

## 3. 予防療法

### CQ II-3-1

# どのような患者に予防療法が必要か

#### 推奨

片頭痛発作が月に2回以上あるいは6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。急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛には、予防療法を行うよう勧められる。

グレードB

## 背景・目的

片頭痛発作急性期治療のみでは、片頭痛による生活上の支障を十分に治療できない場合、予防療法が必要である。片頭痛予防療法の目的は①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善、③生活機能の向上と生活への支障の軽減にある。

急性期治療薬の乱用は薬物乱用頭痛を誘発するので、急性期治療薬の過剰な使用がある場合も予防療法が必要である。

## 解説・エビデンス

予防療法には、古くから経験的に実施されているもの、RCTにより科学的なエビデンスが示されているものがある。予防療法薬の有効性および有用性は、発作回数、頭痛の重症度、頭痛持続時間の軽減の程度、生活機能の向上や生活への支障の軽減程度で評価される。評価方法には、頭痛日数や頭痛時間、急性期治療薬の使用量、QOLスケール、片頭痛重症度スケールなどが使用されており、科学的に評価することが可能で、プラセボとの有意差を統計学的に証明することができる。

しかしながら、どの程度の改善があれば十分であるかに関しては今後の研究が必要で、現時点ではエビデンスが不足している。

これまで刊行された片頭痛治療ガイドラインでは、ガイドラインが作成された時期にその国・その地域で使用可能な予防薬剤の科学的なエビデンスと使用経験をふまえて、専門家のコンセン

サスとして予防療法の適応について勧告を行っている。

1993年のイタリア頭痛学会のガイドライン<sup>1)</sup>では、月2回以上の生活に支障をきたす頭痛発作があり、月に4日以上頭痛がある患者を対症療法で3か月経過をみて同様の頻度で片頭痛がある場合に予防療法を実施することを勧告している。

カナダのガイドライン<sup>2)</sup>では、片頭痛発作が重度でQOLが阻害され、月に3回以上発作があり、急性期治療薬では十分対処できない場合に予防療法を実施するよう勧めている。

デンマークのガイドライン<sup>3)</sup>では急性期療法のみでは治療効果が不十分で、月に2回以上、または遷延性の発作がある場合が予防療法適応であるとした。

米国頭痛コンソーシアムのガイドライン<sup>4,5)</sup>では、個々の患者ニーズや他の片頭痛の性状を考慮して予防療法の適応を決めるべきで、急性期治療をしても生活の阻害がある場合、頻繁な頭痛発作、急性期治療が禁忌で、無効、または乱用がある場合、急性期治療による有害事象がある場合などを適応としている。また、急性期治療と予防治療の費用、患者の嗜好も勘案する必要がある。片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛または片頭痛性脳梗塞など、永続的な神経障害を起こしうるまれな片頭痛状況の存在する場合には、神経障害の予防のために、片頭痛の予防療法が適応になるとしている。

わが国では2002年に日本神経学会が頭痛治療ガイドライン<sup>6)</sup>を刊行しているが、このガイドラインでは予防療法の適応は、片頭痛発作の頻度が高く急性期治療だけでは十分に治療ができない場合、急性期治療が禁忌や副作用のために使用できない場合、頓挫薬無効の場合、および急性期治療薬の乱用がみられる場合に考慮し、また、医療経済として、予防療法をしたほうが安価な場合や、患者の希望も勘案して決めるべきであるとしている。また、片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞など、重大な神経障害を起こすおそれのある特殊な片頭痛の場合も予防療法の適応であるとしている。

2002年に米国内科学会<sup>7)</sup>が刊行したガイドラインでは、生活に支障がある頭痛発作が月に2回(6日)以上、急性期治療が禁忌または無効で使用できない場合、週2回以上の頓挫薬の使用、片麻痺性片頭痛などのまれな片頭痛の場合、急性期治療の副作用、患者の嗜好、急性期治療と予防治療のコストなども考慮して予防療法の適応を決めるとしている。

フランスのガイドライン<sup>8)</sup>では、片頭痛発作の頻度や程度と片頭痛発作によるADL障害があるとき、3か月以上にわたり、毎月6~8回の急性期治療薬を使用している場合に予防療法の開始を勧めている。

台湾のガイドライン<sup>9)</sup>の予防療法適応は、月の頭痛発作が3,4回を超えると、急性期治療薬が無効か禁忌の場合、片麻痺性片頭痛や遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞などの特殊な片頭痛、日常生活に重篤な影響を及ぼす頭痛発作としている。

ヨーロッパ神経学会で、2009年に改訂されたガイドライン<sup>10)</sup>は、日常生活が高度に損なわれる場合、月あたりの発作が2回以上の場合、急性期治療薬に反応しない場合、前兆が頻回か、遷延するか、不快な場合に予防療法を勧めている。

米国のSilbersteinら<sup>11)</sup>は、保険請求データベースの解析により、片頭痛患者に予防療法を実施すると、片頭痛急性期治療薬の使用や、医療機関の受診回数、脳CT、MRIなどの検査頻度を減少させることができ、医療経済の観点からも有用であると報告している。

また、片頭痛の併存症について研究が進んでいるが、高血圧など心血管系の疾患や抑うつ状態などの神経系疾患の併存症がある場合には、併存症の治療薬に片頭痛の予防効果もある薬剤を選択することが望まれる。

優れた急性期治療薬が開発されれば、予防療法の適応範囲は小さくなり、逆に副作用が少ない優れた予防療法が開発されれば、予防療法の適応範囲は広がるものと考えられる。したがって、今後の急性期治療薬と予防治療薬の開発の進展により、予防療法の適応基準は変化するものと考えられる。現時点ではガイドライン作成班のコンセンサスとして推奨の適応が勧められる。

## ●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). *Funct Neurol* 1993 ; 8 (6) : 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1997 ; 156 (9) : 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18 (1) : 9-22.
- 4) 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.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology, 2000.  
<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gj0090.pdf>
- 6) 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.
- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C ; American Academy of Family Physicians ; American Collage of Physicians-American Society of Internal Medicine : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 (10) : 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D ; French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC) : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26 (8) : 1305-1318.
- 9) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society : Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17 (2) : 132-148.
- 10) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine : revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16 (9) : 968-981.
- 11) Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ : Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache* 2003 ; 43 (3) : 171-178.

## ●検索式・参考にした二次資料

・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)  
migraine  
& prophylaxis 2631 件  
& benefit 154 件  
& QOL 9 件  
& guideline 71 件  
& efficacy 622 件  
& preventive 756 件  
& benefit 55 件  
& QOL 8 件  
& guideline 27 件  
& efficacy 195 件

# 予防療法にはどのような薬剤があるか

## 推奨

片頭痛の予防療法に使用される薬剤には表 1 のような薬剤がある。

また、予防療法における有効性のエビデンスの強さと効果、有害事象のリスクなどから、片頭痛予防薬は表 2 のようにグループ分けすることができる。

グレード B

## 背景・目的

多くのガイドラインでエビデンスとコンセンサスに基づいて各種薬剤の評価がなされている。また、有効性と安全性のエビデンスおよびコンセンサスに基づいた薬効分類もなされている。

## 解説・エビデンス

これまでに刊行されたガイドライン<sup>1-13)</sup>を参照し、本研究班のコンセンサスを加えて表 1(薬効別片頭痛予防薬の一覧)、表 2(薬剤グループ)を示した。

なお、日本での片頭痛予防薬として保険適用となっているのは、ロメリジン、バルプロ酸、プロプラノロール、ジヒドロエルゴタミンであり、ベラパミル、アミトリプチリンは 2013 年 3 月の時点で適用外使用となっている。

### ●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). *Funct Neurol* 1993 ; 8(6): 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1997 ; 156(9): 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18(1): 9-22.
- 4) 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.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. *the American Academy of Neurology*

表 1 予防療法エビデンスサマリ

薬剤	エビデンスの質 <sup>1)</sup>	科学的根拠	臨床的な印象 <sup>2)</sup>	副作用	推奨グレード <sup>3)</sup>	薬効のgroup <sup>4)</sup>	推奨用量 <sup>5)</sup>
<b>抗てんかん薬</b>							
バルプロ酸	A	+++	+++	時々～頻繁	A	1	400～600 mg/日
トピラマート	A	+++	+++	時々～頻繁	A**	1	50～200 mg/日
ガバペンチン	B	++	++	時々～頻繁		2	
レベチラセタム	B	?	?	時々～頻繁		2	
<b>抗うつ薬</b>							
アミトリプチリン	A	+++	+++	頻繁	A*	1	10～60 mg/日
ノルトリプチリン	C	?	+++	頻繁		3	
イミプラミン	C	?	+	頻繁		3	
クロミプラミン	C	?	+	頻繁		3	
トラゾドン	C	?	+	時々～頻繁		3	
ミアンセリン	C	?	+	時々～頻繁		3	
フルボキサミン	C	?	+	時々		3	
パロキセチン	C	?	+	時々		3	
スルピリド	C	?	+	まれ		3	
デュロキセチン	C	?	?	時々		3	
fluoxetine	B	+	+	時々		2	
<b>β遮断薬</b>							
プロプラノロール	A	++	+++	まれ～時々	A	1	20～60 mg/日
メトプロロール	A	++	+++	まれ～時々	A**	2	40～120 mg/日
アテノロール	B	++	++	まれ～時々		2	
ナドロール	B	+	+++	まれ～時々		2	
timolol	A	+++	+	まれ～時々		1	
<b>Ca拮抗薬</b>							
ロメリジン	B	+	++	まれ	B	2	10～20 mg/日
ベラパミル	B	+	++	まれ～時々	B*	2	80～240 mg/日
ジルチアゼム	C	?	++	まれ～時々		3	
ニカルジピン	C	+	++	まれ～時々		3	
flunarizine	A	++	+++	頻繁		4	
<b>ARB/ACE阻害薬</b>							
カンデサルタン	B	+	+	まれ	B**	2	8～12 mg/日
リシノプリル	B	+	+	時々	B**	2	5～20 mg/日
エナラプリル	C	?	?	時々		3	
オルメサルタン	C	?	?	時々		3	
<b>その他</b>							
ジヒドロエルゴタミン	A	++	++	時々	B	4	2～3 mg/日
methysergide	A	+++	+++	頻繁		4	
A型ボツリヌス毒素 (急性期/慢性期)	B/A	++	?	まれ	C**/A**	2	
feverfew	B	++	+	まれ	B	2	
マグネシウム製剤	B	+	+	まれ	B**	2	
ビタミンB <sub>2</sub>	B	+++	++	まれ	B**	2	
チザニジン	B	+	+	まれ		2	
melatonin	C	?	?	まれ	C	4	
オランザピン	C	?	?	頻繁	C**	4	

1) エビデンスの質

- A. 複数のRCTにより一致した結果が得られている。
- B. RCTによるエビデンスがあるが不完全。
- C. RCTによるエビデンスはないが米国MCHコンソーシアム/厚生労働省頭痛ガイドライン研究班によるコンセンサスが得られた。  
RCT: randomized controlled trials

2) 臨床的な印象

- 0 無効: 大部分の患者で改善なし。
- +
- ++ 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。

3) 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。エビデンスの質とは必ずしも一致しない。

4) 表2を参照。

5) 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。

\*保険診療における片頭痛に対する適用外使用が認められている。

\*\*保険適用外である。

表 2 予防薬剤薬効群

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>抗てんかん薬</b> バルプロ酸 トピラマート <b>β 遮断薬</b> プロプラノロール timolol <b>抗うつ薬</b> アミトリプチリン	<b>抗てんかん薬</b> レベチラセタム ガバペンチン <b>β 遮断薬</b> メトプロロール アテノロール ナドロール <b>抗うつ薬</b> fluoxetine <b>Ca 拮抗薬</b> ロメリジン ペラバミル <b>ARB/ACE 阻害薬</b> カンデサルタン リシノプリル <b>その他</b> feverfew マグネシウム製剤 ビタミン B <sub>2</sub> チザニジン A 型ボツリヌス毒素	<b>抗うつ薬</b> フルボキサミン イミプラミン ノルトリプチリン パロキセチン スルピリド トラゾドン ミアンセリン デュロキセチン クロミプラミン <b>Ca 拮抗薬</b> ジルチアゼム ニカルジピン <b>ARB/ACE 阻害薬</b> エナラプリル オルメサルタン	<b>Ca 拮抗薬</b> flunarizine <b>その他</b> methysergide ジヒドロエルゴタミン melatonin オランザピン	<b>抗てんかん薬</b> クロナゼバム ラモトリギン カルバマゼピン <b>Ca 拮抗薬</b> ニフェジピン <b>β 遮断薬</b> アセプトロール ビンドロール アルプレノロール オクスプレノロール <b>その他</b> クロニジン

gy, 2000.

<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>

- 6) 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, 若田宜雄, 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.
- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine: Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002; 137(10): 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D; French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC): French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004; 26(8): 1305-1318.
- 9) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society: Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Acta Neurol Taiwan 2008; 17(2): 132-148.
- 10) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies: EFNS guideline on the drug treatment of migraine: revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16(9): 968-981.
- 11) Gallai V, Sarchielli P: Diagnostic and therapeutic guidelines for migraine. Italian Society for the Study of Headaches (SISC). J Headache Pain 2001; 2(1): S125-129.
- 12) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society: Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1346-1353.
- 13) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society: Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1337-1345.

● 検索式・参考にした二次資料

- ・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)
- migraine
- & prophylaxis 2631 件
- & benefit 154 件
- & QOL 9 件
- & guideline 71 件
- & efficacy 622 件
- & preventive 756 件
- & benefit 55 件
- & QOL 8 件
- & guideline 27 件
- & efficacy 195 件

# 複数の予防療法をどのように使い分けるか

## 推奨

予防療法の選択は、有効性に関して科学的なエビデンスがあり、有害事象が少ない薬剤を低用量から開始することが勧められる。有害事象がない限り、十分な臨床効果が得られる用量までゆっくり増量し、2~3か月程度の期間をかけて効果を判定する。十分な用量まで増量し、十分な長さの観察期間をとっても効果が得られなければ他の薬剤に変更する。片頭痛以外の併存する疾患や身体的状況も勘案して薬剤を選択することが勧められる。

グレードB

## 背景・目的

急性期治療のみでは、不十分な場合に予防療法が選択される。予防療法の目的は①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善により、③生活機能の向上と、生活への支障の軽減にあり、この目的を達成するために、最適な予防薬を科学的なエビデンスと個々の患者の身体状況やニーズに応じて選択する必要がある。

## 解説・エビデンス

これまでに刊行されたガイドライン<sup>1-13)</sup>では、予防薬は安全性の高い薬剤を少量から開始することを勧めているが、予防薬の適応基準と同様、選択の基準に関しても明確なエビデンスは乏しい<sup>14)</sup>。

米国頭痛コンソーシアムガイドライン<sup>4,5)</sup>では、予防薬の選択と使用に際して考慮する事項として、A. エビデンスに基づいた有効性が最も高いレベルにある薬物の投与から予防療法を始める、B. 最低用量から開始して、有害事象がない限り、十分な臨床効果が得られる用量までゆっくり増量する、C. 各薬剤の効果判定を十分に行う必要がある。通常、臨床効果を達成するまでに2~3か月かかる可能性がある、D. 有害な薬物使用(たとえば急性期治療薬の乱用)を回避する、E. 長時間作用型の製剤は、コンプライアンスを改善する可能性がある、という項目を列挙している。

また、薬剤の選択には併存する医学的状態も考慮する。いくつかの併存症(comorbid)/共存



(coexisting)状態は、片頭痛患者において一般的にみられ、脳卒中、心筋梗塞、レイノー現象、てんかん、情緒障害および不安性疾患などの存在は、治療の機会と限界の双方に關与している。このような場合、A. 可能なならば、併存症と片頭痛の双方を治療できる薬を選択する、B. 片頭痛のために使用する治療薬は、併存疾患の禁忌でないものを選択する、C. 併存症の治療に使用される薬剤は片頭痛を悪化させないものを選択する、D. すべての薬物相互作用にも注意する、といったことが肝要である<sup>4,5)</sup>。

また、妊婦または妊娠希望の女性に対する留意点として、予防的な薬物投与は、催奇形作用をもつ可能性があり、予防療法が不可欠の場合、胎児に対するリスクが最も低い薬剤を選択する<sup>4,5)</sup>。

予防療法の評価には、頭痛の性状や持続の観察、急性期治療薬の使用量の監視が重要で、頭痛ダイアリーの記載がさきめて有用である。記録は詳細なほうが情報も多いが、単純な頭痛日数の記録だけでもかなり有用であるとされている<sup>1,10)</sup>。予防療法の薬剤変更は、予防療法の効果を適切に評価したうえで実施する必要がある。

2012年最新の米国内科学会のガイドライン<sup>12,13)</sup>では、片頭痛予防の有効性が確立されている薬剤として、divalproex sodium、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、メトプロロール、プロプラノロール、timololを挙げた。さらに、月経に關連して起こる片頭痛の短期予防療法として、日本では未発売のトリプタンであるfrovatriptanを推奨している。また、非医薬品であるバターバー(西洋フキ)も片頭痛予防に有効としているが、肝毒性との關連が示唆され、日本では摂取を控えるよう厚労省から注意喚起がされている(2012年2月)。

2009年のEFNSガイドライン<sup>10)</sup>では、メトプロロール(50~200 mg/日)、プロプラノロール(40~240 mg/日)、flunarizine(5~10 mg/日)、バルプロ酸(500~1,800 mg/日)、トピラマート(25~100 mg/日)を第1選択に、アミトリプチリン(50~150 mg/日)、venlafaxine(75~150 mg/日)、ナプロキセン(2×250~500 mg/日)、petasites(2×75 mg/日)、ビソプロロール(5~10 mg/日)を第2選択としているが、NSAIDsの連日使用により薬物乱用頭痛を誘発する可能性があり、ナプロキセンを予防薬として長期に使用することには疑問が残る。

台湾<sup>9)</sup>では、片頭痛予防の第1選択に、プロプラノロール(20~160 mg/日)、第2選択にバルプロ酸(300~1,800 mg/日)、トピラマート(50~100 mg/日)、flunarizine(5~10 mg/日)、アミトリプチリン(10~75 mg/日)を推奨している。

わが国における実地診療においては、片頭痛予防薬としての保険適用の有無も考慮して決める必要がある。

## ●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). *Funct Neurol* 1993; 8(6): 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Stirling D, Worthington I: Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. Canadian Headache Society. *CMAJ* 1997; 156(9): 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalgia* 1998; 18(1): 9-22.
- 4) 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.
- 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM: Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology, 2000.  
<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>
- 6) 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.

- 7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C ; American Academy of Family physicians ; American Collage of Physicians ; American Society of Internal Medicine : Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002 ; 137(10) : 840-849.
- 8) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D ; French Society for the Study of Migraine Headache (SFEMC) : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26(8) : 1305-1318.
- 9) Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society : Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17(2) : 132-148.
- 10) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine : revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16(9) : 968-981.
- 11) Gallai V, Sarchielli P : Diagnostic and therapeutic guidelines for migraine. Italian Society for the Study of Headaches (SISC). *J Headache Pain* 2001 ; 2(1) : S125-129.
- 12) Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78(17) : 1346-1353.
- 13) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78(17) : 1337-1345.
- 14) Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ : Migraine prophylactic drugs : proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalgia* 1997 ; 17(2) : 73-80.

### ● 検索式・参考にした二次資料

- ・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)
- migraine
- & prophylaxis 2631 件
- & benefit 154 件
- & QOL 9 件
- & guideline 71 件
- & efficacy 622 件
- & preventive 756 件
- & benefit 55 件
- & QOL 8 件
- & guideline 27 件
- & efficacy 195 件

## 予防療法はいつまで続ける必要があるのか

### 推奨

予防療法の効果判定には少なくとも2か月を要する。有害事象がなければ3～6か月は予防療法を継続し、片頭痛のコントロールが良好になれば予防療法薬を緩徐に漸減し、可能であれば中止することが勧められる。

グレード B

### 背景・目的

急性期治療のみでは生活上の支障を十分に治療できない場合に予防療法が行われ、予防療法のゴールは①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善、③生活機能の向上と生活への支障の軽減である。このゴールが達成された場合には予防薬の減量や中止が考慮される。

### 解説・エビデンス

予防療法の継続期間や漸減中止を考慮する目安は、予防療法を行う前の頭痛による障害の程度にもより、一律には決めることができないが、これまでに刊行されたガイドラインでは予防療法を最低3か月は継続し、頭痛が月に1～2回以下が2か月以上続くようになれば、漸減中止する<sup>1)</sup>、頭痛頻度と程度が治療前の50%以下を目標に治療しこれが達成できれば数か月は継続しその後、緩徐に減量<sup>2)</sup>、6～12か月の予防治療の後に継続の要否を判定<sup>3)</sup>、治療ゴールに到達し安定した後、漸減中止<sup>4-6)</sup>、予防療法が奏効すれば6か月～1年は継続し、その後、3～6か月以上かけて漸減し、発作の頻度が再び増加する場合は同じ治療を再開<sup>7)</sup>などの勧告がなされている。

片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、遷延性前兆を伴う片頭痛、片頭痛性脳梗塞など、重大な神経障害を起こすおそれのある特殊な片頭痛における予防療法を行っている場合の継続期間や中止時期に関するエビデンスは不足しているが、中止に関してはきわめて慎重に行うべきである。

## ●文献

- 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). *Funct Neurol* 1993 ; 8(6): 441-446.
- 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA, Robinson G, Striling D, Worthington I : Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Canadian Headache Society. CMAJ* 1997 ; 156(9): 1273-1287.
- 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. *Cephalalgia* 1998 ; 18(1): 9-22.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Treatment guidelines for preventive treatment of migraine. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. *Acta Neurol Taiwan* 2008 ; 17(2): 132-148.
- 7) Géraud G, Lantéri-Minet M, Lucas C, Valade D ; French Society for the Study for the Study of Migraine Headache (SFEMC) : French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004 ; 26(8): 1305-1318.

## ●検索式・参考にした二次資料

- ・片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit(2012/5/30)  
migraine  
& prophylaxis 2631 件  
& benefit 154 件  
& QOL 9 件  
& guideline 71 件  
& efficacy 622 件  
& preventive 756 件  
& benefit 55 件  
& QOL 8 件  
& guideline 27 件  
& efficacy 195 件

# $\beta$ 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛の予防に有効か

## 推奨

$\beta$ 遮断薬(プロプラノロール)は片頭痛発作予防効果があり、20~30 mg/日程度から開始して、30~60 mg/日の用量が、QOLを阻害する片頭痛発作がある患者の第1選択薬の1つとして勧められる。 $\beta$ 遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき、かつこれらの合併症とともに治療できるという利点も有している。

グレードA

## 背景・目的

$\beta$ 遮断薬は主に高血圧、冠動脈疾患、頻拍性不整脈治療薬として使用されるが<sup>3</sup>、片頭痛予防薬としても古くから使用されてきた。

その作用機序、薬理学的根拠はいまだ明確でない点が多いが<sup>3</sup>、プロプラノロールのほか、メトプロロール、アテノロール、ナドロールなどの有効性が認められている。心不全や喘息、抑うつ状態など、 $\beta$ 遮断薬が禁忌となる共存症がない限り積極的に使用でき、妊婦にも比較的安全に投与できる予防薬と考えられる。ただしプロプラノロールはリザトリプタンの血中濃度を上昇させるため、併用は禁忌であり、注意が必要である。

プロプラノロールは2013年3月に片頭痛予防薬として保険適用が認められた。

## 解説・エビデンス

代表的な $\beta$ 遮断薬であるプロプラノロールは46以上の試験が行われており、プラセボと比較した臨床試験において片頭痛予防薬としての有用性が示され、また、メタアナリシスも行われている。Holroydらの53試験(2,403人)を対象としたメタアナリシス<sup>1)</sup>では、プロプラノロールの典型的な投与量は160 mg/日で、二重盲検試験でのプロプラノロール有効率は平均43.7%と、プラセボの14.3%より有意に高かった( $p < 0.001$ )。頭痛ダイアリーを用いた評価では、プロプラノロールは片頭痛発作を44%減少させた。自覚的改善度や臨床的な有効性評価では、プロプラノロールにより65%が改善された。プラセボではいずれの評価法でも約14%の改善にとどまった。研究

により投与量が異なっているが、投与量と片頭痛予防効果の用量-反応関係は明確ではなかった。プロプラノロールの忍容性は良好である。

これらの結果より、プロプラノロールの片頭痛予防薬としての効果は確実といえる。メトプロロールは4件以上のプラセボ群と比較した臨床試験<sup>2,3)</sup>で有用性が示されている。エビデンスはやや劣るが、プロプラノロールとほぼ同等の予防効果があると考えられる。

timololは3件の臨床試験<sup>4)</sup>があり、有用性が示されているが、わが国では点眼薬のみで内服薬は未発売である。

アテノロールは3件のプラセボとの比較試験<sup>5)</sup>にて有効性が示されている。ナドロールは2件以上のプラセボとの比較試験で有用性が示されている。また、ナドロールとプロプラノロールの比較試験(RCT)では<sup>6)</sup>、片頭痛患者48例にナドロール80 mg/日、160 mg/日、プロプラノロール160 mg/日を12週間服用させると、ナドロール80 mg/日群では頭痛回数が6.13回/月から2.74回/月に減少、ナドロール160 mg/日群では5.56回/月から2.93回/月、プロプラノロール群では7.42回/月から4.54回/月とすべての群で改善がみられたが、ナドロール80 mg/日群が最も高い改善効果を示した。neбивololは1件のメトプロロールとのRCT<sup>7)</sup>でメトプロロールと同等の有用性が示されているが、わが国では未発売である。

以上より $\beta$ 遮断薬はプロプラノロール、メトプロロール、timolol、アテノロール、ナドロールなどにおいて片頭痛予防効果が確実で、副作用も重篤なものは少なく、片頭痛予防治療薬として積極的に使用が推奨される薬剤である。

$\beta$ 遮断薬のうち内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity: ISA)を有するアセプトロール<sup>8)</sup>、ピンドロール、アルプレノロール<sup>9)</sup>、オクスプレノロール<sup>10)</sup>などを用いた臨床試験が施行されているが、片頭痛予防効果はなかった。ISAを有する $\beta$ 遮断薬には片頭痛予防効果が期待できないと考えられるが、その理由は不明である。

米国頭痛コンソーシアムのガイドライン<sup>11-13)</sup>では、プロプラノロールは十分なエビデンスがあり、120~240 mg/日の用量での使用が推奨されている。2006年に刊行された慢性頭痛の診療ガイドラインでは、わが国での使用経験に基づき海外のエビデンスよりは低用量の20~60 mg/日が推奨された。この推奨に沿ってわが国での使用経験が蓄積し、2013年3月に片頭痛に対する保険適用が承認された。

また、これまでに刊行されたガイドラインでは、妊婦に予防療法を行わねばならない場合にはプロプラノロールをはじめとする $\beta$ 遮断薬が比較的安全として記載されている。

プロプラノロールとリザトリプタンの主要代謝経路は、A型モノアミン酸化酵素による酸化的脱アミノ化であり、プロプラノロール投与中では、リザトリプタンの血中濃度が上昇し、作用が<sup>14)</sup>増強される可能性があるため、併用は禁忌となっている。

## ●文献

- 1) Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE: Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991; 31(5): 333-340.
- 2) Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, Vilming S, Olesen J: Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* 1987; 7(4): 231-238.
- 3) Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC: Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988; 28(1): 15-23.
- 4) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA: Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984; 252(18): 2576-2580.
- 5) Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, Jäverfalk T, Hellman P, Akesson JA, Olerud B, Gustafsson CL, Raak A, Sandahl G, et al: Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987; 27(7): 372-374.

- 6) Ryan RE Sr : Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. *Am Heart J* 1984 ; 108 (4 Pt 2): 1156-1159.
- 7) Schellenberg R, Lichtenthal A, Wöhling H, Graf C, Brixius K : Nebivolol and metoprolol for treating migraine : an advance on beta-blocker treatment? *Headache* 2008 ; 48 (1): 118-125.
- 8) Nanda RN, Johnson RH, Gray J, Keogh HJ, Melville ID : A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1978 ; 18 (1): 20-22.
- 9) Ekbohm K : Alprenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1975 ; 15 (2): 129-132.
- 10) Ekbohm K, Zetterman M : Oxprenolol in the treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 1977 ; 56 (2): 181-184.
- 11) 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.
- 12) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM : Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting : Pharmacological Management for Prevention of Migraine. the American Academy of Neurology, 2000.  
<http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0090.pdf>
- 13) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E : Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78 (17): 1337-1345.
- 14) 杏林製薬, エーザイ : マクサルト<sup>®</sup>錠 10 mg, マクサルト RPD<sup>®</sup>錠 10 mg 添付文書. 2009年6月改訂(第7版).  
[http://www.eisai.jp/medical/products/di/PI/PDF/MAX\\_T-DT\\_PI.pdf](http://www.eisai.jp/medical/products/di/PI/PDF/MAX_T-DT_PI.pdf)

### ● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2011/12/13)  
{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 68566 件  
& propranolol 614 件  
& metoprolol 146 件  
& timolol 58 件  
& pindolol 32 件  
& nadolol 39 件  
& nebivolol 17 件  
& atenolol 101 件  
& acebutolol 11 件  
& alprenolol 7 件  
& acebutolol 11 件  
& bisoprolol 16 件  
& practolol 7 件  
& labetalol 33 件  
& carteolol 4 件  
& oxprenolol 10 件  
& prindolol 32 件  
→重複, 明らかに対象外の文献を除外して 447 件  
抄録および本文を吟味し, 10 件を採択.
- ・ 二次資料, ハンドサーチにより 4 文献追加(文献 11-14)



# Ca拮抗薬(ロメリジン)は片頭痛の予防に有効か

## 推奨

月に2回以上の発作がある片頭痛患者にCa拮抗薬ロメリジンを10mg/日経口投与すると、8週間には64%の患者で片頭痛発作の頻度、程度の軽減が期待できる。有害事象はプラセボと同程度で安全な薬剤として、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして勧められる。

**グレードB**

## 背景・目的

Ca拮抗薬は主に降圧薬として広く使用されている薬剤群である。片頭痛予防薬としても以前より使用されてきた。flunarizineは海外で片頭痛予防薬として使用されているが、現在、わが国では使用できない。わが国では類似のジフェニルピペラジン系Ca拮抗薬として、ロメリジンが開発され、片頭痛予防の保険適用が承認され1999年より使用されている。各種Ca拮抗薬の片頭痛予防効果のエビデンスを検索する。

## 解説・エビデンス

これまでにCa拮抗薬の片頭痛予防に関する試験は、45件以上が報告されている。

Ca拮抗薬のなかではジフェニルピペラジン系のflunarizineのエビデンスの質が最も高く、6件以上のプラセボ対照ランダム化二重盲検(RCT)で有効性が示されている<sup>1-7)</sup>。また、そのうち4報告を用いたメタアナリシスでも有効性が示されているが、わが国では、発売中止となった。類似化合物のロメリジンは、1つのオープン試験で有効<sup>8)</sup>、1つのプラセボ対照ランダム化二重盲検で有効性、有用性が示されている<sup>9)</sup>。また、ジメトチアジンを対照薬としたRCTでは、片頭痛予防効果はほぼ同等で、安全性においてロメリジンが優れていたと報告されている。flunarizineで問題となった、有害事象のパーキンソニズムや抑うつについて、ロメリジン使用に際して注意を要するが、臨床試験では有害事象はプラセボと同程度であったと報告されている。オープン試験ではあるが、ロメリジンは6か月の長期投与後も片頭痛発作の減少率が55.2%と高く、flunarizineでみられる副作用はなく安全であったことが報告されている<sup>10)</sup>。フェニルアルキルアミン系Ca

拮抗薬ベラパミルは、2つのプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で<sup>11,12)</sup>有用性が示されている。ベラパミル 320 mg (4分服)を片頭痛患者に3か月投与すると、片頭痛頻度が月6.7回から3.8回に減少した<sup>11)</sup>。ベラパミル 240 mgを8週間投与したクロスオーバー試験では、頭痛回数はプラセボ投与期間3.4回/月に対し、ベラパミル投与期間は2.8回/月と有意に減少し、急性期治療薬の使用も有意に減少した<sup>12)</sup>。2011(平成23)年9月28日付けの「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」の厚生労働省保険局医療課長通知(保医発0928第1号)により、片頭痛、群発頭痛に対する適応外使用が保険診療上認められた。ベンゾチアゼピン系のジルチアゼムは1つのオープン試験<sup>13)</sup>で有用性が示されている。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬nimodipineは、プラセボ対照ランダム化二重盲検で有効<sup>14-16)</sup>、無効<sup>17-19)</sup>両方の報告がある。わが国では未発売で使用できない。同じくジヒドロピリジン系のニフェジピンは、片頭痛予防効果がないかごく弱い作用<sup>20,21)</sup>とされ、ニカルジピンは1試験のプラセボ対照ランダム化二重盲検<sup>22)</sup>で有用性が示されている。

以上より、わが国では片頭痛予防効果の期待できるCa拮抗薬としては、試験数が少なくエビデンスとしてやや弱い<sup>13)</sup>が、わが国で約10年間の使用実績があり、保険適用をもつロメリジンの使用がまず勧められる。その次の選択肢としてはエビデンスがあり、保険による適応外使用が認められたベラパミルが勧められる。

## ●文献

- 1) Louis P : A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. *Headache* 1981 ; 21 (6) : 235-239.
- 2) al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, al Jaber M, Khoja W : Flunarizine in migraine:a double-blind placebo-controlled study (in a Saudi population). *Headache* 1992 ; 32(9) : 461-462.
- 3) Pini LA, Ferrari A, Guidetti G, Galetti G, Sternieri E : Influence of flunarizine on the altered electronystagmographic (ENG) recordings in migraine. *Cephalalgia* 1985 ; 5(Suppl 2) : 173-175.
- 4) Sorensen PS, Hansen K, Olesen J : A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986 ; 6(1) : 7-14.
- 5) Thomas M, Behari M, Ahuja GK : Flunarizine in migraine prophylaxis : an Indian trial. *Headache* 1991 ; 31 (9) : 613-615.
- 6) Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, Bostantjopoulou S : Flunarizine in the prevention of classical migraine : a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia* 1985 ; 5(1) : 31-37.
- 7) Frenken CW, Nuijten ST : Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double-blind comparison with placebo. *Clin Neurol Neurosurg* 1984 ; 86(1) : 17-20.
- 8) 後藤文男, 田代邦雄, 杵沢尚之, 他 : 片頭痛に対するKB-2796の臨床効果 初期第2相臨床試験. *薬理と治療* 1994 ; 22 (12) : 5031-5047.
- 9) 後藤文男, 田代邦雄, 杵沢尚之, 他 : KB-2796(塩酸ロメリジン)の片頭痛に対する臨床評価 後期第II相臨床試験. *臨床評価* 1995 ; 23(1) : 13-37.
- 10) Imai N, Konishi T, Serizawa M, Okabe T : Do the effects of long-term lomerizine administration differ with age? *Intern Med* 2007 ; 46(10) : 683-684.
- 11) Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ : Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1983 ; 250(18) : 2500-2502.
- 12) Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW : Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984 ; 34(7) : 973-976.
- 13) Smith R, Schwartz A : Diltiazem prophylaxis in refractory migraine. *N Engl J Med* 1984 ; 310(20) : 1327-1328.
- 14) Stewart DJ, Gelston A, Hakim A : Effect of prophylactic administration of nimodipine in patients with migraine. *Headache* 1988 ; 28(4) : 260-262.
- 15) Havanka-Kanniaainen H, Hokkanen E, Myllylä VV : Efficacy of nimodipine in the prophylaxis of migraine. *Cephalalgia* 1985 ; 5(1) : 39-43.
- 16) Gelmers HJ : Nimodipine, a new calcium antagonist, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983 ; 23 (3) : 106-109.
- 17) Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES) : European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura) . Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES) . *Headache* 1989 ; 29 (10) : 639-642.
- 18) Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES) : European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura) . Migraine-Nimodipine European Study Group (MINES) . *Headache* 1989 ; 29 (10) : 633-638.
- 19) Ansell E, Fazzone T, Festenstein R, Johnson ES, Thavapalan M, Wilkinson M, Wozniak I : Nimodipine in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1988 ; 8(4) : 269-272.

- 20) Shukla R, Garg RK, Nag D, Ahuja RC : Nifedipine in migraine and tension headache : a randomised double blind crossover study. J Assoc Physicians India 1995 ; 43(11): 770-772.
- 21) McArthur JC, Marek K, Pestronk A, McArthur J, Peroutka SJ : Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine : a crossover, double-masked, placebo-controlled study of headache frequency and side effects. Neurology 1989 ; 39(2 Pt 1): 284-286.
- 22) Leandri M, Rigardo S, Schizzi R, Parodi CI : Migraine treatment with nicardipine. Cephalalgia 1990 ; 10(3): 111-116.

### ● 検索式・参考にした二次資料

・ 検索 DB : PubMed(2011/12/13)

{migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 68566

& {calcium antagonists} or {Ca antagonists} 7587 件

& flunarizine 337 件

& diltiazem 103 件

& nifedipine 293 件

& verapamil 305 件

& nimodipine 120 件

& nicardipine 60 件

& lomerizine 23 件

& cinnarizine 66 件

& dotarizine 7 件

& amlodipine 115 件

& azelnidipine 3 件

& aranidipine 1 件

& efonidipine 0 件

& cilnidipine 1 件

& nisoldipine 16 件

& nitrendipine 53 件

& barnidipine 4 件

& felodipine 65 件

& benidipine 1 件

& manidipine 7 件

& nilvadipine 6 件

& cyclandelate 14 件

→ 重複および明らかに対象外を整理して論文 403 件の抄録を検討。

プラセボを用いた RCT, メタアナリシスを中心に重要な文献を採択したが, 薬剤によっては, オープン試験, 他のグループの薬剤と比較試験も採択した(22 件)。

# アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、 アンギオテンシン II 受容体遮断薬(ARB)は 片頭痛の予防に有効か

## 推奨

リシノプリルとカンデサルタンは片頭痛の予防に有効である。高血圧の共存がある片頭痛患者への使用が推奨される。リシノプリルは5 mg/日程度から開始し、必要に応じ20 mg/日まで増量する。カンデサルタンは片頭痛の予防に8 mg/日の使用を推奨する。

グレード B

## 背景・目的

アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンギオテンシン II 受容体遮断薬(ARB)は、副作用の少ない降圧薬として広く使用されている。高血圧の治療のために ACE 阻害薬を服用した患者において、片頭痛の頻度や程度が軽減するとの経験が蓄積され、いくつかの小規模なケースシリーズ研究の後、ACE 阻害薬リシノプリルの無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験が行われ、片頭痛予防効果が示されている。また、ARB(カンデサルタン)でも無作為化試験が実施され有用性が示されている。片頭痛、高血圧症はいずれも有病率の高い疾患であり、両疾患を併せもつ患者は多い。ACE 阻害薬、ARB は副作用が少なく忍容性に優れた薬剤群であり、片頭痛患者の QOL を改善する予防薬の 1 つとなりうる可能性が期待されている。

## 解説・エビデンス

1995 年、国際頭痛学会の診断基準に合致する片頭痛患者 17 例において ACE 阻害薬の片頭痛予防効果の検討が報告された<sup>1)</sup>。対象は月 2 回以上の片頭痛発作がある 18~59 歳の中等症~重症の片頭痛患者で 3 か月~3 年の間、ACE 阻害薬を投与された。大部分の患者はエナラプリルで、一部の患者はリシノプリルを投与された。平均投与量は 16.4 mg (10~25 mg)/日であった。10 例で著効、6 例で中等度の改善、1 例で軽度改善が得られた。主要な副作用は咳嗽で、3 例は咳嗽のために服薬中止、1 例は咳嗽が認められたが薬剤を継続している。リシノプリル 20 mg/日は RCT により片頭痛予防効果が示されている<sup>2)</sup>。リシノプリル 20 mg/日は、片頭痛患者の頭痛時間数、頭痛日数、片頭痛日数をプラセボと比較して各々 20% (95%信頼区間: 5~36%)、17% (5~30%)、

21% (9~34%)減少させた。また、14名 (14/60=23.3%)の被験者で、リシノプリルは片頭痛日数をプラセボ投与時の50%以下に減少させた。リシノプリルはそのほかに比較的良好にデザインされた症例シリーズ研究<sup>1)</sup>や患者データベース<sup>3,4)</sup>を用いた研究があり、リシノプリル5 mg/日はオープン試験であるがその有効性が示唆されている<sup>5)</sup>。エナラプリルにも、不十分ながらエビデンスがある<sup>1,6)</sup>。その他のACE阻害薬には片頭痛に対する効果のエビデンスはない。ARBでは、カンデサルタンの片頭痛予防効果が検討されている<sup>7)</sup>。プライマリーエンドポイントを頭痛日数とした57人のITT(intention to treat)解析で、12週の平均頭痛日数がプラセボの18.5日に対し、カンデサルタン16 mg/日では13.6日と有意に(P=.001)減少した。また、プラセボと比較して50%以上改善したものをカンデサルタンレスポンドーと定義すると、頭痛日数の評価で18/57(31.6%)、片頭痛日数の評価では23/57(40.4%)がレスポンドーであった。他のARBとして、高血圧症を有する片頭痛患者におけるオルメサルタン10~40 mg/日の片頭痛予防効果がオープン試験にて試され、その有用性と高い忍容性が示されている<sup>8)</sup>。テルミサルタン80 mg/日の片頭痛予防効果がRCTにより評価され、その有用性が示唆されているが、統計学的有意差が認められていない<sup>9)</sup>。

わが国では、ACE阻害薬(エナラプリル)による有効例の報告<sup>10)</sup>、ARB(カンデサルタン、テルミサルタン)の有効例などが報告<sup>11-13)</sup>されている。

以上より、片頭痛予防薬としてはACE阻害薬ではリシノプリル、ARBではカンデサルタンが勧められる。リシノプリルは5 mg/日程度から開始し、片頭痛発作の減少が不十分であれば、段階的に20 mg/日まで増量する。カンデサルタンは、海外のエビデンスは16 mg/日であり、欧州神経学会の片頭痛治療ガイドライン<sup>14)</sup>では16 mg/日の使用を第3選択肢として掲載している。わが国ではカンデサルタンは高血圧症に対し「4~8 mg/日を経口投与し、必要に応じて12 mgまで増量する」とされている。わが国では8 mg/日を用いたオープン試験の報告があり、わが国におけるカンデサルタンの使用経験と安全性を考慮し、片頭痛の予防に8 mgの使用を推奨する。エナラプリル、オルメサルタンもエビデンスは強くないが有用である可能性が示唆されており、選択肢となりうる。ACE阻害薬、ARBは高血圧治療薬としては高いエビデンスがある薬剤群であり、高血圧症を合併している片頭痛患者の治療薬としては積極的な使用が勧められ、用量は高血圧の治療用量を考慮する。高血圧のない片頭痛患者におけるARBの有用性が示されているが、さらなるエビデンスの集積が必要である。

## ●文献

- 1) Bender WI : ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. *Headache* 1995 ; 35 (8) : 470-471.
- 2) Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G : Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) : randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001 ; 322(7277) : 19-22.
- 3) Onder G, Pahor M, Gambassi G, Federici A, Savo A, Carbonin P, Bemabei R ; GIFA study : Association between ACE inhibitors use and headache caused by nitrates among hypertensive patients : results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *Cephalalgia* 2003 ; 23 (9) : 901-906.
- 4) Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, Leufkens HG, Egberts AC : Reduction in the therapeutic intensity of abortive migraine drug use during ACE inhibition therapy : a pilot study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 ; 13 (1) : 41-47.
- 5) Schuh-Hofer S, Flach U, Meisel A, Israel H, Reuter U, Arnold G : Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis-an open label study. *Eur J Neurol* 2007 ; 14 (6) : 701-703.
- 6) Camarda R, Monastero R, Mannino M, Camarda C : Enalapril prophylaxis for migraine with aura. *Headache* 2003 ; 43 (2) : 170.
- 7) Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G : Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289 (1) : 65-69.
- 8) Charles MD, Jotkowitz S, Byrd LH : Prevention of Migraine With Olmesartan in Patients With hypertension/prehypertension. *Headache* 2006 ; 46 (3) : 503-507.
- 9) Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, Evers S, Straube A, Schumacher H, Davidai G : Telmisartan in migraine prophylaxis : a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2009 ; 29 (9) : 921-927.

- 10) 古和久典, 竹島多賀夫, 福原葉子, 井尻珠美, 荒木治子, 中島健二: ACE 阻害薬が片頭痛様発作予防に有効であった 1 例. 日本頭痛学会雑誌 2003 ; 30(1): 37-38.
- 11) Owada K: Efficacy of candesartan in the treatment of migraine in hypertensive patients. Hypertens Res 2004 ; 27 (6) : 441-446.
- 12) 岩崎泰雄, 池田 憲, 井口裕章, 市川靖充, 五十嵐修: 片頭痛に対するカンデサルタンの有効性について. 神経内科 2004 ; 60(2): 218.
- 13) 岩崎泰雄, 井口裕章, 池田 憲: 片頭痛に対するテルミサルタンの有用性— 5 症例での検討. 神経内科 2006 ; 64(2): 186-188.
- 14) Members of the task force ; Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS : EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2006 ; 13(6) : 560-572.

### ● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed (2012/1/9)
  - Migraine & prophylaxis 2568
  - Migraine & (angiotensin-converting enzyme inhibitors) 41
  - Migraine & (angiotensin receptor blockers) 37
  - Migraine & losartan 2
  - Migraine & Valsartan 2
  - Migraine & candesartan 19
  - Migraine & telmisartan 2
  - Migraine & Irbesartan 1
  - Migraine & olmesartan 2
- 11 件採択
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2012/1/9)
  - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and 予防 /AL 451
  - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Peptidyl-Dipeptidase A"/TH or ACE/AL) 154
  - (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"/TH or ARB/AL) 97
- 3 件採択



# 抗てんかん薬(バルプロ酸)は片頭痛の 予防に有効か

## 推奨

月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸を経口投与すると、1か月あたりの発作回数を減少させることが期待できる(推奨グレードA)。成人の場合、バルプロ酸ナトリウム400~600mg/日の内服が勧められる(推奨グレードA)。妊娠可能年齢の女性へ投与する場合には、副作用・催奇形性について説明のうえ、徐放薬を選択し、他の抗てんかん薬を併用しない(推奨グレードA)。妊娠中、および妊娠中の可能性のある女性には禁忌である。

グレードA

## 背景・目的

バルプロ酸は、脳内でグルタミン酸脱炭酸酵素の活性化とGABAアミノ基転移酵素阻害によりGABAレベルを増加させ、神経細胞の興奮性を抑制することから、片頭痛や難治性の慢性頭痛患者において検討がなされてきた。片頭痛には約20年の使用経験が蓄積されており、欧米では、β遮断薬、アミトリプチリンに並んで、片頭痛予防薬の第1選択薬の1つとして記載されている。わが国でも、2010年より片頭痛予防薬として保険適用となった。トピラマートも片頭痛予防薬として海外での評価が高い薬剤であるが、わが国では保険適用はない。

## 解説・エビデンス

バルプロ酸の片頭痛予防治療について前向き比較試験で評価した研究が、バルプロ酸ナトリウム2件、divalproex sodium(バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1配合薬)4件で行われている。これらの結果から、Cochrane reviewでは、バルプロ酸が頭痛発作回数を減少させ、発作頻度が50%以上減少する患者数を増加させることを示している<sup>1)</sup>。また、バルプロ酸は頭痛発作頻度を減少させるとともに、頭痛強度を軽減させ、発作持続時間を短縮させるとの報告がある<sup>2,3)</sup>。一方、発作頻度は減少させるが、頭痛強度や発作持続時間は改善しないとの報告もある<sup>4)</sup>。バルプロ酸と他薬との比較においては、バルプロ酸はそれぞれflunarizine<sup>5)</sup>、プロプラノロール<sup>6)</sup>、トピラマート<sup>2)</sup>とほぼ同等の有効性が示されている。

海外では、European Federation of Neurological Science (EFNS)の片頭痛治療ガイドラインでレベル A で推奨されている<sup>7)</sup>。American Academy of Neurology の片頭痛ガイドラインではグレード A で推奨され<sup>8)</sup>、その適応は、①生活に支障がある頭痛発作が月に 2 回(6 日)以上、②急性期治療が禁忌または無効で使用できない場合、③週 2 回以上の頓服薬の使用、④片麻痺性片頭痛などのまれな片頭痛の場合と記されている。

海外で有効性が示された試験での用量は 400~2,000 mg/日であった<sup>9)</sup>。米国では、片頭痛予防に 500~1,000 mg/日の divalproex sodium の使用が承認されている。EFNS のガイドラインでは 500~1,800 mg/日が推奨されている<sup>7)</sup>。日本でのバルプロ酸の片頭痛予防の検討(オープン試験)では 800 mg/日の報告があり<sup>10)</sup>、症例報告も含めると 200~1,000 mg/日の報告がある。また、バルプロ酸の血中濃度が 50  $\mu\text{g/mL}$  未満の群で、50  $\mu\text{g/mL}$  以上の群より副作用が少なく、頭痛発作頻度、発作日数の有意な減少があり、片頭痛予防では 500~600 mg/日の低用量にしたほうがよいとする報告<sup>11)</sup>や、低用量のバルプロ酸に反応しない片頭痛患者では投与量を増量しても効果が得られないという報告<sup>12)</sup>がある。以上から、バルプロ酸ナトリウムの推奨用量を 400~600 mg/日とした。これまでの血中濃度を検討した報告<sup>13, 14)</sup>からも、血中は 50  $\mu\text{g/mL}$  未満を目標とすることが勧められる。

日本人を対象としたバルプロ酸の使用実態調査での主な副作用は、傾眠、高アンモニア血症、浮動性めまい、肝機能障害、クレアチンホスホキナーゼ増加、貧血などであった<sup>15)</sup>。

バルプロ酸の妊娠可能年齢女性への投与は特に注意を要する。バルプロ酸と奇形の関連について、8つのコホート研究のまとめによると、バルプロ酸を服用していた 1,565 妊娠中 118 で奇形がみられ、未使用群、染色体異常群に比べ有意に高頻度であった<sup>16)</sup>。バルプロ酸は、1,000~1,500 mg/日を超えると催奇形率が高くなり<sup>17-20)</sup>、用量・血中濃度依存的に催奇形率が増すと考えられる。さらに、抗てんかん薬(カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、バルプロ酸)の単剤治療を受けていたてんかん患者の妊娠女性を対象とした前向き研究では、3 歳児の認知機能検査で、胎児期にバルプロ酸 1,000 mg/日以上を服用した群の児の IQ が<sup>3)</sup>、他の抗てんかん薬に比して有意に低かった<sup>21)</sup>。以上から、妊娠中のバルプロ酸服用は催奇形性と胎児の認知機能に影響を及ぼすと結論づけられた。2013 年 5 月 FDA は片頭痛予防薬としてのバルプロ酸投与はてんかん治療とは異なり、どのような利益より危険性のほうが高いとして、妊娠中および妊娠中の可能性のある患者には禁忌とした。妊娠可能年齢女性に投与する場合は、副作用、催奇形性について事前に説明を行い、血中濃度の上昇が緩やかな徐放薬を使用する。また、抗てんかん薬は多剤服用により催奇形性の頻度が高くなるため<sup>17, 18)</sup>、他の抗てんかん薬との併用を控える。患者には月経期間・基礎体温のチェックを勧め、妊娠の可能性が疑われる場合には、バルプロ酸の服薬を中止して主治医と連絡をとるよう指導する。神経管閉鎖障害の発症リスク低減のため、葉酸 0.4 mg/日の摂取を促すことも重要である<sup>22)</sup>。

その他の抗てんかん薬については、日本では保険適用なしである。

トピラマートは、片頭痛における RCT で予防効果の有効性が確認されている<sup>23, 24)</sup>。プラセボとの比較の大規模な RCT では、月の発作頻度は、プラセボが 1.1 日減少したのに対し、トピラマート 100 mg/日で 2.1 日減少( $p=0.008$ )、200 mg/日で 2.4 日減少した( $p<.001$ )<sup>24)</sup>。2012 年の米国内科学会のガイドライン<sup>25)</sup>では、バルプロ酸と同様にグレード A に推奨されている。

ガバペンチンは、ガバペンチン 2,400 mg/日とプラセボの比較試験で、月の発作頻度が有意に減少したが<sup>3)</sup>、中軽度の傾眠や眩暈の副作用がみられた<sup>26)</sup>。

一方、ラモトリギンは片頭痛に有効であったという報告は少なく、ラモトリギン 50 mg/日は、

プラセボと比較し、プライマリエンドポイントでの有効性が確認できなかった<sup>27)</sup>。カルバマゼピン、クロナゼパムも、エビデンスに乏しく有効性が確認されていない。

## ●文献

- 1) Mulleners WM, Chronicle EP : Anticonvulsants in migraine prophylaxis : a Cochrane review. *Cephalgia* 2008 ; 28(6) : 585-597.
- 2) Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V : Comparison of the effect of topiramate and sodium valproate in migraine prevention : a randomized blinded crossover study. *Headache* 2006, 46(4) : 642-648.
- 3) Hering R, Kuritzky A : Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine : a double-blind study versus placebo. *Cephalgia* 1992 ; 12(2) : 81-84.
- 4) Jensen R, Brinck T, Olesen J : Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura : a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994 ; 44(4) : 647-651.
- 5) Mitsikostas DD, Polychronidis I : Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis : a randomized, double-open, clinical trial. *Funct Neurol* 1997 ; 12(5) : 267-276.
- 6) Kaniecki RG : A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997 ; 54(9) : 1141-1145.
- 7) Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS ; European Federation of Neurological Societies : EFNS guideline on the drug treatment of migraine : revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009 ; 16(9) : 968-981.
- 8) 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.
- 9) Vikelis M, Rapoport AM : Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010 ; 24(1) : 21-33.
- 10) 小穴勝麿, 竹前紀樹 : migraine に対する valproic acid の有効性とその評価. *日本頭痛学会誌* 2007 ; 34(2) : 179-184.
- 11) Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhäupl KM, Arnold G : Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels : a prospective open-label study. *Headache* 2001 ; 41(8) : 774-778.
- 12) Ghose K, Niven B : Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998 ; 20(4) : 353-359.
- 13) Apostol G, Pakalnis A, Laforet GA, Robieson WZ, Olson E, Abi-Saab WM, Saltarelli M : Safety and tolerability of divalproex sodium extended-release in the prophylaxis of migraine headaches : results of an open-label extension trial in adolescents. *Headache* 2009 ; 49(1) : 36-44.
- 14) Apostol G, Lewis DW, Laforet GA, Robieson WZ, Fugate JM, Abi-Saab WM, Saltarelli MD : Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache in adolescents : results of a stand-alone, long-term open-label safety study. *Headache* 2009 ; 49(1) : 45-53.
- 15) 手塚里美, 中目暢彦, 佐藤房子, 笹本高司, 三倉美保, 後藤哲也 : 躁病および躁うつ病の躁状態の患者に対する sodium valproate の特別調査. *臨床精神薬理* 2008 ; 11(10) : 1909-1920.
- 16) Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT ; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group : Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010 ; 362(23) : 2185-2193.
- 17) Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J : Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005 ; 64(11) : 1874-1878.
- 18) Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craing J : Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77(2) : 193-198.
- 19) Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T : Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999 ; 33(2-3) : 145-158.
- 20) Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ : Foetal malformations and seizure control : 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006 ; 13(6) : 645-654.
- 21) Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW ; NEAD Study Group : Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 ; 360(16) : 1597-1605.
- 22) Yerby MA : Management issues for women with epilepsy : neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003 ; 61(6 Suppl 2) : S23-26.
- 23) Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL : Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001 ; 41(10) : 968-975.
- 24) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D ; MIGR-002 Study Group : Topiramate for migraine prevention : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291(8) : 965-973.
- 25) Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society : Evidence-based guideline update : pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012 ; 78(17) : 1337-1345.
- 26) Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, Stacey B, Tepper S : Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001 ; 41(2) : 119-128.
- 27) Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M : Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache* 2007 ; 47(3) : 402-412.

## ● 検索式・参考にした二次資料

---

- ・ 検索 DB : PubMed (2010/12/30)  
(migraine) and ((preventive) or (prophylactic) or (prophylaxis)) and ((valproate) or (valproic acid)) 225 件
- ・ 検索 DB : PubMed (2011/1/23)  
valproate  
and migraine 349  
and pregnancy and malformation 502  
and pregnancy and malformation and polytherapy 48  
and folic acid 134
- ・ 検索 DB : 医中誌 (2006-2011) (2011/1/23)  
バルプロ酸 と 片頭痛 68

# 抗うつ薬は片頭痛の予防に有用か

## 推奨

アミトリプチリンは片頭痛の予防に有効であり、2012年9月に片頭痛、緊張型頭痛に対する適用外使用が認められた。低用量(5~10 mg/日、就寝前)から開始して、効果を確認しながら漸増し、10~60 mg/日の投与が推奨される。

**グレードA**

## 背景・目的

慢性頭痛患者は抑うつ状態を併発することがあり、抗うつ薬の使用により抑うつ状態ばかりでなく頭痛も軽減することが知られている。また、抗うつ薬は抑うつ状態を伴わない片頭痛患者においても有用であると考えられている。片頭痛の病態にはセロトニンなどの神経伝達物質の関与が示唆されている。多くの抗うつ薬は、中枢神経系の神経細胞外のセロトニンやノルエピネフリンの濃度を高めることにより、抗うつ作用を発揮すると考えられている。抗うつ薬の片頭痛予防作用のメカニズムは不明であるが、古くから各国で使用されている。

## 解説・エビデンス

三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンが最もよく検討されており、また、実際に最も広く使用されている。アミトリプチリンには3件のプラセボを対照としたRCT<sup>1-4)</sup>が行われている。頭痛インデックスおよび片頭痛発作頻度を指標として、50~150 mg/日、8週<sup>4)</sup>、50~100 mg/日、4週<sup>2)</sup>、30~60 mg/日、27週<sup>3)</sup>の用量と投与期間で一貫した効果が報告されており、メタアナリシス<sup>5)</sup>でも有用性が示されている。

アミトリプチリンとプロプラノロールの比較は2試験が行われている。アミトリプチリン50~150 mg/日とプロプラノロール80~240 mg/日が8週間の治療期間の評価でほぼ同等の片頭痛予防効果を示した<sup>4)</sup>。アミトリプチリン25~75 mg/日とプロプラノロール60~160 mg/日を6か月以上にわたり比較検討した報告<sup>6)</sup>では、いずれも有効であるが、緊張型頭痛を合併している片頭痛患者では、プロプラノロールより、アミトリプチリンのほうが高い有効率を示した。わが国で

のアミトリプチリンの用量に関しては、これまでの経験をふまえて、5～10 mg/日からの使用が推奨されている。

アミトリプチリンや他の抗うつ薬の抗片頭痛作用が、抗うつ作用を介したのか、独立した作用であるかについて明確な結論は得られていないが、臨床的な抑うつ状態の並存の有無にかかわらず、アミトリプチリンの慢性頭痛予防効果は確実である<sup>5)</sup>。

クロミプラミンはプラセボを用いた2試験の報告があるが、有用性は証明されていない。ノルトリプチリンはトピラマート<sup>7)</sup>あるいはプロプラノロール<sup>8)</sup>との併用にて有効性を示した報告はあるが、単独での片頭痛予防効果は証明されていない。イミプラミンはプラセボ対照臨床試験が行われていない。

四環系抗うつ薬のミアンセリンは1つのRCTがあり<sup>9)</sup>、ミアンセリン60 mg/日投与により頭痛の程度と頻度が観察期より有意に軽減したが、プラセボとの差は統計学的に有意ではなかった。トラゾドンは小児の片頭痛患者において有用性が示されている<sup>10)</sup>。マプロチリン、セチプチリンはエビデンスが皆無である。

SSRIではfluoxetineで3件のRCTが行われており<sup>11)</sup>、2件で有用性が示されている。わが国で使用可能なフルボキサミンはアミトリプチリンと同等の有効性が示唆されているか<sup>12)</sup>、プラセボとの比較試験は実施されていない。パロキセチンは有効例の報告があるが、エビデンスは不十分である。セルトラリンの有効性は示されていない。

SNRIでは、venlafaxine(本邦未発売)<sup>13)</sup>やわが国で使用可能なデュロキセチン<sup>14-16)</sup>の有用性を示唆する報告があるが、いずれもプラセボ対照臨床試験は実施されていない。ミルナシプランの片頭痛予防効果を示した報告は見当たらない。SSRIおよびSNRIに関しては今後さらなる検討が必要である。

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)であるミルタザピンの片頭痛予防効果を示唆する症例報告があるが<sup>17,18)</sup>、大規模臨床試験の報告はない。

その他、スルピリドは有用性を示唆するいくつかの報告があるが、エビデンスは明確でない。

三環系抗うつ薬は、抗コリン作用による副作用(眠気、口渇など)がよく知られており、高頻度に発現するが低用量から用いることで副作用を軽減することができる<sup>3)</sup>。

## ●文献

- 1) Couch JR, Hassanein RS : Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979 ; 36(11) : 695-699.
- 2) Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R : Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology 1976 ; 26(2) : 121-127.
- 3) Gomersall JD, Stuart A : Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973 ; 36(4) : 684-690.
- 4) Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J : Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987 ; 44(5) : 486-489.
- 5) Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE : Treatment of chronic headache with antidepressants : a meta-analysis. Am J Med 2001 ; 111(1) : 54-63.
- 6) Mathew NT : Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. Headache 1981 ; 21(3) : 105-109.
- 7) Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME : Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine : a controlled study for nonresponders. J Headache Pain 2012 ; 13(1) : 53-59.
- 8) Dominiques RB, Silva AL, Domingues SA, Aquino CC, Kuster GW : A double-blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for preventive treatment of migraine. Arq Neuropsiquiatr 2009 ; 67(4) : 973-977.
- 9) Monro P, Swade C, Coppen A : Mianserin in the prophylaxis of migraine : a double-blind study. Acta Psychiatr Scand Suppl 1985 ; 320 : 98-103.
- 10) Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S, Zacchello F : A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. Headache 1993 ; 33(1) : 36-39.



- 11) d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A : Fluoxetine for migraine prophylaxis : a double-blind trial. *Headache* 1999 ; 39(10): 716-719.
- 12) Bánk J : A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 1994 ; 34(8): 476-478.
- 13) Tarlaci S : Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009 ; 32(5) : 254-258.
- 14) Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC : Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication : possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache* 2007 ; 47(8) : 1200-1203.
- 15) Volpe FM : An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache. *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69(9) : 1449-1454.
- 16) Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG : Duloxetine in the treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2010 ; 110(1): 49-54.
- 17) Brannon GE, Rolland PD, Gary JM : Use of mirtazapine as prophylactic treatment for migraine headache. *Psychosomatics* 2000 ; 41(2): 153-154.
- 18) Lévy E, Margolese HC : Migraine headache prophylaxis and treatment with low-dose mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 ; 18(5): 301-303.

### ● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2012/1/16)
- migraine and antidepressant 723
- migraine and antidepressant and {(randomized and controlled) or double-blind} 122
- migraine and amitriptyline and {(randomized and controlled) or double-blind} 44
- migraine and imipramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and clomipramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
- migraine and nortriptyline and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
- migraine and trimipramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and lofepramine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and amoxapine and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and dosulepin and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and mianserin and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
- migraine and maprotiline and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and setipiline and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and trazodone and {(randomized and controlled) or double-blind} 5
- migraine and SSRI and {(randomized and controlled) or double-blind} 34
- migraine and paroxetine and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
- migraine and fluvoxamine and {(randomized and controlled) or double-blind} 3
- migraine and sertraline and {(randomized and controlled) or double-blind} 1
- migraine and SNRI and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and milnacipran and {(randomized and controlled) or double-blind} 0
- migraine and sulphiride and {(randomized and controlled) or double-blind} 1
- migraine and duloxetine 8
- migraine and mirtazapine 5

# 抗うつ薬(SSRI/SNRI)とトリプタンの併用は安全か

## 推奨

トリプタンと抗うつ薬(SSRI/SNRI)の併用は可能である。ただし、セロトニン症候群には留意する必要がある。

グレード B

## 背景・目的

片頭痛とうつ病・うつ状態は併存頻度が高く、片頭痛予防薬あるいはうつ病・うつ状態の治療として、片頭痛患者に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(serotonin selective reuptake inhibitor : SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin noradrenalin reuptake inhibitor : SNRI)などのセロトニン作動薬を使用する頻度は高い。セロトニン受容体作動薬であるトリプタンと SSRI/SNRI の併用によりセロトニン症候群を生じる可能性が危惧されており、その安全性に関するエビデンスを解説する。

## 解説・エビデンス

セロトニン症候群はセロトニン活性の亢進によって生じ、神経・筋症状(腱反射亢進、ミオクローヌス、筋強剛など)、自律神経症状(発熱、頻脈、発汗、振戦、下痢、皮膚紅潮など)、精神症状(不安、焦燥、錯乱、軽躁など)をきたす。SSRI/SNRI、三環系抗うつ薬、MAO 阻害薬、炭酸リチウム、鎮痛薬、鎮咳薬、サプリメント(セントジョーンズ・ワート)などが関連薬剤として知られている<sup>1)</sup>。診断基準として、Hunter Serotonin Toxicity Criteria<sup>2)</sup>や Sternbach criteria<sup>3)</sup>などが用いられる。

2006年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)は、トリプタンと SSRI/SNRI の併用によりセロトニン症候群を発症したとする 29 例の報告をもとに、両者の併用はセロトニン症候群の発症リスクが高まる危険性があることを指摘し、注意喚起を促した<sup>4)</sup>。2008年、Soldinらは、1991年にトリプタンの使用開始以来、全世界で1億人以上がトリプタンを使用し、トリプタン単独使用によるセロトニン症候群は11例であったと報告した。また、1年間の前向き調査で、スマトリプタン皮下注射を使用した12,339人のうち、SSRIを併用した1,784人を含めて、

セロトニン症候群を生じた例はなかったと報告した<sup>5)</sup>。

2010年、米国頭痛学会は、FDAの勧告の根拠となった29例とSoldinらの報告の11例を再評価した。29例中、Sternbach criteriaを満たしたのは10例で、Hunter Serotonin Toxicity Criteriaを満たした例はなかった。また、Soldinらの報告の11例についてはセロトニン症候群の診断根拠の詳細が記載されていなかった。以上から、米国頭痛学会は現在のところトリプタン単独使用あるいはトリプタンとSSRI/SNRIの併用がセロトニン症候群の発症リスクを増加させることを示す十分なエビデンスはないと結論づけている。また、トリプタンは5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>受容体との親和性が高く、5-HT<sub>1A</sub>受容体との親和性は低い。一方、動物モデルでは、セロトニン症候群に5-HT<sub>2A</sub>受容体刺激が関与しており、これまで考えられていた5-HT<sub>1A</sub>刺激との関連は懐疑的であることから、薬理的観点からの見解についても述べている。

ただし、重篤性を考慮すると、万一、セロトニン症候群が発現した際に適切な処置を行えるように、臨床医は使用に際し注意をはらう必要があると記載している<sup>6)</sup>。

## ●文献

- 1) 日本臨床精神神経薬理学会マニュアル委員会, 日本病院薬剤師会, 重篤副作用総合対策検討会: 重篤副作用疾患別対応マニュアル セロトニン症候群. 厚生労働省, 2010.  
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003003.pdf>
- 2) Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM: The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM 2003; 96(9): 635-642.
- 3) Sternbach H: The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991; 148(6): 705-713.
- 4) Food and Drug Administration (FDA): Public Health Advisory-Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome. 2006.  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124349.htm>
- 5) Soldin OP, Tønning JM: Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network: Serotonin syndrome associated with triptan monotherapy. N Engl J Med 2008; 358(20): 2185-2186.
- 6) Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE: The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. Headache 2010; 50(6): 1089-1099.

## ●検索式・参考にした二次資料

- ・検索 DB: PubMed(2011/12/21)
  - {triptans} and {(SSRI) or (SNRI)} 397 件
  - {triptans} and {(SSRI) or (SNRI)} and {serotonin syndrome} 40 件
  - {triptans} and {serotonin syndrome} 2661 件
  - {triptans} and {serotonin syndrome} and {migraine} 86 件

## マグネシウム，ビタミン B<sub>2</sub>，feverfew，鎮痛薬は片頭痛の予防に有効か

### 推奨

マグネシウム，ビタミン B<sub>2</sub>，feverfew はある程度の片頭痛予防効果を期待することができる。これらの薬剤の副作用には重篤なものはみられず，また安価であることから片頭痛予防薬の選択肢として考慮してもよい。NSAIDs，ナプロキセンは，プラセボと比較して有意な片頭痛予防効果があるが，薬物乱用頭痛や依存の問題があることから，短期的な予防療法に限り使用すべきである。

**グレード B, C** (マグネシウム，ビタミン B<sub>2</sub>，feverfew : B, NSAIDs の短期予防療法 : C)

### 背景・目的

自然食品やサプリメントとして使用されているものに片頭痛予防効果が示唆されているものがあり，マグネシウム，ビタミン B<sub>2</sub>(riboflavin)，feverfew が代表的である。処方薬による予防療法を好まない片頭痛患者のなかに，これらのサプリメントの使用を好むものがある。また片頭痛急性期治療に使用される NSAIDs は，月経時片頭痛や月経関連片頭痛の短期的な予防治療にも使用されることが多い。それぞれの片頭痛予防効果について検索を行った。

### 解説・エビデンス

片頭痛患者の血清中マグネシウムや脳内のマグネシウム濃度が低下しているとの報告があり，片頭痛の予防にマグネシウムの補充が試みられている。片頭痛予防療法としてのマグネシウム経口投与による randomized control trial (RCT) は 5 報あり，4 報が有効<sup>1-4)</sup>，1 報が無効であった<sup>5)</sup>。よって，マグネシウムは片頭痛予防に有効であると考えられる(推奨グレード B)。片頭痛急性期におけるマグネシウム経静脈投与の RCT は 3 報あり，2 g での試験で無効とする報告<sup>6)</sup>，1 g での試験で有効かつ安全性があるとする報告<sup>7)</sup>，2 g 投与により頭痛軽減の有用性は認められるが，メトクロプラミドおよびプラセボと比較し有意差は認められなかったとする報告がある<sup>8)</sup>。

ビタミン B<sub>2</sub> については片頭痛患者のミトコンドリア機能障害の仮説から，RCT による片頭痛予防効果が検討されている。片頭痛患者 55 人を対象に，ビタミン B<sub>2</sub> を 400 mg/日あるいはプラ

セボを3か月間内服した比較試験では、ビタミンB<sub>2</sub>は片頭痛患者の頭痛頻度、頭痛日数の短縮において有意に減少がみられた<sup>9)</sup>。小児を対象にしたRCTは2件あり、200 mg/日および50 mg/日を用いた試験はともに有効性を示せなかった<sup>10, 11)</sup>。ビタミンB<sub>2</sub>は、効果が高く、忍容性も良く、低価格であることより主に成人の片頭痛予防に有望である(推奨グレードB)。同様にミトコンドリアの機能改善に有用なコエンザイムQ10を用いた1報のRCTでも有効性が報告されている<sup>12)</sup>。

feverfewはハーブの一種で、古くから片頭痛予防に効果があるとされてきた。RCTが3報あり、2報で有効<sup>13, 14)</sup>、1報はITT解析に限り有効性を認めている<sup>15)</sup>。副作用はプラセボと同程度であり、用量による差はみられなかった(推奨グレードB)。feverfewのCO<sub>2</sub>抽出物(MIG-99)を使用したRCTでもその有効性を認めている<sup>16)</sup>。

2004年に、これら3剤を合剤として服用し有効性を調べた報告がある<sup>17)</sup>。片頭痛患者49人に対してマグネシウム300 mg、ビタミンB<sub>2</sub>400 mg、feverfew 100 mgの合剤と、ビタミンB<sub>2</sub>25 mgを含有したプラセボを3か月間投与したところ、両群間では頭痛の頻度、程度に差はなかったが、内服前と比較すると両群において有意に頭痛改善がみられた。この結果よりマグネシウム、ビタミンB<sub>2</sub>、feverfew合剤の効果はもとより、ビタミンB<sub>2</sub>25 mgでの片頭痛予防効果が示された。マグネシウム、ビタミンB<sub>2</sub>、feverfewは臨床試験数は多くはないが、片頭痛予防薬としての有効性が示されつつある。

NSAIDsなどの鎮痛薬では、ナプロキセンが5つ以上のRCTにおいてプラセボと比較して有意な片頭痛予防効果が示され、副作用は消化器系のものが多いとされているがプラセボと差はみられなかった<sup>18, 19)</sup>。アスピリンは1,300 mg/日内服の有効性の結果が分かっている<sup>20, 21)</sup>。選択的COX-2阻害薬ではrofecoxibが月経関連片頭痛の短期予防療法に有効であったとの報告があるが、エビデンスは不十分である<sup>22)</sup>。わが国で使用されているロキソプロフェンやジクロフェナク、選択的COX-2阻害薬、メロキシカム、エトドラク、ナブメトン片頭痛予防にエビデンスがない。NSAIDsなどの鎮痛薬の一部には片頭痛予防効果がみられ、急性期治療だけでなく予防療法の選択肢として考慮しうるが、薬剤乱用頭痛の問題があり、長期的な予防療法としては適切ではない。月経時片頭痛に対する短期予防療法のRCTは1報あり、ナプロキセン500 mg、1日2回の投与を13日間3サイクル行い、プラセボと比較し有意に頭痛頻度や強度が減少したと報告している<sup>23)</sup>。月経関連片頭痛に関するエビデンスは乏しく<sup>24)</sup>、一般的に5~7日間投与することが検討されている。片頭痛発作重積に対するRCTの報告はないが、経験的に3~7日間投与することが多い。以上より、月経時片頭痛や月経関連片頭痛、片頭痛発作重積など短期的な予防療法に限り使用すべきである(推奨グレードC)。

## ●文献

- 1) 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.
- 2) Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R: Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16(4): 257-63.
- 3) Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ: Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43(6): 601-610.
- 4) Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M: The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008; 21(2): 101-108.
- 5) Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, Taneri Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M: Magnesium in the prophylaxis of migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16(6): 436-440.
- 6) Corbo J, Esses D, Bijur PE, Iannaccone R, Gallagher EJ: Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an

- adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 2001 ; 38 (6): 621-627.
- 7) Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topçuoğlu MA : Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001 ; 41 (2): 171-177.
  - 8) 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.
  - 9) Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M : Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : A randomized controlled trial. *Neurology* 1998 ; 50 (2): 466-470.
  - 10) Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J, Locher H, Dijkstra N, Arts WF : Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine : a preliminary placebo-controlled, randomized, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010 ; 30 (12): 1426-1434.
  - 11) MacLennan SC, Wade FM, Forrest KML, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J : High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children : A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008 ; 23 (11): 1300-1304.
  - 12) Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, Seidel L, Agosti RM, Schoenen J : Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis : a randomized controlled trial. *Neurology* 2005 ; 64 (4): 713-715.
  - 13) Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ : Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (ClinResEd)* 1985 ; 291 (6495): 569-573.
  - 14) Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR : Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988 ; 2 (8604): 189-192.
  - 15) Pfaffenrath V, Diener HC, Fischer M, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH ; Investigators. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis : a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002 ; 22 (7): 523-532.
  - 16) Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH : Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO2-extract (MIG-99) in migraine prevention : a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005 ; 25 (11): 1031-1041.
  - 17) Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R : A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis : a randomized trial. *Headache* 2004 ; 44 (9): 885-890.
  - 18) Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA : Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985 ; 35 (9): 1304-1310.
  - 19) Bellavance AJ, Meloche JP : A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990 ; 30 (11): 710-715.
  - 20) Ryan RE Sr, Ryan RE Jr : Migraine prophylaxis : a new approach. *Laryngoscope* 1981 ; 91 (9 Pt 1): 1501-1506.
  - 21) O'Neill BP, Mann JD : Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978 ; 2 (8101): 1179-1181.
  - 22) Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU : Rofecoxib in the prevention of perimenstrual migraine : an open-label pilot trial. *Headache* 2004 ; 44 (2): 160-165.
  - 23) 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.
  - 24) 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 (2012/6/4)
- migraine OR vascular headache OR hemicrania 68389
- & magnesium 271
- & vitamin B 271
- & riboflavin 78
- & feverfew 75
- & naproxen 195
- & flurbiprofen 22
- & ketoprofen 41
- & tolfenamic acid 34
- & aspirin 735
- & fenoprofen 8
- & ibuprofen 228
- & indomethacin 575
- & lornoxicam 6
- & rofecoxib 30
- & meloxicam 3
- & etodolac 8
- & nabumetone 4
- & loxoprofen 7
- & diclofenac 102
- & mefenamic acid 31
- & tramadol 17
- ・ 検索 DB : 医中誌 Web (2011/11/21)



(片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Magnesium/TH or マグネシウム /AL) 21  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Magnesium Sulfate"/TH or 硫酸マグネシウム /AL) 4  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Riboflavin/TH or ビタミン B2/AL) 11  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ナツシロギク/AL 4  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Aspirin/TH or アスピリン/AL) 61  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Indomethacin/TH or インドメタシン/AL) 20  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Ibuprofen/TH or イブプロフェン/AL) 43  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Rofecoxib/TH or rofecoxib/AL) 3  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Meloxicam/TH or Meloxicam/AL) 1  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Naproxen/TH or naproxen/AL) 12  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Ketoprofen/TH or ketoprofen/AL) 1  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Loxoprofen/TH or loxoprofen/AL) 18  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Diclofenac/TH or diclofenac/AL) 11  
 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Mefenamic Acid"/TH or メフェナム酸/AL) 5  
 flurbiprofen, tolfenamic acid, fenoprofen, lornoxicam, Erodolac Nabumetone, tramadol, tramadol-acetaminophen は 0

# 片頭痛のその他の予防療法は有効か

## 推奨

ジヒドロエルゴタミンは、以前より使用されている片頭痛予防薬であり、大規模研究も行われ有効性が示されているので予防薬として適切と考えられるが、現状では、トリプタンとの併用禁忌のために、予防薬の第1選択薬としてあまり使用されていない。また、melatoninの片頭痛予防効果は、有効であるとの報告が散見されるが、RCTでは有用性が示されていない。しかし、重篤な副作用はみられず、他の予防療法が無効な場合などに片頭痛予防薬として考慮してもよい。また、オランザピンに関しては、エビデンスが少ないが有効であるとの報告が散見され、副作用に注意しながら、他の予防療法が無効な場合などに考慮してもよい。

**グレード B, C** (ジヒドロエルゴタミン：B, melatonin, オランザピン：C)

## 背景・目的

ジヒドロエルゴタミンに関して、片頭痛発作予防効果につき大規模研究を中心に検索した。さらに、melatoninが以前より発作抑制効果があるという報告が散見されるため、有用につきエビデンス検索を行った。難治性頭痛に対して、抗精神病薬であるオランザピンが経験的に使用されることがある。そこで、オランザピンの予防効果についてもエビデンス検索を行った。また、バターバー(西洋フキ)の片頭痛発作予防効果についてもエビデンス検索を行った。

## 解説・エビデンス

ジヒドロエルゴタミンに関しては、いくつかのRCTが報告されているが、フランスで363名の片頭痛患者を対象に1か月のプラセボ投与後に5か月間ジヒドロエルゴタミンかプラセボを内服させる研究(PROMISE study：PROphylaxis of Migraine with SEglor (dihydroergotamine mesilate))が行われた<sup>1)</sup>。その結果、ジヒドロエルゴタミン内服は片頭痛発作予防に有効で、生活改善できたと報告している。投与方法としては、1回1mgを1日3回投与する。さらにいくつかの臨床研究がなされているが、概ね片頭痛発作予防に効果的であったとの報告が散見される。しかし、わ

が国においては、小児の患者では使用されることもあるが、成人の患者では第1選択薬としては使用される頻度が少ない。

松果体より分泌される melatonin は、視床下部機能などに影響を与え、片頭痛病態に深く関与していることが知られている。片頭痛患者で、melatonin 分泌障害により CGRP 放出異常などが報告されており、作用機序的には片頭痛の予防薬の1つになる可能性は大いにある。また、melatonin 3 mg/日では、片頭痛発作予防効果がありとの報告があるが、片頭痛患者 48 名による RCT では、就寝 1 時間前に melatonin 2 mg 内服群では、プラセボ群と有意な差がなかったとの報告もある<sup>2,3)</sup>。いずれにせよ、少数の検討例であり、今後大規模な RCT が必要と思われる。

臨床実地上で難治性の頭痛に対してオランザピンを使用するケースがあるが、オランザピンに関する文献はいまだ少なく、Silberstein らの報告が少数例ではあるが、有効性を示した報告である<sup>4)</sup>。50 例の難治性頭痛に対して少なくともオランザピンを 3 か月以上投与した場合に、オランザピン 5 mg/日もしくは 10 mg/日を内服することにより頭痛発作が著効したと報告している。よって、既存の予防薬では効果がない症例やうつ病、双極性障害などの精神疾患が共存している場合には、非常に有効であると報告している。しかし、副作用として体重増加が 38% の症例にみられ、意識障害や糖尿病などの患者には使用禁忌となっているので注意が必要である。

バターバー（西洋フキ）は、2 つの RCT が報告されている。293 名の片頭痛患者に対してバターバー（Petadolex）150 mg/日内服群が、Petadolex 100 mg/日内服群およびプラセボ投与群と比較して、内服後 3~4 か月で有意に発作回数を減少させた。また、50% 以上の患者で症状の改善を認めている。さらに、重篤な副作用は少なく、消化器症状（げっぷなど）が主なものである。なかには肝機能障害や悪性腫瘍の出現などが報告されている<sup>5-8)</sup>。

2012 年 1 月 27 日、英国 MHRA (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) が肝毒性を有するとのことで、バターバー（西洋フキ）を含む製品を使用しないように注意喚起を行っており、これに伴いわが国の厚生労働省もそれら製品の摂取を控えるように注意喚起を促している（2012 年 2 月 8 日）。

## ●文献

- 1) Pradalier A, Lantéri-Minet M, Géraud G, Allain H, Lucas C, Delgado A: The PROMISE study: PROphylaxis of migraine with SEglor (dihydroergotamine mesilate) in French primary care. *CNS Drug* 2004; 18(15): 1149-1163.
- 2) Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI: Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology* 2010; 75(17): 1527-1532.
- 3) Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, Moreira FR, Cipolla-Neto J: Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004; 63(4): 757.
- 4) Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, Shechter AL, Young WB, Rozen TD: Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002; 42(6): 515-518.
- 5) Agosti R, Duke RK, Chrubasik JE, Chrubasik S: Effectiveness of Petasites hybridus preparation in the prophylaxis of migraine: a systematic review. *Phytomedicine* 2006; 13(9-10): 743-746.
- 6) Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A: Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63(12): 2240-2244.
- 7) Pothmann R, Danesch U: Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache* 2005; 45(3): 196-203.
- 8) Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U: The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004; 51(2): 89-97.

## ●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB: PubMed(2011/11/18)  
 migraine & {melatonin} 61 件  
 & {olanzapine} 5 件  
 & {butterbur} 35 件  
 & {dihydroergotamine} 391 件 & {prevention} 76 件  
 & {prophylaxis} 88 件

# ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin : BoNT) は片頭痛の予防に有効か

## 推奨

A型ボツリヌス毒素は、慢性片頭痛に対する症状軽減効果が複数のプラセボを用いたランダム化無作為試験で証明されている。また、慢性片頭痛に対する症状軽減効果は、トピラマートと同等であることが複数の試験によって証明されている。一方、反復性片頭痛に対する効果は明確でない。したがって、慢性片頭痛に対して、他の治療が無効の場合には使用することを考慮してもよいと考えられる。ただしわが国では保険適用はない。

グレードA

## 背景

ボツリヌス毒素 (botulinum neurotoxin : BoNT) は、ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) によって産生される亜鉛依存性蛋白質分解酵素である。神経終末で受容体に結合して細胞内に取り込まれ、SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein receptor) 蛋白質を分解することで、エクソサイトーシス (exocytosis) を阻害する。その結果、神経伝達物質の分泌や細胞膜受容体の発現に影響を与えることで効果を発揮する。BoNTはA~G型に分類され、片頭痛に臨床応用されているのはA型 (BoNT-A) である。BoNT-Aは、ジストニアの治療のみならず疼痛疾患や自律神経障害に対して効果が実証されている。BoNT-Aがどのようにして、片頭痛に薬効を発揮するのかは不明な点が多いが、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の放出抑制や筋収縮抑制が関連するのではないかと推測されている<sup>1)</sup>。

## 解説・エビデンス

A型ボツリヌス毒素 (BoNT-A) は、Botox あるいは Dysport と呼ばれる製剤が世界的に発売されており、前者はわが国において、主にジストニアの治療に臨床使用されている。2000年前後から、BoNT-Aの発作性片頭痛に対する予防効果が、プラセボを用いたランダム化二重盲検試験によって検討されるようになった。主要評価項目としては、頭痛発作の回数のベースラインからの変化が設定されたが、プラセボと比較して明らかな差を認めなかったり<sup>2)</sup>、BoNT-Aの25Uが

75 U の効果を上回る<sup>3)</sup>といった解釈困難な結果が出たりしたことを踏まえ、Evers らは、BoNT-A の発作性片頭痛予防効果は不確実と結論した<sup>4)</sup>。しかし、最近の Dysport とプラセボを比較したランダム化二重盲検試験では、二次評価項目ではプラセボに比較して優位性が示されており<sup>5)</sup>、いくつかのオープンラベル試験で BoNT-A の有効性が報告されていることから、BoNT-A の発作性片頭痛に対する予防効果が完全に否定されたわけではないと思われる。

一方、北米では慢性連日性頭痛(CDH)や慢性片頭痛に対する BoNT-A の効果が注目されるようになった。Mathew らは、355 名の CDH 患者をプラセボ群と BoNT-A 治療群に無作為に割り付けて、180 日間にわたって治療効果を検討した<sup>6)</sup>。このとき、CDH 患者の大多数は慢性片頭痛患者であった。主要評価項目として掲げられた、30 日間における頭痛を認めない日のベースラインからの変化に関しては、BoNT-A 治療群とプラセボ群で変化はなかったが、頭痛回数が 50% 以下になった患者の割合などの二次評価項目では有意差が認められた。また、本研究の対象者のなかで予防治療を受けていない者のみを抽出して解析したところ、プラセボ群に比較して BoNT-A 治療群で多くの評価項目で有意差をもって頭痛症状改善が確認された<sup>7)</sup>。これを受けて、北米とヨーロッパの多施設が共同して PREEMPT (The Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) と呼ばれる BoNT-A の慢性片頭痛に対する薬効を調べる Phase III 臨床研究が企画された。このうち、PREEMPT1 は北米で、PREEMPT2 はヨーロッパと北米で並行して行われた。この研究には、合計 1,384 名もの慢性片頭痛患者が参加し、BoNT-A 治療群では 155～195 U が投与された。二重盲検期間は比較的長い 24 週間が設定された。PREEMPT1 では、主要評価項目として設定された 28 日間における頭痛回数のベースラインからの変化に関しては、プラセボ群と BoNT-A 治療群で有意差が得られなかった<sup>8)</sup>。しかし、PREEMPT2 では、主要評価項目に掲げられた 28 日間における頭痛を認めた日数のベースラインからの変化に、両群間で有意差が確認された<sup>9)</sup>。PREEMPT1、2 をまとめた結果解析では、BoNT-A はプラセボ群に比較して有意に慢性片頭痛患者の症状軽減効果を認めると結論づけられている<sup>10)</sup>。また、慢性片頭痛の症状軽減効果に関しては、トピラマートと比較して同等の効果が報告されている<sup>11,12)</sup>。なお、多くの臨床研究の結果から、BoNT-A は重篤な副作用発現は少なく、忍容性が高いと評価されている。PREEMPT の結果を受けて、欧米諸国では慢性片頭痛に対する BoNT-A の使用が認可されている。

## ●文献

- 1) Durham PL, Cady R : Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache* 2011 ; 51 (10) : 1573-1577.
- 2) Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A : Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine — a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2004 ; 24(10) : 838-843.
- 3) Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S : Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000 ; 40(6) : 445-450.
- 4) Evers S, Rahmann A, Haase J, Husstedt IW : Treatment of headache with botulinum toxin A—a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002 ; 22(9) : 699-710.
- 5) Chankrachang S, Arayawichanont A, Pongvarin N, Nidhinandana S, Boonkongchuen P, Towanabut S, Sithinamsuwan P, Kongsangdao S : Prophylactic botulinum type A toxin complex (Dysport<sup>®</sup>) for migraine without aura. *Headache* 2011 ; 51(1) : 52-63
- 6) Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C ; BOTOX CDH Study Group : Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005 ; 45(4) : 293-307.
- 7) Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD ; BOTOX CDH Study Group : Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache : subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications : a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2005 ; 45(4) : 315-324.
- 8) Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF ; PREEMPT 1 Chronic

- Migraine Study Group : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010 ; 30(7): 793-803.
- 9) Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF ; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010 ; 30(7): 804-814.
  - 10) Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF ; PREEMPT Chronic Migraine Study Group : OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010 ; 50(6): 921-936
  - 11) Mathew NT, Jaffri SF : A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine : a pilot study. *Headache* 2009 ; 49(10): 1466-1478.
  - 12) Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU : A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011 ; 51(1): 21-32.

---

● 検索式・参考にした二次資料

- ・ 検索 DB : PubMed(2011/12/21)
- Botulinum neurotoxin and migraine 198 文献

# 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものはどのように診断し治療するか

## 推奨

### 1. 診断

国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) の診断基準に準拠して診断する。

**グレードA**

### 2. 治療

前兆のある片頭痛患者では、絶対数は非常に少ないが脳梗塞の発症リスクが高いことが明らかになっている。一方、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものが脳梗塞などのリスクを増加するとする報告はない。よって、現時点では積極的な治療は必要ないと考えられる。ただし、頻回に出現する場合や持続時間が長い場合、患者の不安が強い場合は、片頭痛予防薬であるバルプロ酸やロメリジンなどを考慮してもよい。

**グレードC**

## 背景・目的

ICHD-II では視覚、感覚、言語性の症状が片頭痛の前兆として定義されているが、そのなかで視覚性前兆が最も多い。特に高齢になり視覚性前兆のみで頭痛を伴わないものが認められる。本項では、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものの診断および治療意義についての論文を検索した。

## 解説・エビデンス

### 1. 診断

#### 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II) による診断基準<sup>1,2)</sup>

- A. B~D を満たす発作が<sup>3)</sup> 2 回以上ある
- B. 少なくとも以下の 1 項目を満たす前兆があり、失語症状はあってもなくてもよいが運動麻痺 (脱力) は伴わない
  1. 陽性徴候 (きらきらした光・点・線など) および/または陰性徴候 (視覚消失) を含む完全可逆性の



## 視覚症状

2. 陽性徴候(チクチク感)および/または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
- C. 少なくとも以下の2項目を満たす
1. 同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
  2. 少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するか、および/または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
  3. それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
  4. 歩行または階段を昇るなどの日常的な動作により増悪しない
- D. 前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に頭痛は生じない
- E. その他の疾患によらない

2,110名を対象にした Framingham 研究では、頭痛発作を伴わない視覚性前兆は26名(1.23%)に認められ、そのなかで77%は50歳を超えてから発症し、42%は片頭痛の既往がなく、58%は一度も頭痛を伴ったことがなかった<sup>3)</sup>。100名の女性片頭痛患者および245名の健常女性を対象にした研究では、片頭痛患者における視覚性前兆のみで頭痛を伴わないものの有病率は37%、一般集団では13%であった<sup>4)</sup>。前兆のある片頭痛患者81名を10~20年観察した報告では、11%が頭痛発作を伴わない視覚性前兆へと変化した<sup>5)</sup>。よって、典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものは高齢者で比較的多く認められ、前兆のある片頭痛患者では高齢になり視覚性前兆のみへ変化する人が多いといえる。

一過性脳虚血発作、再発性脳塞栓症、てんかん発作、網膜疾患などとの鑑別を行うことが重要である。高齢で初発し片頭痛の既往がない場合には特に注意する必要がある、積極的に頭部MRI、MRA、脳波検査などを行うべきである。

## 2. 治療

典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものに対する治療の必要性について明らかなエビデンスはなく、Framingham 研究では、視覚性前兆そのものと脳卒中発症リスク増加との関連性はないと報告している<sup>3)</sup>。一方、前兆のある片頭痛患者では脳梗塞が多いことが明らかにされており、脳梗塞のリスクを前兆の有無で片頭痛患者を層別化した8件の研究を対象としたメタ解析では、前兆のある片頭痛患者のリスクは2.16(1.53~3.03)と、前兆のない片頭痛患者のリスク1.23(0.90~2.11)と比較して有意に高いが、絶対数は非常に少ない<sup>6)</sup>。さらに、780名を対象にした集団ベースの横断研究では、前兆のある片頭痛患者は、深部白質病変はオッズ比12.4、脳梗塞はオッズ比3.4と有意に高かったが、認知機能低下とは関連がなかったと報告している<sup>7)</sup>。

以上より、高齢者に発症することが多い典型的な前兆のみで頭痛を伴わないものに対して、積極的な急性期治療および予防療法は必要ないと考える。ただし、頻回に認める場合や持続時間が長い場合など日常生活に支障がでる場合には、片頭痛予防薬の投与は考慮してよい。これまでは症例報告が中心であり、予防療法としてバルプロ酸やガバペンチン、トピラマート、プロプラノロール、ロメリジンなどが使用されているが、日本では保険適用のあるバルプロ酸やロメリジンが推奨される<sup>8)</sup>。Gap junction 阻害薬である tonabersat による無作為二重盲検プラセボ対照交叉試験では、頭痛そのものの頻度は変化しないが、前兆の出現回数は12週間中平均3.2回から1回へと有意に減少しており、今後新たな治療選択肢となりうる可能性がある<sup>9)</sup>。トリプタンの前兆に

対する抑制効果は認められていないため、典型的前兆のみで頭痛を伴わないものに対する投与の意義はない<sup>10, 11)</sup>。

## ●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) Wijman CA, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Beiser AS : Migrainous visual accompaniments are not rare in late life : the Framingham Study. Stroke 1998 ; 29(8): 1539-1543.
- 4) Mattsson P, Lundberg PO : Characteristics and prevalence of transient visual disturbances indicative of migraine visual aura. Cephalalgia 1999 ; 19(5): 479-484.
- 5) Cologno D, Torelli P, Manzoni GC : Migraine with aura : a review of 81 patients at 10-20 years' follow-up. Cephalalgia 1998 ; 18(10): 690-696.
- 6) Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T : Migraine and cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. BMJ 2009 ; 339 : b3914.
- 7) Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, Bousser MG, Dufouil C, Tzourio C : Headache, migraine, and structural brain lesions and function : population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. BMJ 2011 ; 342 : c7357.
- 8) Kunkel RS : Migraine aura without headache : benign, but a diagnosis of exclusion. Cleve Clin J Med 2005 ; 72(6): 529-534.
- 9) Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J : Effects of tonabersat on migraine with aura : a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. Lancet Neurol 2009 ; 8(8): 718-723.
- 10) Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, Pilgrim AJ, Shevlin P : Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994 ; 44(9): 1587-1592.
- 11) 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(2012/6/4)  
Typical migraine aura without headache 228  
Typical aura without headache 3665  
& stroke 442  
& brain infarction 114
- ・検索 DB : 医中誌 Web(2012/6/4)  
典型的前兆のみで頭痛を伴わないもの 5  
Typical migraine aura without headache 0

# 慢性片頭痛はどのように治療するか

## 推奨

片頭痛が慢性化した場合には、できるだけ早期に適切な予防治療(片頭痛予防薬を開始するか、増量するか、予防薬の変更か、追加のいずれか)を行う。慢性化した原因について探索し、共存症がある場合にはその治療も同時に行う。

グレード B

## 背景・目的

慢性片頭痛治療の目的は、発作頻度、重症度、慢性片頭痛の期間を減らすことであり、同時に急性期治療薬を制限し、薬物乱用頭痛への転化を抑制し、日常生活機能動作を改善させることにある<sup>1)</sup>。近年、慢性化の病態生理、脳内で生じる器質的な変化について明らかにされつつある〔CQ II-1-6-1 片頭痛の予後はどうか(片頭痛慢性化を含む)100頁参照〕。また、反復性片頭痛と比較し、慢性片頭痛は、重度な機能低下、生活の質の低下がみられ、さらに、不安や抑うつ、医療機関への受診が多く<sup>2)</sup>、治療の重要性が増している。慢性片頭痛、慢性連日性頭痛に対する薬物治療(A型ボツリヌス毒素は除く)について、特に double-blind placebo-controlled trial について文献検索を行った。

## 解説・エビデンス

1993年以降2011年までの文献検索(英語)を行った。慢性片頭痛(CM)、慢性連日性頭痛(CDH)の予防療法の2重盲検RCTでの報告は、わが国で採用されている薬剤(保険適用なしを含む)としては、抗てんかん薬に分類されるガバペンチン(GBP)、バルプロ酸(VPA)、トピラマート(TPM)、レベチラセタム(LEV)、抗うつ薬のアミトリプチリン、中枢性筋弛緩薬のチザニジンであった。

2003年にGBP 2,400 mg/日を6週間投与するGBP プラセボのクロスオーバー試験<sup>3)</sup>では、治療期間あたりの非頭痛日数の割合がGBPで9.1%多かった。副作用はGBPで31%にみられ、主な副作用は、めまい、傾眠、失調、嘔気であった。

VPA 1,000 mg/日を3か月間投与した試験<sup>4)</sup>では、プラセボと比較し、CMの患者では最大の痛みスケール(Visual Analog Scale: VAS)と通常VAS、頭痛頻度が有意に低下した。VPAの副作用は

まれであった。

エビデンスが多いのはTPM<sup>5-7)</sup>であり、TPM約100mg/日を3か月間投与したところ、月の頭痛日数がプラセボに対し有意に減少した。しかし、高頻度の反復片頭痛がCDHへの進展するのをTPMが抑制できるかどうかについては、プラセボと有意差はなかった。主な副作用は感覚障害、疲労、眩暈、嘔気であったが重篤な副作用はなかった。

LEV 3g/日対プラセボの試験<sup>8)</sup>で、LEVで頭痛日数の減少は有意でなかったが、VASが有意に改善したと報告された。

アミトリプチリンは1976~79年に行われた試験が2011年に報告された<sup>9)</sup>。アミトリプチリン(25~100mg/日)投与で試験開始8週後と16週後にCDHで頭痛頻度の有意な減少がみられた。副作用はアミトリプチリンで口渇、便秘、尿閉、眩暈であった。

A2アドレナリン受容体アゴニストであるチザニジン(平均18mg/日)対プラセボの試験<sup>10)</sup>では、頭痛日数、頭痛の強度、頭痛時間でチザニジンが有効であった。しかし、MIDASではチザニジンとプラセボの間に有意差がなかった。

以上より、わが国でCM、CDHの治療は、今までの経験を考慮してバルプロ酸、トピラマート(保険適用なし)、アミトリプチリン(片頭痛に対しては適用外処方)が考えられ、今までの経験を考慮してロメリジンも挙げられる。

## ●文献

- 1) D'Amico D : Pharmacological prophylaxis of chronic migraine : a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol Sci* 2010 ; 31 (Suppl 1) : S23-28.
- 2) Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB : Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs-results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011 ; 31 (3) : 301-315.
- 3) Spira PJ, Beran RG ; Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group : Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache : a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 ; 61 (12) : 1753-1759.
- 4) Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F : The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008 ; 9 (1) : 37-41.
- 5) Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, Biondi DM, Ascher S, Olson WH, Hulihan J : Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: the topiramate INTREPID study. *Cephalalgia* 2011 ; 31 (1) : 18-30.
- 6) Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J ; Topiramate Chronic Migraine Study Group : Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007 ; 47 (2) : 170-180.
- 7) Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group : Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007 ; 27 (7) : 814-823.
- 8) Beran RG, Spira PJ : Levetiracetam in chronic daily headache : a double-blind, randomized placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial[AUS-KHT]). *Cephalalgia* 2011 ; 31 (5) : 530-536.
- 9) Couch JR ; Amitriptyline Versus Placebo Study Group : Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011 ; 51 (1) : 33-51.
- 10) Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR : Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine : a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002 ; 42 (6) : 470-482.

## ●検索式・参考にした二次資料

・検索DB : PubMed(2011/12/21)  
chronic daily headache treatment 17966  
& chronic migraine 1641  
& therapy 1468  
chronic daily headache double-blind placebo-controlled study 764

chronic migraine & treatment 2029  
& therapy 1764  
& double-blind placebo-controlled study 47