

Yiangou A, et al. Calcitonin gene-related peptide induces headache attacks in people with idiopathic intracranial hypertension. *Brain*. 2026 Apr 16;awag126. doi: 10.1093/brain/awag126.

**【背景・目的】** 特発性頭蓋内圧亢進 (idiopathic intracranial hypertension: IIH) ではトルコ鞍空洞症候群、うっ血乳頭、横静脈洞狭窄などが認められ、しばしば片頭痛様の頭痛を来す。しかし、IIH による頭痛の発生における CGRP の役割は不明である。片頭痛患者では CGRP 静注によって遅発的に片頭痛発作が誘発されることが知られている。本研究では、IIH 患者に CGRP を投与して、頭痛発作が誘発されるかを検討した。

**【方法・結果】** イギリスの単施設研究であり、155 名の IIH 患者がスクリーニング対象になり、最終的に 20 名がランダム化された。これらの患者では、問診によって片頭痛の既往歴がないことを確認した。試験デザインとしては、CGRP (1.5 mg/分) およびプラセボ (生理食塩水) を 1 週間以上の間隔を空けて 1 回ずつランダムに投与する二重盲検クロスオーバー試験方式を採用した。最終的に 1 回目 CGRP → 2 回目プラセボを 8 名、1 回目プラセボ → 2 回目 CGRP を 9 名がそれぞれ投与された。解析対象になった 19 名の平均年齢は 26.7 歳 (SD: 6.4) であった。CGRP 投与では投与直後に非特異的な頭痛が生じ、さらに投与後 12 時間までに 12 名 (71%) で片頭痛様の典型的な IIH による頭痛発作が観察された (ほとんどの場合は両側性) のに対して、プラセボ投与では遅発性の片頭痛様発作の誘発は 3 名 (18%) のみであった (リスク差: 53% [95% CI: 26–79%;  $p = 0.004$ ])。また、今回の対象者ではうっ血乳頭を認めない患者が 8 名いたが、そのような患者での片頭痛様発作誘発率 75% に対して、うっ血乳頭を認めた患者での誘発率は 67% であった。頭痛強度の AUC は CGRP 投与後がプラセボ投与後に比較して有意に高かった (1800 vs. 400,  $p = 0.016$ )。頭痛ピーク時の NRS 中間値は、CGRP 投与後 6.5 に対してプラセボ投与後 3 であり、前者で有意に高値であった ( $p = 0.020$ )。頭痛開始時間の中間値は、CGRP 投与後 90 分であった。また、13 名の患者では遠隔装置を用いて頭蓋内圧 (ICP) 測定が行われたが、CGRP 投与後とプラセボ投与後で明らかな ICP 値の差はなかった。しかし、ICP 脈圧は CGRP 投与後 90 分間において前値に比較して有意な増加を示した ( $p = 0.005$ )。一方、CGRP 投与後の約 1 時間において心拍数、NIRS で測定した前頭皮質酸素化指数、酸素化ヘモグロビンは有意に上昇し、平均血圧と経頭蓋 Doppler 血流計で計測した中大脳動脈血流速度は有意に低下した。

**【結論・コメント】** 本研究は、IIH で CGRP が即時的な頭痛だけでなく遅発性片頭痛様発作を誘発することを初めて示した。IIH では ICP が頭痛発生に重要な役割を果たしていると考えられているが、本研究の重要な所見の 1 つは、ICP の絶対値よりも ICP 脈圧増大が IIH による頭痛発生に関与している可能性を示した点である。うっ血乳頭を認めなかった患者で頭痛発生率がやや高めであったことも ICP の絶対値が頭痛発生に重要な因子でないことを示唆している。ICP 脈圧による頭痛発生のメカニズムには、Piezo などの脈圧変化による刺激に反応して疼痛発生を引き起こす受容体に関与している可能性がある。もう 1 つの重要な所見は、CGRP が IIH 患者で遅発性に片頭痛様発作を誘導した点である。本研究のみから IIH による頭痛発生に CGRP が関与していると断言することはできないが、今後の研究によって、片頭痛と同様に CGRP による硬膜三叉神経血管系の感作が IIH による頭痛発生に重要な役割を果たすことが明らかになれば、CGRP 関連薬剤が治療薬として使用されることになるかもしれない。