ガイドライン

日本神経学会治療ガイドライン「頭痛治療ガイドライン」（Ⅱ．片頭痛 Migraine）

日本神経学会治療ガイドラインAd Hoc委員会、頭痛担当小委員会

このガイドラインは、日本神経学会の承諾を得て、学会がホームページ（http://www.neurology-jp.org/guideline/）に公開しているものから一部、転載させていただいたものです。

1．はじめに

片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患で本邦では人口の8.4%が罹患している[1]。頭痛発作は4～72時間続き、片側性、拍動性で頭痛により日常生活の活動性に影響し（中等度以上の頭痛）、階段の昇降など日常的な運動で頭痛が悪化する。悪心・嘔吐・羞明（光過敏）・音過敏などを伴う。片頭痛患者の治療方針を立てるためには、第一に正確な片頭痛の診断が必要である。適切な問診と内科的、神経学的診察により診断を行うが、必要に応じて画像検査、髄液検査などの補助検査を実施する。診断には国際頭痛学会の診断基準[2]が用いられる。片頭痛は表1のように細分類されており、前兆を伴わない片頭痛と前兆を伴う片頭痛が代表的である。それぞれの診断基準を表2、表3に示した。国際頭痛学会の診断基準を用いることにより、診断の標準化と各種治療法の研究成果の比較が可能となる。

片頭痛発作は繰り返しおこるため、患者の社会生活、家庭生活に種々の悪影響を及ぼしている。患者のニーズに合った治療法を、科学的エビデンスに基づき合理的に選択する必要がある。片頭痛の薬物療法には頭痛発作時に使用する急性期治療（頓挫療法）と頭痛発作の頻度や程度を減少させ、急性期治療薬の効果を高めるために使用される予防療法がある。

2．片頭痛急性期治療

片頭痛発作の頻度や頭痛の程度、日常生活への支障度は患者ごとに異なっており、個々の患者のニーズも異なる。しかしながら、概してすぐれた

表1　片頭痛の細分類

1．片頭痛（Migraine）
- 1.1　前兆を伴わない片頭痛（Migraine without aura）
- 1.2　前兆を伴う片頭痛（Migraine with aura）
- 1.3　眼筋麻痺性片頭痛
- 1.4　網膜片頭痛
- 1.5　小児期周期性症候群（片頭痛との関連が示唆されるもの）
- 1.6　片頭痛の合併症
- 1.7　上記に分類に属さない片頭痛

表2　前兆を伴わない片頭痛（Migraine without aura）の診断基準

A．B―Dを満足する頭痛発作が5回以上ある
B．頭痛の持続時間は4―72時間
C．以下の4項目のうち少なくとも2項目を満たす
- 1．片側性頭痛
- 2．拍動性
- 3．中等度から高度の頭痛（日常生活を阻害する）
- 4．階段の昇降あるいは類似の日常運動により頭痛が悪化する

D．頭痛発作中に少なくとも下記の1項目
- 1．悪心及び／又は嘔吐
- 2．光過敏及び音過敏

E．次のうち1項目を満たす
- 1．病歴、身体所見・神経所見より頭痛分類5―11（器質疾患による頭痛）を否定できる
- 2．病歴、身体所見・神経所見より頭痛分類5―11（器質疾患による頭痛）が疑われるが、適切な検査により除外できる
- 3．器質疾患が存在するが、経過より片頭痛との関連が否定できる

表3　前兆を伴う片頭痛（Migraine with aura）の診断基準

A．Bを満足する頭痛発作が2回以上ある
B．以下の4項目のうち少なくとも3項目を満たす
- 1．大脳皮質及び／又は脳幹の局所神経症候と考えられる完全可逆性の前兆がひとつ以上ある
- 2．少なくともひとつの前兆は4分以上にわたり進展する。2種以上の前兆が連続して生じてもよい
- 3．いずれの前兆も60分以上持続することはない。ただし2種以上の前兆があるときは合計の前兆の時間が延長してもよい
- 4．頭痛は前兆後60分以内に生じる（頭痛は前兆の前、又は同時に始まってもよい）

C．表2―Eに同じ

急性期治療法とは、１）迅速な鎮痛効果発現と随伴症状の消失が得られ、２）頭痛の再発がない治療法で、３）患者自身で使用（実施）可能な方法であることが望ましい。また、治療により４）通常の日常生活が営める身体的状態に回復し、５）薬剤の追加使用が不要であるほうがよい。さらには６）治療経費が有効性に見合っており、７）副作用が無い治療法が理想的であると要約できる。

急性期治療のエビデンスの収集と解析の要約：

方法：2001年６月までにPubMedに登録された文献（1966年～2001年６月）から日本語又は英語で発表された論文で、片頭痛急性期治療を扱ったものを検索した。医中誌Webを用いて同様に日本語による文献も検索した。片頭痛に特異的な治療薬であるトリプタン、エルゴタミン、非特異的治療薬である非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、制吐薬、及び、その他の薬剤についてエビデンスの要約を項目別に記述する。エビデンスの要約では原報どおりの用量を記載したが、本邦の片頭痛患者に投与する際に適切と考えられる用量については総括とお勧め度の項で述べる。

エビデンスのレベル（AHCPR）	
Ⅰa	複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
Ⅰb	少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
Ⅱa	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
Ⅱb	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
Ⅲ	よくデザインされた非実験的記述的研究による（比較研究や相関研究、ケースコントロール研究など）エビデンス
Ⅳ	専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

AHCPR : Aqency for Health Cane Policy and Research

片頭痛に特異的な治療法

トリプタン系薬剤

スマトリプタン（sumatriptan）皮下投与：皮下投与はこれまでに20件のプラセボを対照とした試験が行われておりすべての試験でプラセボより有意に片頭痛を抑制した（Ⅰb）[3-22]。スマトリプタン６mgの皮下投与１～２時間後の頭痛寛解率は65～80%でプラセボより有意に優れている（Ⅰb）。３mg投与[12,22]では頭痛の寛解率は57～75%であった（Ⅰb）。初回６mg投与１時間後に効果が不十分な場合にはスマトリプタン６mgを追加投与してもほとんど効果がない（Ⅰb）[14,20]。一方、スマトリプタンが奏効した片頭痛発作の再発の場合にはスマトリプタンの再投与が有効である（Ⅰb）[19]。前兆を伴う片頭痛において、前兆期にスマトリプタンを皮下投与しても前兆の時間、頭痛発現に有意な変化はなくプラセボと同等であった[17]。スマトリプタン６mg皮下投与における副作用の発現率はプラセボより有意に高く、注射部位の疼痛・発赤、一過性の胸部不快感などが報告されている。

スマトリプタン経口投与：プラセボを用いた20の無作為二重盲検試験では、いずれもスマトリプタンがプラセボより有意に頭痛を改善した（Ⅰb）[23-42]。これらの試験の大部分は１回100mgのスマトリプタンを用いているが、７つの試験[26,28,34,36,38,41,42]は50mg投与の効果を検討し有効と結論されている（Ⅰb）。

ゾルミトリプタン（zolmitriptan）経口投与：ゾルミトリプタンのプラセボ対照試験は５試験[43-47]行われており、いずれも投与後２時間、４時間で有意に頭痛を改善した（Ⅰb）。用量は１～20mgで検討されており、2.5mg又は５mgが至適用量とされている。

エレトリプタン（eletriptan）経口投与：エレトリプタンのプラセボ対照二重盲検試験ではプラセボより有意に頭痛を改善した（Ⅰb）[47b]。

経口トリプタンの比較：スマトリプタンとゾルミトリプタンを直接比較した試験[48]では、スマトリプタン50mgとゾルミトリプタン2.5mg又は５mgの経口投与における片頭痛治療効果は同等と報告されている（Ⅰb）。また、スマトリプタンに反応しない片頭痛患者（non-responder）におけるオープン試験ではnon-responderの45%

にゾルミトリプタンが有効（2時間後の頭痛消失率）であった（IIb）[49]。エレトリプタンとスマトリプタンを直接比較した試験ではエレトリプタン20mg経口投与2時間後の頭痛改善率はスマトリプタン100mgと同等であった（Ib）[47b]。

トリプタンvs NSAIDs：スマトリプタン100mgとアスピリン（aspirin）900mg＋メトクロプラミド（metochropramide）10mgの比較[50]ではスマトリプタンの方が、効果発現が早く、頭痛改善率も高かったと報告されているが（IIa）、スマトリプタン100mgとリジンアセチルサリチレート（lysine acetylsalicylate）1620mg（アスピリン900mg相当）＋メトクロプラミド10mg（LAS+MTC）の比較試験[29]では、頭痛改善率は同等で（Ib）、LAS+MTCのほうが悪心は有意に少なかった。スマトリプタンとトルフェナム酸（tolfenamic acid）[35]の比較（Ib）、ジクロフェナク（diclofenac）の比較（Ib）[39]では、ほぼ同等の頭痛改善率であったと報告されている。

トリプタンvsエルゴタミン製剤：スマトリプタンとエルゴタミン＋カフェインの比較試験[51]では、投与2時間後の頭痛改善率でみるとスマトリプタンが有意に優れていた（Ib）。

妊娠とトリプタン：妊婦におけるトリプタンの安全性は確立していないが、偶発的な妊婦のトリプタン使用例の解析では胎児に対する重大な影響は確認できなかったと報告されている（III）[52]。

エルゴタミン製剤

酒石酸エルゴタミン（ergotamine tartrate）：酒石酸エルゴタミン単剤の効果はプラセボに比較して優れているとの報告（Ib）[53,54]と有意差がない（Ib）[55,56]とするものがある。エルゴタミンとカフェインの配合剤（Cafergot）はプラセボより有効との試験（Ib）[57,58]とプラセボと差がないとの報告（IIa）[59]がある。

エルゴタミンと他の薬剤の比較：エルゴタミン1mgはアスピリン500mgより有効との報告（IIa）[60,61]と、両者の効果は同等との試験結果（Ib）[53]がある。エルゴタミン2mgとケトプロフェン（ketoprofen）100mgの比較では頭痛の程度、悪心の改善度に有意差はなかった（IIa）[56]。エルゴタミン2mgとナプロキセン（naproxen）750mg（IIa）[62]、あるいは825mg（IIa）[59]の間には頭痛改善効果の有意な差はなかった。エルゴタミン1mgとトルフェナム酸（tolfenamic acid）200mgでも頭痛改善に有意差はなかった（Ib）[53]。

非特異的治療法

鎮痛薬および非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）

アセトアミノフェン（acetaminophen）：アセトアミノフェン1000mg経口投与はプラセボに比較して有意に片頭痛を改善した（Ib）[63]。小児片頭痛患者における検討で15mg/kgアセトアミノフェンはプラセボより有意に優れていた（Ib）[64]。

アスピリン（aspirin、acetylsalicylic acid）：1000mg[65]、650mg[66]、500mg[53]のアスピリンがプラセボより有意に片頭痛を改善した（Ib）。

アセトアミノフェン＋アスピリン＋カフェイン（Excedrin）：OTC薬として使用されている処方で、プラセボより有意にすぐれていることが示されている（Ib）[67]。

ジクロフェナク（diclofenac）：ジクロフェナク・ナトリウム（diclofenac sodium）50mg、100mg経口投与試験で、有意な頭痛改善効果が認められた（IIa）[68]。ジクロフェナク・カリウム（diclofenac potassium）50mg、100mgによる経口試験でもプラセボと比較して有意な効果が示されている（Ib）[39,69]。本邦では市販されていないが、ジクロフェナク・ナトリウムの筋注による試験でもプラセボに比較して有意な効果が認められた（Ib）[70,71]。経口投与の場合50mgと100mgの用量による効果の差はわずかで、ほぼ同等とされている。

イブプロフェン（ibuprofen）：イブプロフェン1200mg又は800mg（＋用時追加400mg）はプロフ

ェンは有効であった[64]。吸収促進の目的で剤形を工夫したイブプロフェン－アルギニン（ibuprfen－arginine）400mgはプラセボと比較して片頭痛を有意に改善した（Ⅰb）[74]。

ナプロキセン（naproxen）：4つのランダム化試験が行われており、プラセボより優れていると報告されている（Ⅰb）[59,75－77]

トルフェナム酸（tolfenamic acid）：3つのランダム化試験が行われており、200mgのトルフェナム酸はプラセボより優れていた（Ⅰb）[35,53,78]。

メフェナム酸（mefenamic acid）：月経期の片頭痛（menstrual migraine）において1件のランダム化試験が行われている。1500mg/日のメフェナム酸投与により、プラセボより有意な頭痛の改善を認めた（Ⅱa）[79]。

鎮痛薬・NSAIDsの効果比較：トルフェナム酸はアセトアミノフェンより有意にすぐれていたが（Ⅰb）[80]、アスピリン[53]とは有意差がなかった（Ⅰb）。

アスピリンをはじめとするNSAIDsの長期投与時の副作用としては消化器症状がよく知られている。短期間の投与試験ではアスピリンは一般に副作用が少なく、他のNSAIDsは、胃部不快、悪心、嘔吐の出現割合が高い。エルゴタミンと比較すると、NSAIDsは一貫してエルゴタミン製剤より副作用発現率は低い。制吐薬を併用してもNSAIDsに関連する胃腸障害は減少しない。

制吐薬 antiemetics

メトクロプラミド（metoclopramide）：プラセボ対照を用いた静注試験は3報[81－83]あり、2報[82,83]で有効性が示されている（Ⅰb）。筋注試験[84,85]ではプラセボと有意差はなかった（Ⅰb）。また、坐薬による経直腸投与[85]でもプラセボと有意差はなかった（Ⅱa）。筋注と坐薬の比較試験[35]では投与経路による差はなく、頭痛の改善には無効であったが、悪心を有意に減少させたと報告されている。

ドンペリドン（domperidon）：片頭痛前駆期にドンペリドン30mgの内服はプラセボより有意に片頭痛発作を抑制し（Ⅲ）[86]、ドンペリドン20mgと40mgの比較では用量反応関係が認められた（Ⅱa）[87]。

制吐薬 vs NSAIDs：メトクロプラミド10mg静注はイブプロフェン600mg経口投与よりすぐれている（Ⅰb）[82]。

メトクロプラミド（metoclopramide）vs クロルプロマジン（chlorpromazine）：無作為割付による静注比較では同等の効果があった（Ⅰb）[88]。

メトクロプラミド（metoclopramide）vs プロクロルペラジン（prochlorperazine）：静注投与試験ではプロクロルペラジンの方がすぐれていた（Ⅰb）[81]が、筋注投与の比較では有意差はなかった（Ⅰb）[84]。

その他の治療薬

カルシウム拮抗薬：フルナリジン（flunarizine）の静脈投与、舌下投与が片頭痛発作時治療に有効との報告（Ⅰb）[89－91]がある。経口ニフェジピン（nifedipin）は有意な片頭痛頓挫効果を認めない（Ⅰb）[92]。また、ベラパミル（verapamil）静注も片頭痛急性期治療にはプラセボと有意な差は認められなかった（Ⅲ）[93]。

プロクロルペラジン（prochlorperazine）：プラセボを用いた二重盲検試験は静注（Ⅰb）[81]、筋注（Ⅰb）[84]、及び坐薬による経直腸投与（Ⅰb）[94]の報告がありいずれも有効であった。

クロルプロマジン（chlorpromazine hydrochloride）：プラセボを用いた静注投与試験の報告はない。筋注投与における頭痛の完全消失率は47.4%でプラセボの23.5%よりよかったが統計学的な有意差はなかった。クロルプロマジンとNSAID（ketorolac、筋注）は同等の効果があった（Ⅰb）[95]。

副腎皮質ステロイド：デキサメタゾン静注はプラセボより有意に片頭痛を抑制したと報告[96]されている（Ⅱb）。

マグネシウム：硫酸マグネシウム静注が片頭痛発作時治療に有効と報告[97－101]されている。

3．急性期治療薬の総括とお勧め度

患者自身が行える治療として、軽症例ではNSAIDsが勧められるが（お勧め度B)、中等度以上の片頭痛発作では、虚血性心疾患や血管障害などの既往がなく、かつ、禁忌となる状況がなければ経口トリプタンの選択が勧められる（お勧め度A)。いずれかのトリプタンが無効でも、他のトリプタンが有効なことがあるので無効例は他のトリプタンを試みるべきである。エルゴタミン製剤はトリプタン無効例など、投与すべき片頭痛患者は限られるが、片頭痛発作の初期に用いれば有効な薬剤である。トリプタン及びエルゴタミンは片頭痛に特異的な治療薬として分類されているが、治療的診断に用いうるような特異性では無いので留意する必要がある。また、家族性片麻痺性片頭痛や、脳底型片頭痛、網膜片頭痛は適用外である。

メトクロプラミなどの制吐薬は単独の片頭痛治療薬としては、有効性は限られるが、片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐には効果がある。制吐薬は片頭痛急性期治療において積極的に併用されるべきで、特にNSAIDs、エルゴタミンの併用薬として有用性がある（お勧め度A)。

医療機関、救急室における非経口ルートの治療選択としては、スマトリプタンの皮下注射がすすめられる（お勧め度A)。スマトリプタン無効例ではNSAIDsの坐薬が勧められる。制吐薬を適宜併用するのがよい。ステロイドの有効性は十分証明されていないので、片頭痛重積など限られた状況のみで使用すべきで、通常の治療としてはすすめられない。

一般に、本邦における薬剤の至適用量は欧米と比較して少ない。アスピリンは欧米では650－1000mgの使用が多いが、本邦では330－660mgが勧められる。経口スマトリプタンは50mg、ゾルミトリプタンは2.5mgが初期用量として勧められ、患者により各々2倍まで投与できる。やむを得ず妊婦に片頭痛治療薬を投与する場合にはアセトアミノフェンが比較的危険が少ない。トリプタン系薬剤の妊婦における安全性は確立していないが、現在のところ重篤な障害は知られていない。

米国頭痛コンソーシアムによる片頭痛治療法のレビュー[102]に準じて、表4にエビデンスの要約を、表5に薬効のグループ分類を示した。

お勧め度		
A	エビデンスレベルⅠa、Ⅰb	行うよう強く勧められる
B	エビデンスレベルⅡa、Ⅱb、Ⅲ	行うよう勧められる
C	エビデンスレベルⅣ	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

4．片頭痛予防療法

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濫用がみられる場合に考慮する。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。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。

片頭痛予防療法のゴールは、1）頭痛発作の軽減（発作頻度の減少、頭痛の程度の軽減、持続時間の短縮)、2）急性期治療の効果の増強、3）日常生活への影響を最小限にして活動性を改善することである。

片頭痛予防療法のエビデンスの収集と解析の要約：

方法：急性期治療法と同様にPubMed及び医中誌データベースを用いて文献を検索した。カルシウム拮抗薬、β遮断薬、エルゴタミン、抗てんかん薬、抗うつ薬、NSAIDs、その他に分けて記載する。本邦で片頭痛治療薬として健保適用が認められているものは、塩酸ロメリジン、ジヒドロエルゴタミン、メシル酸ジメトチアジンなどに限られており、欧米でエビデンスが既に蓄積されている薬剤の大半は本邦では片頭痛

表4　急性期片頭痛発作治療薬のエビデンスサマリー

薬剤	投与経路	エビデンスの質	科学的評価	臨床的効果の印象（※注1）	お勧め度（※注3）	副作用	薬効	頭痛小委員会の臨床的印象（※注2）		頭痛小委員会の各委員の投票								
								平均±SD	回答数	委員1	委員2	委員3	委員4	委員5	委員6	委員7	委員8	委員9
トリプタン																		
スマトリプタン*	経口	A	+++	+++	A	時々	中程度～重度の片頭痛、軽症例でも他の治療法が無効の場合	3.0 ± 0.0	9	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ゾルミトリプタン*	経口/口腔内速溶錠	A	+++	+++	A	時々		3.0 ± 0.0	8	3	3	3	3	3	3	3	3	3
エレトリプタン*	経口	A	+++	+++	A	時々												
スマトリプタン*	皮下注	A	+++	+++	A	頻繁	中程度～重度の片頭痛、非経口投与時に有用、軽症例でも他の治療法が無効	3.0 ± 0.0	9	3	3	3		3	3	3	3	3
エルゴタミン																		
エルゴタミン十カフェイン*	経口	B	+	++	B	頻繁	中程度～重度の片頭痛	1.7 ± 0.5	7	2	2	2		1		1	2	2
制吐薬（抗ドパミン薬）																		
クロルプロマジン	筋注/静注	C/B	++	++		軽度～中等度、しばしば	他剤と併用、急性期治療となりうる	1.5±0.7 / 2.0±0.0	2/6	/2	/2	/2		/1	2/2		1/2	/2
メトクロプラミド	筋注	B	+	+		まれ	他剤と併用、急性期治療となりうる	1 ± 0	6	1		1		1		1	1	1
メトクロプラミド	筋注	B	++	++		時々		1.8 ± 0.8	6	2	1	1			2	3		2
プロクロルペラジン	筋注/静注	B	+++	+/++		時々	筋注/静注は他剤と併用で救急室での急性期治療	― ―	0									
鎮痛薬と NSAIDs							経口；軽度～中程度の片頭痛											
アセトアミノフェン**	経口	B	+	+		まれ	妊婦	1.3 ± 0.5	9	1	1	1	2	2	2	1	1	1
アスピリン**	経口	A	++	++	A	まれ		1.9 ± 0.3	9	2	1	2	2	2	2	2	2	2
ジクロフェナク	経口	B	++	++		まれ		1.9 ± 0.4	7		1	2	2		2	2	2	2
イブプロフェン	経口	A	++	++		まれ		1.6 ± 0.5	7	2	1		2	2	2	1	1	
ナプロキセン	経口	B	+	++		まれ		1.0 ± 0.0	3	1							1	1
ナプロキセンナトリウム	経口	A	++	++		まれ		― ―	0									
アセトアミノフェン十アスプリン十カフェイン	経口	A	+++	++	A	まれ	軽症片頭痛の第一選択	1.8 ± 0.4	5		1	2		2			2	2
その他																		
副腎皮質ステロイド		C	+	++	C	まれ	片頭痛発作重積時に使用される											
デキサンメタゾン	静注							1.0 ± ―	1								1	
ヒドロコルチゾン	静注							1.3 ± 1.2	3							2	0	2

*　：片頭痛治療薬として健保適用承認済み
**　：頭痛治療薬として健保適用承認済み

エビデンスの質（エビデンスの強さ）
A：複数のランダム化試験で一定の結果を示す
B：ランダム化試験の結果から有用性が示されているが、試験の数が不十分か、なんらかの結果の不一致がある場合、あるいは、実施された臨床試験の対象がガイドラインの対象とは異なっており直接的な根拠とはならない場合など
C：ランダム化試験が行われていない

科学的評価
0：無効又は有害
+：治療効果が統計学的に有意でないか臨床的に意義が乏しい
++：治療効果は統計学的に有意で、臨床的にもある程度の意味がある
+++：統計学的に有意かつ臨床的にも意味のある治療効果がある

※注1：　臨床的効果の印象（米国頭痛コンソーシアム、文献102,177）
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
※注2：当ガイドライン頭痛小委員会委員の意見各委員の経験的印象の投票を集計
効果の印象を注1の定義に準じて0，1，2，3点で投票平均ムＳＤ（標準偏差），投票数を示した
※注3：お勧め度は健保適用のある薬剤のみを示した

Copyright ⓒ2002　日本神経学会　All rights reserved.

表５　片頭痛の急性期治療

Group 1 （確実な有効性）	Group 2 （ほぼ確実）	Group 3 （不確実）	Group 4 （無効）	Group 5 （不明）
特異的治療	クロルプロマジン（静注）	エルゴタミン（経口）		デキサメタゾン（静注）
スマトリプタン（皮下注、点鼻、経口）	ジクロフェナクＫ（経口）	エルゴタミン＋カフェイン（経口）		ヒドロコルチゾン（静注）
ゾルミトリプタン（経口/口腔内速溶錠）	メトクロプラミド（静注）	メトクロプラミド（筋注、坐薬）		
エレトリプタン（経口）	ナプロキセン（経口）	アセトアミノフェン（経口）		
	プロクロルペラジン（筋注、坐薬）			
非特異的				
アセトアミノフェン＋アスピリン＋カフェイン（経口）				
アスピリン（経口）				
イブプロフェン（経口）				
ナプロキセンナトリウム（経口）				
プロクロルペラジン（静注）				

Copyright（c）2002　日本神経学会　All rights reserved.

治療薬としての健保適用は未承認である。

エビデンスの要約：

カルシウム拮抗薬：塩酸ロメリジン（lomerizine hydrochloride）は本邦で開発され、開発治験のためにプラセボ対照二重盲検試験が行われており、プラセボに比較して有意に頭痛発作頻度と程度を軽減した（Ⅰb）[103]。フルナリジンはプラセボを用いた試験[104－107]で片頭痛治療効果が示されているが（Ⅰb）、現在、本邦では使用できなくなっている。ベラパミル（verapamil）は２試験（Ⅱa）[108,109]で、ジルチアゼム（diltiazem）は１試験（Ⅱa）[110]で有用性が示されている。ニフェジピン（nifedipine）は片頭痛予防効果が無いかごく弱い作用である（Ⅰb）[111－113]。ニカルジピン（nicardipine）は１試験で有用性が示されている（Ⅲ）[114]。

β遮断薬：プロプラノロール（propranolol）は46以上の試験が行われており、120－240mg/日のプロプラノロール経口投与により片頭痛発作頻度は有意に減少し、頭痛の程度が軽くなった（Ⅰb）[115－127]。メトプロロール（metoprolol）に関しては15の試験が行われており３試験でプラセボに比較して有効性が示されており（Ⅱa）[128－130]、プロプラノロール[131－134]やフルナリジン[135]とほぼ同等の効果があり（Ⅰb）、アセチルサリチル酸より優れていること（Ⅱa）[136]が示されている。この他、チモロール（timolol）（Ⅱa）[123,137,138]、アテノロール（atenolol）（Ⅱa）[139,140]、ナドロール（nadolol）（Ⅰb）１[41－143]の有効性が示されている。概して内因性交感神経刺激作用（ISA）を有するβ遮断薬（acebutolol、alprenolol、oxprenolol、pindolol等）は片頭痛予防効果が乏しいと報告[144－148]されている。やむを得ず妊婦に予防療法を行わねばならない場合は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されている[149]。

エルゴタミン製剤：ジヒドロエルゴタミン10mg/日はプラセボ対照を用いた試験で有効性が示されている（Ⅰb）[150－152]。アミトリプチリン75mg/日との１ヶ月間の比較試験では、片頭痛患者ではジヒドロエルゴタミンの方が優れていた（Ⅱa）[153]。

抗てんかん薬：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５つ以上の試験でプラセボより有効であることが示されている（Ⅰb）[127,154－157]。バルプロ酸は難治性の片頭痛

エビデンスのレベル（AHCPR）	
Ⅰa	複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
Ⅰb	少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
Ⅱa	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
Ⅱb	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究によるエビデンス
Ⅲ	よくデザインされた非実験的記述的研究による（比較研究や相関研究、ケースコントロール研究など）エビデンス
Ⅳ	専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

AHCPR：Aqency for Health Cane Policy and Research

の治療に有効と報告されている（Ⅰb）[158,159]。プロプラノロール（Ⅰb）[127]、フルナリジン（Ⅰb）[160]との比較では、いずれとも同等の効果であった。カルバマゼピンの片頭痛に対する有効性のエビデンスは乏しい（Ⅱa）[161,162]。

抗うつ薬：三環系抗うつ薬、アミトリプチリンは片頭痛治療効果が示されている（Ⅰb）[163－166]。特に緊張型頭痛を合併した片頭痛に対する効果がすぐれている（Ⅰb）[167]。三環系抗うつ薬は耐用性が問題点で、抗コリン作用による副作用の頻度が高い。四環系抗うつ薬、ミアンセリンは１つの盲検試験で有用性が示されている（Ⅱa）[168]。

SSRIではフルボキサミン（fluvoxamine）はアミトリプチリンと同等の有効性が示唆（Ⅱa）[169]され、パロキセチン（paroxetine）は有効例（Ⅳ）[170]が報告されているがエビデンスは現時点では不十分である。慢性頭痛における抗うつ薬の効果のメタアナリシス[171]では抗うつ薬はうつ状態が並存しているか否かにかかわらず慢性頭痛に有効で、アミトリプチリンの効果は確実と結論されている（Ia）。SSRIに関してはまだ試験が不十分で今後の検討が必要である。

NSAIDs：ナプロキセン（naproxen）はプラセボと比較して有意な片頭痛予防効果が認められる（Ⅰb）[122,172－176]が、メタアナリシスではその効果の強さは中等度で、β遮断薬よりやや弱いと結論されている[177]。flurbiprofen（IIa）[178]、ケトプロフェン（Ⅱb）[179]、ロルノキシカム（lornoxicam）、メフェナム酸（Ⅱb）[119]、トルフェナム酸（Ⅰb）[120,180]は、中等度の効果が期待できる。アスピリン（Ⅲ）[181,182]、アスピリン＋ジピリダモール（Ⅱb）183)、fenoprofen（Ⅱb）[184]、インドメタシン（indomethacin）[185]に関しては効果は不明確である。

その他の薬剤：

α２刺激薬：クロニジン（clonidine）は多数の報告（Ⅰb）[186－193]があり、ある程度有効と考えられる。

抗セロトニン薬：メシル酸ジメトチアジン。有効であるとするエビデンスは不十分である。

ACE阻害薬：リシノプリル（lisinopril）[194]がプラセボより有意に片頭痛発作を抑制したとの報告がある（Ⅰb）。

ホルモン製剤：エストロゲン、プロゲステロンの片頭痛に対する効果のデータは少ない。月経期の高用量エストロゲンは月経期に片頭痛発作が頻発する患者に有効（Ⅱa）[195,196]である。

フィーバーフュー（feverfew）：ハーブの一種であるフィーバーフューは２つの試験があり片頭痛予防効果が示されている（Ⅰb）[197,198]。

リボフラビン（riboflavin）：リボフラビン高用量（400mg）投与が有効であったとの報告（Ⅰb）[199]がある。

マグネシウム：プラセボを用いた試験が３報あり、２試験で有効（Ⅰb）[200,201]、１試験で無効（Ⅰb）[202]と報告されている。

５．予防療法薬の総括とお勧め度

片頭痛予防療法薬のエビデンスのサマリーを表６に、薬剤のグループ分類を表７に示した。予防療法を行うか否かは十分な問診により個々の患者のニーズを把握して決める必要がある。多くの予防薬は効果が発現するまでに数週間～数カ月の時間を要するので予防療法を適応する際には、患者に十分説明する必要がある。

予防療法を開始する際には、エビデンスがあり、副作用が少ない薬剤を低用量から始めるべきである。本邦では、急性期治療薬としてのトリプタンの使用と予防療法薬の健保適用を考慮すると、予防薬の第１選択は塩酸ロメリジンが勧められる（お勧め度B）。個々の患者における薬剤の効果判定は少なくとも２カ月の観察の後に行うべきである。また、服薬コンプライアンスを改善するために、長時間作用型の剤形を選択し、１日の服用回数を少なくする工夫も大切である。

予防薬剤を選択する際には、患者の頭痛以外の病状についても考慮する。片頭痛患者において、脳血管障害、虚血性心疾患、てんかん、神経症、

表6　片頭痛の予防治療エビデンスサマリー

薬剤	エビデンスの質	科学的評価	臨床的効果の印象（※1）	お勧め度（※3）	副作用	薬効グループ（表7に対応）	頭痛小委員会の臨床的印象（※注2）		頭痛小委員会の各委員の投票								
							平均±SD	回答数	委員1	委員2	委員3	委員4	委員5	委員6	委員7	委員8	委員9
抗てんかん薬																	
カルバマゼピン	B	++	0		時々～頻	5	0.3 ± 0.5	4	0						0	1	0
バルプロ酸	A	+++	+++		時々～頻	1	1.8 ± 0.5	8	1		2	2	2	1	2	2	2
クロナゼパム						5	1.0 ± 0.0	4			1				1	1	1
抗うつ薬																	
アミトリプチリン	A	+++	+++		頻繁	1	2.2 ± 0.7	9	2	1	2	3	2	2	2	3	3
ノルトリプチリン	C	?	+++		頻繁	3a	2.0 ± 0.0	2								2	2
イミプラミン	C	?	+		頻繁	3a	1.6 ± 0.5	7		1	1	2	2		1	2	2
ウロミプラミン					頻繁	3a	1.0	1								1	
フルボキサミン	C	?	+		時々	3a	0.5 ± 0.6	4	0	1				1			0
パロキセチン	C	?	+		時々	4a	1.3 ± 0.6	3		1				1			2
β遮断薬																	
アテノロール	B	++	++		まれ～時々	2	1.3 ± 0.6	3	2						1	1	
メトプロロール	B	++	+++		まれ～時々	2	3.0	1									3
ナドロール	B	+	+++		まれ～時々	2	－	0									
プロプラノロール	A	++	+++		まれ～時々	1	2.3 ± 0.7	9	2	1	2	2	3	3	2	3	3
チモロール	A	+++	+		まれ～時々	1	2.0	1								2	
Ca 拮抗剤																	
ロメリジン*	B	+	－		まれ	2	2.3 ± 0.5	7	2	2	2			3	3	2	2
ジルチアゼム	C	?	++		まれ～時々	3a	2.4 ± 0.5	5				3	2		2	2	3
ベラパミル	B	+	++		まれ～時々	2	2.4 ± 0.5	7	2		2	2		2	3	3	3
フルナリジン	A	++	+++		頻繁	4	3.0 ± 0.0	8	3	3	3		3	3	3	3	3
ニカルジピン		?	?		まれ～時々		0.7 ± 1.2	3				2				0	0
NSAIDs																	
アスピリン	B	+	+		まれ	2	1.3 ± 0.6	3	1					2		1	
メフェナム酸							2.0	1						2			
イブプロフェン	C	?	+		まれ	3a	2.0	1						2			
ケトプロフェン	B	+	+		まれ	2	2.0	1						2			
ナプロキセン	B	+	+		まれ	2	－	0									
その他																	
メチセルジド	A	+++	+++		頻繁	4	－	0									
ジヒドロエンゴタミン*	A	++	?		時々	4	1.0 ± 0.0	4		1			1			1	1
フィーバーフュー	B	++	+		まれ	2	－	0									
マグネシウム	B	+	+		まれ	2	0.5 ± 1.0	4	0		2					0	0
ビタミン B_2	B	+++	++		まれ	2	0.3 ± 1.6	3					0			1	0

*：片頭痛治療薬として健保適用承認済み

エビデンスの質（エビデンスの強さ）
A：複数のランダム化試験で一定の結果を示す
B：ランダム化試験の結果から有用性が示されているが、試験の数が不十分か、なんらかの結果の不一致がある場合、あるいは、実施された臨床試験の対象がガイドラインの対象とは異なっており直接的な根拠とはならない場合など
C：ランダム化試験が行われていない

科学的評価
0：無効又は有害
＋：治療効果が統計学的に有意でないか臨床的に意義が乏しい
＋＋：治療効果は統計学的に有意で，臨床的にもある程度の意味がある
＋＋＋：統計学的に有意かつ臨床的にも意味のある治療効果がある

※注1：臨床的効果の印象（米国頭痛コンソーシアム，文献102,177）
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
※注2：当ガイドライン頭痛小委員会委員の意見各委員の経験的印象の投票を集計
効果の印象を注1の定義に準じて0，1，2，3点で投票平均ム SD（標準偏差）、投票数を示した
※注3：お勧め度は健保適用のある薬剤のみを示した

Copyright ⓒ2002　日本神経学会　All rights reserved.

表７　片頭痛の予防療法

Group 1（有効）	Group 2（ある程度有効）	Group 3（経験的に有効）	Group 4（有効、副作用にご注意）	Group 5（無効）
アミトリプチリン	β遮断薬	a．軽度～中程度の副作用	メチセルジド	アセブトロール
バルプロ酸	アテノロール	フルボキサミン	フルナリジン	カルバマゼピン
プロプラノロール	メトプロロール	イミプラミン	ジヒドロエルゴタミン	クロミプラミン
	ナドロール	ノルトリプチリン		クロナゼパム
		パロキセチン		クロニジン
	Ca 拮抗剤	ジルチアゼム		インドメタシン
	ロメリジン	イブプロフェン		ニカルジピン
	ベラパミル	トラゾドン		ニフェジピン
				ピンドロール
	NSAIDs	b．副作用にご注意		
	アスピリン	メチルエルゴメトリン		
	フェノプロフェン			
	ケトプロフェン			
	メフェナム酸			
	ナプロキセン			
	その他			
	フィーバーフュー			
	マグネシウム			
	ビタミン B_2（リボフラビ）			

Copyright（c）2002　日本神経学会　All rights reserved.

うつ病の合併はまれではないが、これらの病態・治療を考慮した薬剤選択を行うべきである。即ち、片頭痛以外の並存している疾患も同時に治療しうる薬剤の選択、これらの疾患に禁忌とならない薬剤の選択を行うべきであり、また、並存疾患の治療薬選択の際に片頭痛を悪化させない薬剤を選択すべきである。

片頭痛は女性の有病率が高いが、妊娠可能年齢の女性に予防療法を行う場合は。胎児に対するリスクが低い薬剤を選択すべきである。

お勧め度		
A	エビデンスレベルⅠa、Ⅰb	行うよう強く勧められる
B	エビデンスレベルⅡa、Ⅱb、Ⅲ	行うよう勧められる
C	エビデンスレベルⅣ	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

6．結語

片頭痛は有病率が高い疾患であり、片頭痛による個人の健康寿命の損失、労働不能となるため生産性が低下する要因として、本邦においても積極的に治療がなされるべき疾患である。頭痛治療に関するエビデンスは現在、まだ必ずしも十分に集積しているとはいえず、また、エビデンスがあっても本邦では健保適用がない薬剤が多く、治療の選択の幅は必ずしも豊富とはいえない現状であるが、状況は徐々に改善されつつあるのも事実である。本ガイドラインが、片頭痛患者の有効かつ効率的な治療にむすびつき、患者の生活の向上と社会の生産性の低下の抑制に貢献するものとなることを期待する。将来の課題として、科学的に本ガイドラインの有用性を検証する必要がある。

〔文　献〕

1．Sakai F, Igarashi H . Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia 1997；17：15－22

2．Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988；8 Suppl 7 ：1 －96

3．Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double－blind, double－dummy, randomized, multicenter, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. Cephalalgia 1999；19：581－588

4．Facchinetti F, Bonellie G, Kangasniemi P, et al. The efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of menstrual migraine. The Sumatriptan Menstrual Migraine Study Group. Obstet Gynecol 1995；86：911－916

5．Akpunonu BE, Mutgi AB, Federman DJ, et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department : a multicenter study. Ann Emerg Med 1995；25：464－469

6．Gross ML, Kay J, Turner AM, et al. Sumatriptan in acute migraine using a novel cartridge system self－injector. United Kingdom Study Group. Headache 1994；34：559－563

7．Russell MB, Holm－Thomsen OE, Rishoj NM, et al. A randomized double－blind placebo－controlled crossover study of subcutaneous sumatriptan in general practice.

Cephalalgia 1994；14：291－296
8. Henry P, d'Allens H . Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine in patients using dihydroergotamine as prophylaxis. French Migraine Network Bordeaux－Lyon－Grenoble. Headache 1993；33：432－435
9. Bousser MG, d'Allens H, Richard A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early－morning migraine：a placebo－controlled trial. Early－Morning Migraine Sumatriptan Study Group. J Intern Med 1993；234：211－216
10. Cady RK, Dexter J, Sargent JD, et al. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in repeated episodes of migraine. Neurology 1993；43：1363－1368
11. Thomson AN, Arthur GP, Bergin PS, et al. Subcutaneous sumatriptan in acute treatment of migraine：a multicentre New Zealand trial . N Z Med J 1993；106：171－173
12. Mathew NT, Dexter J, Couch J, et al. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group. Arch Neurol 1992；49：1271－1276
13. Dahlof C, Edwards C, Toth A. Sumatriptan injection is superior to placebo in the acute treatment of migraine—with regard to both efficacy and general well－being. Cephalalgia 1992；12：214－220
14. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, et al. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. JAMA 1991；265：2831－2835
15. The Sumatriptan Auto－Injector Study Group. Self－treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto－injector device. Eur Neurol 1991；31：323－331
16. Ensink FB. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. Sumatriptan International Study Group. J Neurol 1991；238Suppl 1 ：S66－S69
17. Bates D, Ashford E , Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology 1994；44：1587－1592
18. Cady RC, Ryan R, Jhingran P, et al. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack：results of a double－blind, placebo－controlled trial. Arch Intern Med 1998；158：1013－1018
19. Cull RE, Price WH, Dunbar A. The efficacy of subcutaneous sumatriptan in the treatment of recurrence of migraine headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997；62：490－495
20. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med 1991；325：316－321
21. Jensen K, Tfelt－Hansen P, Hansen EW, et al. Introduction of a novel self－injector for sumatriptan. A controlled clinical trial in general practice. Cephalalgia 1995；15：423－429
22. 坂井文彦，福内靖男，松本清，他．SN－308(Sumatriptan)皮下注射液の第III相臨床試験片頭痛患者を対象としたプラセボ注射液との二重盲検比較試験．臨床医薬　2000；16：283－300
23. The Oral Sumatriptan Dose－Defining Study Group. Sumatriptan——an oral dose－defining study. Eur Neurol 1991；31：300－305
24. The Oral Sumatriptan International Multiple－Dose Study Group. Evaluation of a multiple－dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991；31：306－313
25. Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, et al. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. J Neurol 1994；241：138－144
26. Cutler N, Mushet GR, Davis R, et al. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine：evaluation of three dosage strengths . Neurology 1995；45：S 5 －S 9
27. Pini LA, Sternieri E, Fabbri L, et al. High efficacy and low frequency of headache recurrence after oral sumatriptan. The Oral Sumatriptan Italian Study Group. J Int Med Res 1995；23：96－105
28. Sargent J, Kirchner JR, Davis R, et al. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine：results of a multicenter study. Neurology 1995；45：S10－S14
29. Tfelt－Hansen P, Henry P, Mulder LJ, et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. Lancet 1995；346：923－926
30. Jackson NC. A comparison of oral eletriptan（UK－116,044）（20－80mg）and oral sumatriptan（100mg）in the acute treatment of migraine. Cephalalgia16：368－369,1996（Abstract）
31. Scott RJ, Aitchison WR, Barker PR, et al. Oral sumatriptan in the acute treatment of migraine and migraine recurrence in general practice. QJM 1996；89：613－622
32. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA, et al. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo－controlled, dose－ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. Arch Neurol 1996；53：1132－1137
33. Carpay HA, Matthijsse P, Steinbuch M, et al. Oral and subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine：an open randomized cross－over study. Cephalalgia 1997；17：591－595
34. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, et al. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and10mg versus sumatriptan25mg and 50mg in migraine. Rizatriptan Protocol046Study Group. Headache 1998；38：737－747
35. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine：comparable effect in a double－blind, randomized, controlled, parallel－group study. Headache 1998；38：201－207
36. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, et al. Efficacy and safety of sumatriptan tablets（25mg,50mg, and100mg）in the acute treatment of migraine：defining the optimum doses of oral sumatriptan. Headache 1998；38：184－190
37. Tfelt－Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan：a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan030Study Group. Headache 1998；38：748－755
38. Savani N, Brautaset NJ, Reunanen M, et al. A double－blind placebo－controlled study assessing the efficacy and tolerability of50mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. Sumatriptan Tablets S 2 CM07Study Group. Int J Clin Pract Suppl 1999；105： 7 －15
39. 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. Cephalalgia 1999；19：232－240
40. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double－blind, placebo－controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000；54：156－163
41. 田崎義昭，坂井文彦，田代邦雄，他．片頭痛に対するSN－308（スマトリプタン）錠の臨床的検討　二重盲検交差比較法による用量設定試験．臨床医薬　1997；13：5567－5594
42. 田崎義昭，坂井文彦，田代邦雄，他．片頭痛に対するSN－308（スマトリプタン）錠の臨床的有用性の検討　プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験．臨床医薬　1998；14：147－164
43. Pascual J, Vega P, Diener HC, et al. Comparison of rizatriptan10mg vs. zolmitriptan2.5mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan－Zolmitriptan Study Group. Cephalalgia 2000；20：455－461
44. Dahlof C, Diener HC, Goadsby PJ, et al. Zolmitriptan, a 5－HT 1 B／1 D receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose－range finding study. Eur J Neurol 1998；5：535－543
45. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan（Zomig, 311C90）for the acute treatment of migraine. A multicenter, double－blind, placebo－controlled, dose range－finding study. The017Clinical Trial Study Group. Neurology 1997；49：1210－1218
46. Schoenen J, Sawyer J. Zolmitriptan（Zomig, 311C90）, a novel dual central and peripheral 5 HT 1 B／1 D agonist: an overview of efficacy. Cephalalgia 1997；17Suppl18：28－40
47. Visser WH, Klein KB, Cox RC, et al. 311C90, a new central and peripherally acting 5－HT 1 D receptor agonist in the acute oral treatment of migraine: a double－blind, placebo－controlled, dose－range finding study. Neurology 1996；46：522－526
47b. Goadsby PJ, Ferrari MD, Olesen J, et al. Eletriptan in acute migraine: a double－blind, placebo－controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000；54：156－163.
48. Gruffyd－Jones K, Kies B, Middleton A, et al. Zolmitriptan versus sumatriptan for the acute oral treatment of migraine: a randomized, double－blind, international study. Eur J Neurol 2001；8：237－245
49. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, et al. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. Headache 2000；40：464－465
50. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1992；32：177－184
51. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double－blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. Eur Neurol 1991；31：314－322
52. O'Quinn S, Ephross SA, Williams V, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. Arch Gynecol Obstet 1999；263：7－12
53. Hakkarainen H, Vapaatalo H, Gothoni G, et al. Tolfenamic acid is as effective as ergotamine during migraine attacks. Lancet 1979；2：326－328
54. Behan PO. Isometheptene compound in the treatment of vascular headache. Practitioner 1978；221：937－939
55. Waters WE. A randomized controlled trial of ergotamine tartrate. Br J Prev Soc Med 1970；24：65
56. Kangasniemi P, Kaaja R. Ketoprofen and ergotamine in acute migraine. J Intern Med 1992；231：551－554
57. Ryan RE. Double－blind clinical evaluation of the efficacy and safety of ergostine－caffeine, ergotamine－caffeine, and placebo in migraine headache. Headache 1970；9：212－220
58. Friedman AP, Di Serio FJ, Hwang DS. Symptomatic relief of migraine: multicenter comparison of Cafergot P－B, Cafergot, and placebo. Clin Ther 1989；11：170－182
59. Sargent JD, Baumel B, Peters K, et al. Aborting a migraine attack: naproxen sodium v ergotamine plus caffeine. Headache 1988；28：263－266
60. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trail of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attacks. Headache 1978；18：35－39
61. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine. A comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. J Clin Pharmacol 1980；20：590－595
62. Treves TA, Streiffler M, Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. Headache 1992；32：280－282
63. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. 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；160：3486－3492
64. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double－blind, randomized, placebo－controlled, crossover study. Neurology 1997；48：103－107
65. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V, et al. Double－blind comparison of an acetaminophen400mg－codeine25mg combination versus aspirin1000mg and placebo in acute migraine attack. Cephalalgia 1994；14：156－161
66. Tfelt－Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin（Migravess）versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double－blind study. Cephalalgia 1984；4：107－111
67. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, Jr., et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double－blind, randomized, placebo－controlled trials. Arch Neurol 1998；55：210－217
68. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, et al. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double－blind study versus placebo. Cephalalgia 1991；11：59－63
69. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac－K（50and100mg）and placebo in the acute treatment of migraine. Cephalalgia

1993；13：117－123
70. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U, et al. Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium：a crossover clinical trial. J Int Med Res 1987；15：44－48
71. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N, et al. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium：a double－blind study. Headache 1992；32：98－100
72. Kloster R, Nestvold K, Vilming ST. A double－blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia 1992；12：169－171
73. Havanka－Kanniainen H. Treatment of acute migraine attack：ibuprofen and placebo compared. Headache 1989；29：507－509
74. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, et al. Effectiveness of ibuprofen－arginine in the treatment of acute migraine attacks. Int J Clin Pharmacol Res 1998；18：145－150
75. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, et al. Double－blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. Cephalalgia 1989；9：29－32
76. Nestvold K. Naproxen and naproxen sodium in acute migraine attacks. Cephalalgia 1986；6 Suppl 4：81－84
77. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. Cephalalgia 1985；5：5－10
78. Tokola RA, Kangasniemi P, Neuvonen PJ, et al. Tolfenamic acid, metoclopramide, caffeine and their combinations in the treatment of migraine atta cks. Cephalalgia 1984；4：253－263
79. Al Waili NS. Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid：double－blind study with placebo. Eur J Med Res 2000；5：176－182
80. Larsen BH, Christiansen LV, Andersen B, et al. Randomized double－blind comparison of tolfenamic acid and paracetamol in migraine. Acta Neurol Scand 1990；81：464－467
81. 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；26：541－546
82. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. Ann Emerg Med 1993；22：191－195
83. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, et al. A prospective, double－blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. Ann Emerg Med 1990；19：1083－1087
84. 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；14：262－264
85. Tfelt－Hansen P, Olesen J, Aebelholt－Krabbe A, et al. A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks . J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980；43：369－371
86. Amery WK, Waelkens J. Prevention of the last chance：an alternative pharmacologic treatment of migraine. Headache 1983；23：37－38
87. Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone：bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose－finding study. Cephalalgia 1984；4：85－90
88. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. Acad Emerg Med 1995；2：597－602
89. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine（10and 20mg）i.v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks：a multi－centre double－blind study. Cephalalgia 1990；10：77－81
90. Soyka D, Taneri Z, Oestreich W, et al. Flunarizine i.v. in the acute treatment of common or classical migraine attacks――a placebo－controlled double blind trial. Headache 1989；29：21－27
91. Takeshima T, Nishikawa S, Takahashi K. Sublingual administration of flunarizine for acute migraine：will flunarizine take the place of ergotamine? Headache 1988；28：602－606
92. Hoffert MJ, Scholz MJ, Kanter R. A double－blind controlled study of nifedipine as an abortive treatment in acute attacks of migraine with aura. Cephalalgia 1992；12：323－324
93. Molaie M, Olson CM , Koch J. The effect of intravenous verapamil on acute migraine headache. Headache 1987；27：51－53
94. Jones EB, Gonzalez ER, Boggs JG, et al. Safety and efficacy of rectal prochlorperazine for the treatment of migraine in the emergency department. Ann Emerg Med 1994；24：237－241
95. 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. Arch Intern Med 1996；156：1725－1728
96. Klapper J, Stanton J. The emergency treatment of acute migraine headache；a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. Cephalalgia 1991；11（suppl11）：159－160
97. Demirkaya S, Vural O, Dora B, et al. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. Headache 2001；41：171－177
98. Ginder S, Oatman B , Pollack M. A prospective study of i.v. magnesium and i.v. prochlorperazine in the treatment of headaches. J Emerg Med 2000；18：311－315
99. 金浩澤，島津邦男，島津智一，他．片頭痛発作に対する SO 4 －Mg 静注療法の効果．日本頭痛学会誌　2000；27：13－15
100. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels：a pilot study. Clin Sci（Colch）1995；89：633－636
101. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. Headache 1996；36：154－160
102. 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；55：754－762
103. 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；23：13－37

104. Thomas M, Behari M, Ahuja GK. Flunarizine in migraine prophylaxis: an Indian trial. Headache 1991；31：613－615
105. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, et al. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo－controlled evaluation. Cephalalgia 1985；5：31－37
106. Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine. A double－blind comparison with placebo. Clin Neurol Neurosurg 1984；86：17－20
107. Louis P. A double－blind placebo－controlled prophylactic study of flunarizine (Sibelium) in migraine. Headache 1981；21：235－239
108. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine. A double－blind, placebo－controlled study. JAMA 1983；250：2500－2502
109. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. Neurology 1984；34：973－976
110. Smith R, Schwartz A. Diltiazem prophylaxis in refractory migraine. N Engl J Med 1984；310：1327－1328
111. Kahan A, Weber S, Amor B, et al. Nifedipine in the treatment of migraine in patients with Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 1983；308：1102－1103
112. Mc Arthur JC, Marek K, Pestronk A, et al. Nifedipine in the prophylaxis of classic migraine: a crossover, double－masked, placebo－controlled study of headache frequency and side effects. Neurology 1989；39：284－286
113. Shukla R, Garg RK , Nag D, et al. Nifedipine in migraine and tension headache: a randomised double blind crossover study. J Assoc Physicians India 1995；43：770－772
114. Romeu BJ. Nicardipine in the prevention of migraine headaches. Clin Ther 1992；14：672－677
115. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, et al. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. Neurol India 2000；48：223－226
116. al Qassab HK, Findley LJ. Comparison of propranolol LA 80 mg and propranolol LA 160 mg in migraine prophylaxis: a placebo controlled study. Cephalalgia 1993；13：128－131
117. Carroll JD, Reidy M, Savundra PA, et al. Long－acting propranolol in the prophylaxis of migraine: a comparative study of two doses. Cephalalgia 1990；10：101－105
118. Havanka－Kanniainen H, Hokkanen E, Myllyla VV. Long acting propranolol in the prophylaxis of migraine. Comparison of the daily doses of 80 mg and 160 mg. Headache 1988；28：607－611
119. Johnson RH, Hornabrook RW, Lambie DG. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 1986；73：490－492
120. Mikkelsen B, Pedersen KK, Christiansen LV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. Acta Neurol Scand 1986；73：423－427
121. Ahuja GK, Verma AK. Propranolol in prophylaxis of migraine. Indian J Med Res 1985；82：263－265
122. Sargent J, Solbach P, Damasio H, et al. A comparison of naproxen sodium to propranolol hydrochloride and a placebo control for the prophylaxis of migraine headache. Headache 1985；25：320－324
123. Tfelt－Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P, et al. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double－blind multicenter trial. Acta Neurol Scand 1984；69：1－8
124. Forssman B, Henriksson KG, Johannsson V, et al. Propranolol for migraine prophylaxis. Headache 1976；16：238－245
125. Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. Acta Neurol Scand 1974；50：651－656
126. Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. Br Med J 1974；2：699－701
127. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. Arch Neurol 1997；54：1141－1145
128. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, et al. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel－groups comparison with placebo and dose－ranging follow－up. Headache 1988；28：15－23
129. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. Cephalalgia 1987；7：231－238
130. Langohr HD, Gerber WD, Koletzki E, et al. Clomipramine and metoprolol in migraine prophylaxis——a double－blind crossover study. Headache 1985；25：107－113
131. Gerber WD, Diener HC, Scholz E, et al. Responders and non－responders to metoprolol, propranolol and nifedipine treatment in migraine prophylaxis: a dose－range study based on time－series analysis. Cephalalgia 1991；11：37－45
132. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double－blind study. Cephalalgia 1984；4：91－96
133. Olsson JE, Behring HC, Forssman B, et al. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double－blind multicentre study. Acta Neurol Scand 1984；70：160－168
134. Steardo L, Bonuso S, Di Stasio E, et al. Selective and non－selective beta－blockers: are both effective in prophylaxis of migraine? A clinical trial versus methysergide. Acta Neurol (Napoli) 1982；4：196－204
135. Sorensen PS, Larsen BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double－blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. Headache 1991；31：650－657
136. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Schlake HP, et al. Acetylsalicylic acid vs. metoprolol in migraine prophylaxis——a double－blind cross－over study. Headache 1990；30：639－641
137. Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta－blockers in migraine. Cephalalgia 1982；2：165－170
138. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, et al. Migraine prevention with timolol. A double－blind crossover study. JAMA 1984；252：2576－2580
139. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double－blind cross－over multicentre study. Headache 1987；27：372－374
140. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. Headache 1983；23：188－190
141. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. J Am Os-

teopath Assoc 1984；84：343－347
142. Ryan RE, Sr. Comparative study of nadolol and propranolol in prophylactic treatment of migraine. Am Heart J 1984；108：1156－1159
143. Ryan RE, Sr., Ryan RE, Jr., Sudilovsky A. Nadolol：its use in the prophylactic treatment of migraine. Headache 1983；23：26－31
144. Ekbom K, Lundberg PO. Clinical trial of LB－46（d, 1－4－（2－hydroxy－3－isopropylaminopropoxy）indol. An adrenergic beta－receptor blocking agent in migraine prophylaxis. Headache 1972；12：15－17
145. Ekbom K. Alprenolol for migraine prophylaxis. Headache 1975；15：129－132
146. Ekbom K, Zetterman M. Oxprenolol in the treatment of migraine. Acta Neurol Scand 1977；56：181－184
147. Sjaastad O, Stensrud P. Clinical trial of a beta－receptor blocking agent（LB46）in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand 1972；48：124－128
148. Nanda RN, Johnson RH, Gray J, et al. A double blind trial of acebutolol for migraine prophylaxis. Headache 1978；18：20－22
149. Aube M. Migraine in pregnancy. Neurology 1999；53：S 26－S28
150. Bousser MG, Chick J, Fuseau E, et al. Combined low－dose acetylsalicylic acid and dihydroergotamine in migraine prophylaxis. A double－blind, plac ebo－controlled crossover study. Cephalalgia 1988；8：187－192
151. Martucci N, Manna V, Mattesi P, et al. Ergot derivatives in the prophylaxis of migraine：a multicentric study with a timed－release dihydroergotamine formulation. Cephalalgia 1983；3 Suppl 1：151－155
152. Neuman M, Demarez JP, Harmey JL, et al. Prevention of migraine attacks through the use of dihydroergotamine. Int J Clin Pharmacol Res 1986；6：11－13
153. Bonuso S, Di Stasio E, Barone P, et al. Timed－release dihydroergotamine in the prophylaxis of mixed headache. A study versus amitriptyline. Cephalalgia 1983；3 Suppl 1：175－178
154. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis：a dose－controlled study. Cephalalgia 1997；17：103－108
155. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. Arch Neurol 1995；52：281－286
156. 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
157. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine：a double－blind study versus placebo. Cephalalgia 1992；12：81－84
158. Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug－resistant migraine. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998；20：353－359
159. Erdemoglu AK, Ozbakir S. Valproic acid in prophylaxis of refractory migraine. Acta Neurol Scand 2000；102：354－358
160. Mitsikostas DD, Polychronidis I. Valproate versus flunarizine in migraine prophylaxis：a randomized, double－open, clinical trial. Funct Neurol 1997；12：267－276
161. Anthony M, Lance JW, Somerville B. A comparative trial of prindolol, clonidine and carbamazepine in the interval therapy of migraine. Med J Aust 1972；1：1343－1346
162. 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；44：75－80
163. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979；36：695－699
164. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973；36：684－690
165. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, et al. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. Arch Neurol 1987；44：486－489
166. Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression：effect of amitriptyline prophylaxis. Trans Am Neurol Assoc 1976；101：234－237
167. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. Headache 1981；21：105－109
168. Monro P, Swade C, Coppen A. Mianserin in the prophylaxis of migraine：a double－blind study. Acta Psychiatr Scand Suppl 1985；320：98－103
169. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxami ne in migraine prophylaxis. Headache 1994；34：476－478
170. Black KJ, Sheline YI. Paroxetine as migraine prophylaxis. J Clin Psychiatry 1995；56：330－331
171. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, et al. Treatment of chronic headache with antidepressants：a meta－analysis. Am J Med 2001；111：54－63
172. Bellavance AJ, Meloche JP. A comparative study of naproxen sodium, pizotyline and placebo in migraine prophylaxis. Headache 1990；30：710－715
173. Lindegaard KF, Ovrelid L, Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks. A double－blind placebo－controlled cross－over study. Headache 1980；20：96－98
174. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis：a double－blind placebo controlled study. Headache 1990；30：705－709
175. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. Neurology 1985；35：1304－1310
176. Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. Arch Neurol 1985；42：582－584
177. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al. Evidence－based guidelines for migraine headache：pharmacological management for prevention of migraine. Online Pub 2000,（available at http：//www.aan.com/public/practiceguidelines/headache_gl.htm）
178. Solomon GD, Kunkel RS. Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine. Cleve Clin J Med 1993；60：43－48
179. Stensrud P, Sjaastad O. Clinical trial of a new anti－bradykinin, anti－inflammatory drug, ketoprofen（19.583r.p.）in migraine prophylaxis. Headache 1974；14：96－100
180. Mikkelsen BM, Falk JV. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid. A comparative double－blind crossover study between tolfenamic acid and placebo. Acta Neurol Scand 1982；66：105－111
181. O'Neill BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine.

Lancet 1978；2：1179－1181
182. Ryan RE, Sr., Ryan RE, Jr. Migraine prophylaxis: a new approach. Laryngoscope 1981；91：1501－1506
183. Masel BE, Chesson AL, Peters BH, et al. Platelet antagonists in migraine prophylaxis. A clinical trial using aspirin and dipyridamole. Headache 1980；20：13－18
184. Diamond S, Solomon GD, Freitag FG, et al. Fenoprofen in the prophylaxis of migraine: a double－blind, placebo controlled study. Headache 1987；27：246－249
185. Anthony M, Lance JW. Indomethacin in migraine. Med J Aust 1968；1：56－57
186. Boisen E, Deth S, Hubbe P, et al. Clonidine in the prophylaxis of migraine. Acta Neurol Scand 1978；58：288－295
187. Bredfeldt RC, Sutherland JE, Kruse JE. Efficacy of transdermal clonidine for headache prophylaxis and reduction of narcotic use in migraine patients. A randomized crossover trial. J Fam Pract 1989；29：153－156
188. Das SM, Ahuja GK, Narainaswamy AS. Clonidine in prophylaxis of migraine. Acta Neurol Scand 1979；60：214－217
189. Kallanranta T, Hakkarainen H, Hokkanen E, et al. Clonidine in migraine prophylaxis. Headache 1977；17：169－172
190. Louis P, Schoenen J, Hedman C. Metoprolol v. clonidine in the prophylactic treatment of migraine. Cephalalgia 1985；5：159－165
191. Mondrup K, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with clonidine. A controlled clinical trial. Acta Neurol Scand 1977；56：405－412
192. Ryan RE, Sr., Diamond S, Ryan RE, Jr. Double blind study of clonidine and placebo for the prophylactic treatment of migraine. Headache 1975；15：202－210
193. Shafar J, Tallett ER, Knowlson PA. Evaluation of clonidine in prophylaxis of migraine. Double－blind trial and follow－up. Lancet 1972；1：403－407
194. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor（lisinopril）：randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ 2001；322：19－22
195. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, et al. Menstrual migraine: a double－blind trial of percutaneous estradiol. Gynecol Endocrinol 1988；2：113－120
196. de Lignieres B, Vincens M, Mauvais－Jarvis P, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. Br Med J（Clin Res Ed）1986；293：1540
197. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomised double－blind placebo－controlled trial of feverfew in migraine prevention. Lancet 1988；2：189－192
198. Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM, et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. Br Med J（Clin Res Ed）1985；291：569－573
199. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high－dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. Neurology 1998；50：466－470
200. Facchinetti F, Sances G, Borella P, et al. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache 1991；31：298－301
201. Peikert A, Wilimzig C, Kohne－Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi－center, placebo－controlled and double－blind randomized study. Cephalalgia 1996；16：257－263
202. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine――a double－blind placebo－controlled study. Cephalalgia 1996；16：436－440

日本神経学会ガイドラインAd Hoc委員会・頭痛担当小委員会

●委員長

阪井文彦　北里大学神経内科

●委　員

荒木信夫　埼玉医科大学神経内科

五十嵐久佳　北里大学神経内科

濱田潤一　慶應義塾大学神経内科

作田　学　杏林大学神経内科

平田幸一　獨協医科大学神経内科

鈴木則宏　北里大学神経内科

竹島多賀夫　鳥取大学脳神経内科

山根清美　太田熱海病院神経内科

若田宣雄　東邦大学大橋病院内科

●評価・調整委員

岩田　誠　東京女子医科大学神経内科

中島健二　鳥取大学脳神経内科