

## 2. 急性期治療

### CQ II-2-1

# 片頭痛の急性期治療には、 どのような方法があり、どのように使用するか

#### 推奨

片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心である。治療薬として①アセトアミノフェン、②非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、③エルゴタミン、④トリプタン、⑤制吐薬があり、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨される。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を使用する。次に中等度～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。また薬剤使用方法(タイミング、使用量、使用頻度)、妊娠中や授乳中の薬剤の対応、急性期発作中の患者指導と注意点についての説明が必要である。

グレードA

#### 背景・目的

急性期の治療に求められることは、片頭痛発作を確実に速やかに消失させ、患者の機能を回復させることである。理想的な治療は、①痛みと随伴症状を迅速に消失、②効果が一定している、③再発がない、④薬剤の追加使用が不要、⑤副作用がない、⑥患者自身で使用可能である、⑦経済的である。このような条件を満たす急性期治療について、文献的な検討を行う。

#### 解説・エビデンス

片頭痛急性期治療薬には、一般的に①アセトアミノフェン、②非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、③エルゴタミン、④トリプタン、⑤制吐薬がある。片頭痛発作重積や治療抵抗性片頭痛発作などの重症片頭痛に対しては⑥鎮静麻酔薬、⑦副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン)などが使用されている(表1, 2)<sup>1-9)</sup>。これらの薬剤をどのように選択し、使い分けるかについて“step-care”と“stratified-care”という考え方がある。“step-care”は最初は安全性が高く安価な薬剤を投与し、治療の効果がみられなかった場合にトリプタンなどのより高価な特異的治療を選択する方法である。一方“stratified-care”は片頭痛による支障の重症度に応じて治療薬を選択する方法である。ランダム化試験では stratified-care の有効性が示され、片頭痛の重症度に応じた層別治療を推奨している<sup>10)</sup>。まず軽度～中等度の頭痛にはNSAIDsまたはNSAIDs+制吐薬を使用する。次に中等度

～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ている．いずれの場合も制吐薬の併用は有用である．トリプタンは経口薬，点鼻液，皮下注射薬が日本で使用され，各種薬剤のなかから発作頻度，強さ，日常支障度の程度，随伴症状，患者の嗜好，過去の治療歴，既往歴などを考慮した薬剤を選択する．急性期治療薬を処方するうえで，患者にはいずれの薬剤も3か月を超える定期的乱用により薬物乱用頭痛をきたす可能性があることを説明し，注意を促す．また薬剤処方にあたり，禁忌となる状態や妊娠・授乳の有無を確認する．最後に急性発作時の患者指導として静かな暗い場所で休む，痛む箇所を冷却する，入浴を控えるなど，テーラーメイド的な患者個人に合った片頭痛発作時の生活指導をする（各種薬剤の詳細な使用方法については本ガイドラインの該当項目を参照のこと）．

### ●文献

- 1) Buse DC, Sollars CM, Steiner TJ, Jensen RH, Al Jumah MA, Lipton RB : Why HURT? A review of clinical instruments for headache management. *Curr Pain Headache Rep* 2012 ; 16 (3): 237-254.
- 2) 竹島多賀夫 : 神経疾患治療の進歩 2010 年機能性疾患の治療の進歩(総説/特集). *神経治療学* 2011 ; 28(4): 391-394.
- 3) Goadsby PJ, Sprenger T : Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 (3): 285-298.
- 4) Silberstein SD : Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; 4(9): 482-489.
- 5) Martelletti P, Farinelli I, Steiner TJ ; Working Group for Specialist Education, WHO's Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide (Lifting The Burden) : Acute migraine in the Emergency Department : extending European principles of management. *Intern Emerg Med* 2008 ; 3(Suppl 1): S17-24.
- 6) Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJ, Diener HC, Martelletti P, Couturier EGM ; European, Headache Federation : Lifting The Burden : The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide ; World Health Organization : European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007 ; 8 (suppl 1): S3-47.
- 7) Lantéri-Minet M : What do patients want from their acute migraine therapy? *Eur Neurol* 2005 ; 53(Suppl 1): 3-9.
- 8) Diener HC, Limmroth V, Fritsche G, Brune K, Pfaffenrath V, Kropp P, May Arne, Straube A, Evers S : Therapy of Migraine Attacks and Migraine Prophylaxis. Recommendations of the German Society for Neurology and the German Migraine and Headache Society. 2005.  
<http://www.ehf-org.org/Documents/Germany.pdf>
- 9) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一, 作田 学, 平田幸一, 鈴木則宏, 竹島多賀夫, 山根清美, 若田宣雄, 岩田 誠, 中島健二 : 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002 ; 42(4): 330-362.
- 10) Lipton, RB, Stewart WF, Stone AM, Láinz MJ, Sawyer JP ; Disability in Strategies of Care Study group : Stratified care vs step care strategies for migraine : the Disability in Strategies of Care (DISC) Study : A randomized trial. *JAMA* 2000 ; 284 (20) : 2599-2605.

### ●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2012/2/10)  
 migraine & management 2260  
 migraine & management & acute 423  
 migraine & management & acute & treatment 335  
 migraine & management & acute & treatment & review 201  
 migraine & management & acute & treatment & guideline 37  
 migraine & management & acute & treatment & RCT 15

表 1 急性期治療エビデンスサマリ

薬剤	エビデンスの質	科学的根拠	臨床的な印象	副作用	推奨グレード	薬効のgroup	推奨用量
<b>トリプタン</b>							
スマトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	50 mg/回・200 mg/日
スマトリプタン点鼻	I	+++	+++	時々～頻繁	A	1	20 mg/回・40 mg/日
スマトリプタン注射アンブル	I	+++	+++	頻繁	A	1	3 mg/回・6 mg/日
スマトリプタン自己注射 sumatriptan (suppositories)	I I	+++ +++	+++ —	頻繁 —	A A*	1 1	3 mg/回・6 mg/日 —
sumatriptan (subcutaneous)	II	++	—	—	A*	1	—
ゾルミトリプタン zolmitriptan (nasal spray)	I I	+++ +++	+++ —	時々 —	A A*	1 1	2.5 mg/回・10 mg/日 —
エレトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	20 mg/回・40 mg/日
リザトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	10 mg/回・20 mg/日
ナラトリプタン naratriptan (injection)	I I	+++ +++	+++ —	時々 —	A A*	1 1	2.5 mg/回・5 mg/日 —
almotriptan	I	+++	—	—	A*	1	—
frovatriptan	I	+++	—	—	A*	1	—
<b>制吐薬、精神安定薬、麻酔準備薬</b>							
メトクロプラミド	I	+++	++	時々	A*	2	5 mg/回・30 mg/日
メトクロプラミド筋注・静注	I	+++	++	時々	A*	2	10 mg/回・20 mg/日
ドンペリドン	II	++	++	時々	A*	2	5 mg/回・30 mg/日
ドンペリドン坐薬	II	++	—	時々	B*	4	60 mg/回
プロクロルペラジン	I	+++	—	時々～頻繁	B*	4	5 mg/回
プロクロルペラジン筋注	I	+++	—	時々～頻繁	B*	4	5 mg/回
クロルプロマジン	I	+++	—	時々～頻繁	B*	4	30 mg/回
クロルプロマジン筋注	I	+++	—	時々～頻繁	B*	4	10 mg/回
ドロペリドール筋注	II	++	—	時々～頻繁	C*	4	—
プロポフォル静注	III	+	—	頻繁	C*	4	—
ジアゼパム筋注・静注	III	+	—	頻繁	C*	4	—
<b>アセトアミノフェン・非ステロイド系消炎鎮痛薬</b>							
アセトアミノフェン	I	+++	++	時々	A	2	0.5(～1.0)g/回・1.5(～4)g/日**
アスピリン	I	+++	++	時々	A	2	330 mg/回・990 mg/日
イブプロフェン	I	+++	++	時々	A*	2	100～200 mg/回・600 mg/日
ジクロフェナク	I	+++	++	時々	A*	2	25～50 mg/回・75～100 mg/日
ナプロキセン	I	+++	++	時々	A*	2	100～300 mg/回・300～600 mg/日
エトドラク	II	++	++	時々	A*	2	100～200 mg/回・400 mg/日
セレコキシブ	II	++	++	まれ～時々	A*	2	100～200 mg/回・400 mg/日
メフェナム酸	II	++	++	時々	A	2	250～500 mg/回・1,500 mg/日
ザルトプロフェン	III	+	++	時々	A*	2	80～160 mg/回・240 mg/日
プラノプロフェン	III	+	++	時々	A*	2	75～150 mg/回・225 mg/日
ロキソプロフェン	III	+	++	時々	A*	2	60～120 mg/回・240 mg/日
ロルノキシカム	III	+	++	時々	A*	2	4～8 mg/回・24 mg/日
<b>エルゴタミン</b>							
エルゴタミン・カフェイン配合薬	II	++	++	頻繁	B	4	日本での発売中止
エルゴタミン・カフェイン・ピリ系配合薬	II	++	++	頻繁	B	4	1錠/回・3錠/日・週10錠まで
ジヒドロエルゴタミン	II	++	++	頻繁	B	4	1 mg/回・3 mg/日 トリプタンとの併用禁忌
<b>ステロイド</b>							
デキサメタゾン静注	III	+	++	時々	C	3	2～8 mg/回
ヒドロコルチゾン	III	+	++	時々	C	3	200～500 mg/回

(つづく)

表 1 つづき

薬剤	エビデンスの質	科学的根拠	臨床的な印象	副作用	推奨グレード	薬効のgroup	推奨用量
その他							
トラマドール	III	+	—	時々～頻繁	C*	4	100 mg/回・300 mg/日
トラマドール・アセトアミノフェン配合薬	III	+	—	時々～頻繁	C*	4	1錠/回・4錠/日
トラマドール筋注	III	+	—	時々～頻繁	C*	4	—
マグネシウム製剤	III	+	—	まれ	C*	2	—

## エビデンスの質

- I. システマティック・レビュー/メタ・アナリシスあるいは1つ以上のランダム化比較試験による。
- II. 非ランダム化比較試験による/あるいは分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)による
- III. 記述研究(症例報告やケースシリーズ)による
- IV. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

## 臨床的な印象

- 使用経験が少なく、現時点で評価困難
- + 何らかの効果あり：少数の患者で臨床的に有意な改善
- ++ 有効：ある程度の患者で臨床的に有意な改善
- +++ 著効：大部分の患者で臨床的に有意な改善

推奨グレード：ガイドライン本文に記載の基準によった。わが国で保険適用が承認されている薬剤と、エビデンスの質が高い薬剤について記載した。

推奨用量：わが国におけるエビデンスとコンセンサスによる。すべて成人量である。

推奨使用量について「—」と表記した部分は評価、用量について現時点で評価困難なことを示す。

\*保険適用外である。\*\*( )内用量は海外推奨量を示す。

本邦未発売は英語表記

表 2 急性期治療薬効群

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効、副作用に注意)	Group 5 (無効)
<b>トリプタン</b> スマトリプタン スマトリプタン点鼻 スマトリプタン注射 アンプル スマトリプタン自己注射 sumatriptan (suppositories) sumatriptan (subcutaneous) ゾルミトリプタン zolmitriptan (nasal spray) エレトリプタン リザトリプタン ナラトリプタン naratriptan (injection) almotriptan frovatriptan	<b>制吐薬</b> メトクロプラミド メトクロプラミド筋注 メトクロプラミド静注 ドンペリドン <b>アセトアミノフェン・非ステロイド系消炎鎮痛薬</b> アセトアミノフェン アスピリン イブプロフェン ジクロフェナク ナプロキセン エトドラク セレコキシブ メフェナム酸 ザルトプロフェン ブラゾプロフェン ロキソプロフェン ロルノキシカム <b>その他</b> マグネシウム製剤	<b>ステロイド点滴静注</b> デキサメタゾン ヒドロコルチゾン	<b>精神安定薬、麻酔準備薬</b> ドンペリドン坐薬 プロクロルペラジン プロクロルペラジン筋注 クロルプロマジン クロルプロマジン筋注 ドロペリドール筋注 プロポフォル静注 ジアゼパム筋注・静注 <b>エルゴタミン</b> エルゴタミン・カフェイン配合薬 エルゴタミン・カフェイン・ピリン系配合薬 ジヒドロエルゴタミン <b>その他</b> トラマドール トラマドール・アセトアミノフェン配合薬 トラマドール筋注	

# トリプタンはどのタイミングで使用すべきか

## 推奨

トリプタン服用のタイミングは、頭痛が軽度か、もしくは頭痛発作早期(発症より1時間ぐらいまで)が効果的である。片頭痛前兆期・予兆期にトリプタンを使用しても支障はないが、無効である可能性がある。

グレード A

## 背景・目的

トリプタン使用に関しては、概ね片頭痛発作初期に使用することにより最大限の効果を得られることは、過去の文献や使用経験上明らかであるが、それについてのエビデンスを検証する。また、さらに発作の起きる前の予兆期や前兆期にトリプタンを使用することで、その効果がどのようになるかを検証する。

## 解説・エビデンス

片頭痛発作時のトリプタン服用に関して、発作開始よりできるだけ早期の内服が効果的であるということはさまざまな研究報告より明らかである<sup>1-9)</sup>。なかでも Act when Mild (AwM) study では、491名の片頭痛患者における RCT で、almotriptan 12.5 mg 内服にて軽度で発作早期群と、中等度もしくは重度の群に分けて検討している。その結果から軽度の片頭痛時や発作から1時間以内のトリプタンの服用が最も効果的であるとしている。また、トリプタンの服用タイミングを逃すと、アロディニアを併発し、効果がきわめて悪くなる<sup>10-12)</sup>。

予兆期・前兆期におけるトリプタンの内服の有効性に関しては、報告が少なく、明確な結論を出すまでには至っていない。スマトリプタン皮下注射、ゾルミトリプタン経口錠、エレクトリプタン経口錠の使用は前兆期に効果がなかったという報告がある。頭痛が軽度のときにトリプタンを服用すべきとされるが、予兆との関連は不明な点が多く、前兆・予兆期の服用は効果が乏しいと推測される<sup>13, 14)</sup>。

## ●文献

- 1) Schoenen J : When should triptans be taken during a migraine attack? *CNS Drugs* 2001 ; 15(8) : 583-587.
- 2) Láinez M : Clinical benefits of early triptan therapy for migraine. *Cephalalgia* 2004 ; 24(Suppl 2) : 24-30.
- 3) Moschiano F, D'Amico D, Allais G, Rigamonti A, Melzi P, Schieronni F, Bussone G : Early triptan intervention in migraine : an overview. *Neurol Sci* 2005 ; 26(Suppl 2) : s108-110.
- 4) Rapoport AM : Acute treatment of headache. *J Headache Pain* 2006 ; 7(5) : 355-359.
- 5) D'Amico D, Moschiano F, Bussone G : Early treatment of migraine attacks with triptans : a strategy to enhance outcomes and patient satisfaction? *Expert Rev Neurother* 2006 ; 6(7) : 1087-1097.
- 6) Dodick DW : Applying the benefits of the AwM study in the clinic. *Cephalalgia* 2008 ; 28(Suppl 2) : 42-49.
- 7) Gendolla A : Early treatment in migraine : how strong is the current evidence? *Cephalalgia* 2008 ; 28(Suppl 2) : 28-35.
- 8) Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, Cunha L, Ivanoff N, Falques M, Fortea J : Early vs. non-early intervention in acute migraine —'Act when mild(AwM)'. A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia* 2008 ; 28(4) : 383-391.
- 9) Goadsby PJ : The 'Act when Mild' (AwM) study : a step forward in our understanding of early treatment in acute migraine. *Cephalalgia* 2008 ; 28(Suppl 2) : 36-41.
- 10) Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC : Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia* 2008 ; 28(10) : 1031-1038.
- 11) Díaz-Insa S, Goadsby PJ, Zanchin G, Fortea J, Falqués M, Vila C : The impact of allodynia on the efficacy of almotriptan when given early in migraine : data from the "Act when Mild" study. *Int J Neurosci* 2011 ; 121(12) : 655-661.
- 12) Cady R, Martin V, Mauskop A, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F : Symptoms of cutaneous sensitivity pre-treatment and post-treatment : results from the rizatriptan TAME studies. *Cephalalgia* 2007 ; 27(9) : 1055-1060.
- 13) Aurora SK, Barrodale PM, McDonald SA, Jakubowski M, Burstein R : Revisiting the efficacy of sumatriptan therapy during the aura phase of migraine. *Headache* 2009 ; 49(7) : 1001-1004.
- 14) Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J : No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur J Neurol* 2004 ; 11(10) : 671-677.

## ●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/11/19)
  - migraine & {triptan} & {early} 74 件
  - migraine & {timing} & {trial} 11 件 or {randomized} 0 件
  - migraine & {treatment} & {triptan} 515 件
  - migraine & {treatment} & {triptan} & {preference} 22 件 or {comparison} 27 件
  - migraine & {treatment} & {triptan} & {aura} 52 件

## 複数のトリプタンをどう使い分けるか (preference)

### 推奨

いずれのトリプタンも効果は明らかであるが、その個々のトリプタンの特性についてはわずかながらの差異があり、患者により効果や preference が異なるが、十分なエビデンスはない。 **グレードC**

### 背景・目的

トリプタンの使用にあたり、その薬剤ごとに効果の差があり、また、個々の患者により効果に差異があることはしばしば経験される。これらの差や嗜好性を踏まえて、合理的な選択方法があるかどうかを検討する。

### 解説・エビデンス

トリプタンは、選択的セロトニン受容体作動薬であるが、個々のトリプタンで薬理学的特性に差異があり(表1)、効果も患者によって一定ではない。そこで、各種トリプタンの厳密な比較検討が必要である。また、その患者に対してのベストチョイスになりうる。しかし、現時点で十分な患者数の厳密な研究は少なく、また、すべてのトリプタンを比較検討した研究はない。現在、海外では7種類のトリプタンが使用されており、わが国では5種類(スマトリプタンのみ経口、点鼻、皮下注射薬あり)が使用可能となっている。表1に示すように薬理学的トリプタンの特性では、ゾルミトリプタンとナラトリプタンを除き内服薬では  $T_{max}$ (最高血中濃度到達時間)は、ほぼ1~2時間以内である。また、スマトリプタンの注射薬では0.2時間程度で  $T_{max}$  に到達する(特に自己注射は0.18時間)。片頭痛発作重積症例やトリプタン内服のタイミングを逃してしまった症例などにはスマトリプタン注射薬は有効であり、また、悪心、嘔吐などによりトリプタン内服が困難な症例にはスマトリプタン点鼻薬が有用である。 $T_{1/2}$ (消失半減期)では、1.5~3時間が多いが、ナラトリプタンのみ5.05時間と  $T_{1/2}$  が長い。よって、片頭痛発作の再燃や月経時片頭痛の際には使用を考慮する。また、トリプタン使用経験上、患者により preference が存在するが<sup>3)</sup>、科学的エビデンスが明確な報告はいまだ少数例である<sup>1-8)</sup>。

表 1 トリプタンの薬物動態

一般名 (商品名)	剤形	用量 (mg)	T <sub>max</sub> (時間)	T <sub>1/2</sub> (時間)
スマトリプタン (イミグラン)	錠	50	1.8	2.2
	点鼻液	20	1.3	1.87
	注射(アンブル)	3	0.21	1.46
	自己注射	3	0.18	1.71
ゾルミトリプタン (ゾーミッグ)	錠	2.5	3.0*	2.4 <sup>†</sup>
	口腔内速溶錠	2.5	2.98*	2.9 <sup>†</sup>
エレトリプタン (レルパックス)	錠	20	1.0	3.2
リザトリプタン (マクサルト)	錠	10	1.0	1.6
	口腔内崩壊錠	10	1.3	1.7
ナラトリプタン (アマージ)	錠	2.5	2.68	5.05

T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, T<sub>1/2</sub>: 消失半減期, \*: 中央値, †: 平均  
(各薬剤の薬物動態は, 国内添付文書より作成)

### ●文献

- 1) Dowson AJ, Tepper SJ, Dahlöf C: Patient's preference for triptans and other medications as a tool for assessing the efficacy of acute treatments for migraine. J Headache Pain 2005; 6(3): 112-120.
- 2) Díez FI, Straube A, Zanchin G: Patient preference in migraine therapy. A randomized, open-label, crossover clinical trial of acute treatment of migraine with oral almotriptan and rizatriptan. J Neurol 2007; 254(2): 242-249.
- 3) Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB: Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002; 22(8): 633-658.
- 4) Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358(9294): 1668-1675.
- 5) Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V, Tfelt-Hansen P, Zupping R, Diener HC, Sweet R: Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. Cephalalgia 2000; 20(1): 30-38.
- 6) Gerth WC, McCarroll KA, Santanello NC, Vandormael K, Zhang Q, Mannix LK: Patient satisfaction with rizatriptan versus other triptans: direct head-to-head comparisons. Int J Clin Pract 2001; 55(8): 552-556.
- 7) Steiner TJ, Diener HC, MacGregor EA, Schoenen J, Muirheads N, Sikes CR: Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. Cephalalgia 2003; 23(10): 942-952.
- 8) Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G, Forster E, Haughie S: Eletriptan Steering Committee: Eletriptanvs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. Neurology 2002; 59(8): 1210-1217.

### ●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/10/21)  
migraine & {treatment} & {triptan} 515 件  
& {preference} 22 件 OR {comparison} 27 件



# 非経口トリプタンはどのような片頭痛患者に対して、どのように使用すべきか

## 推奨

片頭痛発作期の治療薬として、非経口トリプタンは片頭痛重症発作に有効である。特に、片頭痛が重度な発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合、あるいは頻回の嘔吐などによって経口薬内服が困難なため、コントロールが難しい場合に注射薬、点鼻薬の適応となる。効果発現のスピードは注射薬が最も早く、次いで点鼻薬が早く、患者の用途に合わせて選択する。

**グレード A** (注射薬, 点鼻薬)

## 背景・目的

片頭痛の急性期の特異的な治療薬として、選択的なセロトニン作動性薬剤であるトリプタンの非経口薬が開発された。非経口トリプタンの使用にあたり、注射薬、点鼻薬、坐薬、経皮薬(2013年3月において後者2剤、坐薬、経皮薬は日本未発売)の効果が差があり、その合理的な選択方法や効果に関するエビデンスを明らかにする。

## 解説・エビデンス

現在、わが国で使用可能な非経口トリプタンは、スマトリプタン注射薬、スマトリプタン点鼻薬の2剤型ある。海外ではナラトリプタン注射薬、ゾルミトリプタン点鼻薬、スマトリプタン経皮薬、スマトリプタン坐薬が使用されている<sup>1-10)</sup>。

非経口トリプタンは片頭痛重症発作に有効で、特に重症発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合、あるいは頻回の嘔吐などによって経口薬内服困難なためコントロールが難しい場合に有効である。特に、片頭痛重症発作により日常生活・社会生活に多大なる支障をきたしている場合や頻回の嘔吐、胃腸障害などによって経口薬の内服困難なためコントロールが難しい患者に注射薬、点鼻薬、経皮薬、坐薬の適応となる。それぞれの薬剤に対するRCTがあり、その有効性は明らかである<sup>1-10)</sup>。ただし、近年使われ始めた経皮的薬剤については、まだ十分な知見は得られていない<sup>1)</sup>(付録「スマトリプタン在宅自己注射ガイドライン」のCQも参照のこと)。

表 1 非経口トリプタンの薬物動態

	用量	T <sub>max</sub> (時間)	T <sub>1/2</sub> (時間)
スマトリプタン点鼻薬	20 mg	1.3	1.87
スマトリプタン皮下注	3 mg	0.21	1.46
スマトリプタン自己注	3 mg	0.18	1.71
sumatriptan 坐薬	25 mg	1.5	1.8
sumatriptan 経皮薬	120 mg	1.7	2.9
zolmitriptan 点鼻薬	2.5 mg	2.7~3	2.82~2.9

T<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, T<sub>1/2</sub>: 消失半減期, sumatriptan 坐薬および経皮薬, zolmitriptan 点鼻薬は本邦未発売  
〔各製剤の薬物動態は添付文書, 文献 5)より一部改変〕

## ●文献

- 1) Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH: Innovative delivery systems for migraine: the clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS drugs* 2010; 24(11): 929-940.
- 2) Tfelt-Hansen P: Maximum effect of triptans in migraine? A comment. *Cephalalgia* 2008; 28(7): 767-768.
- 3) Linde M, Elam M, Lundblad L, Olausson H, Dahlöf CG: Sumatriptan (5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonist) causes a transient allodynia. *Cephalalgia*; 24(12): 1057-1066.
- 4) Gladstone JP, Gawel M: Newer formulations of the triptans: advances in migraine management. *Drugs* 2003; 63(21): 2285-2305.
- 5) Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD: Zolmitriptan (Zomig). *Expert Rev Neurother* 2004; 4(1): 33-41.
- 6) Lampl C, Huber G, Haas S, Rittberger E, Diener HC: Difference in triptan effect in patients with migraine and early allodynia. *Cephalalgia* 2008; 28(10): 1031-1038.
- 7) Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M: Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled, acute study. *Headache* 2006; 46(2): 212-222.
- 8) Winner P, Adelman J, Aurora S, Lener ME, Ames M: Efficacy and tolerability of sumatriptan injection for the treatment of morning migraine: two multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled studies in adults. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1582-1591.
- 9) Wendt J, Cady R, Singer R, Peters K, Webster C, Kori S, Byrd S: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a 4-mg dose of subcutaneous sumatriptan for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Clin Ther* 2006; 28(4): 517-526.
- 10) Tfelt-Hansen P: Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998; 18(8): 532-538.

## ●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/12/21)  
{Migraine & randomized controlled trial 1669}  
& sumatriptan 318  
& injection or subcutaneous 61}  
& nasal or spray 20  
& rectal 17  
& transdermal 4

# 脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の急性期にはどのように対応するか

## 推奨

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛の急性期の対応は、片頭痛の急性期治療と同様に行う。しかしながらトリプタンおよびエルゴタミンの使用は現時点で積極的には勧められない。

グレード B

## 背景・目的

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛は、頭蓋内血管の収縮が関与し、前兆もしくは随伴症状を起こすとの考えもある。このような片頭痛に対する急性期の対応につき文献を検索した。

## 解説・エビデンス

脳底型片頭痛および片麻痺性片頭痛に特異的な急性期治療はなく、対症療法が主で、片頭痛の急性期治療と同様に対応する<sup>1,2)</sup>。

しかしながらトリプタンおよびエルゴタミンの使用は禁忌とされており、積極的に支持することはできない。これは病態生理に関する仮説と薬理学的メカニズムおよびその実験結果からトリプタンによる血管収縮が臨床症状を悪化させると推測されていることによる。

症例のまとめで、脳底型片頭痛においてトリプタンが偶発的な使用により有効であった例も報告されている<sup>3)</sup>。また、片麻痺性片頭痛の患者に対し、トリプタンは安全かつ有効な治療であるとの後ろ向き調査の報告もあり<sup>4)</sup>、実際使用したことによって臨床的に重篤な有害事象が起こったという報告はない。したがって今後さらなるエビデンスの集積が必要である。

### ●文献

- 1) Kaniecki RG : Basilar-type migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2009 ; 13(3) : 217-220.
- 2) Russell MB : Management of sporadic and familial hemiplegic migraine. *Expert Rev Neurother* 2010 ; 10(3) : 381-387.
- 3) Klapper J, Mathew N, Nett R : Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001 ; 41(10) : 981-984.
- 4) Arto V, Nissilä M, Wessman M, Palotie A, Färkkilä M, Kallela M : Treatment of hemiplegic migraine with triptans. *Eur J Neurol* 2007 ; 14(9) : 1053-1056.

● 検索式・参考にした二次資料

---

・ 検索 DB : PubMed(2011/8/27)  
Basilar migraine 3732  
& treatment 1430  
acute 286

Hemiplegic migraine  
& Management 21

Hemiplegic migraine 655  
& treatment 153  
acute 26

## エルゴタミンはどう使うか

### 推奨

エルゴタミン/カフェイン配合薬は痛みが中等度～重度となった頭痛には効果は少ないが、トリプタンで頻回に頭痛再燃がみられる患者には使用価値がある。早期服用での効果はNSAIDsと同等もしくは劣っており、副作用として嘔吐があるため、使用は限られる。また、妊娠中・授乳中の使用は禁忌である。

グレード B

### 背景・目的

経口エルゴタミン/カフェイン配合薬(カフェルゴット)は長い間、片頭痛の特異的治療薬として使用されてきたが、悪心をきたすことが多く、また長期乱用による副作用の警告がなされてきた。トリプタンの登場以来、比較試験ではいずれもトリプタンに比し有効性が劣り、特異的治療としての役割は限られてきている。現在、わが国ではカフェルゴットは製造・販売が中止となり、エルゴタミンとしてはエルゴタミン/カフェイン/イソプロピルアンチピリン配合薬(クリアミン)およびジヒドロエルゴタミンのみが使用可能である。

### 解説・エビデンス

経口エルゴタミンまたはエルゴタミン/カフェイン配合薬(カフェルゴット)は30年以上にわたり、片頭痛発作急性期治療薬として使用されてきた。しかしプラセボを対照とした臨床試験は少なく、有効性も一定していない<sup>1)</sup>。他剤とのRCT(注射薬を除く)はトリプタン(6件)<sup>2-5)</sup>、NSAIDs(6件)<sup>6-9)</sup>、アスピリン(2件)<sup>10)</sup>などが実施されている。トリプタンはエルゴタミンより改善効果が早く、随伴症状の改善も優れているが、スマトリプタンとの比較では、カフェルゴットのほうが48時間以内の再燃が少なかった<sup>2)</sup>。NSAIDsとの比較では、*tolfenamic acid*とは同等<sup>6)</sup>、ナプロキセン<sup>7)</sup>、ジクロフェナク、ケトプロフェン<sup>8)</sup>、*pirprofen*<sup>9)</sup>、アスピリンには劣り<sup>10)</sup>、副作用は同等もしくは嘔吐が多かった。痛みが中等度～重度となった時点でのエルゴタミン配合薬の経口投与は効果が少ない。早期服用で効果がみられる患者もいるが、効果がなかった場合、レスキュー薬

として24時間以内にトリプタンを使用できないため、使用の場は限られる。エルゴタミンは子宮収縮作用、血管収縮作用があるため妊娠中の連用は非常に危険であり、添付文書と米国FDAでは妊娠中は禁忌とされている。また、エルゴタミン/カフェイン/イソプロピルアンチピリン配合薬(クリアミン)は虎の門病院の薬剤催奇形危険度情報評価基準(0~5点の6段階)で2~3点(連用では3点)と評価されている<sup>11)</sup>。授乳中もエルゴタミンは禁忌である。

### ●文献

- 1) Dahlöf C : Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 ; 13 (3) : 166-171.
- 2) The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group : A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. *Eur Neurol* 1991 ; 31 (5) : 314-322.
- 3) Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F, Shivaprakash M ; Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group : Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003 ; 49 (1) : 20-29.
- 4) Diener HC, Jansen JP, Reches A, Pascual J, Pitei D, Steiner TJ ; Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group : Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine : a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002 ; 47 (2) : 99-107.
- 5) Láinez MJ, Galván J, Heras J, Vila C : Crossover, double-blind clinical trial comparing almotriptan and ergotamine plus caffeine for acute migraine therapy. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 (3) : 269-275.
- 6) Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, Parantainen J : Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. *Lancet* 1979 ; 2 (8138) : 326-328.
- 7) Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD : Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992 ; 32 (6) : 280-282.
- 8) Kangasniemi P, Kaaja R : Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. *J Intern Med* 1992 ; 231 (5) : 551-554.
- 9) Kinnunen E, Erkinjuntti T, Färkkilä M, Palomäki H, Porras J, Teirmaa H, Freudenthal Y, Andersson P : Placebo-controlled double-blind trial of pirofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks. *Cephalalgia* 1988 ; 8 (3) : 175-179.
- 10) Le Jeunne C, Gómez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liaño H, Henry P, Lainez JM, Geraud G : Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999 ; 41 (1) : 37-43.
- 11) 林 昌洋, 佐藤孝道, 北川浩明(編) : 実践 妊娠と薬 : 10,000 例の相談事例とその情報. 第2版. じほう. pp385-389. 2010.

### ●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2011/11/4)  
migraine and ergotamine and randomized and controlled 63

# アセトアミノフェン，非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は片頭痛の急性期治療に有効か

## 推奨

アセトアミノフェン単剤投与および NSAIDs 単剤投与は安全性が高く安価であり，軽度～中等度の片頭痛発作の第 1 選択薬として推奨される。しかし，トリプタンに比べて効果は限定的で，アセトアミノフェンや NSAIDs で効果のない片頭痛患者には，トリプタンの早期の投与を検討する。

グレード A

## 背景・目的

アセトアミノフェンは市販薬として多用されている薬剤の 1 つである。またアスピリンを含む非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は処方薬，市販薬のいずれにも多用されている。片頭痛患者にアセトアミノフェン，NSAIDs は急性期の治療薬として有効性があるか否かを検証する。

## 解説・エビデンス

アセトアミノフェン，NSAIDs の単剤投与は安全性が高く安価であり，通院を必要としない軽度～中等度の片頭痛発作に効果がみられる。しかし片頭痛患者は市販薬の効果減弱や頭痛が重度の場合に医療機関を受診することから，その場合にはトリプタンの早期投与を検討する。それぞれのアセトアミノフェン，NSAIDs に対する多数の randomized controlled trial (RCT) や Cochrane review の報告があり，その有効性は明らかである (推奨グレード A)。

各薬剤の推奨グレードは効果の強さを表すものではなく，RCT 論文数により“エビデンスの質”が異なっている (116 頁，表 1 参照)。

I : アセトアミノフェン<sup>1,2)</sup>，アスピリン<sup>3)</sup>，イブプロフェン<sup>4)</sup>，ジクロフェナク<sup>5)</sup>，ナプロキセン<sup>6)</sup>

II : エトドラク<sup>7)</sup>，ケトプロフェン<sup>8)</sup>，セレコキシブ<sup>9)</sup>，メフェナム酸<sup>10)</sup>

III : ロキソプロフェン，ザルトプロフェン，プラノプロフェン，ロルノキシカムなど

またその用量に関しても，近年アセトアミノフェン 600 mg, 1000 mg という海外の通常用量<sup>1,2)</sup> がわが国でも使用されるようになってきている。その一方，アセトアミノフェンの肝障害，

NSAIDsの消化管出血、アセトアミノフェンやNSAIDsの乱用による頭痛などを引き起こすこともあるため、その用量、使用頻度、内服方法について十分な検討や患者指導が必要である。

アスピリン 1,000 mg は急性期片頭痛の効果的な治療でありメトクロプラミド 10 mg の追加は吐気と嘔吐を軽減させた<sup>3)</sup>。

イブプロフェン 200 mg、400 mg の両用量<sup>3)</sup>、2 時間後の頭痛の程度を有意に減少させる。さらに閃輝暗点と耳鳴りは 400 mg の用量で効果を示した<sup>4)</sup>。

ジクロフェナク 50 mg は急性期の片頭痛発作、およびその随伴症状の軽減効果を認め、その副作用も軽微か治療可能なものであった<sup>5)</sup>。

ナプロキセン 750 mg はプラセボと比べ 2 時間後の頭痛改善率が有意に高かった<sup>6)</sup>、中等度～重度の片頭痛治療では多くの有害事象を引き起こす場合があるため注意して使用する<sup>6)</sup>。急性期の片頭痛発作時に使用したパラセタモール(アセトアミノフェン) 1,000 mg、エトドラク 400 mg、800 mg の 3 群の比較では、各群でほぼ同等の治療効果を認めた<sup>7)</sup>。ケトプロフェン(75 mg、150 mg)とプラセボ、ゾルミトリプタン 2.5 mg の比較では、ケトプロフェンはゾルミトリプタンとほぼ同等の効果を示していた<sup>8)</sup>。NSAIDs 共通の副作用として消化器症状がみられることがある<sup>9)</sup>、COX-2 製剤(セレコキシブ)の使用により、消化器症状の軽減が期待できる<sup>9)</sup>。月経関連頭痛はプラセボと比べメフェナム酸 500 mg 単剤で治療効果を認めた<sup>10)</sup>。

そのほか、経験的にプロピオン酸系 NSAIDs(ロキソプロフェン、ザルトプロフェン、プラノプロフェン)やオキシカム系 NSAIDs(ロルノキシカム、メロキシカムなど)を、片頭痛発作に使用し効果の得られることもある。しかし RCT レベルの論文報告はない。

## ●文献

- 1) Derry S, Moore RA, McQuay HJ : Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; (11) : CD008040.
- 2) Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M : Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 (22) : 3486-3492.
- 3) Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ : Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; (4) : CD008041.
- 4) Suthisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P : Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment : systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007 ; 41 (11) : 1782-1791.
- 5) Derry S, Rabbie R, Moore RA : Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 2 : CD008783.
- 6) Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N, Lertpipometha V, Tepwitukgid B : Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache* 2010 ; 50 (5) : 808-818.
- 7) Oztürk V, Ertaş M, Baykan B, Sirin H, Ozge A ; The Mig-Etol Study Group : Efficacy and Safety of 400 and 800 mg Etorolac vs. 1,000 mg Paracetamol in Acute Treatment of Migraine : A Randomized, Double-blind, Crossover, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Pain Pract* 2013 ; 13 (3) : 191-197.
- 8) Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG ; Bi-Profenid Migraine Study Group : Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine ; a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002 ; 58 (11) : 1660-1665.
- 9) Loo CY, Tan HJ, Teh HS, Raymond AA : Randomised, open label, controlled trial of celecoxib in the treatment of acute migraine. *Singapore Med J* 2007 ; 48 (9) : 834-839.
- 10) Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D : Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache : evidence-based review. *Neurology* 2008 ; 70 (17) : 1555-1563.

## ●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB : PubMed(2013/1/25)
- Migraine & randomized controlled trial 1714
- Migraine & randomized controlled trial & NSAIDs 211
- Migraine & randomized controlled trial & aspirin 70
- Migraine & randomized controlled trial & acetaminophen 55



Migraine & randomized controlled trial & ibuprofen 34  
Migraine & randomized controlled trial & naproxen 29  
Migraine & randomized controlled trial & indomethacin 20  
Migraine & randomized controlled trial & diclofenac 18  
Migraine & randomized controlled trial & ketoprofen 6  
Migraine & randomized controlled trial & mefenamic acid 3  
Migraine & randomized controlled trial & celecoxib 1  
Migraine & randomized controlled trial & etodolac 1

# 急性期治療において制吐薬の使用は有用か

## 推奨

制吐薬は片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐に効果があり、投与経路も経口・静注・筋注・坐薬など選択肢が多く、副作用も少ないことから積極的な併用が勧められる。特にトリプタン、エルゴタミン、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)などの併用薬として有用性がある。

グレード A, B

## 背景・目的

片頭痛急性期には悪心・嘔吐や消化管吸収遅延などがみられる。これらの随伴症状は頭痛とともに患者のQOLを悪化させる要因であり、また、急性期治療薬の服用や吸収にも影響を及ぼす。また、制吐薬単独で片頭痛を治療する試みもあり、片頭痛急性期における制吐薬のエビデンスを検索した。

## 解説・エビデンス

メトクロプラミドは静注<sup>1)</sup>、プロクロルペラジンは静注、筋注、坐薬使用による経直腸投与にてプラセボとの比較試験で有効性が示されている<sup>2)</sup>。メトクロプラミド筋注は頭痛の改善はプラセボと差がなかったが、悪心を有意に改善した<sup>3)</sup>。ドンペリドンは発作前兆期に30 mg内服でプラセボに比して発作を有意に抑制したとの報告がある<sup>4)</sup>。制吐薬の比較試験では、静注ではプロクロルペラジン10 mgのほうがメトクロプラミド10 mgよりも有効<sup>5)</sup>であり、プロクロルペラジン10 mgとメトクロプラミド20 mg<sup>6)</sup>およびクロルプロマジン(0.1 mg/kg)とメトクロプラミド(0.1 mg/kg)はほぼ同等の有効性であった<sup>7)</sup>。筋注ではメトクロプラミド10 mgとプロクロルペラジン10 mgではプロクロルペラジンのほうが有効であったが、制吐薬単独では痛みに対する有効性が不十分という結果であった<sup>8)</sup>。スマトリプタン6 mg皮下注との比較ではプロクロルペラジン10 mg+ジフェンヒドラミン12.5 mg静注<sup>9)</sup>のほうが有効であり、メトクロプラミド20 mg静注<sup>10)</sup>は同等の有効性を示した。スマトリプタン6 mg筋注とクロルプロマジンの12.5~37.5 mg静注<sup>11)</sup>とは同等の有効性を示した。しかし、わが国ではプロクロルペラジンおよびクロルプロマ

ジンの静注用注射薬は未販売である。

制吐薬併用療法では、スマトリプタン 50 mg 単独で治療効果が不十分であった片頭痛患者にメトクロプラミド 10 mg またはプラセボを加えそれぞれ一度ずつ中等度～重度片頭痛発作時に内服し、頭痛の程度を内服前と比較した。その結果メトクロプラミド併用では 16 人中 10 人(63%)に頭痛改善がみられたが、プラセボでは 5 人(31%)にすぎなかった。副作用はプラセボと差はなかった。トリプタン単独で効果不十分な片頭痛患者において、メトクロプラミド併用は有用であった<sup>12)</sup>。また制吐薬とエルゴタミン<sup>13)</sup>、アセトアミノフェン<sup>14)</sup>などの併用でも片頭痛急性期の頭痛の程度・消化器症状改善が示されている。

以上より制吐薬では第 1 選択としては、中枢性・末梢性制吐薬としてわが国で広く使われているメトクロプラミド静注が勧められる(推奨グレード A)。第 2 選択としてはわが国で入手可能な製剤を考慮して、クロプロルペラジン筋注が勧められるが(推奨グレード B)、いずれも単独使用では有効性に限りがあるため、そのほかの急性期治療薬に併用することが望ましい。

## ●文献

- 1) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A : The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22(2): 191-195.
- 2) Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, Grillo JA, Elswick RK Jr : Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994 ; 24(2): 237-241.
- 3) Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, Melgaard B, Veilis B : A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 ; 43(4): 369-371.
- 4) Amery WK, Waelkens J : Prevention of the last chance : an alternative pharmacologic treatment of migraine. *Headache* 1983 ; 23(1): 37-38.
- 5) Coppola M, Yealy DM, Leibold RA : Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995 ; 26(5): 541-546.
- 6) Friedman BW, Esses D, Solorzano C, Dua N, Greenwald P, Radulescu R, Chang E, Hochberg M, Campbell C, Aghera A, Valentin T, Paternoster J, Bijur P, Lipton RB, Gallagher EJ : A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008 ; 52(4): 399-406.
- 7) Cameron JD, Lane PL, Speechley M : Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995 ; 2(7): 597-602.
- 8) Jones J, Pack S, Chun E : Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996 ; 14(3): 262-264.
- 9) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT : A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56(1): 1-6.
- 10) Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ : A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005 ; 64(3): 463-468.
- 11) Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S : Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997 ; 14(4): 209-211.
- 12) Schulman EA, Dermott KF : Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003 ; 43(7): 729-733.
- 13) Klapper JA, Stanton J : Current emergency treatment of severe migraine headaches. *Headache* 1993 ; 33(10): 560-562.
- 14) MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K : Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993 ; 13(2): 124-127.

## ●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB : PubMed(2012/1/27)  
{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 69051  
& metoclopramide 289  
& prochlorperazine 101  
& domperidone 46  
& chlorpromazine 71

# その他の片頭痛の急性期治療薬にはどのようなものがあるか

## 推奨

急性発作期に副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン)静注, マグネシウム静注, トラマドール筋注, トラマドール/アセトアミノフェン配合薬内服を使用することを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はなく, 第1選択薬とはならない。プロクロルペラジンの静注, 筋注, 坐薬, 合剤は文献的に推奨されるが, 片頭痛治療薬としての保険適用はない。

**グレード B, C** (プロクロルペラジン : B, デキサメタゾン, マグネシウム, トラマドールおよびトラマドール/アセトアミノフェン配合薬 : C)

## 背景・目的

多くの治療薬が急性発作期に対する頓挫効果を期待され, 経験的に用いられてきた。作用機序がいまだ明らかでないものも多いが, 一方で新たな薬剤の治療効果が明らかとなることにより, さらなる病態解明へつながる可能性もある。新たな EBM の確立が期待される領域であるなかから現在, 臨床医が使用する可能性のあるデキサメタゾン, マグネシウム, トラマドールなどを中心に検討した。

## 解説・エビデンス

副腎皮質ステロイド(デキサメタゾン)静注<sup>1-5)</sup>は, RCT レベルで十分な根拠がなく, 近年の RCT では急性発作期治療において有意差のない報告もあり, 急性期の片頭痛治療の第1選択薬とはなりにくい。ただし, 数日間の片頭痛発作期の再発予防において標準治療に比べて有意差を認めた報告<sup>2)</sup>や再発頻度が減少する報告がある<sup>5)</sup>。また急性期治療にマグネシウム静注<sup>6,7)</sup>を使用することを考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はなく保険適用外である。

トラマドール筋注(トラマール注), トラマドールカプセル(トラマールカプセル), トラマドール/アセトアミノフェン配合薬内服(トラムセット配合錠)は有用であるが, 吐き気やめまいの副作用(特に注射薬)や, 複合鎮痛薬による薬物乱用頭痛の問題があり, 現時点で片頭痛の治療として第1選択

薬にならない。弱オピオイドであるトラマドールの急性期治療に関する報告がある。現在まで、トラマドール筋注とジクロフェナク筋注を比較した無作為盲検試験<sup>8)</sup>、トラマドール静注の無作為プラセボ比較試験<sup>9)</sup>、トラマドール/アセトアミノフェン配合薬の無作為二重盲検試験<sup>10)</sup>が行われ、その有用性が報告されている。しかし、吐き気やめまいなどの副作用、弱オピオイド、複合鎮痛薬による薬物乱用頭痛の問題などから、片頭痛への使用は虚血性心疾患などトリプタンが使用できない場合に限るべきとする意見もある<sup>11)</sup>。また、三環系抗うつ薬やSSRIなどとの併用により、セロトニン症候群やけいれんを誘発する危険性が報告されており、片頭痛予防薬の使用に注意が必要である<sup>12)</sup>。

プロクロルペラジン(フェノチアジン系抗精神病薬)の静注、筋注、坐薬、合剤は海外の救急室ER(emergency room)での使用経験からエビデンスは確立してきた(エビデンスの質：I)。一方わが国においては術前・術後などの悪心・嘔吐に適用があり、頭痛に随伴する重度の嘔吐などへの使用が考えられる<sup>13-15)</sup>。同様に麻酔薬のプロポフォールでの効果を認めた報告も散見される<sup>16)</sup>が、わが国では片頭痛に対して保険未承認薬である。

今後、開発中の急性期治療薬として、CGRP受容体拮抗薬、TRPV1受容体拮抗薬やセロトニン受容体作動薬などの研究がなされている<sup>17)</sup>。

## ●文献

- 1) Bigal M, Sheftell F, Tepper S, Tepper D, Ho TW, Rapoport A : A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008 ; 48 (9) : 1286-1293.
- 2) Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, Rowe BH : Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache : meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008 ; 336 (7657) : 1359-1361.
- 3) Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S : Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008 ; 48 (3) : 333-340.
- 4) Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ : Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007 ; 69 (22) : 2038-2044.
- 5) Kelly AM, Kerr D, Clooney M : Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache : a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2008 ; 25 (1) : 26-29.
- 6) Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C : A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (3) : 199-204.
- 7) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M : The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008 ; 21 (2) : 101-108.
- 8) Engindeniz Z, Demircan C, Karli N, Armagan E, Bulut M, Aydin T, Zarifoglu M : Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department : a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain* 2005 ; 6 (3) : 143-148.
- 9) Alemdar M, Pekdemir M, Selekler HM : Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults : a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2007 ; 29 (7) : 1441-1447.
- 10) Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher AC, Rosenthal NR : CAPSS-223 Investigators : Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain : findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005 ; 45 (10) : 1317-1327.
- 11) Katsarava Z, Limmroth V : Is a combination of tramadol and acetaminophen effective for the treatment of acute migraine pain? *Nat Clin Pract Neurol* 2006 ; 2 (7) : 360-361.
- 12) ヤンセンファーマ : ترامセット配合錠 添付文書。  
[http://www.janssen.co.jp/system/files/package\\_insert/TRC201210\\_0.pdf](http://www.janssen.co.jp/system/files/package_insert/TRC201210_0.pdf)
- 13) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT : A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56 (1) : 1-6.
- 14) Trottier ED, Bailey B, Dauphin-Pierre S, Gravel J : Clinical outcomes of children treated with intravenous prochlorperazine for migraine in a pediatric emergency department. *J Emerg Med* 2010 ; 39 (2) : 166-173.
- 15) Sandrini G, Cerbo R, Del Bene E, Ferrari A, Genco S, Grazioli I, Martelletti P, Nappi G, Pinessi L, Sarchielli P, Tamburro P, Uslenghi C, Zanchin G : Efficacy of dosing and re-dosing of two oral fixed combinations of indomethacin, prochlorperazine and caffeine compared with oral sumatriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks : a double-blind, double-

- dummy, randomised, parallel group, multicentre study. *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 (8): 1256-1269.
- 16) Krusz JC, Scott V, Belanger J : Intravenous propofol : unique effectiveness in treating intractable migraine. *Headache* 2000 ; 40 (3): 224-230.
- 17) Goadsby PJ, Sprenger T : Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 (3): 285-298.

### ● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/26)
  - Migraine & randomized controlled trial 1668
  - Migraine & randomized controlled trial & steroid 43
  - Migraine & randomized controlled trial & dexamethasone 9
  - Migraine & randomized controlled trial & magnesium 19
  - Migraine & randomized controlled trial & prochlorperazine 24
  - Migraine & randomized controlled trial & tramadol 17

# 片頭痛重症発作，発作重積の急性期治療はどのように行うか

## 推奨

1. 二次性頭痛の除外
2. 補液(静脈ルート確保)：嘔吐による脱水の改善と，治療薬による低血圧などの副作用に備える。
3. スマトリプタン 3 mg 皮下注：24 時間以内の総投与量と頭痛再燃に注意する。
4. 制吐薬の静注または筋注：メトクロプラミド 10 mg 静注またはプロクロルペラジン 5 mg 筋注
5. デキサメタゾン静注

グレード B

## 背景・目的

片頭痛発作重積は「前兆のない片頭痛」をもつ患者において重度の頭痛が72時間を超えて続くものである(国際頭痛分類第2版：1.5.2)。重積状態に至らずとも重度の片頭痛発作を認める場合、救急外来を受診することが多く、強い頭痛と嘔吐のため、特に病歴の聴取が困難な場合が多い。初診時にはまず、くも膜下出血など危険度の高い二次性頭痛の検索を行い、全身状態を確認したうえで治療を開始する。

## 解説・エビデンス

片頭痛発作重積の大規模な研究や二重盲検試験はないが<sup>3</sup>、経験的治療として、ジヒドロエルゴタミン<sup>1)</sup>、ドロペリドール<sup>2)</sup>、コルチコステロイド<sup>3)</sup>、リドカイン<sup>1)</sup>、バルプロ酸静注<sup>4)</sup>などが使用されてきた。救急外来での急性期片頭痛治療としてはいくつかのRCTがある。メトクロプラミドは静注<sup>5)</sup>、プロクロルペラジンは静注、筋注、坐薬使用による経直腸投与でプラセボとの比較試験で有効性が示されている<sup>6)</sup>。スマトリプタン 6 mg 皮下注との比較ではプロクロルペラジン 10 mg+ジフェンヒドラミン 12.5 mg 静注<sup>7)</sup>のほうが有効であり、メトクロプラミド 20 mg 静注<sup>8)</sup>は同等の有効性を示した。スマトリプタン 6 mg 筋注とクロルプロマジンの 12.5~37.5 mg 静注<sup>9)</sup>とは同等の有効性を示した。しかし、わが国ではプロクロルペラジンおよびクロルプロマジンの静注用注射薬は未販売である。ドロペリドール 0.1 mg, 2.75 mg, 5.5 mg, 8.25 mg 筋注はプラ

セボとの比較で、2.75 mg, 5.5 mg, 8.25 mg において、2時間後の頭痛改善率が有意に高率であった<sup>10)</sup>。ドロペリドール 2.5 mg 筋注はペチジン(1.5 mg/kg)筋注と同等の効果を示した<sup>11)</sup>。ドロペリドールは副作用として、低血圧はなかったが、アカシジアや鎮静が起こることがあり、注意が必要である。まれではあるが、ドロペリドールで用量依存的に QTc の延長と torsades de pointes 出現の危険性があるため、米国 FDA から黒枠警告(black-box warning)が出されている<sup>12)</sup>。ドロペリドールの使用は、他の薬剤が無効の場合のみに限定すべきである。欧米では重度の片頭痛急性期治療薬としてジヒドロエルゴタミンの注射薬の有効性が高く評価され、中等度～重度の頭痛に対するジヒドロエルゴタミン 1 mg とスマトリプタン 6 mg 皮下注の効果が同等であるとの RCT<sup>13)</sup>があるが、頭痛再燃はスマトリプタンのほうが多いため、再燃がみられる患者では投与量が増える可能性がある。バルプロ酸 500 mg 静注(本邦未承認)はジヒドロエルゴタミン 1 mg 静注とメトクロプラミド 10 mg 静注の併用との比較では同等<sup>14)</sup>、プロクロルペラジン 10 mg 静注との比較ではプロクロルペラジンが有効<sup>15)</sup>であった。しかし、わが国ではジヒドロエルゴタミンおよびバルプロ酸の静注用注射薬は未販売である。ペチジンはプラセボと比較して有効性がみられる<sup>16)</sup>が、Friedman らの 11 試験を対象としたメタアナリシスでは、ジヒドロエルゴタミンより効果はなく、制吐薬より効果がない傾向があり、非ステロイド性消炎鎮痛薬の ketorolac と有意差はなかった<sup>17)</sup>。鎮静や回転性めまいなどの副作用と効果を照らし合わせると、使用時には熟考が必要である。デキサメタゾン 10～24 mg 静注による片頭痛の再発予防効果は有効<sup>18)</sup>・無効<sup>19-22)</sup>の両方の報告がある。症例数は少ないが Singh らの 7 試験の 742 人を対象としたメタアナリシスでは、デキサメタゾンは片頭痛の再発予防に有効で、24～72 時間後の相対的な危険度減少率は 9.7% と報告している<sup>23)</sup>。救急外来での急性期片頭痛治療の RCT では重積状態の患者ではある程度の効果が示唆されているがプラセボとの有意差はみられない<sup>20)</sup>。

以上より、片頭痛発作重積時には、二次性頭痛を除外しながら、静脈ラインの確保と補液を行い、わが国での使用可能な薬剤を考慮すると、スマトリプタンの皮下注と制吐薬のメトクロプラミド静注またはプロクロルペラジン筋注を行う。片頭痛の再発が懸念される場合には、デキサメタゾン静注を考慮する。

## ●文献

- 1) Jauslin P, Goadsby PJ, Lance JW : The hospital management of severe migrainous headache. *Headache* 1991 ; 31(10) : 658-660.
- 2) Wang SJ, Silberstein SD, Young WB : Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. *Headache* 1997 ; 37(6) : 377-382.
- 3) Saadah HA : Abortive migraine therapy in the office with dexamethasone and prochlorperazine. *Headache* 1994 ; 34(6) : 366-370.
- 4) Norton J : Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache* 2000 ; 40(9) : 755-757.
- 5) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A : The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22(2) : 191-195.
- 6) Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, Grillo JA, Elswick RK Jr : Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994 ; 24(2) : 237-241.
- 7) Kostic MA, Gutierrez FJ, Rieg TS, Moore TS, Gendron RT : A prospective, randomized trial of intravenous prochlorperazine versus subcutaneous sumatriptan in acute migraine therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2010 ; 56(1) : 1-6.
- 8) Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, Bijur PE, Esses D, Solorzano C, Gallagher EJ : A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005 ; 64(3) : 463-468.
- 9) Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S : Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. *J Accid Emerg Med* 1997 ; 14(4) : 209-211.
- 10) Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF, Alam AS : Acute migraine treatment with droperidol : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003 ; 60(2) : 315-321.
- 11) Richman PB, Allegra J, Eskin B, Doran J, Reischel U, Kaiafas C, Nashed AH : A randomized clinical trial to assess the effi-



- cacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 2002 ; 20(1): 39-42.
- 12) Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG : Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am J Health Syst Pharm* 2007 ; 64(11): 1174-1186.
  - 13) Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J, Margul B : A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996 ; 53(2): 180-184.
  - 14) Edwards KR, Norton J, Behnke M : Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache* 2001 ; 41(10): 976-980.
  - 15) Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH : Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches : a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003 ; 41(6): 847-853.
  - 16) Cicek M, Karcioğlu O, Parlak I, Öztürk V, Duman O, Serinken M, Guryay M : Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. *Emerg Med J* 2004 ; 21(3): 323-326.
  - 17) Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, Hochberg ML, Rowe BH : The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Emerg Med* 2008 ; 52(6): 705-713.
  - 18) Innes GD, Macphail I, Dillon EC, Metcalfe C, Gao M : Dexamethasone prevents relapse after emergency department treatment of acute migraine : a randomized clinical trial. *CJEM* 1999 ; 1(1): 26-33.
  - 19) Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S : Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache* 2008 ; 48(3): 333-340.
  - 20) Friedman BW, Greenwald P, Bania TC, Esses D, Hochberg M, Solorzano C, Corbo J, Chu J, Chew E, Cheung P, Fearon S, Paternoster J, Baccellieri A, Clark S, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ : Randomized trial of IV dexamethasone for acute migraine in the emergency department. *Neurology* 2007 ; 69(22): 2038-2044.
  - 21) Donaldson D, Sundermann R, Jackson R, Bastani A : Intravenous dexamethasone vs placebo as adjunctive therapy to reduce the recurrence rate of acute migraine headaches : a multicenter, double-blinded, placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2008 ; 26(2): 124-130.
  - 22) Fiesseler FW, Shih R, Szucs P, Silverman ME, Eskin B, Clement M, Saxena R, Allegra J, Riggs RL, Majlesi N : Steroids for migraine headaches : a randomized double-blind, two-armed, placebo-controlled trial. *J Emerg Med* 2011 ; 40(4): 463-468.
  - 23) Singh A, Alter HJ, Zaia B : Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008 ; 15(12): 1223-1233.

## ● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/4/30)
  1. "status migrainosus" 57
    - & treatment 49
    - & management 7
    - & randomized control trial 0
  2. migraine & (refractory or intractable or "very severe") 496
    - & (treatment or management) 450
    - & (treatment or management) & randomized control trial 2
  3. migraine & emergency 559
    - & randomized control trial 17
- ・ ハンドサーチにより 1 文献追加(文献 12)

# 妊娠中，授乳中の片頭痛治療（急性期・予防） はどうするか

## 推奨

発作が重度で，治療が必要な場合には発作頓挫薬としてはアセトアミノフェンが勧められる。妊娠期間中のトリプタン使用の安全性は確立されていないが，妊娠初期の使用での胎児奇形発生率の増加は報告されていない。多くの片頭痛患者は妊娠中には片頭痛発作の頻度が減少するため，予防薬が必要となる患者は少ない。また，予防薬は投与しないことが望ましいが，必要な場合には $\beta$ 遮断薬が挙げられる。授乳婦がトリプタンを使用した場合には，スマトリプタンは使用後 12 時間，その他のトリプタンは 24 時間経過した後に授乳させることが望ましい。

グレード B

## 背景・目的

片頭痛は妊娠可能年齢の女性に多く，妊娠中および授乳中の片頭痛治療をどのように行うかについては，患者からの問い合わせも多い。

妊娠・授乳中の片頭痛の特徴と，薬物療法を行ううえでの有用性と安全性について文献的検索を行った。

## 解説・エビデンス

妊娠初期から後期に至るにつれて片頭痛は軽減する傾向にあり，妊娠後期では 60～80% の女性患者で片頭痛発作が軽減する<sup>1-3)</sup>。前兆のある片頭痛は，前兆のない片頭痛に比べ軽減度が低いという報告がある<sup>4-6)</sup>。分娩後は 1 か月以内で半数以上の患者で片頭痛が再発する。授乳については母乳栄養と人工栄養で頭痛の頻度，程度とも差を認めないという報告もある<sup>3)</sup>が，母乳栄養のほうが片頭痛の再発を抑える可能性を示唆する報告があり<sup>1)</sup>，少なくとも母乳栄養による悪化はないと考えられる。片頭痛患者では妊娠中の脳卒中や妊娠高血圧症候群などの合併症が増加するという報告が集積されつつあるが<sup>7-9)</sup>，症例対照研究が主であり大規模の前向き研究が待たれる。

一般論として妊娠中の薬物の危険度は，薬剤そのものの危険度と薬剤の使用時期が問題となる。最終月経初日～27 日目までは無影響期のため，この期間に片頭痛治療薬を数回使用したとし

でも特に心配はない。妊娠初期、特に妊娠4週～11週末までは胎児の器官形成期のため、可能な限り薬剤の使用は控える。妊娠12週以降になると催奇形性の問題は発生しないが、胎児機能障害・胎児毒が問題となる。妊婦における片頭痛急性期発作の治療薬で安全性が確立したものはないが、経験的にはアセトアミノフェンが汎用されており、これまでに刊行された頭痛ガイドラインで推奨されている<sup>10,11)</sup>。アスピリンは母体および新生児の出血傾向、NSAIDsは胎児の動脈管収縮・閉鎖などの報告があるため、特に妊娠後期には使用を控える<sup>12)</sup>。エルゴタミンには子宮収縮作用があり早産の危険性があるため、添付文書、米国FDAの勧告では禁忌となっている。制吐薬では、メトクロプラミドは「有益性投与」で、妊娠悪阻に対しわが国では比較的広く使用されており、児への悪影響はほぼ否定されている<sup>13)</sup>。ドンペリドンは動物実験にて催奇形性が報告されており、添付文書上も妊婦への投与は禁忌となっている。トリプタンの安全性については、市販後調査でスマトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタンの妊娠初期の使用で胎児奇形発生の危険性を増加させなかったと報告されている<sup>14,15)</sup>。市販後調査以外ではスマトリプタンが妊娠中の使用については最も報告が多く、妊娠初期での使用が胎児奇形発生の危険性を増加させなかったとしている<sup>16)</sup>。その他のトリプタンについても、大規模なコホート研究で妊娠初期における使用が胎児奇形発生の危険性を大幅に増加させるものではなく、妊娠の転帰について重篤な影響を与えなかったと報告されている<sup>17,18)</sup>。

妊娠中の予防療法では、胎児に対する危険性が最も高いものは抗てんかん薬のバルプロ酸であり、妊娠可能年齢の女性患者に使用する場合は常に注意が必要である。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)も妊娠中期後期では胎児循環障害が報告されている<sup>12)</sup>。カルシウム拮抗薬も妊娠初期は禁忌とされており、妊娠中に予防薬が必要な場合には、経験的にβ遮断薬、なかでもプロプラノロールが選択肢として挙げられている<sup>10)</sup>。

授乳期のトリプタン使用については、スマトリプタン6mgの皮下注射を受けた母体血中濃度の約3.5%が母乳に移行すると報告されている。経口薬での活性は14%であり、母乳移行は0.5%程度と推察される<sup>19)</sup>。米国小児科学会の勧告では、スマトリプタンは授乳可能な薬剤とみなされている<sup>20)</sup>。また、エレトリプタン80mgを1回投与された8名の女性で、投与後24時間を経過して母乳に移行したエレトリプタンの平均総量は投与量の0.02%であったとの製薬会社からの報告があり<sup>21)</sup>、「薬剤と母乳第14版」の薬剤リスク分類ではエレトリプタンのみlevel 2(比較的安全)、そのほかのトリプタンはlevel 3(安全性は中等度)に分類されている<sup>22)</sup>。添付文書上スマトリプタンは12時間、そのほかのトリプタンでは授乳回避と記載されている。その他の薬剤については個別に対応する必要があり、専門書やインターネットのサイトなどを参考にすることが可能である<sup>12,22-24)</sup>。わが国では、厚生労働省の事業の一環である国立成育医療研究センターの「妊娠と薬情報センター」によるサイト<sup>25)</sup>などが利用できる。

## ●文献

- 1) Sances G, Granella F, Nappi RE, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, Nappi G : Course of migraine during pregnancy and postpartum : a prospective study. *Cephalalgia* 2003 ; 23(3) : 197-205.
- 2) Ertresvåg JM, Zwart JA, Helde G, Johnsen HJ, Bovim G : Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 111(4) : 233-237.
- 3) Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M : Headache and migraine during pregnancy and puerperium : the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011 ; 12(4) : 443-451.
- 4) Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G : Migraine with aura and reproductive life events : a case control study. *Cephalalgia* 2000 ; 20(8) : 701-707.
- 5) Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M : Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia* 1995 ; 15(2) : 140-144.

- 6) Rasmussen BK, Olesen J : Migraine with aura and migraine without aura : an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992 ; 12 (4) : 221-228.
- 7) Bushnell CD, Jamison M, James AH : Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases : US population based case-control study. *BMJ* 2009 ; 338 : b664.
- 8) Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, Ornati A, Benedetto C : Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy : a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009 ; 29(3) : 286-292.
- 9) Williams MA, Peterlin BL, Gelaye B, Enquobahrie DA, Miller RS, Aurora SK : Trimester-specific blood pressure levels and hypertensive disorders among pregnant migraineurs. *Headache* 2011 ; 51(10) : 1468-1482.
- 10) Silberstein SD : Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 55(6) : 754-762.
- 11) 日本頭痛学会(編) : 慢性頭痛の診療ガイドライン. 医学書院, 2006.
- 12) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ : *Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2011.
- 13) Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A : The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009 ; 360(24) : 2528-2535.
- 14) GlaxoSmithKline : *The Sumatriptan/Naratriptan/Treximet Pregnancy Registry Interim Report*. Kendle International Inc, Wilmington NC, 2011.  
[http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex\\_InterimReport\\_2011.pdf](http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex_InterimReport_2011.pdf)
- 15) Fiore M, Shields KE, Santanello N, Goldberg MR : Exposure to rizatriptan during pregnancy : post-marketing experience up to 30 June 2004. *Cephalalgia* 2005 ; 25(9) : 685-688.
- 16) Fox AW, Chambers CD, Anderson PO, Diamond ML, Spierings EL : Evidence-based assessment of pregnancy outcome after sumatriptan exposure. *Headache* 2002 ; 42(1) : 8-15.
- 17) Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H : Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes : results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Headache* 2010 ; 50(4) : 563-575.
- 18) Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P : Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine : a register study in Sweden. *Drug Saf* 2011 ; 34(8) : 691-703.
- 19) Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Duscil LJ, Paech M, Ilett KF : Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996 ; 41(3) : 217-221.
- 20) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs : Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001 ; 108(3) : 776-789.
- 21) Pfizer (Canada) : RELPAX (eletriptan hydrobromide-Product Monograph). p11, 2012.  
[http://www.pfizer.ca/en/our\\_products/products/monograph/139](http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/139)
- 22) Hale TW : *Mini Medications and Mothers' Milk*. 14th edition, Hale Publishing, Texas, 2010.
- 23) Lactmed (Drugs and Lactation Database).  
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
- 24) The Hospital for Sick Children (SickKids) : MOTHERRISK.  
<http://www.motherisk.org/women/index.jsp>
- 25) 国立成育医療研究センター : 妊娠と薬情報センター.  
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>

### ● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/8/11)
  1. Migraine
  2. 1 & {pregnancy} 626
  3. 1 & {lactation} or {breast feeding} 52
  4. 2 & treatment 352
  5. 3 & treatment 40
  6. 2 & prophylaxis 73
  7. 3 & prophylaxis 13
- ・ 検索 DB : 医中誌
  - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (妊娠/TH or 妊娠/AL) 45
  - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (授乳/TH or 授乳/AL) 13

# 月経時片頭痛の診断および治療

## 推奨

月経時片頭痛の診断は ICHD-II に準ずる。月経周期と発作の関連を明らかにするためには頭痛ダイアリーによる確認を要する(3回の月経周期を含む)。月経周期に関連して起こる前兆のない片頭痛発作は重度のものが多いため、急性期治療法としては過去の発作で NSAIDs の効果がない場合にはトリプタンが推奨される。予防薬は一般的な片頭痛予防療法に準ずるが、月経に関連して主に発作が起こる場合には、短期予防療法も選択肢の1つとして挙げられる。

グレード B

## 背景・目的

女性の片頭痛患者の約半数は、片頭痛発作が月経周期に関連して起こることを自覚している。頭痛ダイアリーを用いた調査でも、月経数日前から月経中にかけて、片頭痛発作が起こることが多い。また、この時期に起こる発作は、他の時期にみられる発作に比し、重度で持続時間が長く、治療抵抗性のことが多い。

## 解説・エビデンス

従来、月経に関連して起こる頭痛は menstrual migraine, premenstrual migraine, perimenstrual migraine など、さまざまな呼び方がなされ、発作の起こる時期に関して共通の定義もなされていなかった。ICHD-II では、付録として片頭痛を、A1.1 前兆のない片頭痛、A1.1.1 前兆のない純粹月経時片頭痛、A1.1.2 前兆のない月経関連片頭痛、A1.1.3 前兆のない非月経時片頭痛、に分類している<sup>1,2)</sup>。

A1.1.1 前兆のない純粹月経時片頭痛は MacGregor らが提唱した基準<sup>3)</sup>に従い、発作は月経開始日(day 1) ± 2 日(すなわち、月経開始2日前から月経3日目まで)のみに生じ、月経3周期中2周期以上で認め、その他の時期には認めないもので、A1.1.3 前兆のない月経関連片頭痛は A1.1.1 で定義した時期に加え、その他の時期にも発作を認めるものである。月経時片頭痛は他の時期の発作に比し、重症度が高く、持続時間が長い傾向がある<sup>4,5)</sup>。

薬物治療は基本的には急性期治療，予防療法とも一般的な片頭痛治療と同様であるが<sup>3</sup>，発作が重度の場合が多い．急性期治療としては，トリプタンの治療効果を示す報告が多い．スマトリプタン 6 mg 皮下注射薬<sup>6</sup>および経口薬(50 mg, 100 mg)<sup>7</sup>，ゾルミトリプタン経口薬(1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg)<sup>8, 9</sup>，リザトリプタン経口薬(10 mg)<sup>10</sup>，ナラトリプタン(2.5 mg)経口薬<sup>11</sup>では，RCT にて月経関連片頭痛への効果を示す報告がある．1 報の月経関連片頭痛の治療に関するシステマティックレビュー+メタアナリシスによると，急性期治療ではスマトリプタン経口薬(50mg, 100mg)，初回月経時片頭痛発作から月経期間中メフェナム酸 500 mg を 8 時間ごと<sup>12</sup>，リザトリプタン経口薬(10 mg)が推奨グレード B である<sup>13</sup>．本邦未承認であるが<sup>3</sup>，スマトリプタン 85 mg+ナプロキセン 500 mg の経口合剤も，RCT にて月経困難症にも効果を認めている<sup>14</sup>．急性期治療のみでは効果不十分なものや発作の再発を認める患者，急性期治療薬の使用量が多い患者には予防療法を考慮する．月経周期が予測可能で月経に関連して発作が起こり，月経期間以外の発作回数が少ない場合には，月経開始数日前から月経終了までの短期間，トリプタン<sup>15</sup>や NSAIDs<sup>16</sup>を予防的に数日間服用する方法の有効性が検討されている．その他の短期予防療法として，ビタミン E<sup>17</sup>，マグネシウム<sup>18</sup>，植物性エストロゲン<sup>19</sup>などの報告もあり，ホルモン療法としては，エストラジオール投与の効果を示す RCT がある<sup>20</sup>．先のシステマティックレビュー+メタアナリシスでは 1.5 mg/日の経皮エストラジオール，ナラトリプタン経口薬 1 mg を 2 回/日，frovatriptan 経口薬(本邦未承認)2.5 mg を 2 回/日が短期予防療法として推奨グレード B とされている．

## ●文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24(Suppl 1): 9-160.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類第 2 版(ICHHD-II) . 日本頭痛学会誌 2004 ; 31(1): 13-188.
- 3) MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M : Migraine and menstruation : a pilot study. Cephalalgia 1990 ; 10(6) : 305-310.
- 4) MacGregor EA, Victor TW, Hu X, Xiang Q, Puenpatom RA, Chen W, Campbell JC : Characteristics of menstrual vs non-menstrual migraine : a post hoc, within-woman analysis of the usual-care phase of a nonrandomized menstrual migraine clinical trial. Headache 2010 ; 50(4): 528-538.
- 5) Pinkerman B, Holroyd K : Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. Cephalalgia 2010 ; 30(10): 1187-1194.
- 6) Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, Pascual J, Shuaib A : The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. Obstet Gynecol 1995 ; 86(6) : 911-916.
- 7) Nett R, Landy S, Shackelford S, Richardson MS, Ames M, Lener M : Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. Obstet Gynecol 2003 ; 102(4): 835-842.
- 8) Loder E, Silberstein SD, Abu-Shakra S, Mueller L, Smith T : Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine : a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2004 ; 44(2): 120-130.
- 9) Tuchman M, Hee A, Emeribe U, Silberstein S : Efficacy and tolerability of zolmitriptan oral tablet in the acute treatment of menstrual migraine. CNS Drugs 2006 ; 20(12): 1019-1026.
- 10) Mannix LK, Loder E, Nett R, Mueller L, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Skobieranda F : Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine : two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. Cephalalgia 2007 ; 27(5): 414-421.
- 11) Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C ; French Naraming Collaborative Study Group : Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. Eur J Neurol 2005 ; 12(10): 774-781.
- 12) Al-Waili NS : Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid : double-blind study with placebo. Eur J Med Res 2000 ; 5(4): 176-182.
- 13) Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D : Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache : evidence-based review. Neurology 2008 ; 70(17): 1555-1563.
- 14) Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, Derosier FJ, McDonald SA : Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen : two randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2009 ; 114(1): 106-113.
- 15) Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, Watson C, Jöbsis M, Batenhorst A, O'Quinn S : Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2001 ; 41(3): 248-256.

- 16) Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G : Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis : a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990 ; 30(11): 705-709.
- 17) Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A : The effect of vitamin E on the treatment of menstrual migraine. *Med Sci Monit* 2009 ; 15(1): CR16-19.
- 18) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G : Magnesium prophylaxis of menstrual migraine : effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991 ; 31(5): 298-301.
- 19) Burke BE, Olson RD, Cusack BJ : Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002 ; 56(6): 283-288.
- 20) MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A : Prevention of menstrual attacks of migraine : a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006 ; 67(12): 2159-2163.

#### ● 検索式・参考にした二次資料

---

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/21)
  1. Menstrual migraine 629
  2. 1 & treatment 396
  3. 1 & prophylaxis 108
  4. 1 & prevention 94
- ・ 検索 DB : 医中誌  
(月経 TL or 月経 AL) and (片頭痛 TL or 片頭痛 AL) 63