

Ashina S, et al. Pre-treatment non-ictal cephalic allodynia identifies responders to prophylactic treatment of chronic and episodic migraine patients with galcanezumab: A prospective quantitative sensory testing study (NCT04271202). *Cephalalgia*. 2023 Mar;43(3):3331024221147881. doi: 10.1177/03331024221147881.

【背景・目的】アロディニア (allodynia)とは、通常は侵害性を有さない刺激が痛みを感じられる現象であり、感作が生じていることを示す臨床的証拠と考えられている。片頭痛発作中のトリプタンの有効性はアロディニアが生じていないタイミングで使用した方が高いことが示されている。一部の片頭痛患者では、アロディニアが発作間欠期にも存在することが報告されている。アロディニアの検出法は質問票を用いる方法に加えて、定量的感覚検査 (quantitative sensory testing: QST)で疼痛閾値を測定する方法がある。本研究では、非発作期 (non-ictal phase)の片頭痛患者に QST を施行し、アロディニアの有無と抗 CGRP 抗体ガルカネズマブの片頭痛予防効果との相関性が検討されている。

【方法・結果】ボストンの Beth Israel Deaconess Medical Center の頭痛専門外来で施行された臨床研究で、ICHD-3 の診断基準を満たした片頭痛患者を対象とした。片頭痛日数は 8 日/月以上で慢性片頭痛患者も含まれた。片頭痛発生は E-diary で記録された。当初 64 名がリクルートされたが、最終的に 43 名が解析対象となった。アロディニアの評価は、ガルカネズマブ投与前に施行され、熱刺激、冷刺激、von Frey hair (VFH)を用いた機械的刺激の 3 種類に対する刺激に関して調べられた。温度刺激は Q-Sense 2016 というサーモドを用いて与えられた。本研究では、32~40℃で痛みを感じた場合は熱刺激に、32~20℃で痛みを感じた場合は冷刺激に、60 g 未満の VFH 刺激で痛みを感じた場合にそれぞれアロディニアありと判断した。頭部アロディニア (cephalic allodynia)は頭痛が主に起こる側の眼窩周囲で、非頭部アロディニア (non-cephalic allodynia)は母指球で測定した。非発作期は、疼痛がない時期が QST 施行前後 12 時間以上続いていることで定義した。ガルカネズマブ投与によって片頭痛日数がベースラインの 50%を超える低下を示した患者をレスポンドと定義した。非発作期の頭部アロディニアは、24 名のガルカネズマブのレスポンドの 21%に認められたが、19 名の非レスポンドでは 85%に認められ、その頻度差は統計学的に有意であった ($P < 0.0001$)。これらのデータに基づくと、ガルカネズマブ反応性の陽性的中率 83%、陰性的中率 90%であった。また、レスポンドには、熱刺激に対するアロディニアは 17%に、冷刺激に対するアロディニアは 8.4%に、機械的刺激に対するアロディニアは 12.5%にそれぞれ認められた。非レスポンドでは、熱刺激に対するアロディニアは 37%、冷刺激に対するアロディニアは 68%、機械的刺激に対するアロディニアは 53%に認められた。冷刺激と機械的刺激に対するアロディニアの頻度については、レスポンドと非レスポンドとの間に有意差が検出された。また、レスポンドの熱疼痛閾値の中央値は 45.3℃、冷疼痛刺激閾値の中央値 16.0℃、機械的刺激疼痛閾値の中間値 100 g であった。一方、非レスポンドでは、熱疼痛閾値の中央値は 42.0℃、冷疼痛刺激閾値の中央値 20.5℃、機械的刺激疼痛閾値の中間値 26 g であり、いずれの閾値に関してもレスポンドと非レスポンドの間に有意差が認められた。なお、反復性片頭痛と慢性片頭痛の間ではアロディニア発生頻度に差はなかった。非頭部アロディニアの有無については、レスポンドと非レスポンド間で有意差が認められたが、頭部アロディニアに比較するとその程度は小さく ($P = 0.03$)、熱刺激、冷刺激、機械的刺激を個別に検討すると、いずれに関しても有意差は検出されなかった。

【結論・コメント】非発作期の頭部アロディニアの有無は、ガルカネズマブの有効性の予測に有用な指標である可能性が示された。なお、アロディニアの程度に片頭痛日数の影響がなかったことから、非発作期のアロディニア発生には遺伝学的な素因などが関与していることが推測された。