

新・頭痛診療GL、片頭痛予防にCGRP関連薬を強く推奨

8年ぶりに改訂された「頭痛の診療ガイドライン2021」

2021/11/24

安藤 亮 = 日経メディカル

第49回日本頭痛学会総会（2021年11月19～21日、開催地：静岡市）において、「頭痛診療ガイドライン2021ハイライト」と題されたセッションが開催され、このほど8年ぶりに改訂された「頭痛の診療ガイドライン2021」のポイントが紹介された。カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）をターゲットとした抗体医薬の登場で注目されていた片頭痛予防療法のパートでは、2021年に発売されたCGRP関連薬剤について、片頭痛予防薬としての使用を強く推奨している。

頭痛診療ガイドラインは、2013年に公開された「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」以来、8年ぶりに改訂され、2021年10月に「頭痛の診療ガイドライン2021」として発行された。全8章から成り、各クリニカルクエスション（CQ）に対する推奨グレード（強い推奨または弱い推奨）とエビデンスの確実性（A [高]、B [注]、C [低]）を記載している。頭痛の診断と分類は基本的に、2018年に公開された「国際頭痛分類第3版（ICHD-3）」に準拠している。

新ガイドラインは、基本的には旧ガイドラインのCQを踏襲しつつも、各章において新たなCQの追加や旧CQの統合・廃止が行われている。また、旧ガイドラインでは二次性頭痛の項目が独立していなかったが、今回の改訂で二次性頭痛についての章および21個のCQが追加された。これを踏まえて、名称が「慢性頭痛の診療ガイドライン」から「頭痛の診療ガイドライン」に変更された。

片頭痛予防療法にCGRP関連薬剤の推奨が新設

学会のセッションでは5人の演者が登壇し、片頭痛、緊張型頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛、小児頭痛、二次性頭痛の各章について、ガイドラインの主な改訂箇所を解説した。このうち、CGRP関連薬剤に関する内容など大きな変更があった片頭痛のパートについて、鳥取県済生会境港総合病院（鳥取県境港市）脳神経内科の粟木悦子氏が講演した。片頭痛の章は、（1）診断・疫学・病態・誘発因子・疾患予後、（2）急性期治療、（3）予防療法——の3つのパートで構成される。



鳥取県済生会境港総合病院の
粟木悦子氏

2021年、片頭痛の病態に関わるCGRPをターゲットとした新たな抗体医薬が相次いで発売された（関連記事：[抗体医薬登場で片頭痛は予防する時代に！](#)）。[抗CGRP抗体のガルカネズマブ（エムガルテイ）](#)および[フレマネズマブ（アジヨビ）](#)と、[抗CGRP受容体抗体のエレヌマブ（アイモビーグ）](#)だ。いずれも1カ月に1回投与の皮下注製剤で、フレマネズマブのみ3カ月に1回投与の用量もある。

これを受けて、ガイドラインの片頭痛予防療法のパートでは、「CGRP関連薬剤

(CGRP受容体拮抗薬、抗CGRP抗体、抗CGRP受容体抗体)は片頭痛の予防に有効か」というCQが新設され、これに対して「強い推奨・エビデンスの確実性A」で推奨している。栗木氏は「今回のガイドライン改訂で最も注目されるCQの一つとなった」とコメントしている。

この推奨の背景としては、反復性および慢性片頭痛に対する予防薬として、抗CGRP抗体・抗CGRP受容体抗体の安全性・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で実証され、国内でも臨床応用に至ったこと、既存の片頭痛予防治療薬で治療が奏効しない症例に対しても有効性が確認されたことを挙げている。国内未承認のCGRP受容体拮抗薬については、片頭痛急性期治療薬および予防薬としての有効性と安全性を示す大規模臨床試験のデータが存在しており、海外では臨床使用されているものの、国内ではいまだ開発段階にあるとしている。

片頭痛予防薬のラインアップは、Group 1（有効）～Group 5（無効）の5段階で分類されている。このうち最も有効とされるGroup 1に、抗CGRP抗体のガルカネズマブ、フレマネズマブ、eptinezumab（国内未承認）、抗CGRP受容体抗体のエレヌマブ、そしてCGRP受容体拮抗薬のrimegepant、atogepant（いずれも国内未承認）が追加された。これらは、抗てんかん薬のバルプロ酸、トピラマート、 β 遮断薬のプロプラノロール、チモロール、抗うつ薬のアミトリプチリン、慢性片頭痛に対するA型ボツリヌス毒素と同列の位置付けとなる。

予防療法を考慮する片頭痛日数が短縮

また、「どのような患者に予防療法が必要か」というCQに対しては、「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る」（弱い推奨・エビデンスの確実性B）と記載された。旧ガイドラインで予防療法の対象は「片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者」となっていたが、予防療法を考慮する片頭痛日数の基準が変更された。

これについて栗木氏は「比較的大きな変更点だ。3日間継続する片頭痛の場合には、1回の発作でも予防療法を検討することになる」と説明した。また、CGRP関連薬剤の最適使用推進ガイドラインにおいて、投与対象患者の要件に「投与開始前3カ月以上において、1カ月当たりの片頭痛日数が平均4日以上」との条件が挙げられていることに触れ、新ガイドラインでの予防療法の対象については「CGRP関連薬剤の最適使用推進ガイドラインに寄せる形で変更を行った」と栗木氏は付け加えた。

片頭痛予防療法のパートでは他に、ニューロモデレーションについての項目が新設された。非侵襲的迷走神経刺激（nVNS）、経皮的三叉神経刺激（eTNS）、単発経頭蓋磁気刺激（sTMS）、経皮的複合後頭神経・三叉神経刺激（e-COT-NS）、遠隔電気ニューロモデレーション（REN）、経皮的耳介迷走神経刺激など、非侵襲的ニューロモデレーションが海外で臨床応用されていることに触れ、比較的安全性が高く、片頭痛治療の重要な選択肢になり得ると記載している。現時点で、日本ではこれらのニューロモデレーションは保険適用されていないが、栗木氏は「ガイドラインに掲載されたことで、日本でも臨床応用への期待が高まるのではないか」との見解を示した。

急性期にNSAIDsよりもトリプタンを推奨

片頭痛の診断や病態などについてのパートでは、「慢性片頭痛」と「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の両診断基準を満たす患者は、両方の診断名を与えられると記載された。旧ガイドラインでは、慢性片頭痛とMOHは区別されなければならないとの位置付けだった。なお、新ガイドラインで慢性片頭痛の病態については、「月に15日以上頻度で3カ月を超えて起こり、少なくとも月に8日の頭痛は片頭痛の特徴を持つ疾患で、経過により一部の反復性頭痛から進展する」と説明されている。

片頭痛急性期治療のパートでは、急性期治療薬のラインアップ（予防薬と同様に5段階に分類）に、本邦未承認のditan系薬（5-HT_{1F}受容体作動薬）のlasmiditanと、gepant系薬（CGRP受容体拮抗薬）のubrogepantおよびrimegepantが加えられた。いずれも、トリプタンと同じGroup 1（有効）に位置付けられた。なお、lasmiditanについては、開発元の日本イーライリリーが国内で承認申請中。

また、「片頭痛の急性期治療薬として、トリプタンは非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）よりも有用か」というCQが追加され、成人の日常生活に支障を来す片頭痛発作に対しては、NSAIDsよりもトリプタンを使用することを提案している（弱い推奨・エビデンスの確実性B）。ただし、効果と副作用、患者の共存症、年齢、preference、コストなどのバランスを考慮すると付帯事項が添えられている。また、片麻痺性片頭痛、脳幹性前兆を伴う片頭痛でのトリプタンの使用は推奨していない。なお本ガイドラインの中で、このCQのみGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）システムが採用され、外部委員を交えた議論を経て推奨が決められた。

旧ガイドラインの「小児の頭痛」から名称と範囲が変更された「小児・思春期の頭痛」の章では、小児の片頭痛急性期治療薬の第一選択薬としてイブプロフェンを推奨している。アセトアミノフェンは、「イブプロフェンほどではないが有効であり、いずれも安全で経済的な薬剤である」との記載となった。また、小児の片頭痛予防療法では、非薬物療法で改善しない例に対して、アミトリプチリン、トピラマート、プロプラノロール、塩酸ロメリジンの使用を推奨している。不登校・不規則登校を伴う頭痛への対処についてのCQも追加された。