

すると、医療経済学的観点からしても決して並みはずれたものではないことが判明している⁹⁾。複雑な発症機序が想定され、しかも確実な効果を示す薬剤が存在しなかった片頭痛という、生命の危険は伴わないが、QOLを大きく阻害する疾患に対して、ほぼ確実な効果を示すトリプタン製剤の出現は、従来の治療概念を根源より変えるものである。

本稿では、トリプタン製剤の作用機序、その種類と個々の症例に対する使い分けや服薬指導を含めて述べる。

片頭痛発作発現機序とトリプタン製剤の作用機序

片頭痛発作が出現する前段階として、脳血管内の血小板からセロトニンが異常放出され、これに反応して血管は収縮し血流障害を来す。血流障害は、その程度が軽度であれば肩こり、生あくび、空腹感などの予兆症状として、さらに血流障害が強くなれば、閃輝暗点や視野障害などの前兆症状として表現される。

このセロトニンの異常放出後にセロトニンが枯渇すると、血管は反応性に拡張して血管周囲の三叉神経を刺激し、血管周囲にはサブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド、ニューロキニンAなどの神経炎症物質が放出される。さらに、血管周囲に炎症が助長されると同時に、この情報は、三叉神経を介して順行性に三叉神経核から視床を経て、大脳皮質で痛みとして感じられるとされている。Moskowitzらによる三叉神経血管説では、脳硬膜を含めた脳底部の大血管周囲の三叉神経終末からの神経炎症物質放出が主に考えられて

いるが、血小板からのセロトニンの異常放出に関しては言及していない⁹⁾。

トリプタン製剤は、脳血管壁に存在する5-HT_{1B}受容体に作用して異常拡張した血管を収縮させ、さらに三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体に作用し、神経炎症物質の放出を抑制することによりその効果を発揮するとされている。トリプタン製剤がセロトニン作動薬と呼ばれるのは、セロトニンと同じくインドール環を有し、かつ枯渇したセロトニンと同様の働きをすることに由来している。

トリプタン製剤の種類とその特徴

トリプタン製剤の原点は、1991年の海外でのスマトリプタンの上市に端を発する。スマトリプタンは、薬理的には第一世代に分類される。剤形が豊富で注射剤のほか、錠剤、点鼻剤、坐剤も存在する。本邦では2000年に注射剤が上市され、2001年に錠剤、2003年には点鼻剤が上市された。本邦でも欧米と同様にバイオニオ的な存在であるが、脂溶性が低いため髄液移行性が悪かった。

そのためこの欠点を改善すべく、いわゆる第二世代のトリプタン製剤として、ゾルミトリプタン、安息香酸リザトリプタン(以下、リザトリプタン)、臭化水素酸エレトリプタン(以下、エレトリプタン)、naratriptan、almotriptan、flovatriptanなどが開発されるに至った。現時点ではスマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、リザトリプタンが本邦で発売されており、naratriptanは臨床試験第Ⅱ相にある(表1)。

以下に、おのおのトリプタン製剤の特徴と臨床上の使い分けについて述べる。

表1 現時点で処方可能な各トリプタン、および臨床試験中のトリプタンの実際(文献7より引用)

	一般名	商品名	剤形(海外を含む)	本邦での現状
比較的作用時間の短い(4~6時間以内)トリプタン類	コハク酸スマトリプタン	イミグラン	注射剤(皮下)、経口剤、点鼻剤、坐剤	皮下注射、経口剤、点鼻剤：発売済み
	ゾルミトリプタン	ゾーミック	経口剤、口腔内速溶錠、点鼻剤	経口剤、口腔内速溶錠：発売済み 点鼻剤：申請中
	安息香酸リザトリプタン	マクサルト	経口剤、口腔内崩壊錠	経口剤、口腔内崩壊錠：発売済み
	臭化水素酸エレトリプタン	レルボックス	経口剤	経口剤：発売済み
長時間作用(12~24時間)を有するトリプタン類：予防投与も可能	naratriptan		経口剤	臨床試験第Ⅱ相
	flovatriptan		経口剤	未試験

(2003年10月現在)

1. スマトリプタン

先にも述べたように、本剤は豊富な剤形をその特徴とするトリプタン製剤である。その即効性には定評があり、注射剤で10分、点鼻剤で15分、錠剤でも30分と報告されている。また最も早い発売であったこともあり、豊富な臨床経験を有し、900万人以上、5億回以上の発作に対して投与され、その有効性と安全性が確認されている⁷⁾。

本邦における患者嗜好(しこう)度調査によると、錠剤で嘔気や頸部硬直の副作用が強く出現することがあり、このような際にはメトクロプラミド、もしくはドンペリドンの併用が有効である。ときに胸部絞扼感を訴えることがあるが、心電図上の変化を来すことは少なく、欧米での報告では食道平滑筋の収縮によるものであるとする説や、肋間筋の一部の運動ニューロンに存在するとされている5-HT_{1B}受容体からのアセチルコリンの放出によるものとされており、重篤なものではないとされている。しかしながら、トリプタン製剤はエルゴタミン製剤に比べて冠状動脈への選択性が高いため、これらの症状が持続する際には注意深い経過観察と迅速な対応が必要である。

また重症発作ではスマトリプタンを嗜好する傾向があり、やはり即効かつ強力な側面がうかがえる。スマトリプタンは、経口での吸収率(oral bioavailability)が約14%と低く、発作時に消化管症状の強い患者には点鼻剤への剤形変更や他のトリプタン製剤への変更を考慮する必要がある。

スマトリプタンの無反応群は約30%と報告されており、このような消化管症状が強く経腸吸収率の低下した患者群が無反応群を構成している可能性もある。点鼻剤は錠剤よりも速効性があり、嘔気の副作用も少なく、嘔気・嘔吐を伴う場合や経過の急激な発作には適しているが、やや苦味を呈することがある。経鼻吸収率は約15%であり、残りは経腸吸収されるため、2峰性の吸収曲線を示す。最高血中濃度は錠剤50mgの約80%程度であり、錠剤よりも副作用の出現率が低いのは、このような薬剤特性に由来しているとも考えられる。

2. ゾルミトリプタン

ゾルミトリプタンは、スマトリプタンの脂溶性の低さを補うべく開発された第二世代のトリプタン製剤で、その代謝物も5-HT_{1D}受容体に作用する

ことより、2.5mgの少量でも効果を発揮する。経口での吸収率は最高約46%と改善され、より確実な効果が期待できる⁸⁾。しかし、中枢移行のよさゆえに眠気やめまい、全身倦怠感が出現することもあるが、一過性で重篤ではない。

本邦では、現時点で錠剤のほかに早期服薬に適した口腔内速溶錠が上市されている。また、即効性と確実性がその特徴とされている点鼻剤を現在申請中であり、スマトリプタン点鼻剤よりも苦味が少なく、経鼻吸収率は約30%とスマトリプタン点鼻剤よりも優れている⁹⁾。また、鼻粘膜の違和感を主体とする副作用の発現率はやや高いものの(2.5mg:38.4% vs 5mg:46.2%)、より重症度の高い患者への効果の発現時間の速さを期待して、1回推奨用量を2.5mgと5mgの2用量(2規格)で申請するのも、本邦でのトリプタン製剤としては初の試みである。

3. エレトリプタン

ゾルミトリプタンと同様に中枢移行率のよいトリプタン製剤であるが、細胞膜のPGPポンプからのwash outが早いいため、比較的中枢性の副作用の出現が低いのが特徴である。現在、本邦で上市されている4製剤中で最も半減期が長く作用時間が長いため、同日の再発率が低いとされている。

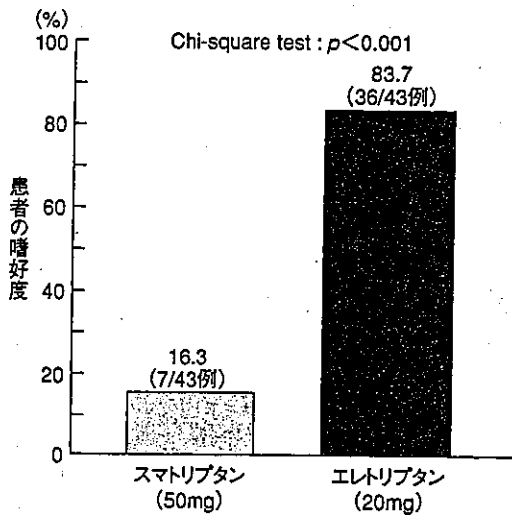
エレトリプタン20mgの安全性には定評があり、本邦臨床治験においても副作用の発現率はプラセボ群とほぼ同等であった。また*in vitro*のデータでも、ヒト中硬膜動脈に対する収縮率で見た作用は、冠動脈と比較して約86倍高い選択性を示すとされている¹⁰⁾。

本邦での患者嗜好度を基にしたスマトリプタンとエレトリプタンの比較調査においても、嘔気や頸部硬直感などの副作用の少なさゆえに約80%以上の患者がエレトリプタンを選択している(図1)¹¹⁾。本邦では1日最高用量は40mgとされているが、欧米では80mgまでの有効性と安全性が確認されている。

4. リザトリプタン

本剤は唯一、初回投与量を海外推奨用量と同じ10mgに設定しているトリプタン製剤である。やはり、脂溶性を改善しており、中枢移行性を高めて脳の神経細胞の興奮性を抑制することにより、その効果を発揮するとされている。

図1 トリプタンの嗜好度(文献11より引用)



海外での報告によると、内服2時間後の頭痛の消失率、随伴症状の改善率、および24時間持続する頭痛の消失率は、トリプタン製剤中最も優れているとされている¹²⁾。1回の発作当たりの投与錠数が約1.2錠という試験結果があり、効果の確実性、経済性も期待できる¹³⁾。また、5mg投与時における思春期患者(adolescents: 12~17歳)への安全性も海外では報告されており、安全なトリプタン製剤との評価も高い¹⁴⁾。

共通の代謝経路(モノアミン酸化酵素A: MAO-A)を有するプロプラノロールを片頭痛予防薬として併用することは、本邦では禁忌とされているが、欧米では半量の5mgで併用注意とされている。本邦では、ゾルミトリプタンと同じく口腔内崩壊錠(RPD錠)が錠剤とともに発売されている。

トリプタン製剤の服薬方法

早期服薬、および女性性周期に伴う片頭痛への服薬方法について、以下に述べる。

1. トリプタンの早期服薬について

片頭痛発作は、予兆期もしくは前兆期を経て頭痛期となって発作のピークを迎え、その後2~3日続く後症状を来し、いわゆるシンフォニーのような一連の経過をたどる。

予兆期、前兆期は脳血管の収縮期であり、頭痛期に入るとともに血管拡張を来し、血管周囲の三叉神経終末を刺激することにより、先に述べた神経炎症物質を放出しだす。従って、頭痛期が始まると同時かなるべく早期に、神経炎症物質の放出

抑制効果を有するトリプタン製剤を服用させるのが効果的であるのは、理にかなっている。

しかしトリプタン製剤の発売当初には、頭痛発作が軽度なときにはNSAIDsを服用し、痛みが激しくなるようならばトリプタン製剤を服用するよう、患者に指導してきた経緯がある。高価な薬剤であり、過量服用になる可能性を考えれば当然であったとも思われる。しかし、本剤はNSAIDsと異なり、片頭痛発生機序の本体に作用する薬剤であることから、早期服薬は最も有効な服薬方法であり、推奨される^{15,16)}。

ただし、経口剤が効果を発揮するには少なくとも約1時間を要する。このため、この間に脳血管周囲にすでに放出された神経炎症物質により痛みが増幅され、トリプタン製剤服用によっても完全には痛みが消失しないことがある。このような際には、レスキューとしてNSAIDsを併用させるのが効果的である。

2. 女性の性周期に伴う片頭痛への服薬方法について

女性の性周期に伴う片頭痛は生理前の1週間が最多であり、生理の出現とともにむしろ痛みが軽減する患者が大多数である¹⁷⁾。従って、このような際には予防薬を1か月間も毎日服用することは適当ではなく、生理前1週間のみ予防的治療として服用することが海外では推奨されている。

欧米で主に用いられているのは半減期の長いnaratriptanであるが¹⁸⁾、本邦ではまだ臨床治験第II相中であるため、現時点で最も半減期が長いエレクトリプタンで代用するのが効果的である。実際、米国ではエレクトリプタン20mgの1日2回服用が試みられている¹⁹⁾。しかし、生理前片頭痛にはセロトニンの増減に伴う神経炎症のほか、エストロゲンによるホルモン炎症がかかわっていることは明らかであり、主にセロトニンのかかわる部分のみに作用するトリプタン製剤だけでは十分な効果が得られないことが多い。このような際には、トリプタン製剤とNSAIDsを同時に服用させることで、ほぼ痛みを鎮静させることが可能である。

おわりに

トリプタン製剤について最新の知見を述べた。今後、ゾルミトリプタン点鼻剤やnaratriptanのよ

うな長期作用型トリプタン製剤が市販に供されることは、片頭痛治療に新たな知見を加えるものとして期待される。

本邦では、片頭痛を抱えながら病院を受診せず、市販鎮痛剤の乱用により薬剤誘発性頭痛に陥る例が後を絶たない現状である。筆者らが行った調査²⁰においても、患者は欧米に比べてQOLに支障を来しているにもかかわらず、我慢して生活していることが明らかになっている。こうした現状に対しても、トリプタン製剤の普及と適正使用は寄与すると考えている。

片頭痛患者のQOLが向上することを願うと同時に、本稿が臨床医家の方々のトリプタン製剤処方時の一助となれば、筆者にとって至高の幸せである。

文 献

- 1) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan; a nationwide survey. *Cephalalgia*, 17: 1345-1354, 1997.
- 2) 清水俊彦: 片頭痛の最新治療; 日常診療への応用. *診断と治療*, 90(8): 1345-1354, 2002.
- 3) Saxena PR, et al: 5-HT_{1B/1D}-like receptors; a time to bid goodbye. *Trends Pharmacol Sci*, 19: 311-316, 1998.
- 4) De Vries P, et al: Pharmacology of triptans. *Emerg Drugs*, 4: 107-125, 1999.
- 5) 清水俊彦, 他: 片頭痛治療におけるスマトリプタン錠の医療経済学的検討. *診療と新薬*, 38: 787-799, 2001.
- 6) Moskowitz MA: The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol*, 16: 157-168, 1984.
- 7) 清水俊彦: トリプタンについて知ろう. トリプタンの使い方 (編集: 間中信也, 喜多村孝幸), フジメディカル出版, 大阪, p82-94, 2003.
- 8) 濱田潤一: Triptanによる片頭痛の治療. *神経内科*, 54: 217-225, 2001.
- 9) Zingmark Per-Henrik, et al: True nasopharyngeal absorption of zolmitriptan following administration of zolmitriptan nasal spray. IHS International Headache Society program, 2003.
- 10) MaassenVanDenBrink A, et al: Craniovascular selectivity of eletriptan and sumatriptan in human isolated blood vessels. *Neurology*, 55: 1524-1530, 2000.
- 11) 清水俊彦: 片頭痛マネジメントの将来. *脳* 21, 6: 79-86, 2003.
- 12) Ferrari MD, et al: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment; a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 358: 1668-1675, 2001.
- 13) Pascual J, et al: Comparison of triptan tablet consumption per attack; a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*, 42: 93-98, 2002.
- 14) Winner P, et al: Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 42: 49-55, 2002.
- 15) Cady RK, et al: Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers; results of the Spectrum Study. *Headache*, 40: 792-797, 2000.
- 16) Roger K, et al: Effect of early intervention with smatriptan on migraine pain; retrospective analyses of data from three clinical trials. *Am Headache Society abstracts*, p23-25, 2000.
- 17) 五十嵐久佳: 月経に伴う片頭痛. *診断と治療*, 90(6): 877-882, 2002.
- 18) Newman L, et al: Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 41(3): 248-256, 2001.
- 19) Brandes JL: Woman's issues in migraine. 第31回日本頭痛学会総会抄録集, p28, 2003.
- 20) 清水俊彦, 他: 片頭痛に関する医療経済学的研究; 片頭痛患者の健康関連QoL評価. 第31回日本頭痛学会総会抄録集, p80, 2003.

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.	Age (years)	Gender	Age at onset (years)	Cause of onset	Duration of headache (months)	Location of pain	Quality of pain	A prior history of headache	Associated symptom	Effectiveness of drug-based treatment					
										Medicine*	1	2	3	4	Effectiveness†
1	24	M	23	None	6	unilateral	pressing/tightening	None	None	MR					+++
2	41	F	41	None	8	unilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA				-
3	31	M	30	None	7	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA	SSRI			-
4	26	M	25	None	14	bilateral	pressing/tightening	None	Photophobia	MR	TCA				-
5	47	M	38	None	108	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA	AED	β-BD		+++
6	30	M	25	None	60	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR	TCA				+++
7	67	M	67	None	4	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA				+++
8	18	F	17	None	16	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR	TCA	SSRI			+
9	26	F	14	Stress	132	bilateral	both	None	Nausea	MR	TCA				+++
10	28	F	27	None	6	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA				-
11	60	M	60	None	11	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR					++
12	34	M	33	None	8	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR					+++
13	65	F	65	None	6	bilateral	both	None	Nausea	MR	TCA	β-BD			-
14	68	F	67	None	3	bilateral	pulsating	None	Nausea	MR					-
15	73	F	73	None	5	unilateral	pressing/tightening	None	None	MR	SSRI	TCA			-
16	28	M	28	None	14	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR	TCA				-
17	18	M	17	None	20	unilateral	pulsating	ETH	None	MR	TCA	AED			-
18	34	M	32	None	24	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA	SSRI			-
19	22	M	21	Stress	18	bilateral	both	None	None	MR	TCA	AED			+++
20	28	F	28	None	9	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR	TCA	AED			-
21	14	F	13	None	12	bilateral	both	None	None	MR	AED				+++
22	41	F	23	Stress	216	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA	SSRI	AED		-
23	21	M	18	None	42	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR	TCA	SSRI	AED		+
24	65	M	64	Stress	9	bilateral	pressing/tightening	None	Nausea	MR	TCA				+
25	50	F	47	None	36	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA	SSRI			-
26	34	F	34	None	3	bilateral	both	None	None	MR					-
27	54	F	54	Stress	4	bilateral	pulsating	None	None	MR	TCA	AED			-
28	17	M	14	Stress	37	bilateral	pressing/tightening	None	None	MR	TCA	AED			+
29	43	M	16	None	324	bilateral	pressing/tightening	MWA	Nausea	MR	SSRI	AED			+++
30	37	M	35	None	22	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.

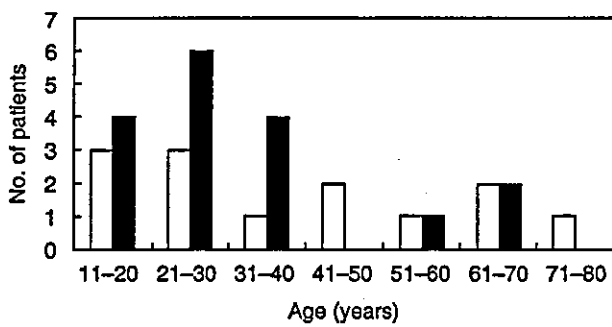


Figure 1 Age at onset; □ female, ■ male.

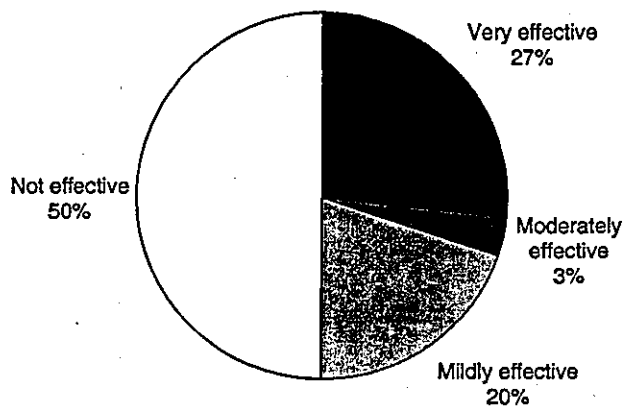


Figure 2 Effectiveness of drug-based treatment; ■ 'very effective' for 8 (27%) cases, ■ 'moderately effective' for 1 (3%) case, ■ 'mildly effective' for 6 (20%) cases, □ 'not effective' for 15 (50%) cases.

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 17/60 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 topiramate (6), but gabapentin and topiramate 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か月間の鎮痛剤・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か月に鎮痛剤を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か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か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か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か月に15日間以上の頭痛が3か月以上続く人) 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%⁴⁾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か月に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か月に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, バルプロ酸を用いる。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, バルプロ酸, 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) 高瀬清, 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されているが、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、服用日数が少なくて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、VB₂、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(ミグリス、テラナス)、②β遮断薬(インデラル、テノーミン、ロプレソール、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、パキシル)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)。

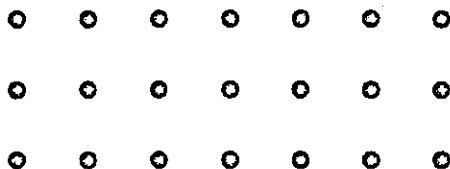
また薬剤誘発性頭痛は、慢性頭痛の予防薬を毎日使い、鎮痛剤・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤の服用を1カ月に8日間以内に抑えたい。MA

表2 薬剤の過剰使用の新診断基準

鎮痛剤の過剰使用による頭痛
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. 片側性
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. 鎮痛剤を中止し、2カ月以内に元来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
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. 片側性
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. エルゴタミン製剤を中止し、2カ月以内に元来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
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カ月に10日間以上、3カ月以上服用
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カ月以内に元来の頭痛のパターンに戻る

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,

- C と D を満たす頭痛が月に 15 日間以上
- 治療を目的とした慢性の薬剤摂取
- 薬剤を服用していくうちに頭痛は増悪する
- 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 ヶ月に 15 日間以上の頭痛が 3 ヶ月以上続く方）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。