

20. 推奨に伴うコストが考慮されている
21. ガイドラインへの遵守の程度を測定できる指標が示されている
22. 資金提供元から独立してガイドラインが作成された
23. 作成委員の利害関係が記載されている

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)

Gordon H. Guyatt (McMaster Univ.)

ACP Journal Club, March/April, 1991

2-2. EBMの背景

1. 質の高いエビデンス(研究結果)の集積
(1948年のストレプトマイシン以来、30~50万件ものRCT)
2. 研究の質と研究デザインとの関連性(Campbell & Stanley, 1963)
3. エビデンス(一次情報)のデータベース化
4. カナダ政府主導の検診プログラム評価(1979年)
5. 一般内科・臨床疫学グループの台頭(1980年代)
6. IT(コンピュータ、インターネット)の普及
7. 診療ガイドライン、Cochrane Libraryなどの二次情報の整備
8. 「医療の質」に対する認識の高まり(診療バリエーション、安全性・有害性、無効性、効率性、経済、倫理、法律)、情報開示の動き

2-3. EBMの5つのステップ

EBMの5つのステップ診療ガイドライン作成~活用の際にも生かされるべきである。

1. 患者の問題の定式化
2. 問題についての情報収集
3. 得られた情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適用
5. 1-4のステップの評価

2-4. 厚生労働省のEBMへの取り組み

平成8~9年:医療技術評価の在り方に関する検討会

平成10~11年:医療技術評価推進検討会

平成11年~15年:厚生科学研究費による診療ガイドライン作成支援(23テーマ)、普及活動

平成 13 年：保健医療技術情報普及支援検討会

平成 14 年：日本医療機能評価機構内で医療情報サービス事業を開始

平成 16 年 5 月：診療ガイドラインのインターネット上での公開（医療者用）

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

厚生労働科学研究費補助金

（医療技術評価総合研究事業 2001～3 年度）

EBM を指向した「診療ガイドライン」と医学データベースに利用される「構造化抄録」作成の方法論の開発とそれらの受容性に関する研究

主任研究者：中山健夫・2002 年 3 月 米国視察、2003 年 3 月 英国視察

厚生労働科学研究費補助金

（医療技術評価総合研究事業 2004 年度～）

「根拠に基づく診療ガイドライン」の適切な作成・利用・普及に向けた基盤整備に関する研究：患者・医療消費者の参加推進に向けて

主任研究者：中山健夫

2-6. わが国の肺癌診療ガイドラインの事例

わが国で現在、作成作業が行われている肺癌診療ガイドラインは、厚生労働科研究費で作成された「EBM の手法による肺癌診療ガイドライン」の改訂版である。その作成に関わる委員等は「抗がん剤適正使用ガイドライン」作成に関わっている委員と重なっている。ガイドライン作りには組織作りが重要であり、その組織の改定作業への継続性も重要課題である。

抗がん剤適正使用のガイドライン作成は、厚生労働省から日本臨床腫瘍研究会（現：学会）、日本癌治療学会への委託事業として開始された。

<抗がん剤適正使用ガイドライン：癌と化学療法, 2002>

また、Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺がんの診療ガイドライン策定に関する研究班は、厚生科学研究補助金（21 世紀型医療開拓推進事業）の補助を受けた。<EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 金原出版 2003>

抗がん剤適正使用のガイドライン（案）

厚生省（現厚生労働省）・関係学会医薬品等適性使用推進事業の中で、平成 10 年 日本臨床腫瘍研究会、平成 11 年 日本癌治療学会に委託された。

<日本癌治療学会抗がん剤適正使用ガイドラインの原案>

抗がん剤適正使用ガイドライン

作成委員会

有吉 寛 (委員長)	総括
赤座 英之	泌尿器科がん
生塩 之敬	脳腫瘍
上田 龍三	造血器腫瘍
大橋 靖雄	統計
落合 和徳	婦人科がん
西條 長宏	総括
斉田 俊明	皮膚がん
佐々木 常雄	消化器がん
高嶋 成光	乳がん
中馬 広一	骨・軟部腫瘍
鶴尾 隆	基礎
峠 哲哉	消化器がん
新部 英男	放射線治療
平田 公一	消化器がん
福岡 正博	肺がん

<EBMの手法による肺癌診療ガイドライン>

厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進事業の中の研究班

主任研究者：藤村重文 東北厚生年金病院 院長

分担研究者

福岡正博	近畿大学医学部腫瘍内科 教授
有吉寛	県立愛知病院 院長
土屋了介	国立がんセンター 副院長
村田喜代史	滋賀医科大学放射線医学講座 教授
加藤治文	東京医科大学第一外科 教授
近藤丘	東北大学呼吸器再建研究分野 教授
門田康正	徳島大学医学部第二外科 教授

<平成 13～14 年度：Modality 別のガイドライン>

項目 分担研究者

肺癌の診断 村田 喜代史

肺癌の化学療法	福岡 正博
肺癌の放射線治療	有吉 寛
肺癌の外科治療	門田 康正
肺癌の術前・術後治療	土屋 了介
中心型早期癌	加藤 治文
肺癌の胸腔鏡手術	近藤 丘

<平成 14～15 年度 : Stage 別のガイドライン>

項目	分担研究者
非小細胞肺癌 Stage I 期	近藤 丘
非小細胞肺癌 Stage II 期	門田 康正
非小細胞肺癌 Stage III 期	加藤 治文
非小細胞肺癌 Stage IV 期	村田 喜代史
小細胞肺癌 Stage I 期	土屋 了介
限局型小細胞肺癌	有吉 寛
進展型小細胞肺癌	福岡 正博

<文献検索>

適切なデータベースの選択

PubMed, Proceedings of ASCO: 1998～2002

外国の教科書 CANCER principles & practice 6th edition

わが国の教科書 臨床腫瘍学(日本臨床腫瘍研究会編)

<エビデンスの質の基準>

- I システマティックレビュー / メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による。
- III 非ランダム化試験による。
- IV 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究) による。
- V 記述的研究 (症例報告やケース・シリーズ) による。
- IV 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

<推奨グレードの分類>

- A 行うよう強く勧められる。
- B 行うよう勧められる。
- C 行うよう勧められるだけの根拠が明確でない。
- D 行わないよう勧められる。

<推奨グレードの決め方>

- 1 エビデンスのレベル
- 2 エビデンスの数と結論のバラツキ
- 3 臨床的有効性の大きさ
- 4 臨床上の適用性
- 5 害やコストに関するエビデンス

<わが国独自のエビデンスについての方針>

わが国のエビデンスが先行している場合

わが国と欧米のエビデンスが相反する場合

わが国とそれ以外のエビデンスのレベルが同等

いずれの結果にも尊重すべき合理的な理由が存在

わが国独自のエビデンスを尊重

医療環境の差

使用可能薬剤の差

薬剤耐用量の差

<肺癌治療について>

特に薬物療法については、治療成績が成熟しておらず、新しい治療方法が日進月歩で開発される傾向にある。

<最近の変化と肺癌診療ガイドラインで取り上げられる内容>

術後化学療法が必須

これから期待される抗がん剤・支持療法薬

新しい殺細胞型抗がん剤：TS-1, ALIMTA

分子標的薬剤：EGFR TK 阻害剤, EGFR 交替など

長時間作用型 G-CSF, 長時間作用型エリスロポイエチン

遅延型嘔吐に効果のある 5HT3 阻害剤

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

平成 11 年度開始分：高血圧・糖尿病・喘息・急性心筋梗塞・前立腺肥大症・女性尿失禁

平成 12 年度開始分：白内障・胃潰瘍・クモ膜下出血・腰痛・アレルギー性鼻炎・脳梗塞・関節リウマチ

平成 13 年度開始分：肺癌・乳がん・アルツハイマー病・胃癌

平成14年度開始分：脳出血・腰椎椎間板ヘルニア・大腿骨頸部骨折・肝癌

平成15年度開始分：急性胆道炎・尿路結石症・前立腺癌→平成16年度完成予定

2-8. 世界の動向～AGREE Project など

AGREE : Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (2000 -)

G-I-N : Guideline International Net (2002 -)

COGS : Conference on Guideline Standardization (Ann Intern Med 2003)

GRADE : Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (BMJ 2004)

2-9. 米国における診療ガイドラインの位置付け

米国には、政府機関、国内専門家団体、医療プラン保険業者、大学病院、あるいは癌協会のような擁護グループなど、ガイドラインを作成するグループが数多く存在し、他の国々とはかなり異なる。ヨーロッパでは、ガイドラインは通常、政府機関によって作成される。ガイドラインは臨床において、医療政策の履行において使用されている。米国では、ガイドラインは規制として使用されるのではなく、あくまで指針である。ガイドラインは、現在は治療分野のほぼすべての部門にガイドラインがあり、非常によく受け入れられている。また社会的な論争を呼んでいるガイドラインもある。

2-10. 米国 AHRQの取り組みについて

Agency for Healthcare Research and Quality

任 務：

治療の転帰と質を改善し、費用を低下させ、患者の安全性および医療ミスに対処し、有効なサービスの利用手段を広めること。

創 設：

1989年12月、米国公衆保健サービス (the Department of Health and Human Services) 内の公衆衛生サービス機関である長官直属の Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) として認可

1999年12月6日に、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) として再認可

姉妹機関・・・国立医療研究所 (NIH)、疾病管理センター (CDC)、食品・医薬品庁 (FDA)、医療財政管理庁 (HCFA)、および医療保健サービス局 (HRSA) など。

2-11. 米国 National Guideline Clearinghouse™

National Guideline Clearinghouse™

NGC は、AHQR、米国医師会（AMA）、および全米ヘルスプラン協会（AAHP）の公的機関と民間機関が提携した機関。

この機関は、インターネットを基盤にした幅広い情報源として、幅広く公的・民間組織から入手できる診療ガイドラインと関連資料へアクセスを提供する。

NGC は、ECRI（the Emergency Care Research Institute）により AHQR との連携のもとに展開。

<http://www.guideline.gov/index.aspx>

NGC におけるガイドラインの収載基準

特定の臨床状況に対する適切な処置方法について、医師やその他の医療行為者および患者が意思決定するのを助ける推奨、戦略、あるいは情報など、系統的に作成された文章。医学研究所（IOM）による「診療ガイドライン」の定義（1990年）に従う。医学特殊機関、適切な専門組織、公的・民間組織、国家・州・地方の政府機関、あるいは医療組織・計画の援助のもとに作成されたものである。

システマティック・レビューやピアレビュー論文に発表された既存のエビデンスの検討が行なわれている。

英語で執筆された現行の最新版であること（すなわち、過去5年以内に作成、再検討、あるいは改定）

2-12. 米国 US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) と Limited Warranty; Disclaimers; Limitation of Damages

NCCN is a not-for-profit, tax-exempt corporation.

Development of the guidelines is supported by NCCN Member Institution dues.

No industry support is accepted for any costs associated with the development of the guidelines.

NCCN does receive support from industry for distribution of the Complete Library of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ on CD-ROM.

<http://www.nccn.org/default.asp>

Limited Warranty; Disclaimers; Limitation of Damages 1

（保証制限、免責条項、損害賠償制限）

本ガイドラインは、一般に是認されている治療手段に関し各著者がそれぞれの見解を纏めたものです。

このガイドラインを用いて診療を行なう場合は、各患者の臨床状況を考慮し、各自の医学的判断を以って治療またはケアを実施して下さい。

NCCNはこのガイドライン、或いはNCCNから供給しているあらゆる電子メディア

に關しまして一切の保証は致しません。

NCCN は、特定の用途に対する市場性や適合性の間接的な保証も含め、例外無しに直接的、間接的な保証は一切致しません。

NCCN は、ガイドラインの正確性や完全性の保証を一切せず、このガイドラインの使用手段や使用結果に関しては、一切の保証責任を負わず、または申立て等も致しません。

Limited Warranty; Disclaimers; Limitation of Damages 2

(保証制限、免責条項、損害賠償制限)

NCCN またはその著者は、損害を与える恐れがあるとの見解を示している場合においても、ガイドラインを使用して生じた結果、または本同意に基づき使用を認可された事に関連して発生した、偶発的、二次的、例外的、懲罰的、間接的を含む、生命、データ、収入、収益の損失、また傷害の結果によるその他の損失、資産、財産、所有物への損害、第三者による損害賠償請求等は例外なく一切責任を負いません。

偶発的、二次的、例外的、懲罰的、または間接的損害に対する制限を司法権が承認しない場合は、上記の制限は適応されません。

本条項に同意された上での NCCN に対するクレームにつきましては、使用者の排他的救済措置と NCCN の全責任とで代替りのガイドライン（指針）を提供致します。

2-13. 米国予防サービス対策委員会 (US Preventive Service Task Force: USPSTF)

米国予防サービス対策委員会

(US Preventive Service Task Force: USPSTF)

USPSTF の任務は、スクリーニングテスト、カウンセリング、予防接種などの幅広い臨床的予防サービスの効果に対する科学的証拠を評価すること、および年齢因子および危険因子に限定して、定期検査に含まれるべきサービスの推奨を作成すること。臨床予防サービスへのガイドである USPSTF の 1995 年報告は、初期診療の医師、医療保険、政策決定者、および購入者にとっての主な情報源であった。

2-14. 英国 National Health Service (NHS)

英国の試み

National Health Service (NHS)

→ National Electronic Library for Health の開設

2-15. 英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE)

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

4 月 1 日付けで NICE の名称が NICE (National Institute for Health and Clinical

Excellence) に変更となる。

1. NICE の役割

国立臨床研究所 (NICE) は、イギリス及びウェールズの NHS における、治療及びケアに関する手引きを提供する国家機関である。NICE の手引きは医療専門家、医療サービスユーザー、そして介護者を対象とし、治療やヘルスケアに関する意思決定を支援するものである

2. NICE の業務にはどういったものが含まれるか

技術的評価・診療ガイドライン・介入治療・研究開発・実行・公衆衛生に関する手引き (2005年4月5日以降)

2-16. スコットランド Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

→ Scotland において、診療ガイドラインの作成・普及を担当

“The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) was formed in 1993. Our objective is to improve the quality of health care for patients in Scotland by reducing variation in practice and outcome, through the development and dissemination of national clinical guidelines containing recommendations for effective practice based on current evidence.”

2-17. 診断の進め方：従来の進め方と新しい進め方 (EBM)

1. 入手可能な最良の研究結果 (エビデンス) と患者に特有の病状や意向 (個別性)、医師の経験や医療環境 (状況) に配慮した医療を行うための一連の行動指針
2. 従来の診療に比較し、生物学的メカニズムより人の集団での (科学的) 経験を重視
3. 医療者でなく、患者にとって意味のある指標を用いて医療の有効性を考える
4. (過去の) 患者集団での頻度 (病気や治療の有効性) を (眼前の) 一人の患者での確率の参考とする
5. 統計学と疫学の重要性
6. 研究デザインとバイアスの関連性

2-18. 臨床研究の方法 (研究デザイン)

エビデンスレベルを見極める為にも、またクリニカルクエスチョンに答えるにはどのようなデザインの論文であるべきかを考慮した上で、診療ガイドラインの推奨の基礎となる論文が選ばれなくてはならない。

1. 観察（記述）研究 Observational (Descriptive) Studies
 - 1) 症例報告 Case Report
 - 2) 群間比較 Group Comparison
 - 3) 症例対照研究 Case-control Study
 - 4) コホート研究 Cohort Study
 - 5) 時系列研究 Time-sequence Study
 - 6) 質的研究 Quality Study
2. 実験（介入）研究 Experimental (Interventional) Study
 - 1) ランダム化比較試験 Randomized Controlled Study
 - 2) 非ランダム化比較試験 Non-randomized Controlled Study
 - 3) 1患者でのランダム化比較試験 N-of-1 Randomized Controlled Study
3. 統合型研究 Synthetic Study
 - 1) メタ分析 Meta Analysis
 - 2) 決断分析 Decision Analysis
 - 3) 費用効果分析 Cost-effectiveness Analysis

2-19. EBM／診療ガイドラインが変えうるもの

1. 診療内容の変化
 - 医師間、施設間格差の減少
2. 診療の結果（アウトカム）の変化
 - 有効性、効率性の向上
3. 人間関係の変化
 - 医療者間での変化
 - 医療者 - 患者関係の変化

2-21. 診療ガイドラインへの問題提起

Clinical Evidence (Issue 7, June 2002)での主張

長所

We supply evidence, you make the decisions.

The experience of the clinical practice guideline movement has shown that it is nearly impossible to make recommendations that are appropriate in every situation.

短所か。

使える人が使うと有用

使う人によって practice の実際にばらつきが大きい

Efficacy ではありそうだが、effective かどうかは不明

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

例：AHCPR の腰痛ガイドライン

- ・関連するさまざまな臨床分野（整形外科、内科、救急医学、神経内科、脳神経外科、産業医学、理学療法、心理学、放射線医学など）の専門家
- ・臨床疫学者（文献検索、批判的吟味の専門家）
- ・医療経済学者
- ・患者の立場の代弁者（腰痛経験者）

例：NICE における患者参加

- ・ステークホルダープロセス（患者／介護者組織との協議）
- ・委員会／グループメンバーシップ（個々の患者／介護者からの直接的なインプット）
- ・単独プロジェクト（間接的なインプット）
- ・市民会議（社会的価値）
- ・一般向けの情報（患者、介護者、一般市民向けの情報）

※ NICE のステークホルダープロセス

全国患者組織は以下のような活動に携わることができる：

- ・ドラフト版のスコープへのコメント提示
- ・エビデンスの提出
- ・患者の意見を代表する患者エキスパート及びガイドライン作成グループメンバーの任命
- ・ドラフト版の手引きへのコメント提示

※ NICE の委員会及びグループメンバーシップ

少なくとも2名の患者／介護者が以下のグループに所属：

- ・技術評価委員会
- ・介入治療諮問委員会
- ・研究開発諮問委員会
- ・ガイドライン作成グループ

※ NICE の個々の患者や介護者の参加による単独プロジェクト

- ・フォーカスグループ（多発性硬化症（MS）、心不全、摂食障害、自傷、暴力などに関するガイドライン）
- ・インタビュー（MS、自傷、親を対象とした教育）

- ・ワークショップ（糖尿病を患う若者）
- ・患者会議（肺癌）
- ・患者の証言（心的外傷後ストレス障害）
- ・患者エキスパート（技術評価の大半）

※NICE の一般市民の参加：市民会議

- ・イギリス及びウェールズ人口の社会構成を反映した 30 名
- ・社会的、人種的問題を検討するための討議アプローチを採用
- ・NICE 委員会に対し、各種見解が提示される

※NICE の市民会議が検討する問題

- ・手引きを提供するにあたり、NICE はどういった要因を考慮しなければならないか
- ・NICE は年齢も考慮すべきだろうか
- ・NGS は非常に稀な疾患の治療薬に対し、プレミアム価格を支払うべきだろうか

※患者及び一般市民向けの情報（IFPs）

- ・NICE の手引きは全て、非専門家にも理解できるような内容になっている（IFPs）
- ・ウェブサイト、NHS レスポンスライン、各 NHS 支部、専門機関、及び患者組織を通じて配布

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

クリニカルクエスチョンの文言に必ず P E C O D（P：患者背景、EまたはI：要因曝露または介入、C：対象、O：アウトカム、D：研究デザイン）が含まれていることを意識する。Oは患者のベネフィットにつながるもの、または重篤な症状などを優先する。P E C O Dを確定し、その全ての要素のキーワードやタグを検索式に入れることでノイズの少ない検索を目指す。ハンドサーチの論文が含まれない検索の場合は、当該論文のM e s hワードなどを参考に試験検索で検索式を改良する。エビデンスレベルの高いものから文献を採用する。アブストラクトからの一次選定でフルテキストを読む前に明らかに不必要な論文は除外する。

3-3. Evidence Level (Center for EBM による分類)

1. RCT
 - 1a Systematic review (SR)
 - 1b One study
 - 1c All or nothing
2. Cohort Study
 - 2a SR
 - 2b One study

2c Outcomes study

3. Case-control Study

3a SR

3b One study

4. Case Series

5. Expert Opinion

3-4. 推奨度の決定

1. Grades of Recommendation (Center for EBM による分類)

A Consistent level 1 studies

B Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies

C Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies

D Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

2. 脳卒中合同ガイドライン委員会 (2001年) による分類

A : 行うよう強く勧められる (少なくとも一つのレベル I の結果)

B : 行うよう勧められる (少なくとも一つのレベル II の結果)

C 1 : 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的な根拠はない

C 2 : 科学的根拠がないので勧められない

D : 行わないよう勧められる

3. カナダ予防医学に関するタスクフォース (2003年)

A : 予防的介入を推奨し得る十分なエビデンスがある

B : 予防的介入を推奨し得る適正なエビデンスがある

C : 既存のエビデンスは一致しておらず、予防的介入を肯定・否定する推奨は決定できない。しかし、他の要因が意思決定に影響し得るだろう

D : 予防的介入を行わないことを推奨する適正なエビデンスがある

E : 予防的介入を行わないことを推奨する十分なエビデンスがある

I : 推奨を決定するにはエビデンスが量的・質的に不十分である。しかし、他の要因が意思決定に影響し得るであろう。

3-4. 推奨度の強さ

推奨の強さは以下の要素の総合判断である。

1. エビデンスの数と質

①論文が一つのみとき→その論文のエビデンスレベル

②論文が複数あるとき

異なる研究デザインの論文→より質の高い研究デザインの論文を重視

RCTの結論が異なる→可能であればメタ分析を行うか論文の検索

2. 研究論文ごとの結論のバラツキ
3. 有効性の大きさ
4. 臨床適用性
5. 害やコストに関するエビデンス

3-5. エビデンスが明確でない場合の意思決定の基準（中山 2004）

1. 意思決定における患者自身の参加を促すこと
2. 害を最小化する
3. 強い必要性が明らかな場合に関してのみ、大きな変化を主張すること
4. 不要なラベリングを避けること
5. 益の不確かな高価な手技を避けること
6. 疾病負担が大きな状況に焦点を当てること
7. ハイリスクグループの特別のニーズに配慮すること

3-6. 診療ガイドラインの Local Modification

1. 病態生理の違い
2. 人種差・個人差
3. 患者コンプライアンスの違い
4. 施設・医療者の能力の違い
5. 併発疾患の違い
6. ベースライン・リスクの差（NNTの考え方）
7. インフォームド・コンセント
8. コスト・費用効果性

3-7. 臨床判断の根拠

生物医学的機序（病態生理）

過去の患者での経験（臨床・疫学研究）

患者の意向・価値観（人生観）

社会的規範（倫理、経済、法律）

4. 診療ガイドライン作成における今後の課題

1. 当該疾患の診断や治療、ケアに関わるあらゆる専門分野のから委員が参加
例：内科医、外科医、放射線科医、看護師、薬剤師、OT/PT、精神科医/カウン

セラー、など

2. 文献検索や批判的吟味、医療経済学の専門家が加わる
3. あらかじめ AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) などを用いて評価
4. クリニカルクエスチョンごとのフォーマット
5. 作成したガイドラインの臨床上の有効性を検証

睡眠時頭痛の診断と治療

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所長
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

研究要旨 睡眠時頭痛は、国際頭痛分類第2版（ICHD-II）ではその他の一次性頭痛のなかに分類されている比較的まれな疾患である。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。睡眠時頭痛の報告は、これまで約90例に及ぶが診断はICHD-IIにもとづいてなされる。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が報告されている。

A. 研究目的

睡眠時頭痛は、国際頭痛分類第2版（ICHD-II）¹⁾²⁾ではその他の一次性頭痛（表1）のなかに分類されている比較的まれな疾患である。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。有病率に関してはメイヨーホスピタルの頭痛クリニックにおいて0.07%であったとする報告がある。しかし、病態は不明な点が多く、多数例での研究はなされておらず病態、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。本研究ではこれまでに報告されている症例を検索し、その特徴を明らかにしたうえで診断と治療について検討する。

表1. その他の一次性頭痛（ICHD-II）

- 4. 1 一次性穿刺様頭痛
- 4. 2 一次性咳嗽性頭痛
- 4. 3 一次性労作性頭痛
- 4. 4 性行為に伴う一次性頭痛
 - 4. 4. 1 オルガスム前頭痛
 - 4. 4. 2 オルガスム時頭痛
- 4. 5 睡眠時頭痛
- 4. 6 一次性雷鳴頭痛
- 4. 7 持続性片側性頭痛
- 4. 8 新規発症持続性連日性頭痛

B. 研究方法

2004年11月までに報告された睡眠時頭痛に関連する文献をPubMedを用いて検索する。

C. 研究結果

睡眠時頭痛の報告は現在まで約90例に及ぶ。そのほとんどは症例報告が中心である。患者を必ず睡眠から覚醒させる鈍い頭痛が特徴であるが、診断はICHD-IIにもとづいてなされる。

表2. 睡眠時頭痛の診断基準（ICHD-II）

- A. B～Dを満たす鈍い頭痛
- B. 睡眠中にのみ起こり、覚醒をきたす
- C. 次の特徴のうち少なくとも2項目を満たす
 - 1. 1ヶ月あたり15回を越えて起こる
 - 2. 覚醒後15分以上持続する
 - 3. 初発年齢は50歳以上
- D. 自律神経症状がなく、悪心、過敏、または音過敏のうち2つ以上を示さない
- E. その他の疾患によらない（注1）

注：頭蓋内疾患を必ず否定する必要がある。
効果的な管理のためには、三叉神経・自律神経性頭痛に含まれる疾患との鑑別が必要である。

病態には時間生物学的な障害の存在が疑われており睡眠ポリグラフィなどによる解析が行われているが現在のところ不明な点も多い。薬物治療としては、カフェイン、リチウム、インドメタシンなどによる効果が報告されている。

D. 考察

これまでの報告^{3)~10)}は症例報告がほとんどであるが以下のような特徴があげられる。男女比は 1 : 1.5 と女性に多く、平均の発症年齢は 50~60 歳である。頭痛の程度は軽度~中等度であるが 20%に重度の痛みが報告されている。両側性の鈍痛のことが多く、前頭~側頭部または全体の痛みである。持続時間は 15~180 分で、発作頻度は 1~2 回/日で多くは睡眠後 3 時間の午前 1~3 時に出現する。自律神経症状はなく、片頭痛で見られる随伴症状の出現も少ない。睡眠ポリグラフィの検討では、頭痛は REM 睡眠期に出現することが多いが、NREM 睡眠との関連を指摘する報告もある。睡眠時無呼吸症候群や動脈血の酸素飽和度の低下とは関連がないことが多く、周期性下肢運動障害がみられることもある。時間生物学的な障害の存在が疑われているが現在のところ不明な点が多い。画像診断によって二次性頭痛を鑑別することが重要である。鑑別診断として、睡眠時におこる一次性頭痛である群発頭痛、三叉神経・自律神経性頭痛（発作性片側頭痛、SUNCT 症候群）、持続性片側頭痛などがあげられる。薬物治療としては、カフェイン、リチウム、インドメタシンなどによる効果が報告されている。CPAP(continuous positive airway pressure)の効果があつたとする報告もある。長期的な予後は明らかにされていない。

E. 結論

睡眠時頭痛は患者を必ず睡眠から覚醒させる鈍い頭痛が特徴で、診断は ICHD-II にもとづいてなされる。カフェイン、リチウム、インドメタシンなどによる薬物治療の効果が報告されている。

F. 健康危険情報

なし

文献

- 1) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 1-160.
- 2) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会, 国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II). 日本頭痛学会雑誌. 2004; 31: 1-188.
- 3) Evers, S., Goadsby, P. J. Hypnic headache: clinical features, pathophysiology, and treatment. Neurology 2003; 60 (6): 905-9
- 4) Ghiotto, N., Sances, G., Di Lorenzo, G., Trucco, M., Loi, M., Sandrini, G., Nappi, G. Report of eight new cases of hypnic headache and mini-review of the literature. Funct Neurol 2002; 17: 211-9.
- 5) Dodick, D. W. Polysomnography in hypnic headache syndrome. Headache 2000; 40: 748-52.
- 6) Manni, R., Sances, G., Terzaghi, M., Ghiotto, N., Nappi, G. Hypnic headache: PSG evidence of both REM- and NREM-related attacks. Neurology 2004; 62: 1411-3.
- 7) Pinessi, L., Rainero, I., Cicolin, A., Zibetti, M., Gentile, S., Mutani, R. Hypnic headache syndrome: association of the attacks with REM sleep. Cephalalgia 2003; 23: 150-4.
- 8) Dodick, D. W., Mosek, A. C., Campbell, J. K. The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. Cephalalgia 1998; 18: 152-6.

- 9) Dodick, D. W., Jones, J. M., Capobianco, D. J. Hypnic headache: another indomethacin-responsive headache syndrome? *Headache* 2000; 40: 830-5.
- 10) Evers, S., Rahmann, A., Schwaag, S., Ludemann, P., Husstedt, I. W. Hypnic headache - the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003; 23: 20-3.
- 11) Goadsby, P. J. Lipton, R. B. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 柴田興一、山根清美、岩田 誠：片頭痛の視覚誘発電位の空間周波数とコントラストの変化による特徴. *日本頭痛学会誌* 31 (2): 29-31, 2004

2. 学会発表

- 1) 柴田興一、山根清美、岩田 誠：片頭痛におけるコントラストの増加に伴う視覚誘発電位の振幅の変化。－発作間欠期と発作直後における検討－第 32 回日本頭痛学会総会，鹿児島，2004. 11.

片麻痺性片頭痛の日本全国疫学調査

— 中間報告 —

厚生労働科学研究・片麻痺性片頭痛疫学調査チーム

鳥取大学医学部・脳神経内科 竹島 多賀夫, 房安 恵美, 楠見 公義, 中島 健二
北里大学医学部・神経内科 飯ヶ谷 美峰, 坂井 文彦

研究要旨 アンケート方式にて片麻痺性片頭痛の全国調査 (n=6780) を行った。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。

A. 研究背景と目的

片頭痛は日常生活を阻害する頭痛発作を繰り返す疾患であり本邦でもその重要性が認識されつつある。本邦における片頭痛の有病率は疫学調査⁽¹⁾⁽²⁾によると一般人口の 6.0~8.4% と考えられる。前兆のある片頭痛の前兆とは完全可逆性の神経徴候で、閃輝暗点や視覚消失などの視覚症状、手足のチクチク感や感覚鈍麻などの感覚症状、失語性言語障害などが多いが、運動麻痺や脱力が前兆として出現する場合があります。このような症例は片麻痺性片頭痛と診断される。家族歴の有無により、家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛に細分類されている⁽³⁾。家族性片麻痺性片頭痛は遺伝子研究が進展しており小脳萎縮を伴う家系の検索から、第 19 番染色体上の P/Q 型カルシウムチャンネル遺伝子(CACNA1A)の変異が同定され⁽⁴⁾、また、第 1 番染色体に連鎖する家系では ATP 1 A2 遺伝子の異常⁽⁵⁾が同定されている。

欧米では片頭痛患者は人口の 10~15% で、家族性片麻痺性片頭痛は 0.003% と報告⁽⁶⁾されているが、本邦における片麻痺性片頭痛は症例報告が散見されるのみで実際の患者数や症候の詳細は不明である。本研究の目的は、本邦における片麻痺性片頭痛の日本全国疫学調査を行い、その実数と実態を把握することである。

B. 研究方法

片麻痺性片頭痛患者の診療機会があると考

えられる日本頭痛学会員、日本神経学会専門医、脳神経外科学会訓練施設、及び麻酔科学会認定施設に対して、全国規模でアンケート調査を実施した。

調査の依頼状(付録 1)、一次調査用紙(付録 2)、症例記録票(付録 3)、患者様への説明文(付録 4)、同意書、同意撤回書の他、資料として、片麻痺性片頭痛の解説文(付録 5)、国際頭痛分類第 2 版 片頭痛の項目の抜粋、などをメール便にて送付した。

得られた回答を集計し、可能なケースは 2 次調査を行い、本邦における有病率、男女比、地域分布、症候の特徴などについて検討し予定である。本報告書では、1 次調査の 2005 年 3 月 16 日までの回答を集計した。

(倫理面への配慮)

本調査研究は鳥取大学医学部の倫理委員会にて 2004 年 10 月 18 日に承認、北里大学医学部の倫理委員会にて 2005 年 1 月 27 日承認された。

C. 結果

調査対象者、対象施設は、日本頭痛学会員 682 人、日本神経学会専門医 3925 人、脳神経外科学会訓練施設 1239 施設、麻酔科学会認定施設 934 施設で合計 6780 件の調査票を送付した。

2005 年 3 月 16 日までに封書 881 通、Fax 428 通、電子メール 58 通、合計 1367 件

の返信があった。この時点の中間的な回収率は 20.2%であった。

回答のうち片麻痺性片頭痛の診療経験があるとの回答が 6.8%，診療経験なしとの回答が 93.2%であった。

診療科別の回答の内訳を表 1 に示す。

表 1 診療科別の回答数

診療科	A. 診療した	B. 疑い例を診療した	A.及 B.	C. なし	合計
神経内科	42	17	5	506	570
脳神経外科	4	3	0	203	210
麻酔科	0	1	0	184	185
その他(不明)	9	10	2	381	402
合計	55	31	7	1274	1367

診療経験あり (A,B) : 6.8%

診療経験なし (C) : 93.2%

診療経験があるとの回答 86 件，140 症例の内訳を診療科別に表 2 に示した。

表 2 診療科別の診療症例の内訳

診療科	A. 家族歴			B. 疑い例	合計
	あり	なし	不明		
神経内科	15	48	8	25	96
脳神経外科	2	2	0	5	9
麻酔科	0	0	0	1	1
その他	6	7	4	17	34
合計	23	57	12	48	140

症例調査票は 11 件回収できている。

D. 考察と結論

中間的な集計では本邦に 140 例の片麻痺性片頭痛患者が存在すると考えられる。平成 16 年 10 月の本邦の人口は 1.26 億人で単純に粗有病率を算出すると 0.0001% (0.1 人/10 万人) であった。

今後 1 次調査の対象とした日本頭痛学会，日本神経学会，脳神経外科学会，麻酔科学会を通じて回収率向上のため回答を呼びかける

こと，診療経験があると回答があった 140 例について 2 次調査を実施して本邦の片麻痺性片頭痛の実態を明らかにする予定である。死亡例も少なくない片麻痺性片頭痛の有効な健康対策を講じるための実態把握が可能となるものと考えられる。

文献

- (1) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17(1):15-22.
- (2) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004; 44(1): 8-19.
- (3) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification Of Headache Disorders; 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1):1-160.
- (4) Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van ER, Oefner PJ, Hoffman SM et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3):543-552.
- (5) De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33(2):192-196.
- (6) Lykke TL, Kirchmann EM, Faerch RS, Andersen I, Ostergaard E, Keiding N et al. An epidemiological survey of hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2002; 22(5):361-375