高い。患者は激しい痛みで救急外来を受診することも少なくないため，プライマリケア医による正しい診断と治療が求められる。三叉神経・自律神経性頭痛の注意点は，発作の治まった間歇期に患者が受診しても，問診だけから診断するのは困難な場合がある。まずは問診で頭痛時の自律神経症状の有無を確認すること，できれば発作時の写真や動画撮影を（本人は発作時の自撮りは困難なので家族に）依頼し，診療の際に確認することが効果的である。

Ⅲ．片頭痛の治療戦略

片頭痛と筋緊張型頭痛の双方に罹患している場合も多く，同じ患者でも個々の頭痛発作について片頭痛と筋緊張型頭痛を厳密に分類することは困難であることが少なくない。まずは，片頭痛があるかどうかを判断し，片頭痛があれば片頭痛から治療を開始してみるというスタンスが望ましい。緊張型頭痛より片頭痛の方が QOL 阻害，生活への支障が大きいので，片頭痛から対策をスタートさせる方が患者のメリットが大きい[3]。

片頭痛急性期は薬物療法が中心となる。一般的には，①アセトアミノフェン，②非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs），③トリプタン，④エルゴタミン，⑤制吐薬があり，片頭痛の重症度に応じた stratified care（層別治療）が推奨される。ガイドラインでは，軽度～中等度の頭痛にはアスピリン，ナプロキセンなどの NSAIDs を使用し，日常生活に支障を

きたすような中等度～重度の頭痛，または軽度～中等度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合には，トリプタンが推奨される。

トリプタンの服用のタイミングは，発作発症から1時間くらいまでの早期，軽症時が効果的である。前兆期や予兆期に使用しても支障はないが，無効となる可能性がある。特に重度な発作で，社会生活に多大な支障をきたしている場合や，経口薬内服が困難な際には注射薬，点鼻薬といった，効果発現の速い，非経口トリプタンを併用する。外来では「頭痛ダイアリー」を使用し，必ず使用感を確認することが重要である。トリプタンが無効，または効果不十分な場合には，①前述したタイミングが正しいかを確認する，②1日の使用上限の範囲内で高用量を検討する，③トリプタンブランドを変更する，④NSAIDs等の鎮痛薬を併用する，といった工夫が望ましい。さらに，⑤片頭痛以外の頭痛を合併していないか，二次性頭痛を生じていないか，診断の見直しを常に念頭に置く。トリプタンは主にセロトニン5-HT_{1B}受容体，5-HT_{1D}受容体の作動薬であり，血管収縮作用があるため，心筋梗塞，虚血性心疾患，脳血管障害，一過性脳虚血発作のある患者，コントロールされていない高血圧症の患者へは使用できない。2022年にわが国でも発売された，血管収縮作用を持たない選択的5-HT_{1F}受容体作動薬（Ditan系薬剤）であるラスミジタンには，これまでのトリプタンへ効果が乏しい症例や血管収縮作用のため使用できない症例への効果が期待されている。

慢性連日性頭痛の25～30％には薬物乱用頭痛（Medication-overuse headache：MOH）が併存している。単純鎮痛薬の使用頻度が月15日以上，複合鎮痛薬が月10日以上服用されている場合には，MOHも合わせて診断し，急性期治療薬の過剰使用と頭痛の進行との関係について指導することが重要である。MOHへの治療原則は，①原因薬剤の中止，②薬物中止後に起こる頭痛への対処，③予防薬投与の3つが重要である。急性期治療に処方したトリプタン製剤でもMOHは生じ得るため，「頭痛ダイアリー」を用いて患者の使用頻度を常にモニターする。

急性期治療のみでは頭痛による生活の支障が取り除けない場合に予防療法を実施する。急性期治療薬が禁忌，あるいは副作用で使用できない場合，または片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴い片頭痛など永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な頭痛の場合にも，予防療法が適応となる。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きたす頭痛が月に3回以上ある患者で，予防療法の実施について検討することが勧められている。予防薬の選択において，gold standardは存在しないため，患者の共存症や既往歴，嗜好を考慮する。片頭痛に適用があるバルプロ酸やロメリジン，プロプラノロールが選択しやすい。妊娠を希望する若年女性の場合には，妊娠中でも使用できるプロプラノロールが選択しやすい。抑うつ傾向がある例，筋緊張が強い例，筋緊張型頭痛の合併例では，アミトリプチリンが望ましい。そのほかに抗てんかん薬（トピラマート），アンジオテンシン受容体拮抗薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリル，カンデサルタン）等が選択肢となる。単剤治療で開始することを原則とし，2カ月程度使用した後に「頭痛ダイアリー」をモニターして，有効性を判定する。効果は，発作頻度または日数の50％以上の減少で判断されることが一般的である。

治療効果に関して，頭痛頻度だけでなく，患者の生活への支障度をしっかり確認することが重要である。頭痛頻度は少ないが，仕事やレジャー活動を含むライフスタイルへの支障が大きい患者は数多く存在する。ガイドラインではMIDAS（Migraine Disability Assessment）とHIT-6（Headache Impact test-6）などの，信頼性，妥当性の高い質問票が複数紹介されている。MIDASは日常生活を仕事・学校，家事，余暇の3つの領域に分類して，過去3カ月のその不能状態を点数化して合計したものを評価する。HIT-6は最近4週間の痛みの強度，日常生活への影響，社会生活への影響，頭痛による精神的負担などの質問に対して，各々5つの選択肢が設けられており，1分以内に回答が可能で簡便に使用できる。受診時に頭痛ダイアリーを確認すると共に，こうした質問

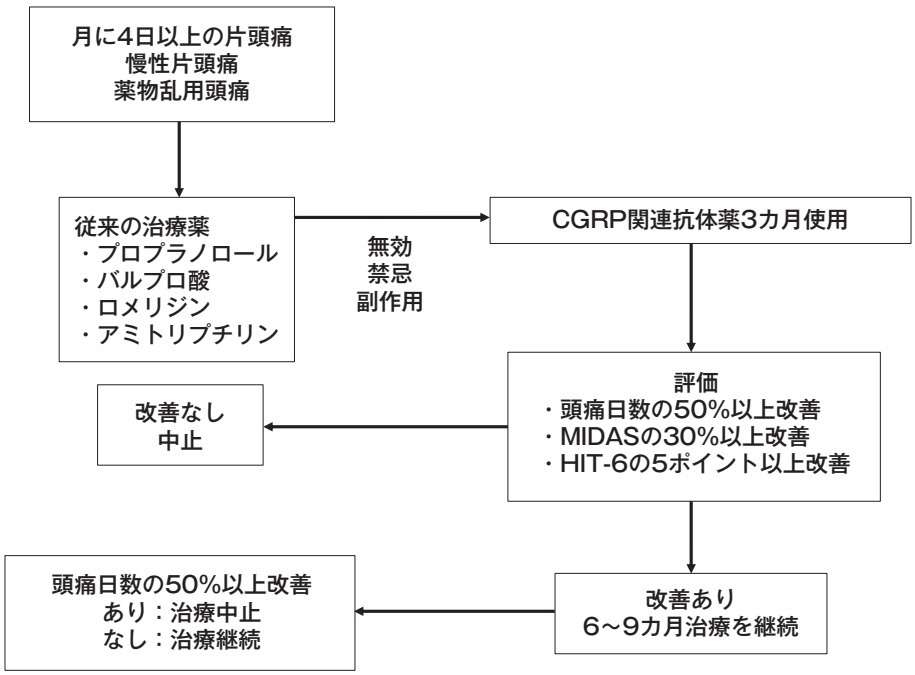

図２　CGRP 関連抗体薬を用いた，片頭痛の予防治療戦略

（文献５より引用改変）

票を有効活用し，予防薬を調整する。

Calcitonin gene-related peptide（CGRP）抗体のガルカネズマブ，フレマネズマブ，および CGRP 受容体抗体のエレヌマブは，反復性および慢性片頭痛に対する予防薬として，2021 年にわが国で承認された。安全性と有効性が複数の大規模プラセボ対照ランダム化二重盲検試験によって実証されている。既存の片頭痛予防治療薬では効果不十分，あるいは忍容性，副作用，禁忌のため継続不可な症例に適応を有する。3 剤の効果はほぼ同等と言えるが，初回本数によるコストの違い，フレマネズマブは 12 週間隔を選択できることによる間隔の違いなどがある。従来の片頭痛予防療法は効果発現に数カ月と時間を要することや，有害事象のために十分に増量できないことが多い点に比べ，本薬剤は 1 週間程度で早期に効果を認める例が多く，また比較的安全性が高く，副作用が少ない点が特徴的である。さらに MOH に対して有効であることも報告され，症例によっては，MOH の原因薬剤の中止にも寄与する可能性がある[4]。今後，予防療法の早期段階で CGRP 関連抗体薬へシフトしていく可能性がある。CGRP 関連抗体薬の使用方法に関して既報告を**図２**に示す[5]。しかしながら，CGRP 関連抗体薬の使い分けについて，その継続期間や中止時期，前兆症状への効果といった未解明な課題は多く，今後の報告が注目される。

おわりに

薬物療法を中心に述べたが，片頭痛をはじめ一次性頭痛には，様々な誘発因子，増悪因子が知られている。各々の患者の状況を見極め，関連のありそうな誘因を探り，誘因がなるべく重ならないようにする生活指導を行うことも重要である。そもそも患者が何を心配し，何を求めて来院したのかを理解する。精査希望なのか，治療希望なのかといった患者が求めているものを提供することを大切にする。戦略的かつ適切な治療選択によって，多くの患者が頭痛医療の進展の恩恵を受けることが期待できる。

利益相反

本論文に関して，筆者らが開示すべき利益相反はない。

文　献

1) 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会：頭痛の診療ガイドライン 2021. 医学書院 , 東京 . 2021.
2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会(訳)：国際頭痛分類 第 3 版 . 医学書院 , 東京 . 2018.
3) 竹島多賀夫：頭痛外来専門医が教える！頭痛の診かた . 金芳堂 , 京都 . 2017.
4) Sacco S, et al：European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain 2019；20：6.
5) Diener HC, et al：Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor：addition to the S1 guideline：Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. Neurol Res Pract 2020；2：11. eCollection 2020.