片頭痛

要 旨

片頭痛 (migraine) の治療薬には、急性期治療薬 (非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs), トリプタン), 予防薬 (バルプロ酸, プロプラノロール, ロメリジン等) があり, 「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」(日本神経学会・他, 2013年) に詳細が掲載されている。抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide : CGRP) 抗体, 抗CGRP受容体抗体の優れた片頭痛予防効果が報告され, 開発治験が進行中である。非侵襲的刺激装置によるニューロモデュレーション (neuromodulation) が注目されており, 経皮眼窩上三叉神経電気刺激装置 (Cefaly, Cefaly Technology社, Belgium), 非侵襲的迷走神経刺激装置 (noninvasive vagus nerve stimulation : nVNS), 経頭蓋磁気刺激装置 (transcranial magnetic stimulation : TMS) 等の研究が進められている。

[日内会誌 107 : 1486~1493, 2018]

竹島 多賀夫

Key words 慢性頭痛の診療ガイドライン, 抗CGRP抗体, Neuromodulation, Cefaly, nVNS

はじめに

片頭痛 (migraine) は, 日常生活に支障のある頭痛発作を繰り返し, 悪心, 嘔吐, 光過敏, 音過敏等の随伴症状を伴うことが特徴の神経疾患である。その病名に「片」の文字が使用されているが, 約4割の片頭痛患者は両側性の頭痛を経験している。片頭痛は閃輝暗点等の前兆の有無により, 前兆のある片頭痛と前兆のない片頭痛に大別される。片頭痛の分類・診断は「国際頭痛分類第3版」¹⁾に準拠して行う。前兆のない片頭痛の診断基準を表1に示した。

片頭痛治療の現実的なゴールは, 完全な頭痛発作の抑制よりは, 頭痛発作があっても頭痛による日常生活の支障が最小限となり, 患者や家

族のQOL (quality of life) 障害が軽減されることである。片頭痛は若年~中年の女性に多いため, 片頭痛患者のキャリアパスに悪影響を及ぼさないよう治療する必要がある。片頭痛には, 発作が発現した際に行う急性期治療と一定期間連続して行う予防療法がある。薬剤による予防療法は少なくとも2カ月継続し, その効果を判定する。

「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」²⁾(日本神経学会・他, 2013年) が公開されており, 片頭痛の治療について多くの情報が収載されている。本稿の前半はガイドラインに沿って, 片頭痛の急性期治療及び予防療法について解説し, 後半では, 最近注目されているカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related pep-

社会医療法人寿会富永病院脳神経内科・頭痛センター

Advances in developing therapies for neurological and muscular disorders. Topics : V. Migraine.

Takao Takeshima : Department of Neurology, Headache Center, Tominaga Hospital, Social Medical Corporation Kotobukikai, Japan.

表1 前兆のない片頭痛の診断基準 (国際頭痛分類第3版β版¹⁾)

A. B～Dを満たす発作が5回以上ある
B. 頭痛発作の持続時間は4～72時間 (未治療もしくは治療が無効の場合)
C. 頭痛は以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす <ol style="list-style-type: none"> 1. 片側性 2. 拍動性 3. 中等度～重度の頭痛 4. 日常的な動作 (歩行や階段昇降等) により頭痛が増悪する, あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪心または嘔吐 (あるいはその両方) 2. 光過敏および音過敏
E. ほかに最適なICHD-3の診断がない

ICHD: International Classification of Headache Disorders

tide: CGRP) をターゲットとした新規治療及び非侵襲的神経刺激療法の開発状況について紹介する。

1. 急性期治療

片頭痛発作時の対処として、安静と頭痛部位の冷却が有用であり、さらに、強い光や騒音が頭痛の増悪因子になるため、静かで暗い環境を整えるのも良い。片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心である。治療薬にはアセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、エルゴタミン、トリプタン等があり、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨されている²⁾。軽度～中等度の頭痛には、アスピリン、ナプロキセン等のNSAIDsを使用する。中等度～重度の頭痛、または軽度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合には、トリプタンが推奨されている。

1) アセトアミノフェン

安全性が高く、小児や妊婦、授乳婦にも使用可能である。成人には1回1,000 mg、1日4,000 mgまで使用できる。高用量を使用する際には、肝障害に注意する。静脈注射製剤の点滴も有用である。

2) NSAIDs

アスピリン、ロキソプロフェン、ジクロフェナックはじめ、多くのNSAIDsが使用されている。COX (cyclooxygenase)-2阻害薬もエビデンスは不十分であるが、日常臨床で広く使用されている。

3) トリプタン

セロトニン (serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT) アナログで、片頭痛の特異的治療薬である。現在、7種類のトリプタンがあり、我が国では、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタンが使用可能である³⁾。片頭痛は、脳硬膜の三叉神経と血管の神経原性炎症がその痛みの中心的病態と考えられている。トリプタンは、脳血管の5-HT_{1B}受容体を刺激し、神経原性炎症に伴い拡張した血管を収縮させ、さらに、三叉神経に存在する5-HT_{1D}受容体に作用し、感作された三叉神経を鎮静・正常化させることにより、CGRP等の炎症性ペプチドの放出を抑制する。これらの作用により三叉神経血管系の神経原性炎症を抑制し、片頭痛を頓挫させる。トリプタンは片頭痛発作が高度になってからでも効果を期待できること、随伴症状も軽減させ得ること等が、鎮痛薬やエルゴタミンより優れているとさ

れている。副作用には、一過性の喉や頸部の締め付け感、めまい感等がある。このほか、身体各部の痛み、悪心・嘔吐、動悸、倦怠感、眠気等が報告されている。トリプタンには血管収縮作用があるため、心筋梗塞、虚血性心疾患、脳血管障害及び一過性脳虚血性発作のある患者、コントロールされていない高血圧症の患者には使用できない。我が国における18年余りの使用経験から重篤な副作用は稀であり、禁忌疾患がない患者においては、安全性の高い薬剤であるといえる。

トリプタン無効例と思われるケースでも、服薬タイミングや使用量の工夫により、トリプタンが奏効することが少なくない²⁾。トリプタンは中等度の片頭痛発作に使用するが、中等度以上になることが予測される片頭痛発作では、頭痛がひどくなるまで服薬を待つ必要はなく、なるべく早期に使用することにより、有効率を向上させることができる。一方、前兆期や予兆期にトリプタンを使用すると効果が乏しいこともプラセボを用いた二重盲検試験で示されている。至適なトリプタンの服薬タイミングは、頭痛が始まってなるべく早期、頭痛が軽度のうちで、アロディニアが発現する前であり、適切な服薬タイミングの指導が重要である。トリプタンの効果が得られない場合に考慮すべき事項・対処法を表2に示した。

2. 予防療法

急性期治療のみでは片頭痛発作による生活の支障が取り除けない場合に予防療法を検討する。優れた急性期治療薬が開発されれば、予防療法の適応範囲は小さくなり、逆に副作用が少なく、有効性の高い予防療法が開発されれば、予防療法の適応は広がる。従って、予防療法の適応基準は相対的であるが、「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」では、「片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者では、予防

表2 トリプタンが無効・効果不十分な場合の対策

1. 服薬タイミングの確認・工夫
a) 早期服薬、軽症時服薬、皮膚アロディニア発現前の服薬
b) 前兆期・予兆期に使用している場合は痛みが始まるまで待つて服薬する
2. 診断の見直し
a) 片頭痛以外の頭痛発作に使用していないかどうか再検討
b) 二次性頭痛の可能性
c) 片頭痛増悪因子の存在（副鼻腔炎、内分泌異常、共存症）の確認
3. 高用量の検討（承認用量の範囲内で）
4. トリプタンのブランド変更
5. 非経口ルート（点鼻、皮下注）の使用
6. 鎮痛薬・NSAIDsの併用

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」と記載されている²⁾。

これは、月2回以上の発作がある患者の全てに予防療法が必要ということではなく、このような患者においては、急性期治療で十分に日常生活や社会生活への脅威を取り除くことができるかどうか、また、慢性化や脳血管障害等の併発リスクを考慮し、予防療法を実施すべきかどうかを検討すべきであるとの趣旨である。筆者は、表3に示したような基準で、片頭痛予防療法の適応を判断している⁴⁾。片頭痛の慢性化が重要な問題とされており、その予防や治療も片頭痛予防療法の重要な役割である⁵⁾。

3. 片頭痛予防薬の種類と選択

片頭痛の予防療法には、Ca拮抗薬、 β 遮断薬、抗てんかん薬、抗うつ薬のほか、ARB (angiotensin II receptor blocker)/ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬、エルゴタミン、Mg製剤、ビタミンB₂等が使用されている²⁾。同じカ

表3 通常の片頭痛の予防療法の適応 (竹島・他, 2012⁴⁾)

	適応なし	相対的適応	絶対適応
頭痛日数 (日/月)	<5	5~15	≥15
片頭痛日数 (日/月)	<3	3~8	≥8
服薬日数 (日/月)	<3	3~10	≥10
備考	急性期治療薬が使用できない場合は例外		

- ・頭痛日数, 片頭痛日数, 服薬日数のうち, いずれかが, 絶対適応の基準をみたせば予防療法を実施する. 3項目とも, 適応なしの範囲内であれば, 原則として予防療法は行わず, 急性期治療薬を中心とした治療を行う.
- ・頭痛日数, 片頭痛日数, 服薬日数は最近3カ月の平均を指標とする.
- ・頭痛日数は頭痛がある日すべてをカウントする.
- ・片頭痛日数は頭痛の特徴が片頭痛の診断基準を満たすか, トリプタン, エルゴタミンなど, 片頭痛の特異的治療薬が奏効する頭痛の日数.
- ・服薬日数は, 急性期治療薬を使用した日数. 回数ではない. 1日に2回以上使用しても1日をカウントする.

テゴリーの薬剤でも, 片頭痛予防効果のエビデンスがあるもの, 無効のエビデンスが示されているもの, 効果が不明なものが混在している. 我が国では, 保険適用, トリプタンとの併用の安全性から, Ca拮抗薬のロメリジンが多く用いられてきた. 欧米ではファーストラインとされる薬剤の多くが, 我が国では片頭痛に対する保険適用を認められていなかったが, 現在では, バルプロ酸, プロプラノロールについては, 片頭痛に対する保険適用が認められている. アミトリプチリン, ベラパミルは保険適用外であるが, 厚生労働省保険局医療課長通知により, 保険診療上, 片頭痛への使用が認められている.

予防療法の選択は, 有効性に関する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. 有害事象がない限り, 十分な臨床効果が得られる用量までゆっくり増量し, 2~3カ月程度の期間をかけて効果を判定する. 十分量を, 十分な期間投与し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.

1) Ca拮抗薬

ロメリジンは我が国で開発されたCa拮抗薬で

あり, 使用経験が蓄積されている. 安全性が高く, 使いやすい予防薬である. 10~20 mg/日を使用する. ベラパミルも有用性が示されている.

2) β遮断薬

プロプラノロールは, 通常20 mg/日程度から開始し, 効果をみながら30~60 mg/日の用量とすることが第一選択薬の1つとして推奨されている. 海外では, 我が国よりも高用量の120~240 mg/日が推奨されている. β遮断薬は高血圧や冠動脈疾患合併例にも使用でき, 且つ, これらの合併症も治療できるという利点がある. プロプラノロールのほか, メトプロロール, アテノロール, ナドロール等も有用である. やむを得ず妊婦に予防療法を行う場合は, プロプラノロールが比較的安全とされている.

3) 抗てんかん薬

バルプロ酸は, 片頭痛予防効果の良質なエビデンスがある. 欧米では, 片頭痛治療薬として, 既に約20年の使用経験が蓄積されており, β遮断薬, アミトリプチリンに並び, 片頭痛予防薬の第一選択薬の1つとされている. 8週間の投与で, 片頭痛の発作頻度が有意に減少する. 用量に関しては種々の報告があるが, 国内の多施設

試験の報告⁶⁾によると、我が国では400～600 mg/日が推奨されている。

バルプロ酸を妊娠女性に1,000 mg/日以上投与すると、催奇性と胎児毒性（児の3歳時点でのIQ低下）が問題となるため、片頭痛治療においては、妊娠中である可能性がある女性には禁忌である。妊娠が可能な年齢の女性にバルプロ酸を投与する場合には、徐放製剤を使用し、投与量を1,000 mg/日以下とし、他の抗てんかん薬を併用しない。副作用や催奇性について十分に説明を行い、バルプロ酸服用期間中の避妊を指導し、月経期間及び基礎体温のチェックを勧める。さらに、葉酸0.4 mg/日の摂取を勧める。その他の抗てんかん薬では、グルタミン酸AMPA受容体拮抗作用があるトピラマートの有効性が報告されている。

4) 抗うつ薬

三環系抗うつ薬のアミトリプチリンは、良質なエビデンスがある。投与初期の眠気、口渇は必発と考え、十分な説明をしたうえで少量から開始し（5～10 mg/日、睡前）、効果と有害事象を見極めながら漸増する。精神科領域の疾患で用いられるよりも、かなり低用量で効果が得られることが多い（維持量：10～60 mg/日）。緑内障（狭隅角）、尿閉に注意する。

5) NSAIDs

急性期治療に汎用されるNSAIDsを、月経時片頭痛等の短期的な予防治療に使用することがある。ナプロキセンは、無作為盲検試験により有意な片頭痛予防効果が示されている。

ただし、片頭痛患者におけるNSAIDsの長期間の予防投与は、薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛）を惹起する可能性があるため、避けるべきである。

6) 小児の片頭痛予防治療

小児の片頭痛は持続時間が短く、軽症のケー

スが多いが、単純鎮痛薬や制吐薬の急性期使用のみではコントロールできない場合、予防治療を行う。アミトリプチリンを少量から使用することが多い。夜尿症等で小児における使用経験が多いことも、好んで使用される理由の1つと思われる。バルプロ酸は有用であるが、小児における使用には賛否がある。小児には、抗セロトニン作用のある抗ヒスタミン薬、シプロヘプタジンがよく使用され、有用とされているが、てんかんの既往のある患者は避けるようにし、発熱時には中止するよう指示しておく。

7) 予防薬の中止

予防治療の継続期間や漸減中止を考慮する目安は、予防治療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はできない。「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」では、片頭痛の予防治療の継続について、「予防治療の効果判定には少なくとも2カ月を要する。有害事象がなければ3～6カ月は予防治療を継続し、片頭痛のコントロールが良好になれば予防治療薬を緩徐に漸減し、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）と記載されている。

欧米のガイドラインでは「予防治療を最低3カ月は継続し、頭痛が月に1、2回以下の状況が2カ月以上続くようになれば、漸減中止する」、「頭痛の頻度と程度が治療前の50%以下になることを目標に治療し、これが達成できれば数カ月は継続し、その後、緩徐に減量」、「予防治療が奏効すれば6カ月～1年は継続し、その後、3～6カ月以上かけて漸減し、発作の頻度が再び増加する場合には同じ治療を再開」等の勧告がなされている⁷⁾。中止に際しては、患者の希望やライフスタイル、中止後、片頭痛発作頻度が増した場合の患者の生活上のインパクトも考慮して判断する。

表4 薬剤の開発状況と概要

抗体名 (開発コード名)	抗体	エピトープ	半減期	第II相試験			第III相試験	我が国での 開発状況
				対象患者	組入基準の 片頭痛日数	用量/投与法		
erenumab (AMG 344)	完全 ヒト化	CGRP 受容体	45 日	EM	4~14/M	70 mg/SC/4w 毎	ARISE STRIVE	進行中
galcanezumab (LY2951742)	ヒト化	CGRP	20~30 日	EM	4~14/M	150 mg/SC/2W 毎	EVOLVE 1,2 REGAIN	進行中
fremanezumab (TEV-48125)	ヒト化	CGRP	45 日	EM	8~14/M	225 mg (625 mg)/ SC/4W 毎	HALO	進行中
				CM	>15/M	900 mg (675/225)/ SC/4w		
eptinezumab (ALD403)	ヒト化	CGRP	32 日	EM	5~14/M	1,000 mg/IV	PROMISE 1,2	未定

EM：反復性片頭痛，CM：慢性片頭痛

4. 新規治療：CGRP拮抗薬，抗CGRP抗体

片頭痛の疼痛発現の中心的病態は三叉神経血管系の神経原性炎症であり，CGRPが深く関与していることが明らかにされている。この知見に基づき，CGRPとCGRP受容体に作用する薬剤が片頭痛治療薬として有望であると期待され，開発がなされている⁸⁾。小分子のCGRP拮抗薬としては，olcegepant, telcagepantが開発され，抗片頭痛効果が示されたが，肝障害のため開発が中断された。現在，ubrogepant等の開発が検討されている⁹⁾。

抗CGRPモノクローナル抗体と抗CGRP受容体モノクローナル抗体が片頭痛予防療法薬として開発されている。モノクローナル抗体は分子量が大きいため，血液脳関門を通過しないと考えられており，薬理作用の選択性が高いため，有害事象が起こりにくい。現在，開発中のCGRP関連抗体薬を表4に示した。

Galcanezumab (LY2951742) は， α 及び β CGRPに特異的に結合するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。月1回の皮下投与注射製剤として開発が進められている。反復性片頭痛 (episodic migraine：EM)，慢性片頭痛 (chronic migraine：CM) に対する海外第III相試験の結果

が2017年の国際頭痛学会，同年の日本頭痛学会総会において発表されている。主要評価項目は1カ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量であり，EMを対象患者としたEVOLVE-1及びEVOLVE-2試験では6カ月間，CMを対象としたREGAIN試験では3カ月間の投与が行われた。いずれの試験も主要評価項目が達成され，アジア人（韓国・台湾）の被験者も参加しているEVOLVE-2試験では，120 mg投与群で4.3日/月，240 mg投与群で4.2日/月，プラセボ群で2.38日/月，片頭痛日数を減少させた。REGAIN試験では，120 mg投与群で4.8日/月，240 mg投与群で4.6日/月，プラセボ群では2.7日/月の減少であった。現在，我が国でもgalcanezumab, fremanezumab及びerenumabの開発試験が進行中である。中間解析や実薬を用いた長期試験では，いずれも優れた効果が示唆されており，多くの患者が日常診療で使用可能となることを待ち望んでいる。

1) 非侵襲的神経刺激療法

Neuromodulation（神経調節）は，神経系になんらかの刺激を与えることにより，神経機能を調節する技術である。電気や磁気により，末梢神経，中枢神経を刺激する装置による片頭痛の

図 1 非侵襲的頭痛治療デバイス
 A・B：経皮眼窩上三叉神経電気刺激装置（Cefaly）
 C：非侵襲的迷走神経刺激装置
 （non-invasive vagal nerve stimulation, gammaCore）
 D：経頭蓋磁気刺激装置（sTMS）

治療が注目されている¹⁰⁾。

現在、頭痛治療に利用可能な装置として、経皮眼窩上三叉神経電気刺激装置、非侵襲的迷走神経刺激装置（non-invasive vagal nerve stimulation：nNVS）、経頭蓋磁気刺激装置（transcranial magnetic stimulation：TMS）等が検討されている（図1）。

2) 経皮眼窩上三叉神経電気刺激装置（Cefaly）

Cefaly（Cefaly Technology社，Belgium）は、欧米で片頭痛治療装置として承認されている。粘着性の電極を眼窩上部に貼付し、刺激装置を装着する。三叉神経第1枝の分枝に電気刺激を与える。図A・BがCefalyの外観である。ティアラ型（図A）は乾電池で駆動する。Cefaly II（図B）は充電式で軽量、コンパクトな設計に改良されている。PREMICE研究¹¹⁾では、月2回以上

の片頭痛発作のある67例の片頭痛患者を、3カ月間、毎日20分の真の神経刺激を行う群、もしくは疑似刺激を行う群に無作為に割り付けた。3カ月後、疑似刺激群はベースラインと同等であったが、実刺激群では片頭痛日数が有意に減少しており、片頭痛発作回数、頭痛日数及び急性期治療薬の使用頻度も有意に減少した。発作の重症度に差はなかった。この研究結果から、Cefalyによる片頭痛治療効果の大きさは、主要な片頭痛予防薬とほぼ同等と考えられると結論付けられている。このほか、大規模な市販後調査における有用性も報告されている。我が国では、4施設で100例のオープン試験が実施されている。

3) 非侵襲的迷走神経刺激装置（nNVS）

非侵襲的迷走神経刺激装置（noninvasive

vagus nerve stimulation : nVNS) が片頭痛の治療に試みられている。gammaCore (electro Core 社, NJ, USA) が米国で承認され、頭痛治療に用いられている (図C)。

慢性片頭痛 (CM) における二重盲検試験 (EVENT研究)¹²⁾ では、2カ月間、nVNS刺激あるいは偽刺激をランダム化して実施し、その後、6カ月のオープン試験が実施された。59例 (平均頭痛頻度、21.5日/月) のCM患者が登録され、nVNS群 (n=30) と偽治療群 (n=29) に無作為割り付けがなされた。盲検期2カ月後の頭痛日数の変化は、nVNS群は平均-1.4日/月、偽刺激群は-0.2日/月であった ($p=0.56$)。オープン試験を含む8カ月後の頭痛日数の平均は、ベースラインから-3.6日/月 (95%CI-6.87~0.87; $p=0.02$) であった。

4) 経頭蓋磁気刺激装置

片頭痛治療に使用可能なsTMSとして、eNeura

社のSpringTMSが米国FDA (Food and Drug Administration) に承認されている (図D)。Liptonら¹³⁾により、sTMSによる前兆のある片頭痛の急性期治療の二重盲検試験が行われ、2時間後の頭痛の有意な改善が得られている。

神経調整による片頭痛治療は、共存症等により薬物療法が制限されるケース、薬物療法を好まない患者において良い選択肢となるであろう。妊娠中の安全性については慎重に判断する必要があるが、Cefalyは妊娠中も使用可能とされているようであり、我が国で認可されれば、妊娠希望の片頭痛患者の予防療法のオプションの1つとなる可能性がある。非侵襲デバイスが一次性頭痛の治療の新たな選択肢として、我が国でもなるべく早期に使用可能になることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：竹島多賀夫；講演料 (エーザイ、ファイザー)

文献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会訳：国際頭痛分類第3版beta版。医学書院、東京、2014。
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編：慢性頭痛の診療ガイドライン2013。医学書院、東京、2013。
- 3) 栗木悦子：トリプタン治療総論。竹島多賀夫編。頭痛治療薬の考え方、使い方 改訂第2版。中外医学社、東京、2016、57-63。
- 4) 竹島多賀夫、他：片頭痛の治療—最近の進歩—。神経内科 77 : 359-367, 2012。
- 5) 竹島多賀夫：薬物乱用頭痛、慢性連日性頭痛 (慢性片頭痛、変容片頭痛、慢性緊張型頭痛)。鈴木則宏編。頭痛診療ハンドブック。中外医学社、東京、2009、200-224。
- 6) Takeshima T, et al : Effectiveness and safety of an extended-release tablet of sodium valproate for the prophylactic treatment of migraine : Postmarketing surveillance in Japan. Neurol Clin Neurosci 4 : 134-141, 2016。
- 7) Evers S, et al : EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 16 : 968-981, 2009。
- 8) Mitsikostas DD, Reuter U : Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention : comparisons across randomized controlled studies. Curr Opin Neurol 2017。
- 9) Holland PR, Goadsby PJ : Targeted CGRP Small Molecule Antagonists for Acute Migraine Therapy. Neurotherapeutics 15 : 304-312, 2018。
- 10) 竹島多賀夫、他：デバイスを用いた難治性頭痛の治療。神経内科 86 : 723-730, 2017。
- 11) Schoenen J, et al : Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator : a randomized controlled trial. Neurology 80 : 697-704, 2013。
- 12) Silberstein SD, et al : Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation : The EVENT study. Neurology 87 : 529-538, 2016。
- 13) Lipton RB, et al : Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura : a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. Lancet Neurol 9 : 373-380, 2010。