

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究
(H14-こころ-014)

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 坂井 文彦

平成15(2003)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究
北里大学医学部内科(神経内科) 坂井文彦 1

II. 分担研究報告

- 1) 頭痛治療ガイドラインの現状と評価について
北里大学医学部衛生学公衆衛生学 佐藤敏彦 5
- 2) 国際頭痛学会による頭痛の新分類
北里大学医学部内科(神経内科) 坂井文彦 13
- 3) 家族歴を有する前兆を伴う片頭痛患者の遺伝子学的検討
北里大学医学部内科(神経内科) 飯ヶ谷美峰 坂井文彦 16
- 4) 多施設共同研究を基盤とした片頭痛の分子遺伝学的研究
東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科 辻 省次 21
- 5) 片頭痛における transient 型パターンリバーサル視覚誘発電位 (VEP) の特徴
東京女子医科大学脳神経センター 岩田 誠 23
- 6) 慢性頭痛ガイドライン作成のためのエビデンスの収集・整理と片頭痛の病因・病態へのサイトカインの関与の検討
鳥取大学医学部・脳神経内科
中島健二 井尻珠美 福原葉子 古和久典 竹島多賀夫 25
- 7) 片頭痛患者における免疫アレルギー学的背景の検討
九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科
吉良潤一 徳永秀明 小副川学 28
- 8) 片頭痛と NO
足利赤十字病院 *慶應義塾大学神経内科
福内靖男 濱田潤一* 29
- 9) ラット片頭痛モデルの脳血流増加現象に及ぼす CGRP 受容体阻害および 5-HT_{1B/1D} 受容体刺激の影響に関する研究—片頭痛発作の病態における CGRP の重要性について
北里大学医学部内科(神経内科)
鈴木則宏 塚原信也 福田倫也 坂井文彦 32

10) 片頭痛に対する sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan の効果と副作用 北里大学医学部内科(神経内科) 五十嵐久佳 坂井文彦	37
11) エチゾラム(etizolam)の緊張型頭痛に対する効果：消炎鎮痛薬への重畳効果に関する RCT 研究 獨協医科大学内科学(神経) 平田幸一	40
12) 頭痛患者に対する漢方薬の有効性の客観的評価に関する研究 北里研究所東洋医学総合研究所 *北里大学医学部内科(神経内科) 花輪壽彦 高橋裕子 五野由佳理*	43
13) 器質的疾患の除外診断基準 -くも膜下出血- 岩手医科大学医学部脳神経外科 小川 彰	45
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	47

I . 総括研究報告

総括研究報告

慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究

主任研究者	坂井文彦	北里大学医学部内科（神経内科）教授
分担研究者	福内靖男	足利赤十字病院 院長
	岩田 誠	東京女子医科大学脳神経センター 所長
	中島健二	鳥取大学医学部脳神経内科 教授
	平田幸一	獨協医科大学内科学（神経） 教授
	辻 省次	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科 教授
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科 教授
	小川 彰	岩手医科大学医学部脳神経外科 教授
	花輪壽彦	北里研究所東洋医学総合研究所 所長
	佐藤敏彦	北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助教授
	鈴木則宏	北里大学医学部内科（神経内科）助教授

研究目的

慢性頭痛は一次性頭痛あるいは機能的頭痛と呼ばれ、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛が含まれる。脳に器質的障害は残さないと考えられているが、頭痛発作中には脳内及び全身性に様々な病態が生じており、いずれも医療の対象となる疾患である。慢性頭痛により日本でも多くの人が日常生活に多大な支障をこうむっているが、慢性頭痛が治療すべき疾患であることの認識は国民、医師ともに低く、適切な治療が充分には行われていない。治療に対する国民の満足度も低いままである。

本研究の目的は、EBMに基づいた日本人のための慢性頭痛診療ガイドラインを作成し、頭痛診療の質的向上と研究を促

進させることにある。先ず国内外の頭痛診療ガイドラインを収集、整理し、診断基準と治療エビデンス集を作成する。慢性頭痛は未だ疾患概念が十分に確立されていないため、従来の治療エビデンス集は病因、病態が不明な疾患としたまま、治療薬の臨床試験の結果を参考にして作成されている。慢性頭痛の診断、治療をより科学的根拠によるものとするため、本研究では頭痛患者の実態把握とともに、病因、病態の解明及び治療法の客観的評価を行う。

本年度の研究到達目標は、①最適な診療ガイドラインを作成するための第一段階として、慢性頭痛診療の現状と問題点を調査し、ガイドラインが推奨すべきものは何かを確認する、②慢性頭痛の調査

研究を行うために、分類と診断基準が必要であるが、国際頭痛学会による新分類に準じて、新しい分類と診断基準を本研究班で使用できるようにする、③疾患概念の理解を進めるため、分子遺伝学的アプローチとして探索的研究を行うとともに、大規模な同胞対を用いた連鎖解析の protocols を作成する、④病態の研究では誘発電位、NO 測定、炎症、免疫アレルギー関連物質等を頭痛患者で測定するとともに、片頭痛動物モデルを開発する、⑤効果の確立されていない治療薬についての客観的評価を行い、さらに次年度以降に行う RCT の protocols を作成する。

初年度の目標は、次年度以降の研究発展の準備と、研究領域によっては一定の成果を挙げることである。

研究方法

従来の頭痛治療ガイドライン評価のため、診療ガイドライン評価ツールとして欧州で広く用いられている AGREE (Appraisal of Guideline Research and Evaluation) の 23 項目を使用して日本神経学会による「頭痛診療ガイドライン」の評価を試みた。頭痛診療ガイドラインは疑問(リサーチクエスチョン)を設定して、それに対する勧告(推奨)を提示するために、ユーザーが必要とする頭痛に関する疑問をできるだけ網羅する。

頭痛の分類と診断基準は 1988 年の国際頭痛学会によるものが従来使用されてきたが、今回新分類作成のための改訂作業が行われ、その中央委員会に本研究班からも参加した。本研究班で行う調査、研究に必要な分類と診断基準は、基本的

には新国際頭痛分類に準拠する。主として慢性頭痛の部分を参考とする。

分子遺伝学的アプローチは、①候補遺伝子の検索、②多施設共同研究 protocols の作成の二つを行う。片頭痛の最も典型とされる家族性片麻痺性片頭痛家系では CACNA1A が原因遺伝子として同定されている。CACNA1A と一般的片頭痛との関連を知るため、遺伝的に高浸透度の「家族歴を持ち、前兆を伴う片頭痛」患者 30 例を対象に CACNA1A 遺伝子のうち変異が指摘されている 12exon の塩基配列を決定する。次年度より本格的にスタートする片頭痛罹患同胞対を対象とした研究については protocols を作成し、研究の推進法、倫理面の課題、データベース構築法、解析法の妥当性を検討し整理する。

病態についての研究では、①片頭痛の前兆のメカニズムを検討するため、視覚誘発電位(VEP)を 25 例の患者に行い、前兆出現に果たす後頭葉の役割を検討する、②頭痛の原因とされる血管周囲の炎症、アレルギーにつき検討するため、血清サイトカイン、血小板低親和性 IgE 受容体及び NO を片頭痛患者 125 例で測定する、③動物実験モデルで片頭痛に関係する脳血管反応性をラット 7 匹で検討する。

治療薬の評価は、①片頭痛に対するトリプタン系薬剤の効果の判定、②RCT 研究 protocols 作成、③漢方薬の客観的評価のための protocols 作成を行う。

結果と考察

従来の頭痛ガイドライン(本邦)の評価では、「作成の厳密性」、「明確さと提示法」

及び「根拠と推奨の客観性」において低スコアであった。今回は試みとして、診療上の疑問の想起を各種資料から抽出しガイドライン作成の方向性を確認した。次年度には、診療上重要な質問をガイドラインのユーザーである医師や患者との討議により抽出し、それに対する推奨が何かを設定する。

国際頭痛学会の新分類のうち、本研究班に必要な慢性頭痛の部分を抜粋し、簡略・明解なものを作成した。分担研究者が、実地臨床で使用した結果をフィードバックして完成版を早期に作成する。

分子遺伝学的研究では、片頭痛スペクトラムの古典的概念に基づいて探索した候補遺伝子の関与が否定される結果であった。新しい疾患概念にアプローチするためには、遺伝形式に依存せずに連鎖解析ができるノンパラメトリック法が望ましいと考えられた。

病態に関する研究は、前兆と頭痛それぞれのメカニズムについての知見が得られた。視覚誘発電位(VEP)による検討では、前兆を伴う片頭痛患者では前兆を有しない患者に比し有意な振幅の増大が見られた。脳皮質の反応性亢進と前兆との関連は治療薬を考える上で重要な知見である。片頭痛間歇期にサイトカインのTNF α 及び血小板CD23が有意に低値であったことは免疫系の慢性的機能低下を示唆しており、新知見である。炎症あるいは免疫系を介した片頭痛予防薬の有効性の報告があり興味深い。NOの産生能亢進も治療薬との関係から意味のある成績である。ラット片頭痛モデルは片頭痛治療薬のスクリーニング用に有用であるこ

とが確認された。本年度の他の研究成果をこの実験モデルで再検討することも本研究班で行いやすいプロトコルである。

治療薬の評価は本研究で最も重要であるが、トリプタンの有用性の研究、緊張型頭痛治療薬のRCTプロトコル、漢方薬評価法の研究はいずれも次年度にはエビデンスとなるものと考えられた。

結論

過去に作成された頭痛診療ガイドラインの客観的評価の結果、いずれも不十分な内容であり、特に診療上の疑問が何かを十分に想定して指針を提起していないことがわかった。一般医にも患者にも実用的なガイドライン作成が必要であるが、そのためには実態調査のデータを尊重する事が重要である。

国際頭痛学会による頭痛の分類と診断基準は新しい疾患概念に基づくものであり、本研究班の分類もこれに準拠したものであり、次年度以降の全ての調査、研究は新分類で行われる。

片頭痛の疾患概念として前兆と頭痛との組み合わせをどうとらえるかは常々議論されてきた。分子遺伝学的アプローチの結果から、片頭痛は病型別に異なる病因によることが示唆された。次年度以降、遺伝子解析を進めることが、疾患の理解のために極めて重要と結論された。

病態に関する研究でも、前兆を伴うものに伴わないものとの、脳皮質反応性に違いのあることがわかり、前兆と頭痛の病態の関連についての研究が次年度以降の課題となった。

炎症メディエーターと免疫アレルギー

因子の測定が異なる研究グループで行われ、いずれも片頭痛間歇期に機能低下状態があることで一致した。片頭痛の病態と治療の考え方に新しい展開が期待できる知見であった。

NO、5HT、CGRPなどの研究は従来注目されているニューロトランスミッターに関連したものであり、治療薬の開発に最も近い。

治療薬の評価法プロトコルが確立されたことにより、次年度以降の治療薬に関する研究の基盤が出来た。片頭痛に対するトリプタンの使用法、緊張型頭痛に対するベンゾジアゼピンと鎮痛薬の効果、漢方薬による治療の有用性などエビデンス確立に必要な研究が行える。

II. 分担研究報告

頭痛治療ガイドラインの現状と評価について

分担研究者 佐藤 敏彦 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助教授

要旨：わが国の頭痛治療ガイドラインの作成にあたり、現在の頭痛ガイドラインを評価・検討し、今後改善すべき点を明らかにした。評価項目は診療ガイドラインの評価ツールとして英国で開発された AGREE(Appraisal of Guideline Research and Evaluation)を用いた。その結果、多くの項目で改善すべき点が明らかになったが、特に、根拠から推奨に至る過程の明確な提示と、ユーザーのニーズに十分配慮した構成を検討していくことが必要であると考えられた。AGREE で求められているような「さまざまな集団の参画」の可能性についてはわが国においても議論の余地があると考えられる。

A 研究目的

わが国の頭痛治療ガイドラインの作成にあたり、治療ガイドラインのあるべき姿を踏まえた上で、現在の頭痛ガイドラインを評価・検討し、改善すべき点を明らかにすることを目的とした。

B 研究方法

頭痛治療ガイドラインの現状と評価

現在、診療ガイドラインの評価ツールとして欧州で広く用いられている AGREE(Appraisal of Guideline Research and Evaluation)¹⁾

の23の評価項目を用いて日本神経学会による「頭痛治療ガイドライン」²⁾の評価を試みた。

AGREEによる評価は標準法では複数の評価者によって行われることになっているが、今回は評価項目の紹介を主たる目的とするため、一人の評価者によってのみ行った。

頭痛治療ガイドラインで回答すべき臨床上の疑問について

診療ガイドラインでは、後述するように上の疑問(リサーチクエスション)を設定して、それに対して勧告(推奨)を提示する形式をとることが通常である。従って、ユーザーが必要とする対象疾患に関する臨床上の疑問をいかに網羅できるかはガイドラインの有用性を図る意味で重要である。日本神経学会の頭痛治療ガイドラインでは、リサーチクエスションを明示する形式になっ

ていないが、ガイドライン本文を分析することにより逆にガイドラインが回答している臨床上の疑問を抽出した。さらにインターネット上に掲載されている頭痛に関する疑問をインターネットの検索エンジンを用いて収集し、ガイドラインで回答すべき臨床疑問の傾向を調べた。

C 結果

頭痛治療ガイドラインの現状と評価

AGREE の23のチェック項目に対するスコアを表1に示す。スコアは4の「強く同意」から1の「強く不同意」までの4段階で示された。スコアはガイドライン本文に記載されている内容から判断した。以下に項目ごとに簡単に理由を記す。

(ア) 範囲と目的

1. 「ガイドライン全体の目的が明確に記載されている」

スコア 2

理由：ガイドライン作成の目的という欄が設けられておらず、読者が、明確に目的をつかみにくい。ただし、間接的に文中から読みとれる。例えば慢性疼痛の項で「最も頻度が多い疾患であるため、、、」とある。片頭痛のはじめにの項で「患者のニーズに合った治療法、、、」とあったり、片頭痛予防療法の項で、「片頭痛予防療法のゴールは、1」-3」、、、とある。また、片頭痛急性期治療の項でも「すぐれた急性期治療法とは、、、(後略)」

という記述がある。しかし、ガイドライン全体に通じる目的は明確に記述されていない。

2. 「臨床の課題が明確に記載されている」

スコア 1

理由：見出しで代用できるものもあるが、リサーチクエスチョンを明示し、それに対して勧告を行うという形式をとっていない。

3. 「想定された患者が明確に記載されている」

スコア 3

理由：「ガイドライン作成の対象とした頭痛の種類」という項目があり「慢性頭痛のうち、、、」と明確に記述がある。ただし、片頭痛の診断基準は記述があるが、他の頭痛の診断指針について明確な記述がなく、また「頭痛を有する（あるいは診断された）」という以上の情報について「想定された患者」に対しての明確な記載はない。

(イ) 利害関係者の関与

4. 「関係するさまざまな専門家集団によって作成されている」

スコア 2

理由：「本学会の会員および神経疾患を診ておられる内科医、、、」との記述があるが、学会員以外の方がどの方でそれぞれの専門別人数等も不明である。ただし、アドバイザリーボードを設けたことは評価出来る。

5. 「患者の視点や選好が考慮されている」

スコア 2

理由：「患者の側からも異論が出ないものであるには、、、」との記述があり、患者のニーズを意識したとは思われるが、患者が何を望んでいると判断したのかの記述がない。

6. 「対象となる利用者が明確に示されている」

スコア 3

理由：「本学会会員および神経疾患を診ておられる内科医、脳神経外科、精神科医などを対象として、、、」と有るが、上記の利用者の属性のばらつ

きが大きく、より具体的な状況設定が記述されるべきである。

7. 「エンドユーザーによって試験的に用いられた」

スコア 1

理由：そのような記述はない。

(ウ) 作成の厳密性

8. 「根拠の検索には系統だった手法が用いられた」

スコア 1

理由：検索式や抽出された文献数の記載が無い。わずかに「<薬剤長期乱用に関する>」の項で Pub Med 検索のキーワードが示されている。

9. 「根拠の選択基準が明確に記載されている」

スコア 2

理由：エビデンスレベルを付けたことは評価出来るが、どのような根拠が採用・除外されたかの判断基準が示されていない

10. 「推奨を導き出した方法は明確に記載されている」

スコア 2

理由：根拠から推奨を導き出す方法は、委員によるコンセンサスによるものと推測できるが明記されていない。

11. 「推奨を導き出すにあたって健康上の利点、副作用、危険性が考慮された」

スコア 1

理由：胎児や妊婦への健康被害については意識した記述があるが、全ての治療に関して副作用や危険性について述べられてない。生活の質への影響に関しても触れていない。

12. 「推奨と根拠との関連が明確である」

スコア 2

理由：「総括とお勧め度」で推奨の理由に関する記述があるものの、根拠との結び付けが明確ではない。

13. 「専門家による外部評価を受けている」

スコア 1

理由：外部評価を受けたという記載はない。

14. 「更手順が示されている」 スコア 2

理由：ガイドラインの改訂が3年ごととは書いてあるが、その手順については触れていない。

(エ) 明確さと提示方法

15. 「推奨が具体的でありまいではない」

スコア 1

理由：どの治療やどの薬剤が推奨されるか具体的に分からない。どの薬がファーストチョイスかなどの選択順も示されていない。

16. 「異なるオプションが示されている」

スコア 3

理由：いくつかの治療法を併記してあるが、その比較に関する記述はない。

17. 「容易に重要な推奨を見分けられる」

スコア 3

理由：「お勧め度」は文中に示されているものの、表に要約されるなどの利用しやすくするための工夫に欠ける。

18. 「適用するにあたっていくつかの手段が用意されている」

スコア 2

理由：要約、クイックレファレンス、フローチャートなどの活用が十分とはいえない。

(オ) 適用性

19. 「適用するにあたって医療組織の変化・障害が検討された」

スコア 1

理由：推奨を適用することによる組織の変革や影響については言及されていない。

20. 「適用に伴う費用に関して考慮された」

スコア 1

理由：費用に関するコメントは皆無である。わずかに「保険適用で無い」という記述は、患者負担額が大きいというコストの観点からの記述であ

る。

21. 「監視・監査のための評価基準が示されている」

スコア 1

理由：推奨に基づいた治療が遵守されているかどうかを評価することに関する記述はない。すなわち、治療をしながら患者をどう監視するかについての記述はない。

(カ) 独立性

22. 「作成に伴う資金の提供者から独立している」

スコア 2

理由：資金提供源はとくに記載されていない。

23. 「作成メンバーの利害関係が記録されている」

スコア 1

理由：利害関係に関する記述は無い。策定に関わった委員が、別の研究などで製薬会社からの資金提供を受けて来たことに関するような事実については不明である。

頭痛治療ガイドラインで回答すべき臨床上の疑問について

表2にガイドライン本文から抽出した109の質問をリストアップした。ほとんどの質問は「個別の薬剤が有効であるか」についてであるが、診断基準や有病率などの疫学についても含まれていた。今回のインターネットにおける検索では患者から医師に対する疑問がQ&A形式で掲載されている質問のみ収集され、医師が临床上遭遇した疑問や質問という形では検索できなかった。インターネットにより収集した「患者から医師への質問」では、1) 患者特性による治療法の違い(小児、妊婦、老人など)、2) 副作用(継続服用による可能性など)、3) 症状を軽減あるいは増悪する因子、などが多かった。

D 考察

今回、頭痛治療ガイドラインの評価に用いたAGREEは英国で開発された診療ガイドライン評

価のためのツールである。英国では National Institute for Clinical Excellence という NHS(National Health Service)の下部機関が臨床ガイドラインの開発を行っているが、ここで開発されたガイドラインはAGREEによる評価基準を満たすことが原則になっているようである。

「結果」で見てきたようにAGREEの評価項目は、「利害関係者の関与」、「適用性」、「独立性」など、わが国の「診療ガイドライン作成の手順」³⁾では触れられていない項目を含んでいる。これは、米国におけるガイドライン開発に関する苦い経験、即ち、多くの利害対立者によってさまざまなガイドラインが作られ混乱を生じたようなことを事前に防ぐための措置と考えることができよう。JAMA に掲載された臨床ガイドラインの評価に関する文献^{4, 5)}では、いわゆる内的妥当性（「根拠と推奨の間の客観性があるか？」）という点と有効性（「実際の診療に役立つか？」）という二点が重視されているが、AGREE では内的妥当性にさらに透明性を求めていると言える。

わが国において、このような AGREE による評価基準を満たすようなガイドラインの開発が求められるかどうかは議論の余地があるが、少なくとも、「範囲と目的」、「作成の厳密性」、「明確さと提示方法」については十分参考にすべきである。今回のガイドライン評価では「作成の厳密性」において低スコアであったが、これは記述の不明確さにも一因があるように思われる。手順をより明確に記載するような工夫が必要であろう。また、「明確さと提示方法」という点においても改善すべき点が多い。診療ガイドラインは「特定の臨床状態における適切な保健医療について、臨床医と患者の判断を支援するために、体系的に開発された文書」⁶⁾と定義される。「判断の支援」には前述のように、診療の場において発生する疑問や質問にいかにか端的、明瞭に回答することが重要である。このユーザーの期待に応えていない診療ガイドラインは汎用が期待できない。今回は試みとし

てガイドライン本文から質問を抽出し、診療上の疑問の想起を図ったが、本来は診療上重要な質問を、診療ガイドラインのユーザーとなる医師や患者などとの討議により予め設定し、それに対する推奨を行う、という形式をとることが望まれる。今回抽出した質問を吟味した上で、医師および患者のニーズとなりうる質問をガイドライン開発時に十分な議論の上で作成し、それに回答すべき根拠を収集・評価するプロセスが今後必要であろう。

E 参考文献

- 1) Institute of Medicine. (1990). Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, M.J. Field and K.N. Lohr (eds.) Washington, DC: National Academy Press. page 38
- 2) 「慢性頭痛治療ガイドライン 2002」臨床神経学 42(4):330-362, 2002
- 3) 診療ガイドラインの作成の手順(ver.4.3) — 「EBM 普及のためのシラバス作成と教育方法およびEBMの有効性評価に関する研究」研究代表者 福井次矢、「日本におけるEBMのためのデータベース構築及び提供利用に関する調査研究」研究代表者 丹後俊郎
- 4) Hayward, Wilson, Tunis, Guyatt. User's guide to medical literature VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations effective? JAMA 274: 570-574, 1995
- 5) Wilson, Winston-Saleem, Hayward, Tunis, Bass, Guyatt. User's guide to the medical literature VIII What are the recommendations and will they help you for caring for your patient? JAMA 274: 1630-1632, 1995

表1 頭痛治療ガイドラインのAGREEによる評価				
評価項目	スコア			
	4	3	2	1
範囲と目的				
1	ガイドライン全体の目的が明確に記載されている		レ	
2	臨床の課題が明確に記載されている			レ
3	想定された患者が明確に記載されている		レ	
利害関係者の関与				
4	関係するさまざまな専門家集団によって作成されている		レ	
5	患者の視点や選好が考慮されている		レ	
6	対象となる利用者が明確に示されている		レ	
7	エンドユーザーによって試験的に用いられた			レ
作成の厳密性				
8	根拠の検索には系統だった手法が用いられた			レ
9	根拠の選択基準が明確に記載されている		レ	
10	推奨を導き出した方法は明確に記載されている		レ	
11	推奨を導き出すにあたって健康上の利点、副作用、危険性が考慮された			レ
12	推奨と根拠との関連が明確である		レ	
13	専門家による外部評価を受けている			レ
14	更新手順が示されている		レ	
明確さと提示方法				
15	推奨が具体的であいまいではない			レ
16	異なるオプションが示されている		レ	
17	容易に重要な推奨を見分けられる		レ	
18	適用するにあたっていくつかの手段が用意されている			レ
適用性				
19	適用するにあたって医療組織の変化・障害が検討された			レ
20	適用に伴う費用に関して考慮された			レ
21	遵守のための評価基準が示されている			レ
独立性				
22	作成に伴う資金の提供者から独立している		レ	
23	作成メンバーの利害関係が記録されている			レ

表2. 頭痛治療ガイドラインより抽出した質問リスト

質問リスト(1)
片頭痛とはどのような頭痛か？
片頭痛の診断にはどのような診断基準が用いられているか？
片頭痛急性期治療法に求められる要件は？
スマトリプタン(sumatriptan)皮下注射は片頭痛を抑制するか？
スマトリプタン経口投与は頭痛に対する改善効果はあるか？
ゾルミトリプタン(zolmitriptan)の経口投与は頭痛を改善するか？
エレクトリプタン(eletriptan)の経口投与は頭痛を改善するか？
スマリンタンとゾルミトリプタンの経口投与ではどちらのほうが片頭痛治療効果が高いか？
スマトリプタンとエルゴタミン+カフェインとを比較すると頭痛改善率はどちらが優れているか？
妊婦がトリプタンを使用しても大丈夫か？
酒石酸エルゴタミン(ergotamine tartrate)は片頭痛に対して有効か？
アセトアミノフェン(acetaminophen)は片頭痛を改善するか？
アスピリン(aspirin,acetylsalicylic acid)は片頭痛を改善するか？
ジクロフェナク・ナトリウム(diclofenac sodium)は頭痛改善効果はあるか？
イブプロフェン(ibuprofen)は片頭痛を改善するか？
イブプロフェン-アルギニン(ibuprofen-arginine)は片頭痛を改善するか？
メフェナム酸(mefenamic acid)は月経期の片頭痛(menstrual migraine)に対して頭痛の改善を認めるか？
メクロプラミド(metoclopramide)は頭痛の改善に有効か？
メクロプラミド(metoclopramide)は悪心を減少させるか？
ドンペリドン(domperidon)は片頭痛前駆期に内服すると片頭痛発作を抑制するか？
フルナリジン(flunarizine)の静脈投与、舌下投与は片頭痛発作治療に有効か？
経口ニフェジピン(nifedipin)は片頭痛頓挫効果を認めるか？
デキサメタゾン静注は片頭痛を抑制するか？
硫酸マグネシウム静注は片頭痛発作時治療に有効か？
片頭痛に対して患者自身が行える治療として軽症例ではなにが勧められるか？
中等度以上の片頭痛発作では虚血性心疾患や血管障害などの既往がなく、かつ、禁忌となるような状況がなければ、何が勧められるか？
片頭痛発作に対していずれかのトリプタンが無効でも他のトリプタンを試みるべきか？
エルゴタミン製剤はどのような片頭痛患者に投与すべきか？
トリプタミンおよびエルゴタミンは治療的診断に用いることができるほど片頭痛に特異的か？
制吐薬は片頭痛急性期治療において積極的に用いるべきか？
片頭痛急性期治療薬として、医療機関、救急室における非経口ルートの治療選択としては何が勧められるか？
片頭痛急性期治療薬として、スマトリプタン無効例には何が勧められるか？
片頭痛急性期治療薬として、アスピリンは欧米では650-1000mgの使用が多いが、本邦ではどのくらいが勧められるか？
やむを得ず妊婦に片頭痛治療薬を投与する場合は何が比較的危険が少ないか？
片頭痛予防療法はどのような場合に適応すべきか？
片頭痛予防療法のゴールは？
塩酸ロメリジン(lomerizine hydrochloride)は頭痛発作頻度と程度を軽減させるか？
プロプラノロール(propranolol)の経口投与により片頭痛発作頻度は減少するか？また程度は軽くなるか？
内因性交感神経刺激作用(ISA)を有するβ遮断薬(acebutolol,alprenolol,oxprenolol,pindolol等)は片頭痛予防効果はあるか？
やむを得ず妊婦に片頭痛予防療法を行わなければならない場合は何が比較的安全か？
バルプロ酸は難治性の片頭痛の治療に有効か？

質問リスト(2)
三環系抗うつ薬、アミトリプチンは片頭痛治療効果はあるか？
抗うつ薬はうつ状態が並存しているか否かにかかわらず慢性頭痛に効果はあるか？
ナプロキセン(naproxen)は片頭痛予防効果はあるか？
リシノプリル(lisinopril)は片頭痛を抑制するか？
月経期の高用量エストロゲンは月経期に片頭痛発作が頻発する患者に効果はあるか？
ハーブの一種であるフィーバーフューは片頭痛予防効果はあるか？
頭痛の中の緊張型頭痛の有病率はわが国ではどれくらいか？
緊張型頭痛に対して予防的に薬剤が投与される場合、副作用を防ぐためには期間はどの程度が望ましいか？
緊張型頭痛を引き起こす因子にはどのようなことがあげられるか？
緊張型頭痛の分類は？
フェナセチンの代謝産物であるアセトアミノフェンは軽度から中等度の緊張型頭痛に対して有効か？
本邦で実際に頭痛治療薬として健保適用が認められている薬剤は？
筋収縮性頭痛に対してイブプロフェン(ibuprofen)は効果があり、アスピリンは効果がないと聞きましたが本当か？
緊張型頭痛に対して、イブプロフェンは少量でもアスピリンより効果があるか？
緊張型頭痛に対する、NSAIDsとカフェインの併用効果は実証されているか？
緊張型頭痛に対し、NSAIDsとカフェインの併用とイブプロフェン単独ではどちらが効果が高いか？
慢性緊張型頭痛(Chronic tension-type headache CTTH)にアルプロゾラム(alprazolam)は効果があるか？
緊張型頭痛に対して臨床的に多く使用されている抗不安薬は何ですか？
緊張型頭痛に対して、プロクロルペラジン(prochlorperazine)は静注と坐薬ではどちらが効果があるか？
緊張型頭痛に対して、チザニジン(tizanidine)は効果はあるか？
緊張型頭痛に対して、スマトリプタン(sumatriptan)はいわゆる混合型に効果があるか？
反復発作性緊張型頭痛(episodic tension type headache ETTH)にはバイオフィードバック(認知行動療法)は有用か？
慢性緊張型頭痛(Chronic tension-type headache CTTH)には後頸部指圧は有用か？
緊張型頭痛に対して、鍼灸は効果があるか？
ボツリヌス毒素筋注は頭痛に有用か？
緊張型頭痛に対して、タイガーバームは効果があるか？
緊張型頭痛に対して、percutaneous electrical nerve stimulation(PENS)は有用か？
緊張型頭痛に対して、催眠療法(hypnotherapy)は有効か？
L-N(G)-塩酸メチルアルギニン(L-NMMA)は頭痛を緩和させるか？
緊張型頭痛に対して、L-5-ヒドロキシトリプトファン(hydroxytryptophan(5-HTP))は効果はあるか？
群発頭痛の有病率は？
群発頭痛は稀と聞いたが、発症率は片頭痛の何分の1か？
群発頭痛とはどのような頭痛か？
片頭痛は女性に多いが、群発頭痛はどちらに多いか？
群発頭痛の分類は？
群発頭痛の診断基準は？
群発頭痛の頓用特効薬として既に定着している薬剤は何か？
ゾルミトリプタン経口投与が反復発作性群発頭痛に効果があるというのは本当か？
群発頭痛患者の発作後に100%酸素吸入は有効か？
群発頭痛患者にリドカインあるいはコカインを鼻腔内に点鼻する方法は有効か？
群発頭痛患者に酒石酸エルゴタミン吸入型は有効か？
鎮痛薬(非ステロイド系鎮痛薬)は群発頭痛の頭痛発作に有効か？

質問リスト(3)
ベラパミルは反復発作性群発頭痛に対する予防効果を有するか？
β遮断薬は群発頭痛に対する予防効果はあるか？
スマトリプタンは群発頭痛の発作予防効果はあるか？
慢性型群発頭痛の予防にベラパミルは有効か？
薬物療法が無効の群発頭痛例において行われることがある処置は？
慢性発作性片側頭痛Chronic Paroxysmal Hemicrania(CPH)とは？
CPHに著効の薬剤は？
CPHにスマトリプタン皮下注射は有効か？
反復発作性片側頭痛1Episodic Paroxysmal Hemicrania(EPH)とは？
EPHに奏功する薬剤は？
SUNCT症候群とは？
持続性片側頭痛とは？
Hypnic Headache とは？
長期乱用により頭痛をきたすことが知られている薬剤は？
薬剤長期乱用による頭痛の治療の原則は？
外来で原因薬剤を即中止した離脱療法は薬剤長期乱用に伴う頭痛を減少させるか？
入院の上原因薬剤を中止し三環系抗うつ薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬などの予防療法を行うことで、薬剤長期乱用に伴う頭痛を改善できるか？
入院による離脱療法の長期経過を見ると、どのような経過をたどるか？
原因薬剤中止後アミトリプテン投与を行うことで頭痛頻度は減少するか？
ナプロキセンの連続投与はエルゴタミン中止後の禁断症状の改善に有効か？
プロクロルペラジン静脈内投与によって鎮痛薬乱用者は鎮痛薬を離脱できるか？
薬剤乱用による頭痛患者で、原因薬剤を中止しプレドニソンをを投与後予防薬を開始することで原因薬剤の離脱に成功できるか？

国際頭痛学会による頭痛の新分類

主任研究者 坂井 文彦 北里大学医学部内科（神経内科）教授

研究要旨

慢性頭痛診療ガイドライン作成にあたり、疾患分類と診断基準が必要である。国際頭痛学会では2003年中完成の予定で新分類を作成中であるため、本研究では国際頭痛学会分類に準じ、かつ本研究の研究遂行に適した頭痛分類と診断基準を作成する。

A. 研究目的

本研究班では頭痛医療及び研究に関しての国内でのエビデンスの確立が必要である。慢性頭痛の分類と診断基準はそれらの研究の基礎となるものである。これまで頭痛の調査研究には1988年の国際頭痛学会による分類と診断基準が用いられていた。しかし、現在新分類作成のための改訂作業が行われており、本研究員も中央委員として参加している。本邦でも頭痛の新分類が翻訳され使用されると考えられるが、本研究班の調査・研究に使用するため、国際分類に準拠しかつ邦文簡易版の分類・診断基準が必要である。本研究の目的は、慢性頭痛の分類と診断基準を作成することにある。

B. 研究方法

国際頭痛学会による新分類のうち慢性頭痛の分類と診断基準の部分进行参考とする。本研究班で行う調査、研究に必要な分類と診断基準は基本的には国際頭痛学会新分類に準拠する。本邦での使用にあたって、研究者および一般の理解を得るため、新分類作成の目的、根拠、使用法などを整理し解説する。

国際頭痛学会新分類の日本語への全翻訳は日本頭痛学会に委任されているため、本研究で作成する分類は日本頭痛学会との共同研究とする。

(倫理面への配慮)

本研究で特記すべきことはない。

C. 研究結果

1. 国際頭痛学会新分類の評価

国際学会では頭痛への科学的アプローチをめざし、1988年に頭痛の分類と診断基準を作成した。症候学的分類、専門家の経験に基づいた分類であるが、従来使用されていたAdHoc委員会の分類に比し客観的で、診断を

基準化しやすいものであった。その後、この分類は疫学的研究のみならず多くの臨床研究に利用された。薬剤の開発にあたって頭痛患者を同定する上でも必須の基準となり、なかでも片頭痛治療薬トリプタン系新薬の開発には貢献度が高い。

1988年の第1版以来広く受け入れられ15年経ち、頭痛の症候論をはじめ分類と診断基準に関する多くの研究が行われ、蓄積されたエビデンスに基づく新しい分類と診断基準作成が可能となった。そこで2年前より国際頭痛学会分類の第2版の作成が始まり、膨大なエビデンスを整理し、一定の基準をもつ新分類が2003年に作成された。

2. 慢性頭痛の分類

新分類に準じて、慢性頭痛の分類を作成した(表1-8)。

表1. 慢性頭痛の分類

1. 片頭痛
2. 緊張型頭痛
3. 群発頭痛と他の三叉神経・自律神経性頭痛
4. その他の慢性頭痛

三叉神経・自律神経性頭痛 trigeminal-autonomic cephalgia

表2. 片頭痛の分類

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に片頭痛でない頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1 周期性嘔吐
1.3.2 腹部型片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛による脳梗塞
1.5.5 片頭痛に誘発された痙攣
1.6 片頭痛疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛疑い

表 3. 片頭痛の診断基準 (1)

1.1 前兆のない片頭痛
診断基準
A. 次のB-Eを満たす発作を5回以上経験している
B. 頭痛発作は4-72時間持続し、1ヶ月に15日以下 (治療なしあるいは無効の場合)
C. 次のうち少なくとも2項目を満たす
1. 片側性頭痛
2. 拍動性頭痛
3. 中等～強度の痛み
4. 日常的な動作により頭痛が増悪する あるいはその動作を避ける(歩行、昇降など)
D. 発作中、次のうち1項目を満たす
1. 悪心と/あるいは嘔吐
2. 光と音過敏
E. 他の疾患による頭痛が否定できる

表 4. 片頭痛の診断基準 (2)

1.2 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
診断基準
A. 次のB-Eを満たす発作を2回以上経験している
B. 視覚、感覚、言語障害が単独あるいは複数出現するが、 運動麻痺はない
C. 次の3項目のうち2項目を満たす
1. 半側視野に陽性所見(閃輝性症状)と/あるいは 陰性所見(視視障害)がみられることと/あるいは 片側性感覚異常の陽性所見(針で刺された感じ) あるいは陰性所見(感覚鈍痺)がみられる
2. 上記の症状のうち少なくとも一つが5分以上かけて 徐々に進展することと/あるいは症状の組み合わせが 連続的に起こる
3. 上記の持続性は5分以上、60分以内
D. 頭痛は前兆のない片頭痛(1.1)のB-D項目を満たし、 前兆中あるいは前兆後60分以内に起こる
E. 他の疾患による頭痛が否定できる

表 5. 緊張型頭痛の分類

2.1 まれに起こる緊張型頭痛 (1ヶ月に1日以下)
2.1.1 頭部筋群圧痛あるもの
2.1.2 頭部筋群圧痛ないもの
2.2 反復発作性緊張型頭痛 (1ヶ月に1日以上、14日以内)
2.2.1 頭部筋群圧痛あるもの
2.2.2 頭部筋群圧痛ないもの
2.3 慢性緊張型頭痛 (1ヶ月に15日以上)
2.3.1 頭部筋群圧痛あるもの
2.3.2 頭部筋群圧痛ないもの
2.4 緊張型頭痛疑い

表 6. 緊張型頭痛の診断基準

2.3 慢性緊張型頭痛
診断基準
A. 次のB-Fを満たす頭痛を10回以上経験しており、頭痛は 3ヶ月間を通じ1ヶ月に15日以上ある(年間180日以上)
B. 頭痛は数時間以上にわたるか持続性
C. 次の痛みの少なくとも2項目を満たす
1. 圧迫感、締めつけ感(非拍動性)
2. 強さは軽度～中等度(日常の活動に影響するが中止させるほどではない)
3. 両側性
4. 階段の昇降や類似の日常的な身体活動により増悪しない
D. 以下の両者
1. 光過敏、音過敏、軽い悪心はあっても1項目のみ
2. 中等度～強度の悪心や嘔吐はない
E. 鎮痛薬あるいは他の頓用薬の使用は月間10日以内
F. 他の疾患による頭痛が否定できる

表 7. 群発頭痛及び他の三叉神経・自律神経性頭痛

3.1 群発頭痛
3.1.1 反復性群発頭痛
3.1.2 慢性群発頭痛
3.2 発作性片側頭痛
3.2.1 反復性発作性片側頭痛
3.2.2 慢性発作性反復頭痛
3.3 片側神経痛様短時間持続性頭痛で結膜充血・流涙を伴うもの
3.4 三叉神経・自律神経性頭痛の疑い

表 8. 群発頭痛の診断基準

3.1 群発頭痛
診断基準
A. 下記のB-Eを満たす発作を少なくとも5回以上経験している
B. 強度～極めて強度の痛みが一側の眼窩部、眼窩上部とある いは側頭部に15～180分持続する(治療されない場合)
C. 頭痛発作中に頭痛側に次の徴候が1項目以上ある
1. 結膜充血か流涙、あるいは両方とも
2. 鼻閉か鼻汁、あるいは両方とも
3. 眼瞼浮腫
4. 前頭部と顔面の発汗
5. 縮瞳か眼瞼下垂、あるいは両方とも
6. 頭痛発作中、落ち着きのなさや興奮した様子
D. 頭痛発作頻度: 2日に1回～1日8回(頭痛期の少なくとも も半分の期間中に)
E. 他の疾患による頭痛が否定できる

D. 考察

国際頭痛学会による頭痛の新分類には、過去15年にわたる頭痛研究の膨大なエビデンスが盛り込まれている。頭痛を大別してPrimary headacheとSecondary headacheとに分けているが、邦訳ではPrimary

headacheは慢性頭痛とした。

頭痛分類の骨子は第1版と比し、第2版の新分類も大きな変化はないが内容的にはかなり意味の異なる部分があり、十分に参考にして本研究班は使用する分類と診断基準を作成する必要がある。表1~8は、新しい国際頭痛学会分類・診断基準に基本的に準拠し作成した日本語版である。現時点ではほぼ翻訳であるため、次年度の試行過程を経て改変する余地がある。それぞれの慢性頭痛について新分類の考え方を検討する必要がある。

片頭痛について新分類では、病態は頭蓋内血管周囲の神経が痛みに敏感になりsensitizeされた状態としている。さらに、片頭痛は本来episodicに起こるのが特徴であるが、かなり頻回に起こるとのエビデンスが増加したため、慢性片頭痛が片頭痛合併症として追加された。片頭痛の前兆が2つに大別されたことも新しい。すなわち典型的な前兆には視覚性前兆あるいは感覚性前兆が含まれ、いずれの場合も陽性徴候と陰性徴候がある。視覚性前兆では閃輝性模様を引き続き視覚欠損が拡大、進展する。前兆の病態にcortical spreading depressionを念頭においたものである。前兆が運動麻痺の場合は片麻痺性片頭痛と分類し、異なった病態を考える可能性を提供している。

緊張型頭痛の分類は従来と大きな変化はないが、これまでの反復発作性緊張型頭痛の定義があいまいだったので、慢性頭痛としてとりあげるべきものとそうでないもの(頻度の稀な緊張型頭痛)と分けた。New daily persistent headacheについては議論の多いところであり、新分類でもその他のprimary headacheに分類された。本邦での頻度と、薬物依存性の二次性頭痛との鑑別につき次年度以降調査を行う必要がある。

群発頭痛は類縁疾患を含め新しい疾患概念としてのアプローチが試みられた。頭痛の病態に三叉神経から自律神経への反射が関与するとの考えである。眼窩部の激しい痛みが三叉神経第一枝から脳幹に入ったあと反射弓をつくり、結膜充血、縮瞳などをおこす。

群発頭痛でみられる縮瞳は、交感神経系の機能低下でなく、副交感神経系の機能亢進と考ええると前頭部発汗過多も説明可能となる。

D. 結論

次年度から本格的に開始する患者登録、遺伝子解析、疾患別薬効評価の研究を発展させるために、共通の頭痛分類と診断基準が必要となる。本研究では、国際頭痛学会分類の改訂との共同研究を通じ、本研究班で使用する頭痛分類・診断基準を作成した。問診表作成も必要である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 文献

五十嵐久佳, 坂井文彦. 日本における慢性頭痛患者の実態, 日本医師会. 2002;128(11):1611-1614

2. 学会発表

Y Hibi, H Igarashi, F Sakai.: Prophylactic treatment of migraine with lomerizine hydrochloride. 12th International Headache Research Seminar, 2003, Copenhagen.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案録

なし

3. その他

なし