

相対頻度は18.6%から0% ($P < .0001$) に、複合鎮痛薬乱用頭痛は42.2%から13.6%に減少していた。オピオイド乱用は不変であった。トリプタン乱用は0%から21.6%に、単純鎮痛薬は8.8%から31.8%、複数の急性治療薬物の組み合わせは9.8%から22.7%に増加していた。乱用薬物が時代とともに変化しており、特にトリプタン乱用について患者教育が重要であると結論されている。

B. MOHの臨床的特徴と経過

1980年代に鎮痛薬反跳性頭痛として記載¹⁹⁾された特徴は現在のMOHの臨床像と大差はない^{6,10,20)}。MOHは一次性頭痛に引き続いて起こり、薬物の頻回使用、過剰使用を伴っている。頭痛の重症度や部位、タイプは様々であるが、ほぼ連日性に頭痛が起こる。悪心、無力感、不穏状態、不安、集中力低下、健忘、易刺激性を伴いやすく、しばしば、精神活動や運動によって誘発される。起床時から頭痛出現することが多く、頭痛薬の効果は短時間で限定的である¹⁴⁾。

Fritscheらによる、103例のMOH患者の治療後2～4年間前向き追跡調査では、乱用薬物はカフェインを含む複合鎮痛薬(24%)、カフェイン複合エルゴタミン(19%)、麦角アルカロイド単剤(17%)、単純鎮痛薬(17%)が多かった²¹⁾。治療後4年以内に、48.5%の患者が再び薬物乱用頭痛に陥っていた。治療4年後の再発率が約70%との報告もある²²⁾。

Limmrothら²³⁾の検討 ($n = 96$) では、鎮痛薬によるMOHの性状は緊張型頭痛様の頭痛が多かった。エルゴタミンによるMOHは古い診断基準案では片頭痛と区別される拍動性頭痛と記載されていたが、彼らの解析では大部分が緊張型頭痛様の頭痛を示している。トリプタン乱用頭痛では片頭痛様頭痛が38例中10例、片頭痛発作の頻度の増加が15例で、緊張型頭痛様頭痛が13例とほ

ぼ3分していた。ICHD-IIの基準では頭痛の特徴に関する記載は削除されている。エルゴタミンやトリプタンによるMOHでは鎮痛薬の乱用も伴っていることが多く、鎮痛剤によるMOHと厳密に区別できないことも経験される。薬剤乱用からMOH発症までの期間はトリプタンは平均1.7年と最短でエルゴタミンは平均2.7年とやや長く、鎮痛薬は平均4.8年とさらに長期間の乱用の後に起こっていた。

Katsaravaらの前向き研究 ($n = 98$) では、1年後の再発率は38%であった²⁴⁾。この研究では、高頻度の片頭痛患者の再発率(22%)は、慢性緊張型頭痛(73%)や片頭痛と緊張型頭痛の合併例(77%)より有意に低かった。トリプタン乱用患者(19%)の再発率は、エルゴタミン製剤乱用(20%)とは有意差がなく、鎮痛薬乱用(58%)より有意に低かった。

4年間の前向き調査も報告²⁵⁾されている。31%が6カ月以内に再発した。1年以内41%、4年以内で45%であった。4年以内の再発率は、片頭痛群(32%)より緊張型頭痛(91%)、片頭痛+緊張型頭痛(70%)で高かった。トリプタン乱用患者の再発率(21%)は鎮痛薬(71%)乱用患者より低かった。本研究は、大多数の再発が退薬治療後、最初の1年以内に起こり、長期的な成功は一次性頭痛のタイプと乱用薬物の種類に依存すると結論している。

MOHにおいて生物行動学の側面が強調されており²⁶⁾、心理的要因が、その自然経過に重要な役割を果たす可能性がある²⁶⁾。CMの精神疾患共存の評価では87.5%に何らかの精神疾患があり75%は不安障害、60.7%に恐怖症があった²⁷⁾。トリプタン乱用患者における他の薬物乱用や精神障害など共存症は比較的少ない^{6,28)}が、オピオイドやバルビタールを含む複合鎮痛薬の乱用患者は、アルコール障害の有無にかかわらず共存症に精神疾患がある傾向がある^{14,28,29)}。この領域の

研究の進展が待たれる。

C. 分類と診断基準

国際頭痛学会は1988年に分類と診断基準を刊行した (IHS1988)³⁰⁾ が、この分類で#8原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛が採択され、下位に#8.2.1エルゴタミンによる頭痛、#8.3.1鎮痛薬乱用による頭痛、#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麻薬離脱頭痛などが取り上げられていた。MOHに陥るのは片頭痛患者が多い。リウマチなど頭痛以外の原因で鎮痛薬を連用しても頭痛は誘発されない^{31,32)}。このような事実から、“誘発性 (induced)” という表現は不適切との指摘があった。薬剤の不適切な使用や過剰な使用により頭痛の型が変化し修飾されるとする考えである^{1,2)}。

また、誘発性 induced 以外にも離脱性 withdrawal あるいは反跳性 rebound の表現も用いられる。エルゴタミン連用後に起こる頭痛は、IHS 1988では、8.2.1.Ergotamine induced headache と8.4.1.Ergotamine withdrawal headache の2種類があったが、実際の患者でこの2つを厳密に区別することは不可能な場合もしばしばあった。

2004年に国際頭痛分類と診断基準第2版 (ICHD-II)⁴⁾ が公開された。同年、日本頭痛学会の新国際分類普及委員会と厚生労働科学研究班が、日本語版を作成し公開した³³⁾。ICHD-IIの初版からの重要な変更点の一つがCMの導入とこれに連動したMOHの診断基準の採用である。ICHD-IIではCMは薬物乱用がないことを前提としておりMOHの診断には乱用薬物の中止により頭痛が軽減することを確認することが要件となっている (表1, 2)。前述のエルゴタミン誘発性頭痛、離脱頭痛は8.2 MOHに集約されており、8.4ではカフェインとオピオイドが扱われている (表2)。

ICHD-IIは刊行前に、診断基準のためのワーキンググループで討論を重ね、また、学会のWebサイトを通じて広く意見を求めた。CMとMOHの分類、概念、診断基準については、刊行前にも多くの議論があり、試案は頻回に修正、更新されていた。Cephalalgiaに掲載された英語原版ではそれぞれの乱用薬物ごとに、片側か両側か、拍動性か圧迫性・締めつけか、頭痛の程度や、動作による悪化、随伴症状の有無などの頭痛の特徴が記載されていたが、公開後短時間のうちに改訂された (ICHD-II-R1)³⁴⁾。日本語版作成の過程で情報を得たので、この改訂を盛り込んで日本語版が刊行されている。この経緯や詳細は五十嵐論文³⁵⁾に紹介されている。

2006年6月には国際頭痛学会頭痛分類委員会から、CMの概念を拡張する新しい基準が appendix (付録) として公表された³⁶⁾。この論文で新しいCMの付録診断基準 (表3) とMOHの付録基準 (表4) が示されている。

CMの新付録基準のポイントは、トリプタンやエルゴタミンが有効な症例は、現在の頭痛の性状が必ずしも片頭痛の特徴を示さなくともよいとした点である。ただし、少なくとも過去には前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛をもっていることが必要である。

MOHの新付録基準では薬物乱用があれば診断できることとし、中止による頭痛の改善を要件としなくなった。3カ月以上にわたる薬物乱用があつて、新たに頭痛が出現するか、もともとの頭痛が著明に悪化した場合にMOHとする。

連日性の頭痛は頭痛診療上、重要な問題で、しばしば治療に難渋する。ICHD-IIではCDHの用語および概念は採用されなかった。Silbersteinら^{3,37)}が提唱するCDHは、反復性の片頭痛が慢性化した変容片頭痛および慢性緊張型頭痛が主要なサブカテゴリで、その他、比較のまれであるが持続性片側頭痛と新規発症持続性連日性頭痛から

表1 8.2薬物乱用頭痛 (MOH) の診断基準 (ICHD-II R1) ^{4,34)}, サブタイプと関連項目

8.2 薬物乱用頭痛 (MOH) 診断基準

- A. 頭痛は1カ月に15日以上存在し, CおよびDを満たす
- B. 頭痛の急性期治療および対症療法 (あるいはその両方) のために使用された一つ以上の薬物を3か月を超えて定期的に乱用している
- C. 頭痛は薬物乱用のある間に出現もしくは著明に悪化する
- D. 乱用薬物の使用中止後, 2か月以内に頭痛が消失, または以前のパターンに戻る

8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月以上の期間, 定期的に1カ月に10日以上エルゴタミンを摂取している

8.2.2 トリプタン乱用頭痛

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月以上の期間, 定期的に1カ月に10日以上トリプタンを摂取している (剤形は問わない)

8.2.3 鎮痛薬乱用頭痛

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月を超えて, 1カ月に15日以上単一の鎮痛薬を服用している

8.2.4 オピオイド乱用頭痛

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月を超えて, 1カ月に10日以上オピオイドを服用している

8.2.5 複合薬物乱用頭痛

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月を超える期間, 1カ月に10日以上複合薬物を摂取している

8.2.6 急性期治療薬の組み合わせによる薬物乱用頭痛

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月を超える期間, 1カ月に15日以上急性期治療薬のどれかを摂取している

8.2.7 その他の薬物乱用頭痛

診断基準:

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 3か月を超える期間, 定期的に上記以外の薬物を乱用している

8.2.8 薬物乱用頭痛の疑い

- A. 8.2の診断基準に適合する
- B. 以下の項目のうちいずれか1項目を満たす
 1. 乱用薬物からまだ離脱していない
 2. 薬物乱用は過去2か月以内に中断されているが, 頭痛はまだ消失しない, あるいは以前のパターンに戻っていない

8.3 慢性薬物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

- 8.4.1 カフェイン離脱頭痛
- 8.4.2 オピオイド離脱頭痛
- 8.4.3 急性期頭痛治療薬乱用中止後の反跳頭痛
- 8.4.4 エストロゲン離脱頭痛
- 8.4.5 その他の物質の慢性使用からの離脱による頭痛

表2 慢性片頭痛と前兆のない片頭痛の診断基準⁴⁾

1.5.1 慢性片頭痛

解説: 薬物乱用がみられないのに、片頭痛が月に15日以上の頻度で3カ月以上続く。

診断基準

- A. 1.1 「前兆のない片頭痛」の診断基準CおよびDを満たす頭痛が、月に15日以上の頻度で3カ月を超えて続く
- B. その他の疾患によらない (注1, 2)

注:

1. 病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5~12を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時期的に一致しない。
2. 薬物乱用がみられ、かつ8.2 「薬物乱用頭痛」のいずれかのサブフォームの基準Bを満たす場合には、投薬中止2カ月後に改善が認められないことが確認されるまで、1.5.1 「慢性片頭痛」の基準Bを満たすかどうかは不確定である。

1.1 前兆のない片頭痛の診断基準

- A. B~Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
- B. 頭痛の持続時間は4~72時間 (未治療もしくは治療が無効の場合)
- C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1. 片側性
 2. 拍動性
 3. 中等度~重度の頭痛
 4. 日常的な動作 (歩行や階段昇降などの) により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
- D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1. 悪心または嘔吐 (あるいはその両方)
 2. 光過敏および音過敏
- E. その他の疾患によらない

なり、薬物乱用を伴うものと伴わないものにさらに細分されている (表5)。CDHの用語はしばしば、CMや変容片頭痛とほぼ同義にも使用されてきた。SilbersteinのCDHの概念は日常臨床で広く使用されている。メカニズムや頭痛発作のタイプをもとに分類するICHD-IIの分類方針とはなじまない点があることも指摘されており、ICHD-IIでは前述のような基準が採択された。2006年の新基準はICHD-IIの付録として追加されており、すなわちこれらは将来の科学的評価のために試験的に使用されるということの意味するが、薬剤の治験などの研究デザインに組み込んで使用することも可能であると推奨している。この付録診断基

準の詳細は、日本頭痛学会誌に解説が掲載される³⁸⁾。

なお、CMは研究者によって、かなり概念が異なり、2004年以前の文献では薬物乱用を伴うケースを包括した研究が大部分である。MOHの症例で、病態について説明し、乱用薬剤を中止するように指示するだけで比較低容易に離脱できる例と、あらゆる試みに抵抗性で治療に難渋する例がある。乱用薬剤がオピオイドやバルビタールを含まず、精神疾患の共存がなく、比較的単純な症例をタイプI MOH、難治例をタイプII MOHと細分類する提唱がある^{39,40)}。

表3 慢性片頭痛の改訂基準³⁶⁾

付録 A 1.5.1 慢性片頭痛 (appendix 1.5.1 chronic migraine)

A. 頭痛 (緊張型または片頭痛あるいはその両方) が月に15日以上の頻度で3カ月以上続く*。

B. 1.1 前兆のない片頭痛の診断基準を満たす頭痛発作を少なくとも5回は経験している患者に起こった頭痛。

C. 少なくとも3カ月にわたり、次のC1またはC2あるいはその両方を満たす頭痛が月に8日以上ある。すなわち、前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状がある。

1. 以下のa~dのうちの少なくとも2つを満たす。

(a) 片側性

(b) 拍動性

(c) 痛みの程度は中程度または重度

(d) 日常的な動作 (歩行や階段昇降など) により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける。

そして、以下のaまたはbの少なくとも一つ。

(a) 悪心または嘔吐 (あるいはその両方)

(b) 光過敏および音過敏

2. 上記C1. の頭痛発作に進展することが推定される場合にトリプタンまたはエルゴタミン製剤による治療により頭痛が軽減する。

D. 薬物乱用が存在せず[†]、かつ、他の疾患によらない[‡]。

*頻繁に起こる頭痛の特徴を明確にするためには、通常、少なくとも1カ月は日々の頭痛と随伴症状の性状を記録する頭痛ダイアリーをつける必要がある。ダイアリーのサンプルはWebから入手できる (<http://www.i-h-s.org>) (訳注:ダイアリーの日本語版サンプルは日本頭痛学会のWeb (<http://www.jhsnet.org>) から入手できる)

[†]薬物乱用は8.2薬物乱用頭痛の項に従って定義される。

[‡]病歴および身体所見・神経所見より頭痛分類5~12を否定できる、または、病歴あるいは身体所見・神経所見よりこれらの疾患が疑われるが、適切な検査により除外できる、または、これらの疾患が存在しても、初発時の発作と当該疾患とは時間的に一致しない。

表4 薬物乱用頭痛の改訂基準³⁶⁾

付録 A 8.2 薬物乱用頭痛の診断基準
(appendix 8.2 medication overuse headache diagnostic criteria:)

A. 頭痛は1カ月に15日以上存在する。

B. 8.2 のサブフォームで規定される1種類以上の急性期・対症的治療薬を3カ月を超えて定期的に乱用している

1. 3カ月を超えて、定期的に1カ月に10日以上エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、または複合鎮痛薬を使用している。

2. 単一成分の鎮痛薬、あるいは、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン、オピオイドのいずれかの組み合わせで合計月に15日以上の頻度で3カ月を超えて使用している。

C. 頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化している。

D. MOHのメカニズム: 臨床的観察と研究成果

CDH患者の少なくとも一部は過剰に服用している薬物の中止により頭痛の強度と頻度が有意に

軽減する^{21,41)}。この臨床観察は、MOHの概念をサポートする第一義的な知見である。

Zeebergらは、MOHが疑われたCDH216例に2カ月間の投薬中止とした結果を報告している。45%は改善し、48%は変化がなく、7%は頭痛が

表5 慢性連日性頭痛の Silberstein の分類(1994)³⁾

headache classification for chronic daily headache (CDH)
daily or near-daily headache lasting > 4 hours/day for > 15 days/month
1.8 transformed migraine (TM)
1.8.1 with medication overuse
1.8.2 without medication overuse
2.2 chronic tension-type headache (CTTH)
2.2.1 with medication overuse
2.2.2 without medication overuse
4.7 new daily persistent headache (NDPH)
4.7.1 with medication overuse
4.7.2 without medication overuse
4.8 hemicrania continua (HC)
4.8.1 with medication overuse
4.8.2 without medication overuse

著者注: コード番号は IHS 基準に組み入れることを前提に割り振られているので連番になっていない。

増悪した。MOHにおける投薬中止の有用性を示すデータである⁴²⁾と理解できるが、薬物の過剰使用があるCDHの約半数が薬剤中止では頭痛が改善しなかった点にも注意を要する。難治性のCDHの結果として、薬物を過剰使用している患者が存在する可能性がある。

すべてのCDH患者が薬物を乱用しているわけではなく、鎮痛薬を連用してもすべての頭痛患者がMOHを発病するわけではないことも重要で、MOHの発生には既存の頭痛、急性期治療薬の乱用に加え、他の未知の因子の関与を考える必要がある。

一次性頭痛のない患者では、鎮痛薬を連用しても通常、頭痛は発現しない³¹⁾。一方、片頭痛患者では頭痛以外の疼痛処置のために鎮痛薬を服用した場合でもMOHを起こす⁴³⁾。

Zwartら^{10,44)}は、鎮痛薬の使用とその後の慢性疼痛および鎮痛薬乱用の関連について、総計32,067人の被験者を11年間追跡調査を行った。慢性疼痛に陥る相対危険度は鎮痛薬乱用のある片

頭痛では37.6倍(95%CI 21.3~66.4)、他の慢性頭痛14.4倍(95%CI 10.4~19.9)、頸部痛7.1倍(95%CI 5.5~9.2)、慢性腰痛6.4倍(95%CI 4.9~8.4)であった。片頭痛患者において、鎮痛薬乱用は、11年後の慢性疼痛と薬物乱用を予測し得ると結論づけている。

群発頭痛患者では大量の鎮痛薬を服用してもMOHは通常起こらないとされているが、片頭痛の既往、合併、家族歴がある例では注意が必要との指摘⁴⁵⁾がある。

米国の住民調査では、食餌性および医薬品としてのカフェインの摂取がCDHの中等度の危険因子(オッズ比1.5, $p=0.05$)であることが示された⁴⁶⁾が、フェナセチンと併用しない限りはカフェインを含む鎮痛薬は薬剤依存症に関与しないとの報告もある⁴⁷⁾。その他、低い教育歴と低収入がMOHの要因⁴⁸⁾となり、身体的、性的虐待の既往がCDHの危険因子となる⁴⁹⁾などの報告がある。

MOHの発生機序はいくつかの仮説が提唱されているが^{50,51)}、不明の点も多い。1990年代には鎮痛剤の過剰使用が、セロトニン代謝に影響し、疼痛閾値を変化させ頭痛を誘発するとの仮説が提唱されていた⁵²⁾。

最近では片頭痛発作中の中枢感作過程と同様のプロセスがMOHで慢性的に起こるとの理論的構築がなされている⁵³⁾。三叉神経血管系の過敏性が生じた神経細胞が反復性に活性化して、三叉神経尾側核の侵害受容神経に生物学的・機能的な変化をもたらし、神経の発射域値が低下し、受容野が拡大し、皮膚アロディニアと類似の病態を引き起こすとするものである⁵⁴⁾。セロトニンを介する疼痛制御系の抑制は、下行性抑制の低下によって中枢感作を増強する可能性がある^{53,54)}。このような仮説を支持する研究成果が集積されてきている。

片頭痛およびMOH患者で中脳水道周囲灰白質

periaqueductal gray matter (PAG) の機能障害が高解像度MRIにより報告⁵⁵⁾され注目された。

磁気刺激による光閾値 phosphene thresholds と感覚の正確度の抑制 (MSPA) を大脳皮質の興奮性として検討すると、CM患者で有意な皮質の興奮性の上昇が認められた⁵⁶⁾。また、MOH患者では三叉神経領域の疼痛関連皮質脳電位 (PREP) が促進しており、退薬治療により正常化したことより、三叉神経領域の侵害受容系の機能促進の関与が示唆されている⁵⁷⁾。

レーザーパルスを用いた疼痛刺激による脳誘発電位の局在解析で、CMはP2双極子の局在が通常の片頭痛や対照と比較すると、帯状束皮質の吻側にあった⁵⁸⁾。この有意な局在の差が頭痛の慢性化に関与しているかもしれない。

¹⁸FDG-PET糖代謝測定を用いた最近の研究では、MOH患者の疼痛制御に関連する脳の構造、部位で脳代謝の変化が確認されている⁵⁹⁾。小脳虫部では代謝が亢進し、両側視床、眼窩前頭皮質、前帯状回、島/腹側線条体、右下頭頂小葉では代謝が低下していた。原因薬剤の中止により3週以内に代謝が低下した領域は正常化した。複合鎮痛薬およびカフェイン配合エルゴタミンの乱用では、眼窩前頭皮質の代謝低下が残存していた。

本研究の報告者らは、この治療後も残存する眼窩前頭皮質代謝低下は遺伝的に規定されており、MOHを発病しやすい個人を特定するマーカーになる可能性があるとして述べている。

CDHにおける疼痛制御系の抑制の生化学的な根拠としては、血小板セロトニンの減少、血小板一酸化窒素産生増加、5-HT_{2A}受容体のアップレギュレーション、髄液中のサブスタンスPと神経成長因子の濃度を上昇などの報告がなされてきた⁴⁶⁾。動物実験で、鎮痛薬の慢性曝露によって中枢神経系のセロトニン量と5-HT_{2A}受容体密度が変化することが示されている⁵¹⁾。最近のPeresの検討ではCM患者では髄液中グルタミン酸濃度が上昇

しており、頭痛強度と相関していた⁶⁰⁾。また、髄液中のGDNFとソマトスタチンがMOHで有意に低下していたとの報告⁶¹⁾がある。

MOHでは成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) に対する成長ホルモンの反応が低下しており、CRH投与後のコルチコトロピンとコルチゾール濃度が有意に上昇しており、内分泌機能異常が指摘されている⁶²⁾。遺伝子レベルの検討は少ないが、ドパミン受容体DRD-4の多型にCDHと通常の片頭痛に有意差があったとの報告⁶³⁾がある。

慢性的な薬物曝露により受容体の活性化域値が変化し、また、その発現と感作にも異常をきたし得る。これらの変化は、イオンチャネル、Gタンパク質結合型受容体といった受容体のタイプと薬剤曝露の期間や濃度に依存する。

ラットにトリプタンを連日曝露すると、大脳皮質、錐体外路系、脳幹のセロトニン受容体 (5-HT_{1B/D}) が有意にダウンレギュレートされ⁶⁴⁾、セロトニンの生成が変化する⁶⁵⁾。

この、セロトニン受容体のダウンレギュレーションは薬剤曝露後24~96時間という比較的早期に起こるので、ヒトにおける臨床使用でも、5-HT_{1B/D}作動薬 (トリプタン) の慢性または頻繁な曝露によりセロトニン受容体のダウンレギュレーションと中枢抑制経路の変化をもたらす可能性がある。

同様の機序はアスピリン、イブプロフェンなどの鎮痛薬の主な薬理学的標的であるシクロオキシゲナーゼI, IIのような酵素の調節でも起こり得る。しかし、酵素制御は遅い反応であるため、長時間かつ高濃度の薬剤曝露が必要と考えられる⁹⁾。

これらの理論的な特徴は、トリプタン乱用によるMOHは鎮痛薬乱用よりも短期間で発症するが、その強度や離脱症状の持続期間はトリプタンのほうが穏やかで短いという臨床的観察に符合している^{23,66)}。セロトニン受容体やプロスタグラ

ンジン合成酵素のダウンレギュレーションにより、中脳水道灰白質 periaqueductal grey matter (PAG) や三叉神経核に連絡するセロトニン下行性抑制系における侵害受容信号の伝達修飾が起り抗侵害受容活動の障害をきたし、持続的な頭痛が起こる可能性がある⁹⁾。

Calabresiら⁶⁷⁾は、片頭痛患者にMOHが発生する際のような中枢感作のメカニズムをモデルとして提唱した(図1)。

MOHに進展する心理的因子の一つには、薬物の使用によって頭痛が消失するという強力な陽性の条件づけがある。また、多くの患者は、頭痛のために仕事や社交上の大切な予定に支障が起こることを心配して予防的に片頭痛薬を服用している。さらに、切迫する頭痛への恐れや、医師からの前兆ないし予兆期に早く服薬するようにとの指示が拍車をかけている。早期治療の勧告が不適切に行われた場合には、患者が必要以上の薬剤を使

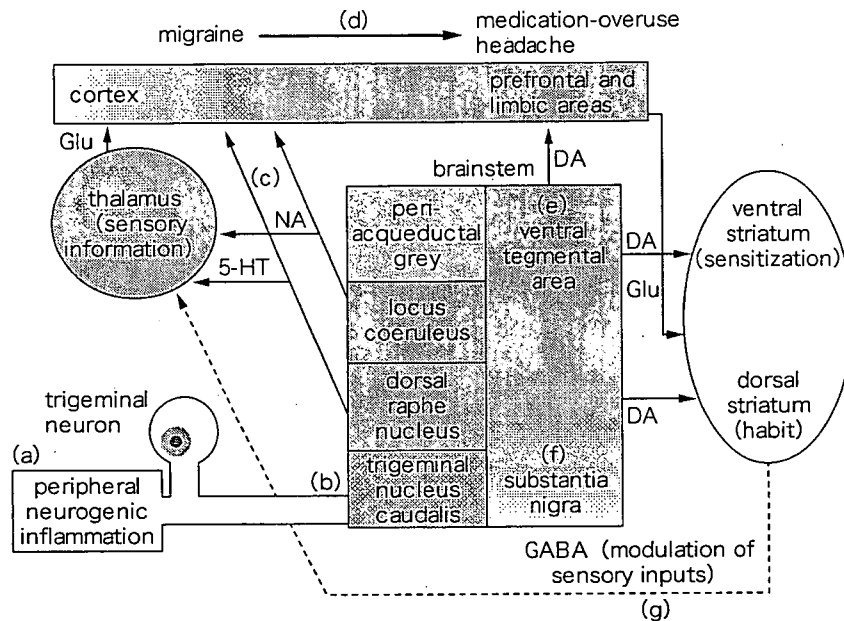


図1 片頭痛の病態生理と、薬物乱用頭痛発症に関与する解剖学的構造⁶⁷⁾

- (a) 神経原性炎症と三叉神経の活性化は片頭痛のトリガーである。
- (b) 刺激が、複数の脳幹核(三叉神経尾側核、背側縫線核、青斑核、および中脳水道周囲灰色質)に広がる。
- (c) これらの核から、ノルアドレナリン作動性(NA)およびセロトニン作動性の入力が視床と皮質に投射して知覚統合を形成している。
- (d) 症候性頭痛薬の過剰使用により頻繁な反復性片頭痛が薬物乱用頭痛に変容する。
- (e) 大脳皮質(前頭葉前部、辺縁系)および皮質下(腹側線条体)に線維投射をもつ腹側被蓋野などの脳幹中脳領域からのドーパミン(DA)の遊離が増加して、中枢感作が進行することがこの頭痛の変容に関与していると推定される。
- (f) 中枢感作の過程が始まると、背側線条体における黒質神経細胞からのDA放出の増加が持続して、薬物乱用の習慣が維持される。
- (g) 線条体からのGABA作動性の入力は、視床において他の感覚入力と統合されている。

用するおそれがある。また、小児は鎮痛薬を早めかつ安易に使用する習慣を両親から学ぶ可能性があり、服薬行動は家族内で相関しうる。

患者が薬物の使用を中止すると既存の頭痛が悪化する離脱性頭痛も、重大な心理的要因の一つである。バルビツール含有複合薬は、高い依存性があり、頭痛を軽減する作用に加え鎮静と軽度の多幸感といった向精神的副作用が薬物依存を助長している。バルビツールの他、コデインや他のオピオイド、カフェインにもこのような効果があると考えられる。また、カフェインは覚醒作用、疲労回復作用があり、作業能率と気分を改善するが、これらの作用も過剰使用を助長する。

頭痛患者は、コデインや他のオピオイドにより身体依存を発病し得る。米国では相当数の患者がコデインを服用しているが、コデイン摂取の効果の検討は充分にはなされていないのが現状である⁹⁾。約10%のコデインが、モルヒネに代謝されるとされている⁹⁾。本邦では慢性頭痛に対しコデインが処方されることはまれであるが、市販の咳止めにコデインが含有されているものがあり、乱用患者に遭遇することがある。

他方、片頭痛がMOHに移行する前に精神疾患が共存しており、MOHは依存症のスペクトラムでとらえるべきであるとの指摘もある⁶⁸⁾。

E. 治療と予防

MOH治療の重要なゴールは、頭痛の重症度を軽減ないし消失させることと、急性期治療薬および予防薬の反応性を回復させることである⁶⁾。

MOH治療には多面的なアプローチが必要で、まず第一に原因薬剤の中止、ついで原因薬剤中止後に起こる離脱性頭痛（反跳性頭痛）への対処であり、さらには予防薬の投与によるMOH再発の防止が重要である。また、乱用に陥りやすい傾向に対する行動療法と急性期治療薬の適正使用の指

導も必要である。日本神経学会の頭痛治療ガイドライン⁶⁹⁾や、頭痛学会および厚労省研究班による慢性頭痛の診療ガイドライン⁷⁰⁾にも取り上げられているが、経験的な治療による部分が多く、二重盲検試験など質の高いエビデンスは乏しいのが現状である^{52,70)}。

乱用薬物の種類や、関与する因子によって、外来治療プロトコール⁷¹⁾と入院治療プロトコール⁴¹⁾の双方が試みられている。また、乱用薬物の即時中断のプロトコール^{72,73)}と緩徐に中断するプロトコール⁷⁴⁾があり、多くは乱用薬物ごとに特化されている。

鎮痛剤やエルゴタミンのMOHの治療の成功率は48～91%で、大部分の報告では77%以上とされている⁷⁵⁾。乱用薬物の中止に際して救済的治療が必要で、神経遮断薬、ステロイド、ジフェンヒドラミン、バルプロ酸、ketorolacなどが有用であるが、米国では静注ジドロエルゴタミン(DHE)の頻回使用が実施されてきた⁶⁾。共存する精神疾患や他の物質(薬物)乱用の検索とその治療はMOHの治療上重要である。また、頭痛ダイアリーなどを用いた薬剤使用の頻度の記録が有用である。

抗うつ薬、amitriptylineは慢性緊張型頭痛、片頭痛の予防効果のエビデンスがあり、うつ状態の併存の有無にかかわらず有効である。MOHに対してもプラセボを対照とした二重盲検比較試験で、原因薬剤即中止後、amitriptyline投与群(1日1回75mg投与)では有意な頭痛頻度減少を得られたと報告されている⁷⁶⁾。原因薬剤中止のみで効果がみられなかったMOH症例において、amitriptyline(1日10～50mg)を投与したところ、22例中10例(36%)で頭痛が50%以上減少したとの報告もある⁷¹⁾。

MOHの治療に抗てんかん薬ではvalproate sodiumが多く用いられている。Mathewら⁷⁴⁾のオープン試験では、他の薬物治療で改善が得ら

れなかったCDHに、valproate sodium 1,000～2,000mg/日を3カ月間投与して頭痛頻度と強さの減少が得られた。また、ICHD-IIにより診断したCM、MOHに対するdivalproex ER 1,000mgの多施設のオープン試験でも有用性が示されている⁷⁷⁾。

Topiramateは、MOHを伴うCMに有効で、12週投与でCMを反復性の片頭痛に戻す効果があることが二重盲検試験で示された⁷⁸⁾。小児のCDHでもtopiramateの有用性が示されている⁷⁹⁾。

ステロイドの有効性も検討されている。Krymchantowskiら⁸⁰⁾の報告では400例のMOHに対し、外来で原因薬剤を中止し、prednisolone 60mg（経口）から開始し、2日ごとに20mgずつ減量、計6日間投与、その後amitriptyline, atenolol, fluoxetine, flunarizineなどの予防薬を開始した。prednisolone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。

同様のプロトコールをプラセボ対照ランダム化二重盲検で実施した検討がある。最初の3日間は入院とし、経口prednisoloneを60mg×2日、40mg×2日、20mg×2日の合計6日またはプラセボを投与した。この6日間の頭痛の指標にプラセボ群と有意差はなかった。Prednisoloneの有用性は証明されなかったとしている⁸¹⁾。ステロイドの有用性については今後さらなる検討が必要である。

NSAIDsではnaproxen 500mgの連日投与が、エルゴタミン中止後の頭痛の改善に有効⁷²⁾とされている。その他、入院中（平均6.2日間）に8時間毎に5～8mgのprochlorperazine静脈内投与を行うことにより、70%が鎮痛薬から離脱できたとの報告がある⁸²⁾。また、低用量のtizanidineを長時間作用型NSAIDsと併用して有用であったとの報告⁸³⁾、MOHを含む難治性の片頭痛

やCDHに非定型抗精神病薬、olanzapineが有効との報告や⁸⁴⁾、難治性CDHにziprasidoneが有効であったとの報告がある⁸⁵⁾。

MOHの入院による乱用薬剤のademetonineを用いた即時中止のプロトコールが報告⁸⁶⁾されている。101例のMOH患者において原因薬剤を中止し、ademetonine (S-adenosyl-L-methionine, 200mg×2回/日)の静脈内投与7～10日間による治療を実施した。ademetonineは生体内にユビキタスに存在する分子でメチル基のドナー、および硫化反応の生理的硫黄化合物として機能する。抗炎症作用やプロスタグランジン拮抗作用、ロイコトリエン拮抗作用などがあるとされており、抗うつ作用もあることから依存症治療の効果もあるとされている。重度の反跳性頭痛には、ベンゾジアゼピン、制吐剤（メトクロプラミド、10mg）および乱用薬物以外の対症療法薬を投与した。このプロトコールにより頭痛が寛解するまでの平均日数は8.8日であった。このプロトコールは有効かつ安全であると著者らは結論している。

薬物乱用や精神疾患の既往、オピオイドやベンゾジアゼピン、バルビタールの乱用など複雑な例を除外したMOH患者120例に乱用薬物離脱プログラムとして、グループA: 集中的なアドバイスのみ、グループB: 標準外来患者離脱プログラム（アドバイス+プレドニゾン+予防薬）、グループC: 標準入院患者離脱プログラム（グループBプログラム+補液+制吐剤）を比較した興味深い検討がある⁸⁷⁾。2カ月後に急性期治療薬の使用が10日/月以下になれば、離脱療法が成功と判定すると、全体で75.4%、グループAの77.5%、グループBの71.7%、グループCの76.9%で治療が成功した。片頭痛+MOHの患者で医療ニーズが低い例では、アドバイスのみで治療が達成できる可能性がある⁸⁷⁾。これは前述のタイプI-MOH^{39,40)}の治療戦略として銘記されるべきである。

最近のfMRI研究により、前頭前野背外側部

dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) がヒトにおいて痛覚回路の抑制的制御を担っていることが明らかになってきた。DLPFC領域に高周波経頭磁気刺激 (rTMS) を実施すると sham rTMS に比べて頭痛指数を有意に減少させたとの報告がある⁸⁸⁾。

発作頻度の高い頭痛患者では予防薬の使用が、急性治療薬の乱用を減少させることができる⁸⁹⁾。オピオイドやバルビタール含有製剤の処方制限すべきで、トリプタンや鎮痛薬の使用は月に10日以内を目安とする。ひとたびMOHが発症するとしばしば治療に難渋することから適切な患者教育と予防療法により、MOHの発生を未然に防ぐことが肝要である⁷⁰⁾。

本レビューの執筆には、著者の所蔵文献に加え、PubMedにてMOH、CMのキーワードで検索を行い2000年～2007年の文献を網羅的に収集した。2003年以降の文献を積極的に採用し、また、文献入手の容易さも配慮して選択した。

文献

- 1) Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. 1982; 22: 66-8.
- 2) Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache--clinical features and management. *Headache*. 1990; 30: 634-8.
- 3) Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, et al. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*. 1994; 34: 1-7.
- 4) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 (suppl 1): 1-160.
- 5) Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Field testing alternative criteria for chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26: 477-82.
- 6) Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache*. 2006; 46 Suppl 4: S202-11.
- 7) Boes CJ, Capobianco DJ. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages. *Cephalalgia*. 2005; 25: 378-90.
- 8) Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5: 529-36.
- 9) Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 475-83.
- 10) Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Analgesic use: A predictor of chronic pain and medication overuse headache: The Head-HUNT Study. *Neurology*. 2003; 61: 160-4.
- 11) Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004; 62: 1338-42.
- 12) Lu SR, Fuh JL, Chen WT, et al. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001; 21: 980-6.
- 13) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology*. 2000; 54: 314-9.
- 14) Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of chronic daily headache: challenges in clinical practice. *Headache*. 2005; 45 Suppl 1: S74-85.
- 15) Hering-Hanit R, Gadoth N, Cohen A, et al. Successful withdrawal from analgesic abuse in a group of youngsters with chronic daily headache. *J Child Neurol*. 2001; 16: 448-9.
- 16) Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology*. 2006; 66: 198-201.
- 17) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*. 2006; 66: 193-7.
- 18) Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, et al. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache*. 2006; 46: 766-72.

- 19) Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol*. 1982; 33: 335-41.
- 20) Zed PJ, Loewen PS, Robinson G. Medication-induced headache: overview and systematic review of therapeutic approaches. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 61-72.
- 21) 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: 229-35.
- 22) Pini LA, Cicero AF, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia*. 2001; 21: 878-83.
- 23) Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*. 2002; 59: 1011-4.
- 24) Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, et al. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology*. 2003; 60: 1682-3.
- 25) Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze, A et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005; 25: 12-5.
- 26) Saper JR, Hamel RL, Lake AE 3rd. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia*. 2005; 25: 545-6.
- 27) Corchs F, Mercante JP, Guendler VZ, et al. Phobias, other psychiatric comorbidities and chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64: 950-3.
- 28) Lake AE 3rd. Placebo, chronic daily headache, and pain: ten points to ponder. *Curr Pain Headache Rep*. 2006; 10: 4-6.
- 29) Saper JR. Chronic daily headache: a clinician's perspective. *Headache*. 2002; 42: 538-42.
- 30) 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: 1-96.
- 31) Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo ? *Headache*. 1988; 28: 61-2.
- 32) Bowdler I, Kilian J. The association between analgesic abuse and headache--coincidental or causal. *Headache*. 1988; 28: 494.
- 33) 国際頭痛分類第2版日本語版. 日本頭痛学会誌. 2004; 31: 13-188. 国際頭痛分類 第2版 新訂増補日本語版. 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳. 東京: 医学書院; 2007. p. 1-172.
- 34) Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)--revision of criteria for 8. 2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25: 460-5.
- 35) 五十嵐久佳, 間中信也. 国際頭痛分類第2版第1回改訂版(ICHD-II R1)における「8. 2薬物乱用頭痛」の診断基準の改正点—日本語版国際頭痛分類第2版との相違点. 日本頭痛学会誌. 2006; 33: 26-9.
- 36) Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26: 742-6.
- 37) Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. *Neurology*. 1996; 47: 871-5.
- 38) 竹島多賀夫, 間中信也, 五十嵐久佳, 他. 日本頭痛学会・新国際痛分類普及委員会. 慢性片頭痛と薬物乱用頭痛の付録診断基準の追加について. 日本頭痛学会誌 (印刷中).
- 39) Saper JR, Lake AE, III. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1262.
- 40) Lake AE, III. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache*. 2006; 46 Suppl 3: S88-97.
- 41) Trucco M, Meineri P, Ruiz L. Preliminary results of a withdrawal and detoxification therapeutic regimen in patients with probable chronic migraine and probable medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2005; 6: 334-7.
- 42) Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*. 2006; 66: 1894-8.
- 43) Bahra A, Walsh M, Menon S, et al. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics ? *Headache*. 2003; 43: 179-90.
- 44) Zwart JA, Dyb G, Hagen K, et al. Analgesic overuse among subjects with headache, neck,

- and low-back pain. *Neurology*. 2004; 62: 1540-4.
- 45) Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006; 67: 109-13.
- 46) Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004; 63: 2022-7.
- 47) Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D, et al. Do caffeine-containing analgesics promote dependence ? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68: 457-67.
- 48) Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, et al. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache*. 2005; 45: 25-31.
- 49) Peterlin BL, Ward T, Lidicker J, et al. A retrospective, comparative study on the frequency of abuse in migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2007; 47: 397-401.
- 50) Scher AI, Lipton RB, Stewart W. Risk factors for chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2002; 6: 486-91.
- 51) Srikiatkachorn A. Chronic daily headache: a scientist's perspective. *Headache*. 2002; 42: 532-7.
- 52) 竹島多賀夫, 井尻珠美, 福原葉子, 他. 頭痛診療の進歩: 薬剤連用性頭痛とその治療. *神経治療学*. 2003; 20: 53-61.
- 53) Boes CJ, Black DF, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol*. 2006; 26: 232-41.
- 54) Knight Y. Brainstem Modulation of Caudal Trigeminal Nucleus: A Model for Understanding Migraine Biology and Future Drug Targets. *Headache Currents*. 2005; 2: 108-18.
- 55) Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness ? *Headache*. 2001; 41: 629-37.
- 56) Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, et al. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. *Headache*. 2005; 45: 546-52.
- 57) Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1106-14.
- 58) de TM, Losito L, Difruscolo O, et al. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*. 2005; 45: 1208-18.
- 59) Fumal A, Laureys S, Di CL, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006; 129: 543-50.
- 60) Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, et al. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24: 735-9.
- 61) Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia*. 2006; 26: 409-15.
- 62) Rainero I, Ferrero M, Rubino E, et al. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache*. 2006; 46: 597-603.
- 63) Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, et al. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 1009-13.
- 64) Dobson CF, Tohyama Y, Diksic M, et al. Effects of acute or chronic administration of anti-migraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia*. 2004; 24: 2-11.
- 65) Reuter U, Salomone S, Ickenstein GW, et al. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia*. 2004; 24: 398-407.
- 66) Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 2001; 57: 1694-8.
- 67) Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26: 62-8.
- 68) Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, et al. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2005; 25: 519-22.
- 69) 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦,

- 荒木信夫, 五十嵐久佳, 他. 日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン2002. 臨床神経. 2002; 42: 330-62.
- 70) 日本頭痛学会, 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2006. p. 1-227.
- 71) Linton-Dahlof P, Linde M, Dahlof C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia*. 2000; 20: 658-62.
- 72) Mathew NT. Amelioration of ergotamine withdrawal symptoms with naproxen. *Headache*. 1987; 27: 130-3.
- 73) Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia*. 2003; 23: 982-93.
- 74) Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache*. 1991; 31: 71-4.
- 75) Young WB, Silberstein SD. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia*. 2001; 21: 873.
- 76) Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache: a double-blind comparative pilot study. *Headache*. 2001; 41: 178-82.
- 77) Landy SH, Baker JD. Divalproex ER prophylaxis in migraineurs with probable chronic migraine and probable medication-overuse headache: a case series. *Pain Pract*. 2004; 4: 292-4.
- 78) Mei D, Ferraro D, Zelano G, et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29: 269-75.
- 79) Borzy JC, Koch TK, Schimschock JR. Effectiveness of topiramate in the treatment of pediatric chronic daily headache. *Pediatr Neurol*. 2005; 33: 314-6.
- 80) Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia*. 2000; 20: 107-13.
- 81) Boe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007; 69: 26-31.
- 82) Lu SR, Fuh JL, Juang KD, et al. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache*. 2000; 40: 724-9.
- 83) Smith TR. Low-dose tizanidine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for detoxification from analgesic rebound headache. *Headache*. 2002; 42: 175-7.
- 84) Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, et al. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2002; 42: 515-8.
- 85) Cahill CM, Hardiman O, Murphy KC. Treatment of refractory chronic daily headache with the atypical antipsychotic ziprasidone--a case series. *Cephalalgia*. 2005; 25: 822-6.
- 86) Relja G, Granato A, Bratina A, et al. Outcome of medication overuse headache after abrupt inpatient withdrawal. *Cephalalgia*. 2006; 26: 589-95.
- 87) Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1097-105.
- 88) Brighina F, Piazzà A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci*. 2004; 227: 67-71.
- 89) Loder E, Biondi D. General principles of migraine management: the changing role of prevention. *Headache*. 2005; 45 Suppl 1: S33-47.

Brief Communication

Increased Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Migraineurs

Keiko Imamura, MD, PhD; Takao Takeshima, MD, PhD; Emi Fusayasu, MD, PhD;
Kenji Nakashima, MD, PhD

Background and Objective.—Cortical spreading depression and neurogenic inflammation have been hypothesized to be key steps in the development of migraine headache. Recent studies have highlighted matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in cortical spreading depression, neurogenic inflammation, and cerebral ischemia. To seek their possible association, we investigated plasma MMP-9 levels in migraineurs during headache-free periods.

Methods.—Plasma MMP-9 levels in 84 migraine subjects and 61 controls were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In addition, 23 patients with tension type headache were included in the study as comparative subjects.

Results.—The MMP-9 levels in migraineurs (42.5 ± 4.6 ng/mL, mean \pm SE) were significantly higher than those in controls (25.4 ± 2.7 ng/mL, $P < .005$). Those levels in tension type headache subjects (24.6 ± 4.8 ng/mL) did not differ from those in controls. There was no significant difference between subjects having migraine with aura and those without aura. The MMP-9 levels did not correlate with age, duration of illness, frequency of migraine attack, duration of headache attack, or medication for headache. Mean plasma MMP-9 levels were the highest in subjects from whom blood samples were taken 2-4 days after their latest attack.

Conclusions.—The degradation of extracellular matrix showing the increase of MMP-9 in migraineurs may be associated with an abnormality in their blood vessel permeability. MMP-9 plays some role in migraine pathophysiology. Further studies of MMPs are necessary to elucidate their role.

Key words: cortical spreading depression, gelatinase, ischemia, neurogenic inflammation, migraine

Abbreviations: BBB blood-brain barrier, CSD cortical spreading depression, ECM extracellular matrix, IL-1 β interleukin-1 β , MMP matrix metalloproteinase, MMP-9 matrix metalloproteinase-9, TNF- α tumor necrosis factor- α

(*Headache* 2007;48:135-139)

INTRODUCTION

Migraine headache, a highly prevalent and disabling disease, is characterized by the peripheral and

central sensitization of pain perceptive systems. Although the pathophysiology is not fully understood, cortical spreading depression (CSD) and neurogenic inflammation have been hypothesized to be major steps in the development of migraine headache.^{1,2} Recent studies suggests possible association of migraine and ischemic brain lesions, especially posterior lobes and cerebellum.³ The matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of enzymes with more than 20 members identified to date that are all extracellular endopeptidases requiring Zn²⁺. The major

From the Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan.

Address all correspondence to Dr. Takao Takeshima, Associate Professor of Neurology, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishicho, Yonago, 683-8504, Japan.

Accepted for publication June 19, 2007.

Conflict of Interest: None.

targets are the proteins of the extracellular matrix (ECM).⁴ The role for MMPs has also been suggested in the pathogenesis of both acute and chronic neurological disorders such as stroke, Alzheimers's disease, HIV-associated dementia, and multiple sclerosis.⁵⁻⁷

Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9 or gelatinase B) is a relevant member of MMPs and has a broad range of specific substrates such as gelatine, collagens, and fibronectin.⁶ Significant pathological roles of MMP-9 have been reported in cerebral ischemia and neural inflammation.⁸⁻¹⁰

Cortical spreading depression is a propagating wave of neuronal and glial depolarization in cerebral cortex and has been implicated in disorders of neurovascular regulation such as stroke, head trauma, and migraine. Gursoy-Ozdemir et al¹¹ demonstrated CSD increased the cortical tissue MMP-9 level, in animal models and altered the levels of inflammatory cytokines. We have reported alteration of plasma transforming growth factor- β , a relevant cytokine, in interictal migrainures.¹² Alterations of plasma interleukins have also been reported in migrainures.¹³

Changes of plasma MMPs in patients have been reported in some neurological disorders such as ischemic stroke¹⁴ and multiple sclerosis.¹⁵ However, there has been no study concerning plasma MMPs in migraine subjects. To explore the possible association of the MMPs in migraine, we measured plasma MMP-9 in migraineurs during the headache-free periods.

SUBJECTS AND METHODS

Eighty-four volunteer migraineurs, who visited a headache clinic at Tottori University Hospital, participated in this study. All subjects were given a general physical and neurological examination. The diagnosis of headache type was established according to the diagnostic criteria of the International Classification of Headache Disorders II.¹⁶ Twenty-one subjects suffered from migraine with aura and 63 from migraine without aura. All headache sufferers were generally normal except for their headaches. We recruited 61 healthy subjects without headache as controls. They comprised 58 volunteers recruited from hospital workers, 2 students of the University, and 1 family member of a patient, who were generally normal and

Table 1.—Mean Age and Sex Ratio of the Subjects

	n	Age (years)	Male : female
Control	61	32.5 \pm 11.1	18:43
Migraine	84	33.6 \pm 13.0	23:61
Migraine with aura	21	27.0 \pm 8.2	7:15
Migraine without aura	63	36.0 \pm 13.7	16:46
Tension-type headache	23	51.3 \pm 18.2	4:19

Mean \pm SD.

received no medication. In addition, 23 patients with tension type headache were included in the study as comparative subjects. Mean age and male to female ratio of the subjects are shown in Table 1. Clinical characteristics and the current medication of migraine subjects are summarized in Table 2. All participants gave their informed consent following their full understanding of the nature and aim of the study. We obtained venous blood samples from each participant during the headache-free period, at least 2 days after the last headache attack. Sample blood was cooled immediately in EDTA-containing tubes. We obtained plasma by centrifugal separation. The plasma samples were frozen and stored at -30°C until assay. MMP-9 levels in plasma were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (MMP-9, human, Biotrak ELISA System; Amersham Bioscience, Piscataway, NJ, USA). Statistical analyses were performed using SPSS software version 11.01-J (Tokyo, Japan). The data were evaluated using the non-parametric Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney *U*-test. The Spearman coefficient was used to evaluate correlations between variables.

RESULTS

The plasma MMP-9 levels in controls, migraine, and tension type headache subjects are presented in Table 3. The MMP-9 levels in migraineurs were significantly higher than those in controls. Those levels in tension type headache subjects did not differ from those in controls. There was no significant difference between MMP-9 levels in migraine subjects with aura and those having migraine without aura. The MMP-9

Table 2.—Headache Characteristics and Medication of Migraine Subjects

	Migraine with aura (n = 22)	Migraine without aura (n = 62)	Total (n = 84)
Age of onset (years)	17.1 ± 8.7	23.0 ± 8.6	21.5 ± 9.0
Duration of illness (years)	9.2 ± 8.6	12.9 ± 10.7	12.0 ± 10.3
Frequency of headache (per month)	3.4 ± 2.8	4.5 ± 4.1	4.2 ± 3.8
Duration of headache (hours)	17.8 ± 11.3	23.6 ± 15.9	22.1 ± 15.0
Medication for headache (%)			
No acute medication	10 (45.5)	11 (17.7)	21 (25.0)
Triptan	7 (31.8)	30 (48.4)	37 (44.0)
NSAID	6 (27.3)	26 (41.9)	32 (38.1)
No prophylactics	15 (68.2)	33 (53.2)	48 (57.1)
Verapamil	0 (0)	6 (9.7)	6 (7.1)
Amitriptyline	3 (13.6)	10 (16.1)	13 (15.5)
Valproate	1 (4.5)	2 (3.2)	3 (3.6)

Mean ± SD.

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug.

levels did not correlate with age, duration of illness, frequency of migraine attack, duration of headache attack, or medication for headache. Mean plasma MMP-9 levels were the highest in subjects from whom blood samples were taken 2-4 days after their latest attack (Figure).

COMMENTS

This study demonstrated that plasma MMP-9 levels were increased in migraineurs during the headache-free periods. Although there might be some possibility that high MMP-9 is a preparative state for

a migraine attack or that migraine attacks cause an increase of MMP-9, the elevation of plasma MMP-9 levels seemed to be a consequence of migraine attack, because they were associated with the period from the latest headache attack in our findings.

Matrix metalloproteinases have been shown to contribute to: (1) the breakdown of the blood-brain barrier (BBB); (2) cytokine production and the propagation of an inflammatory response including

Table 3.—Plasma MMP-9 Levels

	n	MMP-9 (ng/mL)
Control	61	25.4 ± 2.7
Migraine	84	42.5 ± 4.6*
Migraine with aura	21	34.9 ± 6.0**
Migraine without aura	63	45.1 ± 5.8**
Tension-type headache	23	24.6 ± 4.8

* $P < .005$ compared with controls, ** $P < .05$ compared with controls.

Mean ± SE; Kruskal-Wallis test, $P < .01$; Mann-Whitney U -test.

MMP-9 = matrix metalloproteinase-9.

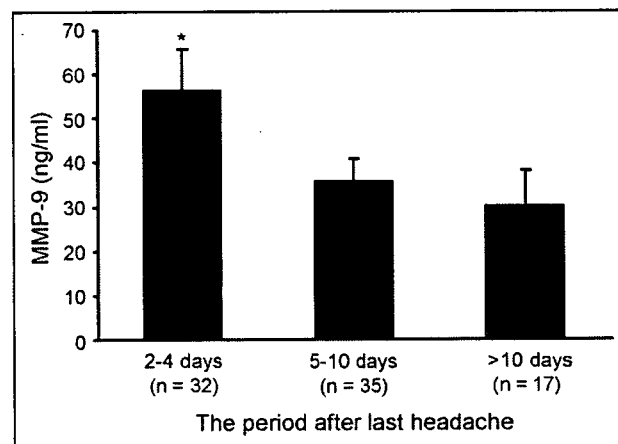


Figure.—Plasma MMP-9 levels in migraineurs and their latest headache attack. Plasma MMP-9 levels in migraineurs whose latest headache attack occurred 2-4 days previously were significantly higher than in other groups. Bars represent mean ± SE. Mann-Whitney U -test, * $P < .05$ compared with other 2 groups. MMP-9 = matrix metalloproteinase-9.

demyelination; (3) tumor invasion, metastasis, and angiogenesis; and (4) inappropriate degradation of the ECM leading to an alteration of structural integrity in various diseases.⁶ Since neurogenic inflammation is a key feature of migraine, increased MMP-9 levels in migraineurs might play an important role in its pathophysiology. Acute attack of multiple sclerosis, which is a demyelinating disorder associated with neurogenic inflammation, causes an elevation of plasma MMP-9 levels.^{15,17} Stimulation with lipopolysaccharide is known to mimic the neurogenic inflammation in experimental animal models.¹⁸ Lipopolysaccharide can enhance MMP-9 mediated by activation for inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β).

Cortical spreading depression is a neural phenomenon associated with the migraine aura, such as fortification spectra. CSD in rat models increases the production of TNF- α and IL-1 β in the brain tissue.¹⁹ Gursoy-Ozdemir et al demonstrated that CSD upregulates MMP-9 in the brain, and then alters the permeability of BBB in murine models.¹¹ Mean plasma MMP-9 level in migraine with aura was significantly higher than in the controls. It was unexpectedly lower than in migraine without aura, although the difference was not statistically significant. Plasma MMP-9 levels in migraine with aura were not higher than those in migraine without aura in our clinical study. There are some opinions that CSD might even occur in the brains of patients with migraine without aura. Premonitory symptoms such as change of mood or feeling of hunger – the so called clinically silent aura – often appear before migraine attack, when a change of neuronal activity occurs in areas that do not present any neuronal symptoms. If we hypothesize that silent CSD occurs in migraine without aura, this facilitates an understanding of the high MMP-9 levels seen in subjects with migraine without aura in this study.

Previous reports have shown that plasma MMP-9 is increased in patients with ischemic stroke,⁹ and that MMP-9 promoted injury of BBB.⁸ In an animal model of brain ischemia, activation of MMP-9 appeared in endothelial cells 48 hours after reperfusion following the release of TNF- α and IL-1 β . Activated MMP-9 causes the disruption of BBB.²⁰ Some recent reports

have claimed that migraine is a risk factor for cerebral ischemia. It has been reported that subjects with migraine show a higher prevalence of white matter lesions in their brain as demonstrated by MRI.²¹ Elevated plasma MMP-9 levels in migraine may be related to proteolytic degradation of the BBB. Increased MMP-9 in migraineurs may support the hypothesis that migraine may share a pathophysiology with ischemic stroke.

The origin of MMP-9 in migraineurs is unclear. In ischemic stroke, endothelial cells in cerebral vessels seem to produce MMP-9.²⁰ Astrocytes and microglia are demonstrated to be associated with the induction of MMP-9 in a culture model of inflammatory stimulation.¹⁰ From the point of view of the relationship between migraine and neurogenic inflammation or CSD, it may be hypothesized that increased plasma MMP-9 in migraineurs could be derived from the brain tissue, but systemic ECM. However, this view remains speculative.

As far as we are aware, this is the first report investigating increased plasma MMP-9 concentration in migraine subjects. We found that plasma MMP-9 levels in migraineurs were increased during headache-free periods. The increased level of MMP-9 in migraineurs may be associated with the characteristics of their blood vessels. Our results are an important contribution to the understanding of migraine headache. Further studies of MMPs in migraine are necessary to fully elucidate their role.

Acknowledgment: This study was partly supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan (K.I. and T.T.).

REFERENCES

1. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48-56.
2. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5:159-177.
3. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, et al. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128:2068-2077.

4. Dzwonek J, Rylski M, Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. *FEBS Lett.* 2004;567:129-135.
5. Lukes A, Mun-Bryce S, Lukes M, et al. Extracellular matrix degradation by metalloproteinases and central nervous system diseases. *Mol Neurobiol.* 1999;19:267-284.
6. Yong VW, Krekoski CA, Forsyth PA, et al. Matrix metalloproteinases and diseases of the CNS. *Trends Neurosci.* 1998;21:75-80.
7. Yong VW, Power C, Forsyth P, et al. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:502-511.
8. Asahi M, Wang X, Mori T, et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J Neurosci.* 2001;21:7724-7732.
9. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003;49:1733-1739.
10. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia.* 2002;39:279-291.
11. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest.* 2004;113:1447-1455.
12. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, et al. Increased plasma transforming growth factor-beta1 in migraine. *Headache.* 2005;45:1224-1228.
13. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache.* 2005;45:926-931.
14. Heo JH, Kim SH, Lee KY, et al. Increase in plasma matrix metalloproteinase-9 in acute stroke patients with thrombolysis failure. *Stroke.* 2003;34:e48-e50.
15. Lee MA, Palace J, Stabler G, et al. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. *Brain.* 1999;122:191-197.
16. Headache Classification of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edn. *Cephalalgia.* 2004;24(Suppl. 1):9-160.
17. Waubant E, Goodkin DE, Gee L, et al. Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology.* 1999;53:1397-1401.
18. Gottschall PE, Yu X. Cytokines regulate gelatinase A and B (matrix metalloproteinase 2 and 9) activity in cultured rat astrocytes. *J Neurochem.* 1995;64:1513-1520.
19. Jander S, Schroeter M, Peters O, et al. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:218-225.
20. Rosenberg GA, Cunningham LA, Wallace J, et al. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures. *Brain Res.* 2001;893:104-112.
21. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291:427-434.

特集：高齢者の痛み①—頭痛・神経痛を中心に—

高齢者によくみられる頭痛と神経痛
—その特徴と治療の要点—

8) 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)

竹島多賀夫 今村 恵子 楠見 公義 中島 健二