

5<sup>th</sup> HMSJ

Headache Master School Japan (HMSJ)-Osaka 2016

# 頭痛治療におけるリドカインの 使い方とエビデンス



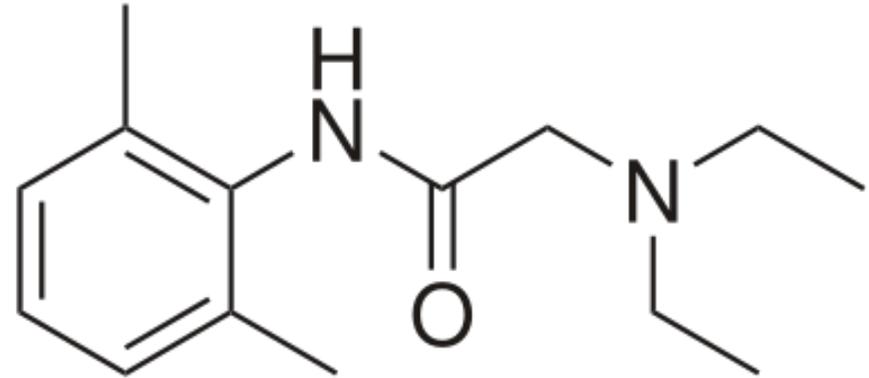
座長：  
立花 久大 先生  
(西宮協立脳神経外科病院)

富永病院 神経内科・頭痛センター  
菊井 祥二

2016年10月23日 大阪国際交流センター

# リドカイン (lidocaine)

世界で最も広く使用される局所麻酔薬であり、抗不整脈薬でもある。



1943年：局所麻酔薬として開発。1948年に臨床応用。

1950年：抗不整脈薬として臨床応用。

1961年：急性および慢性疼痛に対する全身投与開始。

1984年：頭痛患者に対する投与開始。

2005年：メタアナリシスでリドカイン全身投与の神経因性疼痛の治療としての有効性と安全性が確認。

2011年：本邦で癌性疼痛などの「**難治性疼痛**」および「**けいれん重積状態を含むてんかん重積状態**」に対しての適応外使用が承認。（保医発0928第1号 平成23年9月28日）

医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて  
保医発0928第1号 平成23(2011)年9月28日

薬品名	適応疾患
カルバマゼピン	頭部神経痛, 頸部神経痛
インドメタシン	片頭痛, 筋収縮性頭痛
インドメタシンファルネシル	
ジクロフェナク	
ベラパミル	片頭痛, 群発性頭痛
プレドニゾン	群発性頭痛
メコバラミン	帯状疱疹後神経痛
リドカイン静注	難治性疼痛

# リドカイン静注の頭痛に対するエビデンス

- メタアナリシスでリドカイン全身投与の**神経因性疼痛の治療**としての有効性と安全性が確認。

*(Tremont-Lukats IVV, et al. Anesth Analg 2005;101: 1738-49. )*

- 慢性連日性頭痛, 慢性片頭痛, 薬物乱用頭痛, 慢性群発頭痛, 新規発症持続性連日性頭痛, SUNCT, 三叉神経痛などで有効性を示したオープンスタディーはみられるが, **二重盲検試験はない**.

*(Hand PJ, Stark RJ. Med J Aust. 2000;172:157-9. )*

*(Krusz JC. Curr Pain Headache Rep. 2006;10:47-53. )*

*(Rosen N, et al. Headache. 2009;49:286-91. )*

*(MS Matharu et al. Cephalalgia 24; 2004: 985-92)*

*(Arai YC, et al.. J Anesth. 2013;27:960-2.)*

*(Lambru G, Matharu MS. Neurol Sci. 34 Suppl 1; 2013: S75-81)*

- 頭痛に対する高い有効性を記載したガイドラインはない。

## EFNS guidelines 2006

リドカイン静注療法はSUNCTにおいて, 非常に強く日常生活に影響するような頭痛には有効かもしれない。(グレードなし)

# Intravenous lidocaine in the treatment of refractory headache: a retrospective case series.

*(Rosen N et al. Headache 2009; 49: 286-291)*

## 【方法】

薬物抵抗性の慢性連日性頭痛患者に対して、リドカインの持続静注を1mg/分から開始し、4時間後に2mg/分に増量し、症例によっては最大4mg/分まで増量。平均投与日数8.5日(2-15日)

## 【対象】

68例の慢性連日性頭痛，男性9例，女性59例，平均年齢39歳(17-66歳)

41例：慢性片頭痛

12例：新規発症持続性連日性頭痛

2例：慢性群発頭痛

13例：慢性緊張型頭痛，薬物乱用頭痛など

## 【結果】

25.4%：完全緩解，57.1%：部分寛解，14.3%：変化なし，3.2%：悪化

## 【副作用】

悪心/嘔吐：14例，幻覚：8例，頻脈：4例，振戦：3例など

# 慢性頭痛の診療ガイドライン2013

CQ

IV-8

SUNCT, SUNAの治療薬にはどのような種類があり、どの程度有効か。

## 推奨

SUNCTおよびSUNAは有病率が低く、対照研究は行われていない。しかし、症例研究などからはラモトリギンが最も有効でその他、ガバペンチンやトピラマートが有効とされている。また、非常に強く日常生活に影響するような頭痛にはリドカインの静注も有効とする報告もある。

グレード C

本ガイドラインでリドカイン静注の記載があるのは、SUNCT/SUNAのみ

## 3.3 短時間持続性片側神経痛様頭痛発作

- A. B～Dを満たす発作が20回以上ある
- B. 中等度～重度の一側性の頭痛が、眼窩部、眼窩上部、側頭部またはその三叉神経支配領域に、単発性あるいは多発性の刺痛、鋸歯状パターン (saw-tooth pattern)として1～600秒間持続する。
- C. 頭痛と同側に少なくとも以下の頭部自律神経症状あるいは徴候の1項目を伴う
  1. 結膜充血または流涙（あるいはその両方）
  2. 鼻閉または鼻漏（あるいはその両方）
  3. 眼瞼浮腫
  4. 前額部および顔面の発汗
  5. 前額部および顔面の紅潮
  6. 耳閉感
  7. 縮瞳または眼瞼下垂（あるいはその両方）
- D. 発作時期の半分以上においては、発作の頻度が1日に1回以上である
- E. ほかに最適なICHD-3の診断がない

# SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine

**MS Matharu, AS Cohen & PJ Goadsby**

*Headache Group, Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London UK*

*(Cephalalgia, 2004, 24, 985–992)*

---

## *Indication*

Treatment of intractable headache in hospital

## *Contraindications and warnings*

Cardiac arrhythmias, pregnancy and lactation

Caution: epilepsy, peptic ulceration, psychiatric disease

Interactions: propranolol and cimetidine (reduced renal and hepatic clearance of lidocaine increases toxicity)

## *Dosage*

Loading (optional): patients may be loaded with a dose of 1 mg/kg intravenously over 15 min if the clinical state indicates the need for rapid resolution of symptoms

Infusion regime: intravenously at a dose of 1–4 mg/min (maximum rate 3.4 mg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>)

Total treatment period: patients should not be treated for more than seven consecutive days

## *Monitoring*

Patients should have a resting 12-lead electrocardiogram (ECG), liver enzymes and renal function tests (hypokalaemia should be corrected) performed before administration

Patients should have continuous cardiac monitoring. After each dose escalation, pulse rate and blood pressure should be measured every 5 min for first 30 min, then every 15 min for 4 h, and thereafter four hourly

## *Adverse effects*

Cardiac arrhythmias and hypotension. Sensation of heat or cold, numbness, paraesthesia, nystagmus, twitching and tremor are signs of high plasma levels and treatment should be reviewed before continuation. Convulsions, cardiovascular collapse and respiratory arrest are symptoms of an overdose. Psychiatric symptoms including paranoid ideation may be triggered and the infusion should be stopped

---

## 症例：82歳，男性

主 訴：連日性の激しい頭痛

既往歴：高血圧，慢性腎不全で近医通院中

嗜好歴，家族歴：特記事項なし

現病歴：

X-3年から1年に1回，右眼窩から前頭部にかけてのズキズキ，ガンガンする30秒程度の間歇的で激しい頭痛が約5分毎にみられたが，約1ヵ月で自然寛解していた．頭痛時には右側の眼充血，流涙を伴った．

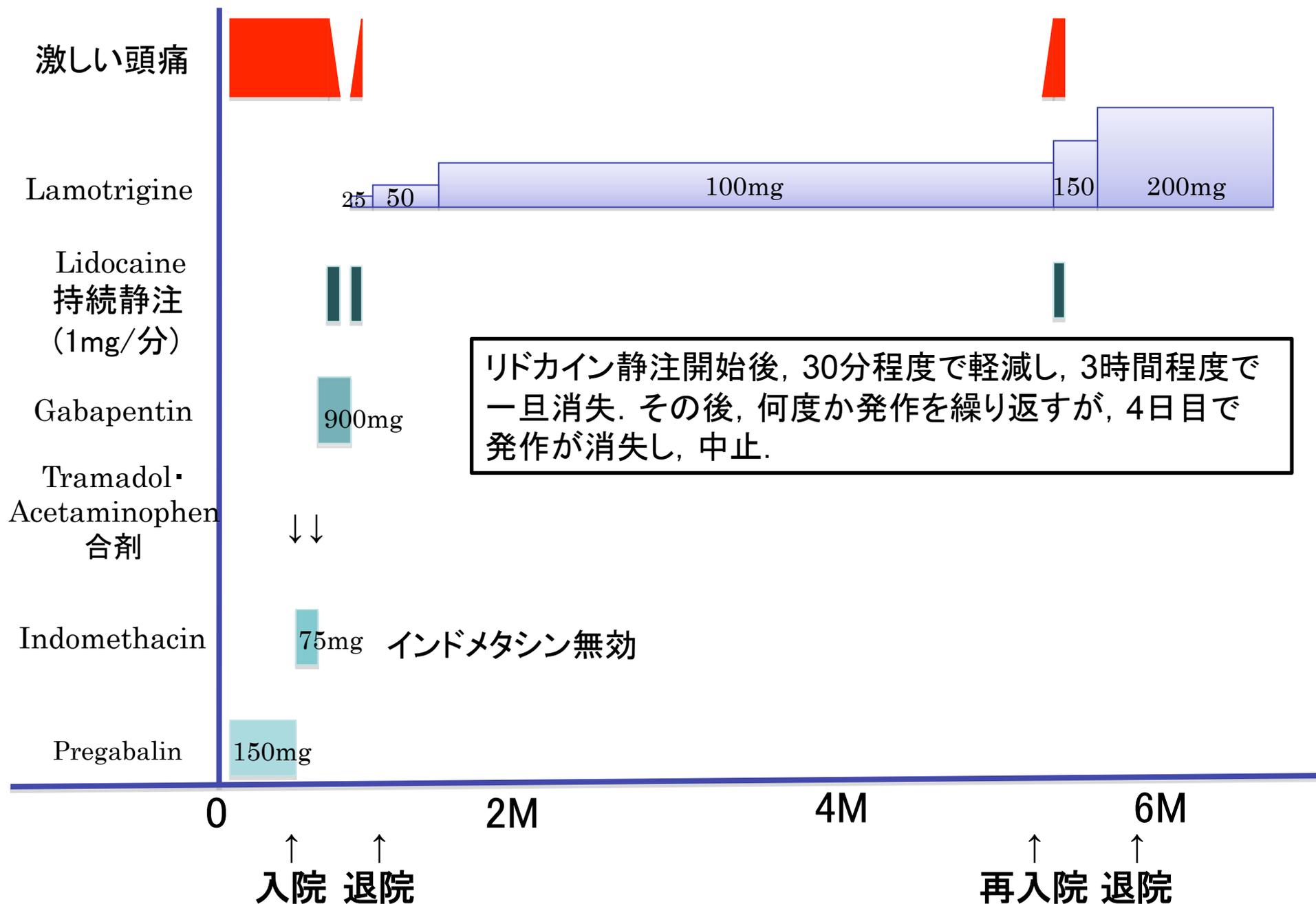
X年Y月，同様の頭痛が出現し，近医を受診．プレガバリン(150mg/日)を処方されたが，効果なく，当院紹介入院．

脳MRI・MRA：異常なし

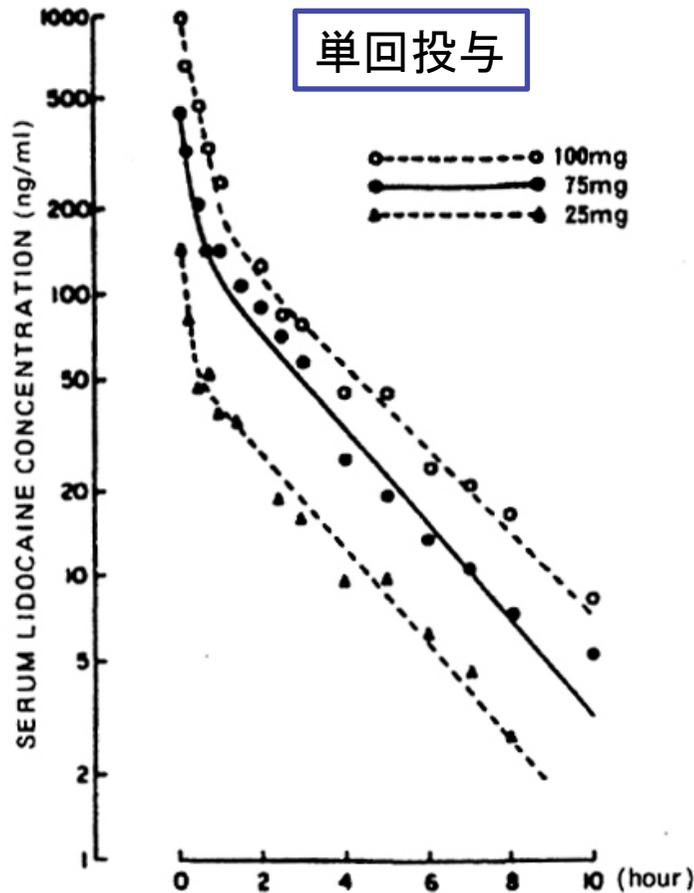
血液検査：末梢血，血沈，甲状腺機能異常なし

BUN; 25.4↑, CRE; 1.7↑, 肝機能障害なし

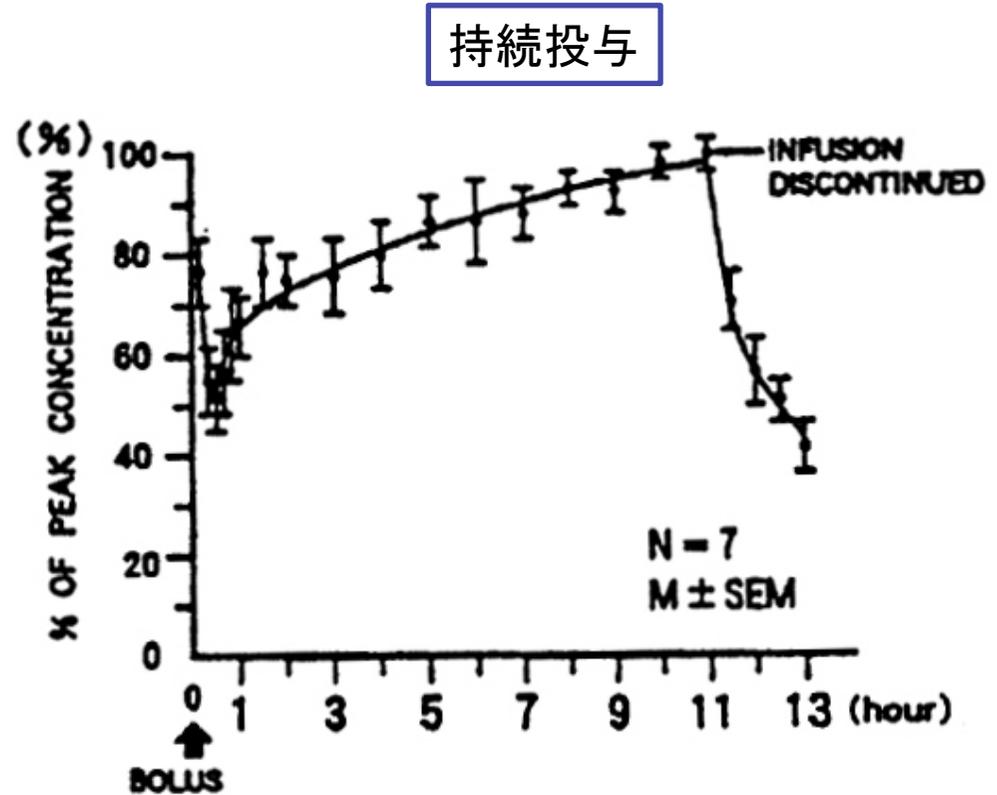
# 入院後経過



# リドカインの薬物動態



健常人にリドカイン塩酸塩25, 75, 100mgを静脈内注入. 血清中濃度は注入直後に最高濃度を示し, いずれも約2時間の半減期で減少.



患者にリドカイン塩酸塩mg/kgを静注後, 2-3mg/分の速度で点滴静注. 血中濃度は注入終了時に2.0-6.5 $\mu$ g/mLの最大値を示し, 約90分の半減期で減少.

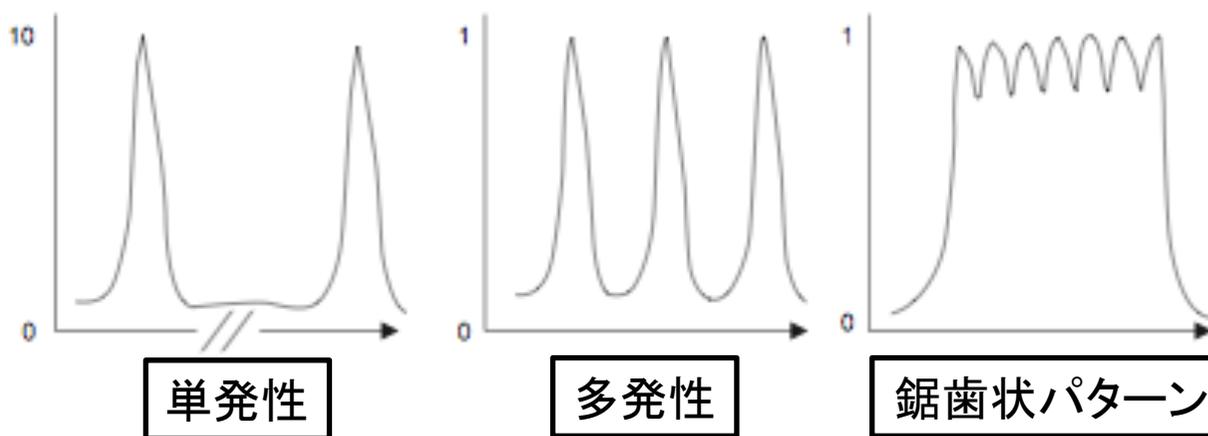
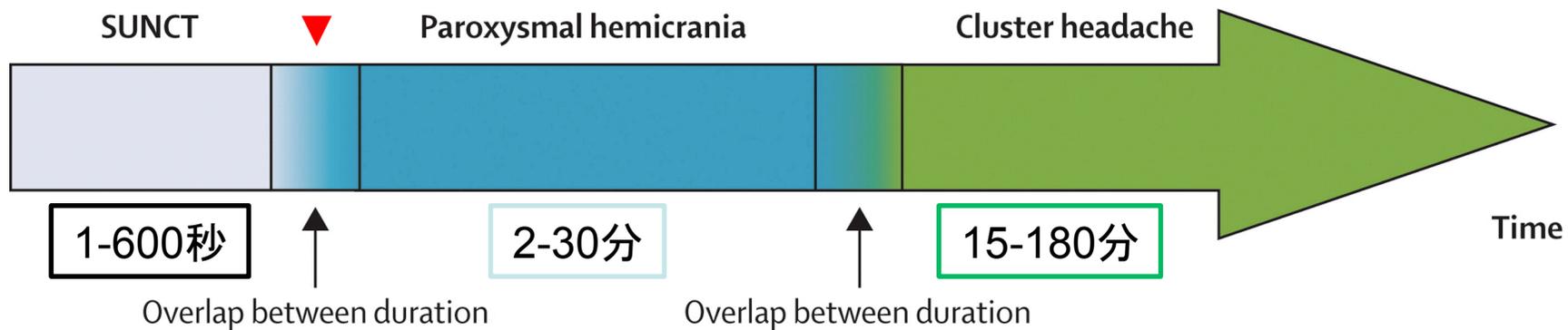
(アストラゼネカ, 静注用キシロカイン インタビューフォームより引用 )

## Response to intravenous lidocaine in a patient with SUNCT syndrome

(Arroyo AM et al. *Cephalalgia* 30; 2010: 110–112)

難治性のSUNCT患者1例にリドカイン静注(1.3mg/kg/hr)を開始したところ, 速やかに改善. プラセボとして生食を使用しても, 効果なし.

→リドカイン静注がSUNCTの急性期治療だけでなく, 診断にも使える可能性.



(Cohen AS. Cephalalgia 2007 27(7): 824-832.より引用改変)

SUNCT/SUNAとPHの鑑別に急性期治療を兼ねてのリドカイン静注も考慮.

# SUNCT and SUNA: medical and surgical treatments

(Lambru G, Matharu MS. *Neurol Sci.* 34 Suppl 1; 2013: S75–81)

## SUNCT 62人とSUNA 50人のオープン試験

	薬剤	投与量	有効率
第一選択	ラモトリギン	最高600mg/日	67%(59/88)
第二選択	<i>Oxcarbazepine</i>	最高2400mg/日	59%(20/34)
	トピラメート	最高700mg/日	44.4%(24/54)
	デュロキシセチン	30~120mg/日	39%(5/13)
第三選択	カルバマゼピン	最高1600mg/日	45.6%(26/57)
	ガバペンチン	最高3600mg/日	27.8%(17/61)
	メキシレチン	最高1200mg/日	55.6%(5/9)
	リドカインパッチ		
一時的治療	リドカイン静注	1.3–3.3 mg/kg/時 7–10日	87%(29/31)
	大後頭神経ブロック	mPSL 80ml+ 2%リドカイン 2ml	35.7%(20/56)
	経口/静注ステロイド	mPSL (mg/kg以下) 3~6週間	

## 当院(2013-2016年)でリドカイン持続静注が行われた9例

症例	リドカイン			NSRの 変化	有効性	併用療法	有害 事象		
	開始時 (mg/分)	最大 (mg/分)	期間 (日)						
SUNCT 当院15例 で6例	1	①	1	1	4/4	8→0	著効	なし/LTG	なし
		②	1	1	4	8→0	著効	LTG	なし
	2	①	1	2	7	10→0	著効	LTG 薬疹でTPMに変更	なし
		②	1	1	7	10→0	著効	MVD	なし
	3		1	1	4	2→2	無効	LTG	なし
	4		1	1	6	6→0	著効	LTG,GBP,CBZ	傾眠
	5		1	1.67	5	7→0	著効	LTG	なし
	6	①	1	1.5	7/5/5	10→2	有効	LTG, GBP	なし
		②	1	1.5	7	10→3	有効	LTG, GBP	なし
	③	1	1.5	4	10→3	有効	LTG	なし	
NDPH	7		1	1	2	8→8	無効	LTG,GBP,TCA	なし
	8	①	1	1	7	8→4	有効	GBP, TPM	傾眠
		②	1	1	7	8→4	有効	GBP, LTG	なし
CM	9		1	1	2	7→7	無効	TCA, オランザピン	なし

## 全身投与されたリドカインの鎮痛作用の機序

- リドカインはNaチャンネルを阻害し、末梢神経伝導を遮断する。
- 鎮痛効果が認められる通常量のリドカインの全身投与では正常な神経伝達は遮断されず、知覚および運動障害は起こらないので、鎮痛は単なる神経ブロック作用によるのではないと考えられている。
- 明確な機序は不明であるが、
  - ①リドカイン静脈投与はムスカリン、グリシン、オピオイドの内在性放出を通して、脳脊髄液アセチルコリンを増やすことで、下行性疼痛抑制系を賦活する。
  - ②末梢神経および中枢神経のNaチャンネル阻害を介して、中枢性感作を抑制する。などが考えられている。

## 2002-2004年でリドカイン持続静注が行われた20例を検討

Sex	Age	Headache diagnosis	Headache prophylaxis (daily dosage)	Headache relief	Infusion duration (days)	Infusion rate (mg/min)		Previous psychiatric history	Side-effects				
						Maximum	Toxic		Cardiovascular	Psychiatric	Neurological	Gastrointestinal	Other
F	61	SUNCT	GBP (1600 mg)	+	7	3.7	3.7	+	+	+ S*	+	-	-
F	30	SUNCT	GBP (2400 mg)	-	2	2	No	-	+	-	+	-	-
			DPH (300 mg)										
			TAD (150 mg)										
M	52	SUNCT	GBP (2700 mg)	+	7	4	4	-	+	-	+	+	-
M	49	SUNCT	βB (160 mg)	+	5	3	2	-	-	+ S*	-	+	-
F	36	SUNCT	CBZ (800 mg)	+	5	4	4	+	-	+ S*	-	-	+
F	54	SUNCT	LTG (400 mg)	+	7 / 5	3	2.7	-	+	+ S*	+	+	-
			TPM (100 mg)										
M	59	SUNCT	GBP (2400 mg)	+	6	4	4	+	+ S*	-	-	-	-
			CBZ (200 mg)										
			βB (25 mg)										
F	51	SUNCT	-	+	4	2	2	-	+	-	-	-	-
M	65	SUNCT	CBZ (800 mg)	+	4	3	3	-	-	+ S*	-	-	-
M	50	SUNCT	GBP (3600 mg)	+	7	4	3	-	+	+	+	-	+
			LTG (600 mg)										
			TAD (50 mg)										
M	34	SUNCT/ SUNA	-	+	7	3	3	-	+	-	-	-	-
F	28	Pituitary headache	-	+	9	3	3	+	+	-	-	-	-
F	62	Trigeminal dyaesthesia	TAD (30 mg)	-	7	3	3	-	+	-	-	-	+
F	28	Status migrainosis	VPA (400 mg)	+	7	3	2	-	+	-	-	-	-
M	35	Post-traumatic headache	TPM (100 mg)	+	8	4	3	+	+	-	-	-	-
F	46	Chronic migraine with analgesic overuse	TAD (125 mg)	+	6	4	No	+	+	-	-	-	-
F	49	Chronic migraine	-	+	10	3	2	-	+	-	-	-	-
F	54	Hemiplegic migraine with analgesic overuse	-	-	5	4	4	-	+	-	-	-	+
F	25	Glossopharyngeal neuralgia	-	+	6	4	3	-	+	-	-	-	-
M	19	Idiopathic stabbing headache	TPM (250 mg)	+	6		3	++	+	-	-	-	+

SUNCT/SUNA 11人  
 CM 2人  
 片頭痛重積 1人  
 片麻痺性片頭痛 1人  
 舌咽神経痛 1人  
 一次性穿刺用頭痛 1人  
 下垂体性頭痛 1人  
 三叉神経ジスキネジア 1人  
 外傷後頭痛 1人

+, yes; -, no; S\*, infusion stopped for side-effects; GBP, gabapentin; CBZ, carbamazepine; TPM, topiramate; LTG, lamotrigine; DPH, phenytoin; VPA, sodium valproate; TAD, tricyclic antidepressants; βB, β-blockers.

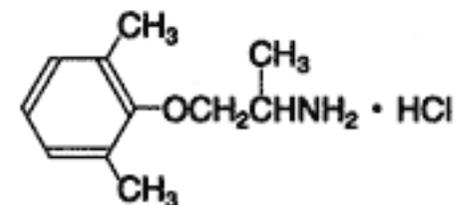
# リドカインの併用注意薬

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	リドカインの血中濃度が上昇したとの報告がある。	シメチジンの肝代謝酵素阻害作用により、リドカインの代謝が抑制されると考えられる。
メトプロロール プロプラノロール ナドロール	リドカインの血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の心拍出量、肝血流量減少作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。
リトナビル ホスアンプレナビル カルシウム水和物 硫酸アタザナビル	リドカインのAUCが上昇することが予想される。	肝代謝酵素に対する競合的阻害作用により、リドカインの代謝が遅延すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リドカインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、リドカイン投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	肝代謝酵素誘導作用により、リドカインの代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。
クラスⅢ抗不整脈剤 / アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行う	併用により血中濃度が上昇し、作用が増強することが考えられる。

(アストラゼネカ, 静注用キシロカイン インタビューフォームより引用 )

# メキシレチン

- 化学構造や薬理作用がリドカインと類似しているIb群抗不整脈薬
- 経口投与できる



mexiletine hydrochloride

## <第一選択薬>

### ○三環系抗うつ薬

ノルトリプチリン<sup>+</sup>, アミトリプチリン\*, イミプラミン\*\*\*

### ○Caチャンネル $\alpha 2 \delta$ リガンド

プレガバリン, ガバペンチン<sup>+</sup>

## <第二選択薬>

### ○ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤

### ○デュロキセチン<sup>+</sup>

### ○メキシレチン<sup>+</sup>

## <第三選択薬>

### ○麻薬性鎮痛薬(オピオイド)

フェンタニル\*\*\*, モルヒネ\*\*\*, オキシコドン<sup>+</sup>

トラマドール\*\*\*, ブプレノルフィン<sup>+</sup>

## (本邦における神経障害性疼痛薬物療法アルゴリズム)

- \* 慢性疼痛におけるうつ病・うつ状態に対して, 適用外使用の適応あり
- \*\* 末梢神経障害性疼痛に対して, 適用外使用の適応あり
- \*\*\* 非がん性慢性疼痛に対する適応あり
- + 末梢神経障害性疼痛に対する保険適応なし

# SUNCT and SUNA: medical and surgical treatments

(Lambru G, Matharu MS. *Neurol Sci.* 34 Suppl 1; 2013: S75–81)

## SUNCT 62人とSUNA 50人のオープン試験

	薬剤	投与量	有効率
第一選択	ラモトリギン	最高600mg/日	67%(59/88)
第二選択	<i>Oxcarbazepine</i>	最高2400mg/日	59%(20/34)
	トピラメート	最高700mg/日	44.4%(24/54)
	デュロキシセチン	30~120mg/日	39%(5/13)
第三選択	カルバマゼピン	最高1600mg/日	45.6%(26/57)
	ガバペンチン	最高3600mg/日	27.8%(17/61)
	メキシレチン	最高1200mg/日	55.6%(5/9)
	リドカインパッチ		
一時的治療	リドカイン静注	1.3–3.3 mg/kg/時 7–10日	87%(29/31)
	大後頭神経ブロック	mPSL 80ml+ 2%リドカイン 2ml	35.7%(20/56)
	経口/静注ステロイド	mPSL (mg/kg以下) 3~6週間	



## Brief Communications

### Mexiletine for Refractory Chronic Daily Headache: A Report of Nine Cases

Michael J. Marmura, MD; Frank C. Passero, Jr; William B. Young, MD

No.	Age	Onset of CDH age	Dose/day	Diagnosis	MOH?	IV lidocaine?	Reduced severity?	Reduced frequency?
1	43	40	1500	TM	N	Y	Y	Y
2	35	32	1200	NDPH	Y	Y	Y	Y
3 ■	21	13	600	TM	N	N	Y	N
4	51	49	1200	NDPH	N	N	Y	N
5 ■	55	34	1200	TM	Y	Y	Y	Y
6	40	29	800	TM	Y	N	Y	Y
7	43	39	1000	TM	Y	Y	Y	Y
8	40	36	1050	NDPH	Y	N	Y	N
9	59	39	600	TM	Y	Y	Y	Y

MOH = medication overuse headache; NDPH = new daily persistent headache; TM = transformed migraine.

■: 著効せず

本邦の保険適応は150-300mg/日(不整脈は450mg/日)

## 神経障害性疼痛に対しリドカイン持続静注から メキシレチン内服へのローテーションが奏功した1例

【背景】がん患者の神経障害性疼痛に対してメキシレチンの有効性確認目的でリドカイン使用の報告はあるが、切り替えの際の有効な投与量に関する報告はない。今回疼痛を悪化させることなくリドカイン持続静注からメキシレチン内服へローテーションを行えた症例を経験したので報告する。

【症例】68歳男性腭頭部癌術後再発による背部の疼痛コントロール目的で、リドカイン持続静注600mg/日により、良好なコントロールが得られた。メキシレチンへの切り替え用量は承認用量(頻脈性不整脈)の範囲内で450mg/日とし、有効であった。

【考察】リドカイン持続静注が著効した患者に対し承認用量の範囲内でのメキシレチンへの切り替えが安全かつ有効に行えた。持続静注のルートがなくなることは、QOL向上につながることから、内服可能な患者においてリドカインからメキシレチンへの切り替えは有用であることか示唆された。

(中村ら:第23回日本医療薬学会年会, 2013)

## まとめ

- 頭痛治療におけるリドカインの使い方とエビデンスにつき解説した.
- リドカインには十分なエビデンスはないが, 難治性頭痛特にSUNCT/SUNAの急性期治療には有効である.
- 当院での経験では重篤な副作用はみられていないが, 精神症状を中心に投与を中止する副作用の報告もあり使用時には注意が必要である.
- 頭痛に対するリドカイン静注の投与方法やメキシレチンへのスイッチなど今後の課題は多い.