

### Immunoblotting

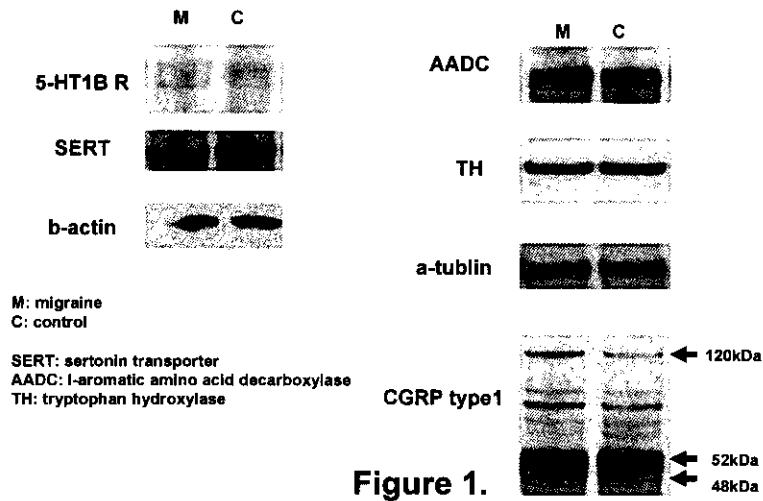


Figure 1.

### RT-PCR of Lymphoblasts

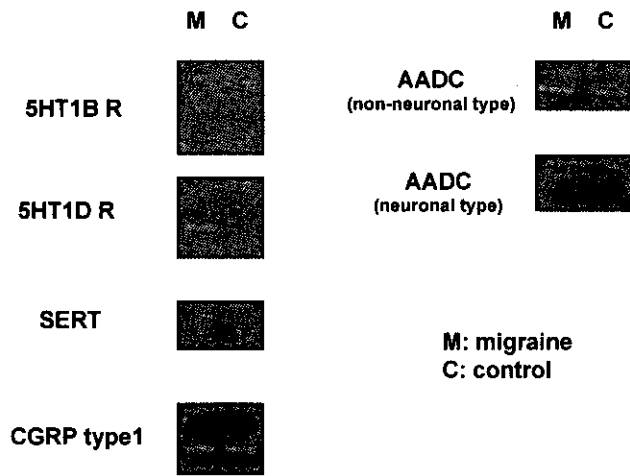


Figure 2.

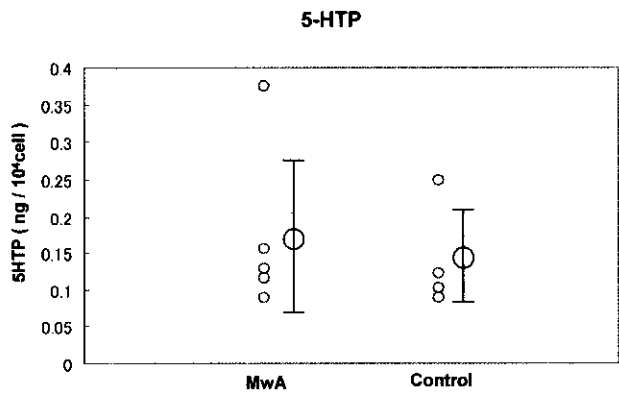


Figure 3.

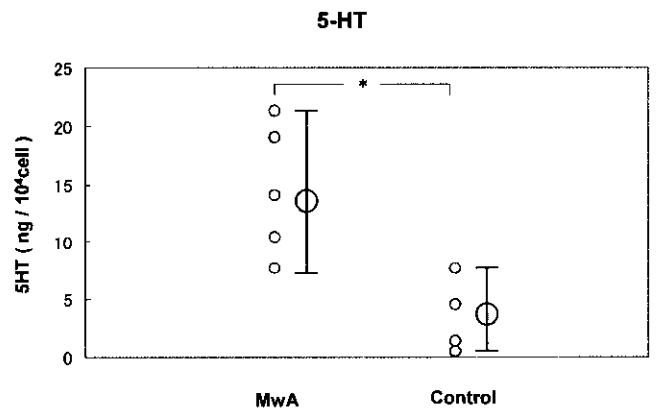


Figure 4.

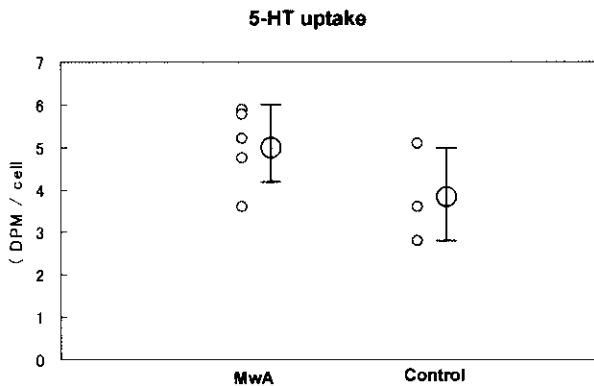


Figure 5.

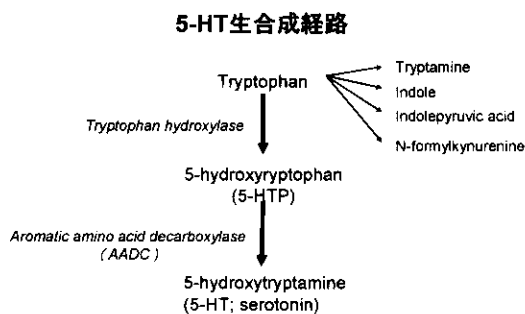


Figure 6.

明らかとなり、片頭痛患者の機能異常が存在することが明らかとなった。その原因としてはセロトニンのリンパ球への取

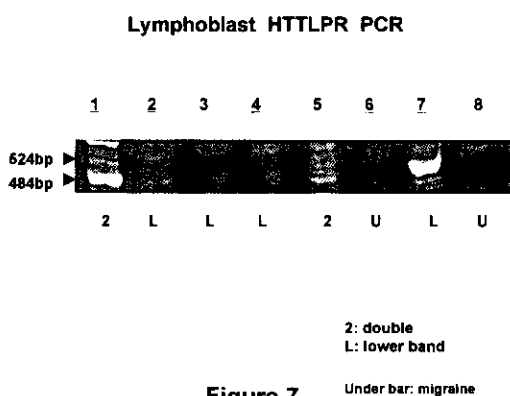


Figure 7.

り込み能は片頭痛患者と健常者で明らかな差がないことより、リンパ球よりのセロトニン放出機構に異常が存在するか、あるいはリンパ球自身がトリプトファンより 5HTP を産生して、更に 5HT を合成

するセロトニン産生経路に片頭痛患者では異常があると推察される (Figure 6.)。また、このリンパ球より DNA を抽出することにより、片頭痛関連の遺伝子研究にも有用と考えられる。その一例として、最近、うつ病のターゲット遺伝子として注目を集めているセロトニン・トランスポーター遺伝子のプロモーター領域で PCR による増幅で 524bp と 484bp の 2 種類のタイプがあることが知られており、うつ病は 484bp の短いタイプが多いといわれている。今回は片頭痛患者(MwA)8名と健常者 3 名で行ったが、片頭痛と健常者ではタイプの違いによる差異は認めなかったが、今後症例数を増やして検討していく予定である。(Figure 7.)

元来、片頭痛は多因子による遺伝形式が考えられ、ごく一部の片頭痛のみ遺伝することが知られている<sup>5)</sup>。このようなことを踏まえ、片頭痛の病態を解明するにあたり、遺伝的な側面はもとより、より機能的なメカニズムの解明が片頭痛の研究には必要と考えられる。上述したように動物モデルでの実験が困難なため、リンパ球を片頭痛病態のメカニズム解明に用いることは、直接病気のヒトの検体で実験することができることや取り扱いが比較的容易なこと、また、患者の末梢血採集だけで、患者の検体採取における苦痛が極めて少ないことやある程度患者の病態の異常をリンパ球が反映していることなど、画期的でかつ斬新な方法といえる。しかしながら、今後解決しなければならない問題として、Epstein-Bar virus を感染させた継代リンパ球を用いているため、本来のリンパ球の B 細胞とは受容体発現、シグナル伝達系などが異なっている可能性がある。そのために現在は健常者継代リンパ球をコントロールとしておき、継代の回数なども一致させて、コントロールとの比較検討を行っている。更に同一人物において末梢 B 細胞と継代リンパ球とでマイクロアレイを行い、実際にどれぐらいの遺伝子発現の相違が見られるかを検討中である。

今後の展望として患者個人にあった薬剤の選択をするシステムにもこの実験系は

有用と考えられる。つまり、現在数々のトリプタン系薬剤が市場に販売されているが、個人によってトリプタン系の薬剤の効果がさまざまであるのと患者の中にはトリプタン系薬剤抵抗性の患者が全体の20%ぐらい存在する。このことを考えるとリンパ球を用いた実験系において最も効果のある薬剤を選択でき、より患者にあった薬剤を投与できるものと考えられる。

#### 文献

1. Gotoh F, Komatsumoto S, Araki N, et al.: Noradrenergic neurons activity in migraine. *Arch Neurol* 41: 951-955, 1984.
2. Gomi S, Gotoh F, Komatsumoto S, et al.: Sweating function and retinal vasomotor reactivity in migraine. *Cephalalgia* 9: 179-185, 1989.
3. Nilson T, Longmore J, Shaw D, et al.: Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol* 372: 49-56, 1999.
4. Sawa A, Wiegand GW, Cooper J, et al.: Increased apoptosis of Huntington disease lymphoblasts associated with repeat length-dependent mitochondrial depolarization. *Nat Med* 5:1194-1198, 1999.
5. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MV, et al.: Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 87: 543-552, 1996.

## 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

分担研究者 吉良潤一 九州大学医学部神経内科 教授

研究協力者 徳永秀明、小副川学、石津尚明 九州大学医学部神経内科

はじめに

片頭痛に関しては、その発症のメカニズムについていくつかの学説が報告されているが、詳細は不明である。近年片頭痛の病態と免疫および炎症の関連についての報告が散見される<sup>1) 3)</sup>。今回我々は前兆のない片頭痛患者、頭痛間欠期において血清サイトカイン及びケモカインの多項目同時測定を行い、慢性期における片頭痛患者と炎症および免疫系の関与について検討を行ったので報告する。

対象と方法

### 1. 対象

国際頭痛学会 (IHS: International Headache Society) 基準<sup>4)</sup>により診断された前兆のない片頭痛患者 13 例 (男 1 例、女 12 例、採血時年齢  $36.4 \pm 12.6$  歳 <平均 ± 標準偏差>)、非頭痛健常対照 16 例 (男 5 例、女 11 例、採血時年齢  $38.8 \pm 12.9$  歳) を対象とした。いずれの症例も気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症、アトピー性皮膚炎、薬剤アレルギー、金属アレルギー、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎のアレルギー疾患および自己免疫疾患などの合併症がないことを、問診を行い確認。

### 2. 方法

十分な説明を行った後、文書で同意を得たものより頭痛発作間欠期に静脈採血を行い、検体を血清分離したのち、 $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。蛍光ビーズサスペンションアレイシステム (Bio-plex) を用いて、血清 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、IL-17、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、G-CSF、MCP-1、MIP-1 $\beta$  の 16 種類のサイトカイン及びケモカイン濃度を同時測定した。統計学的には non-parametric Mann-Whitney U test を用いた。なお、 $p < 0.01$  を統計学的に有意とした。

結果

血清サイトカインおよびケモカイン濃度に関して測定結果を表 1 に示した。MCP-1 は健常対照群  $0.8 \pm 2.2$  pg/ml (平均

表 1: 血清サイトカイン、ケモカイン濃度

	前兆のない片頭痛 (13例)	健常対照 (16例)	P値
年齢(歳)	$36.4 \pm 12.6$	$38.8 \pm 12.9$	n.s.
性別(男:女)	1:12	5:11	n.s.
IL-1 $\beta$	$33.8 \pm 73.0$	$1.9 \pm 4.4$	0.0071
IL-2	$89.5 \pm 268.3$	$8.0 \pm 2.5$	n.s.
IL-4	$20.2 \pm 58.9$	$0.6 \pm 1.5$	n.s.
IL-5	$20.8 \pm 7.0$	$17.2 \pm 6.5$	n.s.
IL-6	$347.3 \pm 549.7$	$93.5 \pm 40.2$	n.s.
IL-7	$12.3 \pm 7.6$	$5.8 \pm 4.8$	0.0075
IL-8	$73.4 \pm 123.4$	$24.0 \pm 8.2$	0.0006
IL-10	$6.8 \pm 4.6$	$4.2 \pm 2.1$	n.s.
IL-12	$13.5 \pm 10.7$	$7.7 \pm 13.1$	n.s.
IL-13	$12.0 \pm 3.1$	$10.8 \pm 5.4$	n.s.
IL-17	$36.4 \pm 9.6$	$31.9 \pm 12.2$	n.s.
IFN $\gamma$	$72.3 \pm 216.2$	$8.4 \pm 10.2$	n.s.
TNF $\alpha$	$28.4 \pm 39.0$	$24.2 \pm 19.5$	n.s.
G-CSF	$101.8 \pm 284.2$	$5.5 \pm 12.2$	0.0035
MCP-1	$24.0 \pm 15.3$	$0.8 \pm 2.2$	<0.0001
MIP-1 $\beta$	$255.3 \pm 333.2$	$81.4 \pm 100.4$	0.0033

平均 ± 標準偏差 (pg/ml)、n.s.: not significant  
p < 0.01 を有意とした

± 標準偏差) に比べ、前兆のない片頭痛群で  $24.0 \pm 15.3$  pg/ml と有意に高値であった ( $p < 0.0001$ ) (図 1 a)。また IL-8 に関しても、健常対照群

$24.0 \pm 8.2$  pg/ml に比べ、前兆のない片頭痛群で  $73.4 \pm 123.4$  pg/ml と有意に高値であった ( $p = 0.0006$ ) (図 1 b)。片頭痛群の中で異常高値を示した 1 例を除いても、IL-8 は前兆のない片頭痛群では統計学的に有意に高値であった ( $24.0 \pm 8.2$  pg/ml vs.  $39.4 \pm 15.6$  pg/ml,  $p = 0.0012$ )。IL-7 に関しても、健常対照群  $12.3 \pm 7.6$  pg/ml に比べ、前兆のない片頭痛群で  $5.8 \pm 4.8$  pg/ml と有意に高値であった ( $p = 0.0075$ ) (図 2 a)。G-CSF についても健常対照群  $5.5 \pm 12.2$  pg/ml に比べ、前兆のない片頭痛群で  $101.8 \pm 284.2$  pg/ml と有意に高値であった

( $p=0.0035$ ) (図 2 b)。また片頭痛群の中で異常高値を示した 1 例を除いても、G-CSF は前兆のない片頭痛群で統計学的に有意に高値を示した ( $5.5 \pm 12.2$  pg/ml vs.  $23.4 \pm 32.3$  pg/ml,  $p=0.0066$ )。MIP-1 $\beta$  は健常対照群  $81.4 \pm 100.4$  pg/ml に比べ、前兆のない片頭痛群で  $255.3 \pm 333.2$  pg/ml と有意に高値を認め ( $p=0.0033$ ) (図 3a)、片頭痛群の中で異常高値を示した 1 例を除いても、同様の傾向であった ( $81.4 \pm 100.4$  pg/ml vs.  $166.0 \pm 88.8$  pg/ml)。IL-1 $\beta$  に関しては、健常対照群に比べ、前兆のない片頭痛群で有意に高値を呈したが ( $1.4 \pm 4.4$  pg/ml vs.  $33.8 \pm 73.0$  pg/ml,  $p=0.0071$ )、片頭痛群の中で異常高値を示した 1 例を除くと、統計学的に有意差は認められなかった。

その他の血清ケモカイン及びサイトカインの濃度は前兆のない片頭痛群で健常群と比べ、高値である症例も認められたが、統計学的に有意差をみとめなかった。

#### 考察

今回我々は、少数例の検討ではあるが、自己免疫疾患やアレルギー疾患など他疾患を問診上除外して、頭痛間欠期に前兆のない片頭痛と健常群の血清ケモカインおよびサイトカイン産生の差異を検討した。その結果、前兆のない片頭痛群にて健常群と比べ、MCP-1、IL-8、MIP-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-7、G-CSF が高値であり、頭痛間欠期、いわゆる慢性期にも片頭痛患者では血清ケモカイン及びサイトカインの上昇が認められた。特に、IL-1 $\beta$  を除いた 5 種のケモカイン及びサイトカインは、片頭痛に含まれた異常高値を除いても、健常群と比べ、有意に高値であった。

MCP-1、IL-8、MIP-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  は炎症反応に重要な因子として知られており、IL-7 も単球に作用し、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$  など炎症性サイトカインの産生誘導し、慢性関節リウマチなどで重要であることが報告されている<sup>5)</sup>。また G-CSF に関しても、成熟好中球の産生促進や好中球機能亢進などの作用を有しており、慢性期の炎症に関与するとされている。今回の検討で慢性期の前兆のない

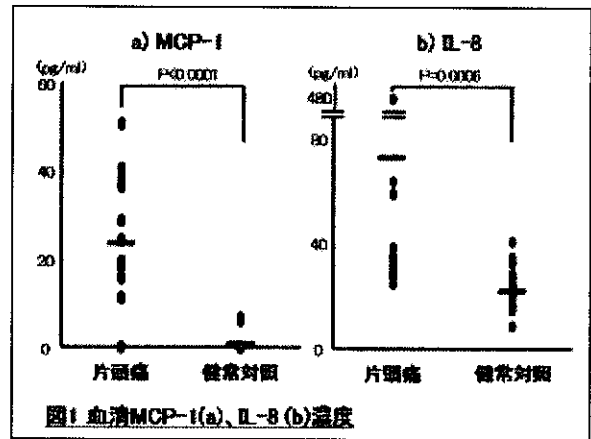


図1 血清MCP-1(a)、IL-8 (b)濃度

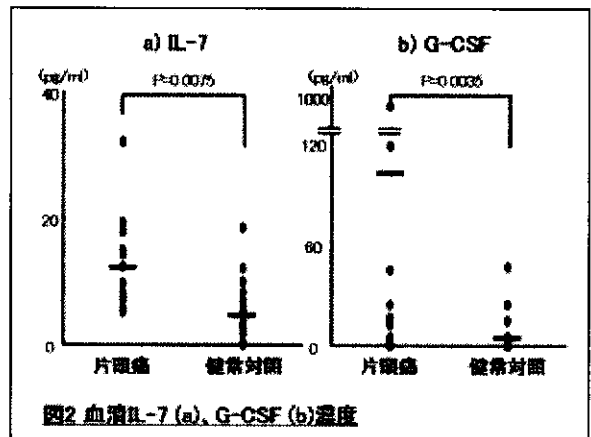


図2 血清IL-7 (a)、G-CSF (b)濃度

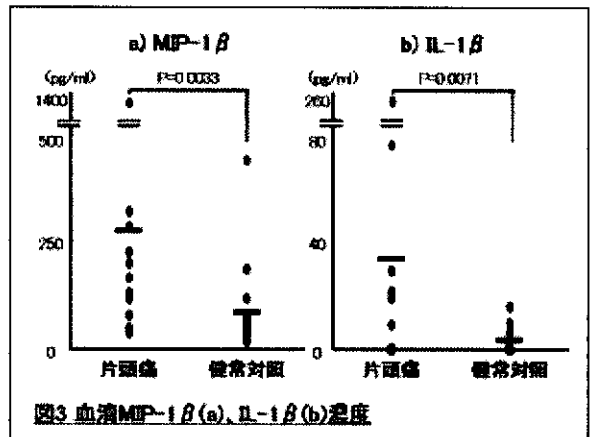


図3 血清MIP-1 $\beta$  (a)、IL-1 $\beta$  (b)濃度

片頭痛患者で健常群と比べ、有意に上昇したサイトカインおよびケモカインはいずれも炎症反応に重要な因子であり、前兆のない片頭痛患者では慢性的に炎症が継続している可能性が示唆された。井尻ら<sup>2)</sup>も、片頭痛、頭痛間欠期に健常群と比べ、血清中の IL-6、IL-8 は有意差を認めないが、TNF- $\alpha$  が有意に低値になっていることを報告しており、頭痛間欠期においても炎症反応のメディエーターとして知られる TNF- $\alpha$  が減少しており、慢性

炎症が持続しているのではないかと推測している。

また今回の検討で、前兆のない片頭痛群で高値であったMCP-1およびIL-8は動脈硬化に関与する重要な因子である事が知られている。粥状動脈硬化の病変部位にはマクロファージ、T細胞の存在が報告されているが、MCP-1やIL-8は、白血球上のインテグリン VLA-4あるいはMac-1を活性化することにより、血管内皮のVCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1)あるいはICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1)との結合を増加させ、白血球の血管内皮への接着を進行させることで、動脈硬化に関与するとされている。また、IL-8には血管内皮細胞にとりこまれて、内皮細胞間隙に表出し、そこを白血球が通って血管外へと浸潤していき、動脈硬化に重要な役割を果たすとの報告もある<sup>6)</sup>。今回、前兆のない片頭痛で、健常群に比べて、MCP-1やIL-8が増加していることは片頭痛の患者で慢性的に炎症が引き続いていているという事のほかに、片頭痛患者で動脈硬化疾患や脳梗塞が多いという疫学データを支持するのかもしれない。その他に、片頭痛において脳梗塞が多いという疫学データ<sup>7) 10)</sup>を支持するデータとしては、これまでに血小板内に多く存在し、マクロファージの遊走に関与し、動脈硬化に関与する血小板由来成長因子 (platelet derived growth factor: PDGF) が血小板内において片頭痛患者で、健常対照群と比べ、有意に低値であり、片頭痛でPDGFの持続的な放出がなされているとの報告がある<sup>11)</sup>。また、抗リン脂質抗体を有する片頭痛患者で脳梗塞が多いと報告されており<sup>12)</sup>、今回の我々の報告は、これらの報告と同様に、片頭痛患者において動脈硬化性疾患や脳梗塞が多いとする疫学データを支持するものと考えられた。

また今回の我々の報告は、問診ではあるが、他疾患の影響を極力減らし、また多数項目を同時に測定している点で、意義のあるものとする。片頭痛はアレルギー疾患の合併が報告されており<sup>13)</sup>、また自己免疫疾患の一症状として頭痛が出現

することがあり、他疾患を除外して検討する事は、その疾患自体に対するケモカインおよびサイトカインの影響を検討する意味で重要である。ただし、今回我々の検討は問診のみによる除外を行っており、片頭痛群にみられた異常高値を示した症例に関しては、更なる検査を行っていく必要性があると考えられた。

今後、筋緊張性頭痛症例および前兆のある片頭痛での測定、片頭痛発作期での測定および薬剤投与による血清サイトカインおよびケモカイン値の推移の観察などを行っていく予定である。また、片頭痛症例での異常高値を引き起こした症例については今後詳細な検討を行っていく予定である。

#### まとめ

1. 前兆のない片頭痛患者において頭痛発作間欠期の16種類の血清サイトカインおよびケモカイン濃度を検討した。
2. 片頭痛患者においてMCP-1、IL-8、MIP-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-7、G-CSFが高値であるが、これは慢性的に炎症が引き続いていている可能性を示唆すると同時に、片頭痛患者で脳梗塞や動脈硬化性疾患が多いとされる疫学データを支持する所見と考えられた。

#### 参考文献

- 1) Munno I, et al. Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache* 38:465-7, 1998.
- 2) 井尻珠美ら. 慢性頭痛患者では頭痛間欠期の血清TNF- $\alpha$ が低下している. *日本頭痛学会雑誌* 30: 101-3, 2003.
- 3) Kemper RHA, et al. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 21: 549-57, 2001.
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*: 8 (suppl 7): 1-96, 1988.
- 5) Harada S, et al. Production of interleukin-7 and interleukin-15 by

- fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42: 1508-16, 1999.
- 6) Middleton J, et al. Transcytosis and surface presentation of IL-8 by vascular endothelial cells. *Cell* 91: 385-95, 1997.
  - 7) Buring JE, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 52: 129-34, 1995.
  - 8) Tatemichi TK, et al: Migraine and stroke. In, *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, Ed. by Barnett HJM, et al, p. 845-63. Churchill Livingstone, New York, 1986.
  - 9) Carolei A, et al. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 347: 1503-6, 1996.
  - 10) Kruit MC, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 291: 427-34, 2004. 下村登規夫. 片頭痛と神経化学. *臨床医のための片頭痛エッセンスー基礎から臨床までー*. 55-63, 2000.
  - 11) Silvestrini M, et al. Migrainous stroke and the antiphospholipid antibodies. *Eur Neurol* 34: 316-9, 1994.
  - 12) Nelson HS. The Bela Schick lecture for 1985. The atopic diseases. *Ann Allergy* 55: 441-7, 1985

## 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

分担研究者 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  
研究協力者 百瀬 義雄<sup>1</sup> 後藤 順<sup>2</sup>

東京大学大学院医学系研究科

1. クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット科学技術振興特任教員
2. 脳神経医学専攻神経内科講師

**研究要旨** 片頭痛は遺伝因子と環境因子が発症に関与する多遺伝子性疾患であると推定されている。このような疾患の発症に関与する疾患関連遺伝子の同定は発症機序の解明や新たな治療法開発に役立つものと期待される。

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、これらを三省合同倫理指針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である。本年度は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承認を受け、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。

### A. 研究目的

本研究では、多施設共同研究体制を構築し、片頭痛の発症に関与する遺伝子要因を解明することを目的とする。

### B. 研究方法

研究を推進していく上で大規模遺伝子多型解析をどのようなアプローチで進めることが重要であるかについて検討を行った。これを実現していくための検体収集、臨床データベースの構築、研究の推進体制についての検討を行った。倫理面についても三省合同倫理指針に基づき検討を行った。

### C. 研究結果

研究推進委員会を班内に設置した。

2003 年秋に国際頭痛学会により改訂された診断基準 (ICHD-II) に準拠して、患者の検体収集を行うこととした。収集に当たっては三省合同ガイドライン (ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針) を遵守する。

片頭痛のような complex disease の疾患感受性遺伝子同定には複数の解析アプロ

ーチを組み合わせることが重要である。

本研究では家系内多発発症者を対象としてパラメトリック連鎖解析や罹患同胞対法を行う研究 M と、孤発例を対象として患者対照関連解析を行う研究 C とに分けた。

また、患者検体収集に関してはファイルメーカーソフトの片頭痛患者データベースに臨床情報を記載し、ゲノム情報とリンクさせた層化解析などを行うことが決まった。

### D. 考察

多因子疾患にはいわゆる common disease が多く、その疾患感受性遺伝子同定が注目されてはいるが、メンデル遺伝性疾患の研究にはない困難さが伴う。質の高い研究を行うためには患者を正確に診断することと正常対照から可能な限り片頭痛患者を排除することが重要である。

片頭痛の連鎖領域に関しては2003年にはさらに3施設より報告があり、益々注目を集めている。疾患感受性遺伝子同定は、発症メカニズム解明や患者の個別化医療の確立、新しい治療法の開発に大き



く寄与することが予測される。

また、片頭痛治療はトリプタン系薬剤が出現して大きく変わったが、non-responder が存在することも判ってきた。作成した患者臨床データベースと多型解析を組み合わせた層化解析を行うことにより、個別化医療の実現も目指す。

本研究は多施設共同研究体制の構築が不可欠であり、臨床情報を集積することも重要な課題であると考ええる。

#### E. 結論

本年度に構築したシステムにより来年度より多施設の協力の下、検体収集と臨床情報データベースの構築を開始する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takahashi T., Igarashi S., Kimura T., Hozumi I., Kawachi I., Onodera O., Takano H., Saito M. and Tsuji S.: Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 72: 675-680, 2002

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 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

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：昨年度の研究において、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。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。本年度の研究においては、これらの改善すべき点と、診療ガイドラインの利用者のニーズを踏まえた上で、具体的な作成手順の検討を行った。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、従って、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ことから始めることとなる。この臨床上の疑問に対し、主に文献データベースを用いて文献検索を行い、検索された文献を一定の基準に照らし合わせ、推奨の根拠となりえる文献を選定することになる。引用すべき文献は、作成中および作成後の参考のために一定のフォーマットにより研究方法の妥当性および臨床上の重要性に関するコメントを付与した抄録を作成することが望ましい。尚、作成に当たっては用語の統一など診療ガイドライン全体の整合性を図ることに注意する必要がある。また、診療ガイドラインの目的からは患者向けガイドラインにおいてもできるだけ根拠を理解できる範囲で提示する必要があると思われる。

### 背景および目的

わが国の頭痛治療ガイドラインの作成にあたり、前年度の研究において、現在の頭痛治療ガイドラインの評価を行った。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)<sup>1)</sup> 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」<sup>2)</sup> の評価を試みた結果、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。本年度の研究は、現在の問題点を改善した頭痛治療ガイドラインを作成していく上で必要な具体的な手順を開発することを目的とした。

### I. 医師が求める情報について

財団法人日本医療機能評価機構では診療ガイドライン作成を中心とした医療情報提供サービスを近日中に開始することとなっている。この開発にあたり、医師

を対象としたニーズ調査を行ったのでこの結果を中心として現場の医師が EBM あるいはその中のツールの一部としての診療ガイドラインに何を期待しているのかを下記に紹介する<sup>3)</sup>。

科学的根拠に基づいた医療 (Evidence-based Medicine, EBM) の実践、促進が、医療の質の向上に寄与すると考えられ、多くの医療関係者および医学界の注目を集めるようになって久しい。EBM はそのプロセスを 3 つのステージに分けることができる。すなわち、1) 根拠 (エビデンス) を臨床研究などにより生成すること、2) 生成されたエビデンスを情報として流通させること、3) エビデンスを利用し診療に役立てること、である。これら 3 つのシステムが揃って初めて EBM の本来の役割が発揮できると考えられる。

財団法人日本医療機能評価機構では平成 14 年度から厚生労働科学研究費の補助により医療情報サービス事業を開始することとなった。その目的は、医師および患者を対象に臨床上の意思決定を行なう

上で有用な根拠となりうる情報を提供することを通じてわが国の医療の向上を図ることである。これは上述の3つのステージの2番目にあたるエビデンスの流通に係る事業である。生成されたエビデンスをユーザーである医師や患者に、正しく、利用しやすい形で提供する事業とも言えよう。本事業の立ち上げにあたり、前提となったのは、まず提供媒体は主としてインターネットとすること、次に学会や研究班などで作成された診療ガイドラインを主たる提供情報とすること、の2点であった。

どのような医師であれ診療行為に常に絶対の自信を持っている者は少ないだろう。多かれ少なかれ、最適の判断かどうかを自問自答したり、不安を感じたりしながら診療行為を行っているはずであると信じたい。何故ならば診療行為は一人一人異なる属性を有する人を対象とするものであり、その結果は常に曖昧性を含むものだからである。従って、どのような診療上の判断であろうとそれが100%正しい結果を導くと言い切れるものはない。医師はそれまでの自らの経験や、同僚あるいは上司の意見を聞くことにより、より良い結果を導く可能性の高いものが何なのかを判断するしかないのである。従来医師はこのようなプロセスを自分の頭の中で行なっていた。従って、他人にはその思考過程を探ることはできず、論理的な誤りを（自分ですら？）検証することはできなかった。しかし、社会において情報の共有化とパターンリズムの崩壊が進むにつれ、その道筋の透明性、客観性が要求されるようになった。そのため、医師は己の判断の過程を他者にも理解できるように論理的に進める必要が出てきたのである。この作業は同時に医師自身をも納得させ、不安を解消することにも繋がることになるだろう。論理的な意思決定を行なうためには、それを行なうに十分な科学的（客観的）根拠が必要である。このような科学的根拠に基づいた論理的な意思決定による医療がEBMなのである。

Sackettによれば、EBMとは「個々の患者のケアについての意思決定過程に現在得られる最良の根拠を良心的、明示的、かつ思慮深く利用すること」ということになる。より具体的に言うならば、眼前の患者の診療において遭遇した疑問に何らかの回答を与えている論文などの情報をもれなく収集し、それらの結果を自らの立場にかかわらず正しく、公平に評価した上で、質の高い情報を誰にも理解できるように客観的、論理的に集約し、その結果を根拠として、眼前の患者の特性を考慮した上で診療に適用すること、ということになるだろうか。しかしながら、このような作業を日々の診療に追われている医師にすべての診療に求めるのは無理である。従って、情報を収集、評価、集約するまでの前半のプロセスを「二次情報」として提供する試みが数多く行なわれている。さまざまな診療上の疑問に対する科学的根拠をまとめたものでは、コクラン・ライブラリーやBMJの「クリニカル・エビデンス」があるが、科学的根拠に留まらず、それを元に、実行可能性や立場を考慮して、診療上の疑問に対する一般的な回答（推奨）まで行なっているのが診療ガイドラインである。

診療ガイドラインは、医師や患者が正しい意思決定を支援することを目的としているという意味で正しくEBMの目的と合致している。しかしながら、旧来の診療ガイドラインにおいては、科学的根拠に基づかない一部の専門家の経験から推奨が導かれ、科学的根拠が明確でないものが少なくなかった。EBMの概念の普及とともに、わが国においても「科学的根拠に基づく」診療ガイドラインの作成が進められ、現在数多くの診療ガイドラインが作成済み、または作成中である。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（リサーチクエスション）、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、からなる。

診療ガイドラインについては、「誰がやっても同じ医療を求めている」、「医師の裁量権が失われる」、などの批判もあるが、前述したように診療ガイドラインに収載されている科学的根拠はあくまでも標準的な集団に対するものであり、さらに、推奨は診療ガイドラインの作成者の立場から出された結論である。従って、医師は診療ガイドラインを参考にしながら、自らの考えで眼前の患者に対する回答を導かねばならないのである。言い換えれば、診療ガイドラインは料理でいえば、標準のレシピであり、囲碁・将棋で言えば定石集である。基本を押さえながら、これをいかにアレンジしてよりよい料理、手を作るかはそれぞれの個人に委ねられているのである。

医師の医療情報サービスに対するニーズを探るためにアンケート調査を実施した。対象は病院または診療所の開設者である日本医師会 A 会員 10000 名（母集団総数約 7 万名から無作為抽出）と日本医療機能評価機構認定病院の勤務医 8562 名（認定病院 773 病院に常勤医師数による重み付けをして無作為抽出）とした。

#### 約半数の医師が診療の際に診療ガイドラインを参考にしている。

回答者総数 7587 名のうち、これまでに診療ガイドラインを閲覧したことがあると回答したのは、4,631 名(61.0%)であった（医師会員：63.9%、認定病院医師：60.1%）。閲覧したことがあるとした 4,631 名に対し、「日常の診療において診療ガイドラインをどの程度参考にしているか？」という設問に対する回答を図 1 に示した。医師会員、認定病院医師で差が認められなかったため両者をまとめてみると、診療ガイドラインを見たことがある医師のうちの 86%が、また、見たことのない医師を含めた全体でも約半数が診療ガイドラインを参考にしていることに

なる。但し、この中には診療ガイドラインで推奨しているガイドライン値のみを参考にしている医師が相当数含まれると推測される。

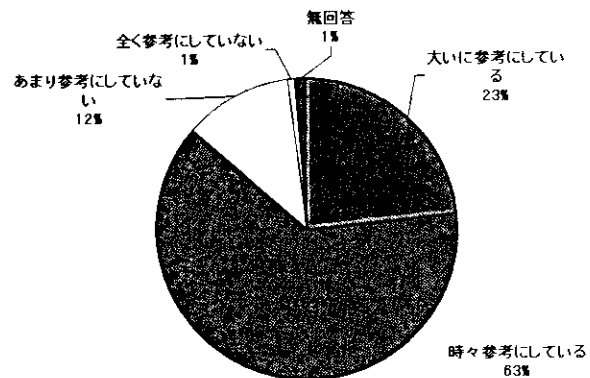


図1. 診療ガイドラインの参考程度

#### 約半数の医師が診療ガイドライン中の推奨の根拠となる文献の内容を知りたいと考えている

前述したように診療ガイドラインには、通常、推奨とともに、その根拠および、その根拠の出展論文の書誌情報や抄録などが記載されていることが求められる。図 2 に診療ガイドラインに含まれる情報のうちどこまでが必要かについての回答を示した。医師会会員では、「根拠となる説明まで」と「根拠となる論文の抄録まで必要」とがそれぞれ 36.4%と 36.8%でほぼ同数であったが、認定病院医師では「根拠となる論文の抄録まで必要」とするのが 54%と過半数を占めた。また、さらに「引用論文そのものが用意されているとしたら参照するかどうか」についての設問では、「必ず参照する」、「抄録で納得しない場合には参照する」、「余裕があれば参照する」と回答した者がそれぞれ全体の 10.6%、33.5%、46.5%を占め、かなりの割合の医師が引用文献の内容まで知りたいと考えていることがわかった。

#### 医師にとって最も必要な医療情報は診療方針決定を支援する情報である

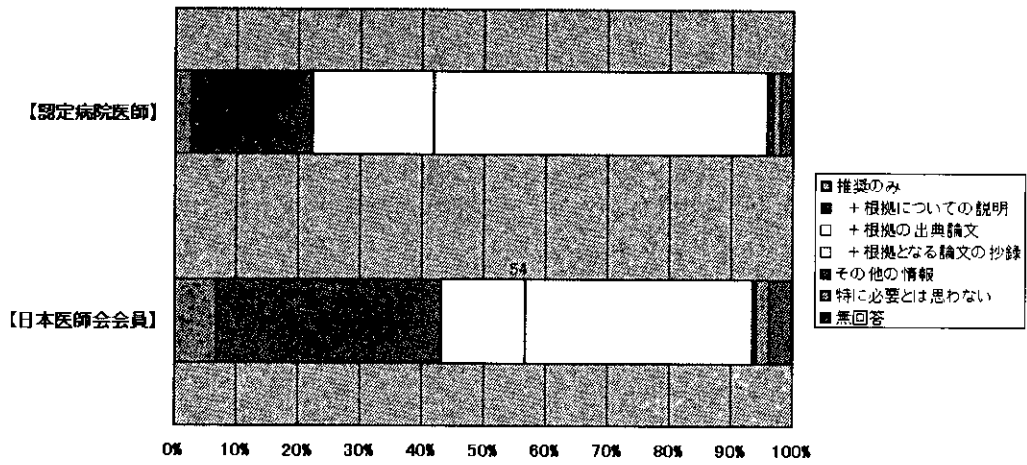


図2. 診療ガイドラインに求める情報の範囲

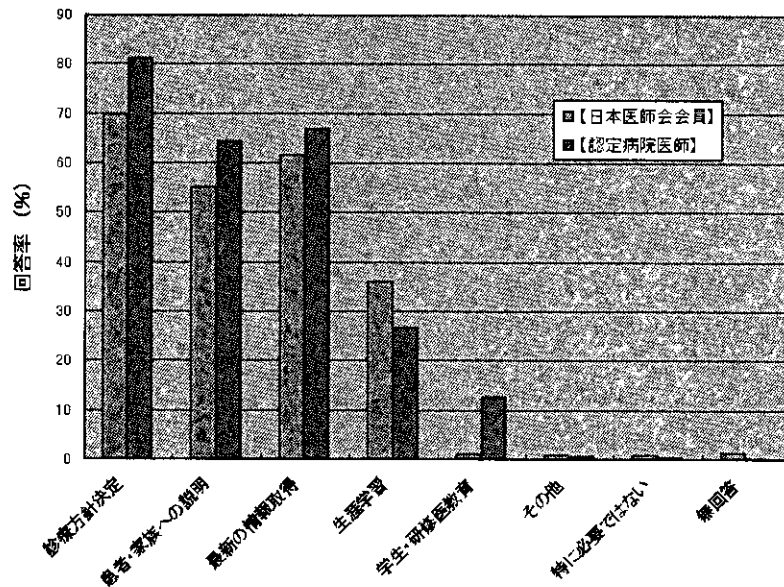


図3. 医療情報の利用目的 (複数回答)

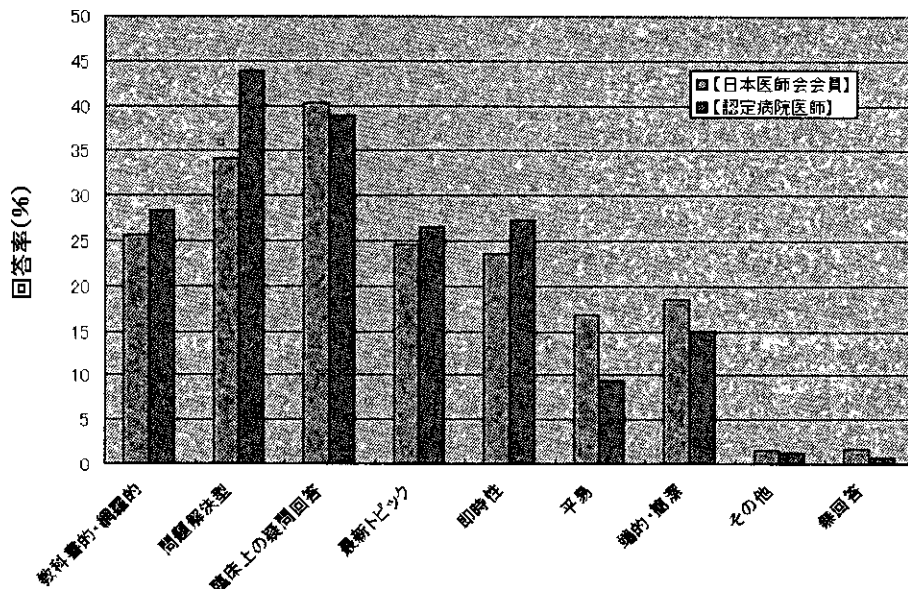


図4. 医療情報において重視する点 (複数回答)

図3に医療情報を取得する理由ではまる項目についての回答についてまとめた。複数回答を認めたため3つの項目で過半数を超えたが、「診療方針決定のため」とする回答は医師会員で70.3%、認定病院医師で80.2%といずれももっとも高値を示した。前述したように診療上の自らの判断に対する不安はどのような医師にでも多かれ少なかれある。自らの判断を支援する情報はこれまで教科書や関連の医学雑誌を参照することにより入手することが多かったが、より効率よく必要な情報を入手する手段が求められている。

#### それらの医療情報は診療の際に生じる疑問に答えるようなものである

図4に医療情報において重視する点の回答結果を示した(複数回答可)。「問題解決型」、「臨床上の疑問に答えるもの」が、それぞれ約40%を占め、もっとも多かった。回答項目の示すものが重複しているものもあるが、この結果からは日々の診療で生じる疑問に対して端的に回答を示してくれるような情報を多くの医師が望んでいることが示されている。

## II. ガイドライン作成の具体的手順について

上記の結果より、診療ガイドラインの利用者である医師は、診療に際して生じる種々の疑問に対し、端的に答えてくれるような推奨と、その根拠を知ることにより、自らの診療行為の支援となることを診療ガイドラインに求めていることがわかった。前年度の検討によって明らかとなった問題点を踏まえて診療ガイドライン作成の具体的手順と考慮すべき点を下記に述べる。

### 1. 診療ガイドライン作成の前 — 作成目的の明確化

既存の国内での診療ガイドライン作成では、この点に対する検討が不十分な場合が多い。利用者の設定、すなわち、主たる利用者がプライマリ・ケア医なのか、

専門医なのか、或いは患者の利用も踏まえて作成するのかをまず明確にする必要がある。これらの利用者の視点を取り入れて以下の臨床上の疑問を設定する必要があるからである。

### 2. 誰が作成するのか?

国内では当該学会の関係者(専門医)だけで診療ガイドラインが作られることが一般的であるが、前述のように利用者の視点を取り入れるためには、利用者としてのプライマリ・ケア医、或いは患者などの視点を取り入れるために、作成者にこれらのメンバーを加えることも考慮すべきである。また、後述の作業を進める上で、検索の専門家としての医学図書館員、文献の研究デザイン的な評価をする上で、疫学家や生物統計学者の参加も有効であろう。

### 3. 臨床上の疑問の抽出

診療ガイドラインは重要な臨床上の疑問に答える形が利用者のニーズにもっとも適した形と考え、まず各々の利用者が診療行為をする上で、あるいは受ける上で必要な臨床上の疑問を抽出することから始めるべきである。疑問はできるだけ簡潔に複数の疑問を一文に盛り込んではいならない。疑問の内容の細かさは、さまざまであるため、予め階層化しておき、文献検索の結果を踏まえて取捨選択する作業が必要と思われる。

### 4. 文献検索

文献検索は予想以上に慎重に行なわなければならない作業である。この作業の不適により重要な文献が漏れればそのガイドラインの信頼性は一挙に低くなってしまう。

文献検索のために、用いるデータベースとしては、PubMedと医学中央雑誌が一般的であるが、コクラン・ライブラリーも漏れを防ぐ意味で有用である。文献検索を行う上で重要な点は、1) 臨床上の疑問ごとに検索を行うことと、2) エビデンスレベルを考慮した検索を行うことである。臨床上の疑問ごとに検索を行う上で注意しなければならないのは使用する

るキーワードを工夫しないと検索に漏れが生じる可能性が高いことである。必要に応じて疑問の内容の深さを変えて検索することも必要となろう。「エビデンスレベルを考慮した検索」とは、研究デザインごとの検索を行うことである。診療ガイドラインにおいて重要な根拠となるのはエビデンスレベルの高い研究、すなわちシステマティックレビューやメタアナリシス、ランダム化比較試験などであるから、これらの文献が十分に存在すれば、その他の文献を評価するのを省くことも可能である。

#### 5. 文献の選択・評価

エビデンスレベルにより各臨床上の疑問に答えるための根拠となる検索された文献を取捨選択する。この作業はまず、抄録のみで一次選択をし、次に本文を読んで更に絞込み、と評価を行うのが効率的である。評価に当たっては研究デザインおよび臨床的意義の両者の視点から行うべきである。

#### 6. アブストラクトフォームの作成

前述したように推奨の根拠となる文献に関しては、書誌情報のみならず研究の内容についても知りたいという利用者のニーズがある。従って、研究の概要および、研究デザイン、臨床の両面からの客観的評価を加えたアブストラクトフォームを重要な文献については作成することが望ましい。

#### 7. 根拠のまとめから推奨へ

各臨床上の疑問において、それぞれの文献で提示された根拠を統合して、さらに臨床的有効性、臨床上的適用性（実行可能性）、害やコストなどを勘案して推奨を出すことになる。推奨についてもそのレベルを併せて提示することが必要である。

#### 8. 作業を進める上で注意すべき点

国内の多くの診療ガイドラインにおいて、しばしば認められる問題点として、一つの診療ガイドラインの中における非

整合性が挙げられる。これは用語の不統一という点のみならず、エビデンスの評価方法や、根拠の強さから推奨にいたる考え方において、項目別の担当者において意見の相違が認められるということである。診療ガイドラインは作成者全員の総意によってまとめられるものであり、内容については全員で討議し作成される必要がある。そのためには頻繁かつ綿密な意見交換を行う必要があると思われる。

#### 参考文献

- 1) Innstitute of Medicine. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, M. J. Field and K. N. Lohr (eds.) Washington, DC: National Academy Press. page 38, 1990
- 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) 佐藤敏彦「現場の医師はEBMに何を期待しているのか?—医療情報サービス Minds について」日本医事新報 4161:55-62, 2004
- 4) 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
- 5) 財団法人日本医療機能評価機構 「文献評価選定マニュアル」 (2004)

## **Ⅲ. 研究協力者研究報告**



## 新国際頭痛分類 2004(ICHD- II)の翻訳

研究協力者 間中信也 温知会間中病院 院長

### 1. はじめに

頭痛分類の嚆矢は 1962 年に発表された米国神経学会の頭痛分類特別委員会の頭痛分類(1)である。この分類では個々の診断基準が利用者自身に任されていてあいまいであった。1988 年、Jef Olesen 教授を委員長とする国際頭痛学会(International Headache Society : IHS)の頭痛分類委員会が頭痛の分類と診断基準を提案した(2) (以後この基準を国際頭痛分類第 1 版、ないし単に「初版」と呼称する)。初版では群発頭痛を片頭痛から分離させ、筋収縮性頭痛を緊張型頭痛と改称した。また各頭痛タイプに詳細な診断基準を提示したことが画期的であった(3)。初版は初めての世界的な分類・基準として評価され、約 15 年間、疫学的研究や臨床研究に使用された。とくに片頭痛治療薬トリプタン系新薬の開発には大きく貢献した。

その後トリプタン製剤の開発に触発され、頭痛研究が飛躍的に進歩した。その知識の集積を踏まえて国際頭痛学会は新しい国際頭痛分類を発表した(4)。この新しい国際頭痛分類は International Classification of Headache Disorders 2nd Edition (ICHD- II) 国際分類第 2 版と呼ばれている(5)。この全文は [http://216.25.100.131/ihscommon/guidelines/pdfs/ihc\\_II\\_main\\_no\\_print.pdf](http://216.25.100.131/ihscommon/guidelines/pdfs/ihc_II_main_no_print.pdf) で閲覧可能である。

慢性頭痛治療ガイドライン作成には新国際頭痛分類 2004(ICHD- II)の翻訳が急務となる。翻訳作業を通じて明らかになった新国際頭痛分類 2004(ICHD- II)の体系や特徴についての知見を述べる。

### 2. 新国際頭痛分類(ICHD- II)の体系と特徴

新分類の序文には「初版との連続性を維持することに心がけたこと、プライマリ医師は最初のレベル、すなわち片頭痛が診断ができれば十分であること、とくに 1.1「前兆のある片頭痛」(数字は新頭痛分類のコード番号。以下同様)、1.2「前兆のない片頭痛」、2.「緊張型頭痛の主要なサブタイプ」、3.「群発頭痛」とその他の少数の頭痛の診断基準を知っていればよいこと、それ以外は折に触れて調べればよいこと」などと述べられている。

新分類は初版を踏襲しているものの、各所に増補と改定がなされている。なかには初版の 1.2.6「突発性前兆を伴う片頭痛」など新分類から削除された項目や、その一方で 13.17「眼筋麻痺型片頭痛」などのように 1.「片頭痛」から 13.「頭部神経痛と中枢性顔面痛」に移された項目もある。

ICHD- II 分類では頭痛を第 1 部：一次性頭痛(primary headache)、第 2 部：二次性頭

痛(secondary headache)、第 3 部：頭部神経痛・顔面痛・その他の 3 部構成になっており、序論と付録が付随している。付録には議論の多い頭痛疾患が扱われ、片頭痛については代替診断基準も提示されている。新分類では頭痛を 14 のグループに分ける。初版は 13 分類であったが 12.「精神疾患による頭痛」が加わったために、14 項目になった。ICHD- II 分類における頭痛大分類は(表 1)に示す。一次性頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛の 4 群に分けられる。器質的疾患に起因する二次性頭痛は外傷など 8 項目に大別されている。

頭痛はグループ⇒タイプ⇒サブタイプ⇒サブフォームと階層的な分類体系(hierarchical classification)で分類されている。これにより各頭痛は 1~4 桁のコードによってあらわされる。例えば第 1 グループ片頭痛群の頭痛タイプは 1.「片頭痛」のみであり、1.1「前兆を伴う片頭痛」と、1.2「前兆のない片頭痛」がサブタイプである。1.2「前兆を伴う片頭痛」は、1.2.1

「典型的な前兆を伴う前兆のある片頭痛」などのサブフォームに細分化されている。

ICHD-II分類はWHOのICD国際疾病分類と同じ様式にまとめられているのも特徴である。ICHD-10NA（国際疾病分類第10版・神経疾患群）に対応するように作成されている。

### 3. 新国際頭痛分類(ICHD-II)の記述方針

全編、同一の記述方針によって記載されている。まず各頭痛グループの筆頭に、そのグループに属する頭痛分類、他疾患にコード化すべき頭痛、全般的コメント、緒言が掲載されている。その後には頭痛のサブタイプとサブフォームが挙げられ、最後に文献リストが附属している。

1.1「前兆のない片頭痛」を例にとると、「以前に使用された用語」として普通型片頭痛(common migraine)、単純片側頭痛(hemicrania simplex)が示されている。「他疾患にコード化する」については該当項目がない。この頭痛の「解説」としては「頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4～72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で、中等度～重度の強さであり、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う」と簡潔にその特徴が述べられている。

1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準は(表2)に例示する。診断基準は、すべて満たされるべきアルファベット項目(A,B,C・・・)と付随する数字項目(1.2.3・・・)からなっている。満たすべき数字項目の数は基準に明示されている。診断基準の後に「注」が付され、「発作回数が5回未満の例は、(中略)、1.6.1「前兆のない片頭痛の疑い」にコード化すべきである」などと補足されている。

最後にコメントが付されている。1.1「前兆のない片頭痛」については「最も一般的な片頭痛サブタイプであること、発作発現頻度が高く、日常生活に支障をきたす傾向が強いこと、月経と密接な関係にあること、発作頻度の極めて高い片頭痛は1.5.1「慢性片頭痛」と分類するが薬物

乱用がみられないことが条件であること、片頭痛の病態は中枢神経系に由来すること」などが述べられている。

### 4. 初版と新国際頭痛分類(ICHD-II)と相違する点

初版の片頭痛の診断基準の正当性は、トリプタンによる片頭痛の改善率が異なった国でも同率であったことから示されている。多くの理由から片頭痛に対する診断基準はほとんど変更されていない。新分類の新しい考え方として、片頭痛の病態は頭蓋内血管周囲の神経が敏感になり感作された状態と考えている。視覚性前兆(多くは閃輝暗点)からなる典型的な前兆を拡張性抑制(cortical spreading depression)によるものとして捉え、片麻痺性片頭痛は別の病態を想定している。新たに1.5.1「慢性片頭痛」を追加した。月15回以上の高頻度の片頭痛が該当するが、薬剤誘発性のものは除外する。

緊張型頭痛も初版と大きな変化はないが、反復性緊張型頭痛のうち月1日未満のものを稀発(infrequent)、それ以上のものを頻発(frequent)と区分した。

群発頭痛群については、trigeminal-autonomic cephalalgias : TACs 三叉神経・自律神経性頭痛 tacs の概念が導入された。そのほかは従来とほぼ同様である。

そのほかの一次性頭痛として4.6「一次性雷鳴頭痛」、4.7「持続性片側頭痛」、4.8「新規発症持続性連日性頭痛(NDPH)」が採用され、外的圧迫による頭痛、寒冷刺激による頭痛は13.「頭部神経痛および中枢性顔面痛」に移された。

二次性頭痛については、頭蓋内の感染と頭蓋外のもの別グループであったものを9.「感染症による頭痛」に統一されたこと、「代謝性または全身性疾患に伴う頭痛」が10.「ホメオスターシスの障害による頭痛」と改称されたこと、12.「精神科による頭痛」という新しい章が追加されたことが大きな相違点である。また初版では「に伴う(associated with)」というやや正確に欠けていた表現であったが、今

回は他の疾患「による(attributed to)」と明確化された。

#### 5. 訳語の変更

これまで primary headache は機能性頭痛、secondary headache は症候性頭痛と訳されてきた。本来、一次性頭痛は症候(症状)によって診断される(symptom-based)頭痛疾患であり、病因(aetiological)によって分類される二次性頭痛を症候性頭痛と訳すと混乱が生ずる。そこで一次性頭痛、二次性頭痛の名称を採用することにした。episodic は「反復発作性」から「反復性」に、「前兆を伴う片頭痛」、「前兆を伴わない片頭痛」は「前兆のある片頭痛」や「前兆のない片頭痛」と簡素化した表現を採用した。

#### 6. 新国際頭痛分類 2004(ICHD-II)の注意点

これまで流布している「混合型頭痛」(おおくは片頭痛プラス緊張型頭痛)の頭痛病名は採用されていない。頭痛のタイプは別々に診断しコード化されるべきである。例えば重症の慢性頭痛患者は、1.1「前兆のない片頭痛」、2.2「頻発反復性緊張型頭痛」、8.2「薬剤乱用頭痛」の3つの診断がつくこともある。その際には重要な順に記載する。患者がある時期に一つの診断を受け、その後他の頭痛診断を受けることもある。一次性頭痛プラス二次性頭痛のこともありうる。その要件は(表3)に示す。二つ以上の頭痛タイプが存在するときには、頭痛日記の記録が勧められる。頭痛日記は診断と治療の向上に役立つ。

これまで臨床的に頻用されてきた慢性連日性頭痛(Chronic Daily Headache: CDH)は新分類でも採用されていない。発作頻度の極めて高い片頭痛は1.5.1「慢性片頭痛」か8.2「薬物乱用頭痛(MOH)」プラス「片頭痛」のいずれかである。もし鎮痛薬やトリプタンなどの薬剤乱用がある場合には、初診時には①片頭痛、②慢性片頭痛疑い、③薬剤乱用性片頭痛疑

いの3つの診断がつけられる。その後2ヵ月間薬剤を中止しても、なおかつ片頭痛が慢性的に起こる場合に、1.5.1「慢性片頭痛」と診断される。慢性連日性頭痛のうち2.3「慢性緊張型頭痛」は初版から採用されている。新たに4.7「持続性片側頭痛」、4.8「新規発症持続性連日性頭痛(NDPH)」が採用されたので、慢性連日性頭痛の頭痛タイプはすべて新分類でもコード化可能となった。

#### 7. 最後に

新分類は、世界中の頭痛専門家の英知が結集され、約2年間の議論を経てできあがった160頁の大作で、慢性頭痛の研究・治療には必須の文献である。この新頭痛の普及と活用が切に望まれる。現在、日本頭痛学会・新国際分類普及委員会と厚労省頭痛ガイドライン研究班と共同作業で翻訳作業中であり、翻訳作業はほぼ完了し、現在は推敲段階にある。頭痛分類は将来的には頭痛の遺伝子がさらに解明され、新たな頭痛分類が提案される可能性を秘めていることを付言しておく。

#### 文 献

1. The Ad Hoc Committee on Classification of Headache: Classification of headache. Arch Neurol 6:137-176, 1962
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache 8 (Suppl 7):1-96, 1988
3. 荒木信夫: 頭痛の分類. 内科 1998;81(4):610-616
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. Cephalalgia 24(suppl 1):1-160, 2004
5. 坂井文彦: 新しい国際頭痛分類(ICHD-II). CLINICLAN 524:849-855, 2003

\*\*\*\*\*

表 3. 一次性頭痛プラス二次性頭痛と診断する要件

1. 原因疾患と頭痛とが時期的に一致していること
2. 一次性頭痛の頭痛の著しい悪化のあること
3. 原因疾患が一次性頭痛を悪化させたという確実な証拠のあること
4. 原因疾患軽快後にその頭痛の改善または消失があること

\*\*\*\*\*