

## ＜シンポジウム 31—3＞片頭痛の慢性化、難治化のメカニズムと治療

### 難治性薬物乱用頭痛の治療

濱田 潤一

(臨床神経 2011;51:1150-1152)

Key words : 片頭痛, 緊張型頭痛, 薬物乱用頭痛, 治療

薬物乱用頭痛 (medication overuse headache : MOH) は, 従来 drug-induced headache, analgesic-induced headache, rebound headache, medication misuse headache などと呼ばれていた頭痛であり, 頻繁な薬物投与の結果, 出現する難治性の頭痛をいう (Table 1, 2). この診断基準は, MOH の特徴をよく捉えており, 実地医療の現場でも使用しやすい.

このような頭痛がどのように出現するかについては他著<sup>2)</sup>に譲るが, 痛みの調節系だけではなく rewarding system をふくむ, 薬物依存を形成する神経系と類似の組織が関与しているものと考えられている. 従来は, 緊張型頭痛あるいは片頭痛に対して鎮痛薬を連用するうちに, しだいに慢性化してはあいによっては, 頭痛自体の質あるいは持続時間が変容してくる. トリプタン系薬剤が導入された頃には, ことによってはトリプタン系薬剤では MOH は誘発されないのではないかと期待されていたが, トリプタン系薬剤でもやはり過剰の使用により MOH が出現する.

MOH の治療方針は, 下記の通りである. すなわち,

- 1) 患者の背景を十分に把握する (生活, 習慣など).
- 2) 乱用している薬剤を中止する.
- 3) 適切な予防療法を追加・開始する.
- 4) 時により代用となる薬剤 (鎮痛剤) の使用を検討する.
- 5) 難治例では, 副腎皮質ステロイドを併用する.
- 6) 原因薬物によっては精神科や心療内科の Dr の支援を受ける.

である. 使用する薬物としては, 片頭痛が元にある MOH では, アミトリプチリン, バルプロ酸, トピラマート, プロプラノロールなどを, 緊張型頭痛が元にある MOH には, アミトリプチリン, チザニジンなどを予防的に使用する. また, 群発頭痛に起因する MOH には, 副腎皮質ステロイドを連日投与する. いずれにせよこれらの薬剤を連日服用下で, 鎮痛薬の使用を中止する. これらのような治療が原則であるが, 鎮痛薬の治療に困難なときもよく経験される. 筆者は, 原則としてすみやかに中止する方針をとっているが, 現実にはうまくいかない例も多く経験される. また, 上記のような薬剤を使用しなくても, MOH から離脱されることもある. 以下に実例を供覧する.

(1) 35 歳女性. スマトリプタンによる MOH. ここ 2 年ほどスマトリプタンの効果はあるが, 使用する回数が増加するた

Table 1 薬物乱用頭痛の診断基準 (2004) (文献<sup>1)</sup>による).

Medication overuse headache の診断
・ A. 頭痛は 1 ヶ月に 15 日以上存在し, C および D を満たす
・ B. 8.1 「急性の物質使用または暴露による頭痛」に示す以外の薬物を 3 ヶ月を超えて定期的に乱用している
・ C. 頭痛は薬物乱用のある間に出現もしくは著明に悪化する
・ D. 乱用薬剤の使用中止後, 2 ヶ月以内に頭痛が消失, または以前のパターンに戻る

Table 2 診断基準 (付則) (文献<sup>1)</sup>による).

付録基準 (2006)
・ A. 頭痛は 1 ヶ月に 15 日以上存在する
・ B. 8.2 のサブフォームで規定される 1 種類以上の急性期・対症の治療薬を 3 ヶ月を超えて定期的に乱用している
1. 3 ヶ月を超えて, 定期的に 1 ヶ月に 10 日以上エルゴタミン, トリプタン, オピオイド, または複合鎮痛薬を使用している
2. 単一成分の鎮痛薬, あるいは, 単一では乱用には該当しないエルゴタミン, トリプタン, オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に 15 日以上の頻度で 3 ヶ月を超えて使用している
・ C. 頭痛は薬物乱用により発現したか, 著明に悪化している

めに来院した. (治療) スマトリプタンを即時に中止して, 代替薬としてアセトアミノフェン 400mg+メトクロプラミド 5mg を頓用で使用. アミトリプチリン 30mg (分 3) の投与で, 頭痛発作回数は減少し, 効果の出方は以前と異なる感覚を自覚していたが徐々に鎮痛薬の使用が減少して MOH から離脱した.

(2) 26 歳女性. 中学生の時から片頭痛をみとめ, 市販の鎮痛薬 (合剤) 服用で軽快していた. 最近就職してから頭痛の (片頭痛と異なる緊張型頭痛も) 頻度が増加して, 市販鎮痛薬を連日服用するようになった. 朝に服薬しないとその日は頭痛がひどくて日常生活に支障があるという. (治療) 以前より服薬していた鎮痛薬を直ちに中止した. また自身の頭痛には片頭痛と緊張型頭痛の 2 種類の頭痛がある可能性をよく説明した上で, 片頭痛様の頭痛時にはリザトリプタン+クロルブロマジン 12.5mg を服用するように指導した. また, 緊張型頭痛様の時にはロキソプロフェン 60mg を使用する事として, 頭痛ダイアリーを記録することとした. また, 連日アミトリプチリンを 30mg (分 3) を処方したが, 口渇と眠気が強くてア

ミトリプチリン服用を中断した。その代わりにチザニジン 3 mg(分3)を連日処方し、さらに朝・夕に頭痛体操をおこなっていたこととした。1カ月後よりいずれの頭痛の頻度も減少して、どちらも月に3回程度となっている。

(3) 35歳女性。27歳頃より片頭痛発作をみとめるようになった。スマトリプタン、エレクトリプタン、ゾルミトリプタンを使用したことがあるが、この中ではゾルミトリプタンがよく効いた。しかし、徐々に頭痛の頻度が増加し、かつ1日に2~4錠服用する日が増えて、月に30~50錠服用するようになった。(治療)原因薬剤を中止するためにトリプタン系薬剤を即刻禁止として、アミトリプチリン、バルプロ酸、プロプラノロール、トピラマートを順次使用したが、効果はみとめず。頭痛時に限定的にリザトリプタンとクロルプロマジンの頓用を月に10回までみとめることとした。またカンデサルタンを4mg/日で連日投与して、やや発作回数が減少したために、8mg/日を投与して、さらにアミトリプチリンを20mg/日追加したところ、頭痛発作は月に2回程度となり、経過している。

(4) 29歳、女性。18歳頃より前兆のない片頭痛の発作をみとめていたが、市販の鎮痛薬を服用することで軽快していた。その後、就職してから緊張型頭痛を月に6,7回みとめるようになった。市販の鎮痛薬を服用して軽快していたが、気がつくると片頭痛発作と緊張型頭痛発作が連日出現して、鎮痛薬を連日服用するようになった。(治療)片頭痛と緊張型頭痛の特徴をよく教えて、片頭痛の時にはトリプタン製剤を、緊張型頭痛には鎮痛薬(アセトアミノフェン)服用をおこなうように説明した。また、連日アミトリプチリンを服用すること、頭痛体操を指導して軽快をはかった。さらに薬剤の組み合わせを変更しようとしていたら、来院しなくなった。9カ月後にふたたび来院し、数カ所のドクターからいろいろな薬剤を処方されたが、頭痛が軽快した感じがしないとのことであった。またこの2年間で体重が6kg以上増量したとの情報をえた。減量を指導しながら、バルプロ酸を連日投与したところ、体重が4

kg減少した頃から頭痛発作がおこらなくなり、とくに片頭痛発作が出現しなくなり、その後緊張型頭痛様の頭痛もほとんどみとめなくなった。バルプロ酸を中止しても頭痛発作は消失しており、減量が効果を表したものと推測している。

以上のように、自験例を示したが、上記に示したような治療のガイドラインにそって対処できるものもあれば困難なものもあることが明らかである。現状の問題点としては、以下のようなのがある。

(1) 臨床的な成績がほとんどであり、またきちんと計画された知見ではなく、科学的にエビデンスレベルが高い検討がなされていない。

(2) 動物実験で証明することが困難である。

(3) 実地臨床では、患者の教育が重要であるが、長期的に展望することが困難で、脱落してドクターショッピングをおこなうことも多い。

(4) 患者の性格、社会的な行動様式により治療効果が大きく影響される。

(5) 精神的に脆弱な例や、短期的な効果を強く望むばあいなどには入院が必要なばあいや、精神科、心療内科、麻酔科などのドクターの支援が必要なときも多い。

以上難治性の薬物乱用の実例をあげて、治療の原則を述べたが、患者個々により対処法はことなり、原則を基に経験的な治療がおこなわれているのが現状である。さらに科学的なプロトコルで、臨床的に最善と思われる治療法が確立され、また基礎的な検討がさらに望まれる。

## 文 献

- 1) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会、訳、国際頭痛分類 第2版、新訂増補日本語版、東京:医学書院;2007.
- 2) Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. Trends Pharmacol Sci 2005;26:62-68.

**Abstract****Treatment of refractory medication overuse headache**

Junichi Hamada, M.D.

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

Medication overuse headache (MOH) is refractory headache with continuous and large amount use of drugs (analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and triptans etc.) For treatment of MOH, overused drugs must be stopped as soon as possible. And preventive medication should be started at the same time. Also, the history of the patient's headache and social condition must be clarified. In some cases, replacement therapy with another medication must be considered. But, even in recent years, scientific research in high-evidence level cannot be achieved. We should make more clear animal models of MOH and the investigations with more basic study must be scheduled.

(Clin Neurol 2011;51:1150-1152)

**Key words:** migraine, tension type headache, medication overuse headache, treatment

---