

薬物乱用頭痛の診断と治療*

荒木 信夫**

Key Words : medication-overuse headache (MOH), migraine, triptan, ergotamine, analgesic

(神経治療 31 : 269-272, 2014)

はじめに

頭痛薬の投与で頭痛が起こる場合があることはあまり理解されていない。急性期頭痛治療薬 (ergotamine, triptan, 鎮痛薬, opioid) の乱用による頭痛の頻度は低くなく、1年間有病率は1~2%であるといわれている。片頭痛や緊張型頭痛の患者において、薬物乱用中に新しいタイプの頭痛が出現したり、片頭痛や緊張型頭痛が著明に悪化した場合は、薬物乱用頭痛を考慮すべきである¹⁾。「薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache : MOH)」は、これまで反跳性頭痛 (rebound headache)、薬物誘発頭痛 (drug induced headache)、薬物誤用頭痛 (medication-misuse headache) などと呼ばれてきた頭痛である。薬物乱用頭痛は二次性頭痛に分類されているが、しばしば一次性頭痛と合併して出現する。

I. 診断基準の変遷

1988年に発表された国際頭痛分類第1版²⁾では、「原因物質の慢性摂取または曝露による頭痛」として分類され、ergotamine、鎮痛薬それぞれの慢性摂取量が定められていた。具体的には、analgesics abuse headacheは1ヵ月にasprin 50g以上、他の弱い鎮痛薬でもasprin 50g相当以上の使用などと定義されていた。また原因物質を中止後1ヵ月以内に頭痛は消失する、と定義されていた。

一方、ドイツのDienerらのグループは最近の薬物乱用頭痛に関する一連の報告^{3~5)}で、鎮痛薬またはergotamine, triptanを1ヵ月に15日以上を少なくとも3ヵ月間服用後、1ヵ月に15日以上慢性頭痛が持続するもので、薬物中止により頭痛が50%以上軽減するものを対象としており、より少ない量で薬物乱用頭痛が生じると報告していた。このよ

うに薬物乱用の定義に関してはかなりの混乱した背景があった。

2004年のICHD-II^{6,7)}では、薬物摂取量の定義はなく、1ヵ月間の使用日数を示すとともに、定期的な摂取が薬物乱用をきたすことを強調している。すなわち、鎮痛薬を1ヵ月に15日間以上、ergotamineは1ヵ月に10日間以上、またtriptanは1ヵ月に10日間以上、3ヵ月を超えて服用と定義された。つまり薬物の量に関する基準は含まれておらず、薬物の量が少なくても診断可能となった。ただしICHD-IIの問題点として、薬剤乱用頭痛は薬物を中止し2ヵ月以上経過した後でないと診断できない。つまり現在ではなく過去の頭痛の病名であったこととなる。その後、実際にこれらの基準での不具合が指摘され、その問題点をなくすため、2006年に診断基準を変更したほうがよいとの意見がOlesenら⁸⁾によってまとめられ、新しいMOHの診断基準がICHD-IIの付録として示された。改訂されたMOHの診断基準では、薬物乱用により頭痛が悪化した場合に診断することができる点で、現在形の診断名となった⁹⁾ (Fig. 1)。その後、triptan製剤の乱用はergotamine製剤や鎮痛薬と比較して、より低用量で、またより早期に薬剤乱用頭痛を誘発することが示された。

薬物乱用の定義はICHD-3 beta¹⁰⁾ (Table 1)においてもICHD-IIとほぼ同様で、薬物乱用頭痛は、1ヵ月に15日以上起こる頭痛を呈し、頭痛の急性期治療薬を3ヵ月以上にわたり、定期的に乱用する場合におけると定義されている。

II. 発症機序

薬物乱用頭痛の機序について、詳細はまだ解明されてい

* Diagnosis and Treatment of Medication-overuse Headache (MOH).

** 埼玉医科大学神経内科 Nobuo ARAKI : Department of Neurology, Saitama Medical University

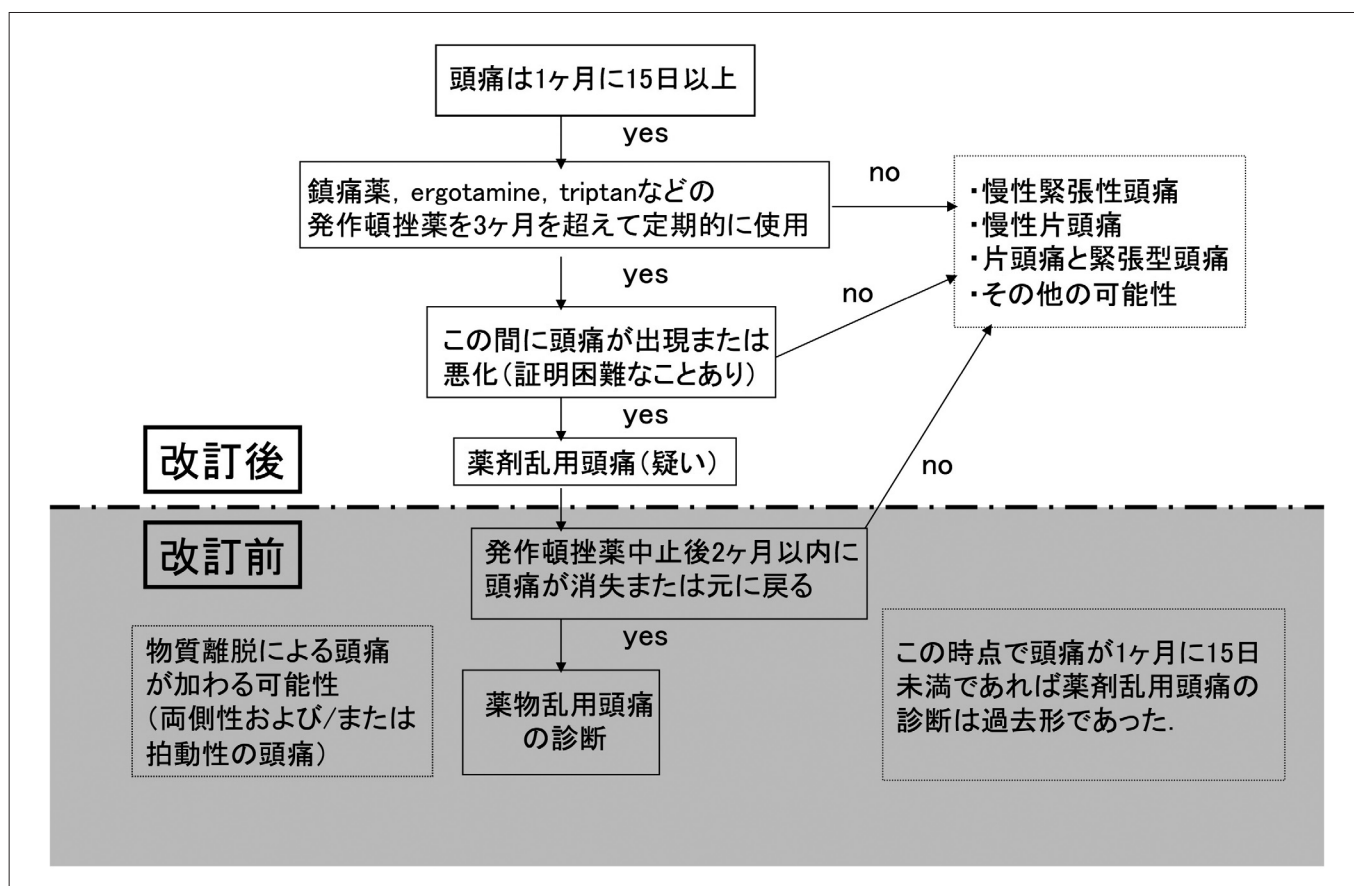


Fig. 1 薬物乱用頭痛の診断の流れ
(文献9)より引用改変)

Table 1 Medication-overuse headache (MOH) (ICHD-3 beta¹⁰)

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

いが、以下のようなさまざまな検討がなされている。頭痛が起りやすい人は中枢性痛覚抑制系が抑制された状態であり、鎮痛薬乱用により中枢性痛覚抑制系がさらに抑制されるために薬物乱用頭痛が起こるとの報告¹¹⁾がある。急性期治療薬(鎮痛薬, ergotamine, triptan)の乱用が慢性連日性頭痛の原因であると一般に考えられているが、これに対し毎日のように頭痛が起こるため、その結果として薬物を乱用するようになるに過ぎないという考え方もあり、議論が続いている¹²⁾。

近年、MOHの患者において、FDG-PETによる脳代謝の検討がなされ、興味ある知見¹³⁾が得られた。MOHの患者の

薬物乱用時と離脱時のFDG-PETでの脳代謝動態をコントロール群と比較したところ、薬物乱用時、MOH患者では両側視床、orbitofrontalcortex (OFC)、前帯状回、島回、線条体、および右頭頂葉において脳代謝が低下していたが、薬物離脱時には、OFCを除いては脳代謝が回復していた。以上よりOFCの局所脳代謝低下がMOHの発症に関連する可能性が示唆された。

片頭痛の病態生理と片頭痛からMOHに移行する病態生理に関する機序についての以下の様な考え方が報告されている¹⁴⁾。(a) まず片頭痛のトリガーは神経の炎症であり、三叉神経の活性化である。(b) その刺激が複数の脳幹の核(三叉神経尾側核、背側縫線核、青斑核、中脳水道周囲灰白質)に拡大していく。(c) それらの核からノルアドレナリン作動性、および5-HT作動性の入力が感覚統合しながら視床と大脳皮質に投射する。(d) 急性期片頭痛薬の過剰な使用による高頻度の片頭痛発作がMOHに移行する。(e) 片頭痛発作がMOHに移行するメカニズムは、大脳皮質(前頭葉前部、辺縁系)と皮質下(腹側線条体)に投射する腹側被蓋野のような脳幹中脳領域からのドーパミンの放出が増加することがトリガーとなって、中枢感作が進行することが推測される。

(f) この中枢感作の過程が続くと、背側線条体の黒質神経細胞からのドーパミン放出の増加が持続することにより、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、視床で他の感覚入力と統合している。

III. 治療

日本神経学会の慢性頭痛治療ガイドライン2002¹⁵⁾で示す薬剤長期乱用に伴う頭痛治療の基本、つまり1. 原因薬剤中止、2. 薬剤中止後に起こる頭痛への対処、3. 予防薬の投与が現在の薬剤誘発頭痛に対する治療の基本といえる²⁰⁾。1. については漸減する方法より即時中止する報告が多く、2. に関してはnaproxen, triptan系薬剤, prochlorperazinの投与が有効であるとの報告がある。3. は本邦で発売されている薬剤として抗うつ薬のamitriptylineが二重盲検試験での有効性が報告されている。

薬物乱用頭痛に対し外来管理が困難な場合は入院治療が勧められる。抗うつ薬のamitriptylineは、薬物長期乱用による頭痛において、原因薬物中止後の頭痛頻度を減少させる¹⁶⁾。また反跳頭痛や離脱症状が強い場合は、amitriptyline経口投与、dexamethasone筋注、sumatriptan皮下注の3剤併用で治療するとの報告¹⁷⁾もある。またtopiramateが薬物乱用のある慢性片頭痛患者の急性期片頭痛薬を減らす効果があるかの検討¹⁸⁾では、topiramateは薬物乱用のある慢性片頭痛を発作性片頭痛に戻す効果があるとの結果であった。この結果はtopiramateが片頭痛の予防だけでなく、MOHの離脱にも効果があることを示した報告であり、この新しい予防薬の難治性片頭痛への応用の可能性を示した。

IV. 予後

乱用薬物を一度に中止、または徐々に減量した場合の前向きランダム化比較試験は現在までないが、薬物を一度に入院で離断した方が予後はよいと一般に考えられている。鎮痛薬乱用頭痛に対する標準治療は鎮痛薬の離断を中心として、予防薬を含む十分な長期的な治療プラン^{19, 20)}が考えられている。また離断後の特徴として、もともとの頭痛が緊張型頭痛に近いと離断後に再発しやすく²¹⁾、また片頭痛の患者は、緊張型頭痛、片頭痛と緊張型頭痛の混合型と比べ、よりよい予後を示す傾向があった²²⁾。薬物長期乱用に伴う頭痛は、原因薬物の服用中止により1～6ヵ月間は70%ほどの症例で改善が得られるとの報告が多いが、長期予後では約40%が再び薬物乱用に陥るといわれている¹⁵⁾。

おわりに

常日頃から鎮痛薬、triptan系薬剤などの使用が頻回(月10回以上)とならないように管理することが重要であり、薬物によっても頭痛が生じることを患者さんに理解してもらうことが重要である。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体は以下の通り。

講演料：グラクソ・スミスクライン株式会社

文献

- 1) Young WB : Drug-induced headache. *Neurol Clin N Am* 22 : 173-184, 2004
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society : Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 8 (Suppl 7) : 1-96, 1988
- 3) Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M et al : Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 57 : 1694-1698, 2001
- 4) Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G et al : Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 59 : 1011-1014, 2002
- 5) Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A et al : Medication overuse headache : rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 25 : 12-15, 2005
- 6) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society : The International Classification Of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 24 (Suppl 1) : 1-160, 2004
- 7) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会 : 国際頭痛分類 第2版 (ICH-II). *日頭痛会誌* 31 : 1-188, 2004
- 8) Olesen J, Bousser MG, Diener HC et al : New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26 : 742-746, 2006
- 9) 五十嵐久佳 : 薬物乱用頭痛と物質離脱による頭痛. *医のあゆみ* 215 : 1051-1054, 2005
- 10) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33 : 629-808, 2013
- 11) Mathew NT : Drug-induced headache. *Neurol Clin* 8 : 903-912, 1990
- 12) Tepper SJ, Dodick DW. Debate : Analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. *Headache* 42 : 543-554, 2002
- 13) Fumal A, Laureys S, Di Clemente L et al : Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 129 : 543-550, 2006
- 14) Calabresi P, Cupini LM : Medication-overuse headache : Similarities with drug addiction. *Trends in Pharmacological Science* 26 : 62-68, 2005
- 15) 日本神経学会治療ガイドラインAdHoc委員会 : 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* 42 : 332-362, 2002
- 16) Descombes S, Brefel-Courbon C, Yhalamas C et al : Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication : a retrospective study. *Headache* 41 : 178-182, 2001
- 17) Bonuccelli U, Nuti A, Luccetti C et al : Amitriptyline and dex-

- amethasone combined treatment in drug-induced headache. Cephalalgia 16 : 197-200, 1996
- 18) Mei D, Ferraro D, Zelano G et al : Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse headache to episodic migraine. Clin Neuropharmacol 29 : 269-275, 2006
- 19) Young WB, Silberstein SD : Editorial commentary : Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. Cephalalgia 21 : 873, 2001
- 20) Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD et al : Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. Cephalalgia 22 : 327-328 2002
- 21) Suhr B, Evers S, Bauer B et al : Drug-induced headache : long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. Cephalalgia 19 : 44-49, 1999
- 22) Schneider P, Aull S, Baumgartner C et al : Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal : five-year follow-up. Cephalalgia 16 : 481-485, 1996

Diagnosis and Treatment of Medication-overuse Headache (MOH)

Nobuo ARAKI

Department of Neurology, Saitama Medical University

Medication-overuse headache (MOH) is caused by the regular use of medications to treat headache. The diagnosis of MOH is important because this secondary headache disorder can be treated. The development of MOH is associated with both frequency of use of medication and behavioral predispositions. MOH is associated with biochemical,

structural, and functional brain changes. MOH can be treated in the outpatient setting, or in patients with serious medical or behavioral disturbances, effective treatment requires not only prophylactic medicine but also comprehensive education program for patients.