

報告

2022 年度 Lehmann プログラム成果報告

ベンラファキシンに起因すると疑われる頭痛に対する薬剤師の介入

今堀翔太^{1,2}, 松本崇宏^{3*}, 幸龍三郎⁴, 今西孝至⁵, 辻本雅之⁶

¹ 株式会社ゆうホールディングス

² 京都薬科大学 履修証明プログラム

³ 京都薬科大学 公衆衛生学分野

⁴ 京都薬科大学 生化学分野

⁵ 京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

⁶ 京都薬科大学 臨床薬学分野

問題点 (P): 本症例ではうつ病治療のため、ベンラファキシンの内服が開始された。段階的に漸増し、最大投与量 225 mg/day に増量した後より慢性的な頭痛が頻発し、患者 QOL の低下が認められた。

評価 (A): 本患者のうつ症状は十分安定しており、患者自身が頭痛から解放されたいという思いが強かった。また、詳細なメカニズムの解明はされていないがベンラファキシンが頭痛を生じさせることが報告されている。

実施内容 (P): ベンラファキシンによる薬剤誘発性頭痛の疑いを考慮し、主治医に減量もしくは同効薬であるミルナシプランへの変更を提案した。

成果 (O): ベンラファキシンは最終的に 112.5 mg/day に減量となり、日常生活に影響する頭痛の発現頻度は減少した。

キーワード: ベンラファキシン, うつ病, 頭痛, QOL, 薬剤師介入

受付日: 2023 年 3 月 16 日, 受理日: 2023 年 3 月 16 日

症例の背景

患者: 30 歳代 女性

現病歴: うつ病

何事にも真面目に取り組み、我慢し過ぎてし

まう性格から、仕事のストレスより 1 年頃前にうつ病を発症した。ベンラファキシンによる治療開始後、63 日目より頭痛症状の自覚を持った。その後も日常生活に影響するほどの頭痛症状が継続しているとの相談を受けたことから、症例介入を行なった。

* 連絡先:

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 公衆衛生学分野

処方内容

ベンラファキシン徐放カプセル 75 mg 1回3カプセル (1日3カプセル)

1日1回 夕食後

アルプラザラム錠 0.8 mg 1回1錠 (1日3錠)
クロルフェネシンカルバミン酸エステル錠 250 mg 1回1錠 (1日3錠)

メコバラミン錠 0.5 mg 1回1錠 (1日3錠)

1日3回 朝夕食後・寝る前

ビフィズス菌錠 12 mg 1回1錠 (1日3錠)

1日3回 朝昼夕食後

トリアゾラム錠 0.25 mg 1回1錠

頓服 入眠難時

トリアゾラム錠 0.125 mg 1回1錠

頓服 中途覚醒時

エチゾラム錠 0.5 mg 1回1錠

頓服 動悸時、胸に圧迫感がある時、
抑うつ時

ロキソプロフェン Na 錠 60 mg 1回1錠

頓服 頭痛時

併用薬

ナラトリプタン錠 2.5 mg 1回1錠

頓服 頭痛時

ロメリジン塩酸塩錠 5 mg 1回1錠 (1日2錠)

1日2回 朝夕食後

症例の臨床経過

本症例では1年ほど前にうつ病を発症し、ベンラファキシン 37.5 mg/day の投与が開始された (Day 1)。その後、およそ2週間ごとに増量していき、Day 49 に最大投与量の 225 mg/day

へと増量された。Day 63 頃より日常生活に影響するほどの頭痛の発現を自覚され、改善の余地がないため、薬剤師が相談を受けた。日常生活に影響するほどの頭痛を自覚後、頭痛専門医を受診し、器質的な原因がないとの診断を受けた。また、頭痛症状を客観的に評価するため、Day 167 より頭痛ダイアリーを用いた頭痛の記録を依頼した。頭痛専門医の診断及び頭痛ダイアリーの記録から、薬剤師として原因不明の頭痛がベンラファキシンによる薬剤性頭痛の可能性を疑い、Day 178 に主治医に減量もしくは同効薬への変更を提案した。これにより、Day 183 よりベンラファキシンが 112.5 mg/day に減量された。その後、主治医の意向でベンラファキシン投与量の増減が幾度か繰り返されたが、その都度、頭痛症状の悪化が認められたため、現在は 112.5 mg/day で継続となっている。頭痛症状の頻度及び程度は、ベンラファキシンの減量で改善が認められた。

考察

本症例では、うつ病に対して初期用量 37.5 mg/day よりベンラファキシンを開始 (Day 1) し、2週間ごとに 37.5 mg/day の用量で増量している。Day 49 に最大投与量の 225 mg/day を開始され、Day 63 で頭痛症状の増強を自覚された。継続した頭痛症状に悩まれていることを、Day 243 に当薬局にて相談を受けたことをきっかけに介入を行なった。

まず、頭痛症状に対して、器質的な原因を除外するため、頭痛専門医への受診勧奨を実施した。その結果、器質的な原因は認められなかったため、片頭痛治療薬であるナラトリプタン及び片頭痛予防薬であるロメリジンの処方開始された。ナラトリプタン及びロメリジンの内服により症状の改善が見られないため、別の要因

として高用量のベンラファキシンの影響が考えられた。

ベンラファキシンはセロトニン (Serotonin: 5-HT) 及びノルアドレナリン (Noradrenalin: NA) の再取り込み阻害作用を有し, うつ病・うつ状態に適応を有するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor: SNRI) であり, 37.5 mg/day を初期用量とし, 1 週間後より漸増していくことが添付文書において推奨されている。ベンラファキシンは, 年齢・症状に応じ適宜増減することが可能ではあるが, 最高投与量は 225 mg/day とされている¹⁾。また, その副作用として, 悪心, 便秘等の消化器症状や傾眠, 浮動性目眩, 動悸, 頭痛といった多岐に渡る副作用が報告されている¹⁾。興味深いことに, ベンラファキシンは, ヒトの全血中 5-HT 濃度及び血圧を測定した試験において, 低用量 (75 及び 150 mg/day) 及び高用量 (225 及び 300 mg/day) のいずれの場合も 5-HT 再取り込み阻害作用が認められている。その一方で, NA 再取り込み阻害作用は低用量 (75 及び 150 mg/day) では認められず, 高用量 (225 及び 300 mg/day) のみで確認されている。すなわち, ベンラファキシンは低用量では 5-HT 再取り込み阻害作用が NA 再取り込み阻害作用と比較して優位であり, 高用量では 5-HT 及び NA 双方の再取り込み阻害作用を持つと考えられている。本症例においては, 高用量のベンラファキシンを投与することで, 低用量では認められなかった NA 作

用が現れ, 頭蓋内血管の強い収縮・拡張に伴う頭痛症状が生じている可能性が有ると考えた。

現在患者が自覚している頭痛症状がベンラファキシンによる影響であると断定ができない状態であったが, 患者のうつ状態が安定していること及び患者本人が現在感じている頭痛症状から解放されたいという思いが強いことから, 減量もしくは他剤への切り替えは意義があると評価した。

SNRI を減量する際には, うつ症状の増悪, 頭痛の増悪等の退薬症状が懸念されることから, 代表的な副作用症状及びその発現機序について考察し, 医師・患者と情報共有を行うこととした。特に, ベンラファキシンは他の SNRI であるデュロキセチンとの比較試験で減薬に伴う副作用発現頻度が高い報告³⁾や選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) であるエスタロプラムと比べ, 中断した際の有害事象の症状の平均数が有意に高かったとの報告⁴⁾がある。その理由としては, ベンラファキシンの NA 作用が減量及び休薬に伴って減弱することも一因と考える^{5,6)}。そのため, 段階的かつ慎重に減量を行う必要があると考えた。

他剤への切り替えを提案する場合, 日本で現在使用されている SNRI であるデュロキセチン及びミルナシプランがその候補となる (図 1)。このうち, ミルナシプランはベンラファキシン及びデュロキセチンと比較して, セロトニン症候群及び頭痛等の副作用発現頻度が少ないこ

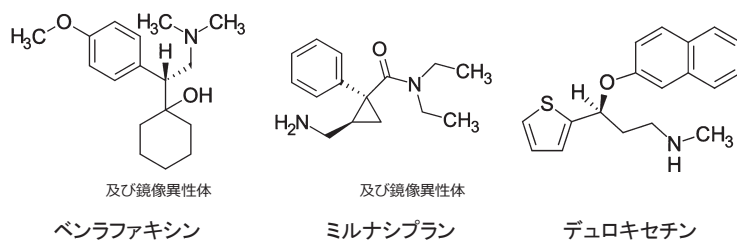


図 1 SNRI の化学構造

と^{1,7,8)}から、ミルナシプランを選択した。副作用発現頻度が異なる理由の一因として、ミルナシプランは用量に関係なく、5-HT及びNA受容体をほぼ同じ割合で阻害することが挙げられる⁹⁾。また、具体的なエビデンスの蓄積はないが、代謝・排泄経路の違いによる蓄積性の差も副作用の発現の違いに影響しているのではないかと考察する。

以上の報告及び考察より、Day 178に主治医に対してベンラファキシンによる頭痛症状の軽減を期待し、ベンラファキシンの減量もしくはミルナシプランへの切り替えを提案した。その結果、Day 183よりベンラファキシンは225 mg/dayから112.5 mg/dayに減量となった。しかし、2週間後のDay 197に再度主治医の意向で225 mg/dayに増量となる。増量後より、頭痛症状が顕著に出現したため、Day 227に再度150 mg/dayに減量するも、Day 244に再び主治医の意向で225 mg/dayに増量となる。頭痛の悪化が認められるため、Day 266より段階的に減量し、現在は112.5 mg/dayで継続となっている(図2および表1)。

頭痛症状の程度を客観的に判断できるよう、頭痛の有無、頭痛の強さ及びトリプタン系・NSAIDsの内服の有無について、頭痛ダイアリー(エーザイ株式会社、日本頭痛学会)への記録を患者に依頼した。頭痛の強さは昼夜問わず症状があった日に0-3(症状なし0、軽度1、中程度2、重度3)の数値で評価した。

その結果、225 mg/dayに再増量した後から強い頭痛が生じていること、また、減量することで頭痛の頻度、程度の低下が認められていることが確認できた。このことから、ベンラファキシンによる影響で頭痛症状が発現している可能性が示唆された。112.5 mg/dayへの減量時、うつ症状の増悪、顕著な退薬症状は認められなかった。

本症例の成果

頭痛症状は時に著しい患者のQOL低下を引き起こすが、発症原因が様々であることから原因を特定することが難しく、症状を改善させる

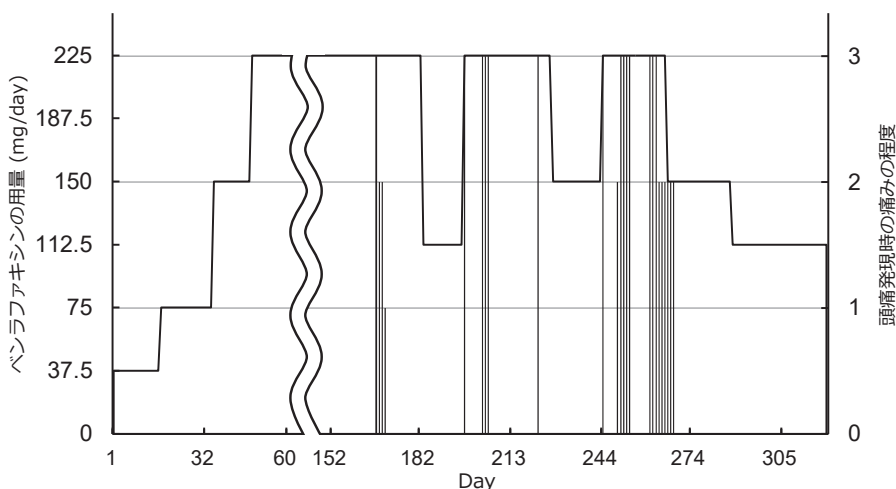


図2 ベンラファキシンの投与量と頭痛の程度

ベンラファキシンの投与量の変化を折れ線グラフで表記している。また、ベンラファキシン内服中に生じた頭痛の程度を4段階(症状なし0、軽度1、中程度2、重度3)の棒グラフの高さで示している。

表1 ベンラファキシンの投与量と頭痛の程度

	ベンラファキシン 投与量	投与期間	頭痛発現 日数	頭痛発現率 (頭痛発現日数/ 投与期間)	頓服使用 錠数	頭痛強度
Day 183-196	112.5 mg/day	13 日	0 日	0%	0 錠	
Day 197-226	225 mg/day	29 日	5 日	17%	2 錠	重度 (3) : 5 日
Day 227-243	150 mg/day	16 日	0 日	0%	0 錠	
Day 244-265	225 mg/day	21 日	12 日	57%	7 錠	重度 (3) : 8 日 中等度 (2) : 4 日
Day266-287	150 mg/day	21 日	3 日	14%	0 錠	中等度 (2) : 3 日
Day288-320	112.5 mg/day	32 日	0 日	0%	0 錠	

頭痛の記録をつけた Day 183 から Day 320 までのベンラファキシンの投与量と投与期間、投与中の頭痛発現日数、頭痛発現率をまとめている。頭痛は高用量のベンラファキシンを内服中に強く生じており、最大投与量の 225 mg/day 内服中では頓服薬のナラトリプタン錠 2.5 mg、ロキソプロフェン Na 錠 60 mg を使用するほどの頭痛が頻回に生じていた。ベンラファキシンの減量に伴い頭痛の頻度は減少した。

ための治療方法や薬剤の選択が難しい。本症例では、薬剤師が介入し、原因不明の頭痛に対してベンラファキシンの減量を提案することで、頭痛症状の発現頻度及び程度の低下に繋げることができた。

Lehmann プログラムを振り返って

調剤薬局で働いていると日々の業務に忙殺され、普段から文献を読み、より根拠を持った説得力のある提案をすることができませんでした。なぜできないのかを考えてみると、これまでの自身の薬局業務の中に論文を読む、薬学的により深く考えるという習慣がなく、周りの薬剤師含め、誰もやり方がわかっていないためだと気づきました。本 Lehmann プログラムはまさにやり方がわからない方にはうってつけの講座ではないかと思います。学生時代は暗記のみで試験を乗り越えた有機化学の話も現場で働き始めてから改めて聴くととても楽しく考えることができました。苦手に感じていた英語論文も仲間とともに四苦八苦しながら読み解くことで少し苦手な感情が解消されました。英語論文に対

して向き合えるようになったので、自分で文献を探し、より根拠を持った症例の介入ができました。今まではやりたくてもやり方がわからず、どう一步を踏み出せばいいかわからない状態でしたが、今回 Lehmann プログラムで一度でも経験を積むことができたことは自身の中で非常に大きな意味を持ってたと感じています。この経験を活かし、より患者さんの治療に貢献できる薬剤師となれるよう尽力していくとともに、調剤薬局でも論文を読み、根拠を持った提案が医師にできるということを広めていきたいと思っています。

【引用文献】

- 1) ファイザー製薬株式会社：イフェクサー[®] SR カプセル インタビューフォーム (2020年6月改訂, 第7版)。
- 2) Fahad Aldosary, Sandhaya Norris, Philippe Tremblay, Jonathan S James, James C Ritchie, Pierre Blier. Differential potency of venlafaxine, paroxetine, and atomoxetine to inhibit serotonin and norepinephrine reuptake in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2022**, 25(4), 283-292.
- 3) James Hartford, Susan Kornstein, Michael Liebowitz, Teresa Pigott, James Russell, Michael Detke, Daniel

- Walker, Susan Ball, Eduardo Dunayevich, Jeff Dinkel, Janelle Erickson. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **2007**, 22(3), 167–174.
- 4) Stuart A Montgomery, Henning F Andersen. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **2006**, 21(5), 297–309.
 - 5) Guy Debonnel, Elise Saint-André, Chantal Hébert, Claude de Montigny, Normand Lavoie, Pierre Blier. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2007**, 10(1), 51–61.
 - 6) Anne T Harvey, Richard L Rudolph, Sheidon H Preskorn. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch. Gen. Psychiatry.* **2000**, 57(5), 503–509.
 - 7) Stephen M. Stahl, Meghan M. Grady, Chantal Moret, Mike Briley. SNRIs: The Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. *CNS. Spectr.* **2005**, 10(9), 732–747.
 - 8) ヤンセンファーマ製薬株式会社：トレドミン[®]錠インタビューフォーム（2020年1月改訂，第14版）。
 - 9) S. Neil Vaishnavi, Charles B. Nemeroff, Susan J. Plott, Srinivas G. Rao, Jay Kranzler, and Michael J. Owens. Milnacipran: A comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding affinity. *Biol. Psychiatry.* **2004**, 55(3), 320–322.