

	<p>6) Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. <i>Headache</i>. 1992;32:280-2.</p> <p>7) Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. <i>J Intern Med</i>. 1992 May;231(5):551-4.</p> <p>8) Kinnunen E, Erkinjuntti T, Farkkila M, Palomaki H, Porras J, Teirmaa H, Freudenthal Y, Andersson P. Placebo-controlled double-blind trial of pirprofen and an ergotamine tartrate compound in migraine attacks. <i>Cephalalgia</i>. 1988;8:175-9</p> <p>9) Le Jeunne C, Gomez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano 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. <i>Eur Neurol</i>. 1999 ;41:37-43.</p> <p>10) Ryan RE. Double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of ergostine-caffeine, ergotamine-caffeine, and placebo in migraine headache. <i>Headache</i>. 1970;9:212-20.</p>
備考 1	

II・2・7	アスピリンは片頭痛治療に有効か
推奨	アスピリン 900-1000mg (+メトクロプラミド 10mg) は軽度~中等度の片頭痛発作の治療効果が高く、安価であり、第一選択薬のひとつとなる。発作のできる限り早期に服用することが推奨される。
推奨のグレード	B
背景・目的	アスピリンは市販薬、処方薬のいずれにも最も使われている薬剤の一つであり、臨床試験も多くなされている。急性期治療薬の使用に当たっては、薬物乱用頭痛を引き起こさないよう、使用回数を制限することも必要であるが、カフェインなどを含まない薬剤のほうが薬物乱用を引き起こしにくいとの報告もなされている。アスピリン単味、またはメトクロプラミド併用の片頭痛急性期治療の期本薬の一つとしての位置付けを検証する。
解説・エビデンス	二重盲検法による比較試験(経口投与のみ)が15件あり。アスピリンの量はほとんどが900-1000mgであった。アスピリン単味とプラセボとの比較ではいずれもプラセボより有意に優れていた ¹⁾²⁾ 。イブプロフェンとの比較 ³⁾ ではイブプロフェンが優れ、アセトアミノフェン+コデイン ⁴⁾ 、スマトリプタン50mg ⁵⁾ とは同等であった。薬剤の組み合わせ投与ではアスピリン(900mg)+メトクロプラミド(10mg)が最も多く ⁶⁾ 、アスピリン単味との比較では悪心の改善にやや優れていた ⁷⁾ 。スマトリプタン100mg ⁸⁾⁹⁾ 、ゾルミトリプタン2.5mg ¹⁰⁾ との比較ではトリプタンが優れていたが、エルゴタミン+カフェイン ¹¹⁾ との比較では、アスピリン+メトクロプラミドが優れていた。
検索式・参考にした二次資料	Migraine AND aspirin 284 Migraine AND aspirin AND "acute treatment" 74 Migraine AND aspirin AND "acute treatment" AND double-blind 18
参考文献のリスト	1) Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia. 2000;20:663-7. 2) MacGregor EA, Dowson A, Davies PT. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. Headache. 2002;42:249-55. 3) Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia. 1995;15:531-5. 4) Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, Prum B, Delecoeuillerie G.. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. Cephalalgia. 1994;14:156-61. 5) Diener HC, Eikermann A, Gessner U, Gobel H, Haag G, Lange R, May A, Muller-Schwefe G, Voelker M. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. Eur Neurol. 2004;52:50-6. 6) Chabriat H, Joire JE, Danchot J, Gripon P, Bousser MG. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia. 1994;14:297-300. 7) Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. Cephalalgia. 1984;4:107-11. 8) The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan

	<p>with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. <i>Eur Neurol.</i> 1992;32:177-84.</p> <p>9) Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. <i>Lancet.</i> 1995.;346:923-6.</p> <p>10) Geraud G, Compagnon A, Rossi A; COZAM Study Group. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. <i>Eur Neurol.</i> 2002;47:88-98.</p> <p>11) Le Jeunne C, Gomez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano 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. <i>Eur Neurol.</i> 1999;41:37-43.</p> <p>12) Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikermann A, Englert R, Floeter T, Gallai V, Gobel H, Hartung E, Jimenez MD, Lange R, Manzoni GC, Mueller-Schwefe G, Nappi G, Pinessi L, Prat J, Puca FM, Titus F, Voelker M; EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. <i>Cephalalgia.</i> 2004;24:947-54.</p>
備考 1	

II-2-8	アセトアミノフェンは片頭痛治療に有効か
推奨	アセトアミノフェン単味投与は安全性が高く安価であり，外来通院を必要としない軽度～中等度の片頭痛発作には効果がみられることから，市販薬としては推奨される．しかし医療機関を受診した患者では NSAIDs に比し効果が少なく，ドンペリドン併用投与が望ましい．
推奨のグレード	B
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．一般に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，そのような成人片頭痛患者に急性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	Clinical trial のエビデンスレベルで 22 件の論文が選択された．一般住民のなかから対象を募集し，重度の片頭痛発作を除いたうえでのアセトアミノフェン単味投与とプラセボとの比較では，アセトアミノフェンの効果が認められたり．NSAID との比較は 9 件あり，メフェナム酸との比較では有意差がみられなかったものの，ジクロフェナク，イブプロフェン，トルフェナム酸 ²⁾ ，ケトプロフェン ³⁾ との比較では，いずれも NSAID より効果が劣っていた．ドンペリドン併用投与では，プラセボ ⁵⁾ より発作持続時間を短縮し，スマトリプタン 50mg ⁴⁾ と同等の効果がみられた．市販薬のアセトアミノフェン・アスピリン・カフェイン配合薬は片頭痛に対する有効性が示されている ⁵⁾⁶⁾ ．
検索式・参考にした二次資料	1. Migraine AND (Acetaminophen OR paracetamol) 163 2. Migraine AND (Acetaminophen OR paracetamol) AND (randomized controlled trial) 22
参考文献のリスト	1) 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):3486-92. 2) Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, Olesen J. Randomized double-blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. Acta Neurol Scand. 1990;81:464-7. 3) MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. Cephalalgia. 1993;13:124-7. 4) Dowson A, Ball K, Haworth D. Comparison of a fixed combination of domperidone and paracetamol (Domperamol) with sumatriptan 50 mg in moderate to severe migraine: a randomised UK primary care study. Curr Med Res Opin. 2000;16:190-7. 5) Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Arch Neurol. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. 1998 Feb;55:210-7.
備考 1	

II・2・9	NSAIDs は片頭痛治療に有効か
推奨	非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は片頭痛の痛み、随伴症状を有意に改善させる。安全性も高く安価であることから、軽度～中等度の頭痛の第一選択薬となる。発作の出来る限り早期の投与が推奨される。
推奨のグレード	B
背景・目的	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。様々な NSAIDs のなかから、片頭痛急性期治療薬として本邦で使用可能で、治療効果の高い薬剤を選択していく。
解説・エビデンス	イブプロフェン (200-400mg) はプラセボとの RCT で、服用 2 時間後の頭痛改善率は 40～70% と報告されている ^{1,2)} 。ナプロキセン(750mg)はプラセボと比べ 2 時間後の頭痛改善率が有意に高く ^{3,4)} 、エルゴタミン配合薬との比較では、痛み、悪心の改善が優れていた ⁵⁾ 。エルゴタミン配合薬はナプロキセン (825mg) に比し嘔吐、レスキュー薬使用、副作用が多くみられた。ジクロフェナク(50mg)はプラセボと比較し、2 時間後の頭痛の程度を有意に改善し ⁶⁾ 、ジクロフェナクソフトゲル単味と、カフェインを加えたものとの比較では、片頭痛改善効果はカフェインを加えた場合に増加することが報告されている ⁷⁾ 。ジクロフェナク K (50mg,100mg) とスマトリプタン 100mg、プラセボとの比較では、ジクロフェナク 50mg と 100mg の効果は頭痛改善効果は同等であり、悪心改善効果はスマトリプタンより優れていたとの報告がある ⁸⁾ 。ケトプロフェン (75mg, 150mg) とプラセボ、ゾルミトリプタン 2.5mg 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る ⁹⁾ 。トルフェナム酸 (200mg) は単味投与でもプラセボに比し頭痛改善効果は高いが、メトクロプラミドを組み合わせた場合に効果がより高まった ¹⁰⁾ 。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が、今後、cox2 も片頭痛治療薬として期待される。
検索式・参考にした二次資料	2004/12/1 1. migraine & NSAIDs 725 2. 1 & “acute treatment” 56 3. 2 & “randomized controlled trial” 28
参考文献のリスト	1) Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. a randomized controlled trial. Headache. 2001;41:665-79. 2) Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T, Cooper SA. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Cephalalgia. 2000;20:233-43. 3) Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. Cephalalgia. 1985;5:115-9. 4) Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia. 1989 Mar;9(1):29-32. 5) Pradalier A, Rancurel G, Dordain G, Verdure L, Rascol A, Dry J. Acute migraine attack therapy: comparison of naproxen sodium and an ergotamine tartrate compound. Cephalalgia. 1985 Jun;5(2):107-13.

	<p>6) Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, Bousser MG. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. <i>Cephalalgia</i>. 1991 May;11(2):59-63.</p> <p>7) Peroutka SJ, Lyon JA, Swarbrick J, Lipton RB, Kolodner K, Goldstein J. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. <i>Headache</i>. 2004;44:136-41.</p> <p>8) The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. <i>Cephalalgia</i>. 1999;19:232-40.</p> <p>9) 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. <i>Neurology</i>. 2002 Jun 11;58(11):1660-5.</p> <p>10) Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, Kangasniemi P, Rautakorpi I, Turkka J, Vapaatalo H, Eskerod O. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. <i>Headache</i>. 1998 Mar;38(3):201-7.</p>
	備考 1

II-2-10	カフェイン（単独，併用）は片頭痛治療に有効か
推奨	片頭痛発作時におけるカフェイン単独投与の有効性，有用性にはエビデンスがない．カフェインは鎮痛薬の併用薬として有用性がある．
推奨のグレード	B～C
背景・目的	カフェインやカフェイン含有飲料が古くから片頭痛発作時に使用されている．本邦では，カフェイン，無水カフェイン（0.1-0.3g），安息香酸ナトリウムカフェイン（0.1-0.6g）が片頭痛治療薬として認可されている．眠気，疲労感，集中力低下などの片頭痛の随伴症状の改善や，鎮痛薬，エルゴタミンなどの片頭痛治療薬の副作用の軽減や薬効の増強の目的で，配合剤として併用されている．
解説・エビデンス	<p>カフェイン単独で片頭痛発作の急性期治療に有効であるかどうかのエビデンスは乏しい（グレードC）．トルフェナム酸とカフェイン，プラセボを比較した試験では，100mgのカフェインの片頭痛治療効果はプラセボと有意差がなかった．ただし，トルフェナム酸200mgは，プラセボより有意に優れているが，カフェイン単剤といくつかの評価項目で有意差がなかったり．</p> <p>コーヒーや紅茶などのカフェイン含有飲料が代替療法として汎用されているが，エビデンスは無い．1日200mg以上のカフェインを2週間を超えて慢性的に使用していた場合，カフェインを中断した時におこる頭痛は100mgのカフェイン投与により軽快する．この頭痛は通常拍動性であるが，片頭痛と区別してカフェイン離脱頭痛（ICHD-II #8.4.1）に分類される²⁾．カフェイン投与による対症療法よりも，カフェインからの完全離脱による治療が推奨される．</p> <p>また片頭痛急性期治療薬の併用薬としてはカフェインの有用性が示されている（グレードB）．</p> <p>1998年Liptonら³⁾は，アセトアミノフェン，アスピリン，カフェイン配合剤が片頭痛発作時急性期治療にプラセボより有意にすぐれていることを1220例の片頭痛患者が参加したRCTで示し，これまで経験的に使用されていたいわゆるAAC処方（アセトアミノフェン，アスピリン，カフェイン配合剤）の有効性のエビデンスを提示した．また，AAC処方（アセトアミノフェン500mg，アスピリン500mgにカフェイン130mg）が重症片頭痛発作においてもプラセボより有意に片頭痛を改善したとの報告⁴⁾，月経関連片頭痛におけるAAC処方の効果が報告⁵⁾されている．NSAIDsとカフェインの併用ではトルフェナム酸200mgとカフェイン100mgの有効性が示されている¹⁾．</p> <p>インドメタシン25mgとプロクロルペラジン4mgにカフェイン75mgの併用による頓挫療法がスマトリプタンよりも有効であったとの報告⁶⁾，ジクロフェナク100mgとカフェイン100mgの併用はジクロフェナク100mg単剤またはプラセボに比して有意に片頭痛発作を改善させること</p>

	が示されている。エルゴタミンにカフェインを併用するほうが有用であると経験的に考えられているが、明確なエビデンスはない。
検索式・参考にした二次資料	{migraine} or {vascular headache} & {Caffeine} OR {Coffee} & {Therapy} OR {Treatment} 234件 主要文献 49件 7件採択 検索DB: PubMed (04/12/1, Reference Manager より)
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> 1) Hakkarainen H, Parantainen J, Gothoni G, Vapaatalo H. Tolfenamic acid and caffeine: a useful combination in migraine. <i>Cephalalgia</i> 1982; 2(4):173-177. 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. <i>Cephalalgia</i> 2004; 24 (suppl 1):1-160. 3) Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. <i>Arch Neurol</i> 1998; 55(2):210-217. 4) Goldstein J, Hoffman HD, Armellino JJ, Battikha JP, Hamelsky SW, Couch J et al. Treatment of severe, disabling migraine attacks in an over-the-counter population of migraine sufferers: results from three randomized, placebo-controlled studies of the combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine. <i>Cephalalgia</i> 1999; 19(7):684-691. 5) Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD, Battikha JP, Hamelsky SW, Stewart WF et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine: results from three randomized, placebo-controlled studies. <i>Clin Ther</i> 1999; 21(3):475-491. 6) Di Monda V, Nicolodi M, Aloisio A, Del Bianco P, Fonzari M, Grazioli I et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter,

	<p>randomized, crossover trial. Headache 2003; 43(8):835-844.</p> <p>7) Peroutka SJ, Lyon JA, Swarbrick J, Lipton RB, Kolodner K, Goldstein J. Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. Headache 2004; 44(2):136-141.</p>
備考 1	
備考 2	

II・2・11	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，使用経路も経口・静注・筋注・座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．特にトリプタン製剤，エルゴタミン製剤，NSAIDsなどの併用薬として有用性がある．
推奨のグレード	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共に患者の 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った．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	<p>メトクロプロマイドは静注¹⁾，プロクロルペラジンは静注，筋注，座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²⁾．メトクロプロマイ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³⁾．ドンペリドンは発作前兆期に 30mg 内服にて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⁴⁾．</p> <p>制吐薬の比較試験では，静注ではメトクロプロマイドよりもプロクロルペラジンのほうが有効⁵⁾，クロルプロマジンとほぼ同等の有効性であった⁶⁾．筋注ではメトクロプロマイド 10mg とプロクロルペラジン 10mg 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⁷⁾．</p> <p>制吐薬併用療法では，スマトリプタン 50mg 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ロマイド 10mg 又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ロマイド併用では 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%)に過ぎなかった．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，メトクロプロマイド併用は有用であった⁸⁾．また制吐薬とエルゴタミン製剤⁹⁾，アセトアミノフェン¹⁰⁾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．</p> <p>以上より制吐薬ではクロプロルペラジンとメトクロプロマイドが薦められるが，単独使用では有効性に限りがあるためその他の急性期治療薬に併用して使用することが望ましい．</p>
検索式・参考にした二次資料	{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 18849 & metoclopramide 146 & prochlorperazine 46 & domperidone 23 & chlorpromazine 40

	検索 DB : PubMed (04/11/19, Reference Manager より)
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. <i>Ann Emerg Med</i> 1993; 22: 191-195 2) Shrestha M, Singh R, Moreden J, et al. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura. A prospective, randomized, double-blind trial. <i>Arch Intern Med</i> 1996; 156: 1725-1728 3) Tfelt-Hansen P, Olesen J, Aebelholt-Krabbe A, et al. A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1980; 43: 369-371 4) Amery WK, Waelkens J: Prevention of the last chance: an alternative pharmacologic treatment of migraine. <i>Headache</i> 1983; 23: 37-8 5) Coppola M, Yealy DM, Leibold RA: Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. <i>Ann.Emerg.Med.</i> 1995; 26: 541-6 6) Cameron JD, Lane PL, Speechley M: Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. <i>Acad.Emerg.Med.</i> 1995; 2: 597-602 7) Jones J, Pack S, Chun E: Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. <i>Am.J.Emerg.Med.</i> 1996; 14: 262-4 8) Schulman E.A. and Dermott K.F. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. <i>Headache</i> 2003;43: 729-733. 9) Klapper JA, Stanton J: Current emergency treatment of severe migraine headaches. <i>Headache</i> 1993; 33: 560-2 10) MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K: Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. <i>Cephalalgia</i> 1993;

	13: 124-7
備考 1	
備考 2	

II-2-12	その他の片頭痛急性期治療薬にはどのようなものがあるか
推奨	プロクロルペラジンの静注, 筋注, 坐薬, 合剤, クロルプロマジン静注が推奨されるが, 本邦においてはすべて保険未承認あるいは適応外である。副腎皮質ステロイド (デキサメサゾン) 静注, マグネシウム静注, リドカイン経鼻を使用することを考慮しても良いが, 十分な科学的根拠はない。また, 本邦においてはすべて保険未承認あるいは適応外である。
推奨のグレード	A~C
背景・目的	以前から, 多くの治療薬が頭痛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否定できない。 少数例での治療的経験から, 新たな EBM の確立が期待される領域である。
解説・エビデンス	プロクロルペラジンは, 静注 ^{1), 5)} , 筋注 ²⁾ , 坐薬 ³⁾ , 合剤 ⁴⁾ など複数の剤型で片頭痛に対する頓挫効果が証明されている (グレードA)。 クロルプロマジンの静注 ⁶⁾ に関しても, 有用性が認められている (グレードA)。副腎皮質ステロイド (デキサメサゾン) 静注 ⁷⁾ (グレード B) やマグネシウム静注 ⁸⁾ (グレードC), リドカイン経鼻 ⁹⁾ (グレードC) に関しては報告が少なく, また, 質の高い臨床試験が実施されておらず, 現時点ではすすめられない。 いずれの治療法も本邦においてはすべて保険未承認あるいは適応外であるため, 急性期治療の第一選択とはなりにくい。
検索式・参考にした二次資料	Migraine & prochlorperazine 45 & chlorpromazine & trial 10 & steroid & trial 19 & dexamethazone 27 & magnesium 105 & lidocaine & trial 5 検索 DB: PubMed (05/03/03)
参考文献のリスト	1) Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. <i>Ann Emerg Med.</i> 1995; 26(5): 541-6. 2) Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. <i>Am J Emerg Med.</i> 1996;

14(3): 262-4.

- 3) 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): 237-41.
- 4) Di Monda V, Nicolodi M, Aloisio A, Del Bianco P, Fonzari M, Grazioli I, Uslenghi C, Vecchiet L, Sicuteri F. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter, randomized, crossover trial. *Headache.* 2003; 43(8): 835-44.
- 5) 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): 847-53.
- 6) Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med.* 2002; 23(2): 141-8.
- 7) Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. [Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexametasone and haloperidol. Preliminary results] *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(2B):513-8. Epub 2004 Jul 20. Portuguese.
- 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) Blanda M, Rench T, Gerson LW, Weigand JV. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2001; 8(4): 337-42.

II・2・13	片頭痛発作重積の急性期治療はどのように行なうか
推奨	<ol style="list-style-type: none"> 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. 制吐薬の静注または筋注：プロクロペラジン(5-10mg)またはメトクロプラミド(10mg) 4. スマトリプタン 3mg 皮下注：24 時間以内の総投与量と頭痛再燃に注意する 5. ドロペリドール(2.5-2.75mg)筋注または静注：錐体外路症状に注意 6. デキサメタゾン(4-10mg 静注)
推奨のグレード	B
背景・目的	片頭痛発作重積は「前兆のない片頭痛」を持つ患者において重度の頭痛が72時間を越えて続くものである。患者は救急外来を受診することが多く、強い頭痛と嘔吐のため、病歴の聴取が困難な場合が多い。初診時にはまず、二次性頭痛の検索を行い、全身状態を確認した上で、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、経験的治療として、ジヒドロエルゴタミン ¹⁾ 、ドロペリドール ²⁾ 、コルチコステロイド ³⁾ 、リドカイン ⁴⁾ 、バルプロ酸静注 ⁴⁾ などが使用されている。片頭痛発作重積か否かは明らかにされていないが、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。ドロペリドール筋注(2.75mg)はプラセボより効果が優れ ⁵⁾ 、2.5mg筋注はメペリジン(1.5mg/kg)筋注と同等の効果を示した ⁶⁾ 。ドロペリドールは副作用として、低血圧はなかったものの、アカシジアが起こることがあり注意が必要である。スマトリプタン6mg筋注とコルプロマジン静注は同等の効果が認められている ⁷⁾ 。救急外来受診患者におけるプロクロペラジン筋注とメトクロプラミド筋注のRCTではプロクロペラジンの効果が高く、悪心・嘔吐のみならず頭痛も改善したとの報告もあるが ⁸⁾ 、レスキューの鎮痛薬を使用する率が高く ⁹⁾ 、あくまで悪心・嘔吐の改善のために補助的に使用するのがよいと考える。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ているが、本邦では未発売である。中等度～重度の頭痛に対するジヒドロエルゴタミン1mgとスマトリプタン6mg皮下注効果が同等であるとのRCT ¹⁰⁾ があるが、頭痛再燃はスマトリプタンの方が多いため、再燃がみられる患者では投与量が増える可能性がある。前兆が遷延し、局所神経徴候が長びく場合には、アセタゾラミド ¹⁰⁾ 、フロセミド ¹¹⁾ により症状が改善したとの症例報告がある。
検索式・参考にした二次資料	04/12/1 <ol style="list-style-type: none"> 1. "status migrainosus" 27 2.1 & treatment 24 3.1 & management 5 4 1& {treatment OR management} 24 5. 4 & RCT 0 6. migraine & (refractory or intractable or "very severe") 1334 7. 6 & (treatment or management) 949 8 7 & RCT 169 9. migraine & "emergency room" 39
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> 1) Jauslin P, Goadsby PJ, Lance JW. The hospital management of severe migrainous headache. Headache. 1991;31:658-60. 2) Wang SJ, Silberstein SD, Young WB. Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. Headache. 1997

	<p>Jun;37:377-82.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) Saadah HA. Abortive migraine therapy in the office with dexamethasone and prochlorperazine. Headache. 1994;34:366-70. 4) Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. Headache. 2000 Oct;40(9):755-7. 5) Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF, Alam AS. Acute migraine treatment with droperidol: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2003 ;60:315-21. 6) Richman PB, Allegra J, Eskin B, Doran J, Reischel U, Kaiafas C, Nashed AH. A randomized clinical trial to assess the efficacy of intramuscular droperidol for the treatment of acute migraine headache. Am J Emerg Med. 2002;20:39-42. 7) Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D'Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. J Accid Emerg Med. 1997;14:209-11. 8) 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;26:541-6. 9) 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;14:262-4 10) 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 Feb;53(2):180-4. 11) Haan J, Sluis P, Sluis LH, Ferrari MD. Acetazolamide treatment for migraine aura status. Neurology. 2000 Nov 28;55(10):1588-9. 12) Todd D, Rozen. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. Neurology 2000. ;55:732-733.
備考 1	

II-2-14	妊娠中, 授乳中の片頭痛患者の治療はどうするか
推奨	片頭痛は治療しなければ母体や胎児に危険を及ぼす疾患ではないため, 妊娠・授乳中に積極的な治療が必要となるわけではないが, 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。妊娠初期におけるトリプタンの安全性は確立していないが, 有害事象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。また原則として予防薬の投与はしないほうが望ましいが, 必要な場合にはβ遮断薬を選択肢にあげることができる。授乳婦がトリプタンを使用した場合には, 24時間経過した後に授乳させる。
推奨グレード	B
背景・目的	片頭痛は妊娠可能年齢の女性に多く, 妊娠中・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, 薬物療法を行う上での有用性と安全性について文献的レビューを行った。
解説・エビデンス	<p>妊娠期間中は約 80%の女性患者で片頭痛発作が軽減していた。しかし, 出産第一週で半数以上の患者で片頭痛が再発している。出産後は母乳栄養をするほうが片頭痛の再発を抑える可能性が示唆されている¹⁾。</p> <p>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, 薬剤使用時期が問題となる。最終月経初日から 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ても特に心配はない。妊娠初期, 特に 2 ヶ月目は胎児の器官形成時期のため薬剤の使用は控える。妊娠後期には催奇形性はないが, 胎児毒性が問題となる。NSAIDs は動物の妊娠末期には胎仔の動脈管収縮などの報告があるため, 使用を控える。</p> <p>妊婦における片頭痛急性期発作の治療薬に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²⁾³⁾。エルゴタミン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 では禁忌となっている。トリプタンの安全性については, 1 報の大規模な試験⁴⁾と 1 報のシステマティックレビュー⁵⁾があり, 妊娠初期におけるトリプタンの使用が, 催奇形の危険性を大幅に増加させるものではなかったことを報告しており, これらのデータが妊娠初期におけるトリプタンの安全性を示すものであると結論付けているが, 一方で胎児に特殊な先天異常の危険性がある程度増す可能性は否定できないとした報告もある。</p> <p>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</p>

	<p>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。カルシウム拮抗薬も妊娠中禁忌であり、妊娠中に予防薬が必要な場合には、経験的にβ遮断薬、特にプロプラノロールが選択肢としてあげられている²⁾³⁾。</p> <p>授乳中のトリプタン使用については、服用したトリプタンの母乳移行が24時間以降は皆無であることから、24時間後の授乳が推奨されている。</p>
検索式・参考にした二次資料	<p>Headache & {pregnancy} 1357 & {lactation} 68 検索DB：PubMed (04/10/14, Reference Manager より)</p>
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> 1) Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study Cephalalgia 2003; 23:197-205 2) Silberstein SD, US Headache Consortium. 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. 3) 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. 4) Fox AW, Chambers CD, Andreson PO, et al. Evidence-based assessment of pregnancy outcomes after sumatriptan exposure Headache 2002; 42:8-15 5) Kallen B, Lygner PE, Delivery outcomes in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan Headache 2001; 41: 351-6
備考1	
備考2	

II-2-15	月経時片頭痛の診断と治療
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日記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系薬剤が推奨される。予防薬は一般的な片頭痛予防療法に準ずるが、月経に関連してのみ起こる場合には短期間の投与が望ましい。
推奨のグレード	B
背景・目的	女性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。頭痛日記を用いた調査でも、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く、また、この時期に起こる発作は他の時期に比し、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	<p>従来、月経に関連して起こる頭痛は menstrual migraine, premenstrual migraine, perimenstrual migraine など、様々な呼び方がなされ、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 前兆のない純粋月経時片頭痛、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¹⁾。</p> <p>A1.1.1 前兆のない純粋月経時片頭痛は MacGregor らが提唱した基準³⁾に従い、発作は月経開始日 (Day 1) \pm2 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。</p> <p>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、発作が重度の場合が多いため、急性期治療としてはトリプタン系薬剤の治療効果を示す文献が多い⁴⁾⁵⁾⁶⁾。また予防療法としては月経周期に関連してのみ発作が起こる場合には、月経1～2週間前から月経終了までの短期間、予防薬を使用する方法が示されており、トリプタン系薬剤⁷⁾、NSAIDs⁸⁾⁹⁾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。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¹¹⁾。</p>
検索式・参考にした二次資料	<p>2004/11/1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. menstrual migraine 270 2. 1 & diagnosis 70 3. 1 & treatment 157 4. 3 & "randomized controlled trial" 5 5. 3 & double-blind 16
参考文献のリスト	<ol style="list-style-type: none"> 1) Heacache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl.1:1-160 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会. 国際頭痛分類第2版(ICHD-II). 日本頭痛学会雑誌 2004;31:13-188. 3) MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. Cephalalgia. 1990;10:305-10. 4) 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;44:120-30. 5) Silberstein SD, Massiou H, Le Jeune C, Johnson-Pratt L,

備考 1	<p>McCarroll KA, Lines CR. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. <i>Obstet Gynecol.</i> 2000;96:237-42</p> <p>6) 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. <i>Obstet Gynecol.</i> 2003 Oct;102(4):835-42.</p> <p>7) Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Putnam DG, Watson C, Jobsis M, Batenhorst A, O'Quinn S. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Headache.</i> 2001;41:248-56.</p> <p>8) Sances G, Martignoni E, Fioroni L, Blandini F, Facchinetti F, Nappi G. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. <i>Headache.</i> 1990;30:705-9</p> <p>9) Al-Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. <i>Eur J Med Res.</i> 2000 19;5:176-82.</p> <p>10) Martin V, Wernke S, Mandell K, Zoma W, Bean J, Pinney S, Liu J, Ramadan N, Rebar R. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. <i>Headache.</i> 2003;43:309-21.</p>
------	--