

B. 医療関係者の皆様へ

1. 頭痛について

この副作用が重篤副作用に入っている理由は、必ずしも重篤になり生命に危険を及ぼすからではなく、頻度が高い病態であり、さらに後に述べるように薬物乱用頭痛などは難治性で、長期にわたり頭痛が継続するためである。

現在頭痛の分類は、国際頭痛学会頭痛分類委員会により 2003 年に改訂された「国際頭痛学会頭痛分類第 2 版」(The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition; ICHD-II)に基づき行われている^{1,2)}。ICHD-II では頭痛を一次性頭痛、二次性頭痛および頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛の 3 部に分けている(表 1)。一次性頭痛は、機能的頭痛、原発性頭痛、慢性頭痛などともよばれ、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含んでいる。二次性頭痛は症候性頭痛、続発性頭痛などともよばれ、脳出血やくも膜下出血などの血管障害や髄膜炎や脳炎など感染性疾患のような器質的疾患に起因する頭痛群である。

表 1. 国際頭痛学会の頭痛の分類 (文献 1 より引用)

第 1 部：一次性頭痛 (慢性頭痛)

1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛およびその他の三叉神経・自律神経性頭痛
4. その他の一次性頭痛

第 2 部：二次性頭痛 (症候性頭痛)

5. 頭頸部外傷による頭痛
6. 頭頸部血管障害による頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. 物質またはその離脱による頭痛
9. 感染症による頭痛
10. ホメオスターシスの障害による頭痛
11. 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頭蓋の構成組織の障害に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. 精神疾患による頭痛

第 3 部：頭部神経痛、中枢性・一次性顔面痛およびその他の頭痛

13. 頭部神経痛および中枢性顔面痛
-

表 2. 国際頭痛学会頭痛分類「8. 物質またはその離脱による頭痛」のなかの薬剤の副作用として生じる頭痛

薬剤使用により急性に生じる頭痛

- 1). 「8.1.1 一酸化窒素 (NO) 供与体誘発頭痛」
 - ① 8.1.1.1 即時型一酸化窒素供与体誘発頭痛
 - ② 8.1.1.2 遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛
- 2). 「8.1.2 ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛」
- 3). 「8.1.10 その他の適応症に使用される薬物による急性有害事象としての頭痛」

慢性の薬剤使用により生じる頭痛

- 4). 「8.2 薬物乱用頭痛(medication-overuse headache: MOH)」
 - 5). 「8.3 慢性薬物使用による有害事象としての頭痛」
-

薬剤の副作用としてあらわれる頭痛は二次性頭痛の「8.物質またはその離脱による頭痛」に属する（表 1）。このなかには化学物質など薬剤以外のものが原因で起こる頭痛も含まれるため、薬剤の副作用による頭痛として分類されるものを表 2 に示した。薬剤投与後、急性に生じる頭痛として、「一酸化窒素 (NO) 供与体誘発頭痛」、「ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛」、「その他の適応症に使用される薬物による急性有害事象としての頭痛」がある。薬剤の慢性的使用により生じる頭痛には、「薬物乱用頭痛(medication-overuse headache: MOH)」、「慢性薬物使用による有害事象としての頭痛」がある。

また薬剤によっては脳出血、無菌性髄膜炎、急性散在性脳脊髄炎など脳の炎症および急性緑内障などがおこり頭痛を生じる例もあるが、これらが原因となる頭痛についてはこのマニュアルではとりあげない。

2. 早期発見と早期対応のポイント

薬剤使用後急性に起こる頭痛では、早期発見は不可能である。この場合、早期対応としては原因となる薬剤の中止となる。しかし、これら薬剤のなかには狭心症治療薬など患者にとって重要な

ものも多い。硝酸薬使用による頭痛は、投与初期に多く発現するが、使用を続けることで頭痛発現が減少するといわれている。また、薬剤の変更により消失する場合もある³⁾、⁴⁾。このためこれらの薬剤を処方する際には、患者に副作用として頭痛が出現する場合があること、頭痛が出現しても薬剤を変更すれば頭痛が改善する可能性のあることなどを説明し、薬剤を自分で中断せずに、まず主治医を受診するように指導を行うことが早期対応のポイントとして重要である。

薬物乱用頭痛の早期発見のポイントとして、1 ヶ月に使用する鎮痛剤（OTC 医薬品を含む）の使用日数を頭痛ダイアリーなどでチェックすることが大切である。また、片頭痛患者や緊張型頭痛患者では 1 ヶ月の頭痛発作日数を頭痛ダイアリーなどで確認し、発作回数が多い場合は、鎮痛剤などによる頓挫療法のほかに予防治療を行う。また鎮痛剤などは 1 ヶ月に 10 日以上使用しないように指導することが大切である。

なお、市販の OTC 医薬品はカフェインなどを含む複合薬となっている場合が多いため、その含有成分を確認することも重要である。

3. 副作用の概要

(1) 症状

表 2 の薬剤使用により急性に生じる頭痛「一酸化窒素（NO）供与体誘発頭痛」および「ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛」では、拍動性の頭痛を呈することが多い。

また「一酸化窒素（NO）供与体誘発頭痛」のうち「遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛」は健常者で起こることはまれであるが、片頭痛患者では前兆のない片頭痛発作を、緊張型頭痛患者では緊張型頭痛を、群発頭痛患者では群発頭痛発作を引き起こすとされている。薬剤使用後急性に起こる頭痛の大部分は表 2 の 3)。「その他の適応症に使用される薬物による急性有害事象としての頭痛」であるが、頭痛の特徴についての記載は少なく、ほとんどが鈍く、持続性、頭部全体、中等度～重度の痛みとされている。

慢性の薬剤使用により生じる頭痛のうち「薬物乱用頭痛（MOH）」は、片頭痛や緊張型頭痛の特徴をもつ頭痛が、ほぼ毎日のように起こり、薬剤に対し抵抗性であることが特徴とされる。頭痛の性状・強度・部位は一定しないことが多い。わずかな知的あるいは身体的活動により引き起こされがちで、日常生活は大きな制限を受ける。

トリプタン系薬剤乱用による MOH では、頭痛の性質として従来からある片頭痛の重症化や頻度の増加としてあらわれることが多い。さらに表 3 に示したように、エルゴタミン製剤や鎮痛剤に比べて少ない服用回数でかつ早く MOH に至りやすい傾向があるのも特徴とされている。

また、「慢性薬物使用による有害事象としての頭痛」では、薬剤誘発性頭蓋内圧亢進の病態から、頭痛とともに複視、視力障害を認める症例が報告されている。

表 3. 薬物乱用頭痛発症までの平均期間と服用回数⁵⁾

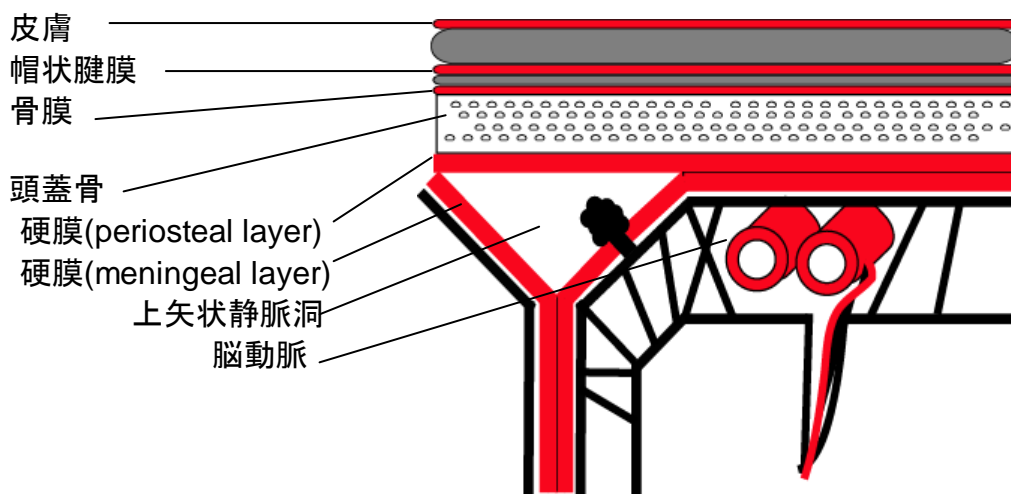
	MOH までの期間	1 ヶ月の平均服用回数
鎮痛剤	4.8 年	114 回
エルゴタミン製剤	2.7 年	37 回
トリプタン系薬剤	1.7 年	19 回

(2) 発生機序

頭痛に関与する主な部位は頭蓋内血管および硬膜である（図 1）。硬膜領域では硬膜のほか、硬膜動脈、頭蓋内静脈洞で痛覚を感受する。また内頸動脈、中大脳動脈および前大脳動脈の近位部など脳底部の主幹動脈では痛みを感じ、その刺激は同側の眼周囲、前額、側頭部に放散痛を生じる。椎骨脳底動脈、後下小脳動脈近位部も疼痛を感じ、痛みは耳介後部から後頭部に放散する。

これらの部位から生じる痛覚について頭蓋内のテント上では三叉神経が関与し、テント下の硬膜、静脈洞、硬膜動脈では顔面神経、舌咽神経、迷走神経および上位頸髄神経の関与が知られている。なお脳実質は痛覚を感受しない。

図 1. 頭部痛覚感受部位（頭部上矢状静脈洞を含むレベルでの冠状断の模式図で赤色は痛覚感受部位を示す）



薬剤の副作用により出現する頭痛もこれらの部位が関係すると推察されるが、詳細については明らかでない。

「一酸化窒素（NO）供与体誘発頭痛」ではNOが、また「ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛」では、PDE 阻害により増加する cAMP ないし cGMP が、脳血管の拡張を誘発し、脳血管や硬膜に分布する痛覚神経が影響を受け、頭痛が生じるのではないかと考えられている。

「薬物乱用頭痛 (MOH)」は、片頭痛、緊張型頭痛および両者を合併する患者に認められやすいことが知られている。さらに関節リウマチなどの大量に鎮痛剤が使用される疾患において MOH が問題となることは極めてまれである。これらより片頭痛や緊張型頭痛の病態そのものが、MOH を引き起こしやすい素因となっていると考えられている。MOH の発生には、薬剤使用が引き金となって痛みに対する感受性の亢進(感作)が成立することが重要と考えられており、片頭痛に合併した場合には、中脳水道周辺灰白質や延髄縫線核などの痛覚抑制機能を有する部位での機能異常が重視されている。

また、「慢性薬物使用による有害事象としての頭痛」では、薬剤誘発性頭蓋内圧亢進が原因の一つとされている。

(3) 臨床検査、画像所見、病理所見

「慢性薬物使用による有害事象としての頭痛」のなかには薬剤誘発性の頭蓋内圧亢進を生じ、髄液圧上昇を認める症例もある。その他の薬剤の副作用により出現する頭痛に関して特徴的な検査所見などはない。

4. 副作用の判別基準・判別方法

ICHD-II では、「物質またはその離脱による頭痛」に関して診断基準が設けられている。頭痛の性質などからの判別は難しく、どのような薬剤を使用したかが診断のポイントとなる。以下に頭痛の原因となる代表的薬剤と診断基準をそれぞれ記す。

表 2 の1)「一酸化窒素 (NO) 供与体誘発頭痛」では原因となる薬剤として、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、硝酸イソソルビドなどがあげられている。

表 4. 即時型一酸化窒素供与体誘発頭痛の診断基準²⁾

-
- A. 頭痛は以下の特徴の少なくとも 1 項目と、C および D を満たす。
1. 両側性
 2. 前頭側頭部
 3. 拍動性
 4. 身体的活動により増悪
- B. 一酸化窒素供与体の吸収
- C. 一酸化窒素供与体吸収後、10 分以内に頭痛が始まる。
- D. 一酸化窒素放出終了後、1 時間以内に頭痛が消失する。
-

表 5. 遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛の診断基準²⁾

-
- A. 頭痛は一次性頭痛患者におこり、一次性頭痛タイプ (注) の特徴をもち、C および D を満たす。
- B. 一酸化窒素供与体の吸収
- C. 血液から一酸化窒素が消失後に頭痛が始まる。
- D. 1 回の曝露後、72 時間以内に頭痛が消失する。
-

注：健常人は遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛を引き起こすことはまれであるが、片頭痛患者は前兆のない片頭痛発作を、緊張型頭痛患者は緊張型頭痛を、群発頭痛患者は群発頭痛発作を引き起こす。

2). 「ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛」では ICHD-II において原因薬剤としてシルデナフィルとジピリダモールが記載されているが、本邦ではシロスタゾールもこの頭痛の原因薬剤となる。

表 6. ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛の診断基準²⁾

-
- A. 頭痛は以下の特徴の少なくとも 1 項目と、C および D を満たす。
1. 両側性
 2. 前頭側頭部
 3. 拍動性
 4. 身体的活動により増悪
- B. 1 用量のホスホジエステラーゼ阻害薬が与えられた。
- C. PDE 阻害薬摂取 5 時間以内に頭痛発現。
- D. 72 時間後以内に消失。
-

3). 「その他の適応症に使用される薬物による急性有害事象としての頭痛」の原因薬剤としてはアトロピン、ジギタリス製剤、ジスルフィラム、ヒドララジン、イミプラミン、ニコチン、ニフェジピンなどがある。

表 7. その他の適応症に使用される薬物による急性有害事象としての頭痛の診断基準²⁾

-
- A. 頭痛は C および D を満たす。
- B. 頭痛以外の適応症治療のために薬物を使用している。
- C. 使用後数分～数時間以内に頭痛が出現
- D. 頭痛は使用中止後、72 時間以内に消失
-

4). 「薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache: MOH)」の原因として NSAIDs、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤、オピオイドが ICHD-II ではあげられている。それぞれの薬剤が MOH 診断基準のサブフォームに分類されているが、本邦では、オピオイドが薬物乱用頭痛の原因薬剤となる可能性は少ない。

このほか、MOH の原因として市販の OTC 医薬品を乱用している場合がある。これら市販の OTC 医薬品の多くが依存性をもつカフェインやブロムワレリル尿素を含んでいるためである。

表 8. 薬物乱用頭痛(MOH)の診断基準(付録基準)²⁾

-
- A. 頭痛は 1 ヶ月に 15 日以上存在する。
- B. 8.2 のサブフォーム(NSAIDs・エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤・オピオイド)で規定される 1 種類以上の急性期・対症的治療薬を 3 ヶ月を超えて定期的に乱用している。
1. 3 ヶ月を超えて、定期的に 1 ヶ月に 10 日以上エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤、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、単一では乱用には該当しないエルゴタミン、トリプタン系薬剤、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 ヶ月を超えて使用している。
- C. 頭痛は薬物乱用により出現したか、著明に悪化している。
-

5). 「慢性薬物使用による有害事象としての頭痛」では原因薬剤として蛋白同化ステロイド、アミオダロン、炭酸リチウム、ナリジクス酸、甲状腺ホルモン、テトラサイクリンまたはミノサイクリンなどがあげられる。これらの薬剤の長期使用により起こる合併症として認識されている。

表 9. 慢性薬物使用による有害事象としての頭痛の診断基準²⁾

-
- A. 頭痛が 1 ヶ月に 15 日を超えて存在し、C および D を満たす。
- B. 適応症治療のための慢性投薬 (注 1)
- C. 投薬中に頭痛が出現
- D. 頭痛は投薬中止後に消失する (注 2)
-

注 1.薬物の種類により用量と期間の定義は異なる

注 2.頭痛消失のための期間は薬物の種類により異なり、数ヶ月かかる可能性がある。

なお、ICHD-II には、薬剤の副作用として出現する頭痛を診断する際、「新規の頭痛が初発し、ある薬剤への曝露と時期的に一致する場合には、その頭痛はその薬剤による二次性頭痛としてコード化する。」と記載されている。

しかし、その患者にもともと一次性頭痛がある場合は、「薬剤の副作用としてあらわれる頭痛」と「一次性頭痛」のどちらか一方の頭痛発作か、あるいは両方の頭痛発作なのかの判断は難しいことが多い。このような場合は、既存の一次性頭痛のみ、あるいは、一次性頭痛と薬剤に起因する頭痛の両方と診断することも可能と記載されている²⁾。

5. 治療法

基本的には原因薬剤の減量または中止である。

硝酸薬使用による頭痛は、投与初期に多く発現するが、使用を続けることで頭痛発現が減少するといわれている。また、薬剤の変更により消失する場合もあるため、他剤への変更も対処法の選択肢の一つとなる。また、頭痛発作時には頓服としてアスピリンなどの NSAIDs の投与で症状をコントロールすることも可能である。ただし、ニトログリセリンはアスピリンなど NSAIDs の併用により血管拡張作用の減弱が知られているので、連用しないよう注意が必要である³⁾。

薬物乱用頭痛の治療としては、①起因薬剤の中止、②薬剤投与中止後の反跳頭痛に対する治療および③頭痛に対する予防薬投与、の3つが大きな柱となる。

①起因薬剤の中止

起因薬剤は即時的に中止することが理想であるが、現実的には困難なことも多く、漸減しながら中止する方法がとられることも多い。即時的に中止した場合は、頭痛の増悪に加え悪心・嘔吐・血圧低下・頻脈・睡眠障害などが出現する場合もある。症状が強い症例では入院し、輸液・制吐剤や鎮静剤の投与が必要となることもある。

②起因薬剤投与中止後の反跳頭痛に対する治療

反跳頭痛は起因薬剤以外の薬剤を用いて治療を行う。鎮痛剤やエルゴタミン製剤が起因薬剤の場合はトリプタン系薬剤（スマトリプタン皮下注など）を、トリプタン系薬剤が起因薬剤の場合はナプロキセンなどの NSAIDs を用いる。これらの治療に不応の場合は、ステロイド投与も考慮する。反跳頭痛や退薬症状は、薬剤中止後2～10日間程度続くことが多い。トリプタン系薬剤による MOH では、これらの症状が比較的早く消退するのが特徴である。

③ 予防薬投与

薬物乱用頭痛の基礎疾患が片頭痛である場合にはロメリジンやプロプラノロールを、緊張型頭痛である場合にはチザニジンを用いることが多い。このほかアミトリプチリン、バルプロ酸、トピラマートおよびガバペンチンなどが予防薬として使用されることが多い。なおこれらの薬剤のなかでロメリジン以外は適応外の使用となる。

予防薬の投与と同時に、頭痛薬の使用量や使用回数の制限を徹底させることも必要である。エルゴタミン酒石酸塩は、1回量を4 mgにとどめて、1週間に2回まで、1ヵ月使用量20 mgが目安である。トリプタン系薬剤は1ヵ月に10回以下の使用を目標にする。

6. 典型的症例

【症例 1】 20 歳代、女性⁶⁾

主訴：頭痛

現病歴：前兆のない片頭痛発作のためアセトアミノフェンを1日1000 mgを連日定期的に4年間使用していたが、最近頭痛の頻度が増加し強度も強くなったため受診。アセトアミノフェンの使用を即時中止してエレクトリプタンに変更した。エレクトリプタン頓用100mg/月（5錠）にて頭痛コントロールは良好となった。

【症例 2】 10 歳代、女性⁷⁾

主訴：頭痛

現病歴：尋常性痤瘡のため6週間前よりビタミンA（10mg/日）とミノサイクリンを服用していた。1ヵ月前より頭痛が出現し、10日前より上下方向の複視を自覚するようになり受診。神経学的診察でうっ血乳頭を認め、治療薬投与が中止された。その後、頭痛および複視は改善した。