VI
薬物乱用頭痛

CQ VI-1

薬物乱用頭痛はどのように診断するか

推奨

薬物乱用頭痛（medication-overuse headache：MOH）は，国際頭痛分類第 2 版（ICHD-Ⅱ）の付録として 2006 年に Cephalalgia に公表された A8.2 薬物乱用頭痛の診断基準（国際頭痛分類第 2 版新訂増補日本語版，pp159-160）に準拠して行う．

グレード A

背景・目的

2004 年の国際頭痛分類第 2 版（ICHD-Ⅱ）[1]に掲載された薬物乱用頭痛の診断基準は，2005 年[2]と 2006 年[3]に改訂版が発表された．その変遷と薬物乱用頭痛の診断基準が抱える問題点について述べる．

解説・エビデンス

2004 年に発表された薬物乱用頭痛（MOH）の国際頭痛分類第 2 版（ICHD-Ⅱ）の診断基準[1]では，二次性頭痛の 8. 物質またはその離脱による頭痛のなかに含まれている．MOH は 1 か月に 15 日以上存在し，3 か月を超えて薬物を定期的に乱用しており，頭痛は薬物乱用のある間に出現もしくは著明に悪化し，乱用の中止後 2 か月以内に頭痛が消失または以前のパターンに戻る．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，複合薬物は 3 か月を超えて 10 日以上，鎮痛薬は 15 日以上を摂取しているとした．

しかし，これは同年 3 月に開かれた国際頭痛セミナーで議論され，2005 年には，ICHD-Ⅱ R1 として，頭痛の特徴が除去され，15 日以上の急性期治療薬の組み合わせによる頭痛のサブフォーム 8.2.6 が追加された[2]．日本頭痛学会ではこれらの情報をいち早く取り入れて ICHD-Ⅱの日本語訳を公表したため，2005 年の改訂版（R1）にほぼ準拠した内容となっている[4]．

ICHD-Ⅱ R1 では，「D. 乱用の中止後 2 か月以内に頭痛が消失または以前のパターンに戻る」の文は残された．そのため，乱用の中止後 2 か月以内に頭痛が消失またはパターンに戻ることが必須であり，診断には①原因薬物中止後 2 か月間の観察期間が必要，②それまでの期間は疑い病

名，③原因薬物中止により頭痛が改善して初めてMOHと診断されるが，その時点ではMOH自体は消失し，過去の病名となる，などの問題があった．そのため，2006年の改訂[4]では，この文が削除され，原因薬物中止前にMOHの診断が可能となった．

頭痛が頻発することにより薬物乱用に陥ったのか，薬物乱用により頭痛が出現・悪化したかの証明は困難である[5]という問題点はあるものの，将来発表されるICHD-Ⅲでは，正式な基準として2006年6月に公表された付録診断基準が組み込まれる見込みである．

以下に診断基準を示す．

付録 A8.2 薬物乱用頭痛の診断基準

（Appendix 8.2 Medication overuse headache：Diagnostic criteria[6]）

A. 頭痛は1か月に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か月を超えて定期的に乱用している

1. 3か月を超えて，定期的に1か月に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合計月に15日以上の頻度で3か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

●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）Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ：The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition（ICHD-Ⅱ）— revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. Cephalalgia 2005；25（6）：460-465.
3）Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ：New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine Cephalalgia 2006；26（6）：742-746.
4）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」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（1）：26-29.
5）Sun-Edelstein C, Bigal ME, Rapoport AM：Chronic migraine and medication overuse headache：clarifying the current International Headache Society classification criteria. Cephalalgia 2009；29（4）：445-452.
6）竹島多賀夫，間中信也，五十嵐久佳，平田幸一，坂井文彦，日本頭痛学会・新国際頭痛分類普及委員会：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 2007；34（2）：192-193.

●検索式・参考にした二次資料

・検索DB：PubMed（2011/12/21）
Medication overuse 825
Medication overuse headache 529
& criteria 141
& diagnosis 267
・検索DB：医中誌（2011/12/21）
薬物乱用頭痛 115
& 診断基準 9

CQ VI-2

薬物乱用頭痛の患者はどれくらいいるか

推奨

諸外国での一般人口における薬物乱用頭痛の 1 年間有病率は約 1～2%であり，女性が約 70%を占める．頭痛外来や頭痛センターでの薬物乱用頭痛の占める割合はヨーロッパでは最高 30%，米国では 50%以上である．

グレード A

背景・目的

わが国での一般人口における薬物乱用頭痛の 1 年間有病率の疫学調査はない．諸外国の薬物乱用頭痛の有病率についてまとめる．

解説・エビデンス

ヨーロッパにおける頭痛の有病率をまとめた調査では，49 の研究で 20 万 5,000 人のデータから成人の 54%で頭痛があり，一般人口あたりの薬物乱用頭痛（MOH）の有病率は 1～2%であった[1]．ブラジル 1,631 名の面接調査では，疑いを含めた MOH の数は 23 名であり，有病率は 1.4%であった[2]．台湾の高齢者（65 歳以上）を対象とした集団（1,533 人）で，MOH の有病率は約 1%であった[3]．諸外国間の一般人口あたりの有病率に大きな差はみられなかった．

MOH の性差については，女性が占める割合は，デンマークで 73%[4]，スペインで 93%[5]，米国で 76%[6]と男性に比べ圧倒的に女性に多かった．また，MOH の平均年齢はそれぞれ，48 歳[4]，56 歳[5]，42.8 歳[6]であった．頭痛外来や頭痛センターでの MOH の割合はヨーロッパでは 30%以下，米国では 50%以上[7]，わが国での頭痛外来での報告では 14.6%であり[8]，頭痛専門外来では MOH の診療が重要となる．トルコからの報告では，低所得，教育歴の低さは，MOH の危険因子になる可能性がある[9]としている．

●文献

1) Stovner LJ, Andree C : Prevalence of headache in Europe : a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010 ; 11(4): 289-299.
2) da Silva A Jr, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, Krymchantowski A, Moreira P, Teixeira AL : Chronic headache and comorbibities : a two-phase, population-based, cross-sectional study. Headache 2010 ; 50(8): 1306-1312.
3) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC : Chronic daily headache in Chinese elderly : prevalence, risk factors, and biannual follow-up. Neurology 2000 ; 54(2): 314-319.
4) Zeeberg P, Olesen J, Jensen R : Probable medication-overuse headache : the effect of a 2-month drug-free period. Neurology 2006 ; 66(12): 1894-1898.
5) Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J : Chronic daily headache with analgesic overuse : epidemiology and impact on quality of life. Neurology 2004 ; 62(8): 1338-1342.
6) Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB : Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia 2004 ; 24(6): 483-490.
7) Evers S, Marziniak M : Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol 2010 ; 9(4): 391-401.
8) Igarashi H : A headache clinic for 5 years in an urban city of Japan. Cephalalgia 2011 ; 31 : 157.
9) Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, Emre U, Sumer M : Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. Headache 2005 ; 45(1): 25-31.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB：PubMed(2011/12/21)
Medication-overuse headache 529
& epidemiology 157
& prevalence 176
Drug-induced headache 347
& epidemiology 26
& prevalence 33

CQ VI-3

薬物乱用頭痛の治療法と予後はどうか

推奨

薬物乱用頭痛の治療の原則は，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つであるが，確立された治療法はない．離脱方法は外来，重症の場合は入院で原因薬物の即時中止が勧められる．単純な薬物乱用頭痛では適切な助言のみでも改善が見込まれるが，重症な場合には入院を要する場合もある．予後は，約３割が再発する．離脱後も患者に適切な助言を与え，頭痛ダイアリーを用いてトリプタン，エルゴタミン，鎮痛薬の使用頻度を確認することが重要である．

グレード B

背景・目的

薬物乱用頭痛は，頭痛頻度が多く治療が重要であるにもかかわらず，RCT はなく，よってエビデンスレベルは低い．確立された治療法はないが，研究は蓄積されつつあり，治療法と予後について述べる．

解説・エビデンス

薬物乱用頭痛（MOH）の原因薬物からの離脱方法について，即時中止か漸減中止かを直接比較した前向き研究はない．日本での臨床報告では，漸減中止は，即時中止と比べ MOH の再発例が多かった[1,2]．

離脱をどこで行うかについて，入院か，外来かを比較した非盲検前向き無作為化試験では，離脱から２年後の有効率に差がなかった[3]．以上のことから，離脱方法は，外来での即時中止が最もよいと思われる．重症な薬物乱用頭痛で退薬症状が心配される際や精神的経過観察をより必要とされる症例では，入院での離脱も考慮する．

ICHD-Ⅱ[4]では急性期頭痛治療薬乱用中止後の反跳頭痛は起因薬剤最終服用後 48 時間以内に出現し，中止後７日以内に消失する，と定義されている．反跳頭痛は原因薬物がトリプタンの場合はエルゴタミンや NSAIDs に比し短期間に改善するとの報告がある[5]．反跳頭痛の治療として

は，トリプタン，ナプロキセン，プロクロルペラジン，ステロイドなどの報告があるが，いずれも症例数が少なくオープン試験である．経口プレドニゾロン6日間投与による二重盲検試験が行われているが(1日60 mgから開始し，2日ごとに20 mgずつ漸減)，プラセボとの有意差はみられなかった[6]．重症の場合は入院のうえ，補液，制吐薬，鎮静薬，ステロイドによる治療を考慮する[7]．

予防薬を早期に導入することにより，もとの月の頭痛日数より，3か月で7.2日，12か月で10.3日，頭痛日数を減らす効果[8]があることから，原因薬物中止時，もしくは中止前から予防薬を導入することが推奨される．MOH患者の元来の頭痛は片頭痛が多いため，予防薬としては，バルプロ酸，ロメリジン，プロプラノロール，アミトリプチリン(保険適用外使用が認められた)，トピラマート(保険適用外)などが考えられる．

MOHの治療薬としてRCTのエビデンスがあるのはトピラマートである．米国では，プラセボ群(n＝153)とトピラマート(n＝153)投与群の比較では，プラセボ群は離脱後－4.1日の頭痛日数の変化に対し，トピラマート群では－5.6日の変化と有意に頭痛日数が改善した[9]．EUでは，プラセボ(n＝32)－0.2日の変化に対し，トピラマート(n＝27)は－3.5日と頭痛日数の減少がみられた[10]．またアミトリプチリンも，プラセボ(トリヘキシフェニジル)を対照とした二重盲検比較試験でアミトリプチリン投与群の有意な頭痛頻度減少[11]や，原因薬剤中止のみで効果がみられなかった症例にアミトリプチリンを投与し，36％で頭痛日数が減少したとの報告[12]より，MOHの治療に有効であると考えられる．

離脱治療後の再発率は約30(14～41)％[13]であり，離脱後も，頭痛ダイアリーなどを用いた定期的な薬物摂取の状況の確認，患者教育が重要である．

MOHの予後不良因子には，片頭痛の罹病期間が長い，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，などがあげられる[13, 14]．

●文献

1）Imai N, Kitamura E, Konishi T, Suzuki Y, Serizawa M, Okabe T : Clinical features of probable medication-overuse headache : a retrospective study in Japan. Cephalalgia 2007 ; 27(9): 1020-1023.
2）高瀬　靖，岸上仁，中野美佐，巽千賀夫：鎮痛薬の高度な乱用による頭痛の長期予後．臨床神経学 2005 ; 45(9): 629-633.
3）Créac'h C, Frappe P, Cancade M, Laurent B, Peyron R, Demarquay G, Navez M : In-patient versus out-patient withdrawal programmes for medication overuse headache: a 2-year randomized trial. Cephalalgia 2011 ; 31(11): 1189-1198.
4）Headache Classification Subcommittee of the International Headache society : The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. Cephalalgia 2004 ; 24(suppl 1): 9-160.
5）Katsarava, Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V : Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology 2001 ; 57(9): 1694-1698.
6）Bøe MG, Mygland A, Salvesen R : Prednisolone does not reduce withdrawal headache : a randomized, double-blind study. Neurology 2007 ; 69(1): 26-31.
7）Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M : Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches) : Medication overuse headache : withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. Headache 2010 ; 50(6): 989-997.
8）Hagen K, Stovner LJ : A randomized controlled trial on medication-overuse headache : outcome after 1 and 4 years. Acta Neurol Scand Suppl 2011 ; (191): 38-43.
9）Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J ; Topiramate Chronic Migraine Study Group : Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2007 ; 47(2): 170-180.
10）Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ ; TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) study Group : Topiramate reduces headache days in chronic migraine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007 ; 27(7): 814-823.
11）Descombes S, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Albucher JF, Rascol O, Montastruc JL, Senard JM : Amitriptyline treatment in chronic drug-induced headache : a double-blind comparative pilot study. Headache 2001 ; 41(2): 178-182.
12）Linton-Dahlöf P, Linde M, Dahlöf C : Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication : a retrospective study. Cephalalgia 2000 ; 20(7): 658-662.
13）Evers S, Jensen R ; European Federation of Neurological Societies : Treatment of medication overuse headache-guideline of

the EFNS headache panel. Eur J Neurol 2011；18(9)：1115-1121.
14) Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, Nappi G：Risk factors in medication-overuse headache：a 1-year follow-up study(care Ⅱ protocol). Cephalalgia 2010；30(3)：329-336.

●検索式・参考にした二次資料

・検索 DB：PubMed(2011/12/21)
Medication overuse 825
Medication overuse headache 529
& withdrawal 118
& advice 4
& risk factor 69
& detoxification 29
& treatment 395
& prognosis 96
& outcome 100
Drug-induced headache 347
& treatment 280
・検索 DB：医中誌(2011/12/21)
薬物乱用頭痛 115
& 治療 97