

低用量インドメタシンとプレガバリンの併用が有用であった 持続性片側頭痛の1例

菊井 祥二^{1)2)*} 宮原 淳一¹⁾²⁾ 柏谷 嘉宏¹⁾²⁾ 竹島多賀夫¹⁾²⁾

要旨：症例は51歳男性である。約3週間より左眼窩から前頭部への頭痛が持続し、頭痛増強時に眼充血、流涙をともなった。神経学的所見、脳MRIは異常なく、インドメタシン（75 mg/日）で頭痛が完全に抑制され、国際頭痛分類第2版から持続性片側頭痛（hemicrania continua; HC）と診断した。インドメタシン減量で頭痛が再燃したので、プレガバリン（150 mg/日）を併用したところ、インドメタシンは25 mg/日まで減量可能で、忍容性も良好であった。HCはインドメタシン反応性頭痛の一つであるが、インドメタシンの連用により、胃腸障害などの副作用で、忍容性が低下し、減量や中止が余儀なくされることがあり、インドメタシンに代わりうる薬剤療法が必要である。

（臨床神経 2014;54:824-826）

Key words：持続性片側頭痛，インドメタシン，プレガバリン，忍容性

はじめに

持続性片側頭痛（hemicrania continua; HC）は、国際頭痛分類第2版（International Classification of Headache Disorders 2nd edition; ICHD-2）では「その他の一次性頭痛」に分類され、1日中持続する、連日性で片側性の頭痛で、頭痛増悪時に頭痛側に結膜充血や流涙などの自律神経所見のうち少なくとも1項目がみられ、インドメタシンが著効する慢性連日性頭痛の1型である¹⁾。2013年に発表された国際頭痛分類第3版β版（International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version); ICHD-3β）では、「三叉神経・自律神経性頭痛」に分類されたが、診断基準には大きな変更点はない²⁾。多くのHCはインドメタシンなしでは寛解のない慢性型であるが、インドメタシンの連用により、めまい、胃腸障害などの副作用で、忍容性が低下するので、減量や中止が余儀なくされるばあいは、インドメタシンに代わりうる薬物療法が必要である。今回、われわれは低用量インドメタシンにプレガバリンを併用することにより、良好なコントロールがえられたHCの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳，男性
主訴：持続する頭痛

既往歴：28歳；腰椎ヘルニア手術，34歳；声帯ポリープ手術。
家族歴：類症，血族結婚なし。

嗜好歴：煙草；30本/日・30年間，アルコール；ビール350 ml/日。

現病歴：2010年から左眼窩から前頭部にかけての頭痛が持続するようになった。締めつけられる痛みと、ズキズキ、ガンガンする痛みであった。頭痛には変動があり、時に強い痛みとなる。頭痛は完全に消えることはなく、増強時には眼充血、流涙をともなった。市販鎮痛剤や非ステロイド性抗炎症薬が無効で約3週間経過しても改善しないので、当科を紹介受診した。

現症：身長173 cm，体重68 kg，体温36.7°C，血圧115/73 mmHg，脈拍57回/分・整，心音・呼吸音は正常で胸腹部に異常はなかった。左眼窩から前頭部の持続的な痛みがみられた。側頭動脈の腫脹はなかった。項部硬直はなく，他に明らかな神経学的異常はみられなかった。

検査所見：検尿，血液一般，電解質，肝腎機能は異常なく，CRPは陰性で，血沈，甲状腺機能は正常であった。胸部X線，心電図は異常なく，頭部MRI，MRAは正常であった。

経過（Fig. 1）：HCのうたがいととして，インドメタシン（75 mg/日）を開始したところ，4日後に頭痛は消失した。以後3ヵ月間は頭痛がなかったが，50 mg/日への減量で頭痛が再燃し，75 mg/日への再増量で頭痛が消失した。インドメタシンが75 mg/日未満では3ヵ月以上頭痛が継続したと推察さ

*Corresponding author: 富永病院神経内科〔〒556-0017 大阪市浪速区湊町1-4-48〕

¹⁾ 富永病院神経内科

²⁾ 富永病院頭痛センター

（受付日：2013年10月19日）

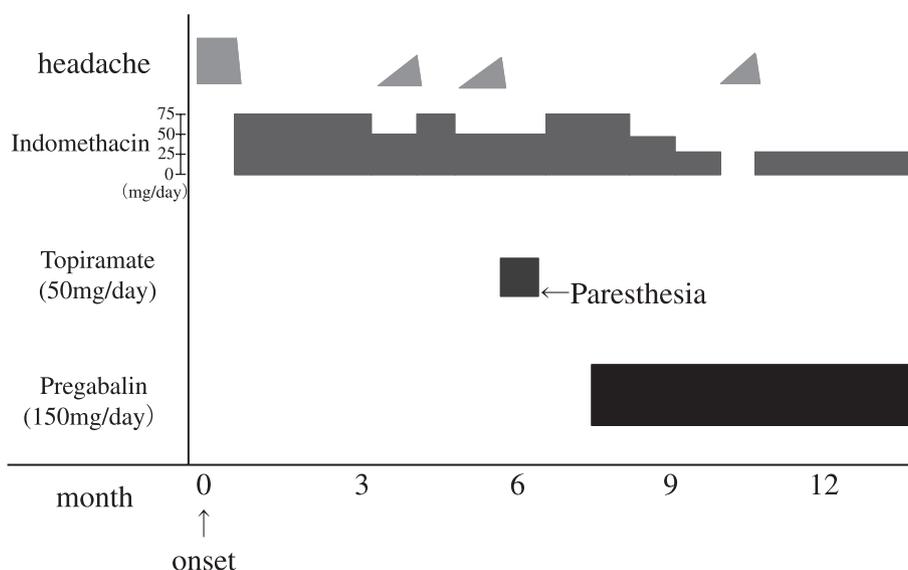


Fig. 1 Clinical course and treatment.

The headache completely disappeared within four days following indomethacin treatment (75 mg/day). His headache recurred after reducing the dose of indomethacin. Thus, the diagnosis of hemicrania continua was established according to the International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Although the topiramate was effective, it led to its discontinuation because of paresthesia. After adding pregabalin (150 mg/day) to his treatment regimen, we could reduce the dose of indomethacin from 75 mg/day to 25 mg/day, and the patient tolerated well. On the horizontal axis in the figure, 0 indicates the onset of his headache.

れ、ICHD-2の診断基準¹⁾から、HCの診断を確定した。ICHD-3βにおいてもHCの診断基準を満たした²⁾。インドメタシンの減量により頭痛が出現したので、トピラマート(50 mg/日)を併用したところ、頭痛は軽減したが、錯感覚のため、中止した。かわって、プレガバリン(150 mg/日)を併用したところ、副作用はみられず、頭痛は良好にコントロールされ、インドメタシンを25 mg/日まで減量することができた。その後、約2年にわたりインドメタシン(25 mg/日)とプレガバリン(150 mg/日)の併用で、頭痛は完全にコントロールされ、忍容性も良好であった。

考 察

HCは1984年、Sjaastadによってまれなインドメタシン反応性頭痛として発表され、疾患概念として提唱された。国際頭痛分類の改訂にともない、2004年のICHD-2では「その他の一次性頭痛」の一部として採用され、2013年に発表されたICHD-3βでは「三叉神経・自律神経性頭痛」に分類されたが、その病態はまだ不明な点が多い。

治療量のインドメタシンが絶対的な反応を示すが、海外の報告ではインドメタシンの平均使用量がPeresら³⁾、Parejaら⁴⁾、Cittadiniら⁵⁾の報告ではそれぞれ、136.7 mg/日(N=34)、60.9 mg/日(N=16)、176 mg/日(N=32)と高用量である。痛みは慢性に持続することが特徴で、82%のHCはインドメタシンなしでは寛解のない慢性型である⁵⁾。HCは長期にわた

るインドメタシンの内服治療が必要であるが、その服用量は胃腸障害の危険性と入院率に直線的に相関する。そのため、インドメタシンの減量や代わりうる薬剤療法が必要である。他の有効な治療薬としては、セレコキシブ⁶⁾、ガバペンチン^{7,8)}、トピラマート^{5,8)}の報告が多く、Rossiら⁹⁾はHCの治療の第1選択はインドメタシン(25~300 mg/日)であるが、副作用などで服用できない場合は、第2選択として、セレコキシブ(200~400 mg/日)を選択し、効果がないときはトピラマート(100 mg/日)、ガバペンチン(600~3,600 mg/日)、メラトニン(7~15 mg/日)を挙げている。Porta-Etessamら⁶⁾はインドメタシンで副作用がみられたHC患者5例にセレコキシブ(200~400 mg/日)を使用し、全例で完全寛解がえられている。Spearsら⁷⁾は副作用のためインドメタシンが服用できないHC患者9例に対して、ガバペンチン(600~3,600 mg/日)を投与したところ、4例は完全寛解し、3例は50~80%、1例は10%の疼痛軽減がみられた。1例は無効であった。その他の治療薬として、ピロキシカム、アミトリプチリン、ペラパミルなどの報告例が散見される。

本例はインドメタシン(75 mg/日)で忍容性の低下はなかったが、減量で頭痛が再燃したので、長期のインドメタシン投与の必要性が予想され、今後、副作用が出現する可能性が高いと判断し、他の薬物療法を試みた。近年、選択的COX-2阻害薬の長期間の使用で、心筋梗塞や脳卒中が増加することが報告されており、セレコキシブの長期投与による副作用を考慮し、最初にトピラマートを使用した。有効であったが、

錯感覚のため中止した。プレガバリンはガバペンチン同様に、電位依存性 Ca^{2+} チャネルの補助的サブユニットである $\alpha 2\delta$ のリガンドとして作用し、鎮痛効果をもたらす。プレガバリンの吸収率はガバペンチンよりも約 3 倍高く、投与量増加にともない、プレガバリンの血中濃度は直線的に比例するが、ガバペンチンは非直線的で比例しない¹⁰⁾。以上から、ガバペンチンよりプレガバリンの方が鎮痛効果は高いと考え、トピラマートに次いで、本例ではプレガバリンを選択した。プレガバリンの使用で、インドメタシンを完全には中止することはできなかったが、25 mg の低用量で頭痛のコントロールが可能になった。

HC はまれな頭痛で、インドメタシンが著効するが、長期のインドメタシン投与による忍容性の低下をふまえて、インドメタシンの減量や代わりうる薬剤療法を考案していく必要がある。本例はプレガバリンを併用することにより、低用量のインドメタシンで HC の良好なコントロールがえられた貴重な症例と考えられた。

本報告の要旨は、第 97 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache

Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):9-160.
 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33:629-808.
 3) Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, et al. Hemicrania continua is not that rare. Neurology 2001;57:948-951.
 4) Pareja JA, Caminero AB, Franco E, et al. Dose, efficacy and tolerability of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Cephalalgia 2001;21:906-910.
 5) Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. Brain 2010;133:1973-1986.
 6) Porta-Etessam J, Cuadrado M, Rodríguez-Gómez O, et al. Are Cox-2 drugs the second line option in indomethacin responsive headaches? J Headache Pain 2010;11:405-407.
 7) Spears RC. Is gabapentin an effective treatment choice for hemicrania continua? J Headache Pain 2009;10:271-275.
 8) Moura LM, Bezerra JM, Fleming NR. Treatment of hemicrania continua: case series and literature review. Rev Bras Anesthesiol 2012;62:173-187.
 9) Rossi P, Tassorelli C, Allena M, et al. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. J Headach Pain 2010;11:259-265.
 10) Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet 2010;49:661-669.

Abstract

Successful treatment of hemicrania continua with a combination of low-dose indomethacin and pregabalin: a case report

Shoji Kikui, M.D.¹⁾²⁾, Jun-ichi Miyahara, M.D.¹⁾²⁾, Yoshihiro Kashiwaya, M.D.¹⁾²⁾ and Takao Takeshima, M.D.¹⁾²⁾

¹⁾Department of Neurology, Tominaga Hospital

²⁾Headache Center, Tominaga Hospital

A 51-year-old man complained of continuous pain lasting about 3 weeks around his forehead and left orbit—locations where pain may indicate conjunctival injection and lacrimation. Upon arrival to our hospital, his neurological examination was normal, and brain MRI showed no abnormality. The headache disappeared with indomethacin treatment (75 mg/day), and a diagnosis of hemicrania continua (HC) was established according to the International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. The headache returned after reducing the dose of indomethacin. After adding pregabalin (150 mg/day) to his treatment regimen, we could reduce the dose of indomethacin from 75 mg/day to 25 mg/day, which the patient tolerated well. Although HC is one of the indomethacin-responsive headaches, continuous administration can cause side effects including gastrointestinal disorders. Such side effects can decrease the tolerability of indomethacin, and may eventually lead to its reduction or discontinuation. Pregabalin can be an alternative to indomethacin for treating HC.

(Clin Neurol 2014;54:824-826)

Key words: hemicrania continua, indomethacin, pregabalin, tolerability