



CGRP の関与を含めた 片頭痛病態の多面性について

東京歯科大学市川総合病院神経内科

柴田 護

I. 片頭痛発生のメカニズム

片頭痛がどのようにして痛むのか、長い間議論となっていたが、三叉神経血管経路 (trigeminovascular pathway) の活性化によって痛みが発生するというのが、現在多くの研究者が同意しているメカニズムである (図 1)¹⁾。

脳そのものは痛みを感じない。頭蓋内外で痛みを生じさせる部位は、頭蓋大血管 (large cranial vessels)、近位頭蓋内血管 (proximal intracranial vessels) そして硬膜 (dura mater) である²⁾。血管の痛みを支配しているのは主として三叉神経 (trigeminal nerve) で、三叉神経血管経路は侵害受容情報を髄膜から脳を中心領域へ、続いて皮質へ伝達する経路である¹⁾。

片頭痛の頭痛発生機序は、頭蓋髄膜 (cranial meninges) を支配している侵害受容ニューロンが何らかの“刺激”を受けて、CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド, calcitonin gene-related peptide) などの、血管に作用する神経伝達物質を放出するところから始まると考えられている³⁾。この“刺激”として提唱されているものの一つが CSD (皮質拡延性抑制, cortical spreading depression) である。動物実験でその関連性を示唆する結果が多く発表されているが、ヒトで確かな証拠はまだ得られていない。CSD については本稿の後半に前兆の項で詳述する。

CGRP などの神経伝達物質が放出されると、脳の神経系が外部からの刺激に対してより敏感になり、刺激に対する反応が増強される。これを感作と呼び、末梢性感作と中枢性感作に分けられる。

末梢性感作は一次ニューロンレベルのもので、末梢三叉神経系が外部からの刺激に対して敏感になり、小さな刺激でも大きく反応するようになること、つまり反応性の亢進と閾値が低下した状態のことをいう。この最初に起こる末梢系の変化には 10 分程度かかるが、ここではズキズキする痛みや、お辞儀などで体を折り曲げたり、咳をすることによって悪化する痛みが相当する⁴⁾。

この反応閾値の低下が中枢神経まで及び、正常時には反応しないはずの微細な刺激に対しても反応し痛みとなるのが、三叉神経脊髄路レベル以上の中枢性感作である¹⁾。片頭痛発作に伴ってアロディニア (異痛症, allodynia) と呼ばれる痛みが認められることがある。これは、通常痛みとして感知されない触覚刺激などが痛みとして感知される現象のことで、「痛みでブラシや櫛が使えない」「髪の毛を結ぶのが辛い」「洗顔や髭剃りができない」などの症状を訴える。アロディニアは三叉神経領域にとどまらず頭蓋外にも認められることがあり、この場合は「手や足がピリピリする」「布団や毛布が身体に触れると不快」などの症状があり、中枢性感作の成立によって生じると考えられている⁵⁾。欧米人 (Caucasian) では、片頭痛患者の 70% 以上が皮膚アロディニアを持つと報告されているが⁶⁾、日本人ではその頻度は少ないようである。

かつて、血管が拡張することが痛みの原因であるとする説が有力であったが⁷⁾、片頭痛患者の 3T MRI/MRA による観察では、発症時に頭蓋外血管の拡張は見られなかった⁸⁾。しかし、CGRP 投与によって前兆のない片頭痛患者に片頭痛発作を誘導し同様に MRI/MRA で観察したところ、頭蓋内・外

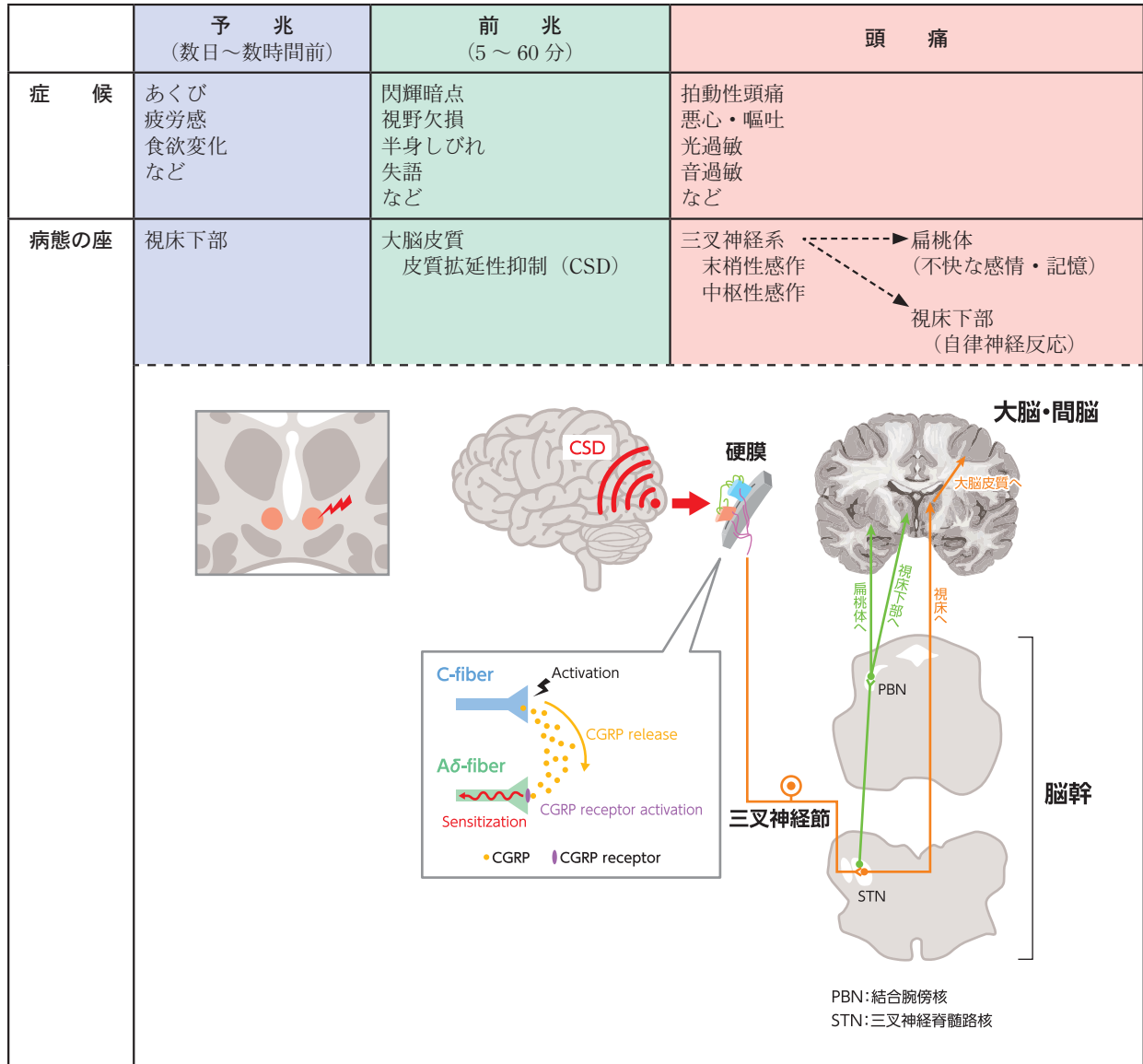


図1 頭痛発生のメカニズム

血管の拡張が観察された⁹⁾。この矛盾はまだ明解に説明できていない。健康成人に対して片頭痛誘導物質を投与した実験では、GTN（三硝酸グリセリル, glyceryl trinitrate）やCGRP投与では頭痛、血管拡張ともに見られたが、シルденаフィル投与によって引き起こされた片頭痛では血管拡張がなく¹⁰⁾、VIP（血管作動性腸管ペプチド, vasoactive intestinal polypeptide）では血管拡張はあったが片頭痛は起こさなかった¹¹⁾。このことから片頭痛と血管拡張との関係性は単純なものではないと考えられ、血管拡張が片頭痛の発症に関連してはいるものの、発症に必須なものではないことが推測される⁷⁾。片頭痛の病態では、まず血管収縮が生じ、そ

れに反応してCGRPが放出されて片頭痛発作が招来されるが、CGRPによる血管拡張作用により血管径が正常化して、見かけ上血管径に変化が見られないなどの可能性も考えられる¹²⁾。抗CGRP抗体そのものには積極的な血管の収縮作用はないが、これは通常の血管径維持にCGRPがほとんど関与していないためである¹³⁾。

II. 予兆・前兆とは何か？

1. 予兆 (premonitory symptom, prodrome)

前兆（後述）や片頭痛発作の数時間から数日前に、疲労や気分の変化、特定の食べ物を切望する（食欲亢進）、あくび、筋肉痛、光過敏などを患者が

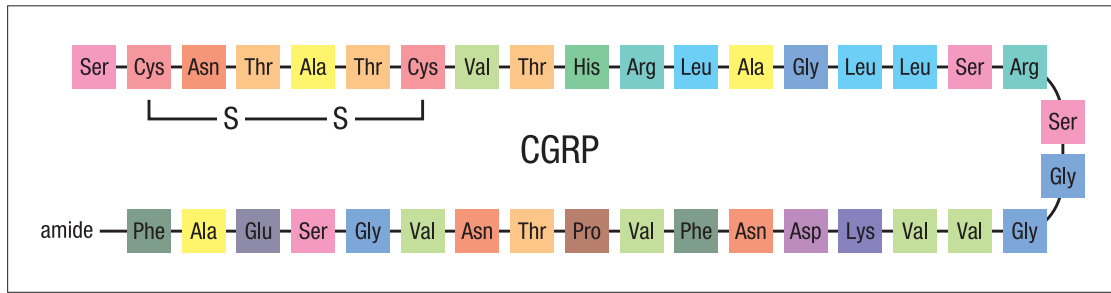


図2 CGRPの一次構造

自覚する場合があります、これを予兆もしくは前駆症状 (premonitory symptom) と呼ぶ¹⁴⁾¹⁵⁾。最近のいくつかの研究によって、視床下部の活性化が予兆と関連していることが示唆されている。最新のMRIを用いて7人の患者を30日以上追跡した研究では、視床下部の活性化は頭痛発症の48時間以内に起こることが明らかになった¹⁶⁾。

2. 前兆 (aura)

Launerらの1999年の研究では、時々でも前兆を経験した片頭痛患者は全体の31%であったが、この他に頭痛を伴わない視覚症状のみを持つ患者も5%存在した¹⁷⁾。一方Streelらが2015年に実施した調査の結果では、1年間に41%の片頭痛患者が前兆のような視覚症状を報告した¹⁸⁾。前兆に焦点を当てたメタアナリシス研究や、観察研究、post hoc解析なども行われているが、これまでのところ前兆のある片頭痛に選択的に効果のある治療や予防法の報告はなく¹⁹⁾、治療や予防介入に関わる臨床試験のほとんどは、前兆のある片頭痛とないものとを区別していない。しかし、前兆のある片頭痛の方が白質病変のリスクが高かったとする報告があり、長期に罹患した場合のリスクに注意が必要である²⁰⁾。

前兆の存在は古くから認められており、関連する論文も多い。Lashleyは自身の前兆の閃輝暗点の形、移動、持続時間を詳細に記述して、3 mm/minの速度で広がっていくことを示し、その後Leaóが皮質拡延性抑制 (CSD) を発見した (1944)²¹⁾。CSDと閃輝暗点の関連性について初めて指摘したのはMilnerだが²²⁾、後の研究によりCSD伝播の速度が確かに閃輝暗点と一致することが確認された²¹⁾。そのほかこれまでに前兆について明らかになっている主な事実としては、(1)大脳皮質の特に興奮しやすい神経が分極・脱分極を繰り返すことによって細胞外 K^+ が蓄積すること、(2)細胞外 K^+ 濃

度の上昇によって、30～50秒間の神経脱分極が起こり、そこからCSDが始まること²³⁾、などが挙げられる。

CSDとは、電気生理学的に観察されるニューロンとグリアの脱分極とそれに続く活動低下が脳内を同心円状に広がる現象で、約3 mm/minの速度で進行することが分かっているが、CSD伝播のメカニズムと片頭痛との関連性はまだ完全には分かっていない¹⁾。なお、脱分極が伝播していく現象をcortical spreading depolarizationと呼び、電気的活動が抑制されている状態が拡延することを示すcortical spreading depressionと区別することもある。脱分極の程度には閾値があり、それを超えるか超えないかで、前兆のあるなしが変わる可能性、あるいは電気信号が伝わる場所によって異なる可能性が考えられるが、これを証明するのは今のところ難しい。CSDは頭皮に達するまでに減衰するため、脳波で捉えることはできず、fMRIではタイミングよく前兆を捉えることが難しいため、片頭痛患者のCSDを簡便に測る方法はないのが現状である。

また、CSDと片頭痛の痛み、ないしは前兆のない片頭痛との関連性もまだ明らかでない²⁴⁾。前兆が陰性症状の暗点なのか陽性症状の閃光なのか、BOLD (blood oxygenation level-dependent) 信号変化のパターンによって決まるのでは、と提唱した論文があるが、研究対象とした患者が5人と少なく²⁵⁾、今後さらに研究が必要である。

III. CGRPの発見と片頭痛との関連

CGRPは末梢感覚神経と、CNS (中枢神経系, central nervous system) 全体に分布する様々な部位で産生される神経ペプチドである³⁾。その発見は1982年に米国のグループによって発表され、重要な3報の論文で片頭痛との関連を示す基本的な解析

表1 CGRP 関連抗体薬の主な臨床試験結果のまとめ(文献³⁷⁾を一部改編し, 最新情報を追加した。)

Monoclonal antibody	Target	Phase	Dosing	Inclusion criteria	Outcomes	Ref.	Adverse events
Eptinezumab (ALD403) Humanized IgG1	α -, β - CGRP ligand	Phase II	Once IV: 1000 mg	EM: 5-14 MMDs	MMDs: 1000 mg (-5.6), placebo (-4.6)	61	URI, sinusitis, nasopharyngitis, UTI,
		Phase II b	Once IV: 10, 30, 100, 300 mg	CM: 15-28 MMDs	MMDs 75% responder rate: 300 mg (33%), 100 mg (31%), placebo (21%)	62	fatigue, back pain, arthralgia, nausea, dizziness.
		Phase III (PROMISE 1)	Once IV: 30, 100, 300 mg	EM	MMDs: 30 mg (-4.0), 100 mg (-3.9), 300 mg (-4.3), placebo (-3.2)	63	TEAE: 58.4% (30 mg), 63.2% (100 mg), 57.6% (300 mg), and 59.5% (placebo), upper respiratory tract infection, fatigue (>2%).
		Phase III (PROMISE 2)	Once IV: 100, 300 mg	CM	MMDs: 100 mg (-7.7), 300 mg (-8.2), placebo (-3.2)	64	TEAE: 43.5% (100 mg), 52.0% (300 mg), and 46.7% (placebo), Nasopharyngitis (>2%).
Fremanezumab (TEV48125) Humanized IgG2	α -, β - CGRP ligand	Phase II	Monthly SC: 225 mg \times 3, 675 mg \times 3	EM: 8-14 MMDs	MMDs: 225 mg (-6.3), 675 mg (-6.1), placebo (-3.5)	65	Injection site reaction, nausea, sinusitis, dizziness, URI.
		Phase II	Monthly SC: 675 mg then 225 mg \times 2, or 900 mg \times 3	CM: 15+ MMDs	Headache hours: 675/225 mg (-59.8), 900 mg (-67.5), placebo (-37.1)	66	
		Phase III (HALO)	Monthly SC: 225 mg \times 3	EM: 6-14 MMDs	MMDs: monthly (-3.7), quarterly (-3.4), placebo (-2.2)	67	AE: 66% (quarterly), 66% (monthly), and 58% (placebo).
			Quarterly SC: 675 mg \times 1				
		Phase III (HALO)	Monthly SC: 225 mg \times 3	CM: 15-28 MMDs	MMDs: monthly (-4.6), quarterly (-4.3), placebo (-2.5)	68	AE: 70% (quarterly), 71% (monthly), and 63% (placebo).
Quarterly SC: 675 mg \times 1							
Phase III b (FOCUS), patients with migraine who had previously not responded to two to four classes of migraine preventive medications	Monthly SC: 225 mg \times 3	EM or CM: 12 MMDs	MMDs: monthly (-4.1), quarterly (-3.7)	35	AE: 55% (quarterly), 45% (monthly), and 48% (placebo).		
	Quarterly SC: 675 mg \times 1						

CGRP calcitonin gene-related peptide, CM chronic migraine, EM episodic migraine, IV intravenous, MMD monthly migraine days

結果が報告された。初報では発見と, 遺伝子同定, アミノ酸一次構造²⁶⁾, 2報目では組織での分布を抗体染色で調べ, 三叉神経節ニューロン, 三叉神経終末に局在していることが示された²⁷⁾(図2)。3報目では, 三叉神経培養細胞から, 高濃度 K⁺で放出されることが報告された²⁸⁾。

その後 CGRP と片頭痛との関連を示す様々な研究結果が発表された。例えば, 片頭痛発症や²⁹⁾ CM (慢性片頭痛, chronic migraine) 間欠期で血中 CGRP レベルの上昇が認められたこと³⁰⁾, CGRP を片頭痛患者に投与すると, 遅発性に片頭痛様の発作を起こしたこと³¹⁾³²⁾ などである。CGRP によって遅発性に

頭痛発作が誘発されるのは, 単純な血管拡張作用によるものではなく, 感作誘導などの成立に時間のかかるプロセスが関与していることを示唆している。

IV. CGRP 関連抗体薬

CGRP をターゲットとした治療薬の臨床試験はいずれも良好な結果を示しているが, なかでも CGRP もしくはその受容体に対する抗体薬は片頭痛発症予防薬として EM (反復性片頭痛, episodic migraine), CM のいずれの患者に対しても著明な有効性を示し, 忍容性も高い。また, 薬剤の使用過多による頭痛 (MOH) 合併の CM 症例にも有効性が確認され

表1 CGRP 関連抗体薬の主な臨床試験結果のまとめ (つづき) (文献³⁷⁾を一部改編し, 最新情報を追加した。

Monoclonal antibody	Target	Phase	Dosing	Inclusion criteria	Outcomes	Ref.	Adverse events
Galcanezumab (LY2951742) Humanized IgG4	α -, β - CGRP ligand	Phase II	Every 2 weeks SC: 150 mg \times 6	EM: 4-14 MMDs	MMDs: 150 mg (-4.2), placebo (-3.0)	69	Injection site reaction, URI, abdominal pain.
		Phase III (EVOLVE-1)	Monthly SC: 240 mg then 120 mg or 240 mg \times 5	EM: 4-14 MMDs	MMDs: 120 mg (-4.7), 240 mg (-4.6), placebo (-2.8)	70	AE: 66% (120 mg), 68% (240 mg), and 60% (placebo).
		Phase III (EVOLVE-2)	Monthly SC: 240 mg then 120 mg or 240 mg \times 5	EM: 4-14 MMDs	MMDs: 120 mg (-4.3), 240 mg (-4.2), placebo (-2.3)	71	Common AEs: Injection site pain, at similar rates in all treatment groups.
		Phase III (REGAIN)	Monthly SC: 240 mg then 120 mg or 240 mg \times 2	CM: 15+ MMDs	MMDs: 120 mg (-4.8), 240 mg (-4.6), placebo (-2.7)	72	Higher in 240 mg: injection-site pruritus and sinusitis.
		Phase III, Long term, Open label	Monthly SC: 240 mg then 120 mg or 240 mg \times 2	EM or CM: Safety at 12 months		73	TEAEs with a frequency \geq 10% of patients in either dose group were injection site pain, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, injection site reaction, back pain, and sinusitis.
Erenumab (AMG334) Fully human IgG2	CGRP receptor	Phase II	Monthly SC: 7, 21 mg, 70 mg \times 3	EM: 4-14 MMDs	MMDs: 70 mg (-3.4), placebo (-2.3). 7 and 21 mg not significant	61	Common AEs: nasopharyngitis, fatigue, and headache.
		Phase II	Monthly SC: 70 mg, 140 mg \times 3	CM: 15+ MMDs	MMDs: 70 mg (-6.6) and 140 mg (-6.6), placebo (-4.2)	62	Common AEs: injection-site pain, upper respiratory tract infection, and nausea.
		Phase III (ARISE)	Monthly SC: 70 mg \times 3	EM: 4-14 MMDs	MMDs: 70 mg (-2.9), placebo (-1.8). > 50% MMD reduction: 70 mg (40%), placebo (30%)	74	Most common AEs were upper respiratory tract infection, injection site pain, and nasopharyngitis.
		Phase III (STRIVE)	Monthly SC: 70 mg, 140 mg \times 3	EM: 4-14 MMDs	MMDs: 70 mg (-3.2), 140 mg (-3.7), placebo (-1.8)	75	The rates of adverse events were similar between erenumab and placebo.
		Phase IIIb (LIBERTY), in patients with episodic migraine in whom previous treatment with two-to-four migraine preventives had been unsuccessful.	Monthly SC: 140 mg \times 3	EM: 4-14 MMDs	MMDs with 50% or greater reduction from baseline: 30% erenumab, 14% placebo	34	The tolerability and safety profiles of erenumab and placebo were similar. Most common AE was injection site pain.

CGRP calcitonin gene-related peptide, CM chronic migraine, EM episodic migraine, IV intravenous, MMD monthly migraine days

ている³³⁾。現在, 国内もしくは海外で臨床試験が進められている CGRP 関連抗体薬は以下のものであり, 既に海外で承認され予防薬として使われている。

Erenumab (AMG334, CGRP 受容体に対する抗体, 皮下注), Fremanezumab (TEV48125, CGRP に対する抗体, 皮下注), Galcanezumab (LY2951742, CGRP に対する抗体, 皮下注), Eptinezumab (ALD403, CGRP に対する抗体, 静注)。

現在までに終了した主な臨床試験結果の概要を表1にまとめた。特に注目すべきは Erenumab で行われた LIBERTY 試験³⁴⁾と Fremanezumab による FOCUS 試験³⁵⁾である。これらはいずれも過去に2~4種類の予防薬で効果がなかった患者のみを対象として行われた Phase IIIb 試験でいずれもプラセボと比較して有効性が確認されたが, 特に FOCUS 試験では Fremanezumab の毎月の投与で月平均片頭痛

痛日数 (monthly average migraine days, MMD) が4日減少した。これは、この CGRP 関連抗体薬がこれまでの予防薬とは全く異なる効果を発揮することを示した結果であるといえる³⁵⁾³⁶⁾。CGRP 関連抗体薬は、承認後には既存の予防薬が無効な症例に使用される可能性が高い。FOCUS 試験, LIBERTY 試験の結果は、そのような症例においても CGRP 関連抗体薬の薬効が期待できることを示している (表1)。

V. 炎症と代謝

1. 炎症

数多くの動物実験が行われているが、臨床試験では片頭痛発作に炎症が関与していることを裏付ける結果はまだ得られていない。しかし、CGRP などの神経伝達物質によって、侵害受容線維である C 線維と A δ 線維や、サテライトグリア細胞が連続的に刺激され、炎症性サイトカインが関与して三叉神経系の感作が起こり、ひいては CM につながる³⁸⁾、という考え方は今のところ説得力のある説の一つである。また、硬膜には肥満細胞が多く分布しており、炎症性物質を顆粒内に有するだけでなく、三叉神経に近接して存在することから片頭痛発作に重要な働きをしている可能性もある³⁹⁾。さらに、CSD によって硬膜のマクロファージの活性化が起こることも報告されている⁴⁰⁾。

2. 代謝

1982年に Amery が仮説を提唱⁴¹⁾して以降、片頭痛の少なくとも一部はミトコンドリア機能不全によるエネルギー不足が関わっていることが分かってきた⁴²⁾⁴³⁾。ミトコンドリア脳筋症の MELAS で、片頭痛発作が認められることはよく知られている⁴⁴⁾。

MRI や PET を使った研究によって、前兆のある片頭痛患者では乳酸レベルが上昇していること、また、前兆のない片頭痛患者では脳内 ATP 量が低下、グルコース取り込み領域が健常人の脳よりも広いといった現象が観察されている。こういった細胞内の代謝に関与するタンパク質をコードしている遺伝子の多くがミトコンドリア由来であり、ミトコンドリアコーディング遺伝子 mtDNA の異常と片頭痛との関連を探る研究が進んでいる⁴³⁾。

VI. CM に至るメカニズム

慢性片頭痛 (CM) とは、反復性の片頭痛発作で

あったものが、その発作頻度が増えるとともに頭痛の性質が変化した病態をいう。年間 EM のおよそ3%が CM に移行する⁴⁵⁾⁴⁶⁾といわれているが、中には EM と CM との間の移行を繰り返す患者も存在し、CM の診断には注意が必要である⁴⁷⁾。

EM から CM に至るメカニズムは完全には分かっていないが、リスクファクターとしては、先天的要因 (家族歴, 出生前曝露), 頭痛の病状 (頭痛日数), 共存疾患 (いびきと睡眠時無呼吸, 精神疾患やストレス, 顎関節症), 外的因子 (過剰な鎮痛薬, カフェイン摂取, 頭部外傷) が挙げられている⁴⁸⁾。Bigal と Lipton らはその総説で、侵害受容の閾値が下がることや、痛みの経路が変化すること、中枢神経が刺激に対して敏感になることが CM への進行と一致すると述べている⁴⁹⁾。これらは、中枢神経性感作の成立と深く関わっていると推察されるが、実際に中枢性感作を反映する皮膚アロディニアが CM で高頻度に見られ、これが頭痛頻度の増加や慢性化の予測因子になり得ることが報告されている⁴⁸⁾⁵⁰⁾。CM と中枢神経性感作との強い関連性から、CM では末梢神経性感作をバイパスして中枢神経性感作が起きているのではとの推測もあるが、まだ証明されていない。

CM と EM との違いを示すマーカーが重要であるが、その一つとして期待されているのが、刺激に対する慣れ (habituation) である。Habituation とは、繰り返される刺激に対するレスポンスが減少することを指し、誘発電位の振幅減少としてとらえることができる。EM では最初の刺激に対するレスポンスが低く、反復刺激に対するレスポンスが見られるが、CM になると最初のレスポンスが高くなり、反復刺激に対するレスポンスが低下していく、つまり habituation が見られるようになる。^{51)~53)}

このほか、小型~中型侵害受容ニューロンで CGRP と共発現している transient receptor potential (TRP) channels の活性化が、三叉神経系の興奮と CGRP の放出、そして痛みを促進しているとの説がある^{54)~56)}。TRP channels は Ca²⁺レベルに対応して様々な生理的プロセスに関与する膜タンパク質であるが⁵⁷⁾、なかでも TRPA1 や TRPV1 と片頭痛との関連性が注目され、数多くの動物実験が行われている。今のところ、TRP がヒトの片頭痛にどのような役割を担っているか確定的な結果は出

ていないが、外科的に切除した頭皮血管の免疫染色的定量解析から、CMの患者ではTRPV1の発現が多いことなどが示されている⁵⁸⁾。また、前述のように片頭痛病態におけるミトコンドリア機能異常の役割が注目されているが、TRPV1の異常活性化はミトコンドリアの障害を介して、侵害受容ニューロンの機能障害を引き起こすことが報告されている⁵⁹⁾。しかし、TRPV1によるミトコンドリア障害に対して、細胞はミトファジー (mitophagy) とミトコンドリア新生を起動することでレジリエンスを示すことを筆者らは最近明らかにした⁶⁰⁾。

ま と め

片頭痛の痛みのメカニズムと病態の理解はかなり進んできたが、CSDや前兆についてはその実験系が限られていることから、まだ明らかになっていない部分が残されている。また、CMに至るメカニズムについても多くのことが分かってきてはいるものの、さらなる研究が必要である。そのような現状ではあるが、CGRPをターゲットとした抗薬が片頭痛の予防に効果的であることが明らかとなってきた。日本においても臨床研究が進み、情報が蓄積されてくることにより、日本人に最適な予防・治療法が見えてくると期待される。

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) Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache* 2018; **58 Suppl 1**: 4-16.
- 2) Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; **346**: 257-70.
- 3) Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; **14**: 338-50.
- 4) Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015; **35**: 6619-29.
- 5) 柴田 護, 鈴木則宏. 片頭痛と群発頭痛の発症機序. *治療* 2011 ; **93** : 1524-9.
- 6) Bigal ME, Ashina S, Burstein R et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008; **70**: 1525-33.
- 7) Ashina M, Hansen JM, á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine — short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**: 713-24.
- 8) Amin FM, Asghar MS, Hougaard A et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 454-61.
- 9) Asghar MS, Hansen AE, Amin FM et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011; **69**: 635-45.
- 10) Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; **126**: 241-7.
- 11) Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008; **28**: 226-36.
- 12) Charles A. Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 419-20.
- 13) Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet* 2019; **394**: 1765-74.
- 14) Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992; **339**: 1202-7.
- 15) Karsan N, Goadsby PJ. Biological insights from the premonitory symptoms of migraine. *Nat Rev Neurol* 2018; **14**: 699-710.
- 16) Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine. *Ann Neurol* 2020; **87**: 646-51.
- 17) Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; **53**: 537-42.
- 18) Streel S, Donneau AF, Hoge A, Albert A, Schoenen J, Guillaume M. One-year prevalence of migraine using a validated extended French version of the ID Migraine: A Belgian population-based study. *Rev Neurol (Paris)* 2015; **171**: 707-14.
- 19) Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *J Headache Pain* 2019; **20**: 96.
- 20) Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; **291**: 427-34.
- 21) 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.

- 22) Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; **10**: 705.
- 23) Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CLH. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2006; **81**: 457-81.
- 24) Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache* 2017; **57**: 109-25.
- 25) Arngrim N, Hougaard A, Ahmadi K et al. Heterogenous migraine aura symptoms correlate with visual cortex functional magnetic resonance imaging responses. *Ann Neurol* 2017; **82**: 925-39.
- 26) Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982; **298**: 240-4.
- 27) 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.
- 28) Mason RT, Peterfreund RA, Sawchenko PE, Corrigan AZ, Rivier JE, Vale WW. Release of the predicted calcitonin gene-related peptide from cultured rat trigeminal ganglion cells. *Nature* 1984; **308**: 653-5.
- 29) Gallai V, Sarchielli P, Floridi A et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995; **15**: 384-90.
- 30) Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; **81**: 1191-6.
- 31) Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain* 2008; **9**: 151-7.
- 32) 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.
- 33) Tepper SJ, Diener HC, Ashina M et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019; **92**: e2309-20.
- 34) Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; **392**: 2280-7.
- 35) 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.
- 36) de Vries T, MaassenVanDenBrink A. CGRP-targeted antibodies in difficult-to-treat migraine. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 688-9.
- 37) Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs* 2017; **31**: 487-501.
- 38) Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 483-90.
- 39) Levy D, Burstein R, Strassman AM. Mast cell involvement in the pathophysiology of migraine headache: A hypothesis. *Headache* 2006; **46 Suppl 1**: S13-8.
- 40) Schain AJ, Melo-Carrillo A, Borsook D, Grutzendler J, Strassman AM, Burstein R. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2018; **83**: 508-21.
- 41) Amery WK. Brain hypoxia: the turning-point in the genesis of the migraine attack? *Cephalalgia* 1982; **2**: 83-109.
- 42) Cevoli S, Favoni V, Cortelli P. Energy Metabolism Impairment in Migraine. *Curr Med Chem* 2019; **26**: 6253-60.
- 43) Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine — from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 627-43.
- 44) Vollono C, Primiano G, Della Marca G, Losurdo A, Servidei S. Migraine in mitochondrial disorders: Prevalence and characteristics. *Cephalalgia* 2018; **38**: 1093-106.
- 45) Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; **48**: 1157-68.
- 46) Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; **106**: 81-9.
- 47) Serrano D, Lipton RB, Scher AI et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain* 2017; **18**: 101.
- 48) 柴田 護. 片頭痛の慢性化: 慢性連日性頭痛と慢性片頭痛. *ペインクリニック* 2015; **36**: S203-11.

- 49) Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache* 2008; **48**: 7-15.
- 50) Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WP et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain* 2013; **136**: 3489-96.
- 51) de Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol* 2014; **10**: 144-55.
- 52) Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 2013; **14**: 65.
- 53) Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2009; **92**: 249-59.
- 54) Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, Rossi E, Lupi C, Geppetti P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. *J Headache Pain* 2013; **14**: 71.
- 55) Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *Br J Pharmacol* 2014; **171**: 2552-67.
- 56) Shibata M, Tang C. Implications of Transient Receptor Potential Cation Channels in Migraine Pathophysiology. *Neurosci Bull* 2020. doi: 10.1007/s12264-020-00569-5.
- 57) Benemei S, Dussor G. TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019; **12**: 54.
- 58) Del Fiacco M, Quartu M, Boi M et al. TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 393-7.
- 59) Szoke E, Czéh G, Szolcsányi J, Seress L. Neonatal anandamide treatment results in prolonged mitochondrial damage in the vanilloid receptor type 1-immunoreactive B-type neurons of the rat trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2002; **115**: 805-14.
- 60) Shibata M, Kayama Y, Takizawa T et al. Resilience to capsaicin-induced mitochondrial damage in trigeminal ganglion neurons. *Mol Pain* 2020; **16**: 1-15.
- 61) Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 382-90.
- 62) Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 425-34.
- 63) Ashina M, Saper J, Cady R et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; **40**: 241-54.
- 64) Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; **94**: e1365-77.
- 65) Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 1081-90.
- 66) Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 1091-100.
- 67) Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **319**: 1999-2008.
- 68) Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2113-22.
- 69) Oakes TMM, Skljarevski V, Zhang Q et al. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. *Cephalalgia* 2018; **38**: 1015-25.
- 70) Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018; **75**: 1080-8.
- 71) Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; **38**: 1442-54.
- 72) Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; **91**: e2211-21.
- 73) Camporeale A, Kudrow D, Sides R et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018; **18**: 188.
- 74) Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; **38**: 1026-37.
- 75) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2123-32.