

	<p>& benazepril 0 &trandolapril 1 &perindopril erubumine 0</p> <p>& losartan 2 &candesartan 7 &valsartan 1 &telmisartan 0 &irbesartan 0</p> <p>→ 重複, 明らかに対象外の論文をはずして 43 RM10 : Mig-ARB.rmb → タイトル, 抄録から判断して, 関連文献 18 日本語文献 医中誌 Web 片頭痛, ACE,ARB 50 #1 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) 1738 #2 ("Peptidyl-Dipeptidase A"/TH or ACE/AL) 56110 #3 ("Angiotensin II Receptor Antagonists"/TH or ARB/AL) 31108 #4 #2 or #3 84693 #5 #1 and #4 50</p> <p>EndNote : ARB-J.enl 学会抄録を含め関連文献 5 件 (3 件抄録, 2 件論文).</p>
<p>参考文献のリスト</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bender WI. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches. <i>Headache</i> 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. <i>BMJ</i> 2001; 322(7277):19-22. 3) Onder G, Pahor M, Gambassi G, Federici A, Savo A, Carbonin P et al. Association between ACE inhibitors use and headache caused by nitrates among hypertensive patients: results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). <i>Cephalalgia</i> 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

II-3-8	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 1000mg を経口投与すると、8週後には片頭痛発作を平均4.4回/月から平均3.2回/月に減少させることが期待できる。本邦では片頭痛予防にはバルプロ酸 500mg～600mg/日の内服が勧められる。
推奨のグレード	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年間の使用経験が蓄積されており、米国では、β遮断薬、アミトリプチリンに並んで、片頭痛予防薬の第一選択薬のひとつとして記載されている。バルプロ酸以外の抗てんかん薬では、古くはバルビタールやカルバマゼピンなどが使用されていた時期もあったがエビデンスに乏しい。最近では gabapentin や topiramate などが有効性の高い予防薬として期待されている。
解説・エビデンス	バルプロ酸ナトリウム及び divalproex (valproate 及び valproic acid の合剤) は 500～2000mg/日の用量を用いた7件以上の試験でプラセボより有意に片頭痛を改善することが示されており、その結果は一貫している ¹⁾⁻⁵⁾ 。罹病期間が2年以上で、4回/月以上の片頭痛発作のある片頭痛患者32名を対象にした試験 ¹⁾ では、平均発作回数がバルプロ酸治療投与期には 8.8±6.6回/月で、プラセボ期の 15.5±8.3回/月より有意に少なくなった (p<0.001)。発作強度はプラセボの 24±15.4 に比べて、バルプロ酸治療では 14.6±9.8 (p<0.005)。発作持続時間数についてはプラセボでの合計時間は 2789 時間、バルプロ酸治療では 1731 時間 (p=0.002) であった。バルプロ酸は難治性の片頭痛の治療に特に有効との報告や ⁶⁾⁷⁾ 、プロプラノロール ³⁾ 、フルナリジン ⁸⁾ との比較試験で、ほぼ同等の有効性が示されている。またバルプロ酸の徐放製剤による治療の有効性も示されている ⁹⁾ 。バルプロ酸の血中濃度は 50 μg/ml 以下に維持したほうが副作用が出現しにくく、頭痛発作頻度、発作日数の有意な軽減が得られたので、片頭痛予防では低目の血中濃度を目標としたほうがよいとする報告 ¹⁰⁾ がある。また、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は得られないとの報告 ⁷⁾ もある。従って、これまでのエビデンスからは、血中濃度 50 μg/ml 以下を目安としてバルプロ酸 500mg～600mg/日の内服が勧められる。小児片頭痛においても予防治療としてバルプロ酸の臨床試験 ¹¹⁾ が施行され有効性と安全性が示されている。また、バルプロ酸は片頭痛発作の急性期治療にも試みられており、バルプロ酸静脈注射の有効性

	<p>が報告されている¹²⁾。</p> <p>カルバマゼピンは片頭痛予防に対する有効性のエビデンスは乏しい¹³⁾。アセタゾラミドは統計学的な有意差が示されたが、試験数が少なく片頭痛予防薬としての臨床的有用性は示されていない。フェニトインはプラセボとの比較試験がなく、有用性を示すエビデンスがない。フェノバルビタールは有用性を示す文献があるがエビデンスは不十分である。クロナゼパムは無効と報告されている。海外では gabapentin¹⁴⁾および topiramate¹⁵⁾の RCT が行われ片頭痛予防薬としての有効性が示されている。</p> <p>Chronicle, & Mulleners は、最近のシステマティックレビュー¹⁶⁾で抗けいれん薬は、片頭痛の発作頻度の抑制に有効で忍容性も良好であるが、薬剤により効果はまちまちであり、薬剤の種類による差異のためか否かは不明で、バルプロ酸以外の抗けいれん薬に関してはエビデンスが乏しいと結論している。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} & {preventive} OR {prophylactic} OR {prophylaxis}</p> <p>& vslproate or valproic acid 187 & Phenytoin 50 & Phenobarbital 3 & Carbamazepine 25 & Clonazepam 5 & Zonisamide 7 & Topiramate 57 & gabapentin 34 & Etotoin 0 & Primidone 0 & Clobazam 0 & Chlordiazepam 0 & Diazepam 1 & Nitrazepam 0 & Ethosuximide 1 & Trimethadione 0 & Acetazolamide 3 & Sultiame 0 & Acetylpheneturide 0 & Piracetam 4</p> <p>重複, 明らかな対象外を除外して 194 → エビデンスレベルを勘案して 16 件の文献を採択</p>

参考文献のリスト

- 1) Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12(2):81-84.
- 2) 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; 44:647-651.
- 3) Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol* 1997; 54(9):1141-1145.
- 4) Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17(2):103-108.
- 5) Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52(3):281-286.
- 6) Erdemoglu AK, Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(6):354-358.
- 7) Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20(4):353-359.
- 8) Mitsikostas DD, Polychronidis I. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis: a randomized, double-open, clinical trial. *Funct Neurol* 1997; 12(5):267-276.
- 9) Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58(11):1652-1659.
- 10) Kinze S, Clauss M, Reuter U, Wolf T, Dreier JP, Einhaupl KM et al. Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study. *Headache* 2001; 41(8):774-778.
- 11) Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Eremis S, Uyar M et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002; 42(8):819-822.
- 12) Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and

	<p>metoclopramide for acute treatment of migraine headache. Headache 2001; 41(10):976-980.</p> <p>13) Rompel H, Bauermeister PW. Aetiology of migraine and prevention with carbamazepine (Tegretol): results of a double-blind, cross-over study. S Afr Med J 1970; 44(4):75-80.</p> <p>14) Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache 2001; 41(2):119-128.</p> <p>15) Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8):965-973.</p> <p>16) Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004; (3):CD003226.</p>
備考 1	
備考 2	

II-3-9	抗うつ薬（アミトリプチリン）は片頭痛の予防に有効か
推奨	アミトリプチリンは片頭痛の予防に有用である。低用量（10~20mg/日、就寝前）から開始し、効果を確認しながら漸増し 10~60mg/日の投与が推奨される。
推奨のグレード	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るが、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おり、抑うつ状態に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。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。抗うつ薬の抗片頭痛作用のメカニズムは不明であるが、片頭痛の病態にセロトニンなどの神経伝達物質の関与が示唆されており、古くから各国で使用されている。
解説・エビデンス	<p>三環系抗うつ薬、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RCT¹⁾⁻⁴⁾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/日を8週⁴⁾、50-100 mg/日を4週²⁾、30-60 mg/日を27週³⁾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⁵⁾でも有用性が示されている。</p> <p>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80-240mg/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⁴⁾。アミトリプチリン25-75 mg/日とプロプラノロール60-160mg/日を6ヶ月以上にわたり比較検討した報告⁶⁾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方が高い有効率を示した。</p> <p>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ものか、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⁵⁾。</p> <p>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。他の3環系抗うつ薬、イミプラミン、ノルトリプチリンはプラセボ対照臨床試験が行われていない。</p> <p>四環系抗うつ薬、ミアンセリンは1つのRCT⁷⁾があり、ミアンセリン60mg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⁸⁾。マプロチリン、セチプリン</p>

	<p>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⁹⁾、2 件で有用性が示されている。本邦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¹⁰⁾されているが、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。SSRI に関しては今後の検討が必要である。その他、スルピリドは有用性を示差するいくつかの報告があるが、エビデンスは明確でない。</p> <p>三環系抗うつ薬は、抗コリン作用による副作用（眠気、口渇等）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により副作用を軽減することができる³⁾。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>検索式と検索結果</p> <p>{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} & {treatment} OR {therapy} 8540</p> <p>& antidepressant 331 & Amitriptyline 112 & Nortriptyline 60 (RCT 0) & Imipramine 18 (RCT 0) & Clomipramine 11 & Amoxapine 0 & setiptiline 0 & maprotiline 0 (LA - rus 1あり) ルジオミール & Mianserin 9件 テトラミド & Trazodone 6件 (小児片頭痛 1) デジレル & paroxetine 14件 (RCT 0) & fluvoxamine 8件 RCT0/ & Sulpiride 16件 RCT 0 & Milanacipran & Fluoxetine (Prozac) 41</p> <p>重複, 明らかな対象外の論文を除外して 139</p> <p>→ エビデンスレベルを考慮して重要な文献 10 件を採択.</p>

参考文献のリスト	<p>1) Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979; 36(11):695-699.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>6) Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. Headache 1981; 21(3):105-109.</p> <p>7) Monro P, Swade C, Coppen A. Mianserin in the prophylaxis of migraine: a double-blind study. Acta Psychiatr Scand Suppl 1985; 320:98-103.</p> <p>8) Battistella PA, Ruffilli R, Cernetti R, Pettenazzo A, Baldin L, Bertoli S et al. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. Headache 1993; 33(1):36-39.</p> <p>9) 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.</p> <p>10) Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. Headache 1994; 34(8):476-478.</p>
備考 1	
備考 2	

II-3-10	その他の予防療法 (Mg, ビタミン B2, feverfew, NSAID s) は片頭痛治療に有効か
推奨	Mg, ビタミン B2, feverfew はある程度の片頭痛予防効果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。
推奨のグレード	B
背景・目的	<p>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、Mg, ビタミン B2 (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。Mg, ビタミン B2, feverfew などのサプリメントの片頭痛予防薬としての有効性を検索した。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。NSAID s の片頭痛予防効果についてもエビデンスの検索を行った。</p>
解説・エビデンス	<p>片頭痛患者の血清中 Mg や脳内の Mg の濃度が低下しているとの報告があり、片頭痛の予防に Mg の補充が試みられている。</p> <p>片頭痛予防療法としての Mg 経口投与による RCT は 4 報あり、3 報が有効¹⁻³⁾、1 報が無効であった⁴⁾。</p> <p>片頭痛急性期における Mg 経静脈投与の RCT は 2 報あり、2g での試験で無効⁵⁾、1g での試験で有効かつ安全性があると報告されている⁶⁾。本邦では片頭痛急性期において SO₄-Mg 静注による有効例が報告されている。</p> <p>ビタミン B2 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 人でビタミン B2 とプラセボとの比較試験施行。ビタミン B2 400mg とプラセボを 3 ヶ月間内服。ビタミン B2 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見られた。副作用は 3 件であり、重篤なものはみられなかった。ビタミン B2 は、効果が高く、認容性も良く、低価格であることより片頭痛予防に有望である⁷⁾ (推奨グレード B~C)。</p> <p>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^{8,9)}、1 報は ITT 解析に限り有効性を認めている¹⁰⁾。副作用はプラセボと同程度であり、容量による差は見られなかった。</p> <p>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¹¹⁾。片頭痛患者 49 人に対して Mg 300mg, ビタミン B2 400mg, feverfew 100mg の合剤と、ビタミン B2 25mg を含有したプラセボを 3 ヶ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</p>

	<p>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 Mg, ビタミン B2, feverfew 合剤の効果はもとより, ビタミン B2 25mg での片頭痛予防効果が示された。</p> <p>NSAIDs 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^{12) 13)}。アスピリンは 1300mg 内服の結果が分かれている^{14) 15)}。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¹⁶⁾があるがエビデンスは不十分である。本邦で使用されている選択的 Cox-2 阻害薬, メロキシカム, エトドラク, ナブメトン は片頭痛予防にエビデンスがない。</p> <p>Mg, ビタミン B2, feverfew は RCT にて片頭痛予防薬としての有効性が示されているが臨床試験数は多くはない。今後もさらなるエビデンスの集積が必要である (推奨グレード B~C)。NSAIDs の一部には片頭痛予防効果がみられるものがあり, 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, 薬剤乱用頭痛への移行についても注意が必要な薬剤である (推奨グレード B)。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>{migraine} OR {vascular headache} OR {hemicrania} 18849 & magnesium 112 & Mg 119 & vitamin B 22 & riboflavin 36 & feverfew 41 & naproxen 59 & flurbiprofen 8 & ketoprofen 16 & tolfenamic acid 30 & aspirin 288 & fenoprofen 5 & ibuprofen 54 & indomethacin 248 & lornoxicam 2 & rofecoxib 4 & Meloxicam 0 & Etodolac 0 & Nabumetone 0 検索 DB : PubMed (04/11/19, Reference Manager より)</p>

	<p>日本語文献 医中誌 Web (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Magnesium/TH or マグネシウム/AL) 11 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ("Magnesium Sulfate"/TH or 硫酸マグネシウム/AL) 2 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Riboflavin/TH or ビタミン B2/AL) 6 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and ナツシロギク/AL 1 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Aspirin/TH or アスピリン/AL) 25 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Indomethacin/TH or インドメタシン/AL) 7 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Ibuprofen/TH or イブプロフェン/AL) 6 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Rofecoxib/TH or rofecoxib/AL) 1 (片頭痛/TH or 片頭痛/AL) and (Meloxicam/TH or Meloxicam/AL) 1 naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, tolfenamic acid, fenoprofen, lornoxicam, Etodolac, Nabumetone は 0</p>
<p>参考文献のリスト</p>	<p>1) Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. <i>Headache</i> 1991;31:298-301</p> <p>2) Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and doubleblind randomized study. <i>Cephalalgia</i> 1996;16:257-63</p> <p>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. <i>Headache</i> 2003; 43: 601-10</p> <p>4) Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine-a double-blind, placebo-controlled study. <i>Cephalalgia</i> 1996;16:436-40</p> <p>5) Corbo J, Esses D, Bijur PE, et al.: Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. <i>Ann Emerg Med</i> 2001, 38:621-627</p> <p>6) Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA: Efficacy of</p>

intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001; 41: 171-7

- 7) Schoenen, J., Jacquy, J., Lenaerts, M. : Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis : A randomized controlled trial. *NEUROLOGY* 50:466-470,1998
- 8) Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, Hylands PJ: Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1985; 291: 569-73
- 9) Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR: Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988; 2: 189-92
- 10) V Pfaffenrath, et al. 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
- 11) Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R: A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache* 2004; 44: 885-90
- 12) Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology* 1985; 35: 1304-1310
- 13) Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. *Headache* 1990; 30: 710-715
- 14) Ryan RE, Sr., Ryan RE, Jr. Migraine prophylaxis: a new approach. *Laryngoscope* 1981; 91: 1501-1506
- 15) O'Neill BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet* 1978; 2: 1179-1181
- 16) Von Seggern RL, Mannix LK, Adelman JU. Rofecoxib in the prevention of perimenstrual migraine: an open-label pilot trial. *Headache*. 2004; 44:160-165

II-3-11	Botulinum toxin (BTX)は片頭痛の予防に有効か
推奨	片頭痛に対するBTXの効果はopen-label studyでは有効との報告が多いが、RCT試験では結果が必ずしも一定しない。現在のところでは必ずしも推奨できる治療法としてのエビデンスは確立していないが、他の治療法が無効、あるいは片頭痛発作の頻度が高く、予防的な治療を目的とする場合には用いても良い治療法と考えられる。ただし本邦では保険適用はない。
推奨のグレード	B
背景・目的	<p>BTXの効果として、最近になって筋緊張緩和作用のみならず、末梢痛覚線維における神経伝達物質を抑制することで、直接的に片頭痛を抑制する可能性が指摘されている。片頭痛に対するBTXの治療効果に関する報告はこれまで多くなされているが、最初に多数例のopen-label studyとして、その有効性を報告したのはBinderである¹⁾。彼らは106例の片頭痛患者でglabellar, temporal, frontal, suboccipitalの部位に施注し、片頭痛の強さ、有効な期間の長さで評価した。その結果、77例のtrue migraine症例の51%で症状の消失を認め、またその持続も平均4.1か月と驚くものであり、BTXは片頭痛に対しては急性期の治療のみならず、予防的効果もあることを明らかにした。彼らはその経験の中で、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 片頭痛の急性期にBTXを注射すると1-2時間という極めて早期に効果が発現すること、 2. 筋注でなくても皮下注でも効果があること、 3. 長期経過観察の過程で、片頭痛の感覚はあるが疼痛を伴わない「解離現象」を訴えることがある、 4. 少量のBTXで十分な効果がみられることを明らかにした。 <p>その後数多くの報告がBTXは片頭痛に有効であることを示しているが、その多くは本邦のものも含めてopen-label studyである。</p> <p>ここではrandomized, double blind, placebo-controlled studyによるエビデンスレベルの高い試験で、原著として採用されたものを選んで検討した。そのため学会抄録レベルのものは省略した。</p>
解説・エビデンス	<p>エビデンスレベルIbの報告としては、まずSilbersteinらが片頭痛患者123例でBOTOX 25U, 75Uを両側frontalis, tempolaris, glabellar musclesに筋注(Fixed method)し、その有効性を明らかにした²⁾。とくにBTX 25Uの顔面筋への施注は安全で有効な治療法であると報告した。しかし75Uではその有効性は認められていない。すなわち投与量との関連はないと考えられる。Ondoらはchronic daily headache患者60例(うちchronic migraine 14例)でBOTOX 200Uを"Follow the pain method"で筋注。12週間後の頭痛のない日数をprimary efficacy pointとして評価した³⁾。その結果BTXの有用性を報告しているが、層別解析</p>

	<p>がされていないため片頭痛に有効であったか否かは不明である。Eversらは IHS 分類による片頭痛患者 60 例を 3 群に分け、1 群は frontal, temporal, neck muscles すべてに BOTOX を計 100U 筋注、2 群は frontal, temporal muscles にのみ計 16U、3 群はすべての筋にプラセボを筋注し比較している 4)。その結果、3 群間では片頭痛の頻度の減少、片頭痛の起こった日数、片頭痛の治療を行った総回数のいずれでも有意の差は認められなかったが、その後の解析で、6U 投与群のみがプラセボ群に比較して、すべての随伴症状の減少で有意であったと報告している。以上のように BTX の効果に一定の有用性は見られてはいない。その理由としては、対象症例の選択にバイアスがある可能性がある。これまでの報告例は、ほとんどが中等症以上の慢性・難治性の症例であり、軽症症例は含まれてはいない。BTX の予防効果という観点から考えると、軽症症例も含めたより多数例での検討が必要である。また報告の全てが BTX A であるが、今後は BTX B での検討も必要である。</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>Migraine & {botulinum} 101 検索 DB: PubMed</p>
<p>参考文献のリスト</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Binder WJ, Brin MF, Blitzer A et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;123:669-676 2) 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;40:445-450 3) Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. Cephalalgia. 2004;24:60-65 4) Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S et al. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2004;24:838-843
<p>備考 1</p>	
<p>備考 2</p>	

片頭痛の予防治療のエビデンスサマリ

薬剤	Quality of evidence	科学的根拠	臨床的な印象	副作用	推奨グレード	薬効のGROUP	推奨用量
抗てんかん薬							
カルバマゼピン	B	++	0	時々～頻繁		5	
バルプロ酸	A	+++	+++	時々～頻繁	A*	1	
クロナゼパム	?					5	
フェニトイン	C		0				
フォノバルビタール	C		?				
topiramate	A		++				
抗うつ薬							
アミトリプチリン	A	+++	+++	頻繁	A*	1	10-60mg/日
ノルトリプチリン	C	?	+++	頻繁		3a	
イミプラミン	C	?	+	頻繁		3a	
クロミプラミン	C	?	+	頻繁		3a	
トラゾドン	C?	?				3a	
ミアンセリン	C?	?	+	時々～頻繁		3a	??
フルボキサミン	C	?	+	時々		3a	
パロキセチン	C	?	+	時々		3a	
fluoxetine	B	+	+	時々		2	
スルピリド	C	?		まれ			
β遮断薬							
アテノロール	B	++	++	まれ～時々		2	
メトプロロール	B	++	+++	まれ～時々		2	
ナドロール	B	+	+++	まれ～時々		2	
プロプラノロール	A	++	+++	まれ～時々	A*	1	
Timolol	A	+++	+	まれ～時々		1	
Ca拮抗剤							
ロメリジン	B	+	++	まれ	B	2	10-20mg/日
ジルチアゼム	C	?	++	まれ～時々		3a	60-200mg/日
ベラパミル	B	+	++	まれ～時々		2	80-240mg/日
Flunarizine*	A	++	+++	頻繁		4	
ニカルジピン	C	?	?	まれ～時々			
ACE阻害薬/ARB							
エナラプリル	C	?	?	時々		2	
リシナプリル	B	+	+	時々		2	
カンデサルタン	B	+	+	まれ		2	8-12mg/日
NSAIDs							
アスピリン	B	+	+	まれ		2	
メフェナム酸							
イブプロフェン	C	?	+	まれ		3a	
ケトプロフェン	B	+	+	まれ		2	
ナプロキセン	B	+	+	まれ		2	
ロキソプロフェンナトリウム							
その他							
Methysergide	A	+++	+++	頻繁		4	
ジヒドロエルゴタミン	A	++	?	時々	B	4	
Feverfew	B	++	+	まれ		2	
Magnesium	B	+	+	まれ		2	
Vitamin B2	B	+++	++	まれ		2	

Quality of evidence

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無いが米国MCHコンソーシアム/厚生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

臨床的な印象

0 無効: 大部分の患者で改善なし

+ 何らかの効果あり: 少数の患者で臨床的に有意な改善

++ 有効: ある程度の患者で臨床的に有意な改善

+++ 著効: 大部分の患者で臨床的に有意な改善

推奨用量

Ⅲ. 緊張型頭痛

Ⅲ-1	緊張型頭痛にはどのような分類があるか
推奨	緊張型頭痛の分類は 1962 年以降幾つかの分類が提唱されてきたが、2004 年に公開された国際頭痛学会分類改訂 2 版 (ICHD-II 分類) が最もエビデンスの高い分類であり、これに基づいて分類することが推奨される。
推奨のグレード	A
背景・目的	緊張型頭痛の分類に関する EBM に立脚した指針は少ない。一方、近年、診療、治療方針に関して重要な指針となる診断分類は重要であることは議論を待たない。この新しい ICHD-II 分類は、単に分類学に基づいたものではなく、診断、治療についてあらゆる側面から科学的かつ实际的に検討されたものであり、その歴史と頭痛分類の概略を示す。
解説・エビデンス	<p>頭痛のなかで緊張型頭痛の罹患率は、様々な調査で一般集団における生涯有病率は 30~78% の範囲とされており、機能性頭痛のなかで最も多いと考えられている。これはまたすべての疾患のなかで最も多いもののひとつであり、実際、実地医家における診断・治療の重要性は非常に高いものといえる。</p> <p>緊張型頭痛の分類としてほぼ初めてとっていいと思われるものはすでに四半世紀以上前になる 1962 年、米国 NIH の Ad Hoc 委員会により発表された²⁾。これは「片頭痛型血管性頭痛」や「筋収縮性頭痛」などのように頭痛を病態生理学的観点から分類し、当時は画期的な分類として受け入れられた。しかし、この分類では第 1 に頭痛を疾患単位・病態に断定して分類しようとする矛盾があること、第 2 に頭痛の典型例の記述はあるものの各頭痛の診断基準は各利用者に任されたもので、科学的でないとい指摘があげられるようになった。</p> <p>一方、近年では診療、とりわけ治療方針に関してのガイドラインの重要性が唱えられるようになり、医療の標準化という観点からもその進歩は著しい。これに呼応して、わが国でも、日本神経学会により独自の慢性頭痛治療ガイドライン³⁾が整備された。時をほぼ同じくして、1988 年の国際頭痛学会分類改訂初版⁴⁾以来約 15 年の時を経て 2003 年ローマで公開された国際頭痛学会分類改訂 2 版 (ICHD-II) は、2004 に cephalalgia で発表され⁵⁾、正式に ICHD-II 分類(2004)となった。この分類は、単に分類学に基づいたものではなく、Evidence の高い論文を十分に吟味した、診断、治療についてあらゆる側面から科学的かつ实际的に、記述されたものであり、そのお勧め度は高い。以下に緊張型頭痛の項を抜粋してその分類を示す。</p> <p>2. 緊張型頭痛 2.1 稀発反復性緊張型頭痛</p>

	<p>2.1.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う稀発反復性緊張型頭痛</p> <p>2.1.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない稀発反復性緊張型頭痛</p> <p>2.2 頻発反復性緊張型頭痛</p> <p>2.2.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う頻発反復性緊張型頭痛</p> <p>2.2.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない頻発反復性緊張型頭痛</p> <p>2.3 慢性緊張型頭痛</p> <p>2.3.1 頭蓋周囲の圧痛を伴う慢性緊張型頭痛</p> <p>2.3.2 頭蓋周囲の圧痛を伴わない慢性緊張型頭痛</p> <p>2.4 緊張型頭痛の疑い</p> <p>2.4.1 稀発反復性緊張型頭痛の疑い</p> <p>2.4.2 頻発反復性緊張型頭痛の疑い</p> <p>2.4.3 慢性緊張型頭痛の疑い</p>
<p>検索式・参考にした二次資料</p>	<p>検索式： 緊張型頭痛と分類, 歴史 PubMed 検索：2004/11/25 tension type headache 1155 & classification 228 & history 110</p> <p>(但しすべてで有用な文献なし)</p>
<p>参考文献のリスト</p>	<p>1) 平田幸一, 竹島多賀夫: EBM に基づく慢性頭痛の治療. 神経研究の進歩, 46 : 413-430, 2002.</p> <p>2) Ad Hoc Committee on Classification of headache: Classification of headache. JAMA 179 : 717-718, 1962.</p> <p>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.</p> <p>4) Headache Classification Committee of the International headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. of headache. Cephalalgia 8(suppl 7): 1-96, 1988.</p>

	5) Headache Classification Committee of the International headache Society: The international classification of headache disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 1-150.
備考1	
備考2	