

Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists

日本病院薬剤師会雑誌

2

第51巻2号 2015 February

PICK UP

■ 総説	慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた片頭痛の治療	伊藤 康男 他	172
	新しい病院機能評価のポイント ①JCI病院	山内 拓 他	177
■ 特集	②ISO病院 ISO9001認証取得と病院薬剤部での取り組み	脇屋 義文 他	180
	③日本医療機能評価機構	神保 勝也 他	187

巻頭言	薬剤師としてのアイデンティティを大切に	須藤 俊明	129
日病薬だより	平成26年度第4回理事会議事録／平成26年度地方連絡協議会議事録／ 平成26年度第5回理事会開催／部・委員会等報告／会務日誌／行事予定		133
	ホスフルコナゾールにおける負荷投与の適正化に向けた 薬剤部の取り組み	大野凜太郎 他	189
	mFOLFOX6療法施行患者に対する高アンモニア血症発現の危険性	山本 秀紀 他	193
	一次医療圏におけるカルバペネム系抗菌薬の使用量と 緑膿菌耐性率の関係	工藤 香澄 他	197
論文	病院薬剤師のフィジカルアセスメント実施に対する医師・看護師の 意識調査—京都市下6医療機関における調査—	高山 明 他	201
	長期実務実習におけるポートフォリオとルーブリックを用いた 形成的評価の実施と到達目標に対する到達状況の調査	安原 昌宏 他	205
	開腹結腸がん切除後早期における成分栄養剤ゼリーの有効性	二神 幸恵 他	211
	ヘパリン類似物質含有軟膏の塗布におけるエルロチニブ 誘発皮膚障害の発現時期に及ぼす性別の影響	宗 村盛 他	216
	ドセタキセル水和物の先発医薬品から後発医薬品への 切り替えにおける安全性の比較検討	中原 良介 他	220
研修報告	中小病院薬剤師実践セミナー(大阪)を受講して	堀切 雅哉	225
	第6回がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告 (小林がん学術振興会助成)	平出 耕石 他	228
	日本病院薬剤師連盟 平成27年度年会費納入のお願い		S2-1
	学術第5小委員会「医薬品である静脈・経腸栄養剤の適正使用における 薬剤師の介入に関する調査・研究」に関するアンケート調査のお願い		S2-2
とじこみ	医薬品安全管理責任者が留意すべき点について		S2-3
	第17回CRC養成フォローアップ研修会		S2-6
	平成26年度日本病院薬剤師会 薬剤師のための医療情報システム入門講習会		S2-7



一般社団法人日本病院薬剤師会
The Japanese Society of Hospital Pharmacists

日病薬誌

J.Jpn.Soc.Hosp.Pharm.

慢性頭痛の診療ガイドライン2013を踏まえた片頭痛の治療

埼玉医科大学神経内科

伊藤 康男 Yasuo ITO 荒木 信夫 Nobuo ARAKI

はじめに

2013年5月に日本頭痛学会と日本神経学会が中心となり、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会の協力の下、「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」¹⁾ (以下、本ガイドライン) が完成した。本ガイドラインでは、片頭痛治療に関する各種薬物療法が急性期治療、予防療法に分けてエビデンスとともに示されている。本稿では、片頭痛の急性期治療、予防療法について本ガイドラインのクリニカルクエスチョンと推奨を抜粋し、実際の片頭痛治療薬処方のポイントを概説したいと思う。

片頭痛の基本的知識

片頭痛の診断は国際頭痛分類第3版beta版 (ICHD-3β)^{2,3)}を用いる。

片頭痛の診断で重要なのは、(1)「頭痛が発作性であるか」、(2)「体動による増悪があるか」、(3)「頭痛時に吐き気を伴うのか」、(4)「光過敏・音過敏の症状をもっているか」である。これらの症状がそろっていれば片頭痛の可能性が高い。「前兆のある片頭痛」では、眼前がきらきらした光・点・線がみえる、あるいは視覚消失を訴える閃輝暗点、感覚症状 (チクチク感または感覚鈍麻)、失語性言語障害の3症状が典型的前兆である。片頭痛の発症機序は従来、片頭痛の前兆期に血管が収縮し、その後、血管が拡張して頭痛が生じるという「血管説」が広く信じられてきた。しかし、近年、片頭痛の病態は大脳皮質の神経細胞の過剰興奮による「神経説」や三叉神経と頭蓋内血管との関係に注目した「三叉神経血管説」が提唱されている。

片頭痛の急性期治療

1. 片頭痛の急性期治療には、どのような方法があり、どのように使用するか¹⁾

片頭痛急性期の治療は、薬物療法が中心である。治療

薬として(1)アセトアミノフェン、(2)非ステロイド系抗炎症薬 (以下、NSAIDs)、(3)エルゴタミン製剤、(4)トリプタン、(5)制吐薬があり、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨される。軽度～中等度の頭痛にはアスピリン、ナプロキセンなどのNSAIDsを使用する。次に中等度～重度の頭痛、または軽度～中等度の頭痛でも過去にNSAIDsの効果がなかった場合にはトリプタンが推奨される。また片頭痛薬剤使用方法 (タイミング、使用量、使用頻度)、妊娠中や授乳中の薬剤の対応、急性期発作中の患者指導と注意点についての説明が必要である¹⁾。

片頭痛発作重積や治療抵抗性片頭痛発作などの重症片頭痛に対しては(6)鎮静麻酔薬、(7)副腎皮質ステロイド (デキサメサゾン) などが使用されている (表1, 2)¹⁾。

2. 妊娠中、授乳中の片頭痛治療 (急性期・予防) はどうするか¹⁾

発作が重度で、治療が必要な場合には発作頓挫薬としてはアセトアミノフェンが勧められる。妊娠期間中のトリプタン使用の安全性は確立されていないが、妊娠初期の使用での胎児奇形発生率の増加は報告されていない。多くの片頭痛患者は妊娠中には片頭痛発作の頻度が減少するため、予防薬が必要となる患者は少ない。また予防薬は投与しないことが望ましいが、必要な場合にはβ遮断薬が挙げられる。授乳婦がトリプタンを使用した場合には、スマトリプタンは使用後12時間、その他のトリプタンは24時間経過した後に授乳させることが望ましい¹⁾。

片頭痛の予防療法

1. どのような患者に予防療法が必要か¹⁾

片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者では予防療法の実施について検討してみることが勧められる。急性期治療のみでは片頭痛発作により日常生活に支障がある場合、急性期治療薬が使用できない場合、持続的な神経障害を来すおそれのある特殊な片頭痛には予防療法を行うよう勧められる¹⁾。

また、急性期治療薬の乱用は薬物乱用頭痛 (medication

表1 急性期治療エビデンスサマリ

〈文献1〉より引用)

薬剤	エビデンス の質	科学的 根拠	臨床的な 印象	副作用	推奨 グレード	薬効の group	推奨用量
トリプタン							
スマトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	50mg/回・200mg/日
スマトリプタン点鼻	I	+++	+++	時々～頻繁	A	1	20mg/回・40mg/日
スマトリプタン注射アンプル	I	+++	+++	頻繁	A	1	3mg/回・6mg/日
スマトリプタン自己注射	I	+++	+++	頻繁	A	1	3mg/回・6mg/日
sumatriptan (suppositories)	I	+++	—	—	A ^{a)}	1	—
sumatriptan (subcutaneous)	II	++	—	—	A ^{a)}	1	—
ゾルミトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	2.5mg/回・10mg/日
zolmitriptan (nasal spray)	I	+++	—	—	A ^{a)}	1	—
エレトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	20mg/回・40mg/日
リザトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	10mg/回・20mg/日
ナラトリプタン	I	+++	+++	時々	A	1	2.5mg/回・5mg/日
naratriptan (injection)	I	+++	—	—	A ^{a)}	1	—
almotriptan	I	+++	—	—	A ^{a)}	1	—
frovatriptan	I	+++	—	—	A ^{a)}	1	—
制吐薬、精神安定薬、麻酔準備薬							
メトクロプラミド	I	+++	++	時々	A ^{a)}	2	5mg/回・30mg/日
メトクロプラミド筋注・静注	I	+++	++	時々	A ^{a)}	2	10mg/回・20mg/日
ドンペリドン	II	++	++	時々	A ^{a)}	2	5mg/回・30mg/日
ドンペリドン坐薬	II	++	—	時々	B ^{a)}	4	60mg/回
プロクロルペラジン	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{a)}	4	5mg/回
プロクロルペラジン筋注	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{a)}	4	5mg/回
クロルプロマジン	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{a)}	4	30mg/回
クロルプロマジン筋注	I	+++	—	時々～頻繁	B ^{a)}	4	10mg/回
ドロペリドール筋注	II	++	—	時々～頻繁	C ^{a)}	4	—
プロポフォール静注	III	+	—	頻繁	C ^{a)}	4	—
ジアゼパム筋注・静注	III	+	—	頻繁	C ^{a)}	4	—
アセトアミノフェン・NSAIDs							
アセトアミノフェン	I	+++	++	時々	A	2	0.5 (～1.0) g/回・1.5 (～4) g/日 ^{b)}
アスピリン	I	+++	++	時々	A	2	330mg/回・990mg/日
イブプロフェン	I	+++	++	時々	A ^{a)}	2	100～200mg/回・600mg/日
ジクロフェナク	I	+++	++	時々	A ^{a)}	2	25～50mg/回・75～100mg/日
ナプロキセン	I	+++	++	時々	A ^{a)}	2	100～300mg/回・300～600mg/日
エトドラク	II	++	++	時々	A ^{a)}	2	100～200mg/回・400mg/日
セレコキシブ	II	++	++	まれ～時々	A ^{a)}	2	100～200mg/回・400mg/日
メフェナム酸	II	++	++	時々	A	2	250～500mg/回・1,500mg/日
ザルトプロフェン	III	+	++	時々	A ^{a)}	2	80～160mg/回・240mg/日
プラノプロフェン	III	+	++	時々	A ^{a)}	2	75～150mg/回・225mg/日
ロキソプロフェン	III	+	++	時々	A ^{a)}	2	60～120mg/回・240mg/日
ロルノキシカム	III	+	++	時々	A ^{a)}	2	4～8mg/回・24mg/日
エルゴタミン							
エルゴタミン・カフェイン配合薬	II	++	++	頻繁	B	4	日本での発売中止
エルゴタミン・カフェイン・ピリジン系配合薬	II	++	++	頻繁	B	4	1錠/回・3錠/日・週10錠まで トリプタンとの併用禁忌
ジヒドロエルゴタミン	II	++	++	頻繁	B	4	1mg/回・3mg/日 トリプタンとの併用禁忌
ステロイド							
デキサメタゾン静注	III	+	++	時々	C	3	2～8mg/回
ヒドロコルチゾン	III	+	++	時々	C	3	200～500mg/回
その他							
トラマドール	III	+	—	時々～頻繁	C ^{a)}	4	100mg/回・300mg/日
トラマドール・アセトアミノフェン配合薬	III	+	—	時々～頻繁	C ^{a)}	4	1錠/回・4錠/日
トラマドール筋注	III	+	—	時々～頻繁	C ^{a)}	4	—
マグネシウム製剤	III	+	—	まれ	C ^{a)}	2	—

エビデンスの質

- I. システマティック・レビュー/メタ・アナリシスあるいは1つ以上のRCTによる
 - II. 非RCTによる/あるいは分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）による
 - III. 記述研究（症例報告やケースシリーズ）による
 - IV. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
- RCT：ランダム化比較試験（randomized controlled trials）

臨床的な印象

- 使用経験が少なく、現時点で評価困難
- +
- ++ 有効：ある程度の患者で臨床的に有意な改善
- +++ 著効：大部分の患者で臨床的に有意な改善

推奨グレード：ガイドライン本文に記載の基準によった。本邦で保険適用が承認されている薬剤と、エビデンスの質が高い薬剤について記載した。

推奨用量：本邦におけるエビデンスとコンセンサスによる。すべて成人量である。

推奨使用量について「—」と表記した部分は評価、用量について現時点で評価困難なことを示す。

^{a)}：保険適用外である。

^{b)}：（ ）内用量は海外推奨量を示す。

本邦未発売は英語表記

表2 急性期治療薬効群

〈文献1〉より引用〉

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効, 副作用に注意)	Group 5 (無効)
トリプタン スマトリプタン スマトリプタン点鼻 スマトリプタン注射アンブル スマトリプタン自己注射 sumatriptan (suppositories) sumatriptan (subcutaneous) ゾルミトリプタン zolmitriptan (nasalspray) エレクトリプタン リザトリプタン ナラトリプタン naratriptan (injection) almotriptan frovatriptan	制吐薬 メトクロプラミド メトクロプラミド筋注 メトクロプラミド静注 ドンペリドン アセトアミノフェン・NSAIDs アセトアミノフェン アスピリン イブプロフェン ジクロフェナク ナプロキセン エトドラク セレコキシブ メフェナム酸 ザルトプロフェン プラノプロフェン ロキソプロフェン ロルノキシカム その他 マグネシウム製剤	ステロイド点滴静注 デキサメタゾン ヒドロコルチゾン	精神安定薬, 麻酔準備薬 ドンペリドン坐薬 プロクロルペラジン プロクロルペラジン筋注 クロルプロマジン クロルプロマジン筋注 ドロペリドール筋注 プロボフォル静注 ジアセバム筋注・静注 エルゴタミン エルゴタミン・カフェイン 配合薬 エルゴタミン・カフェイン・ ピリン系配合薬 ジヒドロエルゴタミン その他 トラマドール トラマドール・アセトアミ ノフェン配合薬 トラマドール筋注	

overuse headache : MOH) を誘発する⁴⁾ので, 急性期治療薬の過剰な使用がある場合も予防療法が必要となる。

2. 予防療法にはどのような薬剤があるか¹⁾

片頭痛の予防療法に使用される薬剤には表3¹⁾のような薬剤がある。また, 予防療法における有効性のエビデンスの強さと効果, 有害事象のリスクなどから片頭痛予防薬は表4¹⁾のようにグループ分けすることができる。

3. 抗てんかん薬 (バルプロ酸) は片頭痛の予防に有効か¹⁾

月に2回以上の頭痛発作がある片頭痛患者にバルプロ酸を経口投与すると, 1ヵ月あたりの発作回数を減少させることが期待できる。成人の場合, バルプロ酸ナトリウム400~600mg/日の内服が勧められる。妊娠可能年齢の女性へ投与する場合には副作用・催奇形性について説明のうえ, 徐放剤を選択し, ほかの抗てんかん薬を併用しない。妊娠中, および妊娠中の可能性のある女性には原則禁忌とする¹⁾。

4. BoNTは片頭痛の予防に有効か¹⁾

A型BoNTは, 慢性片頭痛に対する症状軽減効果が複数のプラセボを用いたランダム化無作為試験で証明されている。また, 慢性片頭痛に対する症状軽減効果は, トピラマートと同等であることが複数の試験によって証明されている。一方, 発作性片頭痛に対する効果は明確でない。従って, 慢性片頭痛に対してはほかの治療が無効の場合には使用することを考慮してもよいと考えられる。ただし本邦では保険適用はない¹⁾。

片頭痛治療薬の処方例⁵⁾

1. 発作時の治療

(1) STEP1 片頭痛発作が軽度の場合

- ① バファリン (330mg) 1回1錠 頓用
- ② ナウゼリン® (10mg) 1回1錠 頓用 (片頭痛に対しての保険適応はないが, 悪心・嘔吐の保険適応あり)

片頭痛発作が軽度の場合はアスピリンなどの鎮痛薬が第1選択となる。早期服用が有効であり, 必要に応じて制吐薬を併用するとよい。これらの処方でも1~2時間しても軽快しない場合はSTEP2のトリプタン系薬剤に切り替える⁵⁾。

(2) STEP2 片頭痛発作が中等度から重度の場合

- ① イミグラン® (50mg) 1回1錠 頓用
- ② ゴーミッグ® (2.5mg) 1回1錠 頓用
- ③ レルパックス® (20mg) 1回1錠 頓用
- ④ マクサルト® (10mg) 1回1錠 頓用
- ⑤ アマーシ® (2.5mg) 1回1錠 頓用
- ⑥ イミグラン®点鼻液 (20mg) 1回1本 点鼻
- ⑦ イミグラン®注 (3mg) 1回3mg 皮下注

トリプタン系薬剤で治療する場合, ①~⑦のいずれかを用いる。①~④は効果不十分の場合に2時間後に1錠追加投与可能である。⑤は4時間後に追加投与可能。痛みが強く嘔吐している場合には⑦が第1選択薬となる⁵⁾。

表3 予防療法エビデンスサマリ

〈文献1〉より引用

薬剤	エビデンスの質 ¹⁾	科学的根拠	臨床的な印象 ²⁾	副作用	推奨グレード ³⁾	薬効のgroup ⁴⁾	推奨用量 ⁵⁾
抗てんかん薬							
バルプロ酸	A	+++	+++	時々～頻繁	A	1	400～600mg/日
トピラマート	A	+++	+++	時々～頻繁	A ^{b)}	1	50～200mg/日
ガバペンチン	B	++	++	時々～頻繁		2	
レベチラセタム	B	?	?	時々～頻繁		2	
抗うつ薬							
アミトリプチリン	A	+++	+++	頻繁	A ^{a)}	1	10～60mg/日
ノルトリプチリン	C	?	+++	頻繁		3	
イミプラミン	C	?	+	頻繁		3	
クロミプラリン	C	?	+	頻繁		3	
トラゾドン	C	?	+	時々～頻繁		3	
ミアンセリン	C	?	+	時々～頻繁		3	
フルボキサミン	C	?	+	時々		3	
パロキセチン	C	?	+	時々		3	
スルピリド	C	?	+	まれ		3	
デュロキセチン	C	?	?	時々		3	
fluoxetine	B	+	+	時々		2	
β遮断薬							
プロプラノロール	A	++	+++	まれ～時々	A	1	20～60mg/日
メトプロロール	A	++	+++	まれ～時々	A ^{b)}	2	40～120mg/日
アテノロール	B	++	++	まれ～時々		2	
ナドロール	B	+	+++	まれ～時々		2	
timolol	A	+++	+	まれ～時々		1	
Ca拮抗薬							
ロメリジン	B	+	++	まれ	B	2	10～20mg/日
ベラパミル	B	+	++	まれ～時々	B ^{b)}	2	80～240mg/日
ジルチアゼム	C	?	++	まれ～時々		3	
ニカルジピン	C	+	++	まれ～時々		3	
flunarizine	A	++	+++	頻繁		4	
ARB/ACE阻害薬							
カンデサルタン	B	+	+	まれ	B ^{b)}	2	8～12mg/日
リシノプリル	B	+	+	時々	B ^{b)}	2	5～20mg/日
エナラプリル	C	?	?	時々		3	
オルメサルタン	C	?	?	時々		3	
その他							
ジヒドロエルゴタミン	A	++	++	時々	B	4	2～3mg/日
methysergide	A	+++	+++	頻繁		4	
A型BoNT（急性期/慢性期）	B/A	++	?	まれ	C ^{b)} /A ^{b)}	2	
feverfew	B	++	+	まれ	B	2	
マグネシウム製剤	B	+	+	まれ	B ^{b)}	2	
ビタミンB ₂	B	+++	++	まれ	B ^{b)}	2	
チザニジン	B	+	+	まれ		2	
melatonin	C	?	?	まれ	C	4	
オランザピン	C	?	?	頻繁	C ^{b)}	4	

ARB：angiotensin receptor blocker, ACE：angiotensin converting enzyme, BoNT：ボツリヌス毒素（botulinum neurotoxin）

1) エビデンスの質

- A. 複数のRCTにより一致した結果が得られている。
- B. RCTによるエビデンスがあるが不完全。
- C. RCTによるエビデンスはないが米国MCHコンソーシアム/厚生労働省頭痛ガイドライン研究班によるコンセンサスが得られた。

2) 臨床的な印象

- 0 無効：大部分の患者で改善なし。
- +
- ++ 何らかの効果あり：少数の患者で臨床的に有意な改善。
- +++ 有効：ある程度の患者で臨床的に有意な改善。
- ++++ 著効：大部分の患者で臨床的に有意な改善。

3) 推奨グレード：ガイドライン本文に記載の基準によった。本邦で保険適用が承認されている薬剤とエビデンスの質が高い薬剤について記載した。エビデンスの質とは必ずしも一致しない。

4) 表4を参照。

5) 推奨用量：本邦におけるエビデンスとコンセンサスによる。

^{a)}：保険診療における片頭痛に対する適用外使用が認められている。

^{b)}：保険適用外である。

表4 予防薬剤薬効群

〈文献1〉より引用〉

Group 1 (有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 3 (経験的に有効)	Group 4 (有効, 副作用に注意)	Group 5 (無効)
抗てんかん薬 バルプロ酸 トピラマート β遮断薬 プロプラノロール timolol 抗うつ薬 アミトリプチリン	抗てんかん薬 レベチラセタム ガバペンチン β遮断薬 メトプロロール アテノロール ナドロール 抗うつ薬 fluoxetine Ca拮抗薬 ロメリジン ベラパミル ARB/ACE阻害薬 カンデサルタン リシノプリル その他 feverfew マグネシウム製剤 ビタミンB ₂ チザニジン A型BoNT	抗うつ薬 フルボキサミン イミプラミン ノルトリプチリン パロキセチン スルピリド トラゾドン ミアンセリン デュロキセチン クロミプラミン Ca拮抗薬 ジルチアゼム ニカルジピン ARB/ACE阻害薬 エナラプリル オルメサルタン	Ca拮抗薬 flunarizine その他 methysergide ジヒドロエルゴタミン melatonin オランザピン	抗てんかん薬 クロナゼパム ラモトリギン カルバマゼピン Ca拮抗薬 ニフェジピン β遮断薬 アセブトロール ピンドロール アルブレノロール オクスプレノロール その他 クロニジン

トリプタン系薬剤は頭痛発現後早期に服用するよう指導する。前兆期には使用しない。血管収縮作用があり、虚血性脳血管障害、冠動脈疾患を有する患者では禁忌である。片頭痛発作回数が多い（月に2回以上）、発作が重度である、頓挫療法が無効の場合にはSTEP3の予防療法を検討する⁵⁾。

2. 予防的治療

(1) STEP3 片頭痛発作回数が多い（月に2回以上）、発作が重度である、頓挫療法が無効の場合

- ① ミグシス®またはテラナス®（5mg） 2～4錠 分2（片頭痛に対して保険適応あり）
 - ② デパケン®R（200mg） 2～3錠 分2～3（2010年より片頭痛に対して保険適応あり）
 - ③ インデラル®（10mg） 2～4錠 分2～3（2013年3月より片頭痛に対して保険適応あり）
 - ④ トリプタノール（10mg） 1～2錠 分1 就寝前（2012年9月より片頭痛に対して保険適応あり）
- ③は高血圧を伴う場合、妊婦により適応となる。④は緊張型頭痛にも保険適応があり、うつ病を伴う場合により適応となる。

片頭痛予防薬は、β遮断薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、Ca拮抗薬の有効性が高く、現在これらすべてに片頭痛予防に対する保険適応がある。

おわりに

本稿では、片頭痛の急性期治療、予防療法とその処方のポイントについて「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」を中心に概説した。本稿が皆様の日常の頭痛診療の一助となれば望外の幸せである。

引用文献

- 1) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編：“慢性頭痛の診療ガイドライン2013”, 医学書院, 東京, 2013.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会：“国際頭痛分類第3版beta版”, 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会訳, 医学書院, 東京, 2014.
- 3) International Headache Society : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), *Cephalalgia*, **33**, 629-808 (2013).
- 4) 伊藤康男, 荒木信夫：講座 薬物乱用頭痛, ペインクリニック, **34**, 1277-1287 (2013).
- 5) 荒木信夫：頭痛, “今日の処方改訂 第5版”, 東京, 南江堂, 2013.

薬物乱用頭痛と 治療難渋頭痛への対処

岩下達雄（稲城市立病院神経内科医長）
清水利彦（慶應義塾大学神経内科専任講師）
鈴木則宏（慶應義塾大学神経内科教授）

Point

- 治療に難渋する頭痛の代表である慢性片頭痛、薬物乱用頭痛の診断は、国際頭痛分類第3β版に準拠して行う。
- 問診や頭痛ダイアリーなどを利用して、頭痛を客観的に評価することが大切である。
- 片頭痛の既往の有無、頭痛の罹病期間、これまでの対処方法や薬剤の使用状況などを確認して、正しく診断することが大切である。
- 片頭痛や緊張型頭痛などの発作を患者自身が区別可能となるように患者教育を行う。
- 適切な薬剤を適切なタイミングで服用が可能となるように患者教育を行う。
- 片頭痛予防薬の使用は積極的に考慮し、頓挫薬の使用が過剰にならないように配慮する。

「頭痛もち」のなかには頻回に頭痛が起る患者がいて、日常臨床の場で診断・治療に難渋することがある。頭痛の頻度が増え、「頭痛がある日のほうが多い」状態の患者では、薬物乱用頭痛と慢性片頭痛の可能性を考えながら、診断・治療していくのがよい。

薬物乱用頭痛（薬剤の使用過多による頭痛）

薬物乱用頭痛の診断

薬物乱用頭痛は、片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛患者が、急性期治

療薬（鎮痛薬・トリプタン製剤・エルゴタミン製剤など）を頻回に服用（＝乱用）したときに起こる可能性がある頭痛で、国際頭痛分類第2版（International Classification of Headache Disorders; 2nd Edition: ICHD-II）^{1,2)}の診断基準では、薬物乱用頭痛（medication-overuse headache: MOH）は二次性頭痛の「8. 物質またはその離脱による頭痛」のなかで「8.2 薬物乱用頭痛」として分類されており、この診断基準はこれまで2回改定されている。

現在では、頭痛が1カ月に15日以上

存在し、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おり、頭痛は薬物乱用により発現したか、著明に悪化しているとされている。サブフォームに、それぞれの薬物と特徴があげられ、エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、複合鎮痛薬は3カ月を超えて定期的に1カ月に10日以上使用、また単一成分の鎮痛薬、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、鎮痛薬、オピオイドのいずれかの組み合わせでは、月に合計15日以上頻度使用と定

義されている。

2013年に発表された、第3β版 (ICHD-3β)³⁾では、この付録診断基準が診断基準としても採用されている (表1)。なお、「薬物乱用頭痛」の日本語の病名は違法薬物の乱用などと誤解を招く可能性があるとの意見もあり、ICHD-3β日本語版作成にあたり、病名を「薬物乱用頭痛」から「薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛、MOH)」に変更することが検討されている。

MOHと診断するためには、どのような薬物をどのくらいの頻度で使っているか、薬物使用歴と頭痛の病勢の経過、薬物服用の効果などを確認する。患者が自分の状況を正確に把握していない場合もあるので、問診で尋ねるだけでなく、頭痛ダイアリーなどで確認することも有用である。頭痛ダイアリーは日本頭痛学会ホームページからダウンロードすることが可能である。

薬物乱用頭痛の疫学

慢性頭痛の診療ガイドライン2013⁴⁾によれば、わが国での一般人口におけるMOHの1年間有病率の疫学調査はなく、諸外国では1~2%で、女性の占める割合が圧倒的に多く70~90%とされている。また、平均年齢は40~50代とされる。

頭痛外来や頭痛センターなど専門施設でのMOHの占める割合は、ヨーロッパでは最高30%、米国では50%以上と報告されており、頭痛で受診する患者に対してはMOHの診療が重要である。

薬物乱用頭痛のメカニズム

MOHのメカニズムはまだ完全には

Diagnostic criteria	
A	Headache occurring on ≥ 15 days per month in a patient with a pre-existing headache disorder
B	Regular overuse for >3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
C	Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

表1 ICHD-3β 8.2 Medication overuse headache (MOH) (文献3より引用)

解明されていないが、単に心理的要因 (頭痛発作への恐怖・不安・薬物に対する依存傾向など) により起こるのではなく、いくつかの要因が考えられている。MOH患者の多くは片頭痛患者であり、繰り返される片頭痛発作により中枢性感作と薬物乱用が習慣となること (図1)、下行性疼痛抑制系が障害されること、中脳水道周囲灰白質の器質的変化のほか、遺伝的要因なども考えられている。

薬物乱用頭痛の治療

慢性頭痛の診療ガイドライン2013によれば、MOHの治療の原則は、

- ①原因薬物の中止
 - ②薬物中止後に起こる頭痛への対処
 - ③予防薬投与
- の3つ⁴⁾があげられている。

しかし、確立した治療法はなく、治療に難渋することが多い。

MOHの治療においてまず初めに行うことは、病気について患者によく説明することである。薬物乱用により頭痛が起こりうること、薬物乱用頭痛であれば原因薬物の中止が必要なことに加え、元来有している一次性頭痛 (多くは片頭痛) に対する治療も並行して行うことを説明し、担当医師を信頼させるとともに患者自身にも「治療を頑張る」という意識をもたせること

が重要である。

MOHの原因薬物を即時中止か漸減中止かについては、すぐに中止したほうが良好な結果を得るケースが多いといわれている。しかし、中止後に反跳頭痛が起こる場合があり、必要に応じて入院での離脱を考慮する。

予防薬を早期導入することにより、頭痛日数を減らす効果があることから、原因薬物の中止時、もしくは中止前から予防薬の導入が推奨されている。

片頭痛の予防薬として

- ①抗てんかん薬 (バルプロ酸、トピラマート、ガバペンチンなど)
- ②抗うつ薬 (アミトリプチリン)
- ③β遮断薬 (プロプラノロールなど)
- ④Ca²⁺拮抗薬 (ロメリジン、ベラパミルなど)
- ⑤ARB/ACE阻害薬

など⁴⁾が知られているが、一部保険適用外もあるので注意が必要である。

元の頭痛が片頭痛でMOHに陥っている場合には、これらの予防薬のうち、アミトリプチリン、トピラマート (保険適用外) などは有効であると考えられている。

薬物乱用頭痛の予後

慢性頭痛の診療ガイドライン2013によれば、MOH離脱治療後の再発率は約30%とされている。またMOHの予

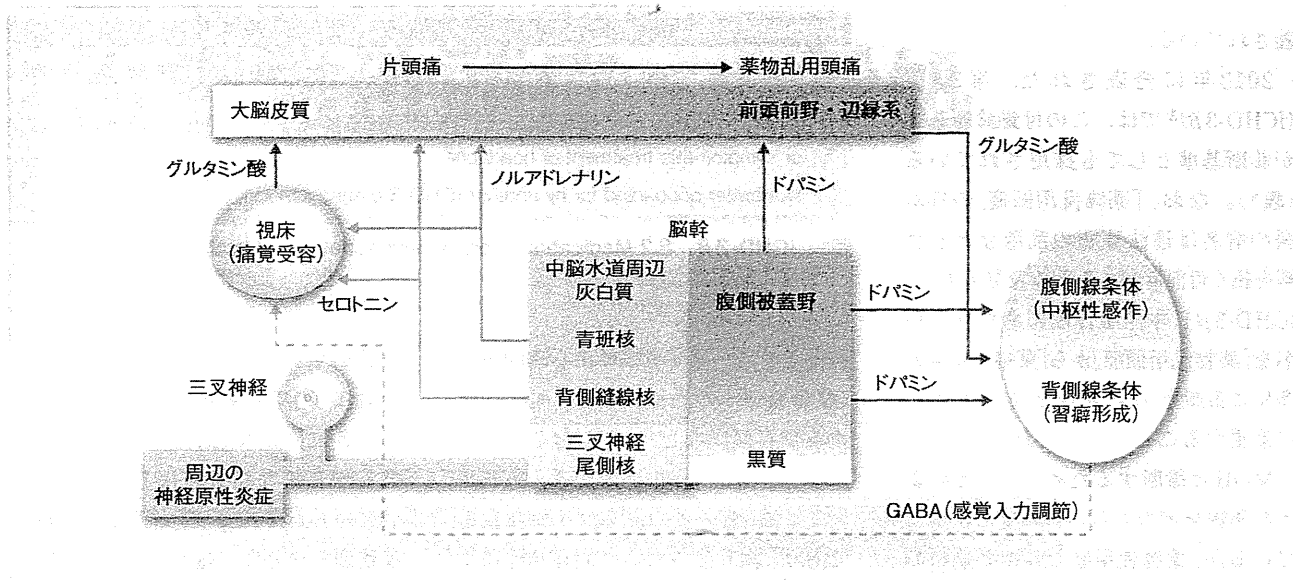


図1 片頭痛における薬物乱用頭痛(MOH)の病態生理(文献5より引用)

Diagnostic criteria*	
A	Headache (tension-type-like and/or migraine-like) on ≥ 15 days per month for >3 months and fulfilling criteria B and C
B	Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B-D for 1.1 Migraine without aura and/or criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
On ≥ 8 days per month for >3 months, fulfilling any of the following:	
C	1. criteria C and D for 1.1 Migraine without aura
	2. criteria B and C for 1.2 Migraine with aura
	3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative
D	Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

表2 ICHD-3 β 1.3 Chronic migraine(文献3より引用)

後不良因子として、片頭痛罹病期間が長い、離脱後に片頭痛発作が多い、離脱治療後の複合鎮痛薬服用、薬物摂取回数が多い、アルコール、喫煙、再び前の薬物を服用する、などがあげられている⁴⁾。MOH離脱後も引き続き定期的に診察して、頭痛ダイアリーなどを用いてその後の薬物摂取状況などを確認して再発を防ぐことが大切である。

慢性片頭痛

慢性片頭痛の診断

慢性片頭痛(chronic migraine ;CM)は、発症当初は発作性片頭痛を呈していたものが、経過中に片頭痛発作が増加し、頭痛を認める日数が多くなった状態である。

ICHD-IIでは、CMは片頭痛の合併症という位置づけで診断基準が作成されていたが、その後2006年に付録

診断基準が作成された^{1,2)}。この付録診断基準では、頭痛(緊張型または片頭痛あるいはその両方)が月に15日以上頻度で3カ月以上続くこと、「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たす頭痛発作を5回以上経験していること、3カ月以上にわたり前兆のない片頭痛の痛みの特徴と随伴症状があること、薬物乱用頭痛が存在しないこと、と定義された。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てもよいとした点が新たな特徴であったが、一方で薬物乱用頭痛とは明確に区別されなければならないという立場であった。

2013年に発表されたICHD-3 β ³⁾においても、診断基準については表2に記載したように大きな変更はないが、これまで経験した頭痛として「前兆のない片頭痛」に加え、「前兆のある片頭痛」が追記された。また、ICHD-IIに

においてCMは片頭痛の合併症のサブフォームとされていたが、ICHD-3 β では「前兆のある片頭痛」や「前兆のない片頭痛」と同様に片頭痛のサブタイプの一つに位置付けられた(表3)。そして、これまで明記されていた薬物乱用が存在しないという条文が除かれた。

このため、ICHD-3 β ではCMの診断基準を満たす患者がいて、薬物乱用状態がある場合、まずCMとMOHの両方の診断を併記し、MOHが否定された時点でCMのみと診断するとされている。なおCMの現状を正確に把握するためには、頭痛ダイアリーによる記録が必要である。

慢性片頭痛の疫学

慢性片頭痛の有病率は、どの診断基準を用いるかで異なるが、1.4～2.2%と推定されている。片頭痛の慢性化に関連する危険因子には、先天的要因(母が慢性連日性頭痛、出生前暴露)・頭痛の性状(ベースラインの頭痛日数)・共存症(肥満、いびきと睡眠時無呼吸、精神疾患やストレスの多い生活、顎関節症)・外的要因(過剰な鎮痛剤使用、カフェイン摂取、頭部外傷)が知られている。

慢性片頭痛のメカニズム

片頭痛慢性化のメカニズムについてはまだ不明な点も多い。CM患者では、発作間欠期にも疼痛を含む感覚刺激入力に対する反応異常が起きると考えられ、侵害受容入力の伝達に関するネットワーク“pain matrix”に属する部位を含む器質的な変化(赤核や基底核の鉄沈着、灰白質体積の異

1. Migraine (片頭痛)
1.1 Migraine without aura (前兆のない片頭痛)
1.2 Migraine with aura (前兆のある片頭痛)
1.2.1 Migraine with typical aura (典型的な前兆を伴う片頭痛)
1.2.1.1 Typical aura with headache (典型的な前兆に頭痛を伴うもの)
1.2.1.2 Typical aura without headache (典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの)
1.2.2 Migraine with brainstem aura (脳幹性前兆を伴う片頭痛)
1.2.3 Hemiplegic migraine (片麻痺性片頭痛)
1.2.3.1 Familial hemiplegic migraine (FHM) (家族性片麻痺性片頭痛)
1.2.3.1.1 Familial hemiplegic migraine type 1 (FHM1) (家族性片麻痺性片頭痛Ⅰ型)
1.2.3.1.2 Familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2) (家族性片麻痺性片頭痛Ⅱ型)
1.2.3.1.3 Familial hemiplegic migraine type 3 (FHM3) (家族性片麻痺性片頭痛Ⅲ型)
1.2.3.1.4 Familial hemiplegic migraine, other loci (家族性片麻痺性片頭痛、他の遺伝子座位)
1.2.3.2 Sporadic hemiplegic migraine (孤発性片麻痺性片頭痛)
1.2.4 Retinal migraine (網膜片頭痛)
1.3 Chronic migraine (慢性片頭痛)
1.4 Complications of migraine (片頭痛の合併症)
1.4.1 Status migrainosus (片頭痛発作重積)
1.4.2 Persistent aura without infarction (遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの)
1.4.3 Migrainous infarction (片頭痛性脳梗塞)
1.4.4 Migraine aura-triggered seizure (片頭痛前兆により誘発される痙攣発作)
1.5 Probable migraine (片頭痛の疑い)
1.5.1 Probable migraine without aura (前兆のない片頭痛の疑い)
1.5.2 Probable migraine with aura (前兆のある片頭痛の疑い)
1.6 Episodic syndromes that may be associated with migraine (片頭痛に関連する周期性症候群)
1.6.1 Recurrent gastrointestinal disturbance (再発性消化管障害)
1.6.1.1 Cyclical vomiting syndrome (周期性嘔吐症候群)
1.6.1.2 Abdominal migraine (腹部片頭痛)
1.6.2 Benign paroxysmal vertigo (良性発作性めまい)
1.6.3 Benign paroxysmal torticollis (良性発作性斜頸)

表3 ICHD-3 β による片頭痛の分類(文献3より引用)

常など)が確認されるようになり、機能と構造の両面から解明が進んできている。

慢性片頭痛の治療

CMは、適切な予防治療を開始し、慢性化の原因を探索するとともに共存症があれば、同時に治療すべきとされ

ている。

片頭痛の予防薬として知られているもののうち、バルプロ酸、トピラマート(保険適用外)、アミトリプチリン、ロメリジン、A型ボツリヌス毒素(保険適用外)などはCMの治療に有効であると考えられている⁴⁾。

日付	生 理	頭痛の程度			影 響 度	MEMO (頭痛のタイプ、はき氣、前ぶれ、誘因など)
		午前	午後	夜		
X/1 (月)	痛 薬	—	++	+++	—	
			イバ	イバ		
/2 (火)	痛 薬	++	++	++	—	
		イ	イ			
/3 (水)	痛 薬	+++	+++	++	—	頭がしびれる感じ ジーン
		イ	イ	バ+		
/4 (木)	痛 薬	+	++	+++	—	悪心
			イ	バ		
/5 (金)	痛 薬	+	+	++	—	
			バ	バ		
/6 (土)	痛 薬	+	+	+	—	
/7 (日)	痛 薬	+	—	+	—	
/8 (月)	痛 薬	+++	+++	+++	—	眼から涙が出る ガンガン
		イバ	イバ	バ		
/9 (火)	痛 薬	++	++	++	—	見え方がおかしい
		バ	バ	バ		
/10 (水)	痛 薬	—	++	++	—	後頭部不規則に ズキズキ
			バ	バ		
/11 (木)	痛 薬	+	++	+	—	
			バ			
/12 (金)	痛 薬	++	+++	+++	—	激痛
		バ	ババ	バ		
/13 (土)	痛 薬	+	+	++	—	
				バ		
/14 (日)	痛 薬	++	++	++	—	
		バ		バ		

図2 再診時の頭痛ダイアリー(2週間後)
(頭痛ダイアリーは頭痛学会ホームページよりダウンロード)

症例提示

【症例】

37歳女性

【現病歴】

20歳のころから月数回頭痛があり、

だんだん頻度が増えて、現在は痛い日のほうが多い。両側のこめかみ～眼の奥がジーンと重く痛む感じが多いが、ガンガンすることもあり、いずれも日常生活に支障をきたすような程度。頭痛は肩こり、悪心を伴うことが多く、

体動で増悪し、嘔吐することもある。閃輝暗点なし。光過敏、音過敏なし。

一度起こると2～3日続く。前医でトリプタン製剤を処方されていたが効果がなかった。頭痛が起こるとトリプタン製剤に加えて市販の消炎鎮痛薬(over the counter: OTC)を服用し、以前は効いていたが最近では効かないので、ほぼ毎日飲んでおり、多い日には1日に4回飲むこともある。

薬物乱用頭痛の疑いで紹介受診した。

【既往歴・家族歴】

特記すべきことなし。

【初診時現症】

一般身体所見、神経学的所見とも異常なし。

【初診時診断】

慢性片頭痛+薬物乱用頭痛疑い。

【初期治療】

- ①慢性片頭痛に加え、薬剤の使用過多による頭痛が併存している可能性が高いこと、その治療方法を話す。
- ②頭痛ダイアリーで頭痛の経過や内服薬の効果を前向きに記録するよう指示。
- ③OTCの内服をやめることに対する不安が強いため、まずは慢性片頭痛に対してバルプロ酸ナトリウム徐放剤200mg/日を処方、適宜使用できるようナウゼリンを処方した。

【2週間後再診時】

初診以降の頭痛ダイアリーを確認(図2)。

当初は連日終日続く頭痛がある。

トリプタン製剤、OTCを1日に何度も服用するが、頭痛は消失していない。生理期間もそうでない期間も頭痛の頻度、程度に違いはみられない。以前処方されて家に残っていたトリプタン製剤はなくなった。OTCが頭痛に効いていないことを説明し、OTCの内服を徐々に減らすように指導した。

MOHで薬物をやめることに恐怖や抵抗が強い場合、初診時から原因薬物を完全に中止させず、実際に使用しても効果が得られていないことを実感させる認知行動療法も有効である。

【4週間後再診時】

頭痛ダイアリーを確認すると、依然として連日終日続く頭痛がある。いったん減りかけたOTCの内服回数も増えている。不安になり薬局で再びOTCをたくさん購入したとのこと。

OTCを服用するが実際に頭痛は消失せず、結果としてOTCを服用しない日も頭痛のグラフに差はないか、むしろ頭痛の程度が軽くなっていることを、本人に頭痛ダイアリーを示して納得させた。しかし、OTCの内服をやめることに対する恐怖や抵抗が強いため、OTCをなるべく飲まず、代わりに五苓散を頓服で内服するよう指導した。

【8週間後再診時】

頭痛ダイアリーを確認(図3)。

OTCを使用しなかったことを褒める。MOHの治療では、励ます、褒めることも重要である。

ダイアリーでは、連日終日続く頭痛はなくなっている。比較的長めの頭痛が起こったのは、月経時であり、「だいぶよくなっているけど、やっぱ

日付	生理	頭痛の程度			影響度	MEMO (頭痛のタイプ、はき気、前ぶれ、誘因など)
		午前	午後	夜		
X+1/12 (月)	痛薬	+	—	—	—	前頭部
/13 (火)	痛薬	—	+	—	—	左眼、こめかみ
/14 (水)	痛薬	—	—	—	—	
/15 (木)	痛薬	—	—	—	—	
/16 (金)	痛薬	—	+	+	—	
/17 (土)	痛薬	—	—	—	—	
/18 (日)	痛薬	+	+	+	—	
/19 (月)	痛薬	—	—	+	—	お腹が痛くて気持ち悪くなる
/20 (火)	痛薬	+	++	—	—	
/21 (水)	痛薬	+	+	+	—	
/22 (木)	痛薬	++	+++	+++	—	薬が効かない とにかく痛い「カンカン」
/23 (金)	痛薬	++	++	++	—	
/24 (土)	痛薬	—	+	—	—	
/25 (日)	痛薬	—	—	—	—	

図3 再診時の頭痛ダイアリー(8週間後)

(頭痛ダイアリーは頭痛学会ホームページよりダウンロード)

り契機があると片頭痛発作は起こりやすい、今度は片頭痛用のお薬を使いましょう」とトリプタン製剤を処方する。

CMやMOHでは、どの時点が片頭痛発作かわからないうちにトリプタン

製剤を処方すると、適切に使用できず失敗体験につながることもあり、ある程度ベースの頭痛が減り、片頭痛発作が明らかになってから使うほうがよい場合がある。また、過去にトリプタン製剤を処方され効果がなかつ

た場合でも、適切に正しく使用されなかったために無効と判断されたケースも少なくない。服薬タイミングを細かく確認・指導する、トリプタン製剤

の種類を変える、などの工夫が必要である。

本症例はその後、トリプタン製剤

が有効とわかり、月1～2回の片頭痛発作に使用し、日常生活の活動性は保たれている。

文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 9-160.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会, 訳. 国際頭痛分類第2版 新訂増補日本語版. 東京: 医学書院; 2007.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (β version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
- 4) 日本神経学会, 日本頭痛学会, 監修. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会, 編. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 東京: 医学書院; 2013.
- 5) Calabresi P1, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. Trends Pharmacol Sci 2005; 26: 62-8.

■ 症候からのアプローチ：診断のコツと初期治療，専門医への紹介のタイミング

頭 痛

滝沢 翼 柴田 護 鈴木則宏

Summary

- 頭痛診療では、的確な問診と検査で二次性頭痛を見逃さないことが大切である。
- 片頭痛や緊張型頭痛の患者が、急性期頭痛治療薬を3ヵ月以上定期的に頻回に使用することにより薬物乱用頭痛を発症する。慢性頭痛における問診では鎮痛薬の内服状況についても確認する。また、片頭痛や緊張型頭痛の患者に鎮痛薬を多量に処方することは望ましくない。
- 雷鳴頭痛、「突然発症した今まで経験したことのない激しい頭痛」では、クモ膜下出血を除外することが重要である。クモ膜下出血の場合は速やかに脳神経外科へ紹介する。
- 片頭痛の診断にはDodickらの提唱するPIN（光過敏、日常生活の支障、悪心）が有用である。

疾患の概念

頭痛は非常に頻度が高く、一般診療で遭遇する機会が多い。頭痛の分類および診断は、2013年7月に出版された国際頭痛学会分類第3版β版（ICHD-3β）に基づき行う¹⁾。また「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」²⁾が頭痛診療を行ううえで非常に参考になる。頭痛は大きく一次性頭痛と二次性頭痛に分類される。二次性頭痛は頭痛の原因となる器質的疾患により発生する。一次性頭痛はそれ以外の頭痛であり、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛が含まれる。

診断のコツ

頭痛診療のアルゴリズムを図1に示す。頭痛診療で大切なことは危険な二次性頭痛を見逃

さないことである。二次性頭痛を疑うポイントとして、「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」では、①突然発症の頭痛、②今まで経験したことがない頭痛、③いつもと様子の異なる頭痛、④頻度と程度が増していく頭痛、⑤50歳以降に初発の頭痛、⑥神経脱落症状を有する頭痛、⑦がんや免疫不全の病態を有する患者の頭痛、⑧精神症状を有する患者の頭痛、⑨発熱・項部硬直・髄膜刺激症状を有する頭痛、をあげている²⁾。近年、薬物乱用頭痛が増加しており鎮痛薬の使用状況についても確認したい。

施設の事情にもよるが、新規発症の頭痛の場合は画像検査を積極的に施行する。一次性頭痛が強く疑われる場合であっても、過去に画像検査をしていなければ一度は二次性頭痛の除外を目的に頭部MRI/MRAを考慮する。実際に、当初群発頭痛と思われていた患者に、内頸動脈

キーワード：二次性頭痛、薬物乱用頭痛、クモ膜下出血、片頭痛
たきざわ つばさ、しばた まもる、すずき のりひろ：慶應義塾大学神経内科

これだけは知っておきたい！ 内科医のための神経疾患診療

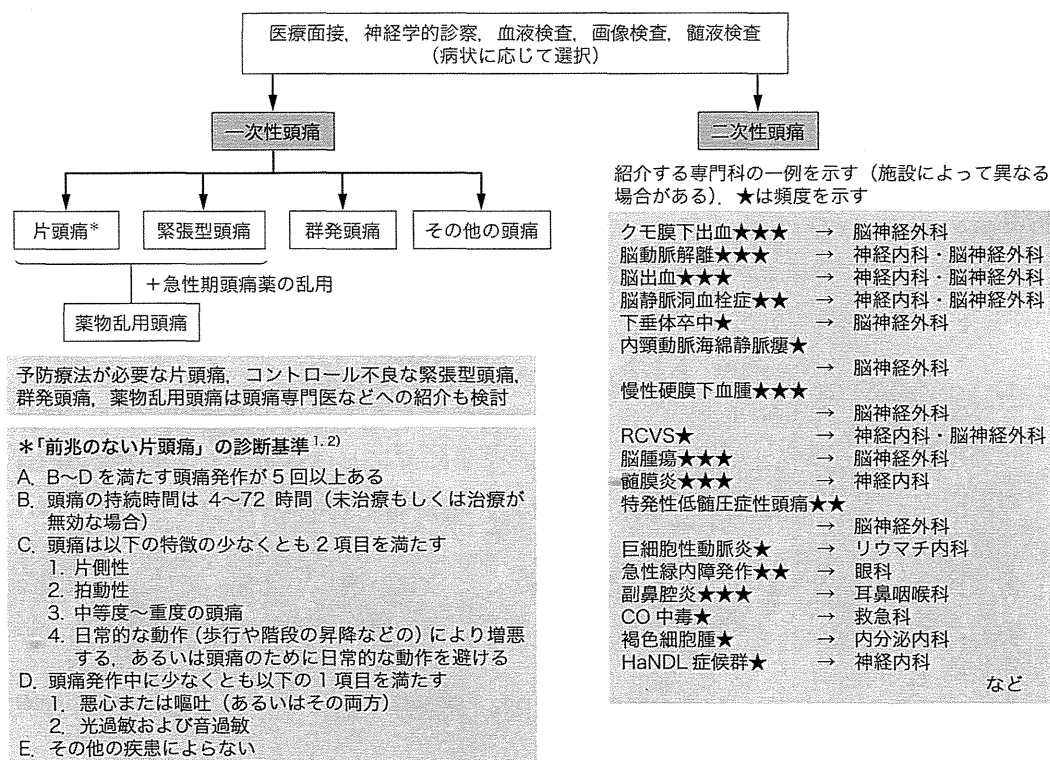


図1 頭痛診療のアルゴリズム

RCVS: reversible cerebral vasoconstriction syndrome, HaNDL症候群: syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis
[文献6)より引用、改変]

海綿静脈洞瘻や下垂体腫瘍が発見される事例はしばしば経験される。

見逃してはいけない二次性頭痛

以下に二次性頭痛の原因となる疾患をいくつか記載する。二次性頭痛については各専門科に紹介したい(図1)。とくにクモ膜下出血の場合は速やかに脳神経外科へ紹介する。

1. クモ膜下出血

総死亡率が25~53%であり²⁾、もっとも見逃してはいけない疾患である。典型的には雷鳴頭痛(thunderclap headache)を呈する。雷鳴頭痛とは、頭痛強度のピークが発症1分未満に認められる重度の急性頭痛と定義される。「今まで経験したことがない突然の激しい頭痛」と患者

に表現されることが多い。頭部CTや頭部MRI FLAIR画像でクモ膜下腔の血腫の存在を確認することが有用である。また、クモ膜下出血の原因となりうる脳動脈瘤、動静脈奇形の検索には頭部MRA、3D-CTAが有用である。

2. 脳動脈解離

内頸動脈系の解離では同側の前頭側頭部や眼窩周囲、わが国で多い椎骨動脈系の解離では同側の後頭部や頸部の痛みを示す。延髄外側部梗塞(Wallenberg症候群を呈する)を伴うこともある。頭部MRA、3D-CTAが有用である。また、椎骨動脈解離の場合はbasi-parallel anatomical scanning(BPAS)MRIも有用である。解離部において、血管内腔を観察しているMRAと外観を観察しているBPAS MRIに不一致を認めることで椎骨動脈解離を診断できる。

3. 脳静脈洞血栓症

頭蓋内圧亢進に起因した頭痛であり、乳頭浮腫や外転神経麻痺に伴う複視を認めることがある。危険因子には凝固系異常、妊娠産褥期、経口避妊薬、抗リン脂質抗体症候群がある。頭部MRI T2*強調画像、MR静脈造影(MRV)、3D-CTAが有用であり、血液検査においてFDP、Dダイマーが参考になる。

4. 可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS)

中年女性に多い疾患で、雷鳴頭痛で発症し、最大12週間続く可逆性の脳動脈攣縮を伴う。雷鳴頭痛は発症から1ヵ月以内、とくに1~2週間の間に1~3時間程度持続し、平均で4回起こると報告されている。経過中に雷鳴頭痛以外に中等度の頭痛も反復する。悪心、嘔吐、光過敏や音過敏を伴うことも多い。約半数で産褥後やアドレナリン、セロトニン受容体に作用する薬剤との関連が報告されている³⁾。頭部MRA、3D-CTAでの血管攣縮の確認が有用である。円蓋部に限局したクモ膜下出血(cortical SAH)、脳出血、脳梗塞、posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)を合併することもあり、雷鳴頭痛では鑑別にあげたい疾患である。

5. 脳腫瘍

進行性、起床時、Valsalva手技での増悪が報告されているが非典型例も散見される。悪心、嘔吐、痙攣や局所神経症状などの随伴症状を伴うことが多い。

6. 髄膜炎

発熱、項部硬直、重篤な場合は意識障害を伴う。頭痛の性状としては持続性、拍動性のことが多く、ときに悪心、嘔吐、光過敏など片頭痛と類似した随伴性状を示す。診断には腰椎穿刺が必須である。とくに細菌性髄膜炎は内科的エマージェンシーであるため、本症を疑った場合

は躊躇せず腰椎穿刺を施行する。

7. 巨細胞性動脈炎(旧:側頭動脈炎)

60歳以上に多く認められ、側頭、頭頂部の拍動性頭痛とともに発熱、食思不振および全身倦怠感などを伴う。典型例では浅側頭動脈の発赤、圧痛、硬結および肥厚が認められる。顎跛行やリウマチ性多発筋痛症の合併が参考になる。前部虚血性視神経症により失明をきたすことがあり迅速な診断が求められる。赤沈亢進が多く認められ、側頭動脈生検が有用である。

8. 急性緑内障発作

中高年の女性に多く認められ、急激な眼痛、散瞳、結膜充血をきたす。本疾患も失明をきたすこともあるので迅速な対応が求められる。眼圧測定が必要である。

9. syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL 症候群)

片頭痛に類似した性状の頭痛を呈する疾患である。男性、片頭痛の既往のない人に多い⁴⁾。感覚症状(75%)、言語症状(67%)、運動症状(50%以上)と同時またはそれに引き続き中等度から重度の頭痛が4時間以上、3ヵ月以内に1~12回起きる。片頭痛の前兆で多い視覚症状は20%未満と少ない。髄液中のリンパ球増多、蛋白増加を認める¹⁾。病態機序は不明な点が多いが、何らかのウイルス感染により片頭痛の前兆の原因と考えられている皮質性拡張性抑制(cortical spreading depression)が惹起され、皮質と髄膜に三叉神経血管系の活性化を介した無菌性炎症が惹起されるのではないかという仮説がある⁴⁾。

一次性頭痛の診断と治療のコツ

1. 片頭痛

日本での有病率は8.4%(男性3.6%、女性

12.9%)で、20～40歳に多い。片側性および拍動性の頭痛が典型的で、悪心、嘔吐、光過敏や音過敏を伴う。約30%で通常5～20分の前兆、すなわち視覚症状(閃輝暗点など)、感覚症状、言語症状などの可逆性脳局在症状を伴う。診断基準は図1を参考にしていきたいが、Dodickらが診断に有用な3つの問診ポイントとしてPIN[photophobia(光過敏)、impairment(日常生活の支障)、nausea(悪心)]を紹介している。片頭痛の陽性的中率は、2つで93%、3つで98%と報告されている⁵⁾。

片頭痛の薬物治療には急性期治療と予防療法がある。急性期治療としては、軽症の発作にacetaminophen(400～500 mg)やNSAIDs(ibuprofen 200 mgなど)、これらの薬剤に効果を示さない症例や中等度以上の発作にはトリプタン(sumatriptan 50 mgなど)を考慮する。トリプタンは頭痛発生初期の段階で内服すると効果を示す。なお、急性期治療薬の処方薬は薬物乱用頭痛にならないよう少量に留めたい。

急性期治療のみで片頭痛による生活の支障を十分に改善できない症例では、予防療法を考慮する。「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」では、片頭痛発作が月に2回以上ある場合は予防療法を考慮することが推奨されている²⁾。また、予防療法を使うことで急性期治療薬の使用を抑え、薬物乱用頭痛の発生を未然に防ぐ目的もある。予防療法が必要な場合は頭痛専門医に紹介したい。

2. 緊張型頭痛

有病率は22.3%で一次性頭痛の中でもっとも多い。症状は「以前より頭が重い感じがする」。

「すっきりしない」などである。通常、動作による頭痛の増悪、悪心や嘔吐はみられない。パソコン、睡眠不足などが誘因となる。筋弛緩薬(eperison 1回50 mg、1日3回)を投与し、頭痛時に鎮痛薬(acetaminophen 400～500 mg、ibuprofen 200 mgなど)を用いる。薬物乱用頭痛発生抑制の観点から鎮痛薬は少量に留め、コントロール不良であれば頭痛専門医に紹介したい。

3. 群発頭痛

有病率は10万人あたり56～401人程度と報告されており、20～40歳代の男性に多い。短時間、片側性の非常に激しい眼窩、眼窩周囲および側頭部に頭痛発作と結膜充血、流涙、鼻漏などの自律神経症状を伴う。急性期治療としてはsumatriptan皮下注や純酸素(7 L/分、15分間)吸入が有効である。群発頭痛を疑ったら頭痛専門医に紹介したい。

文 献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders : 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33(9) : 629-808, 2013
- 2) 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 日本神経学会・日本頭痛学会(監)、医学書院、東京、2013
- 3) Ducros A : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. Lancet Neurol 11(10) : 906-917, 2012
- 4) Cifelli A, Vaithianathar L : Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL). BMJ Case Rep. 2011
- 5) Dodick DW : Pearls : headache. Semin Neurol 30(1) : 74-81, 2010
- 6) 柴田 護 : 頭痛. コモンディーズブック. 初版. 日本内科学会専門医部会(編). 日本内科学会、東京. p6-12. 2013

Column

薬物乱用頭痛

片頭痛や緊張型頭痛の患者が急性期治療薬を乱用することで発生する難治性の慢性頭痛である。乱用の目安は3ヵ月を超えて、エルゴタミン、トリプタン、オピオイド、複合薬物は10日以上、鎮痛薬は15日以上摂取であり、この状態で1ヵ月に15日以上頭痛が存在する場合に診断を考慮する。治療は困難であるため、頭痛専門医に紹介すべき病態である。

特集Ⅱ 薬物乱用頭痛の病態解明と治療

薬剤の使用過多による頭痛 (薬物乱用頭痛, MOH)の 病態生理と診断*

柴田 護**

Key Words: medication-overuse headache, central sensitization, nitric oxide, cannabinoid, reward system

β版(ICHHD-3β)の日本語訳作業が契機となった。本稿でもこれにのっとった形で名称を用い、かつ診断基準もICHHD-3βに準じることとする。

疫 学

概念・定義

本症は、片頭痛や緊張型頭痛の患者が急性期頭痛治療薬を過剰に使用することにより、頭痛頻度や持続時間が増加して慢性的に頭痛を呈するようになった状態と定義される。薬剤使用過多が是正されない限り頭痛は持続するが、いったん起因薬剤の使用が中止されれば頭痛は改善するか、少なくとも薬剤使用過多の発生以前のパターンに戻るため、正しい診断と治療が非常に重要である。しかしながら、薬物乱用頭痛(medication-overuse headache: MOH)の概念は医療従事者の間にさえ十分浸透していないのが現状である。一方、本疾患の名称として従来から薬物乱用頭痛(MOH)が使用されてきたが、その名称が麻薬などの違法薬物の乱用を想起させる場合によっては大きな誤解がひき起こされるのではないかと医師や患者から指摘されている。そこで日本頭痛学会では、2014年に本疾患の適切な名称について議論し、「薬剤の使用過多による頭痛」に変更した。そして、暫時「薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛, MOH)」と新名称と旧名称を併記することとした。なお、この名称変更に関する議論は、国際頭痛分類第3版

一般人口におけるMOHの有病率は、疑い例を含めると約1~2%と推定されている¹⁾。頭痛を主訴に神経内科を受診する患者の5~10%がMOHに相当することが知られ、成人のみならず思春期や小児期の患者も認められ、患者分布は幅広い年齢層にわたる。また、男女比1:3.5と片頭痛有病率における女性優位性を考慮しても、MOHは女性に頻度の高い疾患である。過剰使用される頭痛薬は、アセトアミノフェンやNSAIDsなどの鎮痛薬・トリプタン・複合鎮痛薬(鎮痛薬とカフェインの合剤など)・エルゴタミン製剤・オピオイド・バルビツール酸があり、ICHHD-3βにはそれぞれの薬剤に対するMOHのサブフォームが記載されている(表1)。なお、ブタルビタル(butalbital)などのバルビツール酸によるMOHは難治性であることから、世界的には問題となっているが、わが国では頭痛治療に使用されることがないため遭遇する機会はほぼ皆無である。しかし、同じく難治性のMOHの原因となるオピオイドは最近になりわが国で頭痛にも使用されるようになってきており、非常に憂慮すべき状況である。世界的にトリプタンの使用が増えていくことに対応して、近年トリプタンによるMOH

* Pathophysiology and diagnosis of medication-overuse headache.

** Mamoru SHIBATA, M.D.: 慶應義塾大学医学部神経内科[〒160-8582 東京都新宿区信濃町35]; Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan.

の頻度が高まっている¹⁾。

病態生理

急性期頭痛薬を乱用することで痛みの症状が増悪するというのは、さまざまな疼痛疾患の中でも特異な性質である。MOHは片頭痛あるいは緊張型頭痛を基礎疾患に有する患者に起こる。同じ一次性頭痛でありながら群発頭痛の患者に起こることは稀であり、群発頭痛にMOHを合併した17例を詳細に検討した最近の研究では、既往歴あるいは家族歴に片頭痛を有する患者がそのうちの大部分を占めていることが明らかにされた²⁾。さらに、慢性関節リウマチ患者が大量に鎮痛剤を使用しても新規の頭痛発生が問題となることはないため、片頭痛あるいは緊張型頭痛の病態そのものがMOHをひき起こしやすい素因となっていると考えられている。また、トリプタンによる5-HT_{1B/1D}受容体の慢性的な刺激が、同受容体のdownregulationをひき起こすことが動物実験によって明らかにされているが、トリプタンに関連したMOHでは、血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を通過しないスマトリプタンよりも、BBB透過性の高いゾルミトリプタンやリザトリプタンの方がMOHの成立が早いという臨床的な証拠があるため³⁾、薬剤による中枢性の受容体発現や受容体機能発現機構の変調がMOH発症に重要な因子であることが推測されている。中脳水道周囲灰白質(periaqueductal grey: PAG)や吻側延髄腹内側部は侵害受容調節に重要な役割を果たしているが、MOHでは吻側延髄腹内側部のon cellの活動過剰によって疼痛閾値が低下した結果、中枢性感作(central sensitization)が生じていると考えられている¹⁾³⁾。また、片頭痛の前兆の発現は、皮質拡延性抑制(cortical spreading depression: CSD)という現象によってひき起こされていることが知られているが、アセトアミノフェンを30日間にわたって慢性投与したラットでは、CSDの発生閾値が低下したことが示されている⁴⁾。このような中枢性の異常だけでなく、末梢性の異常を指摘する報告も存在する。De Feliceら⁵⁾は、ラットにトリプタンを慢性投与することで、顔面の触覚刺激によるアロディニアが誘発されることを明らかにしたが、この際に

表1 ICHD-3βに規定されたMOHのサブフォームと薬剤の乱用基準

8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛
エルゴタミンを3カ月を超えて月に10日以上定期的に使用
8.2.2 トリプタン乱用頭痛
1種類以上のトリプタンを、剤型(経口薬・点鼻薬・注射薬)を問わず3カ月を超えて月に10日以上定期的に使用
8.2.3.1 単純鎮痛薬乱用頭痛
パラセタモール(アセトアミノフェン)を3カ月を超えて月に15日以上定期的に使用
8.2.3.2 アセチルサリチル酸乱用頭痛
アセチルサリチル酸を3カ月を超えて月に15日以上定期的に使用
8.2.3.3 その他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)乱用頭痛
アセチルサリチル酸以外の1種類以上のNSAIDを3カ月を超えて月に15日以上定期的に使用
8.2.4 オピオイド乱用頭痛
1種類以上のオピオイドを3カ月を超えて月に10日以上定期的に使用
8.2.5 複合鎮痛薬乱用頭痛
1種類以上の複合鎮痛薬を3カ月を超えて月に10日以上定期的に使用
8.2.6 単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛
単独では乱用に該当しないが、エルゴタミン・トリプタン・単純鎮痛薬・NSAID・オピオイドのいずれかの組み合わせについて、合計月に10日以上3カ月を超えて定期的に使用
8.2.7 乱用内容不明な複数医薬品による薬物乱用頭痛
8.2.6と基本的に同様であるが、薬剤名・使用量・使用パターンが不明である場合
8.2.8 その他の治療薬による薬物乱用頭痛
上記以外の治療薬を単独あるいは複数3カ月を超えて月に10日以上定期的に使用

三叉神経節ニューロンで神経型一酸化窒素合成酵素(neuronal nitric oxide synthase: nNOS)とカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)の発現上昇が認められた。このモデルに、nNOS阻害薬であるNXN-323を投与すると触覚刺激に対する過敏性が消失したことから、nNOSを介した一酸化窒素(NO)の産生がアロディニア発現に重要な働きをしていると考えられた。ニトログリセリンなどのNOドナーを片頭痛患者に投与すると片頭痛発作が誘発されることから、NOと片頭痛の関連性は以前から指摘されており、CGRPは侵害刺激を受容するニューロンの代表的な神経伝達物質である。

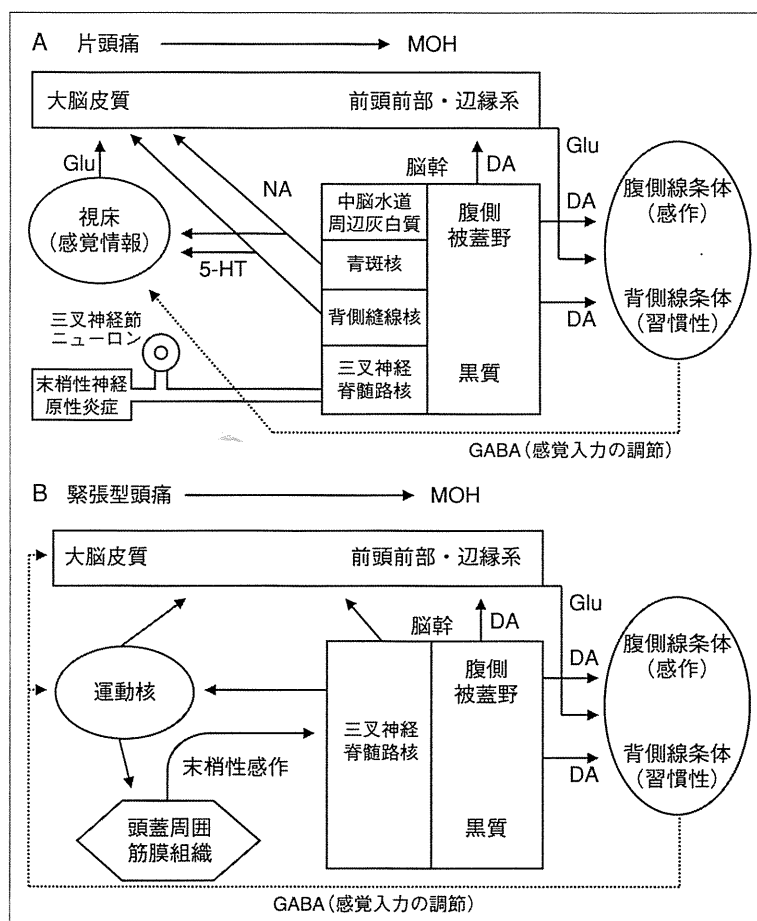


図1 片頭痛(A)と緊張型頭痛(B)におけるMOHの病態生理

A: 急性期頭痛薬の過剰投与によって腹側被蓋野からのドーパミン (DA) の放出が異常に促進され、腹側線条体で感作が生じる。黒質から背側線条体へのDA作動性ニューロンの刺激は薬剤服用の習慣性成立に関与すると考えられる。前頭前部・辺縁系からのグルタミン酸 (Glu) 作動性ニューロンの作用を経由した系もそれらの線条体機能に影響を与えている。さらに、線条体からのGABA作動性ニューロンの変調によって視床での痛覚受容も異常をきたしている。B: 頭蓋周囲の筋膜組織において末梢性の感作が生じると同時に、腹側被蓋野や黒質からのDAの放出によってAの場合と同様に中枢性感作や習慣性成立している。線条体からのGABA作動ニューロンの変調によって、運動核や大脳皮質への抑制系に変調をきたし、筋緊張が抑制されない状態も持続している。NA: ノルアドレナリン(文献⁸⁾を一部改変)

これらの所見は、MOHの発症に一次ニューロンレベルでの異常が関与していることを示唆している。

以上述べたような痛覚系の異常に関する研究に加え、MOHと薬物依存との類似性を指摘する研究も存在する。Fuhら⁶⁾は895例の台湾人MOH患者の中で68%がDSM-IVの薬物依存の診断基準を満たすと報告し、Radatら⁷⁾のフランスにおけ

る研究でも同様の傾向が示されている。これらの結果は、MOHにおける報酬系や辺縁系の異常の存在を示唆している。Calabresiら⁸⁾は線条体や前頭前部・辺縁系の機能異常を想定したMOHモデルを提唱している(図1)。このモデルは、腹側被蓋野から前頭前部・辺縁系皮質・腹側線条体に投射するドパミン作動性ニューロンの過剰活動によって中枢性感作が生じ、その後に黒質