

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

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 坂井 文彦

平成 17(2005)年 3 月

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

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 班員名簿	4
II. 総括研究報告	
慢性頭痛診療ガイドライン作成に関する研究	9
坂井文彦 北里大学医学部内科（神経内科）教授	
III. 分担研究報告	
1. EBMの手法を用いた診療ガイドライン作成手法と検討事項	17
佐藤敏彦 北里大学医学部衛生学公衆衛生学助教授	
2. 睡眠時頭痛の診断と治療	39
岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター神経内科学センター長・教授	
3. 片麻痺性片頭痛の日本全国疫学調査 —中間報告—	42
中島健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科教授	
4. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の予後不良因子の検討	44
—頭痛患者における初期診療の重要性—	
小川 彰 岩手医科大学医学部脳神経外科学教授	
5. 頭痛診療における漢方の役割に関する研究	46
花輪壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所所長	
6. エチゾラム(etizolam)の緊張型頭痛に対する効果	49
—消炎鎮痛薬への重畳効果に関するRCT研究—	
平田幸一 獨協医科大学神経内科学教授	
7. 片頭痛発症に関わる候補遺伝子に関する研究	53
福内靖男 足利赤十字病院院長	
8. 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	55
辻 省二 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	
9. 片頭痛における Helicobacter pylori 感染の関与に関する研究	57
吉良潤一 九州大学医学部神経内科学教授	

IV. 研究報告

1. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成……………61
池田 憲 PL東京健康管理センター神経内科部長
2. 頭痛診療における頭痛外来・頭痛専門医の役割と患者教育に関する研究…63
根来 清 山口大学医学部脳神経病態学神経内科助教授
3. 一次性頭痛の病診連携の有効性に関する検討……………65
橋本洋一郎 熊本市立熊本市民病院神経内科部長
4. 群発頭痛の診断と治療の適正化に関する研究……………70
間中信也 溫和会間中病院院長
5. 群発頭痛の診断と治療に関する研究……………74
荒木信夫 埼玉医科大学内科学神経内科部門教授
6. 慢性連日性頭痛(chronic daily headache)の診断、分類の検討……………79
高瀬 靖 市立豊中病院神経内科医長
7. 薬物乱用頭痛・頭痛の医療経済・頭痛と妊娠に関する研究……………85
清水俊彦 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科講師
8. 本邦における頭痛に対するボツリヌス療法についての文献的検討……………92
有村公良 鹿児島大学医学部神経病学神経内科助教授

V. 研究成果の刊行に関する一覧表……………97

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」班員名簿

No	研究者	研究者氏名	所属機関	所属	役職
1	主任研究者	坂井 文彦	北里大学医学部	神経内科	教授
2	分担研究者	岩田 誠	東京女子医科大学脳神経センター	神経内科学	センター長
3	分担研究者	小川 彰	岩手医科大学医学部	脳神経外科学	教授
4	分担研究者	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院	神経内科学	教授
5	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
6	分担研究者	鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部	神経内科学	教授
7	分担研究者	辻 省二	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
8	分担研究者	中島 健二	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設	脳神経内科	教授
9	分担研究者	花輪 壽彦	北里研究所東洋医学総合研究所		所長
10	分担研究者	平田 幸一	獨協医科大学	神経内科学	教授
11	分担研究者	福内 靖男	足利赤十字病院		院長
12	研究協力者	荒木 信夫	埼玉医科大学	神経内科	教授
13	研究協力者	有村 公良	鹿児島大学医学部	神経内科	助教授
14	研究協力者	飯ヶ谷 美峰	北里大学医学部	神経内科学	助手
15	研究協力者	飯塚 高浩	北里大学医学部	神経内科学	講師
16	研究協力者	五十嵐 久佳	北里大学医学部	神経内科学	講師
17	研究協力者	池田 憲	P L東京健康管理センター	神経内科	部長
18	研究協力者	上津原 甲一	鹿児島市立病院	脳神経外科	副院長
19	研究協力者	小川 果林	北里大学医学部	神経内科学	講師
20	研究協力者	小副川 学	九州大学医学部	神経内科学	

No	研究者	研究者氏名	所属機関	所属	役職
21	研究協力者	喜多村 孝幸	日本医科大学	脳神経外科学	助教授
22	研究協力者	久保 慶高	岩手医科大学医学部	脳神経外科学	助手
23	研究協力者	後藤 順	東京大学大学院医学系研究科	脳神経医学専攻 神経内科	講師
24	研究協力者	柴田 興一	東京女子医科大学附属第二病院	内科	講師
25	研究協力者	清水 俊彦	東京女子医科大学医学部	脳神経外科	講師
26	研究協力者	高瀬 靖	市立豊中病院	神経内科	医長
27	研究協力者	竹島 多賀夫	鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設	脳神経内科	講師
28	研究協力者	根来 清	山口大学医学部	脳神経病態学 神経内科	助教授
27	研究協力者	端詰 勝敬	東邦大学医学部附属大森病院	心療内科	医局長
28	研究協力者	橋本 洋一郎	熊本市立熊本市市民病院	神経内科	部長
29	研究協力者	濱田 潤一	慶應義塾大学医学部	神経内科学	講師
30	研究協力者	福田 倫也	北里大学医学部	神経内科学	講師
31	研究協力者	藤田 光江	筑波学園病院	小児診療部	部長
32	研究協力者	間中 信也	温和会間中病院		院長
33	研究協力者	百瀬 義雄	東京大学大学院医学系研究科	クリニカル・バイオ オマティクス研究エ ット科学	技術振興 特任教員
34	研究協力者	星 佳芳	財団法人日本医療機能評価機構	医療情報 事業部	事業調整 課長

総括研究報告書

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

研究要旨 平成16年度は、3年間の最終年度であり、慢性頭痛ガイドラインを完成させた。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。さらに、最終年度であることから、ガイドライン作成の為に、日本人における頭痛治療のエビデンスを得る研究を精力的に行った。新しい治療法への探索的研究をも行い、ガイドラインの参考とした。

過去2年間の研究を発展させるため、1) 頭痛医療の現状を調査し、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、2) 新国際頭痛分類を全訳し、頭痛の診断基準を作成したが、ポケット版(簡易版)も作成した。3) 日本での頭痛治療エビデンス(トリプタン、漢方など)作成の研究を行った、4) 診断と治療に役立つ研究を追加した。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、診療プロセスなどが行われた。慢性頭痛患者の日常生活支障度評価票の作成、日本での治療エビデンスを得る為にRCTプロトコルの作成、漢方薬の評価法の確立、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の作成、等が挙げられる。

最終的に、診断と治療のガイドラインを完成させるため、国内外の文献とアブストラクトテーブルを収集しアップデートすると共に、本研究班で得たエビデンスを追加した。作成されたガイドラインは、クリニカルクエスチョンを総論、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛、その他に分類した。それぞれのクリニカルクエスチョンに対し、推奨（グレード）、背景の目的、解説エビデンスを整理して記述した。

慢性頭痛が治療すべき疾患であることが認識され、標準的医療の確立のために臨床に役立つガイドラインが作成された。

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
一神経内科学センター長
中島 健二 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患
研究施設脳神経内科教授
平田 幸一 獨協医科大学神経内科学教授
辻 省二 東京大学医学部神経内科学教授
吉良 潤一 九州大学医学部神経内科学教授
小川 彰 岩手医科大学医学部脳神経外科
学教授
花輪 壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所
所長
佐藤 敏彦 北里研究所東洋医学総合研究所

公衆衛生学助教授

鈴木 則宏 慶應義塾大学医学部神経内科学
教授

A. 研究目的

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、頭痛診療の品質向上と研究を促進させることにある。初年度には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

総括研究報告書

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こと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。

本研究では全国レベルで慢性頭痛のデータベースを作成し、頭痛の実態調査を行うとともに、オールジャパンに収集された検体を使用し、片頭痛の素因(体質)について分子遺伝学的研究を行う。さらに片頭痛の誘発法を探索し、発作時の病態を最新の画像診断法により把握することにより疾患概念を明らかにする。さらに病体の詳細につき、動物モデルを用いて、三叉神経・脳血管反応性及び cortical spreading depression を観察するとともに、薬剤の作用機序につき検討する。その上で、診断基準の見直しと治療方針の策定を行う。

本研究により期待される成果は、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日本人の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、効率的な病診連帯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、の生産性を向上させることが出来る。

B. 研究企画

最終年度の研究は、これまで行ってきた研究をまとめる方針で進めた。①現在使用されている慢性頭痛の診療基準の有用性と問題点を検証

し改変する、②新しい「慢性頭痛診療ガイドライン」作成のため、オールジャパン体制の慢性頭痛調査体制を構築する。このシステムを利用して、③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、④収集した検体を用いて分子遺伝学的研究を行う。さらに、⑤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。⑦治療薬の客観的評価法を開発し、実施する。⑧3年間の研究成果に基づき、慢性頭痛の分類、診断基準、治療方針を包括したガイドラインを作成する。このガイドラインはその後の研究の進歩とともに、継続的に発展性をもつものとする。

初年度には①、②、③を中心に行った。すなわち、従来の頭痛診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き続き、診療ガイドラインを発展させるとともに、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。研究手順としては先ず、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開始している。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明らかにした、3)新国際頭痛分類(210項)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が開始された。

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、一般に、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。診療ガイドラインで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。本研究班による治療法の治験と評価をすすめ、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、最終年度にも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。患者・対照研究については、検索すべき候補遺伝子をワーキンググループでリストアップし、体系的解析を実施していく。

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。

C. 研究結果と考察

今年度の研究成果としては、診断と治療のガイドラインを完成させるため、国内外の文献とアブストラクトテーブルを収集しアップデートすると共に、本研究班で得たエビデンスを追加した。作成されたガイドラインは、クリニカルクエスチョンを総論、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛、その他に分類した。それぞれのクリニカルクエスチョンに対し、推奨（グレード）、背景の目的、解説エビデンスを整理して記述した。ガイドライン本体は別本として作成する。ここでは、ガイドライン作成のために国内のエビデンスを得るための研究成果を抜粋する。

佐藤は本診療ガイドライン作成が進められる際に、多くの分担者の共同作業中に抽出された点につき検討しました。その解決の参考となる資料を収集し、より効率的で適切な診療ガイドライン作成の補助とすることを考えた。即ち、診療ガイドラインの作成に携わる多くの臨床

家は、その作業が未経験であったり、臨床疫学的方法論の専門知識を有しておらず、文献の評価や使用する用語にばらつきを生じることも少なくない。従って、診療ガイドライン作成の際に必要な臨床疫学・EBM に関する知識などを収集し、また、頭痛診療ガイドライン作成の過程で議論された点を抽出した。

岩田らは、国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) で一次性頭痛に分類されている睡眠時頭痛につき検討した。1988 年に Raskin によってはじめて報告され、以前には睡眠時頭痛症候群、「目覚まし頭痛」ともいわれていたが、これまでのところその病態、臨床像、治療、予後などに関して十分には明らかにされていないことが多い。これまでに報告された睡眠時頭痛約 90 例につき詳細な文献的考察を行った。治療に関しては、カフェイン、リチウム、インドメタシンなどの有効性の報告が明らかにされた。

竹島らは新国際頭痛分類で診断基準が明確にされた片麻痺性片頭痛の全国調査 (n=6780) をアンケート方式で行った。中間集計では、回収率 20.2%、疑い例も含め 140 例の片麻痺性片頭痛患者がいた。粗有病率は 0.0001% (0.1 人/10 万人) であった。

花輪は、頭痛に使用される代表的漢方方剤である呉茱萸湯の慢性頭痛に対する効果を漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインで検討した。呉茱萸湯は頭痛発作日数と発作薬服用回数を有意に減少させ、また頭痛以外の随伴症状も改善させることを確認した。呉茱萸湯は慢性頭痛の頭痛発作予防薬として有用と考えられた。

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、昨年度までに同意文書の作成、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った。最終的に 5 施設での治験開始に至り、期間内の総回収数は 104 例、うち 90 例完了、14 例脱落であった。未回収例があり Key open には至らなかったが両群総計の投与前後の VAS 値は頭痛、投薬前 5.55 ± 1.79 に対し投薬後 2.46 ± 2.17 、肩こり、投薬前 5.91 ± 2.24 に対し投薬後 3.65 ± 2.36 で両者

総括研究報告書

とも有意な改善を示す結果であった。本結果は少なくとも、緊張型頭痛にメフェナム酸単独、あるいはエチゾラムを加えたものが有意に効果があることを示したものであり、この緊張型頭痛に対する薬物療法の有用性を確認したという点では意義ある研究であったと考えられた。

福内らは新しい片頭痛の実験モデルとしてヒト・リンパ球を用いて EB ウィルスにより継代培養を可能にしたものを用いて、片頭痛発症に関わる候補遺伝子を探索するためにマイクロアレイを行った。前兆のある片頭痛患者で健常者と比較して 15 遺伝子の発現状況が有意に異なっていた。中でも細胞骨格系の遺伝子であるアルファ・フォドリンとカルシウム結合蛋白であるヒポカルシンなどが片頭痛患者で有意に上昇しており、発症に重要な役割を果たしていると考えられた。

吉良は、前兆のない片頭痛発症において *Helicobacter pylori* 感染の関与に関する研究を行い、その可能性は低いと結論した。

根来は、慢性頭痛患者の適切な診療を行うために専門的知識を有する専門医による頭痛外来の必要性を強調した。慢性頭痛患者の支障度・障害度を改善し満足度を高めるために患者教育は極めて重要とした。

橋本らは、一次性頭痛の病診連携を推進するための第一歩として、病診連携の有効性に関する文献検索を行った。病診連携においては、「consultation」のために患者さんを専門医に「referral」するのである。そこで headache/referral で文献検索を行ったところ、一次性頭痛は、一般医(かかりつけ医)から頭痛専門医への紹介で頭痛に対する恐れ、さらに頭痛そのものが軽減でき、かつ QOL も向上することが分かった。一次性頭痛の病診連携構築を推進する必要性を強調した。

間中は慢性頭痛の中でもとくに激烈な頭痛発作を呈する群発頭痛自験 200 例について、その病像と治療について分析した。群発頭痛は厳密に一側性に固定して出現するといわれるが左右交代例も 15%程度ある。女性には 60 歳以降の高齢初発例がある。自律神経系の随伴症状は患者が自覚していないと見過ごされやすい。不穏、夜間発作優位は群発頭痛に特徴的とされるが出現頻度は 6 割程度である。

視覚前兆も含めて片頭痛の症状を有する例が 6 割程度あり、これが群発頭痛を片頭痛と誤診される背景となる。治療は、予防薬ベラパミル 240mg/頓挫薬スマトリプタン点鼻液のコンビ治療が薦められるが万能ではない。効果不十分例にはステロイドなどの併用が必要とした。

荒木らは群発頭痛の診断と治療につき検討した。群発頭痛では、結膜充血または流涙、鼻閉または鼻汁などの自律神経症状が見られるのが特徴であり、2004 年の国際頭痛学会分類では、頭痛と同時に顕著な頭部副交感神経系の自律神経症状がみられる発作性片側頭痛や SUNCT 症候群などをまとめて、三叉神経・自律神経性頭痛 (trigeminal autonomic cephalgia (TAC)) という呼称を使うことになった。群発頭痛の頓用特効薬としてトリプタン系薬剤があり、スマトリプタンの皮下注射与が極めて有効とされている。スマトリプタンの鼻腔スプレーによる鼻腔内投与 (20mg/dose) の有効性も報告されている。また、純酸素を吸入する治療法も有効性が高い。群発頭痛の予防にはカルシウム拮抗薬、とくにベラパミルの有効性が確認された。

高瀬は、慢性連日性頭痛につき検討した。その持続時間については、国際頭痛分類第 2 版の慢性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、持続性片側頭痛の診断基準に準じ、3 ヶ月を超えて、とするのが良いとした。またその分類で特に変容性片頭痛と慢性緊張型頭痛の鑑別が困難である場合があるが、もともと ICHD-II の診断基準を満たす片頭痛があり、経過とともに頭痛の強度は減少するものの頻度が増加した頭痛と考える事が出来れば、変容性片頭痛と診断してよいものと考えた。慢性頭痛 2241 例を分類したところ、慢性連日性頭痛は 508 例、変容性片頭痛 232 例 (45.7%)、慢性緊張型頭痛 223 例 (43.9%)、新規発症持続性連日性頭痛 53 例 (10.4%) であった。

清水らは薬物乱用性頭痛に関する文献検索により得られた文献について、レビューをおこなった。薬物乱用頭痛 (medication-overuse headache) 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。頭痛になりやすい患者において頭痛頓挫薬の乱用により頭

総括研究報告書

痛を引き起こすことをいう。そして、その予防と治療の原則は次の三つであるとした。

- ① 原因薬物の中止
- ② 薬物中止後に起こる頭痛への対応
- ③ 予防薬の投与。

原因物質は漸減する方法と、すぐに中止する方法の2種類があり、すぐに中止する方法の方が良好な結果をえるという報告が多い。薬物中止後におこる頭痛への対応方法としては、トリプタン系薬、ナプロキセン、プロクラルペラジンの報告がある。予防薬としては、抗うつ薬、抗てんかん薬、ステロイド、トリプタン系薬、消炎鎮痛薬とさまざまな薬物療法が報告されているが、いずれも症例数少なくオープン試験がほとんどであるため、確立された治療法はない。抗うつ薬のアミノトリプチリンは慢性緊張型頭痛、片頭痛のいずれも予防効果が認められていることを強調した。

D. 結語

本研究は医師及び、国民の為の慢性頭痛診療ガイドライン作成という成果を得ると共に、新しい頭痛診断と治療に必要な疾患概念設立のための研究に展望を開く。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田誠, 西村周三, 濱田潤一, 鈴木則宏, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 橋本しをり, 望月温子: 神経治療, 21(4):449-458,2004
- (2) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田誠, 濱田潤一, 五十嵐久佳, 清水俊彦, 陶山和明, 影山聡, 荒川一郎, 井尻章悟, 植地泰之, 永田傳. 日本語版 Headache Impact Test(HIT-6)の信頼性の検討. 臨床医薬 20(10):1045-1054,2004
- (3) 間中信也 新国際頭痛分類(ICHD-II)Annual Review 神経 2005 71-78.2005
- (4) 坂井文彦, 岩田誠, 福内靖男, 陶山和明, 元山英勝, 井尻章悟, 植地泰之, 永田傳. 片頭痛患者におけるイミグラン錠(コハク酸スマトリプタン)の健康関連 QOL 改善の検討. 臨床医薬 21,97-117,2005

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) なし

分担研究報告書

EBMの手法を用いた診療ガイドライン作成手法と検討事項

分担研究者 佐藤 敏彦 北里大学医学部助教授

研究要旨 根拠に基づく診療ガイドライン作成が進められる際に、多くの分担者の共同作業中に問題点が抽出される。本報告はその解決の参考となる資料を収集し、より効率的で適切な診療ガイドライン作成の補助とすることを目的とする。即ち、診療ガイドラインの作成に携わる多くの臨床家は、その作業が未経験であったり、臨床疫学的方法論の専門知識を有しておらず、文献の評価や使用する用語にばらつきを生じることも少なくない。従って、診療ガイドライン作成の際に必要な臨床疫学・EBMに関する知識などを収集し、また、頭痛診療ガイドライン作成の過程で議論された点を抽出し、解説を行った。

A. 研究目的

診療ガイドライン作成の方法論や、ガイドラインに関する臨床疫学・EBMに関する知識を整理し、作成の効率化に資することを目的とする。

B. 研究方法

Pubmed (MedLine) NACSIS Webcat・Webcat Plus・医学中央雑誌データベース・Google において、「診療ガイドライン」、「Practice Guideline」、「evidence-based medicine」「EBM」、「臨床疫学」などのキーワードで文献等を検索した。

C. 結果

多くの診療ガイドラインが国内でも出版されていたが、「EBMの手法に基づく」または「EBMを用いた」といえる診療ガイドラインは厚生労働科学研究費の補助を受けて作成されたものが中心であった。また、国内には診療ガイドラインの作成手法に関する成書は限られていた。国内医学系商業雑誌には診療ガイドラインを扱った特集も散見された。以上の内容から、診療ガイドライン作成に関わる情報を抽出した。

I：頭痛診療ガイドライン作成の過程で議論された点

1) 薬を診療ガイドラインに記述するときは、一般名が良いか商品名が良いか？

→診療ガイドラインを作成する上で、製薬企業からの資金的な援助の有無を明記した上で、利便性をとり製品名を入れる場合もある。ただし、ジェネリック薬まで収載すると膨大な情報量となる。自社製品が収載されたかどうかで製薬企業にとって大きな関心事であり、患者サイドに偏った情報を伝えないために、利便性は損なわれても、診療ガイドラインでは一般名にとどめることも多い。

2) 検討対象は日本で承認されている薬剤に限定するべきか？

→有効性を示すエビデンスがあるにもかかわらず、国内で未承認の薬物があることをガイドラインを通じて提起するという大きな意義がある。ただし、診療ガイドラインを利用する医師サイドや患者サイドにとっては利便性を損なう結果となることもある。

3) エビデンスが明確でなければ推奨文が作れず、領域によっては推奨グレードの低いものばかりになってしまうのではないかと？

→エビデンスが明確でない場合、透明性のあるコンセンサス会議の痕を十分に示した記述

を心がけ、会議で結論とした専門家集団の現在の状況をかんがみだ選択は、より利用する医師にとって利便性の高いガイドラインになる場合もある。また、エビデンスがないことを明記することで、どのような臨床研究が行われるべきか、明確に出来るという社会的な意義もある。「エビデンスが明確でない場合の意思決定の基準」についてはあらためて後述する。

4) ハンドサーチの論文は加えてもよいのか？

→ハンドサーチによる論文が含まれていない検索式を見直すべきであり、そうすることによって、本来収載されるべき新たな良い論文を抽出できる可能性がある。ただし、むやみにキーワードを広げた検索を行うとノイズを増やす原因となり、膨大な文献選定作業で無駄な労力を使う場合もあり、注意が必要である。また、ノイズを減らす為には、クリニカルクエスションの文言と検索式を、より臨床で使える状態～患者背景や求めるアウトカムを明確にする～に近づける努力をするべきである。

5) 疫学データを示す場合の推奨グレードはつけにくいのではないかと？

→有病率を示す論文を抽出しただけの結果では、患者のベネフィットにつながらないので、クリニカルクエスションの文言に留意する。つまり、「この症状のときにこの診断名が多いか少ないか」クエスションで解いたところで、臨床医の興味を満たすかもしれないが、患者サイドには役に立たないわけである。要するに「Aという症状があるときに最も疫学的データでBという診断名がつくことが多かった」と回答を述べても意味がない。「Aという症状があるときに最も疫学的データで診断されることが多かったBという病態に対してルーチンに使われる薬Cあらかじめ予防的に投与して、後に患者にとって死亡率を減らすまたはQOLが改善するという結果をフィードバックできる」なら意義ある推奨文として「Aという症状の場合あらかじめBを疑い、Cを投与することを推奨する。」と書けるのである。

II：診療ガイドライン作成の際におさえてお

くべき臨床疫学・EBMの知識と、診療ガイドライン作成手法について以下の項目を別添資料1において解説する。

1. 診療ガイドラインについて

- 1-1. 診療ガイドラインとは？
- 1-2. 診療ガイドライン作成手法
- 1-3. 診療ガイドラインの展望（IOM、1992年）
- 1-4. 診療ガイドラインの Local Modification
- 1-5. 診療ガイドラインの評価

2. EBM（Evidence-based Medicine）を用いた診療ガイドライン作成のための EBM/臨床疫学

- 2-1. EBMの提唱（初出論文）
- 2-2. EBMの背景
- 2-3. EBMの5つのステップ
- 2-4. 厚生労働省のEBMへの取り組み
- 2-5. 日本における診療ガイドライン作りに関するこれまでの研究等の背景
- 2-6. わが国の肺癌診療ガイドラインの事例
- 2-7. 厚生労働科研費・EBMの手法による診療ガイドラインの作成状況
- 2-8. 世界の動向～AGREE Project など
- 2-9. 米国における診療ガイドラインの位置付け
- 2-10. 米国 AHRQ の取り組みについて
- 2-11. 米国 National Guideline Clearinghouse™
- 2-12. 米国 US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Limited Warranty; Disclaimers; Limitation of Damages
- 2-13. 米国予防サービス対策委員会（US Preventive Service Task Force: USPSTF）
- 2-14. 英国 National Health Service (NHS)
- 2-15. 英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE)

- 2-16. スコットランド Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- 2-17. 診断の進め方：従来の進め方と新しい進め方 (EBM)
- 2-18. 臨床研究の方法（研究デザイン）
- 2-19. EBM／診療ガイドラインが変えるもの。
- 2-21. 診療ガイドラインへの問題提起
- 3. 診療ガイドライン作成の実際
 - 3-1. 診療ガイドライン作成委員会の構成
 - 3-2. 診療ガイドラインのためのクリニカルクエスチョン作成・文献検索・文献選定
 - 3-3. Evidence Level (Center for EBM による分類)
 - 3-4. 推奨の強さ
 - 3-5. エビデンスが明確でない場合の意思決定の基準
 - 3-6. 診療ガイドラインの Local Modification
 - 3-7. 臨床判断の根拠
- 4. 診療ガイドライン作成における今後の課題

D. 考察

診療ガイドライン作成は、その組織作りや役割分担などの体制面から、アカデミックなサポートまで多岐に渡って留意する事項がある。海外の事例などの先行する取り組みには学ぶべき点がある。例えば英国 NICE・PIU の成熟した患者参加型の診療ガイドライン作成手法は大いに参考となる。また、作成方法論や臨床疫学的サポートは必須であると思われる。

E. 結論

今後の改定の際も、今回の診療ガイドライン作成で得た臨床疫学的サポート必須事項をふまえ、より良い診療ガイドラインとすべく準備が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
 - 1) 佐藤敏彦「現場の医師は EBM に何を期待しているのか」日本医事新報 4161:55-58, 2004
 - 2) 佐藤敏彦「医療情報サービス Minds について」医学図書館 51(1):47-50, 2004
 - 3) 佐藤康仁、竹内広宣、星 佳芳 佐藤敏彦他「テキストマイニング・類似文書検索システムによる EBM に基づく診療ガイドライン作成支援の有効性」医療情報学 24(2):315-322, 2004
 - 4) Satoh T, Nakayama T, Sato Y et al. Physicians' awareness regarding evidence-based medicine, practice guidelines and clinical information resources in Japan. Genereal Medicine 5(1):13-20, 2004
- 2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(参考文献)

- 1) EBM を用いた診療ガイドライン作成活用ガイド 中山健夫、東京：金原出版、2004.5
- 2) EBM 実践のための医学文献評価選定マニュアル 森實敏夫[ほか]著 東京：ライフサイエンス出版、2004.10
- 3) Guyatt G. Evidence-based Medicine. ACP Journal Club 1991;114: A16
- 4) Sackett DL et al. Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM (2nd edition). Churchill Livingstone 2000
- 5) Haynes RB et al. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine
- 6) Muir Gray JA. Evidence-Based Healthcare: How to Make Health Policy

分担研究報告書

- and Management Decisions.
- 7) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2003 年版 Evidence - based Medicine(EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班編集 東京：金原出版, 2003.10
- 8) EBM に基づく急性心筋梗塞診療ガイドライン 上松瀬勝男編集 東京：じほう, 2001.12
- 9) EBM に基づく尿失禁診療ガイドライン泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編集 東京：じほう, 2004.3
- 1 0) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編集 東京：じほう, 2004.3
- 1 1) EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編 東京：じほう, 2001.12
- 1 2) EBM に基づくクモ膜下出血診療ガイドライン 日本脳卒中の外科学会クモ膜下出血診療ガイドライン改訂委員会編集 東京：じほう, 2004.3
- 1 3) EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 科学的根拠(evidence)に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班編集 東京：じほう, 2003.4
- Churchill Livingstone (London)2002
- 1 4) EBM の手法による周産期ドメスティック・バイオレンスの支援ガイドライン 2004 年版 聖路加看護大学女性を中心にしたケア研究班編集 東京：金原出版, 2004.12
- 1 5) 気負わず毎日使える EBM 超実践法 名郷直樹編集 東京：金原出版, 2002.10
- 1 6) わかりやすい医学統計学 森實敏夫著 東京：メディカルトリビューン, 2004.10
- 1 7) 臨床のための EBM 入門：決定版 JAMA ユーザーズガイ Gordon Guyatt, Drummond Rennie [編]；古川壽亮, 山崎力監訳；古川壽亮 [ほか] 訳 東京：医学書院, 2003.8

謝辞：本報告書の作成にあたっては、森實敏夫先生（神奈川歯科大学内科教授）および星佳芳先生（東京女子医科大学・衛生学公衆衛生学 II・非常勤講師）に、ご助言をいただきました。ここに心からの感謝を申し上げます。

(別添資料1)

1. 診療ガイドラインについて

- 1-1. 診療ガイドラインとは？
- 1-2. 診療ガイドライン作成手法
- 1-3. 診療ガイドラインの展望 (IOM、1992年)
- 1-4. 診療ガイドラインの Local Modification
- 1-5. 診療ガイドラインの評価

2. EBM (Evidence-based Medicine) を用いた診療ガイドライン作成のための EBM/臨床疫学

- 2-1. EBM の提唱 (初出論文)
- 2-2. EBM の背景
- 2-3. EBM の 5 つのステップ
- 2-4. 厚生労働省の EBM への取り組み
- 2-5. 日本における診療ガイドライン作りに関するこれまでの研究等の背景
- 2-6. わが国の肺癌診療ガイドラインの事例
- 2-7. 厚生労働科研費・EBM の手法による診療ガイドラインの作成状況
- 2-8. 世界の動向～AGREE Project など
- 2-9. 米国における診療ガイドラインの位置付け
- 2-10. 米国 AHRQ の取り組みについて
- 2-11. 米国 National Guideline Clearinghouse™
- 2-12. 米国 US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) と Limited Warranty; Disclaimers; Limitation of Damages
- 2-13. 米国予防サービス対策委員会 (US Preventive Service Task Force: USPSTF)
- 2-14. 英国 National Health Service (NHS)
- 2-15. 英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- 2-16. スコットランド Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- 2-17. 診断の進め方：従来の進め方と新しい進め方 (EBM)
- 2-18. 臨床研究の方法 (研究デザイン)
- 2-19. EBM/診療ガイドラインが変えうるもの。
- 2-21. 診療ガイドラインへの問題提起

3. 診療ガイドライン作成の実際

- 3-1. 診療ガイドライン作成委員会の構成
- 3-2. 診療ガイドラインのためのクリニカルクエスチョン作成・文献検索・文献選定

- 3-3. Evidence Level (Center for EBM による分類)
- 3-4. 推奨の強さ
- 3-5. エビデンスが明確でない場合の意思決定の基準
- 3-6. 診療ガイドラインの Local Modification
- 3-7. 臨床判断の根拠

4. 診療ガイドライン作成における今後の課題

~~~~~

##### 1. 診療ガイドラインについて

###### 1-1. 診療ガイドラインとは？

[Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, M.J. Field and K.N. Lohr (eds.) Washington, DC: National Academy Press. 1990 ; 38] の中で、診療ガイドラインとは、「Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances. (特定の臨床状況において、適切な判断を行なうために臨床医と患者を支援する目的で系統的に作成された文書)」と記述されている。

また

・ガイドラインとは、医療従事者や患者の意思決定に資する性格のものであり、医師の判断の代替でもなく、すべての問題に適切な解答を用意しているものではない。

・(ガイドラインは)、同じ成果を求める他の合理的方法を排除したり他の医療を規制するものではない。

・ただし、自分の考えと異なるという理由で、質の高いエビデンスを無視することは倫理的に問題がある。

・実地臨床において医師が眼前の患者への医療に関する意思決定にガイドラインを考慮する際は、その適用を十分吟味し、内容の取捨選択を慎重に分別すべきである。

###### 1-2. 診療ガイドライン作成手法・種類

- Informal Consensus Development  
Black Box 法、GOBSAT
- Formal Consensus Development  
NIH Consensus Development Program, Delphi 法
- Evidence-based Guideline Development  
エビデンスの検索、評価、勧告の透明性
- Explicit Guideline Development  
利得 (benefit)、害 (harm)、コスト (cost) の明示

### 1-3. 診療ガイドラインの展望 (IOM, 1992 年)

#### 1-3-1. より妥当性の高いガイドラインの作成

EBM の手順を遵守

期待されるアウトカムの記述 (代替選択肢との比較)

#### 1-3-2. 説得力のあるガイドライン

クックブックとの違い→科学的論理、作成プロセスの明示

ユーザー医師や患者の意見

#### 1-3-3. 使いやすいガイドライン

Effective Formatting

Effective Dissemination (使い方に関する勉強会など)

#### 1-3-4. 第三者評価機関の設置

#### 1-3-5. 診療ガイドラインの有効性評価

### 1-4. 診療ガイドラインの評価

AGREE (June 2001)によるガイドライン内容 (質) の評価項目

1. 全体の目的が明確に記載されている
2. 取り扱う臨床の課題が明確に記載されている
3. 対象患者が明確に記載されている
4. 全ての関連分野から作成委員が出ている
5. 患者の視点や好みが考慮されている
6. 想定している利用者が明確に示されている
7. 試験的に用いられた
8. エビデンスの検索がシステマティックに行われた
9. エビデンスの選択基準が明確である
10. 推奨を導き出した基準が明確である
11. 推奨には健康上の利点、副作用、危険性が考慮されている
12. 個々の推奨に、エビデンスと文献リストが挙げられている
13. 専門家による外部評価を受けている
14. 更新手順が示されている
15. 推奨が具体的で、あいまいさがない
16. 治療や管理の選択肢が示されている
17. 重要な推奨を容易に見分けられる
18. 便利なフォーマット (要約、パンフレット、コンピュータなど) で提供されている
19. 診療体制上の障害も考慮されている