

| | |
|----------|--|
| 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。 |
| 推奨のグレード | 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には、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により、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剤乱用性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と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、どの程度の改善が期待できる場合に予防療法を適用するかということ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 ¹⁾ 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ヶ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 ²⁾ 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告している。デンマークのガイドライン ³⁾ 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 ⁴⁾⁵⁾ 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、急性期治療が禁忌が無効、または乱用がある場合、急性期治療に |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>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梗塞など、永続的な神経障害をお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。</p> <p>本邦では2002年に日本神経学会が頭痛治療ガイドライン⁶⁾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、及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、重大な神経障害をお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。</p> <p>2002年の米国内科学会⁷⁾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回以上の頓用薬の使用、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きめるとしている。フランスのガイドライン⁸⁾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ヶ月以上にわたり、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すすめている。米国のSilbersteinら⁹⁾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。</p> <p>すぐ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くな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文の適応が勧められる。</p> |
| <p>検索式・参考にした二次資料</p> | <p>検索式： 片頭痛患者に予防療法を行った際の benefit 04/11/09 migraine All field/Key words 16041 (Mesh 9315)</p> |

| | |
|-----------------|---|
| | <p>& prophylaxis 1377 & preventive 219 & control 2324</p> <p>& {prophylaxis} OR {preventive} 1484</p> <p>& {treatment} OR {therapy} 8599 & {prophylaxis} OR {preventive} 1444 ##検索式 (SS-file : GL01-10-001.prm)</p> <p>& {prophylaxis} OR {preventive} OR {control} 2645</p> <p>& {prophylaxis} OR {preventive} OR {prevent} 1596 ##検索式 (SS-file : GL01-10-002.prm)</p> <p>& benefit 80件 → 12 & QOL 3件 (有用な文献なし) & guideline 31件 → 19 & efficacy 322件 → 12</p> <p>migraine&guidelien 119→11 追加</p> <p>RM10-DB : MigGL_Prevent01-10.rmd 54</p> |
| <p>参考文献のリスト</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). <i>Funct Neurol</i> 1993; 8(6):441-446. 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. <i>Canadian Headache Society. CMAJ</i> 1997; 156(9):1273-1287. 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. <i>Cephalalgia</i> 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. <i>Neurology</i> 2000; 55(6):754-762. 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache: pharmacological management for prevention of migraine. <i>Online Pub</i> 2000. 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, |

| | |
|------|--|
| | <p>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.</p> <p>7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002; 137(10):840-849.</p> <p>8) Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004; 26(8):1305-1318.</p> <p>9) Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. Headache 2003; 43(3):171-178.</p> |
| 備考 1 | |
| 備考 2 | |

| | |
|---------------|--|
| II-3-2 | 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。 |
| 推奨のグレード | 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 ^{1)⑨} 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。 |
| 検索式・参考にした二次資料 | 予防療法1の検索式と同様 |
| 参考文献のリスト | <ol style="list-style-type: none"> 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). <i>Funct Neurol</i> 1993; 8(6):441-446. 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. <i>Canadian Headache Society. CMAJ</i> 1997; 156(9):1273-1287. 3) Guidelines for the management of headache. <i>Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Cephalalgia</i> 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. <i>Neurology</i> 2000; 55(6):754-762. 5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache: pharmacological management for prevention of migraine. <i>Online Pub</i> 2000. 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. <i>臨床神経</i> 2002; 42 (4) 330-362. |

| | |
|------|--|
| | <p>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.</p> <p>7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002; 137(10):840-849.</p> <p>8) Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clin Ther 2004; 26(8):1305-1318.</p> <p>9) Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. Headache 2003; 43(3):171-178.</p> |
| 備考 1 | |
| 備考 2 | |

| | |
|----------|--|
| II-3-3 | 複数の予防療法をどのように使いわけるか？ |
| 推奨文 | 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。有害事象が無い限り、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ヵ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取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。 |
| 推奨のグレード | 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 | <p>これまでに刊行されたガイドライン（1-8）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すすめているが、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(10)。</p> <p>米国頭痛コンソーシアムガイドライン(4;5)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、有害事象が無い限り、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ヵ月かかる可能性がある； D.有害な薬物使用（例えば急性期治療薬の濫用）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。</p> <p>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見られ、脳卒中、心筋梗塞、Raynaud's 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関与している。このような場合、A.可能ならば、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.全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(4;5)。 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、催奇形作用を持つ可能性があり、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(4;5)。</p> |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>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モニターが有用で，頭痛日記（ダイアリ）の記載がきわめて有用である。記録は詳細な方が情報が多いが，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(1)。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上で実施する必要がある。</p> <p>米国内科学会のガイドライン(7)では，片頭痛予防の第一選択として，プロプラノロール（80～240mg/d）、チモロール（20～30mg/d）、アミトリプチリン（30～150mg/d）、divalproex ナトリウム（500～1500mg/d）、バルプロ酸ナトリウム（800～1500mg/d）を推奨している。本邦における実地診療においては，片頭痛治療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。</p> |
| <p>検索式・参考にした二次資料</p> | <p>Q01-10 の検索式と同様</p> |
| <p>参考文献のリスト</p> | <p>(1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). <i>Funct Neurol</i> 1993; 8(6):441-446.</p> <p>(2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. <i>Canadian Headache Society. CMAJ</i> 1997; 156(9):1273-1287.</p> <p>(3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. <i>Cephalalgia</i> 1998; 18(1):9-22.</p> <p>(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. <i>Neurology</i> 2000; 55(6):754-762.</p> <p>(5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache: pharmacological management for prevention of migraine. <i>Online Pub</i> 2000.</p> <p>(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. <i>臨床神経</i> 2002; 42 (4) 330-362.</p> <p>(7) Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic</p> |

| | |
|------|--|
| | <p>management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. <i>Ann Intern Med</i> 2002; 137(10):840-849.</p> <p>(8) Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. <i>Clin Ther</i> 2004; 26(8):1305-1318.</p> <p>(9) Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. <i>Headache</i> 2003; 43(3):171-178.</p> <p>(10) Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. <i>Cephalalgia</i> 1997; 17(2):73-80.</p> |
| 備考 1 | |
| 備考 2 | |

| | |
|---------------|---|
| II-3-4 | 予防療法はいつまで続ける必要があるのか |
| 推奨文 | 予防療法の効果判定には少なくとも2ヶ月を要する。有害事象がなければ3～6ヶ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は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。 |
| 推奨のグレード | 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により、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 | <p>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ヶ月は継続し、頭痛が月に1,2回以下が2ヶ月以上続くようになれば、漸減中止する¹⁾、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ヶ月は継続しその後、緩徐に減量²⁾、6-12ヶ月の予防治療の後に継続の可否を判定³⁾、治療ゴールに到達し安定した後に漸減中止⁴⁾⁶⁾、予防療法が奏功すれば6ヶ月～1年は継続し、その後、3-6ヵ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⁵⁾などの勧告がなされている。</p> <p>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、重大な神経障害をお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。</p> |
| 検索式・参考にした二次資料 | 予防療法1の検索式と同様 |
| 参考文献のリスト | <ol style="list-style-type: none"> 1) Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. Italian Society for the Study of Headache (SISC). <i>Funct Neurol</i> 1993; 8(6):441-446. 2) Pryse-Phillips WE, Dodick DW, Edmeads JG, Gawel MJ, Nelson RF, Purdy RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. <i>Canadian Headache Society. CMAJ</i> 1997; 156(9):1273-1287. 3) Guidelines for the management of headache. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. <i>Cephalalgia</i> 1998; 18(1):9-22. |

| | |
|------|---|
| | <p>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. <i>Neurology</i> 2000; 55(6):754-762.</p> <p>5) Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache: pharmacological management for prevention of migraine. <i>Online Pub</i> 2000.</p> <p>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. <i>臨床神経</i> 2002; 42 (4) 330-362.</p> <p>7) Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. <i>Clin Ther</i> 2004; 26(8):1305-1318.</p> |
| 備考 1 | |
| 備考 2 | |

| | |
|----------|---|
| II-3-5 | B遮断薬（プロプラノロール）は片頭痛の予防に有効か |
| 推奨 | B遮断薬（プロプラノロール）は片頭痛発作予防効果があり、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一選択薬のひとつとして勧められる。B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もともに治療できるという利点も有している。 |
| 推奨のグレード | A |
| 背景・目的 | B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、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、薬理的根拠は未だ明確でない点が多いが、プロプラノロールの他、メトプロロール、アテノロール、ナドロールなどが使用されている。現在、本邦では片頭痛の保険適用は承認されていないが、心不全や喘息、抑うつ状態など B 遮断薬が禁忌となる並存症がない限り積極的に使用できる予防薬と考えられている。 |
| 解説・エビデンス | 代表的な B 遮断薬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 ¹⁾ では、プロプラノロールの典型的な投与量は 160mg/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%、プラセボの 14.3%より有意に高かった(p<0.001)。頭痛日記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%が改善させた。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認容性は良好である。 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 ^{2) 3)} で有用性が示されている。エビデンスはやや劣るものの、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。 チモロールは 3 件の臨床試験 ⁴⁾ があり、有用性が示されているが本邦では点眼薬のみで、内服薬は使用できない。 アテノロールは 3 件のプラセボとの比較試験 ⁵⁾ 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 ⁶⁾ 、片頭痛患者 48 例にナドロール 80mg, 160mg, プロプラノロール 160mg を 12 週間服用させると、ナドロール 80mg 群では頭痛回数が 6.13 回/月 |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>1月、プロプラノロール群では7.42回/月から4.54回/月と全ての群で改善がみられたが、ナドロール80mg群が最も高い改善効果を示した。</p> <p>以上よりβ遮断薬はプロプラノロール、メトプロロール、チモロール、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。</p> <p>β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⁷⁾、ピンドロール、アルプレノロール⁸⁾、オキシプレノロール⁹⁾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β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。</p> <p>米国頭痛コンソーシアムのガイドラインでは、β遮断薬プロプラノロールは十分なエビデンスがあり、120-240mg/日用量での使用が推奨されている。本邦の日本神経学会頭痛治療ガイドライン(2002年)では、プロプラノロールのエビデンスから有用性を評価しているが、本邦において片頭痛の保険適用が承認されていないため推奨(お勧め度)は評価なしとした。本邦におけるエビデンスは乏しいが、本邦における使用経験に基づき海外のエビデンスよりは低用量の30~60 mg/日を推奨する。</p> <p>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もプロプラノロールを始めとするβ遮断薬が比較的安全として記載している。</p> |
| <p>検索式・参考にした二次資料</p> | <p>{migraine } OR {vascular headache} OR {hemiprania} 18849</p> <p>& propranolol 402</p> <p>& metoprolol 75</p> <p>& timolol 26</p> <p>& pindolol 17</p> <p>& nadolol 27</p> <p>& atenolol 25</p> <p>& acebutolol 2</p> <p>& alprenolol 5</p> <p>& acebutolol 2</p> <p>& bisoprolol 5</p> <p>& practolol 4</p> <p>& labetalol 2</p> <p>& carteolol 1</p> <p>& oxprenolol 6</p> <p>& prindolol 9</p> <p>→ 重複, 明らかに対象外の文献を除外して 436</p> |

| | |
|----------|---|
| | 抄録および本文を吟味し、9件を採択。 検索DB：PubMed (04/11/19, Reference Manager) |
| 参考文献のリスト | <ol style="list-style-type: none"> 1) Holroyd, K.A et al. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. <i>Headache</i>. 1991; 31: 333-40 2) Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. <i>Cephalalgia</i>. 1987; 7:231-238 3) Steiner TJ, Joseph R, Hedman C et al. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. <i>Headache</i>. 1988; 28:15-23 4) Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR et al. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. <i>JAMA</i>. 1984; 252:2576-2580 5) Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. <i>Headache</i>. 1987; 27:372-374 6) Ryan R.E., Sr. Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. <i>Am. Heart J</i>. 1984; 108: 1156-1159. 7) Nanda RN, et al. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. <i>Headache</i>. 1978; 18: 20-22 8) Ekbom K. Alprenolol for migraine prophylaxis. <i>Headache</i>. 1975; 15: 129-32 9) Ekbom K, et al. Oxprenolol in the treatment of migraine. <i>Acta Neurol Scand</i>. 1977; 56: 181-4 |
| 備考1 | |
| 備考2 | |

| | |
|----------|--|
| II-3-6 | Ca 拮抗薬（塩酸ロメリジン）は片頭痛の予防に有効か |
| 推奨文 | 月に2回以上の発作がある片頭痛患者にCa拮抗薬塩酸ロメリジンを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、片頭痛予防薬の第一選択薬のひとつとして勧められる。 |
| 推奨のグレード | 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。フルナリジンは約25年の使用経験の蓄積があり海外では片頭痛予防薬として使用されてきたが副作用のために本邦では発売中止になっており、現在は使用できない。本邦では類似のジフェニルピペラジン系Ca拮抗薬として、塩酸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た薬剤として1999年より使用されている。 |
| 解説・エビデンス | <p>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。</p> <p>Ca拮抗薬のなかではジフェニルピペラジン系のフルナリジン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¹⁾⁷⁾。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、前述のごとく本邦では、発売中止となった。類似化合物の塩酸ロメリジンは、1つのオープン試験で有効⁸⁾、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⁹⁾。また、メシル酸ジメトリ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すぐれていたと報告されている。いずれも本邦からの報告で、現在のところロメリジンは本邦でのみ使用されている。フルナリジンで問題となった、有害事象である、パーキンソニズムや抑うつには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。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^{10) 11)}、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¹²⁾で有用性が示されている。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬ニモジピンはプラセボ対照ランダム化二重盲検で有効^{13)・15)}・無効^{16)・18)}両方の報告があるが、本邦では未発売で使用できない。</p> <p>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無いかごく弱い作用^{19) 20)}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²¹⁾で有用性が示されている。シクランデレートには有効とする報告が3件あったが、2001年のプラセボを用いたRCTでは片頭痛予防効果はプラセボと同程度で無効と報告されている。</p> <p>以上より、本邦では片頭痛予防効果の期待できるCa拮抗薬としては、</p> |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>試験数が少なくエビデンスとしてやや弱いが保険適用を持つロメリジンの使用がまず勧められる。その次の選択枝としてはベラパミルがエビデンスがありすすめられる。ジルチアゼムやニカルジピンはエビデンスが不十分であるが、選択肢の候補に挙げうる薬剤である。</p> |
| <p>検索式・参考にした二次資料</p> | <p>検索式： 最終検索日 04/11/20</p> <p>{migraine} or {vascular headache} or {hemicrania} 18946 件</p> <p>& {calcium antagonists} or {Ca antagonists} 59 件</p> <p>& flunarizine 241</p> <p>& diltiazem 22</p> <p>& nifedipine 50</p> <p>& verapamil 99</p> <p>& nimodipine 57</p> <p>& nicardipine 18</p> <p>& lomerizine 7</p> <p>& cinnarizine 56</p> <p>& dotarizine 7</p> <p>& amlodipine 3</p> <p>& azelnidipine 0</p> <p>& aranidipine 0</p> <p>& efonidipine 0</p> <p>& cilnidipine 0</p> <p>& nisoldipine 4</p> <p>& nitrendipine 5</p> <p>& barnidipine 0</p> <p>& felodipine 3</p> <p>& benidipine 0</p> <p>& manidipine 0</p> <p>& nilvadipine 1</p> <p>& cyclandelate 13</p> <p>→ 重複及び明らかに対象外を整理して論文 397 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(21 件)。</p> |
| <p>参考文献のリスト</p> | <p>1) Louis P. A double-blind placebo-controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. Headache 1981; 21(6):235-239.</p> |

- 2) al Deeb SM, Biary N, Bahou Y, al Jaberi 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, 沓沢尚之他. 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, 沓沢尚之他. 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) Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA*. 1983; 250:2500-2502
- 11) Markley, H.G.; Cheronis, J.C.; Piepho, R.W. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984;34(7):973-976.
- 12) Smith R, Schwartz A. Diltiazem prophylaxis in refractory

| | |
|------|--|
| | <p>migraine. N Engl J Med 1984; 310(20):1327-1328.</p> <p>13) tewart DJ, Gelston A, Hakim A. Effect of prophylactic administration of nimodipine in patients with migraine. Headache 1988; 28(4):260-262.</p> <p>14) Havanka-Kanniainen H, Hokkanen E, Myllyla VV. Efficacy of nimodipine in the prophylaxis of migraine. Cephalalgia 1985; 5(1):39-43.</p> <p>15) Gelmers HJ. Nimodipine, a new calcium antagonist, in the prophylactic treatment of migraine. Headache 1983; 23(3):106-109.</p> <p>16) 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.</p> <p>17) 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.</p> <p>18) Ansell E, Fazzone T, Festenstein R, Johnson ES, Thavapalan M, Wilkinson M et al. Nimodipine in migraine prophylaxis. Cephalalgia 1988; 8(4):269-272.</p> <p>19) 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.</p> <p>20) 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.</p> <p>21) Leandri M, Rigardo S, Schizzi R, Parodi CI. Migraine treatment with nicardipine. Cephalalgia 1990; 10(3):111-116.</p> |
| 備考 1 | |

| | |
|----------|---|
| II-3-7 | 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 | 1ヶ月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者に ACE 阻害薬リシノプリル (lisinopril) 20mg を 12 週投与すると, 頭痛時間数, 頭痛日数, 片頭痛日数が約半数の患者で半減する。月に 2 回以上, 中等度以上の片頭痛発作がある患者に ARB 遮断薬カンデサルタン 16mg 投与すると 12 週後に片頭痛の日数を約 30%減少させることができる。 |
| 推奨のグレード | B |
| 背景・目的 | ACE 阻害薬, 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。片頭痛と並存しやすい疾患がいくつか知られているが, 高血圧症も並存症のひとつである。ACE 阻害薬, ARB は副作用が少なく認容性にすぐれた薬剤であり, 片頭痛患者の QOL を改善する予防薬のひとつとなりうる可能性が期待されている。 |
| 解説・エビデンス | <p>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¹⁾。対象は月 2 回以上の片頭痛発作がある 18~59 才の中等症~重症の片頭痛患者で 3ヶ月~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 (enalapril) 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)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。主要な副作用は咳で, 3 例は咳のために服薬中止, 1 例は咳はあったが薬剤を継続している。リシノプリル 20mg は RCT により片頭痛予防効果が示されている²⁾。リシノプリル 20mg 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%CI: 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他に比較的よくデザインされた症例シリーズ研究¹⁾や患者データベース³⁾⁴⁾を用いた研究があり, エナラプリルにも不十分ながらエビデンスがある¹⁵⁾。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。</p> <p>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⁶⁾。プライマリーエンドポイントを頭痛日数とした ITT 解析 (n=57) 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 16mg では 13.6 日と有意に (P=0.001) 減少した。また, プラセボと比較して 50%以</p> |

| | |
|----------------------|--|
| | <p>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 には片頭痛予防効果に関するエビデンスがない。</p> <p>本邦では、ACE 阻害薬 (エナラプリル) による有効例の報告⁷⁾、ARB カンデサルタンの有効例などが報告⁸⁾されている。</p> <p>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薦められる。エナラプリル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。特に 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、並存症として高血圧がある片頭痛患者の治療薬としては積極的な使用が薦められる。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。</p> |
| <p>検索式・参考にした二次資料</p> | <p>検索式： 最終検索日 04/10/20</p> <p>migraine</p> <p>Mesh Major topic 9296</p> <p>Mesh term 12095</p> <p>All Fields 15997</p> <p>vascular headache</p> <p>All Fields 304</p> <p>vascular & headache</p> <p>All Fields 3782</p> <p>headache</p> <p>All Fields 33846</p> <p>{migraine} OR {vascular headache} 16145¥</p> <p>{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 18720</p> <p>----</p> <p>{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania}</p> <p>& Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: 22</p> <p>& enalapril : 5</p> <p>& alacepril : 0</p> <p>& captopril : 6</p> <p>& imidapril 0</p> <p>& cilazapril 0</p> <p>& delapril 0</p> <p>& lisinopril 7</p> <p>& Quinapril 0</p> <p>& temocapril 0</p> |