

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 坂井 文彦

平成16(2004)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 坂井文彦 北里大学医学部内科（神経内科）教授 .....	3
---	---

### II. 分担研究報告

1) 頭痛医療ガイドライン作成のためのクリニカルクエスチョンの抽出と文献収集アップデート 中島健二 鳥取大学医学部脳神経内科 教授 .....	13
2) 簡易診断アルゴリズム 岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター神経内科 所長 .....	24
3) 二次性頭痛の鑑別診断 — 脳神経外科の立場から — 小川 彰 岩手医科大学脳神経外科 教授 .....	28
4) トリプタンの日本人における至適使用法 — 至適使用法確立に向けての試案 — 鈴木則宏 北里大学医学部内科（神経内科）教授 .....	33
5) 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 平田幸一 獨協医科大学内科学(神経) 教授 .....	37
6) 漢方の役割 花輪壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所北里大学大学院医療系研究科・東洋医学 教授 .....	49
7) ラット三叉神経脳血管枝電気刺激モデルにおける内頸静脈血中 Cysteinyl leukotrienes の変動 — 片頭痛発作における Leukotriene の関与について — 鈴木則宏 北里大学医学部内科（神経内科）教授 .....	55
8) 片頭痛病態解明の新しいモデル—ヒト・リンパ球を用いて 福内靖男 足利赤十字病院 院長 .....	59
9) 片頭痛患者における頭痛間欠期の血清サイトカインおよびケモカインの検討 吉良潤一 九州大学医学部神経内科 教授 .....	63
10) 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 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 .....	67
11) 頭痛治療ガイドライン作成の進め方 必要な情報と具体的な進め方 佐藤 敏彦 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助教授 .....	69

### Ⅲ. 研究協力者研究報告

12) 新国際頭痛分類2004 (ICHD-II) の翻訳 間中信也 温知会間中病院 院長 .....	77
13) プライマリー・ケアの頭痛医療と病診連携 橋本洋一郎 熊本市立熊本市民病院神経内科 .....	82
14) 職場における片頭痛の実態調査 五十嵐久佳 北里大学医学部内科 (神経内科) 講師 .....	88
15) 頭痛医療の現状 (新しい頭痛医療のためのガイドライン) 入院治療の必要性と現状 高瀬 靖 市立豊中病院神経内科 副部長 .....	92
16) 頭痛医療の現状: 脳ドックの役割 池田 憲 PL東京健康管理センター神経内科 .....	99
17) 問診票・支障度票、頭痛日記 飯ヶ谷美峰 北里大学医学部内科 (神経内科) .....	105
18) 慢性頭痛に対するボツリヌス療法 有村公良 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座 助教授 .....	111
IV. 国際頭痛分類第2版 翻訳 .....	119
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	161

# 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）教授
研究協力者	間中信也	温和会間中病院 院長
	高瀬 靖	市立豊中病院神経内科 医長
	橋本洋一郎	熊本市立熊本市市民病院神経内科 部長
	有村公良	鹿児島大学医学部第三内科 助教授
	池田 憲	PL 東京健康管理センター神経内科 部長
	五十嵐久佳	北里大学医学部内科（神経内科）講師
	飯ヶ谷美峰	北里大学医学部内科（神経内科）

研究目的

これまでの研究により、従来の研究の文献的検索からガイドラインのためのエビデンス集を作成した。しかし従来の治療エビデンスは主として臨床治験の結果に基づいたものであり、特に本邦におけるエビデンスは少ない。また、慢性頭痛の病態には不明な点が多いため、多くのガイドラインは病因・病態が不明な疾患として作成されていることが確認された。

そこで、慢性頭痛の診断治療をより科学的根拠に基づくものとするため、本研究では慢性頭痛患者の現場での実態をより精細に把握するとともに、病因・病態の解明及び治療法の客観的評価を行う。これまで、本邦には効率的な頭痛診療のプロセスを検討した研究はなく、また慢性頭痛の医療は欧米に比し不十分である。しかし、最近の本邦の疫学的調査では、慢性頭痛の有病率、支障度とも欧米並みに

高く、また頭痛のために仕事、家事、育児、レジャーが犠牲にされる事が少なくないことが明らかにされている。それにもかかわらず、慢性頭痛に対する認識度は全体に低く、治療に対する国民の満足度も低いままである。今後の活用としては、①慢性頭痛の診断、治療に関するエビデンスが集大成される、②日本人に適した慢性頭痛診療プロセスが構築される、③慢性頭痛の病因・病態が分子遺伝学、脳循環代謝学の先端的アプローチにより解明される等である。その結果、頭痛のメカニズムの知識と診療ガイドラインが普及し、効率的な病診連携に基づいた慢性頭痛の医療システムが構築される。国民は頭痛全般についての情報を明確に開示されることにより認識を高め、適切な医療を選択することにより仕事、家事、育児、学業の生産性を向上させる事が出来る。

初年度の研究成果として1) 従来の頭痛治療ガイドラインの評価(AGREE 法)が低いため、エビデンス再収集・整理が行われた、2) 慢性頭痛患者の日常生活支障度評価票が作成された、3) 日本での治療エビデンスを得る為のRCTプロトコルが作成された、4) 漢方薬の評価法が確立された、5) 疾患概念確立のための分子遺伝学共同研究のプロトコルが作成された等が挙げられる。実態調査からは、特に片頭痛では多くの患者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が国民、医師ともに低く、適切な治療が充分行われていないことが明らかにされ、臨床に役立つ慢性頭痛診療ガイドラインの必要性が再

確認された。

#### 研究計画

本研究では、先ず①現在使用されている慢性頭痛の診断基準の有用性と問題点を検証し改変する、②新しい慢性頭痛診断ガイドライン作成のため、新国際頭痛分類を全訳し、それに準拠した診断システムを構築する、③治療薬の客観的評価法を開発し、実施する、④日本人の慢性頭痛患者の実態を把握するため、頭痛関連情報に加え、家族歴、支障度、QOL、受診状況、服薬状況と治療薬への反応性などの情報を収集するとともに、⑤収集した検体を用いて分子遺伝学的研究を行うと共に、病因・病態の解明のため、炎症、ニューロトランスミッター、神経電気生理、脳循環代謝、痛み伝達機序の面より臨床的、実験的研究を行う。⑥客観的診断法の開発を画像診断を中心に行う。⑦3年間の研究成果に基づき、慢性頭痛の分類、診断基準、治療指針を包括したガイドラインを作成し、疾患概念も提起する。このガイドラインはその後の研究の進歩とともに、継続的で発展性をもつものとする。

初年度には、従来の頭痛治療ガイドラインを評価した上で、新たにエビデンスの収集、整理を開始した。頭痛患者の実態調査では、日常生活支障度が極めて低いことが確認された。日本での治療薬の効果のエビデンスを得る為の客観的評価法のプロトコルが作成された。

第2年度には初年度の研究に引続き、診断ガイドラインを発展させると共に、治療ガイドラインの中核となる治療薬の

効果の評価試験を開始した。新たに 12 名の研究協力者が本研究班に参加した。研究の手順としては先ず、診療ガイドラインに直結する調査研究を進めたが、同時に疾患概念の確立の為に、病因・病態の研究も初年度より継続した。第 1~2 年度の成果としては 1)頭痛医療の実態を調査し、頭痛患者の生活支障度を検証した、2)ガイドライン作成の為にクリニカルクエスチョンをより明らかにした、3)新国際頭痛分類(160 頁)を全訳し、日本人のための頭痛診断基準を作成するとともに、診断アシストパッケージを作成した、4)RCT のプロトコルに基づき、日本での頭痛治療エビデンス(トリプタン、漢方など)が得られた、5)疾患概念確立のための基礎的研究成果が得られた。

第 3 年度(最終年度)には、2 年間の研究の成果をさらに発展させ、慢性頭痛診療ガイドラインを完成させる。ガイドラインは専門医、一般医、国民が正しい意思決定ができるよう、科学的根拠を明示する。そのため、国内外の文献収集と要約のアップデートを行う。診断については診断アルゴリズム、各種問診の調査票の妥当性を検証する。さらに本研究班による治験と治療薬の評価をすすめ、新しいエビデンスをガイドラインに追加する。

疾患概念確立のための研究は、最終年度にできるだけ発展させ、今後の研究の基盤を作る。分子遺伝学的研究の検体収集にあたっては遺伝子研究を担当するワーキンググループを設置し、臨床データベースと収集された検体について事前評価を行う。すなわち、期待される解析のパワーと検体の収集状況を評価、フィー

ドバックし、検体収集の充実を行う。その上で、罹患同胞対を用いたノンパラメトリック連鎖解析を全ゲノムをカバーする形で体系的な多型解析を行う。病因・病態の研究は 1)片頭痛の誘因を多面的に調査することに加え、2)発作時の脳内循環動態を測定し、実験的研究もを行い、cortical spreading depression 説と三叉神経・脳血管学説を動物実験モデルで検討する。

### 結果と考察

今年度の研究成果としては、1) 頭痛医療の現状調査により、ガイドライン作成のクリニカルクエスチョンをより明らかにした、2) 新国際頭痛分類(160 頁)を全訳し、頭痛の診断基準を作成した、3) 診断アシストパッケージ(頭痛日記、スクリーニング診断票)が作成された、4) 日本での頭痛治療エビデンス(トリプタン、漢方など)が得られた、5) 頭痛診療ガイドライン作成手順ができた、などが挙げられる。すなわち、診断基準の確立、患者の実態の把握、治療薬の評価、診療プロセス構築などが行われ、最終年度で完成する日本人のための慢性頭痛診療ガイドラインの作成に向けての科学的根拠が予定通り収集され、作成計画が立てられた。

以下具体的な成果を抜粋すると、中島らは、主要な一次性頭痛(片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛)について、病態と診断、治療に関する臨床的疑問の抽出を試みた。項目数は 50~60 項目とした。各頭痛の分類と診断基準、疫学的事項、危険因子、患者の健康寿命の阻害、QOL の阻害の程度などについて項目を抽出し

た。また、治療では、急性期治療法の種類、予防療法の種類と時期などを抽出した。これらの臨床的な疑問に対して、**Medline** やコクランライブラリなどを検索しエビデンス情報の収集を行い臨床的疑問に答える形でのガイドラインの作成を検討した。

根来らは、頭痛外来とペインクリニックの役割について検討した。2001年9月から「頭痛外来」（院内標榜）を開設し驚くほど多くの頭痛患者が受診した。その後も「頭痛外来」に多くの患者が継続的に受診している。これによって「頭痛外来」標榜が有効な頭痛患者を集める手段であることが示された。ペインクリニック同様「頭痛外来」も患者に対する分かりやすさから今後さらに増加することが予想されるが、「標榜に値する診療レベル」に大きな疑問がある。一部の診療機関ではこれらの標榜が「安価で安易な患者集客のための宣伝手段」として用いられていると報告した。

橋本は、プライマリー・ケアの頭痛医療と病診連携について検討した。病診連携により慢性頭痛患者はかかりつけ医と専門医の2人から診て貰えるので満足度と安心感が向上し、自宅や勤務先の近くのかかりつけ医による継続診療が可能となる。かかりつけ医にとっては、必要時に専門医の指示が仰げる。専門医にとっては外来患者を抑制できるとともに、紹介率の向上、新患増につながり、専門医としての役割が十分果たせることになるシステムを構築した。

池田らは、脳ドック受診者の片頭痛罹患率について検討した。2003年4月1日

から11月30日の脳ドック受診者2127名（男性1453名、女性674名）、平均年齢（SD） $52.8 \pm 11.4$ 歳（男性 $53.1 \pm 11.2$ 歳、女性 $52.1 \pm 11.7$ 歳）を対象に検索した。片頭痛は238名（男性96名、女性142名）、年齢 $42.9 \pm 8.8$ 歳、有病率は11.2%（男性6.6%、女性21.1%）であった、前兆を伴う片頭痛は11例（0.7%）うち男性5例（0.3%）、女性6例（1.3%）、前兆を伴わない片頭痛は224例（10.5%）うち男性91例（6.3%）、女性133例（19.7%）であった。頭部画像検査ではラクネ梗塞9例（3.8%）、脳動脈瘤2例（0.8%）、脳動静脈奇形2例（0.8%）を認めた。片頭痛を有する脳ドック受診者は医療機関を受診していないことが多く、適切な治療が必要であると考えた。

五十嵐らは、職場、学校での頭痛対策の一環として、職場における片頭痛有病率、仕事への影響、対処方法を調査した。対象は2001年2月から11月までに健康推進センターに健康管理上の面談や受診目的で来室した連続704名（男629名、女75名、年齢 $37 \pm 8$ 歳）。口頭で同意を得たうえで頭痛の有無、種類、日常生活への支障度、仕事への影響、受診状況などにつき調査した。過去1年間の片頭痛有病率は13%（男12%、女27%）。片頭痛のために寝こむ17%、時々寝こむ17%、寝こまないが支障あり34%。仕事の能率低下85%、過去1年間に早退・欠勤37%であった。医療機関未受診は76%で、理由は市販薬で対処51%、一晩寝れば治る24%、がまんできる21%、受診する時間がない・面倒10%と報告した。

高瀬らは、入院治療の必要性と現状を検討した。重症の慢性頭痛患者（鎮痛剤、



エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤を乱用している患者-鎮痛剤は1日に3回以上、エルゴタミン製剤・トリプタン系薬剤は1日に2回以上)を治療する際に、入院を勧め、クリニカルパスを用い治療している。クリニカルパスを導入した平成14年4月以降、平成15年10月までの間に鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤を乱用しており、その離脱目的にて入院した患者は12例であった。全症例とも元来の頭痛は前兆のない片頭痛で、入院後、予防薬を投与し一度に乱用薬剤を中止した。その予後は鎮痛剤、エルゴタミン製剤、トリプタン系薬剤を1ヶ月に8日間以内に制限できたもの5例、8日間以上服用しているが毎日までは至らないもの4例、毎日服用しているが乱用までは至らないもの3例であり、再び乱用に陥った症例は無かったと報告した。

飯ヶ谷らは問診票・支障度票、頭痛日記について検討した。MIDAS (migraine disability Assessment) 質問票は患者自身で支障度をスコアリングできる簡易な評価法である。仕事あるいは学校、家事、レジャーの3方向から生活をみて、活動が不能あるいは半減となった日数を加算することで生活支障度を数量化する。経過を追うことで治療効果を数値的に比較することも可能である。また、頭痛日記による評価では、頭痛の頻度・強度・持続の評価、種類の識別、誘引の探索、治療効果判定と服薬指導、頭痛の定量的評価を可能とした。

岩田らは、プライマリーケアの医師にとっての頭痛診療では、簡単でなるべく時間をかけずに診断ができる質問票や

アルゴリズムを利用することが必要と考えた。いくつかの国では、頭痛のガイドラインが国際頭痛分類の診断基準をもとにプライマリーケアの医師向けにも作成されている。このなかで頭痛の簡便なスクリーニングや診断などが示されている。今回は英国、カナダ、米国で発表されているものを紹介し、簡易診断アルゴリズムの妥当性について検討した。

小川らは、多くの症候性頭痛の中で「放置すると命に関わる頭痛」を認識することがガイドラインの作成において重要と考えた。頭部外傷後の急性頭痛、外傷性頭蓋内出血による頭痛、くも膜下出血による頭痛、動脈解離による頭痛、静脈洞血栓による頭痛、髄液圧亢進による頭痛、脳腫瘍による頭痛、が代表的な生命に危険を及ぼす疾患である。特に脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は中枢性疾患の中で急性期死亡率が最も高く、頭痛の早期鑑別が最重要課題となる疾患であると報告した。

鈴木らは、トリプタンの日本人における至適使用法を明らかにすることを目的とした。1)日本頭痛学会雑誌など頭痛関連学術雑誌における該当論文におけるデータの分析を行った。2)全国医療機関の頭痛外来担当医師の対して至適使用法に関するアンケートを実施した。3)製薬会社から市販後調査などによる新たな情報の提供を受け、検討した。

有村は、慢性頭痛に対するボツリヌス(BTX)療法について検討した。BTXはnociceptive neuronにも作用することが明らかになり、三叉神経への直接の作用も想定されている。BTXの効果にはBTXの

投与量、投与部位の設定（一定の部位、あるいは疼痛部位）が影響することが指摘されている。最近、片頭痛患者では corrugator 単独への投与で有効性が認められたと言う報告があり、今後本邦でも注意深く投与部位、投与量を考慮した、より大規模な multicenter trial が必要であると報告した。

花輪らは、漢方薬が慢性頭痛の予防薬として有用か検討した。慢性頭痛で北里大学病院・北里研究所病院に通院しており予防薬の代わりに漢方薬を希望する患者 19 例に対し、2 種類の漢方薬を投与した。漢方薬は「証」に従って投与されるが、今回は陰と陽の分類に随い、陽証にはツムラ五苓散エキス 7.5G 分 3 (5 例)、陰証にはツムラ呉茱萸湯エキス 7.5G 分 3 (14 例) を 1 ヶ月間投与した。効果の判定は自覚症状の改善度・頭痛日記・筋硬度計・電子瞳孔計を用いて、著効・有効・不変・悪化の四段階で評価した。結果は著効 2 例(うち五苓散(以下五)1、呉茱萸湯(以下呉)1)、有効 11 例(五 3、呉 8)、不変 5 例(五 0、呉 5)、悪化 1 例(五 1、呉 0)であり、有効率(有効以上)は 68%であったと報告した。

平田は、消炎鎮痛薬にベンゾジアゼピン系抗不安薬の重畳効果が存在するということを仮説として検証するため、メフェナム酸単独対メフェナム酸+エチゾラムによる RCT 研究を企画、昨年度は基礎調査を行った。今年度は同意文書の作成、RCT に必要な割付法の作成、各施設での倫理委員会あるいは治験審査委員会への申請業務、治験薬の実際の作成、各施設への配布を行い、6 予定施設中 5 施設での

治験開始に至った。この間に生じた問題点は主に以下のようなものであった。1) 関連病院の外来で一部実施することについての問題と解決法の要請。2) 他施設薬剤部で作成した薬剤は、院内調剤となるので、他の施設で使用するのには薬事法違反にあたる可能性の指摘。3) 症例数設定の統計学的根拠の提示。4) 対象年齢設定変更の問題。5) 以上の問題にともなう治験計画書の変更、これらの問題点の解決とその後治験開始に至った経緯につき報告した。

辻らは、片頭痛の分子遺伝学的研究について報告した。多遺伝子性疾患の疾患関連遺伝子の同定のためには、1. 罹患同胞対の集積を基盤とする連鎖解析アプローチと、2. 孤発性片頭痛症例を集積した大規模の関連研究 (association study) が必要であると考えられる。これらを実現するためには、多施設共同研究体制の構築が必須であり、片頭痛に関して、このようなコンソーシアムの構築の準備をしてきている。ゲノムリソースの集積と同時に、精度の高い臨床情報のデータベースの構築が必須であると考えられ、これらを三省ガイドラインに従った手続きにより、多施設共同研究として共有し、研究を推進することが必要と考えた。このような多施設共同研究体制の構築と三省ガイドラインに従った、倫理委員会での審査を受け、次年度以降、ゲノムリソース、臨床情報データベースの構築を開始する予定であると報告した。

塚原らは、三叉神経脳血管枝を刺激するラット片頭痛モデルにおいて、三叉神経電気刺激後に内頸静脈血中 LTD4 値が上昇していることを確認した。近年、LTD4

の選択的な阻害薬である montelukast が片頭痛の予防薬として有効であるとの臨床研究の報告が見られ、片頭痛発作の病態に Cysteinyl Leukotriene が関与している可能性を報告した。

福内らは、片頭痛病態解明に新しい実験モデルとして、ヒト・リンパ球を用いた実験を紹介した。末梢血からリンパ球を採取し、リンパ球を EB ウィルス感染により不死化し、これを継代して実験に用いる。リンパ球の性質を調べるために 5-HT レセプターおよび CGRP レセプターの存在について検討を行った。次に HPLC により 5-HT と 5-hydroxytryptophan (5-HTP) を測定した。結果としてリンパ球は 5-HT 1B,1D および CGRP レセプターを持つことが示され、また、リンパ球中の 5-HT と 5-HTP が測定することができ、健常者と比較して片頭痛患者で有意に 5-HT が高値であった。このリンパ球を用いた実験系は片頭痛病態を明らかにするのに非常に有用であると報告した。

吉良らは、片頭痛非発作期において、炎症に関与する MCP-1、IL-8、MIP-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  が高値であり、片頭痛患者において持続的に炎症を起こし易い状態が続いていると推測した。

佐藤は、診療ガイドライン作成の進め方について検討した。科学的根拠に基づく診療ガイドラインは通常、1) 診療上の疑問、2) それに対する一般的な回答(推奨)、3) 推奨を導き出した科学的根拠、4) 科学的根拠を導いた引用文献の出典、5) 引用文献の要約から構成されるが、その作成にあたっては、まず使用する者(すなわち医師および患者)にとって診

療にあたって遭遇する疑問を洗い出す重要性を強調した。

これまでの研究により、従来の研究の文献的検索からガイドラインのためのエビデンス集を作成した。しかし従来の治療エビデンスは主として臨床治験の結果に基づいたものであり、特に本邦におけるエビデンスは少ない。また、慢性頭痛の病態には不明な点が多いため、多くのガイドラインは病因・病態が不明な疾患として作成されていることが確認された。そこで、慢性頭痛の診断治療をより科学的根拠に基づくものとするため、本研究では慢性頭痛患者の現場での実態をより精細に把握するとともに、病因・病態の解明及び治療法の客観的評価を行う。

これまで、本邦には効率的な頭痛診療のプロセスを検討した研究はなく、また慢性頭痛の医療は欧米に比し不十分である。しかし、最近の本邦の疫学的調査では、慢性頭痛の有病率、支障度とも欧米並みに高く、また頭痛のために仕事、家事、育児、レジャーが犠牲にされる事が少なくないことが明らかにされている。それにもかかわらず、慢性頭痛に対する認識度は全体に低く、治療に対する国民の満足度も低いままである。

今後の活用としては、①慢性頭痛の診断、治療に関するエビデンスが集大成される、②日本人に適した慢性頭痛診療プロセスが構築される、③慢性頭痛の病因・病態が分子遺伝学、脳循環代謝学の先端的アプローチにより解明される等である。その結果、頭痛のメカニズムの知識と診療ガイドラインが普及し、効率的な病診連携に基づいた慢性頭痛の医療システム

が構築される。国民は頭痛全般についての情報を明確に開示されることにより認識を高め、適切な医療を選択することにより仕事、家事、育児、学業の生産性を向上させる事が出来る。

## 結論

本研究では慢性頭痛の診断、治療のために科学的根拠に基づく「日本人のための慢性頭痛診療ガイドライン」を作成する。ガイドラインの評価基準として広く用いられている **AGREE(Appraisal of Guidelines Research and Evaluation)**に準拠するものとする。対象疾患は片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛である。本研究の特色として、ガイドライン作成のために日本人における頭痛治療のエビデンスを得ると共に、新しい治療法導入のための研究を行う。慢性頭痛の疾患概念と診断・治療ガイドラインを医師と国民に提示する。

## II. 分担研究報告

## 頭痛医療ガイドライン作成のためのクリニカルクエスションの抽出と文献収集アップデート

分担研究者：中島健二 鳥取大学医学部・脳神経内科 教授  
研究協力者：竹島多賀夫，井尻珠美，福原葉子，荒木治子，  
鳥取大学医学部・脳神経内科

はじめに

慢性一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛が代表的である。疫学調査によれば、一般人口の約4割が、なんらかの頭痛を経験しており、人口の6.0%～8.4%が片頭痛に罹患している<sup>1,2)</sup>。本邦では2000年4月よりスマトリプタン皮下注射が使用できるようになり、2001年8月よりスマトリプタンとゾルミトリプタンの経口薬、その後、エレクトリプタン、リザトリプタン経口薬、スマトリプタン点鼻薬が使用可能となり、片頭痛治療の選択肢がふえている。一方、頭痛診療に関する知識の普及は必ずしも十分ではなく、また、頭痛患者の受診率が低いことが疫学調査<sup>2)</sup>であきらかになっており、また、受診しても適正に診断されていない患者が少なくない。

このような状況を打開するためには頭痛診療のガイドラインが有用であると考えられている。欧米ではいくつかの頭痛診療ガイドラインがすでに作成されており、臨床に使用されている<sup>3-6)</sup>。本邦でも本邦の実態に即したガイドラインの策定が必要である。本邦では日本神経学会が頭痛治療ガイドラインを2001年までのエビデンスに基づいて2002年に公開<sup>7)</sup>しているが、治療のみならず、頭痛診療全般のガイドライン作成が緊要である。

エビデンスに基づいた医学的手法によりすぐれたガイドラインを作成するには、まずどのようなエビデンスを収集するかターゲットとしてクリニカルクエスション(CQ)すなわち臨床的疑問を抽出する必要がある。本研究では、頭痛医療ガイドライン作成のためのCQの抽出と文献収集アップデートについて検討した。

### 対象と方法

- 1) ガイドラインで取り扱う頭痛グループについてエキスパートオピニオンとして集約する。
- 2) ガイドラインで取り扱うべき臨床に即した疑問、CQをエキスパートオピニオンとして集約し、ワーキンググループにて議論する
- 3) CQの作成にあたり頭痛グループごとに、下記の項目を考慮した。
  1. 疫学・病因・危険因子について。
  2. 診断について。臨床所見、臨床徴候、鑑別診断、診断検査、スクリーニング。
  3. 治療について；治療：患者に利益をもたらす治療法をどう選択するか？予防：疾患/病態の発生をどう低減するか？
  4. 予後について QOL, 支障度, 予

### 後、頭痛型の変容(Transformation)

- 4) その他：自己研鑽，医療経済
- 5) 全体で50～60項目程度のCQを抽出することを目標とした。
- 6) 抽出したCQに対応するエビデンスを収集し解析する方法について検討する。

### 結果：

- 1) ガイドラインで取り扱う頭痛グループについて研究班のワーキンググループにてエキスパートオピニオンとして議論を集約した。
  - (1) 頭痛分類は新国際頭痛学会分類(ICHD-II)<sup>8)</sup>に準拠することとした。ICHD-IIの大分類(頭痛グループ)を表1に示した。
  - (2) 表1の頭痛グループのうち、「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. その他の一次性頭痛」および、「8. 物質またはその離脱による頭痛」のうちの「8.2 薬物乱用頭痛 (MOH)」に関しては、診断と治療について詳細に取り扱うことが重要と考えた。これらの頭痛グループないし頭痛サブタイプは、2002 年神経学会の頭痛治療ガイドラインで取り上げた頭痛カテゴリと呼応しており、欧米の頭痛診療ガイドライン<sup>3-6)</sup>でも同様であった。

- (3) ICHD-II では、「1.2 前兆のある片頭痛」は、「1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」、「1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの」、「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」、などのサブフォームに細分類されている。表 2 に一覧を示した。ICHD-II で新しく導入された点は片頭痛の前兆と頭痛を分離して記載するように変更されたことと、典型的な前兆から運動麻痺(脱力)を除外し、前兆として運動麻痺を認める場合には片麻痺性片頭痛として取り扱う点などである。病態や診断に関する CQ、ガイドラインは個別のサブタイプ、サブフォームについて検討し、治療ガイドラインとして集約可能である。
- (4) 緊張型頭痛は「2.1 稀発反復性緊張型頭痛」、「2.2 頻発反復性緊張型頭痛」、「2.3 慢性緊張型頭痛」などのサブタイプに分類されている(表 3)。緊張型頭痛のサブタイプを区別せずに CQ 抽出を行ったが、病態等は独立した CQ をして分割する可能性についても議論した。
- (5) 「群発頭痛および他の三叉神経・自律神経性頭痛」は「3.1 群発頭痛」、「3.2 発作性片側頭痛」、「3.3 結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNCT)」のサブタイプが存在する(表 4)。診療ガイドラインでは

これらのサブタイプのうち「3.1 群発頭痛」を中心に上げる。

- (6) 「その他の一次性頭痛」は表 5 のようなサブタイプから構成されている。
- (7) 「8.2 薬物乱用頭痛 (MOH)」は頭痛グループ「8. 物質またはその離脱による頭痛」のサブタイプのひとつであり、「8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛」、「8.2.2 トリプタン乱用頭痛」、「8.2.3 鎮痛薬乱用頭痛」などのサブフォームに分類された(表 6)。頭痛診療ガイドラインではこれらの頭痛について上げる。

## 2) ガイドラインで取り扱う臨床的クエスチョン (CQ) の案

### #1.片頭痛

疫学・病因・危険因子・診断

Q01\_01. どのような分類があるか。歴史と ICHD-II

Q01\_02. どのように診断するか。ICHD-II

Q01\_03. 疫学:どの程度の患者が存在するか?また、危険因子にはどのようなものが存在し、患者の予後はどうか(疾患予後)

Q01\_04. 患者の健康寿命の阻害、QOLの阻害はどの程度か

Q01\_05. 片頭痛の病態はどのように理解されているのか

急性期治療

Q01\_06. 片頭痛は治療すべきか?どのような片頭痛患者を治療すべきか?

Q01\_07. 治療法にはどのようなものがあるか

Q01\_08. 急性期治療薬にはどのような種類があり、どの程度の有効性か?(神経学会治療ガイドライン)

Q01\_09. 複数の急性治療薬をどのように使いわけるのか?

予防療法

Q01\_10. どのような患者に予防療法が必要か?

Q01\_11. 予防療法にはどのような薬剤があり、どの程度有効か?(神経学会治療ガイドライン)

Q01\_12. 複数の予防療法をどのように使いわけけるか？

Q01\_13. 予防療法はいつまで続ける必要があるのか？

Q01\_14. 患者教育、医師-患者関係：片頭痛診療で留意すべき点は？

## # 2 緊張型頭痛

Q02\_01. どのような分類があるか。歴史と ICHD-II

Q02\_02. どのように診断するか。診断基準 2004

Q02\_03. 疫学：どの程度の患者が存在するか？また、危険因子や誘因は何か、患者の予後はどうか（疾患予後）

Q02\_04. 緊張型頭痛の病態はどのように理解されているのか

Q02\_05. 緊張型頭痛は治療すべきか？どのような緊張型頭痛を治療すべきか？

Q02\_06. 治療法にはどのようなものがあるか

Q02\_07. 緊張型頭痛の急性期（頭痛時、頓服）治療にはどのような種類があり、どの程度の有効性か？（神経学会治療ガイドライン）

Q02\_08. 緊張型頭痛の治療薬をどのように使いわけけるのか？

Q02\_09. 緊張型頭痛の発作時治療と予防療法、長期治療をどのように使いわけけるのか？

Q02\_10. 緊張型頭痛の治療（予防療法）はいつまで続ける必要があるのか？

Q02\_11. 緊張型頭痛の治療で薬物療法以外にはどのようなものがあるか？

Q02\_12. 患者教育、医師-患者関係などの留意点。

## # 3 群発頭痛

Q03\_01. どのような分類、病型があるか。ICHD-II

Q03\_02. どのように診断するか。診断基準、ICHD-II

Q03\_03. 疫学：どの程度の患者が存在するか？危険因子、増悪因子にはどのようなものが存在し、患者の予後はどうか（疾患予後）

Q03\_04. 患者の健康寿命の阻害、QOLの阻害はどの程度か

Q03\_05. 群発頭痛の病態はどのように理解されているのか

Q03\_06. 群発頭痛治療法にはどのようなものがあるか

Q03\_07. 急性期（発作時）治療薬にはどのような種類があり、どの程度の有効性か？（神経学会治療ガイドライン）

Q03\_08. 発作期の予防療法にはどのような薬剤があり、どの程度有効か？（神経学会治療ガイドライン）

Q03\_09. 患者教育、医師-患者関係：頭痛診療で留意すべき点は？

## # 4 その他の一次性頭痛

Q04\_01. 片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛以外の一次性頭痛にはどのようなものがあるか？分類、病型。ICHD-II

Q04\_02. 一次性穿刺様頭痛、一次性咳嗽性頭痛、一次性労作性頭痛はどのように診断し治療するか。

Q04\_03. 性行為に伴う一次性頭痛はどのように診断し治療するか。

Q04\_04. 睡眠頭痛はどのように診断し治療するか。

Q04\_05. 一次性雷鳴頭痛はどのように診断し治療するか。

Q04\_06. 持続性片側頭痛はどのように診断し治療するか。

Q04\_07. 新規発症持続性連日性頭痛はどのように診断し治療するか。

## # 8.2 薬物乱用頭痛（MOH）

Q05\_01. 薬物乱用頭痛（MOH）とはどのようなものか？概念、分類、病型、原因薬剤 ICHD-II

Q05\_02. 鎮痛薬乱用頭痛の特徴と治療法

Q05\_03. エルゴタミン乱用頭痛の特徴と治療法

Q05\_04. トリプタン乱用頭痛の特徴と治療法

Q05\_05. オピオイド乱用頭痛、複数薬物乱用頭痛、他の薬物乱用による頭痛の特徴と治療法



- 3) 上記の CQ 案を、研究班ワーキンググループにおいて検討した。全体で 50～60 項目程度の CQ を抽出することを目標としたが、CQ を練成する過程で、必要があれば CQ の統合や分割を行う。さらに、研究班全体での意見聴取と議論を行い、班員・研究協力者から追加 CQ を募集する必要がある。
- 4) 各 CQ について、エビデンスの収集は主として Medline などの公開された文献情報に加え、コクランライブラリや、医中誌検索などから広く収集する必要がある。エビデンス収集の分担は、文献検索の専門家に全部又は一部を委託する方式、班員が一部を分担して収集する方法などが想定された。各 CQ のエビデンス収集の質を高めるためには、全体的な収集、解析の統一性を保つ方式を検討する必要がある。
- 5) エビデンス収集・解析を始めるにあたって検討しておくべき課題として、CQ の介入または暴露は何であるのか、CQ に対する答えを得るための最善の研究デザインはどのようなものか、CQ に対する研究の実行可能性と予測される結果、CQ の解答が得られれば改善する患者の臨床的アウトカムとそれを測定する効果指標の選択および効果の大きさ、リスク比などがある。

#### 考察

クリニカルクエスション (CQ) は患者を前にして診療しているときに表れてくる疑問であり、必ずしも研究上の疑問とは一致しないとされている。本研究で作成を目指している頭痛診療ガイドラインの使用者は頭痛を専門とする医師、頭痛診療に興味と理解があるいわゆる頭痛かかりつけ医およびプライマリケア医、さらには、歯科医師、看護師などの頭痛診療にたずさわるすべての医療関係者であり、ガイドラインは頭痛診療の質と効率を向上をさせるために使用者を支援するためのものである。また、国民のための頭痛診療ガイドラインの見地からは、医療側ではなく患者側からの疑問にも答える必要がある。

本邦の頭痛疫学調査<sup>1,2)</sup>によれば、人口の約 30～40%が 1 年以内に何らかの頭痛 (二日酔いや風邪に伴う頭痛を除く) を経験している。鳥取県大山町の住民調査<sup>2)</sup>では、住民の 6.0%が片頭痛 (前兆のある片頭痛 0.9%, 前兆のない片頭痛 5.2%), 19.6%が反復性緊張型頭痛, 2.1%が慢性緊張型頭痛に罹患していた。片頭痛は若年～中年の女性に多く 20 才台, 30 才代, 40 才代女性の片頭痛の有病率は各々 9.9%, 17.6%, 18.4%であった。これらの患者の多くは日常生活に支障をきたしているにもかかわらず、前兆のある片頭痛患者の 61%, 前兆のない片頭痛患者では 71%が、頭痛のために医療機関を受診したことが一度もないことが判明しており、また、定期的に受診して医師に相談している片頭痛患者は約 6%にすぎなかった。このような実態から、患者に対する知識の普及とともに、地域のプライマリケア医や専門医が頭痛診療に積極的に取り組むため環境を整備する必要性が強調されている。

本研究における CQ の抽出は、このような背景をふまえて検討される必要があり、従って、有病率が高い慢性一次性頭痛の診断および治療を効率化するためのガイドラインであるべきであり、さらにはこれらをより深く理解するための臨床的な疑問をすくい上げて作成すべきであると考えられる。

片頭痛のサブタイプのうち「1.1 前兆のない片頭痛」および、「1.2 前兆のある片頭痛」のサブフォーム「1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの」の 2 種類の頭痛は、有病率が高いこと、適切に診断がなされ治療されれば、良好な治療効果が得られ、患者の生活の質 (QOL) が改善するとのエビデンスが内外で集積しつつ<sup>9,11)</sup>あり、ガイドラインの作成において重要な項目である。

緊張型頭痛は病態が多様であり、複合的な要因が含まれている。ICHD-II では反復性緊張型頭痛が、頭痛の頻度で稀発と頻発にさらに分離された。今回、CQ の抽出にあたってはこれまでの頭痛グループ、

サブタイプなどの範疇の選択を踏襲して、細分せずに緊張型頭痛として取り扱ったが、項目によっては、稀発反復性緊張型頭痛、頻発反復性緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛のサブタイプごとの検討も考慮してもよいと考えられる。また、治療に関し、これまで、発作時治療と予防療法の区別を明確に分離できないため分離せずに記載してきた。現実的に厳密な分離は困難であるが、CQの項目によっては、分離して記述することも選択しうるであろう。

群発頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛、その他の一次性頭痛は比較的まれな頭痛であると考えられる。薬物乱用頭痛(MOH)は二次性頭痛であるが、慢性一次性頭痛の治療中におこることが多い病態であり、8.2.1 エルゴタミン乱用頭痛、8.2.2 トリプタン乱用頭痛、8.2.3 鎮痛薬乱用頭痛などのサブフォームがある。頭痛症治療の合併症として特に重要であり、ガイドラインでも強調されるべき項目のひとつである。

分類と診断基準は国際頭痛学会から ICHD-II が国際頭痛学会会誌 *Cephalgia* の supplement として 2004 年に刊行された。この分類と診断基準は英文で 160 ページにわたり記載されているが、日本頭痛学会、本研究班 および 平成 15 年度厚労省科学研究費・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業・片頭痛の具体的な医療手順に関する調査研究班の共同プロジェクトとして ICHD-II の翻訳委員会が 2003 年 11 月に設立(間中信也委員長)され、我々も参画している。頭痛診療ガイドラインの一部として、ICHD-II 日本語版の活用が期待される。本報告で使用した頭痛名称は ICHD-II 暫定翻訳案<sup>12)</sup>に準拠した。国際頭痛学会による分類と診断基準の初版は 1988 年に刊行された<sup>13)</sup>。この診断基準により、頭痛診断が標準化され、頭痛症の研究、治療薬の開発が進歩した。ICHD-II は第 1 版の考え方を継承し、連続性を保ちつつ、最近の研究の成果を取り入れた分類と診断基準である。従って、本邦における頭痛診療ガイドラインにお

いても、ICHD-II の使用が必須であり、標準化した頭痛診断に立脚して、科学的なデータ、エビデンスを集積していくための基礎と位置づけるべきものである。

主要な一次性頭痛、すなわち、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、薬物乱用頭痛に関しては、神経学会の頭痛治療ガイドラインとして 2001 年 6 月までに刊行された治療文献は収集済みである。エビデンスマップとして文献リストの作成は完了しているが、エビデンステーブル、アブストラクトテーブルは作成されていない。また、治療薬をトリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤、などの項目ごとに薬剤名をリストアップし、各々の薬剤のエビデンスを収集し、エビデンスレベルの強さからお勧め度を評価した形式である。エビデンスレベルの高い薬剤に関しては、さらに具体的な使用法に関する CQ も必要と考えられる。すなわち、トリプタンなどにおいては、具体的な使用法、頭痛発作のどの時期に使用することがすすめられるのかという問題、また、各トリプタンの比較なども独立した CQ として取り上げる価値があると考えられ今後の検討課題である。

また、本研究班において報告された課題の成果をエビデンスとして組み込めるような CQ を抽出することも重要である。すなわち、頭痛医療の現状として報告された「頭痛外来とペインクリニックの役割」、「プライマリー・ケアの頭痛医療と病診連携」、「脳ドックの役割」、「職場、学校での頭痛対策」、「入院治療の必要性と現状」、「頭痛医療の問題点と診療ガイドライン」の報告は文言を CQ の形式に若干の修正を加えれば重要な CQ として追加すべきものの候補となる。また、診断ガイドライン作成のためのセッションで報告された「新国際頭痛分類と診断基準」、「問診票・支障度票、頭痛日記」、「簡易診断アルゴリズム」、「症候性頭痛の鑑別診断」の報告はいずれも診断ガイドラインのための CQ として重要である。「治療ガイドライン作成のために」の

セッションで報告された成果,「トリプタンの日本人における至適使用法」,「慢性頭痛に対するボツリヌス療法」,「漢方の役割」,「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(第2報)」はいずれも治療ガイドラインのための CQ となる。また,病態を検討した成果,「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」,「ラット三叉神経脳血管枝電気刺激における内頸静脈血中 Cysteinyl Leukotrien の変動」,「片頭痛の病態 片頭痛病態解明の新しいモデル—ヒト・リンパ球を用いて」,「片頭痛患者非発作期における血清サイトカインおよびケモカインの検討」なども CQ に取り込むことで病態の理解が進むガイドラインとなる。そして,「診療ガイドライン作成の進め方」の研究成果に沿って抽出した CQ をもとにガイドラインが作成される必要がある。

ワーキンググループにおける CQ の検討・議論について,本年度成果報告会までの議論は研究結果として記載し,報告会およびそれ以後の議論については考察として記載し,今後の検討課題とした。これらの成果をふまえ,次年度はワーキンググループが中心となって CQ を練成した上で,エビデンスの収集に着手する予定である。

#### 文献

1. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*. 1997; 17:15-22
2. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y et al. Population-Based Door-to-Door Survey of Migraine in Japan: The Daisen Study. *Headache*. 2004; 44:8-19
3. Italian Society for the Study of Headache (SISC). Guidelines and recommendations for the treatment of migraine. *Funct Neurol*. 1993; 8:441-446
4. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Guidelines for the management of headache. *Cephalalgia*. 1998; 18:9-22
5. Ducharme J. Canadian Association of Emergency Physicians Guidelines for the acute management of migraine headache. *J Emerg Med*. 1999; 17:137-144
6. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56:142
7. 慢性頭痛治療ガイドライン作成小委員会, 坂井文彦, 荒木信夫, 五十嵐久佳, 他日本神経学会治療ガイドライン 慢性頭痛治療ガイドライン 2002. *臨床神経* 2002; 42(4) 330-362.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. *Cephalalgia*. 2004; 24 (suppl 1):1-160
9. Terwindt GM, Ferrari MD, Tjhhuis M et al. The impact of migraine on quality of life in the general population - The GEM study. *Neurology*. 2000; 55:624-629
10. Pascual J, Vega P, Diener HC et al. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. Rizatriptan-Zolmitriptan Study Group. *Cephalalgia*. 2000; 20:455-461
11. Lipton RB, Stewart AF, Stone FM et al. Stratified care vs step care strategies for migraine - The disability in strategies of care (DISC) study: A randomized trial. *JAMA*. 2000; 284:2599-2605
12. 間中信也: International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD-II) 国際頭痛分類第二版翻訳案. 厚生労働省慢性頭痛治療ガイドライン作成に関する研究班 平成 15 年度第二回研究班会議資料 1-106, 2004.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8 Suppl 7:1-96

表 1. The International Classification of Headache Disorders (2nd Edition)

---

Part one	The primary headache (第1部 : 一次性頭痛)
1. [G43]	Migraine 片頭痛
2. [G44.2]	Tension-type headache (TTH) 緊張型頭痛 (TTH)
3. [G44.0]	Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias 群発頭痛と他の三叉神経・自律神経性頭痛
4. [G44.80]	Other primary headaches その他の一次性頭痛
Part two	The secondary headache (第2部: 二次性頭痛)
5. [G44.88]	Headache attributed to head and/or neck trauma 頭頸部外傷による頭痛
6. [G44.81]	Headache attributed to cranial or cervical vascular disorder 頭頸部血管障害による頭痛
7. [G44.82]	Headache attributed to non-vascular intracranial disorder 非血管性頭蓋内疾患による頭痛
8. [G44.4 or G44.83]	Headache attributed to a substance or its withdrawal 物質またはその離脱による頭痛
9.	Headache attributed to infection 感染による頭痛
10. [G44.882]	Headache attributed to disorder of homoeostasis ホメオスターシスの障害による頭痛
11. [G44.84]	Headache or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは他の顔面・頭蓋の 構成組織に起因する頭痛あるいは顔面痛
12. [R51]	Headache attributed to psychiatric disorder 精神科的頭痛
Part three	Cranial neuralgias, central and primary facial pain and other headaches (第3部: 神経痛・顔面痛・その他)
13. [G44.847, G44.848 or G44.85]	Cranial neuralgias and central causes of facial pain 頭部神経痛と中枢性顔面痛
14. [R51]	Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain 他の頭痛、頭部神経痛、中枢性あるいは原発性顔面痛

---

注1. 各項の数字(1-14)は IHS ICHD-II code の大分類(頭痛グループ)番号

注2. 各項の[ ]内の記号は WHO ICD-10NA code (国際疾病分類 10NA コード)