

Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan

Y Takase¹, M Nakano¹, C Tatsumi¹ & T Matsuyama²

Department of ¹Neurology and ²Internal Medicine, Toyonaka Municipal Hospital, Toyonaka, Japan

Cephalalgia

Takase Y, Nakano M, Tatsumi C & Matsuyama T. Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan. *Cephalalgia*, 2004; 24:955–959. London. ISSN 0333-1024

Although new daily persistent headache (NDPH) is considered to be one of the most refractory headaches to pharmacological treatment, the effectiveness of drug-based treatment, and the prognosis of NDPH have not been well studied. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of pharmacological treatment of NDPH. Seventeen men and 13 women who met the IHS diagnostic criteria for NDPH, were treated for five years from November 1997 to October 2002, and whose headache conditions were entirely available for reference as of October 2003 were investigated in Toyonaka Municipal Hospital. Mean age at onset 35.0 years (range 13–73 years). The onset of headache occurred in relation to a stressful life event in six (20%) patients and any precipitating events could not be identified in 24 (80%) patients. For treatment, muscle relaxants were first administered and if no effect was observed, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and antiepileptic drugs were subsequently administered. Results of the drug-based treatments in the 30 cases were 'very effective' for eight (27%) cases, 'moderately effective' for one (3%) case, 'mildly effective' for six (20%) cases, and 'not effective' for 15 (50%) cases. According to the survey on the phone for the patients who did not improve to the level of 'mildly effective' or better and did not come back to our institution as of October 2003, there were no cases found to have spontaneously improved to the level of 'mildly effective' or better. These results suggest that NDPH is highly recalcitrant to the treatments with poor prognosis and better treatments are needed. □ *New daily persistent headache, pharmacological treatment*

Yasushi Takase, Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital, 4-14-1 Shibahara-cho, Toyonaka 560-0055, Japan. Tel. +81 66843 0101, fax +81 66858 3555, e-mail takase@chp.toyonaka.osaka.jp Received 19 November 2003, accepted 26 January 2004

Introduction

New daily persistent headache (NDPH) is a headache characterized by acute onset (developing over <3 days) and persistency and it occurs in an individual who has scarcely had headache before from birth. The nature of the headache is similar to that of chronic tension-type headache (CTTH), but its acute onset is quite distinctive. There have been only a very few reports closely reviewing NDPH up to now, and not only its cause but also the details of effectiveness of drug-based treatment and of its

prognosis are totally unknown. In this study we examined clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of 30 patients with NDPH whom we diagnosed, treated, and assuredly followed in our hospital.

Methods

The subjects of this study were 30 patients with NDPH (out of 1760 patients with chronic headache who were examined and treated in our hospital for five years from November 1997 to October 2002)

who met the IHS diagnostic criteria for NDPH (1) with the duration of one year or more and whose headache condition was entirely available for reference as of October 2003. Secondary headaches (e.g. headache after head and neck injury, persistent headache after intracranial diseases, persistent headache after head and neck surgery, and headache associated with medication overuse fulfilling the IHS diagnostic criteria (1) recognized at the first examination) were excluded. Headache with possible chronic post-non-bacterial infection headache, which developed after viral infection, was also excluded.

For treatment, muscle relaxants (centrally acting: tizanidine, baclofen) were first administered and if no effect was observed, tricyclic antidepressants (amitriptyline), selective serotonin reuptake inhibitors (fluvoxamine, paroxetine), and antiepileptic drugs (valproic acid) were subsequently administered. Results of drug-based treatment were assessed by patients themselves based on the effectiveness in alleviating headache intensity, ranging from 0 (headache-free) to 10 (headache intensity patients always felt on average before treatment). Assessment criteria were: 3 or less for 'very effective', 4–5 for 'moderately effective', 6–7 for 'mildly effective', and 8–10 for 'not effective.' We also excluded the patients who did not improve to the level of 'mildly effective' or better, did not come back to our hospital as of October 2003 and did not assuredly answer to questions about their headache condition on the phone. Consequently, we selected a total of 30 patients and studied their clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis.

Results

The clinical features and the effectiveness of treatment of all the cases are shown in Table 1. The total of 30 patients consisted of 17 male patients and 13 female patients with the average age being 38.1 years, and the age at the onset ranged from 13–73 years with the mean age at the onset being 35.0 years. The duration of headache ranged from three months to 27 years, and the mean morbidity period before consulting us was 39.5 months. Many of the male patients had the first episode in their 10s to 30s (Fig. 1).

Regarding the cause of the headache, 24 (80%) patients elucidated no precipitating factors and six (20%) patients identified stress as a precipitating factor. Two patients had experienced several headaches before the onset of NDPH (episodic tension-type headache or migraine with aura), but 28 patients, the

majority of the study population, had not had any history of headache before the first episode. In most cases the headache persisted all day long every day and most patients did not have any headache free time. All the patients complained of unbearable headache. The headache developed bilaterally in 26 patients and unilaterally in four patients, and its nature was pressing/tightening for 22 (73%) patients, pulsating for three (10%) patients, and both pressing/tightening and pulsating qualities for five (17%) patients. Associated symptoms were nausea (mild, only loss of appetite and not related with medication) in 10 (33%) patients and photophobia in one (3%) patient.

As for the treatment, muscle relaxants are generally administered first in Japan to treat the patients on the basis of the nature of the headache. In this study, if muscle relaxants were not effective (including noneffective cases treated by general practitioners or neurologists in other institutions), tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and antiepileptic drugs were subsequently administered (Table 1). Results of the drug-based treatments in the 30 cases were 'very effective' for 8 (27%) cases, 'moderately effective' for 1 (3%) case, 'mildly effective' for 6 (20%) cases and 'not effective' for 15 (50%) cases (Fig. 2). In the 8 patients who had 'very effective' responses only 2 cases (No. 1 & 21) were cured of their headaches, and in the other six patients their quality of life improved as most likely they still remained with daily headache. Indomethacin was tried in one patient with unilateral, pulsating NDPH (No. 17), but it was not effective to the patient.

According to the survey on the phone for the patients who did not improve to the level of 'mildly effective' or better and did not come back to our hospital as of October 2003, there were no cases found to have spontaneously improved to the level of 'mildly effective' or better.

Discussion

Cases of NDPH are few in numbers with very rare previous reports. In the IHS classification of 2004 (1), NDPH was classified into the category of 4.8 as an entity distinct from CTTH. Li & Rosen (2) reviewed 56 cases of NDPH using diagnostic criteria of Silberstein et al. (3) and reported that headache onset occurred in relation to an infection or flu-like illness in 30%, extracranial surgery in 12%, a stressful life event in 12%, and 46% of the cases developed headache with no precipitating factors. We excluded persistent headache occurred in relation to an infection

Table 1 Clinical features and effectiveness of drug-based treatment

Patient No.	Clinical features			Duration of headache (months)	Location of pain	Quality of pain	A prior history of headache	Associated symptom	Effectiveness of drug-based treatment					
	Age (years)	Gender	Age at onset (years)						Cause of onset	Medicine*	1	2	3	4
1	24	M	23	None	unilateral	pressing/tightening	None	None	MR					+++
2	41	F	41	None	unilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA			-
3	31	M	30	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA	SSRI		-
4	26	M	25	None	bilateral	pressing/tightening	None	Photophobia	MR		TCA			-
5	47	M	38	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA	AED	β-BD	+++
6	30	M	25	None	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR		TCA			+
7	67	M	67	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA			+++
8	18	F	17	None	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR		TCA	SSRI		+++
9	26	F	14	Stress	bilateral	both	None	Nausea	MR		TCA			+++
10	28	F	27	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA			+
11	60	M	60	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR					++
12	34	M	33	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR			SSRI		+++
13	65	F	65	None	bilateral	both	None	Nausea	MR		TCA	β-BD		-
14	68	F	67	None	bilateral	pulsating	None	Nausea	MR		SSRI			-
15	73	F	73	None	unilateral	pressing/tightening	None	None	MR		SSRI	TCA		-
16	28	M	28	None	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR		TCA			-
17	18	M	17	None	unilateral	pulsating	ETHH	None	MR		TCA	AED		-
18	34	M	32	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA	SSRI		-
19	22	M	21	Stress	bilateral	both	None	None	MR		TCA	AED		+++
20	28	F	28	None	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR		TCA	AED		-
21	14	F	13	None	bilateral	both	None	None	MR		AED			+++
22	41	F	23	Stress	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA	SSRI	AED	-
23	21	M	18	None	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR		TCA	SSRI	AED	+
24	65	M	64	Stress	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR		TCA			+
25	50	F	47	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		TCA	SSRI		+
26	34	F	34	None	bilateral	both	None	None	MR		SSRI			-
27	54	F	54	Stress	bilateral	pulsating	None	None	MR		TCA	AED		-
28	17	M	14	Stress	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		SSRI	AED		+
29	43	M	16	None	bilateral	pressing/tightening	MWA	Nausea	MR		TCA			+++
30	37	M	35	None	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR		SSRI	TCA		-

*Medicine: MR, muscle relaxants; TCA, tricyclic antidepressants; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; AED, antiepileptic drugs; β-BD, β-blocking drugs.

†Effectiveness of drug-based treatment: + + + very effective; + + moderately effective; + mildly effective; - not effective.

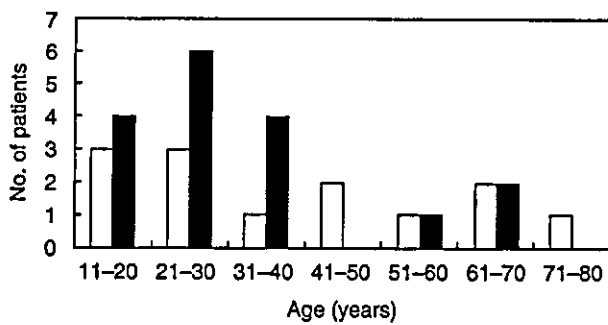


Figure 1 Age at onset; □ female, ■ male.

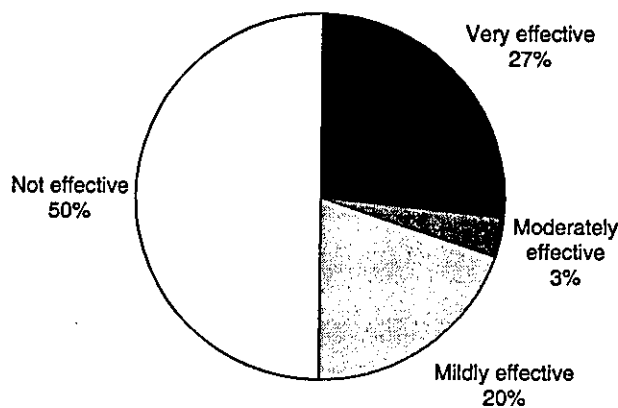


Figure 2 Effectiveness of drug-based treatment; ■ 'very effective' for 8 (27%) cases, ■ 'moderately effective' for 1 (3%) case, ■ 'mildly effective' for 6 (20%) cases, □ 'not effective' for 15 (50%) cases.

or flu-like illness because of possible chronic post-non-bacterial infection headache, which developed after viral infection. In our cases only six patients stated, 'Stress seemed to induce the headache', while cases without any precipitating factors accounted for 80%. It is completely unknown why the headache suddenly develops without any precipitating factors.

They also reported that NDPH was frequently seen in women, and persistent in nature with migraine-like symptoms (2). All the cases in this report had the disease history of six months or more. In our study, however, NDPH was rather seen more frequently in men (male to female ratio of 1760 patients with chronic headache in our hospital is approximately 3:7), and its location was bilateral with pressing/tightening quality in many of the patients. Only one patient suffered associated symptom of photophobia. The nature of the headache was similar to that of CTTH in many cases.

It is noted in the IHS classification of 2004 (1) that NDPH may take either of two subforms: a self-

limiting subform which typically resolves without therapy within several months and a refractory subform which is resistant to aggressive treatment programmes. Vanest, the first reporter of NDPH, referred to the prognosis and commented that the headache spontaneously regressed within two years without any treatments in 86% of male patients and in 73% of female patients (4). In contrast, most of our cases had intense headache and were highly recalcitrant to the treatments with poor prognosis, though we cannot deny the possibility of spontaneous regression of the headache if we continue to follow the patients for a longer period of time.

The nature of the headache of NDPH is similar to that of CTTH, and if the headache is not alleviated by nondrug treatment, it is treated with medication. Results of the drug-based treatments were 'very effective' for 8 (27%) cases, 'moderately effective' for 1 (3%) case, 'mildly effective' for 6 (20%) cases, and 'not effective' for 15 (50%) cases, indicating that most cases were not very responsive. Evans & Rosen (5) are among those who do not think that NDPH is a disease with as favourable prognosis as Vanest reported, and they previously described that many of their cases had poor prognosis and were recalcitrant to treatments even if drugs for chronic daily headache including antidepressants and antiseizure agents were used. Our study showed comparable results with their study. The patients of NDPH have scarcely had headache before, and headache is daily and unremitting from very soon after onset. Therefore it is suggested that most of them cannot accept their headaches and most patients are not well responsive to medication. Rozen has recently reported on four cases for whom sufficient alleviation of the headache was obtained with gabapentin or topiramete (6), but gabapentin and topiramete are not currently available in Japan.

He also described that the patients with NDPH were very likely to recuperate if they were adequately treated well within one year of the onset (7). Our study, however, did not demonstrate such relationship between how promptly the treatments were taken after the onset and how effective the treatments were.

Goadsby & Boes (8) stressed the importance of correctly ruling out secondary headaches, including headache with intracranial hypotension and headache caused by idiopathic intracranial hypertension. Although we did not measure cerebrospinal fluid pressure by lumbar puncture in our 30 cases, we did not perform enhanced MRI because no patients were suspected to have low cerebrospinal fluid pressure syndrome. We also did not perform MRV looking for

cerebral vein thrombosis. Our study did not include any obese women of 20–44 years of age who have frequently reported to suffer idiopathic intracranial hypertension in previous papers (9). But we have to consider that the refractoriness of NDPH in some of our patients could have been the result of missing a secondary cause although this was unlikely for most patients.

NDPH seems to be rare and incidence rate of NDPH is also entirely unknown. However, a great majority of the patients with NDPH are recalcitrant to therapy, thus prompting us to develop some novel treatments in the future.

References

- 1 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1:1–160.
- 2 Li D, Rozen TD. The clinical characteristics of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002; 22:66–9.
- 3 Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1994; 34:1–7.
- 4 Vanast WJ. New daily-persistent headaches: definition of a benign syndrome. *Headache* 1986; 26:318.
- 5 Evans RW, Rosen TD. Etiology and treatment of new daily-persistent headache. *Headache* 2001; 41:830–2.
- 6 Rozen TD. Successful treatment of new daily-persistent headache with gabapentin and topiramete. *Headache* 2002; 42:433.
- 7 Rozen TD. New daily-persistent headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:218–23.
- 8 Goadsby PJ, Boes C. New daily-persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 Suppl 2:ii6–ii9.
- 9 Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 1988; 45:875–7.

慢性連日性頭痛の現状と治療

高瀬 靖*

abstract

慢性連日性頭痛は、慢性片頭痛 (chronic migraine)、慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache)、新規発症持続性連日性頭痛 (new daily-persistent headache)、持続性片側頭痛 (hemicrania continua) の4型に分類される。慢性連日性頭痛の治療では鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を過剰使用している場合、頭痛の予防薬を毎日服用して1カ月間の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用日数を8日間以内に抑える必要がある。片頭痛、緊張型頭痛を発症した早期からの確に診断・治療し、こじれた慢性頭痛へ重症化していくことを防がなくてはならない。

I はじめに

2004年に頭痛の新しい分類、診断基準が発表され¹⁾、薬剤の過剰使用による頭痛 (medication-overuse headache) の診断基準が厳しくなった。今までの診断基準²⁾ では大量の鎮痛剤・エルゴタミン製剤を服用しなければ鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛と診断できないことになっていたが、新しい診断基準では鎮痛剤の過剰使用による頭痛 (analgesic-overuse headache) は1カ月に鎮痛剤を15日以上服用、またエルゴタミン製剤の過剰使用による頭痛 (ergotamine-overuse headache) は1カ月にエルゴタミン製剤を10日以上服用と改められた。さらにトリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛 (triptan-overuse headache) も診断基準に加えられ、1カ月にトリプタン系薬剤を10日以上服用と定められた。

これにより鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタ

ン系薬剤を多量に服用している重症例を数多く診察、治療してきた医師にとって、大変わかりやすく使いやすい診断基準になった。つまり鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の1カ月の服用日数を正しく把握し、慢性頭痛をコントロールすることの大切さが新しい診断基準に含まれている。

本稿では、慢性連日性頭痛とともに、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の過剰服用による副作用の頭痛についても述べたい。

II 慢性連日性頭痛の分類と発症の原因

一般に毎日のように頭痛がする人 (具体的には、1日に4時間以上、1カ月に15日間以上の頭痛が3カ月以上続く人) の頭痛は慢性連日性頭痛³⁾ とよばれている。慢性連日性頭痛は、国際頭痛学会の新しい頭痛分類には議論の結果、入らなかった。しかし、毎日のように頭が痛く、悩んでいる患者は非常に多く、その頭痛の性状から片頭痛と緊張型頭痛の混合型と

* 市立豊中病院神経内科 副部長

一括して扱われてきたが、これではほとんどすべての慢性連日性頭痛の患者が混合型頭痛となってしまうため、慢性連日性頭痛という病名が用いられるようになった。本邦でこの病名が普及しているわけではないが、特に米国を中心として広く用いられている。その患者数は、欧米では一般人口の約5%⁶⁾といわれており、本邦でも慢性緊張型頭痛が全人口の1.5%⁵⁾と報告され、片頭痛がこじれ、慢性片頭痛となった患者をも含めると、かなりの数になるものと思われる。

慢性連日性頭痛は、慢性片頭痛 (chronic migraine)⁶⁾、慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache)、新規発症持続性連日性頭痛 (new daily-persistent headache)、持続性片側頭痛 (hemicrania continua) の4型に細分類されている (表1)。

慢性片頭痛は、もともと若年期から片頭痛の発作がときどき起こっていたものが、加齢とともに1回の頭痛のひどさは軽くなるものの発作の頻度は増え、治療が困難な難治性の頭痛となっていくものである。慢性緊張型頭痛は、もともと緊張型頭痛がときどき起こっていたものが徐々に頻度が多くなり、頭が締め付けられる、頭が重いという症状が毎日のように続くものである。新規発症持続性連日性頭痛は、もともと頭痛もちではなく、頭痛というものをほとんど経験したことのなかった人が、ある日より、例えば何月何日の何時より急に頭痛が起り始め、それが全く良くなり、ずっと続くようになったものである。この新規発症持続性連日性頭痛の症状は、慢性緊張型頭痛の重症例に似ている⁷⁾。最後の持続性片側頭痛は、インドメタシンにより著明に改善する片側性の頭痛であるが、患者の数は大変少なく一般診療で診察する機会はほとんどないと思われる。

この慢性連日性頭痛は、鎮痛剤・エルゴタミン製

表1 慢性連日性頭痛 (Chronic daily headache) の分類

慢性連日性頭痛 (Chronic daily headache)
1日に4時間以上の頭痛が、1カ月に15日間以上続く
1. 慢性片頭痛 (Chronic migraine)
2. 慢性緊張型頭痛 (Chronic tension-type headache)
3. 新規発症持続性連日性頭痛 (New daily-persistent headache)
4. 持続性片側頭痛 (Hemicrania continua)

(参考文献3)より引用改変)

剤・トリプタン系薬剤の頻回の服用が原因である場合と、これら薬剤の服用とはあまり関係のない症例に分かれる。一般に慢性連日性頭痛の原因として、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の使い過ぎが原因といわれているが、そうではない場合もある。

III medication-overuse headacheの病態と診断基準

頭痛を治療する薬剤である鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を頭痛もちの人が頻回に服薬していると、その副作用により頭痛が悪化し重症の慢性連日性頭痛へと移行していく場合が多い。薬剤の過剰使用による頭痛は国際頭痛学会の新しい分類、診断基準では8.2に分類されている (表2)。このような頭痛の病態があることを認識しておくのは、慢性頭痛を治療する際に非常に大切なことである。

鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛は、1988年の国際頭痛学会の診断基準では表3のように定められていた。この診断基準ではそれぞれ鎮痛剤が1カ月に100回以上、またはアスピリンで50g以上、エルゴタミン製剤は1日に2mg以上と、大量の鎮痛剤・エルゴタミン製剤を服用しなければ、鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛と診断できないことになっていた。また、トリプタン系薬剤の乱用については、トリプタンが1988年にまだ登場していなかったため基準がなかった。これが2004年の新しい頭痛分類により、表4に記すように薬剤

表2 国際頭痛学会による新分類 (2004年)

8. 薬剤などの物質やその離脱による頭痛 (Headache attributed to a substance or its withdrawal)
8.1 急性の物質使用や暴露によって誘発される頭痛 (Headache induced by acute substance use or exposure)
8.2 薬剤の過剰使用による頭痛 (Medication-overuse headache)
8.3 慢性の薬剤使用による有害事象としての頭痛 (Headache as an adverse event attributed to chronic medication)
8.4 物質離脱による頭痛 (Headache induced by substance withdrawal)

(参考文献1)より引用改変)

の過剰使用の基準が厳しくなり、またトリプタン系薬剤の過剰使用についての診断基準が発表された。

鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤

表3 国際頭痛学会による鎮痛剤乱用による頭痛, エルゴタミン誘発性頭痛の診断基準 (1988年)

慢性の薬物使用または暴露により惹起される頭痛 1. 薬物を3カ月以上毎日服用後に出現 2. ある必要最少量がある 3. 頭痛は慢性である (1カ月に15日間以上) 4. 薬物を中止後, 1カ月以内に頭痛は消失する I. 鎮痛剤乱用による頭痛 (Analgesics abuse headache) 以下の1項目以上 a) 1カ月にアスピリン50g以上, または他の弱い鎮痛剤でもアスピリン50g相当以上の使用 b) バルビツレート, または麻薬を含まない合成鎮痛剤を1カ月に100回以上 c) 麻薬性鎮痛剤を1剤以上 II. エルゴタミン誘発性頭痛 (Ergotamine induced headache) a) エルゴタミンを毎日経口で2mg以上, または坐薬で1mg以上使用 b) 全体的で拍動性の頭痛であり, 片頭痛の発作パターンがなく, かつ/または関連症状がない (参考文献2)より引用改変
--

は, 飲み過ぎるとその副作用により頭痛が生じてくる。これは大変厄介な頭痛である。もともとの慢性頭痛と, 鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の飲み過ぎによる副作用の頭痛が一緒になっていくからである。心理的, 精神的に鎮痛剤に依存している場合は, 思い切って鎮痛剤を一度にやめても反動性の頭痛は少ないが, もともと大変ひどい頭痛もちの場合は, 鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を一度にやめるとその反動でひどい頭痛が出現する。

IV 慢性連日性頭痛の治療

慢性連日性頭痛に対して, まず一般的な治療を行う。つまり, ①頭痛が起こりやすくなる誘因, ストレスを避ける, ②姿勢を正し, 適度に運動, 体操, ストレッチ, 頭・首の筋肉のマッサージをする,

鎮痛剤の過剰使用による頭痛 (Analgesic-overuse headache) A. 頭痛は1カ月に15日間以上 次の1~3の1項目以上とC, Dを満たす 1. 両側性 2. 押さえられる/締め付けられる (拍動性ではない) 頭痛 3. 軽度から中等度の頭痛 B. 鎮痛剤を1カ月に15日間以上, 3カ月以上服用 C. 鎮痛剤の過剰服用により, 頭痛は悪化する D. 鎮痛剤中止後2カ月以内に元来の頭痛のパターンにもどる エルゴタミン製剤の過剰使用による頭痛 (Ergotamine-overuse headache) A. 頭痛は1カ月に15日間以上 次の1~3の1項目以上とC, Dを満たす 1. 両側性 2. 押さえられる/締め付けられる頭痛 3. 軽度から中等度の頭痛 B. エルゴタミン製剤を1カ月に10日間以上, 3カ月以上服用 C. エルゴタミン製剤の過剰服用により, 頭痛は悪化する D. エルゴタミン製剤中止後2カ月以内に元来の頭痛のパターンにもどる トリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛 (Triptan-overuse headache) A. 頭痛は1カ月に15日間以上 次の1~5の1項目以上とC, Dを満たす 1. 主に片側性 2. 拍動性の頭痛 3. 中等度から高度の頭痛 4. 歩いたり, 階段を上がったなどの日常的な活動で悪化する 5. 次の少なくとも1項目以上 a) 吐き気および/または嘔吐 b) 光過敏と音過敏 B. トリプタン系薬剤を1カ月に10日間以上, 3カ月以上服用 C. トリプタン系薬剤の過剰服用により, 頭痛の頻度が増加する D. トリプタン系薬剤中止後2カ月以内に元来の頭痛のパターンにもどる

表4 鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛に関する国際頭痛学会の診断基準 (2004年)
(参考文献1)より引用改変

③規則正しい生活をする, ④枕を低くし, なるべく自分に合った枕で寝る, ⑤目・耳・鼻・歯などが悪い人は, 必ず治療をする, ⑥食生活に気をつけ, ビタミンB₂, マグネシウムなどが多く含まれる野菜, 豆類, 魚類を多く摂取するよう心掛けるなどである。

しかし, このような一般的なことで頭痛が改善しない場合は, 薬剤にて治療を行う必要がある。その際, 慢性頭痛の予防薬が大切であり, 1剤で効果が不十分であれば2剤併用することも考える。慢性片頭痛は, ①塩酸ロメリジン, ②三環系抗うつ薬, β 遮断薬, パルプロ酸を用いる。慢性緊張型頭痛, 新規発症持続性連日性頭痛は, ①筋弛緩薬, ②三環系抗うつ薬, パルプロ酸, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬にて治療を行うが, ベンゾジアゼピン系抗不安薬は, 常用量で耐性, 依存性の出現が懸念されており, なるべく頓用することが大切である。

また, 鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を過剰使用している患者の治療では, 頭痛の予防薬を毎日服用し鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の1カ月の服用日数を減らしていくこ

とが大切である。頭痛の予防薬を正しく使い, 1カ月の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用を8日間以内に抑える必要がある。

参考文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalalgia 24 (Suppl. 1) : 9~160, 2004
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia 8 (Suppl. 7) : 54~56, 1988
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M : Classification of daily and near-daily headaches : field trial of revised IHS criteria. Neurology 47 : 871~875, 1996
- 4) Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al : Epidemiology of chronic daily headache in the general population. Headache 39 : 190~196, 1999
- 5) 五十嵐久佳, 坂井文彦 : 緊張型頭痛の疫学調査. 日頭痛会誌 25 : 17~19, 1997
- 6) Mathew NT : Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. Advances in headache 15 : 167~186, 1997
- 7) 高瀬靖, 中野美佐, 巽千賀夫 : 一次性new daily persistent headacheの臨床的検討—43例の発症様式, 誘因, 発症年齢, 男女比, 頭痛の性状, 頻度について—. 臨神経 43 : 533~538, 2003

頭痛の履歴、 薬剤との関連が治療選択の分水嶺



■高瀬 靖

市立豊中病院神経内科

頭痛の履歴を診る重要性

慢性頭痛の患者に対して、現在の頭痛を片頭痛、緊張型頭痛と診断し治療するのは当然のことであるが、毎日のように頭が痛い人、重症の頭痛患者を前にしては、元来の頭痛はどのタイプの頭痛であったのか、それがどのように慢性化・重症化してきたのかを考えて治療する必要がある。

現在の頭痛が片頭痛と緊張型頭痛の混合型頭痛であったとしても、ほとんどの場合、元来の頭痛は片頭痛、あるいは緊張型頭痛のどちらかであったはずである。患者は通常は「もともとの頭痛がだんだんとひどくなってきました」と答えるが、もし元来の頭痛と最近の頭痛が異なる場合は、「現在の頭痛は、以前の頭痛とは違います」とはっきり答える。このような場合は現在の頭痛を診断治療する。だが、元来の頭痛が重症化して混合型頭痛になった場合は、元来の頭痛に対する予防薬を選択し、治療を行うことが大切である。

毎日のように頭痛がする人は多くの場合、元来の頭痛がこじれて重症化したものであり、患者に「あなたの頭痛はもともと片頭痛（あるいは緊張型頭痛）で、それが徐々にひどくなり現在のような頭痛になったのですね」と説

明すると患者も理解し、納得しやすい。もちろん発作抑制薬は、現在の頭痛発作を片頭痛、緊張型頭痛にはっきりと分けて服用するのは当然のことである。

慢性連日性頭痛：4型に分類

一般に毎日のように頭が痛い人（1日に4時間以上、1カ月に15日間以上の頭痛が3カ月以上続く）の頭痛は慢性連日性頭痛と呼ばれている。慢性連日性頭痛は、2004年の国際頭痛学会の頭痛分類には議論の結果入らなかったが、上述したように元来の頭痛がどのように重症化したのかを評価し、元来の頭痛に合わせて予防薬を選択したほうが治療しやすいため、慢性連日性頭痛という病名が用いられるようになった。日本でこの病名が普及しているわけではないが、特に米国を中心に広く用いられている。その患者数は、欧米では全人口の約5%と言われており、日本でも慢性緊張型頭痛が全人口の1.5%というデータがあり、片頭痛がこじれ慢性片頭痛となった患者をも含めると、かなりの数になるであろう。

慢性連日性頭痛は、慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、持続性片側頭痛の4型に分類される。慢性片頭痛は、若年期から片頭痛の発作が時々起こっていたものが、加齢とともに1回の頭痛の強度は軽くなるものの発作の頻度は増え、治療が困難な難治性の頭痛となっていくものである。慢性緊張型頭痛は、緊張型頭痛が時々起こっていたものが徐々に頻度が多くなり、頭が締め付けられる、重いといった症状が毎日のように続くようになったものである。新規発症持続性連日性頭痛は、もともと頭痛持ちではなく、ほとんど頭痛というものを経験したことのなかった人が、ある日から急に頭痛が起り始め、それが全く改善せず持続するようになったもので、頭痛の性状は慢性緊張型頭痛の重症例に似ている。最後の持続性片側頭痛は、インドメタシンにより著明に改善する片側性の頭痛であるが、患者の数は大変少なく一般診療で診察する機会はほとんどない。

この慢性連日性頭痛は、鎮痛剤・エ

表1 国際頭痛学会による分類（2004年）

- 8. 薬剤などの物質やその離脱による頭痛
 - 8.1 急性の物質使用や曝露によって誘発される頭痛
 - 8.2 薬剤の過剰使用による頭痛
 - 8.3 慢性の薬剤使用による有害事象としての頭痛
 - 8.4 物質離脱による頭痛

エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の頻回の服用が原因である場合と、それとはあまり関係のない症例に分かれる。一般に慢性連日性頭痛の原因として、こうした薬剤の使い過ぎが原因と言われているが、そうではない場合もある。

薬剤の過剰使用による頭痛

頭痛持ちの人が上記のような頭痛治療薬を頻回に服薬していると、その副作用により頭痛が悪化し、重症の慢性連日性頭痛へと移行していく場合が多い。薬剤の過剰使用による頭痛は2004年の国際頭痛学会の診断基準では8.2に分類されている(表1)。

この診断基準により、薬剤の過剰使用の基準が厳しくなった。1988年の診断基準では、多量を服用しなければ鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛と診断できなかったが、新しい診断基準では前者は1カ月に鎮痛剤を15日以上服用、また後者は1カ月にエルゴタミン製剤を10日以上服用と、服用日数が少なくとも薬剤の過剰使用と診断できるようになった。さらにトリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛も診断基準の中に加えられ、1カ月にトリプタン系薬剤を10日以上服用となった(表2)。これにより鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を多量に服用している重症例を数多く診察、治療してきた医師にとって、大変分かりやすく使いやすい診断基準となった。このような頭痛の病態があることを認識し、今後はこれら薬剤の1カ月の服用日数を正しく把握し、慢性頭痛をコントロールすることが大切である。

もともとの慢性頭痛に薬剤誘発性頭痛が加わると非常に厄介である。心理

的、精神的に鎮痛剤に依存している場合は、思い切って鎮痛剤を一度にやめるとしても反動性の頭痛は少ないが、もともと大変ひどい頭痛持ちの場合は薬剤を一度にやめるとひどい頭痛が出現する。

治療:薬剤誘発性では原因薬剤の服用を8日/月以内に

慢性連日性頭痛に対しては、まず患者自身でできる一般的な治療を行う。つまり、①頭痛が起こりやすくなる誘因、ストレスを避ける、②目・耳・鼻・歯が悪い場合は必ず治療をする、③姿勢を正し、適度に運動、体操、ストレッチ、頭・首の筋肉のマッサージを行う、④食生活に気を配り、VB₆、Mgなどを多く含む野菜、豆類、魚類を摂取する、⑤規則正しい生活をする、⑥枕を低くし、なるべく自分に合った枕で寝る、などである。

しかしこのようなことで頭痛が改善しない場合は、薬剤にて治療を行う必

要がある。その際、慢性頭痛の予防薬が大切である。慢性片頭痛は、①塩酸ロメリジン(ミグシス、テラナス)、②β遮断薬(インデラル、テノーミン、ロブレソール、セロケン、ナディック、プロカドレン)、三環系抗うつ薬(トリプタノール)、バルプロ酸(デパケン)を用いる。慢性緊張型頭痛・新規発症持続性連日性頭痛は、①筋弛緩薬(テルネリン、ミオナールなど)、②三環系抗うつ薬(トリプタノール)、バルプロ酸(デパケン)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(ルボックス、デプロメール、バキシル)にて治療を行うが、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は常用量で耐性および依存性が出現すると言われており、なるべく頓用で服用することが大切である。(()内はすべて商品名)

また薬剤誘発性頭痛は、慢性頭痛の予防薬を毎日使い、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用を1カ月に8日間以内に抑えたい。MM

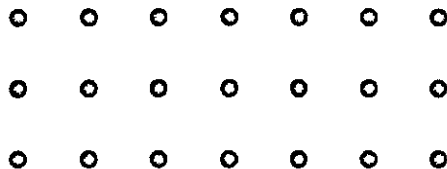
表2 薬剤の過剰使用の新診断基準

<p>鎮痛剤の過剰使用による頭痛</p> <p>A. 頭痛は1カ月に15日間以上 次の1~3の1項目以上とC、Dを満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側性 2. 押さえられる/締め付けられる(拍動性ではない)頭痛 3. 軽度から中等度の頭痛 <p>B. 鎮痛剤を1カ月に15日間以上、3カ月以上服用</p> <p>C. 鎮痛剤の過剰服用により、頭痛は悪化する</p> <p>D. 鎮痛剤を中止し、2カ月以内に元来の頭痛のパターンに戻る</p>
<p>エルゴタミンの過剰使用による頭痛</p> <p>A. 頭痛は1カ月に15日間以上 次の1~3の1項目以上とC、Dを満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 両側性 2. 押さえられる/締め付けられる頭痛 3. 軽度から中等度の頭痛 <p>B. エルゴタミン製剤を1カ月に10日間以上、3カ月以上服用</p> <p>C. エルゴタミン製剤の過剰服用により、頭痛は悪化する</p> <p>D. エルゴタミン製剤を中止し、2カ月以内に元来の頭痛のパターンに戻る</p>
<p>トリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛</p> <p>A. 頭痛は1カ月に15日間以上 次の1~5の1項目以上とC、Dを満たす</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主に片側性 2. 拍動性の頭痛 3. 中等度から高度の頭痛 4. 歩いたり、階段が上がったりなどの日常的な活動で悪化する 5. 次の少なくとも1項目以上 <ol style="list-style-type: none"> a) 吐き気および/または嘔吐 b) 光過敏と音過敏 <p>B. トリプタンを1カ月に10日間以上、3カ月以上服用</p> <p>C. トリプタンの過剰服用により、頭痛の頻度が増加する</p> <p>D. トリプタンを中止し、2カ月以内に元来の頭痛のパターンに戻る</p>

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
○ ○ 特 集 ○ ○
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

薬物性頭痛

高瀬 靖 市立豊中病院神経内科 副部長



SUMMARY

鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を過剰使用している患者の治療は、頭痛の予防薬を毎日服用し1ヵ月間の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用日数を減らしていくことが大切である。頭痛の予防薬を正しく使い、1ヵ月の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用を8日間以内に抑える必要がある。片頭痛、緊張型頭痛を発症した早期からの確に診断治療し、このようにこじれた慢性頭痛へ重症化していくことを防がなくてはならない。

はじめに

2004年、新しい頭痛の分類、診断基準が発表された¹⁾。片頭痛、緊張型頭痛など診断基準が改訂されたが、とくに大きな変化はない。一番大きく変わったところは、medication-overuse headache (薬剤の過剰使用による頭痛)の診断基準が厳しくなったことであろう。今までの鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛の診断基準²⁾は、それぞれアスピリンが1ヵ月に50g以上、エルゴタミン製剤は1日に2mg以上となっていたが、新しい診断基準では analgesic-overuse headache (鎮痛剤の過剰使用による頭痛)は1ヵ月に鎮痛剤を15日以上服用、また ergotamine-overuse headache (エルゴタミン製剤の過剰使用による頭痛)は1ヵ月にエルゴタミン製剤を10日以上服用となった。またトリプタン系薬剤

の過剰使用による頭痛 (triptan-overuse headache)も診断基準の中に加えられ、1ヵ月にトリプタン系薬剤を10日以上服用となった。これにより鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を多量に服用する重症例を数多く診察、治療してきた医師にとって、大変分かりやすく使いやすい診断基準になった。つまり、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の1ヵ月の服用日数を正しく把握し、慢性頭痛をコントロールすることの大切さが新しい診断基準に含まれている。今回、薬剤により引き起こされる頭痛とともに、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の過剰服用による副作用の頭痛についても述べたい。

薬剤などの物質やその離脱による頭痛 (headache attributed to a substance or its

withdrawal) は新しい国際頭痛学会の診断基準、分類では大項目 8 に表 1 のように分類されている。つまり headache induced by acute substance use or exposure (急性の物質使用や曝露によって誘発される頭痛), medication-overuse headache (薬剤の過剰使用による頭痛), headache as an adverse event attributed to chronic medication (慢性の薬剤使用による有害事象としての頭痛), headache attributed to substance withdrawal (物質離脱による頭痛) である。

表 1 国際頭痛学会による新分類 (2004 年)¹⁾

8.	headache attributed to a substance or its withdrawal (薬剤などの物質やその離脱による頭痛)
8.1	headache induced by acute substance use or exposure (急性の物質使用や曝露によって誘発される頭痛)
8.2	medication-overuse headache (薬剤の過剰使用による頭痛)
8.3	headache as an adverse event attributed to chronic medication (慢性の薬剤使用による有害事象としての頭痛)
8.4	headache attributed to substance withdrawal (物質離脱による頭痛)

I headache induced by acute substance use or exposure (8.1 ; 急性の物質使用や曝露によって誘発される頭痛)

薬剤などの物質やその離脱による頭痛の 1 番目、「急性の物質使用や曝露によって誘発される頭痛」の項目に頭痛を起こしやすい薬剤、物質が示されている。つまり一酸化窒素、一酸化炭素、アルコール、コカイン、ヒスタミン、カルシトニン遺伝子関連ペプチドなどや、また食品に含まれるものとして、チラミン、グルタミンなど、また薬の副作用として、カルシウム拮抗剤、免疫グロブリン、ビタミン A など非常に多くの薬剤が記載されている。しかし日常診療ではこれらの薬剤、

物質を服用、使用し頭痛が出現したとしても、とくに問題とならない。患者自身が、どの薬剤を服用しだして頭痛が出現したのか分かっていることがほとんどであるので、その薬剤を中止すればよいだけのことである。一番問題となるのは、亜硝酸剤による頭痛であろう。亜硝酸剤を中止することは心臓の病気を考えると難しいことが多く、鎮痛剤を飲みながら亜硝酸剤を飲むことになる場合があるが、ある程度やむを得ないと思われる。

II headache as an adverse event attributed to chronic medication (8.3 ; 慢性の薬剤使用による有害事象としての頭痛)

この中にエストロゲン製剤などがあげられている。その診断基準では、

- A. C と D を満たす頭痛が月に 15 日間以上
 - B. 治療を目的とした慢性の薬剤摂取
 - C. 薬剤を服用していくうちに頭痛は増悪する
 - D. 薬剤を中止することにより頭痛は消失する
- 日常診療上、ホルモン剤を飲み始めて頭痛がひどくなった患者が時々見られる。片頭痛が若

い女性に多いことからして、ホルモン剤を服用する機会が多いのは当然のことである。原因がはっきりしていることが多く、ホルモン剤を中止すると、もとの頭痛に戻るが、ホルモン剤を服用しながら慢性頭痛と付き合い、必要あれば、ホルモン剤と慢性頭痛の予防薬を併用せざるを得ないこともある。

Ⅲ headache attributed to substance withdrawal (8.4 ; 物質離脱による頭痛)

薬剤の離脱による頭痛として、カフェイン、オピオイド、エストロゲン、そしてコルチコステロイド、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、NSAID が挙げられている。この中で日常の頭痛診療上最も大切であるのはカフェイン離脱性頭痛である。これについて述べる。

カフェインの離脱による頭痛 Caffeine-withdrawal headache

- A. 両側性かつ/または拍動性の頭痛でC、Dを満たす。
- B. カフェインを1日に200mg以上、2週間以上摂取し、中止。
- C. 頭痛は最後のカフェイン摂取後、24時間以内に出現し、100mgのカフェイン摂取後、1時間以内に改善する。
- D. 頭痛はカフェインを完全に中止し、7日以内に消失する。

我々はカフェインを知らず知らずのうちに摂取している。カフェインは様々な飲料に含まれている。ドリップコーヒーは当然として紅茶、緑茶にもカフェインはコップ1杯に40mgくらい含まれている。そして健康飲料、さらに頭痛患者が数多

く飲む市販の鎮痛剤にも含まれている。市販の鎮痛剤、つまり薬局、薬店に並んでいる鎮痛剤の中で、カフェインが含まれている鎮痛剤は非常に多く、カフェインの含まれていない鎮痛剤を探す方が大変なくらい、実に多くの市販の解熱鎮痛剤に含まれている。もちろん片頭痛患者が、片頭痛の発作時にカフェインを多く摂取するのは、カフェインの血管収縮作用を考えると利にかなったことである。しかし毎日のように頭が痛い人はカフェインの摂取を控える必要がある。カフェインを毎日多く摂っていると、常に血管が収縮したままの状態が続き、カフェインの摂取を止めると血管が拡張し、頭痛が起こるからである。よって毎日のように頭痛が起こる方は1日のカフェイン摂取を200mg未満に抑える必要がある。これはほとんど知られていないことであるが大切なことである。

Ⅳ medication-overuse headache (8.2 ; 薬剤の過剰使用による頭痛)

このような頭痛の病態があることを認識しておくのは、慢性頭痛を治療する際に非常に大切なことである。頭痛を治療する薬剤である鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を数多く頻回に服薬していると、その副作用により頭痛が増悪する可能性がある。一般に毎日のように頭痛がする人（具体的には、1日に4時間以上、1ヵ月に15日間以上の頭痛が3ヵ月以上続く方）の頭痛は慢性連日性頭痛³⁾と呼ばれている。慢性連日性頭痛は、新しい国際頭痛学会の頭痛分類には議論の結果、入らなかった。しかし、毎日のように頭が痛く、悩んでいる患者は非常に多く、その頭痛

の性状から片頭痛と緊張型頭痛の混合型、と一括して扱われてきたが、これではほとんどすべての慢性連日性頭痛の患者が混合型頭痛となってしまうため、慢性連日性頭痛という病名が用いられるようになった。日本で、この病名が広く普及しているわけではないが、世界中で、とくに米国を中心とし広く用いられている。その患者数は、欧米では一般人口の約5%⁴⁾と言われており、わが国でも慢性緊張型頭痛が全人口の1.5%⁵⁾と報告されており、片頭痛がこじれ、慢性片頭痛となった患者をも含めると、かなりの数になるものと思われる。

表2 Chronic daily headache (慢性連日性頭痛)²⁾

<p>Chronic daily headache (Daily or near-daily headache lasting >4 hours/day for >15 days/month)</p> <p>1日に4時間以上の頭痛が、1ヵ月に15日間以上続く。</p> <p>1. Chronic migraine (慢性片頭痛)</p> <p>2. Chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)</p> <p>3. New daily-persistent headache (新規発症持続性連日性頭痛)</p> <p>4. Hemicrania continua (持続性片側頭痛)</p>
--

慢性連日性頭痛は、chronic migraine (慢性片頭痛)⁶⁾、chronic tension-type headache (慢性緊張型頭痛)、new daily-persistent headache (新規発症持続性連日性頭痛)、hemicrania continua (持続性片側頭痛)の4型に細分類されている(表2)。慢性片頭痛は、もともと若年期から片頭痛の発作が時々起こっていたものが、年齢とともに1回の頭痛のひどさは軽くなるものの、発作の頻度は増え、難治性の治療が困難な頭痛となっていくものである。慢性緊張型頭痛は、もともと時々緊張型頭痛が起こっていたものが徐々に頻度が多くなり、頭が締め付けられる、重いという症状が毎日のように続くようになったものである。新規発症持続性連日性頭痛は、もともと頭痛持ちではなく、あまり頭痛というものを経験したことのない人が、ある日より例えば何月何日の何時より、急に頭痛が起こり始め、それが全く良くなり、ずっと続くようになったものである。この新規発症持続性連日性頭痛は、症状は慢性緊張型頭痛の重症例に似ている⁷⁾。最後の持続性片側頭痛は、インドメタシンにより著明に改善する頭痛であるが、患者さんの数は大変少なく一般診療で診察する機会はほとんどないと思われるので、本稿では省略する。

この慢性連日性頭痛は、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の頻回の服用が原因である場合と、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用とはあまり関係のない症例に分か

表3 国際頭痛学会による鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛の診断基準(1988年)²⁾

<p>慢性の薬物使用または曝露により惹起される頭痛</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物を3ヵ月以上毎日服用後に出現。 2. ある必要最小量がある。 3. 頭痛は慢性である(1ヵ月に15日間以上)。 4. 薬物を中止後、1ヵ月以内に頭痛は消失する。 <p>I. 鎮痛剤乱用による頭痛 (Analgesics abuse headache)</p> <p>以下の1項目以上</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 1ヵ月にアスピリン 50g 以上、または他の弱い鎮痛剤でもアスピリン 50g 相当以上の使用。 b) バルビツレート、または麻薬を含まない合成鎮痛剤を1ヵ月に100錠以上。 c) 麻薬性鎮痛剤を1剤以上。 <p>II. エルゴタミン誘発性頭痛 (Ergotamine induced headache)</p> <ol style="list-style-type: none"> a) エルゴタミンを毎日経口で2mg 以上、または坐薬で1mg 以上使用。 b) 全体的で拍動性の頭痛であり、片頭痛の発作パターンがなく、かつ/または関連症状がない。

れる。一般的に慢性連日性頭痛の原因として、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の使い過ぎが原因と言われているが、そうではない場合も多いようである。鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤をあまり服用していなくても、ひどい慢性連日性頭痛へと移行していく場合も多い。

さて medication-overuse headache (薬剤の過剰使用による頭痛) であるが、頭痛もちの方が頻回に鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を服用することにより、こじれた重症の慢性連日性頭痛になっていくことを指す。鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛は、1988年の国際頭痛学会の診断基準では、表3のように定められていた。それによると鎮痛剤の乱用は1ヵ月にアスピリン 50g 以上服用。つまり市販のパファリン[®]1錠にはアスピリンが330mg 含まれているので市販のパファリン[®]1錠を1回に2錠、毎日2回半飲んでいると、1ヵ月にアスピリンを約50g 服用したことになる。またエルゴタミン製剤は1日にカフェルゴットあるいはクリアミン A を2錠以上、毎日3ヵ月以上服用、という定義になってい

る。この診断基準ではかなり大量の鎮痛剤、エルゴタミン製剤を服用しなければ鎮痛剤乱用による頭痛、エルゴタミン誘発性頭痛を診断できないことになっていた。またトリプタン系薬剤の乱用についてはトリプタンが1988年にはまだ登場していなかったため、基準がなかった。これが2004年の新しい国際頭痛分類により、以下に記すように薬剤の過剰使用の基準が厳しくなり、またトリプタン系薬剤の過剰使用についての診断基準が発表された。

鎮痛剤の過剰使用による頭痛 Analgesic-overuse headache

- A. 頭痛は1ヵ月に15日間以上。
次の1～3の1項目以上とC、Dを満たす。
1. 両側性
 2. 押さえられる／締め付けられる（拍動性ではない）頭痛
 3. 軽度から中等度の頭痛
- B. 鎮痛剤を1ヵ月に15日間以上、3ヵ月以上服用。
C. 鎮痛剤の過剰服用により、頭痛は悪化する。
D. 鎮痛剤を中止し、2ヵ月以内に元の頭痛のパターンに戻る。

エルゴタミンの過剰使用による頭痛 Ergotamine-overuse headache

- A. 頭痛は1ヵ月に15日間以上。
次の1～3の1項目以上とC、Dを満たす
1. 両側性
 2. 押さえられる／締め付けられる頭痛
 3. 軽度から中等度の頭痛
- B. エルゴタミン製剤を1ヵ月に10日間以上、3ヵ月以上服用
C. エルゴタミン製剤の過剰服用により、頭痛は悪化する。
D. エルゴタミン製剤を中止し、2ヵ月以内に元の頭痛のパターンに戻る。

トリプタン系薬剤の過剰使用による頭痛 Triptan-overuse headache

- A. 頭痛は1ヵ月に15日間以上。
次の1～5の1項目以上とC、Dを満たす。
1. 主に片側性
 2. 拍動性の頭痛
 3. 中等度から高度の頭痛
 4. 歩いたり、階段を上がったりなどの日常的な活動で悪化する
 5. 次の少なくとも1項目以上
 - a) 吐き気および／または嘔吐
 - b) 光過敏と音過敏
- B. トリプタンを1ヵ月に10日間以上、3ヵ月以上服用。
C. トリプタンの過剰服用により、頭痛の頻度が増加する。
D. トリプタンを中止し、2ヵ月以内に元の頭痛のパ

ターンに戻る。
コメント：トリプタンの過剰使用は、片頭痛の頻度を慢性片頭痛の頻度が増加させる。これはエルゴタミンの過剰使用より、短期間で起こる。

鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤は飲み過ぎるとその副作用により頭痛が生じてくる。これは大変厄介な頭痛である。もともとの慢性頭痛と、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の飲み過ぎによる副作用の頭痛が一緒になっていくからである。この頭痛は治療が困難である場合も多い。

鎮痛剤・エルゴタミン製剤は早めに飲まないとも効果がなく、どうしても早め早めに飲んでしまう。またトリプタン系薬剤も早めに服用した方が効果は高い。しかし、いわゆる頭痛信号が出たとしても、それがどんどんひどくなりひどい頭痛へとなっていくのか、案外自然に頭痛が良くなって頭痛が消えてしまうのか、患者自身でも予測のつかないことが多い。しかし患者の心理としては、頭痛が出だすと、それがどんどんひどくなっていくのが怖いため、どうしても早めに鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を飲むようになってしまう。そして心理的に依存してしまう場合も多い。心理的、精神的に鎮痛剤に依存している場合は、思い切って鎮痛剤を一度に止めてもそのための反動性の頭痛は少ないようである⁸⁾。しかし本当にもともと大変ひどい頭痛持ちの方の場合は、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を一度に止めるとその反動でひどい頭痛が出現する。鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤を過剰使用している患者の治療は、頭痛の予防薬を毎日服用し1ヵ月の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用日数を減らしていくことが大切である。頭痛の予防薬を正しく使い、1ヵ月の鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用を8日間以内に抑えることが大切である。

また、市販の鎮痛剤を数多く服用している患者はむしろ医療期間を受診しないことが多い。受診しても、「脳のCT・MRIは異常がありません。痛み止めを出しておきますので様子を見てください。」で診察が終わることをいやと言うほど知っているからである。しかし、薬局薬店に山のように並んでいる解熱鎮痛剤をみると頭痛患者が数

多く買って飲んでいることは疑いようもなく、生理痛でなければ、おそらくほとんど頭痛持ちの方が買って服用していると思われる。また生理痛であっても、生理の時に頭痛は起こりやすい。非常に多くの、頭痛で悩んでいる患者が適切に治療され、明るい毎日を過ごしていただけるようになるよう切に望んでいる。

(参考文献)

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd ed. Cephalalgia, 24 (Suppl 1) : 1-160, 2004.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain, Cephalalgia, 8 (Suppl 7) : 54-56, 1988.
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M : Classification of daily and near-daily headaches : Field trial of revised IHS criteria. Neurology, 47 : 871-875, 1996.
- 4) Castillo J, et al : Epidemiology of chronic daily headache in the general population. Headache, 39 : 190-196, 1999.
- 5) 五十嵐久佳, 坂井文彦 : 緊張型頭痛の疫学調査. 日本頭痛学会誌, 25 : 17-19, 1997.
- 6) Mathew NT : Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. Advances in headache, 15 : 167-186, 1997.
- 7) 高瀬 靖, 中野美佐, 巽 千賀夫 : 一次性 new daily persistent headache の臨床的検討 — 43 例の発症様式, 誘因, 発症年齢, 男女比, 頭痛の性状, 頻度について—. 臨床神経学, 43 : 533-538, 2003.
- 8) 高瀬 靖 : 薬剤誘発性頭痛. 慢性連日性頭痛. ストレスと臨床, 13 : 29-33, 2002.

<シンポジウム 5—3>難治性頭痛の病態, 予防, 治療

薬剤誘発性頭痛および慢性連日性頭痛

高瀬 靖

(臨床神経, 44:815—817, 2004)

Key words: 慢性連日性頭痛, 薬物誘発性頭痛, 薬剤誘発性頭痛, 薬物乱用頭痛

はじめに

重症の慢性頭痛患者を診断治療する際に, 現在の頭痛を片頭痛, 緊張型頭痛と診断し治療をおこなうが, もともとどのタイプの頭痛があって, それがいかに慢性化, 重症化してきたのかを評価し治療することが大切である。慢性連日性頭痛 (chronic daily headache: 以下 CDH) は 1 日に 4 時間以上の頭痛が, 1 カ月に 15 日以上 3 カ月間以上続くものとされており, 慢性片頭痛 (chronic migraine: 以下 CM), 慢性緊張型頭痛 (chronic tension-type headache: 以下 CTTH), 新規発症持続性連日性頭痛 (new daily-persistent headache: 以下 NDPH), 持続性片側頭痛 (hemicrania continua) の 4 型に分類される¹⁾。また薬剤誘発性頭痛 (medication-induced headache) は, 薬剤の過剰使用により元来の頭痛が重症化したものである。重症の CDH の患者は, 片頭痛と緊張型頭痛が混在し区別が困難なばあいが多く, さらに薬剤の過剰使用により複雑な頭痛となっている。このため患者の現在の頭痛のみをとらえるのではなく, 元来の頭痛がどのように慢性化してきたかを判断し, そして最近の鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の服薬日数を把握し治療する必要がある。多くの CDH は, 発作性の頭痛から慢性化したものであり, CM, CTTH を現在の薬剤の使用状況にかかわらず, 元来の片頭痛または緊張型頭痛が薬剤の過剰使用など様々な要因により慢性化, 重症化したものとし, NDPH も現在の薬剤の使用状況を問わず, 発症当初から頭痛が持続しているものとした。

慢性連日性頭痛 (CDH)

1997 年 11 月より 2003 年 10 月までの 6 年間に当院を慢性頭痛で受診し, 頭痛問診表をもちい診断治療した 2,241 例中, CDH は 508 例であった (15 歳から 70 歳まで)。男性 136 例 (26.8%), 女性 372 例 (73.2%) で平均年齢は 42.0 ± 15.6 歳であり, その病型は, CM 232 例 (45.7%, 男性 32 例, 女性 200 例, 平均年齢 38.5 ± 13.4 歳), CTTH 223 例 (43.9%, 男性 79 例, 女性 144 例, 平均年齢 46.0 ± 16.5 歳), NDPH 53 例 (10.4%, 男性 25 例, 女性 28 例, 平均年齢 40.4 ± 16.7 歳) であった。

Table 1

8.2 Medication-overuse headache (MOH)
8.2.1 Ergotamine-overuse headache
8.2.2 Triptan-overuse headache
8.2.3 Analgesic-overuse headache
8.2.4 Opioid-overuse headache
8.2.5 Combination medication-overuse headache
8.2.6 Headache attributed to other medication overuse
8.2.7 Probable medication-overuse headache

薬剤誘発性頭痛

薬剤誘発性頭痛は, 2004 年の国際頭痛学会の新分類で²⁾, 8.2 Medication-overuse headache (MOH) に分類された。その下位項目に Ergotamine-overuse headache, Triptan-overuse headache, Analgesic-overuse headache の診断基準があり (Table 1), 鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の過剰使用の基準を, 頭痛は 1 カ月に 15 日以上あり, 鎮痛剤は 1 カ月に 15 日以上, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤は 1 カ月に 10 日以上, 3 カ月間以上服用とした。鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の乱用は, 1988 年の国際頭痛学会の Analgesics abuse headache, Ergotamine induced headache の診断基準³⁾に準じ, 鎮痛剤を毎日 3 回以上服用 (1 カ月に 90 回以上), エルゴタミン製剤は毎日 2 錠以上, トリプタン系薬剤は毎日 1 錠以上, 3 カ月以上頭痛のために服用とした。

CDH 508 例中 (15 歳から 70 歳まで), 鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤の過剰使用をみとめたものは 245 例であり, その中で乱用にいたっていたものは 108 例であった。過剰使用をみとめた 245 例中, 鎮痛剤の過剰使用は 230 例, エルゴタミン製剤の過剰使用は 8 例, トリプタン系薬剤の過剰使用は 7 例であり, 鎮痛剤を過剰使用していた 230 例は, 男性 40 例, 女性 190 例, 平均年齢 43.5 ± 14.4 歳, 分類は CM 159 例 (69.1%, 男性 20 例, 女性 139 例), CTTH 61 例 (26.5%, 男性 17 例, 女性 44 例), NDPH 10 例 (4.4%, 男性 3 例, 女性 7 例) であった。鎮痛剤, エルゴタミン製剤, トリプタン系薬剤を乱用していた 108 例中, 鎮痛剤は 95 例, エルゴタミン