8. 物質またはその離脱による頭痛

Headache attributed to a substance or its withdrawal

8.1　物質の使用または曝露による頭痛（Headache attributed to use of or exposure to a substance）
- 8.1.1　一酸化窒素（NO）供与体誘発頭痛〔Nitric oxide（NO）donor-induced headache〕
  - 8.1.1.1　即時型一酸化窒素供与体誘発頭痛（Immediate NO donor-induced headache）
  - 8.1.1.2　遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛（Delayed NO donor-induced headache）
- 8.1.2　ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬誘発頭痛〔Phosphodiesterase（PDE）inhibitor-induced headache〕
- 8.1.3　一酸化炭素（CO）誘発頭痛〔Carbon monoxide（CO）-induced headache〕
- 8.1.4　アルコール誘発頭痛（Alcohol-induced headache）
  - 8.1.4.1　即時型アルコール誘発頭痛（Immediate alcohol-induced headache）
  - 8.1.4.2　遅延型アルコール誘発頭痛（Delayed alcohol-induced headache）
- 8.1.5　コカイン誘発頭痛（Cocaine-induced headache）
- 8.1.6　ヒスタミン誘発頭痛（Histamine-induced headache）
  - 8.1.6.1　即時型ヒスタミン誘発頭痛（Immediate histamine-induced headache）
  - 8.1.6.2　遅延型ヒスタミン誘発頭痛（Delayed histamine-induced headache）
- 8.1.7　カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）誘発頭痛〔Calcitonin gene-related peptide（CGRP）-induced headache〕
  - 8.1.7.1　即時型 CGRP 誘発頭痛（Immediate CGRP-induced headache）
  - 8.1.7.2　遅延型 CGRP 誘発頭痛（Delayed CGRP-induced headache）
- 8.1.8　外因性急性昇圧物質による頭痛（Headache attributed to exogenous acute pressor agent）
- 8.1.9　頭痛治療薬以外の薬剤の一時的使用による頭痛（Headache attributed to occasional use of non-headache medication）
- 8.1.10　頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛（Headache attributed to long-term use of non-headache medication）
- 8.1.11　その他の物質の使用または曝露による頭痛（Headache attributed to use of or exposure to other substance）

8.2　薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）（Medication-overuse headache：MOH）
- 8.2.1　エルゴタミン乱用頭痛（Ergotamine-overuse headache）
- 8.2.2　トリプタン乱用頭痛（Triptan-overuse headache）
- 8.2.3　非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛（Non-opioid analgesic-overuse headache）
  - 8.2.3.1　パラセタモール（アセトアミノフェン）乱用頭痛〔Paracetamol（acetaminophen）-overuse headache〕
  - 8.2.3.2　非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）乱用頭痛〔Non-steroidal anti-inflammatory drug（NSAID）-overuse headache〕
    - 8.2.3.2.1　アセチルサリチル酸乱用頭痛（Acetylsalicylic acid-overuse headache）
  - 8.2.3.3　その他の非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛（Other non-opioid analgesic-overuse headache）
- 8.2.4　オピオイド乱用頭痛（Opioid-overuse headache）
- 8.2.5　複合鎮痛薬乱用頭痛（Combination-analgesic-overuse headache）
- 8.2.6　単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛（Medication-overuse headache attributed to multiple drug classes not individually overused）
- 8.2.7　特定不能または乱用内容未確認の複数医薬品による薬物乱用頭痛（Medication-overuse headache attributed to unspecified or unverified overuse of multiple drug classes）
- 8.2.8　その他の治療薬による薬物乱用頭痛（Medication-overuse headache attributed to other medication）

8.3　物質離脱による頭痛（Headache attributed to substance withdrawal）
- 8.3.1　カフェイン離脱頭痛（Caffeine-withdrawal headache）
- 8.3.2　オピオイド離脱頭痛（Opioid-withdrawal headache）
- 8.3.3　エストロゲン離脱頭痛（Oestrogen-withdrawal headache）
- 8.3.4　その他の物質の慢性使用からの離脱による頭痛（Headache attributed to withdrawal from chronic use of other substance）

他疾患にコード化する

7.1.2「代謝・中毒・内分泌に起因する頭蓋内圧亢進による頭痛」，7.3.2「無菌性（非感染性）髄膜炎による頭痛」

全般的なコメント

一次性頭痛か，二次性頭痛か，またはその両方か？

8.「物質またはその離脱による頭痛」においても，他の疾患に起因する頭痛の一般的な規則が，多少の補整を加えて適用される。

1．**新規の頭痛**が初発し，物質への曝露または離脱と時期的に一致する場合，その物質への曝露または離脱による二次性頭痛としてコード化する。新規の頭痛が，ICHD-3 の第 1 部に分類されている一次性頭痛のいずれかの特徴を有する場合も，これに該当する。

2．ある物質への曝露または離脱と時期的に一致して，一次性頭痛の特徴をもった**以前から存在する頭痛が慢性化**あるいは，**有意に悪化**した場合（通常，頻度や重症度が 2 倍かそれ以上になることを意味する），物質への曝露あるいは離脱が頭痛の原因となる確証があれば，もともとある一次性頭痛および 8.「物質またはその離脱による頭痛」（あるいはそのタイプまたはサブタイプの 1 つ）の両方として診断する。

3．薬理学的に活性のある物質の曝露による頭痛のある種のサブフォームは，曝露の数時間後に一次性頭痛の患者のみに発生し，現象的にはその一次性頭痛の型と類似している。これらのメカニズムは異なっており，非生理的刺激に反応すると推定され，それゆえ，二次性とみなされる。一次性頭痛疾患と 8.1「物質の使用または曝露による頭痛」の適切なサブフォームの両者が診断されるべきである。

緒言

1.「片頭痛」患者は，生理学的にそしておそらく心理学的に種々の内部刺激および外部刺激に過敏に反応する。アルコール，食品，食品添加物，化学薬品および薬剤の摂取および離脱はすべて，感受性の強い個人において片頭痛を誘発または活性化することが報告されている。

頭痛と物質の関連は，しばしば事例的なデータや薬剤の有害事象の報告に基づいている。頭痛との関連の事実は原因を証明しているものでも，その他の病因を考慮する必要性を除外しているものでもない。ありふれたことは高い頻度で発生するので，頭痛と物質への曝露の関係はただ単に偶然かもしれない。頭痛は偶然に発現することもある。頭痛は全身的な疾患の症状である場合もあり，そのような症状の治療のために投与された薬物が頭痛に関連することもある。急性期片頭痛のための治療薬の治験では，特に，頭痛は，随伴症状同様，治療の結果ではなく治療される疾患のもとの症状であるにもかかわらず，有害薬物反応として挙げられている。疾患によっては薬剤に関連した頭痛の素因を作り出している可能性がある。その薬剤も身体状況もそれ単独では頭痛を引き起こすことはないと考えられる。

本章に記載された頭痛性疾患の一般的な診断基準は以下の通りである。

A．C を満たす頭痛

B．頭痛を起こしうることが知られている物質の使用，曝露，または物質からの離脱がある

C．原因となる証拠として，以下のうち少なくとも 2 つが示されている

① 物質の使用，曝露または物質からの離脱と時期的に一致して頭痛が発現している

② 以下のうちいずれか

a）物質の使用または曝露の停止と時期的に一致して頭痛が有意に改善または消失する

b）物質から離脱した後，一定期間内に，頭痛が有意に改善または消失する

③ 頭痛が物質の使用，曝露または物質からの離脱に典型的な特徴をもつ

④ 原因となる他の証拠が存在する

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.1　物質の使用または曝露による頭痛

解説

物質の使用または曝露により，即時または数時間以内に起こる頭痛。

コメント

8.1「物質の使用または曝露による頭痛」は，通常の治療の使用もしくは実験的研究における物質の望ましくない効果として出現するか，もしくは毒性物質によって引き起こされる。

多くの薬物において頭痛が副作用として記録されているが，単に頭痛の高い有病率を反映しているに過ぎないこともしばしばである。二重盲検対照比較試験において，試験薬投与後のほうがプラセボに比し頭痛の発生率が高い場合に，真の副作用とみなすことができる。二重盲検法は薬剤の効果と頭痛との関連性を研究する場合にも実験的に使用されうる。例えば一酸化窒素供与体のような例では，このような研究は一次性頭痛における神経伝達物質のメカニズムの関与をより深く理解する助けとなった。

一般的には，1.「片頭痛」の患者はその他の人よりもそのような頭痛を引き起こしやすく，2.「緊張型頭痛」および 3.1「群発頭痛」の患者でも同様なことが言えるであろう。一酸化窒素供与体やヒスタミンなどのようないくつかの物質は健常ボランティアや片頭痛患者において，即座に頭痛を誘発する。しかしながら一次性頭痛の患者においては，頭痛の誘発物質が血液から除かれた 1～数時間後に遅延型頭痛を引き起こす可能性があることも明らかである。

臨床で使用された物質の頭痛誘発効果の可能性を知ることは，それらの物質を適切に分類するために重要である。個々の物質は頭痛を起こさなくとも，アルコールとジスルフィラムのような組み合わせは頭痛を引き起こす可能性がある。

逆説的にいうと，アルコールを多量に摂取した後にほとんどの人が経験する頭痛は，過剰な飲酒を抑止する助けになるため，肯定的な特徴といえる。

一酸化炭素のような毒性効果により頭痛を引き起こす物質については実験的に研究することはできない。したがって，その物質への曝露と頭痛の因果関係はその物質を偶然に使用したり，自殺企図での使用などの臨床例で証明されなくてはならない。

8.1.1 一酸化窒素（NO）供与体誘発頭痛

解説

一酸化窒素（NO）供与体への急性曝露により，即時またはしばらくしてから起こる頭痛。頭痛は自然寛解する。

コメント

8.1.1「一酸化窒素（NO）供与体誘発頭痛」は典型的には前頭側頭部で拍動性である。すべての一酸化窒素供与体〔例えば亜硝酸アミル（amyl nitrate），四硝酸エリスリチル（erythrityl tetranitrate），四亜硝酸ペンタエリスリチル（pentaerythrityl tetranitrate），ニトログリセリン（glyceryl trinitrate：GTN），一硝酸または二硝酸イソソルビド（isosorbide mononitrate or dinitrate），ニトロプルシドナトリウム（sodium nitroprusside），六硝酸マンニトール（mannitol hexanitrate）など〕はこのサブタイプの頭痛を引き起こす。

GTN はほとんどの健常人において即時型頭痛を引き起こすが，1.「片頭痛」の患者では，1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たす遅発型頭痛をも引き起こす。2.3「慢性緊張型頭痛」の患者では，GTN は 2.「緊張型頭痛」の特徴をもつ遅延型頭痛を誘発することが示されている（2.1「稀発反復性緊張型頭痛」もしくは 2.2「頻発反復性緊張型頭痛」で同様のことが起こるかどうかは不明である）。これらの遅延型頭痛は曝露後平均 5～6 時間で発現する。3.1「群発頭痛」の患者は群発期のみで遅延型頭痛を発現する（通常 GTN は摂取後 1～2 時間で群発頭痛発作を誘発する）。

頭痛は GTN の治療目的で使用した場合の副作用である。慢性的に使用すると，1 週間以内に耐性ができ，GTN 誘発頭痛はほとんどの患者ではこの期間内に消失する。治療目的で使用したその他の一酸化窒素供与体も頭痛を引き起こす。一硝酸イソソルビドは正式な二重盲検プラセボ対照比較試験の対象となっており，一酸化窒素をゆっくりと放出するために GTN よりも長時間持続する頭痛を引き起こす。

8.1.1.1 即時型一酸化窒素供与体誘発頭痛

以前に使用された用語

ニトログリセリン頭痛(nitroglycerine headache)，ダイナマイト頭痛(dynamite headache)，ホットドッグ頭痛(hot dog headache)

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛
B．一酸化窒素供与体が吸収されている
C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている
　①一酸化窒素供与体吸収後 1 時間以内に頭痛が発現する
　②一酸化窒素放出終了後 1 時間以内に頭痛が消失する
　③以下の 4 つの特徴の少なくとも 1 項目以上を満たす
　　a）両側性
　　b）強さは軽度～中等度
　　c）拍動性
　　d）身体的活動により増悪
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.1.1.2 遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛

診断基準

A．頭痛は，一次性頭痛患者に起こり，その頭痛タイプの特徴をもち，C を満たす
B．一酸化窒素供与体の吸収
C．原因となる証拠として，以下の両方が示されている
　①一酸化窒素供与体曝露後 2～12 時間以内で，血液から一酸化窒素が消失後に頭痛が発現した
　②曝露後，72 時間以内に頭痛が消失する
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない(**注❶**)

注

❶現象的に，8.1.1.2「遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛」は患者がもつ一次性頭痛と類似しているが，薬剤に起因する二次性とみなされる。患者は一次性頭痛と 8.1.1.2「遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛」の両者にコードすべきである。

コメント

8.1.1.2「遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛」は，一次性頭痛患者のみで発症し，現象的にその一次性頭痛の型と類似しているが，メカニズムは異なると推定されている。

8.1.2 ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬誘発頭痛

解説

ホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase：PDE)阻害薬摂取によって引き起こされ，72 時間以内に自然寛解する頭痛。

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛
B．ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬の服用
C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている
　①PDE 阻害薬摂取後 5 時間以内に頭痛発現
　②発現後 72 時間以内に消失
　③頭痛は以下の 4 つのうち少なくとも 1 つの特徴をもつ
　　a）両側性
　　b）強さは軽度～中等度
　　c）拍動性
　　d）身体的活動により増悪
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

PDE は cGMP(cyclic guanosine monophosphate)と cAMP(cyclic adenosine monophosphate)を分解する酵素である。PDE-5 阻害薬であるシルデナフィル(sildenafil)とジピリダモール(dipyridamole)は cGMP または cAMP(あるいはその両方)のレベルを増加させる。この頭痛は通常，緊張型頭痛様であるが，1.「片頭痛」(この副作用について警告を受けるべきである)の患者では 1.1「前兆のない片頭痛」の特徴をもつ。

8.1.3 一酸化炭素(CO)誘発頭痛

以前に使用された用語

倉庫労働者の頭痛(warehouse workers' head-

ache）

解説

一酸化炭素（CO）への曝露によって引き起こされ，排除後 72 時間以内に自然消失する頭痛。

診断基準

A．C を満たす両側性の頭痛

B．一酸化炭素への曝露が生じている

C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている

①頭痛は一酸化炭素曝露後 12 時間以内に発現

②頭痛の程度は一酸化酸素中毒の重症度により変動

③頭痛は一酸化炭素が排除されてから，72 時間以内に消失

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

典型的には，一酸化炭素血色素が 10～20％のレベルでは胃腸症状または神経症状を欠く軽度の頭痛が，20～30％のレベルでは中程度の拍動性頭痛と易刺激性が，30～40％のレベルでは悪心・嘔吐および霧視を伴う重度の頭痛がみられる。40％を超えるレベルでは，意識が変化するため，通常頭痛を訴えることはない。

頭痛における一酸化炭素中毒の長期の影響に関する十分な研究はないが，慢性一酸化炭素中毒後頭痛のいくつかの証拠がある。

8.1.4 アルコール誘発頭痛

解説

アルコール（通常はアルコール含有飲料の型で）の摂取後，即時またはしばらくしてから起こる頭痛。頭痛は自然寛解する。

8.1.4.1 即時型アルコール誘発頭痛

以前に使用された用語

カクテル頭痛（cocktail headache）

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛

B．アルコールの摂取が行われている

C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている

①頭痛はアルコール摂取後，3 時間以内に発現した

②頭痛はアルコール摂取中止後，72 時間以内に消失した

③頭痛は以下の 3 つの特徴のうち少なくとも 1 項目を満たす

a）両側性

b）拍動性

c）身体的活動により増悪

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

8.1.4.1「即時型アルコール誘発頭痛」は 8.1.4.2「遅延型アルコール誘発頭痛」よりもはるかにまれである。前者を引き起こすアルコールの有効量はさまざまである。1.「片頭痛」患者は時によっては，ごく少量である可能性があり，また時には非片頭痛患者と同じレベルのアルコール耐性をもつかもしれない。

8.1.4.2 遅延型アルコール誘発頭痛

以前に使用された用語

二日酔い頭痛（hangover headache）

解説

アルコール（通常はアルコール含有飲料の形で）の摂取後，数時間経過してから生じる頭痛。頭痛は 72 時間以内に自然消失する。

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛

B．アルコールの摂取が行われている

C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている

①頭痛はアルコール摂取後 5～12 時間以内に発現する

②頭痛は発現後 72 時間以内に自然消失する

③頭痛は以下の 3 つの特徴のうち少なくとも 1 項目を満たす

a）両側性

b）拍動性

c）身体的活動により増悪

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

8.1.4.2「遅延型アルコール誘発頭痛」は二次性頭痛のなかで最もよくみられる頭痛の１つである。アルコール摂取と同時にしばしば吸入される喫煙におけるニコチンのような添加物が役割を演じているかどうかはいまだ不明である。遅延型頭痛が中毒効果なのか，または 8.1.1.2「遅延型一酸化窒素供与体誘発頭痛」に類似したメカニズムが関与しているかは不明である。

8.1.5 コカイン誘発頭痛

解説

コカイン投与（どのような経路でもよい）によって１時間以内に起こる頭痛。頭痛は 72 時間以内に自然寛解する。

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛
B．コカイン投与が行われている（どのような経路でもよい）
C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている
　①頭痛はコカイン投与後１時間以内に発現する
　②頭痛はコカイン投与後 72 時間以内に消失する
　③頭痛は以下の４つの特徴のうち少なくとも１項目を満たす
　　a）両側性
　　b）強さは軽度～中等度
　　c）拍動性
　　d）身体的活動により増悪
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

コカインの原則的な投与法は経口〔咀嚼（chewing）〕，経鼻〔吸引（snorting）〕，静脈内〔静注（mainlining）〕そして吸入〔喫煙（smoking）〕である。

8.1.6 ヒスタミン誘発頭痛

解説

ヒスタミンへの急性曝露により，即時またはしばらくしてから起こる頭痛。頭痛は自然寛解する。

コメント

ヒスタミンは皮下，吸入または経静脈的に投与されても類似した効果をもつ。このメカニズムは主に H_1受容体によって仲介され，メピラミン（mepyramine）によってほぼ完全に阻害される。

ヒスタミンは大多数の人々で即時型頭痛を引き起こすが，1.「片頭痛」患者では，1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たす遅延型頭痛も引き起こす。2.「緊張型頭痛」患者では，ヒスタミンは緊張型頭痛の特性をもつ遅延型頭痛を誘発する。これらの遅延型頭痛は曝露後平均 5～6 時間後に起こる。3.1「群発頭痛」患者は通常曝露後 1～2 時間で，群発期にのみ群発頭痛の特性をもつ遅延型頭痛が発現する。

8.1.6.1 即時型ヒスタミン誘発頭痛

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛
B．ヒスタミン投与が行われている
C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている
　①頭痛はヒスタミン吸収後１時間以内に発現する
　②頭痛はヒスタミン吸収停止後１時間以内に消失する
　③頭痛は以下の４つの特徴のうち少なくとも１項目を満たす
　　a）両側性
　　b）強さは軽度～中等度
　　c）拍動性
　　d）身体的活動により増悪
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.1.6.2 遅延型ヒスタミン誘発頭痛

診断基準

A．頭痛は，一次性頭痛の患者では，その一次性頭痛タイプの特徴と C を満たす
B．ヒスタミン投与が行われている
C．原因となる証拠として，以下の両方が示されている
　①頭痛はヒスタミン投与後 2～12 時間以内

に発現する

② 頭痛はヒスタミン投与後 72 時間以内に消失する

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない（注❶）

◎注

❶ 現象的に，8.1.6.2「遅延型ヒスタミン誘発頭痛」は患者がもつ一次性頭痛と類似しているが，薬剤に起因する二次性とみなされる。患者は一次性頭痛と 8.1.6.2「遅延型ヒスタミン誘発頭痛」の両者にコードすべきである。

◎コメント

8.1.6.2「遅延型ヒスタミン誘発頭痛」は，一次性頭痛患者のみで発症し，現象的にその一次性頭痛の型と類似しているが，メカニズムは異なると推定されている。

8.1.7 カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）誘発頭痛

◎解説

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）への急性曝露により，即時またはしばらくしてから起こる頭痛。頭痛は自然寛解する。

◎コメント

CGRP は点滴で投与されると即時型頭痛を引き起こす。CGRP は 1.「片頭痛」患者では，曝露後平均 5〜6 時間で 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準を満たす遅延型頭痛を引き起こす。

開発されている複数の CGRP 受容体拮抗薬は片頭痛の急性期治療に有効であることが判明している。

8.1.7.1 即時型 CGRP 誘発頭痛

◎診断基準

A．C を満たすすべての頭痛

B．カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）投与が行われている

C．原因となる証拠として，以下のすべてが示されている

① 頭痛は CGRP 吸収後 1 時間以内に発現する

② 頭痛は CGRP 吸収停止後 1 時間以内に消失する

③ 以下の 4 つの特徴の少なくとも 1 項目を満たす

a）両側性

b）強さは軽度から中等度

c）拍動性

d）身体的活動により増悪

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.1.7.2 遅延型 CGRP 誘発頭痛

◎診断基準

A．頭痛は，1.「片頭痛」患者では，片頭痛の特徴と C を満たす

B．カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）投与が行われている

C．原因となる証拠として，以下の両方が示されている

① 頭痛は CGRP 投与後 2〜12 時間以内に発現する

② 頭痛は CGRP 投与停止後 72 時間以内に消失する

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない（注❶）

◎注

❶ 現象的に，8.1.7.2「遅延型 CGRP 誘発頭痛」は片頭痛と類似しているが，薬剤に起因する二次性とみなされる。患者は適切な 1.「片頭痛」のサブタイプと 8.1.7.2「遅延型 CGRP 誘発頭痛」の両者にコードすべきである。

◎コメント

8.1.7.2「遅延型 CGRP 誘発頭痛」は，1.「片頭痛」患者のみで発症し，現象的にその片頭痛のタイプと類似しているが，メカニズムは異なると推定されている。

8.1.8 外因性急性昇圧物質による頭痛

◎解説

外因性昇圧物質によって誘発された血圧の急激な上昇によって起こる頭痛。

◎診断基準

A．C を満たすすべての頭痛

B．外因性昇圧物質投与による急激な血圧上昇
C．原因となる証拠として，以下の両方が示されている
　①頭痛は昇圧物質投与後 1 時間以内に発現する
　②頭痛は昇圧物質投与中断後 72 時間以内に消失する
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.1.9 頭痛治療薬以外の薬剤の一時的使用による頭痛

解説

頭痛治療以外の目的での治療薬の一時的使用後に急性の有害事象として起こる頭痛。

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛
B．1 つ以上の治療薬が頭痛治療以外の目的で使用される
C．原因となる証拠として，以下の両方が示されている
　①頭痛は摂取後数分～数時間以内に発現する
　②頭痛は摂取停止後 72 時間以内に消失する
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

8.1.9「頭痛治療薬以外の薬剤の一時的使用による頭痛」は多くの薬物の有害事象として報告されている。以下が最も一般的な原因としてみなされている。アトロピン（atropine），ジギタリス（digitalis），ジスルフィラム（disulfiram），ヒドララジン（hydralazine），イミプラミン（imipramine），ニコチン（nicotine），ニフェジピン（nifedipine），ニモジピン（nimodipine），シルデナフィル（sildenafil）。

文献ではこの頭痛の特徴は十分に定義されていないし，おそらく薬物によって異なると思われるが，ほとんどのケースでは頭痛は鈍く，持続性，頭部全体，中等度～重度の痛みである。

8.1.10 頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛

他疾患にコード化する

頭痛患者による急性期頭痛治療薬の長期過剰使用の合併症として起こる頭痛は 8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」またはそのサブタイプの 1 つとしてコード化する。

複合経口避妊薬の休止期間に生じる頭痛は 8.3.3「エストロゲン離脱頭痛」としてコード化する。

解説

頭痛治療以外の目的での治療薬の長期使用中に有害事象として発現する頭痛。必ずしも可逆性ではない。

診断基準

A．月に 15 日以上存在し，C を満たす頭痛
B．頭痛治療以外の目的で治療薬が長期使用されている
C．原因となる証拠として，以下の少なくとも 2 つが示されている
　①頭痛は治療薬摂取の開始と時間的に一致して発現する
　②以下の 1 つ以上の項目を満たす
　　a）頭痛は治療薬の投与量の増加後に有意に悪化する
　　b）頭痛は治療薬の投与量の減少後に有意に改善もしくは消失する
　　c）頭痛は治療薬の停止後に消失する
　③治療薬は長期使用中に少なくとも一部の人々で頭痛を引き起こすと認識されている
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

長期使用中，結果として頭痛に至る投与量と曝露期間は治療薬によってさまざまである。同様に，もしその効果が可逆性であれば消失に必要な時間もさまざまである。

避妊のためやホルモン補充療法として通常使用される外因性ホルモンは頭痛治療薬以外の薬剤である。それゆえ，ホルモン療法中に有害事象とし

て生じた頭痛を 8.1.10「頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛」に含めることにする（以前は 8.1.12「外因性ホルモンによる頭痛」としてコード化されていた）。外因性ホルモンの定期的な使用は，片頭痛様頭痛や他の頭痛の頻度の増加もしくは新規発現と関連する。一般的な規則として，頭痛が外因性ホルモンの定期的な使用と時期的に一致して初めて起こったときは，8.1.10「頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛」としてコード化する。一次性頭痛の特徴をもった以前から存在する頭痛が，外因性ホルモンの定期的な使用と時期的に一致して**慢性化**したり，**有意に悪化**したりする場合（通常，頻度または強度，あるいは両方が 2 倍以上に増強することを意味する）には，既存の一次性頭痛および 8.1.10「頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛」の両者として診断すべきである。しかし，複合経口避妊薬の休止期間中にのみ生じる頭痛は 8.3.3「エストロゲン離脱頭痛」としてコード化する。

その他には，8.1.10「頭痛治療薬以外の薬剤の長期使用による頭痛」は悪性高血圧を引き起こす血管収縮のような薬剤の直接的な薬理学的効果もしくは薬物誘発性頭蓋内圧亢進のような二次的な効果の結果である。後者には蛋白同化ステロイド（anabolic steroids），アミオダロン（amiodarone），炭酸リチウム（lithium carbonate），ナリジクス酸（nalidixic acid），甲状腺ホルモン（thyroid hormone）補充療法，テトラサイクリン（tetracycline）そしてミノサイクリン（minocycline）の長期使用の合併症として認識されている。

8.1.11 その他の物質の使用または曝露による頭痛

解説

医薬品として認可されてはいないが，治療を意図して，医師もしくは医師ではない者によって与えられた薬草，動物性または他の有機物または無機物を含む上述以外の物質の使用または曝露中，または直後に起こる頭痛。

診断基準

A．C を満たすすべての頭痛

B．上述以外の物質への曝露がある

C．原因となる証拠として，以下の両方が示されている

① 頭痛は曝露後 12 時間以内に発現する

② 頭痛は曝露後 72 時間以内に消失する

D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

8.1.11「その他の物質の使用または曝露による頭痛」は医薬品として認可されていないが治療を意図して，医師もしくは医師でない者によって与えられた薬草，動物性または他の有機物または無機物によって起こる頭痛を含む。それは多数のその他の有機物と無機物に曝露した後に出現していることが報告されている。以下が最も一般的な原因としてみなされている

無機化合物：ヒ素（arsenic），ホウ酸塩（borate），臭素酸塩（bromate），塩素酸塩（chlorate），銅（copper），ヨウ素（iodine），鉛（lead），リチウム（lithium），水銀（mercury），トラゾリン塩酸塩（tolazoline hydrochloride）。

有機化合物：アニリン（aniline），バルサム（balsam），カンフル（camphor），二硫化炭素（carbon disulfide），四塩化炭素（carbon tetrachloride），クロルデコン（chlordecone），エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid：EDTA），ヘプタクロル（heptachlor），硫化水素（hydrogen sulfide），ケロシン（kerosene），長鎖アルコール（long-chain alcohols），メチルアルコール（methyl alcohol），臭化メチル（methyl bromide），ヨードメチル（methyl iodine），ナフタリン（naphthalene），有機リン殺虫剤化合物（organophosphorus compounds）〔パラチオン（parathion），パイレスラム（pyrethrum）〕。

8.1.11「その他の物質の使用または曝露による頭痛」は文献ではこの頭痛の特徴は十分に定義されていないが，ほぼ間違いなく，薬品によって異なる。ほとんどの例で鈍く，頭部全体，持続性，中等度～重度の痛みである。

8.2 薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）

◎以前に使用された用語

薬物誘発頭痛（drug-induced headache），薬物誤用頭痛（medication-misuse headache），反跳性頭痛（rebound headache）

◎他疾患にコード化する

以前から一次性頭痛をもつ患者が，薬剤の使用過多に関連して，新しいタイプの頭痛が発現したり，または以前から存在する一次性頭痛が著明に悪化して，8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」（またはそのサブタイプの1つ）の診断基準を満たす場合には，この診断と，以前から存在する頭痛の診断の両方を与えられるべきである。1.3「慢性片頭痛」と 8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の両方の診断基準を満たす患者は，両方の診断を与えられるべきである（用語については日本語版 作成にあたって，前付 17 頁参照）。

◎解説

以前から一次性頭痛をもつ患者において，急性期または対症的頭痛治療薬を 3 ヵ月を超えて定期的に乱用（治療薬により 1 ヵ月に 10 日以上，または 15 日以上）した結果として 1 ヵ月に 15 日以上起こる頭痛。それは通常（必ずではないが），乱用を中止すると消失する。

◎診断基準

A．以前から頭痛疾患をもつ患者において，頭痛は 1 ヵ月に 15 日以上存在する

B．1 種類以上の急性期または対症的頭痛治療薬を 3 ヵ月を超えて定期的に乱用している（**注❶～❸**）

C．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

◎注

❶ 患者は，下記の特定の乱用（多用）している薬物と診断基準により，8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の 1 つ以上のサブタイプでコード化しなくてはならない。例えば，8.2.2「トリプタン乱用頭痛」の診断基準と 8.2.3「非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛」のサブフォームの 1 つの基準を満たす患者は，これらの両方をコード化しなくてはならない。患者が複合鎮痛薬を乱用しているときは例外で 8.2.5「複合鎮痛薬乱用頭痛」にコード化され，複合鎮痛薬を構成している各薬剤の基準によらない。

❷ 個々の薬物が単独では乱用されない場合であっても，急性期または対症的頭痛治療薬を乱用に合致する方法で多剤併用する患者の場合には，8.2.6「単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛」にコード化しなくてはならない。

❸ 急性期または対症的頭痛治療薬を明確に多剤乱用している患者で，それらの名前または量（あるいはその両方）の十分な説明ができない場合は，より有用な情報が得られるまで 8.2.7「特定不能または乱用内容未確認の複数医薬品による薬物乱用頭痛」にコード化する。ほとんどすべての患者で，頭痛ダイアリーによる観察が必要である。

◎コメント

8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」は過剰に使用された治療薬と感受性のある患者の間の相互作用である。既存の一次性頭痛の診断のほとんどは 1.「片頭痛」または 2.「緊張型頭痛」（あるいはその両方）であり，ほんの少数が 3.1.2「慢性群発頭痛」または 4.10「新規発症持続性連日性頭痛（NDPH）」のような他の一次性頭痛である。

8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の診断は臨床的に非常に重要である。多くの国の疫学調査によると，3 ヵ月を超えて頭痛が 1 ヵ月につき 15 日以上存在する人々の半分以上は 8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」である。薬物乱用頭痛の大多数の患者は，乱用薬剤中止後に頭痛が改善し，予防治療に反応を示すという臨床的エビデンスがある。8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の原因と結果についての単純な助言は，プライマリケアで成功することができる治療の主要な部分である。薬剤の使用過多を予防したり，中止するためには，MOH について説明するパンフレットのみでしばしば十分である。予防療法は，頻回頭痛の傾向のある患者において特に重要である。

8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の一

部の患者の行動は他の薬物依存症でみられる行動と似ており，Severity of Dependence Scale（SDS）のスコアは，頭痛患者における薬剤の使用過多の重要な予測となる。

下記のさまざまなサブタイプで述べられている診断基準において，乱用と規定された薬剤の使用日数は，正式なエビデンスではなく専門家の意見に基づいている。

8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の有病率を推定する人口ベースの横断研究では，頭痛は1ヵ月に15日以上の存在と，急性期または対症的頭痛治療薬の薬物の乱用が共存することにより記録することができるが，以前の頭痛の情報，現在の頭痛または薬物乱用の期間，原因の推定を裏付ける可能性のある情報を十分に収集することはめったにできないと認識されている。結果として，診断基準AおよびBのいずれかまたはその両方が完全に満たされない可能性がある。他のICHD-3診断の基準が満たされていない場合，ICHD-3はこれをコード化していないが，このような症例は**薬剤の使用過多による頭痛の疑い**〔probable MOH（pMOH）〕と報告すべきである。

8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛

解説

以前から一次性頭痛をもつ患者において，3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上，定期的にエルゴタミンを乱用した結果として，1ヵ月に15日以上起こる頭痛。通常（必ずではないが），乱用を中止すると消失する。

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上，定期的にエルゴタミンを摂取している

コメント

麦角の生物学的利用率は非常に変動しやすいために，最低用量を定義することは不可能である。

8.2.2 トリプタン乱用頭痛

解説

以前から一次性頭痛をもつ患者において，3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上，定期的にトリプタンを乱用した結果として，1ヵ月に15日以上起こる頭痛。通常（必ずではないが），乱用を中止すると消失する。

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上，定期的に1つ以上のトリプタン（**注❶**）を摂取している（剤形は問わない）

注

❶トリプタン名は通常括弧内に明記する。

コメント

トリプタンの乱用は1.1「前兆のない片頭痛」または1.2「前兆のある片頭痛」の発作頻度を1.3「慢性片頭痛」にまで増加させる可能性がある。これはエルゴタミン乱用よりもトリプタン乱用のほうがより早く起こる証拠がある。

8.2.3 非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛

解説

以前から一次性頭痛をもつ患者において，3ヵ月を超えて，1ヵ月に15日以上，定期的に非オピオイド系鎮痛薬を乱用した結果として，1ヵ月に15日以上起こる頭痛。通常（必ずではないが），乱用を中止すると消失する。

コメント

8.2.3「非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛」の2つ以上のサブフォームの診断基準を満たす患者は，他のすべての適用する診断をコード化しなくてはならない。

多くの患者が複数の非オピオイド系鎮痛薬を使用しており，一般的な例はパラセタモール（アセトアミノフェン）と非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）である。ICHD-3の主旨として，すべての非オピオイド系

鎮痛薬は単一のクラスとみなす。したがって，1ヵ月に累積して15日以上，複数の非オピオイド系鎮痛薬を服用している場合には，8.2.6「単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛」ではなく，8.2.3「非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛」(括弧内に複数の薬剤名を記載)とする。

8.2.3.1 パラセタモール(アセトアミノフェン)乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に15日以上定期的にパラセタモール(アセトアミノフェン)を摂取している

8.2.3.2 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)乱用頭痛

他疾患にコード化する

アセチルサリチル酸はNSAIDであるが，ユニークな活性を有する。したがって，8.2.3.2.1「アセチルサリチル酸乱用頭痛」は別のサブフォームとしてコード化する。

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に15日以上定期的に1つ以上の(アセチルサリチル酸以外の)非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(**注❶**)を摂取している

注

❶ NSAID名は通常括弧内に明記する。

8.2.3.2.1 アセチルサリチル酸乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に15日以上定期的にアセチルサリチル酸を摂取している

コメント

アセチルサリチル酸はNSAIDであるが，ユニークな活性を有する。したがって，8.2.3.2.1「アセチルサリチル酸乱用頭痛」は別のサブフォームとしてコード化する。

8.2.3.3 その他の非オピオイド系鎮痛薬乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に15日以上定期的にパラセタモールまたはNSAIDs(アセチルサリチル酸を含む)以外の非オピオイド系鎮痛薬を摂取している

8.2.4 オピオイド乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上，定期的に1つ以上のオピオイド(**注❶**)を摂取している

注

❶ オピオイド名は通常括弧内に明記する。

コメント

前向き研究では，オピオイド乱用患者は離脱治療の後に，最も高い再発率が示されている。

8.2.5 複合鎮痛薬乱用(注❶)頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上定期的に1つ以上の複合鎮痛薬(**注❶，❷**)を摂取している

注

❶ **複合鎮痛薬**とは，それぞれが鎮痛作用(例えばパラセタモールとコデイン)や補助的な効果をもつ薬剤(例えばカフェイン)を2つ以上含有している薬物を指す。補助的な効果をもつ薬剤を含まずに，2つの非オピオイド系鎮痛薬(アセチルサリチル酸やパラセタモールのような)だ

けを含む薬剤は，ICHD-3の主旨として，2つの薬剤は単一のクラスに属するので，複合鎮痛薬としてみなさない。

❷ 複合鎮痛薬名は通常括弧内に明記する。

コメント

多くの複合鎮痛薬が市販されている。それらは，頭痛患者に広く使用される傾向があり，その結果8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」に非常に一般的に関与している。この理由から，8.2.5「複合鎮痛薬乱用頭痛」は，別にコード化する。

最も一般的に乱用されている複合鎮痛薬は，オピオイド，ブタルビタールまたはカフェイン（あるいはその両方）と非オピオイド系鎮痛薬の複合薬である。

8.2.6 単独では乱用に該当しない複数医薬品による薬物乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に合計して10日以上定期的に，エルゴタミン，トリプタン，非オピオイド系鎮痛薬またはオピオイド（のいずれか1つ以上）（**注❶**）の複数の薬剤を摂取しているが，単独では乱用の基準に該当しない（**注❷**）

注

❶ 薬剤名または薬剤の種類は通常括弧内に明記する。

❷ **単独では乱用の基準に該当しないとは**，サブタイプ8.2.1～8.2.5の診断基準Bをいずれも満たさないことを指す。

8.2.7 特定不能または乱用内容未確認の複数医薬品による薬物乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬物の使用過多による頭痛（MOH）」の診断基準を満たす頭痛

B．以下の両方を満たす

①3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上定期的に，エルゴタミン，トリプタン，非オピオイド系鎮痛薬，またはオピオイドのうち2つ以上の薬剤を組み合わせて摂取している

②薬剤の名前，量，または使用の日数では確実には同定できない

コメント

複数の急性期または対症的頭痛治療薬を明らかに乱用しているが，何を，いつ，どのくらい摂取しているか正確な説明ができない患者に遭遇することはまれでない。数週間にわたる前向きのダイアリーの記録は，その情報を提供するかもしれないが，ただ，そのために明らかに必要な離脱を遅らせるかもしれない。

8.2.8 その他の治療薬による薬物乱用頭痛

診断基準

A．8.2「薬剤の使用過多による頭痛（MOH）」の診断基準を満たす頭痛

B．3ヵ月を超えて，1ヵ月に10日以上，上記（**注❶**）以外の1つ以上の急性期または対症的頭痛治療薬を定期的に乱用している

注

❶ 薬剤名は通常括弧内に明記する。

8.3 物質離脱による頭痛

解説

薬剤やその他の物質を数週間または数ヶ月間継続使用後に中断または曝露によって引き起こされる頭痛。

8.3.1 カフェイン離脱頭痛

解説

2週間を超えて1日200 mgを上回るカフェインの定期的な摂取があり，それが中断された後，24時間以内に発現する頭痛。その後の摂取がなけれ

ば，7 日以内に自然に消失する。

診断基準

A．C を満たす頭痛
B．2 週間を超えて，1 日 200 mg を超えるカフェイン摂取があり，それが中断または遅延されている
C．原因となる証拠として以下の両方が示される
　①頭痛は最後のカフェイン摂取後 24 時間以内に発現している
　②以下のいずれかまたはその両方
　　a）頭痛は 100 mg のカフェイン摂取により 1 時間以内に軽快する
　　b）頭痛はカフェインの完全離脱後 7 日以内に消失している
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.3.2 オピオイド離脱頭痛

解説

3 ヵ月を超えて毎日オピオイドを摂取しており，それが中断されたのち，24 時間以内に発現する頭痛。さらなる摂取がなければ，7 日以内に自然に消失する。

診断基準

A．C を満たす頭痛
B．3 ヵ月を超えて毎日オピオイドを摂取しており，それが中断されたもの
C．原因となる証拠として以下の両方が示される
　①頭痛は最後のオピオイドを摂取後 24 時間以内に発現する
　②頭痛はオピオイドの完全離脱後 7 日以内に消失する
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

8.3.3 エストロゲン離脱頭痛

解説

3 週間以上，毎日外因性エストロゲンを摂取しており，それが中断（通常は複合経口避妊薬休止期間やエストロゲン補充療法コースまたは補足的エストロゲン終了後）されたのち，5 日以内に発現する頭痛または片頭痛。さらなる摂取がなければ，3 日以内に自然に消失する。

診断基準

A．C を満たす頭痛または片頭痛
B．外因性エストロゲンを 3 週間以上毎日使用しており，それが中断されたもの
C．原因となる証拠として以下の両方が示される
　①最後にエストロゲンを使用後 5 日以内に頭痛または片頭痛が発現する
　②頭痛または片頭痛は発現 3 日以内に消失する
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

外因性エストロゲンのコース中止後（複合経口避妊薬休止期間やエストロゲン補充療法コースまたは補足的エストロゲン終了後）のエストロゲン離脱は頭痛または片頭痛（あるいはその両方）を引き起こしうる。

8.3.4 その他の物質の慢性使用からの離脱による頭痛

解説

上記以外の薬物または物質の慢性使用または曝露からの離脱によって引き起こされる頭痛。

診断基準

A．C を満たす頭痛
B．上記以外の物質を 3 ヵ月を超えて毎日使用しており，それが中断されたもの
C．原因となる証拠として以下の両方が示される
　①頭痛が物質使用からの離脱に時期的に一致して発現している
　②頭痛は物質使用からの完全離脱後 3 ヵ月以内に消失している
D．ほかに最適な ICHD-3 の診断がない

コメント

以下の物質の慢性使用からの離脱後に頭痛を引き起こす可能性があると示唆されているが，十分な証拠はない。コルチコステロイド，三環系抗うつ薬，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），NSAIDs。

まだ認識されていない他の原因物質があるかもしれない。

文 献

8.1 物質の使用または曝露による頭痛（**Headache attributed to use of or exposure to a substance**）

Altura BM, Altura BT and Gebrewold A. Alcohol induced spasm of cerebral blood vessels. *J Ment Sci* 2000；104：972–999.

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 2000；123：1830–1837.

Askmark H, Lundberg PO and Olsson S. Drug related headache. *Headache* 1989；29：441–444.

Beck HG, Schulze WH and Suter GM. Carbon monoxide – a domestic hazard. *JAMA* 1940；115：1.

Birk S, Kruuse C, Petersen KA, et al. The headache-inducing effect of cilostazol in human volunteers. *Cephalalgia* 2006；26：1304–1309.

Bonnet GF and Nepveux P. Migraine due to tyramine. *Sem Hop* 1971；47：2441–2445.

Brewerton TD, Murphy DL, Lesem MD, et al. Headache responses following m-chlorophenylpiperazine in bulimics and controls. *Headache* 1992；32：217–222.

Cleophas TJ, Niemeyer MG, van der Wall EE, et al. Nitrate-induced headache in patients with stable angina pectoris：beneficial effect of starting on a low dose. *Angiology* 1996；47：679–685.

Cregler LL and Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986；315：1495–1501.

De Marinis M, Janiri L and Agnoli A. Headache in the use and withdrawal of opiates and other associated substances of abuse. *Headache* 1991；31：159–163.

Dhopesh V, Maany I and Herring C. The relationship of cocaine to headache in polysubstance abusers. *Headache* 1991；31：17–19.

Dhuna A, Pascual-Leone A and Belgrade M. Cocaine-related vascular headaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991；54：803–806.

Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 1968；19：487–493.

El-Mallakh RS. Marijuana and migraine. *Headache* 1987；27：442–443.

El-Mallakh RS, Kranzler HR and Kamanitz JR. Headaches and psychoactive substance use. *Headache* 1991；31：584–587.

Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, et al. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain* 1995；60：119–123.

Forbes HS, Cobb S and Fremont-Smith F. Cerebral edema and headache following carbon monoxide asphyxia. *Arch Neurol Psychiatry* 1924；11：164.

Ghose K and Carrol JD. Mechanisms of tyramine-induced migraine：similarities with dopamine and interactions with disulfiram and propranolol. *Neuropsychiobiol* 1984；12：122–126.

Iversen HK, Nielsen TM, Olesen J, et al. Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain* 1989；38：17–24.

Krabbe AA and Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine, clinical results and receptor mechanisms. *Pain* 1980；8：253–259.

Kruuse C, Jacobsen TB, Lassen LH, et al. Dipyridamole dilates large cerebral arteries concomitant to headache induction in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000；20：1372–1379.

Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003；126：241–247.

Kruuse C, Thomsen LL, Jacobsen TB, et al. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil has no effect on cerebral blood flow or blood velocity, but nevertheless induces headache in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002；22：1124–1131.

Lassen LH, Thomsen LL and Olesen J. Histamine induces migraine via the H receptor. Support for the NO-hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995；6：1475–1479.

Leon AS, Hunninghake DB, Bell C, et al. Safety of long-term doses of aspartame. *Arch Intern Med* 1989；149：2318–2324.

Leone M, Attanasio A, Croci D, et al. The serotonergic agent m-chlorophenylpiperazine induced migraine attacks：a controlled study. *Neurology* 2000；55：136–139.

Lichten E, Lichten J, Whitty A, et al. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine：the depo-oestradiol challenge test. *Headache* 1996；36：367–371.

Lipton RB, Kwong CM and Solomon S. Headaches in hospitalized cocaine users. *Headache* 1989；29：225–228.

Magos AL, Brewster E, Singh R, et al. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy：a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1986；93：1290–1296.

Murphree AB, Greenberg LA and Carrol RB. Neuropharmacologic effects of substances other than ethanol in alcoholic beverages. *Fed Proc* 1967；26：1468–1473.

Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001；38：157–163.

Pepe G, Castelli M, Nazerian P, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning：predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011；19：16.

Schiffmann SS, Buckley CE, Sampson HA, et al. Aspartame and susceptibility to headache. *N Engl J Med* 1987；317：1181–1185.

Sicuteri F, Bene ED, Poggioni M, et al. Unmasking latent dysnociception in healthy subjects. *Headache* 1987；27：180–185.

Thomsen LL, Kruse C, Iversen HK, et al. A nitric oxide donor triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol* 1994；1：71–80.

8.2　薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛，MOH）〔Medication-overuse headache（MOH）〕

Aaseth K, Grande RB, Benth JŠ, et al. 3-Year follow-up of secondary chronic headaches. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Pain* 2011；15：186–192.

Ala-Hurula V, Myllyla V, Hokkanen E, et al. Tolfenamic acid and ergotamine abuse. *Headache* 1981；21：240–242.

Andersson PG. Ergotamine headache. *Headache* 1975；15：118–121.

Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004；24：483–490.

Diener HC, Dichgans J, Scholz E, et al. Analgesic-induced chronic headache：long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989；236：9–14.

Evers S, Gralow I, Bauer B, et al. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache：a clinicoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 1999；22：201–206.

Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB, et al.；COMOESTAS Consortium. Medication overuse headache in Europe and Latin America：general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain* 2016；17：20.

Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain* 2010；151：404–413.

Gaist D, Hallas J, Sindrup SH, et al. Is overuse of sumatriptan a problem? A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 1996；50：161–165.

Gaist D, Tsiropoulus I, Sindrup SH, et al. Inappropriate use of sumatriptan：population based register and interview study. *BMJ* 1998；316：1352–1353.

Gossop M, Darke S, Griffiths P, et al. The Severity of Dependence Scale（SDS）：psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users. *Addiction* 1995；90：607–614.

Grande RB, Aaseth K, Benth JŠ, et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol* 2011；18：129–137.

Grande RB, Aaseth K, Šaltyte Benth J, et al. The Severity of Dependence Scale detects people with medication overuse：the Akershus study of chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009；80：784–789.

Hering R and Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal from medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991；337：1442–1443.

Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001；57：1694–1698.

Kaube H, May A, Diener HC, et al. Sumatriptan misuse in daily chronic headache. *BMJ* 1994；308：1573.

Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study：a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015；86：505–512.

Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months：a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol* 2016；263：344–353.

Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Headache after frequent use of new 5-HT agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet* 1999；353：378.

Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002；59：1011–1014.

Lundqvist C, Grande RB, Aaseth K, et al. Dependence scores predict prognosis of medication overuse headache：a prospective cohort from the Akershus study of chronic headache. *Pain* 2012；153：682–686.

Nicolodi M, Del Bianco PL and Sicuteri F. The way to serotonergic use and abuse in migraine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997；17：79–84.

Rapoport A, Stang P, Gutterman DL, et al. Analgesic rebound headache in clinical practice：data from a physician survey. *Headache* 1996；36：14–19.

Schnider P, Aull S, Baumgartner C, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal：five-year followup. *Cephalalgia* 1996；16：481–485.

Schnider P, Aull S and Feucht M. Use and abuse of analgesics in tension-type headache. *Cephalalgia* 1994；14：162–167.

Seller EM, Busto UE, Kaplan HL, et al. Comparative abuse liability of codeine and naratriptan. *Clin Pharmacol Ther* 1998；63：121.

Tfelt-Hansen P and Krabbe AA. Ergotamine. Do patients benefit from withdrawal? *Cephalalgia* 1981；1：29–32.

8.3　物質離脱による頭痛（Headache attributed to substance withdrawal）

Abbott PJ. Caffeine：a toxicological overview. *Med J Aust* 1986；145：518–521.

Epstein MT, Hockaday JM and Hockaday TDR. Migraine and reproductive hormones through the menstrual cycle. *Lancet* 1975；i：543–548.

Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984；251：1711–1718.

Lichten E, Lichten J, Whitty A, et al. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine：the depo-oestradiol challenge test. *Headache* 1996；36：

367–371.
Silverman K, Evans SM, Strain EC, et al. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med* 1992；327：1109–1114.
Somerville BW. The role of progesterone in menstrual migraine. *Neurology* 1971；21：853–859.
Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972；22：355–365.
Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. Ⅰ. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975；25：239–244.
Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. Ⅱ. Attempted prophylaxis by continuous estradiol administration. *Neurology* 1975；25：245–250.
Van Dusseldorp M and Katan MB. Headache caused by caffeine withdrawal among moderate coffee drinkers switched from ordinary to decaffeinated coffee：a 12 week double blind trial. *BMJ* 1990；300：1558–1559.