

重篤副作用疾患別対応マニュアル

頭痛

平成22年3月
(令和4年2月時点修正)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	大森赤十字病院副院長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授
清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

	飯島 正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
	池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
	市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
	犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
	岩田 誠	東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授
	上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
	笠原 忠	慶應義塾常任理事・薬学部教授
	金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
	木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
	戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院名誉院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※	松本 和則	獨協医科大学特任教授
	森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/>)

頭痛

英語名： headache

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

医薬品によって起こる頭痛は二つに分類されます。

一つは、医薬品を使用したあとすぐに起こる頭痛です。このタイプの頭痛のなかで、狭心症の薬である硝酸薬による頭痛はズキズキする拍動性の頭痛を起こします。また片頭痛、緊張型頭痛などをもっている方には、硝酸薬の使用によりもともとある頭痛と同様の発作が生じる場合があります。

もう一つは、医薬品を何回か使用してから起こる頭痛です。このなかには、薬物乱用頭痛とよばれ、片頭痛、緊張型頭痛の患者さんで鎮痛剤を使用しすぎたために生じる頭痛があります。

いずれの場合にも何らかの薬を服用していて、頭痛がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

1. 頭痛について

医薬品による頭痛には、使用してすぐに起こるものと、何回か使用してから起こる二つのタイプがあります。

医薬品を使用してすぐに生じる頭痛のなかには、脳の血管が開くことで拍動性の痛みが生じるといわれているものがあり、原因となる薬剤として狭心症の治療に用いられる硝酸薬などがあげられます。また、このタイプの頭痛では、もともと片頭痛、緊張型頭痛などの慢性頭痛をもっている方に、片頭痛や緊張型頭痛と同じような頭痛発作を生じる場合があります。

この他の医薬品を使用してからすぐに生じる頭痛について、原因はよくわかっていません。性質としては鈍く、持続性で頭部全体に中等度～重度の痛みを感じる場合が多いとされています。

もう一つのタイプは、医薬品を何回か使用してから起こる頭痛です。このタイプの頭痛のなかには、もともと片頭痛や緊張型頭痛をもっていて、その頭痛をおさえるために鎮痛剤などを使用しすぎたために起こる頭痛も入ります（この鎮痛剤のなかには医師から処方されるもののほかに、市販の鎮痛剤も含まれます）。このような頭痛は薬物乱用頭痛とよばれます。薬物乱用頭痛では、頭痛の性状・強度・部位などは一定しないことが多く、吐き気などの消化器症状・不安・集中力低下・記憶力障害などもみられます。

さらに一部の医薬品では、継続して使用することにより、頭の中の圧力が上昇して、頭痛が生じるものもあります。このような頭痛では、ものが2つに見える、視力が低下するなどの症状が一緒に出現することがあります。

また、このマニュアルには記載していませんが、医薬品により無菌性髄膜炎や急性散在性脳脊髄炎とよばれる病気がおこり、頭痛があらわれることがあります。無菌性髄膜炎の場合は頭痛のほか発熱、嘔吐などを、急性散在性脳脊髄炎の場合は発熱、意識

がもうろうとする、目が見えにくい、手足に力が入りにくいなどの症状を伴います。

このほか、医薬品によっては急性緑内障という病気が生じ頭痛を自覚することもあります。急性緑内障は眼圧が上昇することにより起こります。目の中には血液の代わりとなって栄養などを運ぶ、房水とよばれる液体が流れています。目の形状は、この房水の圧力によって保たれており、この圧力を眼圧とよびます。急性緑内障では、眼圧の上昇により目およびその後部または上部の痛みが起こるとともに、目の充血・かすみなどが生じます。（緑内障のマニュアルを参照）

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品による頭痛のなかで、使用後すぐに起こるものについては、原因となる医薬品の中止で消失します。しかしこれらの医薬品には、狭心症の治療など大切な理由で使用されている場合があります。特に狭心症の発作で胸が痛くなったときに使用する硝酸薬とよばれているものは、はじめて使用したときに頭痛が多く発現しますが、使用を続けることで頭痛の起こる回数が減ってくる場合があります。だからといってがまんして使い続けることはありませんが、同じような効果をもつ他の医薬品に変更すると頭痛が起きないこともあります。このため、自分で勝手に薬を止めたりしないで、早めに現在処方を受けている主治医に相談してください。

医薬品を何回か使用してから起こる頭痛のなかで、薬物乱用頭痛は、一度なってしまうと、改善するのに非常に時間がかかる場合が多く、患者さん自身も頭痛を治すのに大変苦労します。このため薬物乱用頭痛にならないことが大切であり、普段から市販の薬剤も含め鎮痛剤を使いすぎないように十分に注意をしてください。

いずれの場合にも医薬品を使用して頭痛が出現した場合は、すぐに医師・薬剤師に相談してください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

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⁾

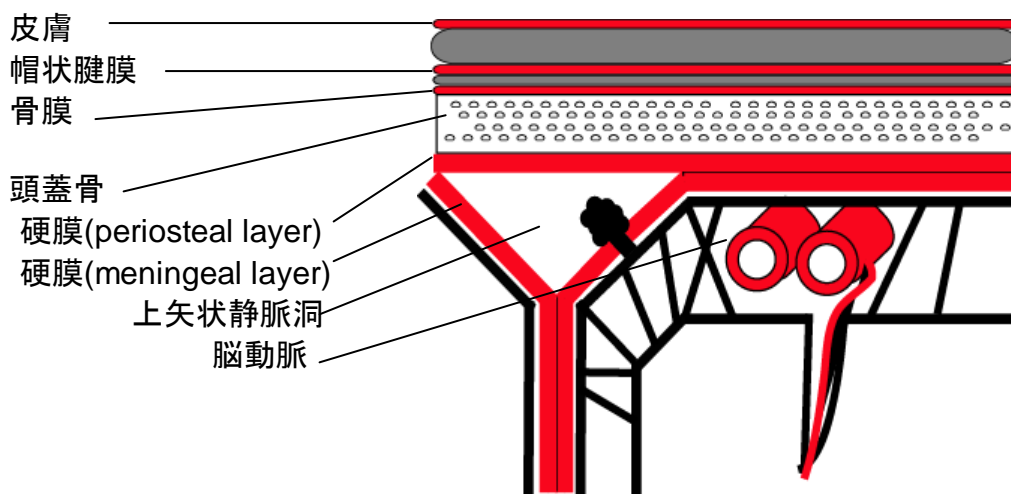
	MOH までの期間	1 ヶ月の平均服用回数
鎮痛剤	4.8 年	114 回
エルゴタミン製剤	2.7 年	37 回
トリプタン系薬剤	1.7 年	19 回

(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。

7. 引用文献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society :
The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II)
Cephalalgia 24 (Suppl 1): 1、 2004.
- 2) 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会 訳：国際頭痛分類第2版 新訂増補
日本語版、医学書院：東京、2007.
- 3) 松宮輝彦. 硝酸薬投与による頭痛にはどう対処すればよいのでしょうか. 診断
と治療 2002;90: 965.
- 4) 西山信一郎：冠拡張薬、medicina 2006;43;1571-1573
- 5) Limmroth V et al. Features of medication overuse headache following overuse
of different acute headache drugs. Neurology 2002;59:1011-1014
- 6) 柴田護、森田陽子. 当院における薬物乱用頭痛の治療経験. 日本頭痛学会誌
2007; 34: 117.
- 7) Moskowitz Y、Leibowitz E、Ronen M、Aviel E. Pseudotumor cerebri induced
by vitamin A combined with minocycline. Ann Ophthalmol. 1993; 25: 306-8.

表 頭痛を誘発または増悪させる可能性のある主な薬剤

薬効分類		一般名
催眠鎮静剤、抗不安剤		バルビツール剤
抗てんかん剤		プリミドン
パーキンソン剤	パーキンソン症候群治療剤	アマンタジン
	ドパミン作動薬	プロモクリプチン
精神神経用剤	抗うつ剤	イミプラミン、パロキセチン
	躁病・躁状態治療剤	炭酸リチウム
抗不整脈剤		アジマリン、アミオダロン、キニジン、ジソピラミド
利尿剤	炭酸脱水酵素抑制剤	アセタゾラミド
血圧降下剤	ヒドララジン製剤	ヒドララジン
血管収縮剤	麦角製剤	ジヒドロエルゴタミン
	トリプタン系薬剤	エレクトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン
血管拡張剤	カルシウム拮抗剤	ニフェジピンなど
	硝酸剤・亜硝酸剤	亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド、ニトログリセリンなど
	その他の血管拡張剤	ジピリダモール
高脂血症用剤	クロフィブラート系製剤	クロフィブラート
気管支拡張剤		テオフィリンとその誘導体制剤
消化性潰瘍用剤	H2遮断剤	シメチジン、ラニチジン
	プロトンポンプ阻害剤	オメプラゾール
鎮吐剤		オンダンセトロン
甲状腺ホルモン剤	抗甲状腺ホルモン剤	チアマゾール
その他のホルモン剤		オクトレオチド
その他の泌尿生殖器官および肛門用薬		シルデナフィル
ビタミン A 剤		ビタミン A
その他の血液・体液用薬		プロスタサイクリン (PGI ₂)、シロスタゾールなど
習慣性中毒用剤		ジスルフィラム
抗生物質製剤		テトラサイクリン、ミノサイクリン
抗結核剤		イソニアジド、リファンピシン
抗真菌剤		グリセオフルビン
合成抗菌剤		ナリジクス酸、トリメプリム＋スルファメキサゾール
抗ウイルス剤		ジダノシン
その他の生物学的製剤	インターフェロン製剤	インターフェロンβ など
抗原虫剤		クロロキン、メロニダゾール
他に分類されない治療を主目的としない医薬品		ニコチン
あへんアルカロイド系麻薬(オピオイド)		コデイン、モルヒネなど

※ 国際頭痛分類・第2版・新訂増補日本語版(医学書院)を元に作成

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
- 注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年3月 集計)	頭痛	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様 粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由 来）	10
		プレガバリン	5
		エクリズマブ（遺伝子組換え）	4
		テリパラチド酢酸塩	4
		ペンタゾシン	4
		レンバチニブメシル酸塩	4
		グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	3
		スニチニブリンゴ酸塩	3
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	3
		パルボシクリブ	3
		バレニクリン酒石酸塩	3
		プレドニゾロン	3
		メトトレキサート	3
その他	129		
	合計	181	
	薬物離脱性頭痛		0
2019年度 (2021年3月 集計)	頭痛	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様 粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由 来）	15
		組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様 粒子ワクチン（酵母由来）	10
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	8
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	7

		トファシチニブクエン酸塩	4
		レベチラセタム	4
		エクリズマブ（遺伝子組換え）	3
		セレキシパグ	3
		プレガバリン	3
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	3
		メサラジン	3
		ロモソズマブ（遺伝子組換え）	3
		その他	110
		合計	176
	薬物離脱性頭痛	ミルタザピン	1

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRAではHLT (高位用語) に「頭痛」があるので、下記にこのHLTにリンクするPT (基本語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「頭痛」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○HLT : 高位用語 (High Level Term) 頭痛 N E C	Headaches NEC
○PT : 基本語 (Preferred Term)	
SUNCT 症候群	SUNCT syndrome
イーグル症候群	Eagles syndrome
外傷後頭痛	Post-traumatic headache
顎関節症候群	Temporomandibular joint syndrome
眼筋麻痺性片頭痛	Ophthalmoplegic migraine
緊張性頭痛	Tension headache
群発頭痛	Cluster headache
頸原性頭痛	Cervicogenic headache
血管性頭痛	Vascular headache
腰椎穿刺後症候群	Post lumbar puncture syndrome
処置による頭痛	Procedural headache
頭痛	Headache
発作後頭痛	Postictal headache
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache
慢性発作性片側頭痛	Chronic paroxysmal hemicrania
薬物離脱性頭痛	Drug withdrawal headache
労作性頭痛	Exertional headache
月経前頭痛	Premenstrual headache
後頭神経痛	Occipital neuralgia
寒冷刺激頭痛	Cold-stimulus headache
薬物乱用頭痛	Medication overuse headache
放射線療法後脳卒中様片頭痛発作	Stroke-like migraine attacks after radiation therapy
雷鳴頭痛	Thunderclap headache

外部圧迫性頭痛	External compression headache
新規発症持続性連日性頭痛	New daily persistent headache
一次性咳嗽性頭痛	Primary cough headache
頸頭蓋症候群	Cranio cervical syndrome
性行為に伴う一次性頭痛	Primary headache associated with sexual activity

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和3年3月集計）	●頭痛	ワクチン類(631)	2
		甲状腺, 副甲状腺ホルモン剤(243)	1
		合計	3

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入し

た場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)