



V. 付記：薬剤長期乱用に伴う頭痛 Drug-induced Headaches

■ 1. はじめに

国際頭痛学会では大項目の8番目に原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛を分類した¹⁾。頭痛薬長期乱用に伴う頭痛は8.2と8.4に分類される(表18)。現在、薬剤としては、鎮痛薬、エルゴタミン、カフェイン、オピオイド、バルビツレート、トリプタン系薬剤の長期乱用により頭痛をきたすことが知られている。国際頭痛学会の診断基準(表19, 20)によれば、原因となる薬剤を中止後1ヶ月以内に薬剤に起因する頭痛は改善することになるが、もともと慢性頭痛の患者が薬剤を服用しているため、実際には頭痛が持続することが多く、治療困難な場合が多い。また薬剤長期乱用による頭痛患者はうつ状態やパニック障害などを合併するものも少なくない。

治療の原則としては、原因薬剤の中止、薬剤離脱症状に対する治療、薬剤乱用の原因となった頭痛の予防、患者教育と

なる。外来での管理が困難な場合は入院治療が勧められる。薬剤長期乱用による頭痛の治療は離脱療法に加え、抗うつ薬、抗てんかん薬、ステロイド、ジヒドロエルゴタミン注射薬(本邦では未発売)、トリプタン系薬剤、NSAIDsと様々な薬物療法が報告されているが、いずれも症例数が少なく、オープン試験がほとんどであり、確立された治療法はない。

今回は2001年6月までにPub Medに登録された文献から‘chronic daily headache’, ‘transformed migraine’, ‘intractable headache’, ‘medication-induced headache’, ‘analgesic withdrawal headache’, ‘analgesic rebound headache’のそれぞれと‘treatment’を掛け合わせ、日本語または英語で発表された論文を検索した。医中誌Webを用いて日本語による文献も検索した。ここでは本邦で使用可能な薬剤について紹介する。

■ 2. 原因薬剤からの離脱

原因薬剤を即中止する方法と漸減する方法との前向きランダム化試験は行われていない。入院による治療と外来治療との比較では、両群間に有意な差はみられなかったとの報告がある(Ib)²⁾。Piniらは入院して、NSAIDsやデロラゼパム(本邦未発売)などの静注による治療後にカルシウム拮抗薬、β遮断薬、アミトリプチリンなどの予防療法を行った群と、外来で直ちに予防療法を開始した群とを比較し、治療30日後と120日後には両群とも頭痛強度と頭痛頓挫薬服用量が有意に減少したと報告している(IIb)³⁾。外来で原因薬剤を即中止したHering-Hanitらによる検討では離脱療法のみで3ヶ月後に頭痛頻度、強度のいずれも減少した。(IIb)⁴⁾。入院

表18 国際頭痛学会の分類

8. 原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛
8. 2 原因物質の慢性摂取または曝露による頭痛
8. 2. 1 エルゴタミンによる頭痛
8. 2. 2 鎮痛薬乱用による頭痛
8. 2. 3 他の原因物質
8. 4 原因物質離脱頭痛(慢性使用)
8. 4. 1 エルゴタミン離脱頭痛
8. 4. 2 カフェイン離脱頭痛
8. 4. 3 麻薬離脱頭痛
8. 4. 4 他の原因物質

表19 原因物質の慢性摂取または曝露による頭痛の診断基準

A. 頭痛は原因物質を3ヶ月以上毎日摂取後に起こる
B. 必要最小量がある
C. 頭痛は慢性である(1ヶ月に15日以上)
D. 原因物質の離脱後1ヶ月以内に頭痛は消失する。
8. 2. 1 エルゴタミンによる頭痛
A. エルゴタミン(経口2mg以上、坐薬1mg以上)を毎日摂取後に起こる
B. びまん性、拍動性頭痛で、間歇期や随伴症状がないことから片頭痛と区別される
8. 2. 2 鎮痛薬による頭痛
下記の1項目以上を満たす
1. 1ヶ月に50g以上のアスピリンまたは他の弱い鎮痛薬をアスピリン50g相当以上摂取
2. バルビツレートまたは他の非麻薬性薬剤配合の鎮痛薬を1ヶ月に100錠以上摂取
3. 1種類以上の麻薬性鎮痛薬摂取

のうえ、原因薬剤を中止し、三環系抗うつ薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬などの予防療法を行ったものでは、6ヶ月後にも原因薬物用量が減少しており、頭痛の改善が持続したとの報告(IIb)⁵⁾がある。入院による離脱療法を施行したものの長期経過をみると、平均2.9年後に2/3の患者で慢性頭痛が消失または50%以上減少していたとのDienerらの報告(III)⁶⁾、5年後に50%の患者で頭痛日数が1ヶ月に8日以下であったが、39.5%では再び薬剤乱用となったとのSchniderらの報告(III)⁷⁾がある。またははじめは半数の患者で50%以上の改善がみられるが、原因薬剤離脱後4年以内に48.5%の症例で再び薬剤乱用となったという報告もある(IIb)⁸⁾。

抗うつ薬

アミトリプチリンは慢性緊張型頭痛、片頭痛のいずれも予防効果が認められているが、薬剤長期乱用による頭痛に対してもプラセボ(トリヘキシフェニジル)を対照とした二重盲検比較試験で(n=17)、原因薬剤即中止後、アミトリプチリン投与群(1日1回75mg投与)では有意に頭痛頻度が減少したとの報告がある(Ib)⁹⁾。またLinton-Dahlöfらは原因薬剤中止のみで効果がみられなかった症例にアミトリプチリン(1日10~50mg)を投与し、22例中10例(36%)で頭痛日数が50%以上減少したことを報告した(III)¹⁰⁾。オープン試験ではBonuccelliらがデキサメタゾン4mg/日筋注(2週間)とアミトリプチリン50mg/日経口投与(6ヶ月間)、頭痛発作時のレスキュー薬としてスマトリプタン6mg皮下注の併用療法を行った。20例中18例で薬剤離脱し、18例中11例で75%以上の頭痛頻度の減少がみられた(IIb)¹¹⁾。原因薬剤中止後にアミトリプチリン10mg/日と頭痛発作時レスキュー薬としてナプロキセン500mgを用いた報告では46例中37例で頭痛改善がみられている(IIb)¹²⁾。

SSRIに関しては、ランダム化二重盲検試験を用いた報告がある。フルオキセチン20~40mg/日、3ヶ月間の投与で、フルオキセチン投与群はプラセボに比し有意に頭痛が改善した(Ib)¹³⁾。ただし、フルオキセチンは現時点では本邦未発売である。

抗てんかん薬

バルプロ酸のオープン試験がある。低チラミン、低カフェインの食事療法とバイオフィードバック、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、三環系抗うつ薬などの薬剤投与を併用しても改善が得られなかった30例の慢性連日性頭痛患者に、バルプロ酸1000~2000mg/日を3ヶ月間投与し、頭痛頻度と強さの減少がみられたとの報告がある(IIb)¹⁴⁾。

非ステロイド系消炎鎮痛薬

ナプロキセン500mgの連日投与が、エルゴタミン中止後の禁断症状の改善に有効との報告がある(n=22)(Ib)¹⁵⁾。

トリプタン系薬剤

前兆を伴わない片頭痛が基礎にあるエルゴタミン離脱頭痛6例に対するスマトリプタンとプラセボのランダム化二重盲検試験では、スマトリプタン4mgの皮下注によりエルゴタミン離脱後の激しい頭痛は全例で改善または消失したが、12時間以内に頭痛が再発した(Ib)¹⁶⁾。

プロクロルペラジン

135例(薬剤乱用者は95例)の後ろ向き検討では平均6.2日間の入院中に5~8mg/8時間のプロクロルペラジン静脈内投与を開始したところ、鎮痛薬乱用者は平均5.1日間で計98mgのプロクロルペラジン投与により70%が鎮痛薬を離脱できた(III)¹⁷⁾。

ステロイド

Krymchantowskiらは400例の薬剤乱用による頭痛患者で、外来で原因薬剤を中止し、プレドニゾンを経口で60mgから開始し、2日ごとに20mgずつ減量し計6日間投与し、その後アミトリプチリン、アテノロール、フルオキセチン、フルナリジンなどの予防薬を開始した。プレドニゾン投与中の6日間に85%の患者が頭痛頻度の減少に気づき、治療開始30日後には頭痛頻度が有意に減少し、原因薬剤離脱に成功した(IIb)¹⁸⁾。

3. まとめ

薬剤長期乱用に伴う頭痛の基本は、(1)原因薬剤中止、

表20 原因物質離脱による頭痛

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| A. | 高用量の原因物質を3カ月以上毎日摂取後に起こる |
| B. | 原因物質摂取中止後数時間以内に起こる |
| C. | 原因物質再摂取により頭痛が改善する |
| D. | 原因物質離脱後14日以内に頭痛が消失する |
| 8. 4. 1 | エルゴタミン離脱頭痛 |
| A. | エルゴタミン(経口2mg以上、坐薬1mg以上)を毎日摂取後に起こる |
| B. | エルゴタミン離脱後48時間以内に起こる |
| 8. 4. 2 | カフェイン離脱頭痛 |
| A. | カフェインを毎日摂取し1カ月に15g以上 |
| B. | カフェイン最終摂取後24時間以内に起こる |
| C. | カフェイン100mg摂取により1時間以内に改善する |

(2) 薬剤中止後に起こる頭痛への対処, (3) 予防薬の投与となる。(1) は漸減する方法より即時中止する報告が多い。(2) はナプロキセン, トリプタン系薬剤, プロクロルペラジンの報告がある。(3) は本邦で発売されている薬剤としてはアミトリプチリンが二重盲験試験で有効性が報告されている。

薬剤長期乱用に伴う頭痛は, 原因薬剤の服用中止により1~6ヶ月間は70%ほどの症例で改善が得られるとの報告が多いが, 長期予後では約40%が再び薬剤乱用に陥る。日頃からエルゴタミン製剤, 鎮痛薬, トリプタン系薬剤などの使用が頻回とならないよう指導することが必要である。

文 献

1. 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: 9—96
2. Suhr B, Evers S, Bauer B, et al. Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999; 19: 44—49
3. Pini LA, Bigarelli M, Vitale G, et al. Headaches associated with chronic use of analgesics: a therapeutic approach. *Headache* 1996; 36: 433—439
4. Hering-Hanit R, Yavetz A, Dagan Y. Effect of withdrawal of misused medication on sleep disturbances in migraine sufferers with chronic daily headache. *Headache* 2000; 40: 809—812
5. Baumgartner C, Wessely P, Bingöl C, et al. Long-term prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 1989; 29: 510—514
6. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, et al. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236: 9—14
7. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996; 16: 481—485
8. Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, et al. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001; 45: 229—235
9. Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced head-

ache: A double-blind comparative pilot study. *Headache* 2001; 41: 178—182

10. Linton-Dahlöf P, Linde M, Dahlöf C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 2000; 20: 658—662
11. Bonuccelli U, Nuti A, Lucetti C, et al. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia* 1996; 16: 197—200
12. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337: 1442—1443
13. Saper JR, Silberstein SD, Lake III AE, et al. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994; 34: 497—502
14. Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache* 1991; 31: 71—74
15. Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal symptoms with naproxen. *Headache* 1987; 27: 130—133
16. Diener HC, Haab J, Peters C, et al. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache* 1991; 31: 205—209
17. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, et al. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache* 2000; 40: 724—729
18. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 107—113

役割分担

総合的なまとめ;

片頭痛;

群発頭痛;

緊張型頭痛;

付記; 薬剤長期乱用に伴う頭痛;

アドバイザーボード;

坂井文彦, 山根清美

竹島多賀夫, 五十嵐久佳, 濱田潤一

鈴木則宏, 荒木信夫, 山根清美

平田幸一, 若田宣雄, 作田学

五十嵐久佳, 山根清美

岩田誠, 中島健二