

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 14 年度～16 年度 総合研究報告書

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 14 年度～16 年度 総合研究報告書

# 目 次

I. 班員名簿 .....	4
II. 総合研究報告	
慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究 .....	9
坂井文彦	
分担研究報告	
1. EBM の手法を用いた慢性頭痛診療ガイドライン作成の 要件と進め方について .....	17
佐藤敏彦 北里大学医学部衛生学公衆衛生学助教授	
2. 頭痛診療ガイドライン作成のためのエビデンスの収集、解析 および片頭痛の疫学調査と病態解析のための生化学的、分子 遺伝学的研究 .....	23
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	
3. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究 .....	30
岩田 誠 東京女子医科大学脳神経センター センター長	
4. 片頭痛病態解明に関する研究 .....	32
福内靖男 足利赤十字病院院長	
5. エチゾラム(etizolam)の緊張型頭痛に対する効果 ー消炎鎮痛薬への重畳効果に関する RCT 研究ー .....	35
平田幸一 獨協医科大学神経内科学教授	
6. 慢性頭痛における漢方薬の有効性に関する研究 .....	43
花輪壽彦 北里研究所東洋医学総合研究所所長	
7. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の誤診と予後との関連 .....	56
小川 彰 岩手医科大学医学部脳神経外科教授	
8. 片頭痛における炎症性メカニズムの関与に関する研究 .....	58
吉良潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科教授	
9. 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 .....	60
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	

<b>研究報告</b>	
1. 新国際頭痛分類の普及に関する研究……………	65
間中信也 温和会間中病院院長	
2. 一次性頭痛の病診連携の推進に関する検討……………	69
橋本洋一郎 熊本市立熊本市民病院神経内科部長	
3. 群発頭痛に関する研究……………	74
荒木信夫 埼玉医科大学内科学神経内科部門教授	
4. 慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究……………	80
高瀬 靖 市立豊中病院神経内科医長	
5. 頭痛医療における脳ドックの役割……………	83
池田 憲 PL 東京健康管理センター神経内科部長	
6. 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……………	86
有村公良 鹿児島大学医学部神経病学神経内科助教授	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………</b>	<b>91</b>

**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	PL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	クリニカルバイオインフォマティクス研究エッセツト科学	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

# 総合研究報告書

## 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** EBMに基づいた慢性頭痛の診療ガイドラインが作成された。対象は臨床医全般で、とくにプライマリーケア医に使用しやすい配慮がされた。患者向けガイドラインも日本頭痛学会と共同で作成中である。ガイドラインが推奨する項目は一次性頭痛全般につき、診断、治療、予防薬を網羅した。国際頭痛分類・診断基準改訂版の全訳と診断アシストパッケージ（頭痛日記、問診票、診断アルゴリズム票）の作成により、一次性頭痛の標準的診断法が可能となった。国内外の頭痛に関するエビデンスが一覧できると共に、国内での治療効果のエビデンス（急性期治療薬、予防薬）や治療法選択の基礎となる病態の研究も理解できる。効率的で標準的な診断と治療の国内外のエビデンスが集大成されたことは、今後日本での頭痛医療の推進力として意義が大きい。

### A. 研究目的

慢性頭痛（新国際分類では一次性頭痛）、とくに片頭痛は有病率、支障度も高く、多くの国民が頭痛の為に日常生活に犠牲を強いられている。本研究の目的は、慢性頭痛の最適な医療システム推進の為、EBMに基づく診療ガイドラインを作成することである。一次性頭痛の分類と診断基準は国際頭痛学会の新分類に準じて行った。ガイドライン作成にあたり、臨床現場で何が問われているかについてのクリニカルクエスション（CQ）の調査を充分に行った。CQは専門医のみでなく一般臨床医からの疑問を多く吸収し、ガイドラインに反映させた。本邦でエビデンスの少ない治療法については、良質で中規模の臨床試験を行った。急性期治療薬の日本人での至適使用法、予防薬の有用性と東洋医学の客観的評価を行った。ガイドラインの背景となる一次性頭痛の病態解明についても本研究の目的とした。

### B. 研究方法

ガイドラインで推奨の対象とするCQの抽出に当たり、①一次性頭痛の分類と診断基準の確立、②頭痛医療の現場からの実態調査と、

改善に必要なCQ、③推奨の為に国内外のエビデンスの収集、整理を行った。国内で必要なエビデンスが少ない場合は、臨床試験を実施した。

①一次性頭痛の分類と診断基準は、初年度に主任研究者が国際頭痛分類改訂委員会に参加し、改訂版の日本語への全訳は分担して行った。この資料はガイドラインの作成基盤となった。②CQ作成に当たっては、過去のいくつかのガイドラインのAGREE法による評価のみでなく、実際のCQ抽出のために実態調査を、患者、プライマリーケア医、専門医を対象に行った。③ガイドライン作成の為に、文献的に国内外のエビデンス収集と共に研究班員による臨床試験、病態研究を行った。

（倫理面への配慮）

患者を対象とした調査、研究に際しては、目的、内容を十分に説明後に文書で同意を得た。いずれの調査研究も、各医療機関において倫理委員会の承認を受けた。

### C. 研究成果及び考察

EBMに基づいた慢性頭痛の診療ガイドラインが作成された。対象は臨床医全般で、とくにプライマリーケア医に使用しやすい配慮



がされた。患者向けガイドラインも日本頭痛学会と共同で作成中である。ガイドラインが推奨する項目は一次性頭痛全般につき、診断、治療、予防薬を網羅した。国際頭痛分類・診断基準改訂版の全訳と診断アシストパッケージ（頭痛日記、問診票、診断アルゴリズム票）の作成により、一次性頭痛の標準的診断法が可能となった。国内外の頭痛に関するエビデンスが一覧できると共に、国内での治療効果のエビデンス（急性期治療薬、予防薬）や治療法選択の基礎となる病態の研究も理解できる。効率的で標準的な診断と治療の国内外のエビデンスが集大成されたことは、今後日本での頭痛医療の推進力として意義が大きい。

EBM に基づく慢性頭痛の診療ガイドラインが、AGREE 方式に準じ完成した。作成の過程で医療現場から抽出されたクリニカルクエスションは、ガイドラインの項目を作成するのみでなく、現在の医療の整備すべき点を浮彫りにし、今後の頭痛医療の展開に重要なデータとなる。とくに、大病院の専門外来とプライマリーケアの連携、職場や学校での頭痛対策、小児や老人の頭痛の問題点、入院治療の必要な慢性頭痛、慢性頭痛による生活支障の実態など、ガイドラインの有効利用法についても予備的調査が達成できた。国内で充分ではなかった頭痛治療の EBM が幾つか作成され、①片頭痛急性期治療薬の日本人に対する至適使用法、②片頭痛予防薬としての漢方薬の効果、③ボツリヌストキシンの日本人片頭痛患者への効果、④緊張型頭痛に対する治療薬の効果などが比較試験で確認された。

一次性頭痛は自覚症状が主で他覚的所見に貧しいため、これをいかに分類し、病態を究明し、治療法を開発するかは困難であった。近年、頭痛にいかにか科学的なアプローチを行うかの研究が始まり、脳科学の一分野として注目されている。本研究班が初年度に参加した国際頭痛分類改訂は、頭痛の症候学についての過去の膨大なエビデンスを科学的に抽出し整理したものである。本ガイドラインは、新しい分類・診断基準に基づき本邦の頭痛の疫学、患者及び医療の実態、治療薬の効果を調査した上で作成されたものであり、本邦で

初めて一次性頭痛の臨床に対する科学的アプローチの第一歩が達成された。今後、病態の更なる研究や新薬の開発に必要な過去の多くのエビデンスが集大成されたものでもある。本研究で行った治療薬の RCT、とくに漢方薬の効果は新しい知見である。東洋医学の EBM はこれまで海外からの研究報告が多く、今回日本で行われた治験の学術的意義は大きい。一次性頭痛の客観的分類とテーラーメイド治療に期待されている分子遺伝学的研究は、研究最終年度に 3 大学の倫理委員会で承認されたが、実際のデータ収集、解析は今後に引き継がれる。

これまで本邦では効果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とされている。WHO の報告では、片頭痛は健康寿命を短縮する疾患の 12 位にランクされているが、Atlas of Neurological Disease (WHO, 2005) では西大西洋地区のプライマリーケア医療の問題点として頭痛診療がトップに挙げられる。国内外の EBM に基づく慢性頭痛の診療ガイドラインが作成されたことは、日本の頭痛医療を効率化する上で極めて重要な行政的意義を持つ。慢性頭痛を治療する多くの医師にとってガイドラインは頭痛の標準的治療を行う上で必須であり、慢性頭痛に悩む患者にとっては最適治療への早道が提示されている。本ガイドラインは臨床医、国民双方にとって頭痛医療推進の第一ステップとなる。今後、いかに効率良くガイドラインが利用され、患者 QOL 向上に結びつけるかの調査・研究が必要である。

本研究班は日本頭痛学会と共同研究を行い、分担研究者を含め合計 34 人の協力を得た。また研究の一部は WHO の Saraceno 博士との共同研究である。WHO の精神・神経部門では慢性頭痛の調査・研究を行っており、平成 17 年 10 月に日本で行われる国際頭痛学会では WHO とのジョイントシンポジウムが企画され、西大西洋地区での頭痛医療の改善につき議論される。

各分担研究者および研究協力者のガイドライン作成あるいはエビデンス収集のための研究の成果を抜粋する。

佐藤は根拠に基づく慢性頭痛診療ガイドラインを作成するにあたり、現状の慢性頭痛診療ガイドラインの問題点を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) を用いて評価し (平成 14 年度)、さらに、EBM を実践するにあたり、求められるべき診療ガイドラインを疾患に関わらず広く調査、検討した上で (平成 15 年度)、新しい慢性頭痛診療ガイドライン作成の具体的な要件を整理し、実際に作業を進める上で必要な項目の整理を試みた (平成 16 年度)。

間中は新しい世界的な頭痛分類と診断基準 (International Classification of Headache Disorders 2nd Edition ; ICHD-II) 国際分類第 2 版を適切に邦訳し、それを普及させた。まず全文を翻訳する作業を行った。日本頭痛学会の「新国際分類普及委員会」、および「厚労省頭痛ガイドライン研究班」が合同して翻訳作業を行い、2004 年 6 月 15 日に国際頭痛学会 (頭痛分類委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班) 共訳、国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II)、日本頭痛学会雑誌 2004;31:13-188. が刊行された。

中島らは、本邦における適正な頭痛医療の推進のためには、頭痛診療ガイドラインの作成のエビデンス収集・解析、実態調査としての頭痛疫学調査、病態解明のために生化学的、分子遺伝学的検討をおこなった。鳥取県大山町の全住民調査では、片頭痛の有病率は 6.0% であった。片麻痺性片頭痛の全国調査の中間集計では、人口 10 万人あたり 0.1 人と推定された。病態に関与しうる炎症性サイトカインの検討では片頭痛患者の頭痛発作間欠期には血清 TGF- $\beta$ 1 が上昇しており、TNF- $\alpha$  は低下していた。また、慢性炎症として注目されている *Helicobacter pylori* (HP) 感染率は片頭痛患者で高率であり、特に 40 才以下の HP 感染者は片頭痛罹患リスクが 2.2 倍になった。感受性遺伝子の検討では MTHFR 遺伝子 C677T 多型、ACE 遺伝子 I/D 多型、AGT 遺伝子 Met235Thr 多型が有意な関連を示した。また、EBM の手法に

より、片頭痛の診断、治療に関する即知のエビデンスの収集と整理を行った。頭痛外来や問題症例の入院診療を行い、薬剤の比較検討や QOL の評価を行い、また、リンパ球増多症を伴う偽片頭痛、Hemicrania continua、睡眠時頭痛、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) など稀な頭痛性疾患の本邦例の診断・治療を検討した。

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、実行した。6 予定施設中 1 施設追加での治験開始に至り、最終的に 5 施設における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  $5.55 \pm 1.79$  に対し投薬後  $2.46 \pm 2.17$ 、肩こり、投薬前  $5.91 \pm 2.24$  に対し投薬後  $3.65 \pm 2.36$  で両者とも有意な改善を示したというものであった。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。

花輪らは「慢性頭痛治療における漢方薬の有効性」に関する研究を行い、平成 15 年度は呉茱萸湯と五苓散、平成 16 年度は呉茱萸湯を用いて慢性頭痛発作予防薬としての効果を検討する臨床研究を施行した。これらはいずれも発作予防薬として有用であり、特に呉茱萸湯については漢方医学の特質を考慮した臨床研究デザインであるレスポナー限定プラセボ対照二重盲検試験において発作予防薬としての有効性を認めた。漢方薬は慢性頭痛発作予防薬として有用であることを確認した。

荒木らは、群発頭痛の診断と治療の報告を検索し、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 cephalalgia (TAC)) という呼称を使うことにいたる経緯を報告した。その上で診療のガイドラインとなるように、群発頭痛の分類病型、診断基準 (ICHD-II)、その疫学、患者の健康寿命の阻害、群発頭痛の病態生理、群発頭痛急性期 (発作期) 治療薬、群発頭痛発作期の予防療法にはどのような薬剤があるかについてまとめた。

小川らは、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の予後は不良であり、誤診や診断の遅れが予後の悪化につながるため、初期診察医におけるくも膜下出血の鑑別能力向上が重要であることを強調した。

高瀬らは、慢性連日性頭痛につき検討し、これが変容性片頭痛、慢性緊張型頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、持続性片側頭痛の 4 型に分類しうることを、また急性期薬物を高度に乱用している慢性連日性頭痛は、入院で乱用薬物を一度に中止する治療が効果的であることを強調した。

福内らは、片頭痛の実験モデルを作成する目的で、患者のリンパ球を採取し、それに EBvirus を感染させて継代化した。これが片頭痛の新しい実験モデルとして非常に用であることを示すためモデルを用いて片頭痛患者と健常者でのセロトニン(5-HT)系の差異、マイクロアレイを用いた遺伝子発現の差異を検討した。結果として片頭痛患者群において有意にリンパ球中の 5-HT 含量が高値を示した。また、細胞骨格系およびカルシウム結合蛋白の遺伝子発現が片頭痛患者において有意に上昇を示した。客観的診断モデルの可能性を示した。

岩田らは、片頭痛の診断に国際頭痛分類第 2 版をもとにした。簡易診断アルゴリズムが診断の手がかりになりえることを強調した。さらに、その他の一次性頭痛である睡眠時頭痛の診断と治療について考察を加えた。

吉良は、前兆のない片頭痛において健常群と比べ、頭痛間欠期の血清 MCP-1 および MCP-1 値は有意に低く、頭痛発作と炎症性メカニズムの関連が示唆されたが、

*Helicobacter pylori* 感染との関連はみられなかったことを報告した。

有村は、海外および本邦における頭痛に対するボツリヌス (BTX) 療法の有効性に関する報告をまとめ、現状と今後の課題について報告した。海外では片頭痛に対する有効性はほぼ確立しているが、緊張型頭痛に対しては評価が一定ではない。本邦では主に片頭痛を対象とした臨床試験が行われ、その有効性が認められている。今後 CRT に基づいた大規模臨床試験の実施の必要性を強調した。

橋本らは、一般病院(急性期病院)の神経内科の外来診療で一番多い頭痛につき、かかりつけ医と専門医との病診連携を構築し、多くの一次性頭痛患者の診療に専門医が関わるシステムを考えた。熊本県で二次医療圏ごとに神経内科医と脳神経外科医が協力してかかりつけ医との一次性頭痛の病診連携を構築することを主目的とした「頭痛治療推進ネットワーク熊本」を設立した。これにより一次性頭痛の病診連携の推進のモデルを作成した。

#### D. 結論

本研究により慢性頭痛の診断、治療に関するエビデンスが集大成され、日本人に適した診療プロセスの為のガイドラインが作成された。慢性頭痛の最適な医療が推進されると共に、国民は頭痛全般についての情報を開示され、適切な治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。

#### E. 論文発表

1. F Sakai, M Iwata, K Tashiro, Y Itoyama, S Tuji, Y Fukuuchi, G Sobue, K Nakashima, M Morimatsu. Zolmitriptan is effective and well tolerated in Japanese patients with migraine: a dose-response study, *Cephalalgia*. 2002(Jun):22(5):376-383
2. Tomita M, Suzuki N, Igarashi H, Endo M, Sakai F. Evidence against Strong Correlation between Chest Symptoms and Ischemic Coronary Changes after

- Subcutaneous Sumatriptan Injection, Internal Medicine. 2002;41(8);622-625  
ISSN 0918-2918
3. 飯塚高浩, 坂井文彦. 機能性疾患の治療の進歩, 神経治療学. 2002;19(4):401-408
  4. M Iigaya, F Sakai, K B.Kolodner, R B.Lipton, W F. Stewart. Reliability and Validity of the Japanese Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. Headache 2003;43(4):343-352
  5. Sakai F, Diener HC, Ryan R, Poole P. Eletriptan for the treatment of migraine: results of bridging a Japanese study to Western clinical trials. Curr Med Res Opin 2004 :20(3);269-277.
  6. Iizuka T, Sakai F, Endoh M, Suzuki N, Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome .Neurology 2003;61;577-578
  7. Noriko Otsuka, Fumihiko Sakai, Miho Iigaya, Hisaka Igarashi, Masuo Shirataka. MIDAS Assessments of Migraine Management, Including the Use of Triptans, in Japan. Headache Care. 2004;1(2):115-121
  8. H Igarashi, F Sakai. Current Status of Deagnosis and Treatment of Migraine Headache in Japanese Women. HEADACHE CARE. 2004;1(3):207-213.
1. 学会発表
1. Iizuka T, Sakai F, Endoh M, Suzuki N, New insight in the mechanism of headache in MELAS syndrome. A possible association with trigeminovascular activation. Neurology 2003;60(Suppl 1):A497-498
  2. Fukuda M, Suzuki N, Tsukahara S, Maruyama S, Sakai F, Role of CGRP recepror in trigeminal cerebrovascular neurogenic vasodilatation. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23(Suppl 1):18
  3. Tomita M, Suzuki N, Sakai F, Distinctive distribution of 5-HT1B receptor in trigeminovascular system in the rat-another implication for pharmacological action of triptans. Cephalalgia. 2003;23:648

# 分担研究報告書

## EBM の手法を用いた慢性頭痛診療ガイドライン 作成の要件と進め方について

分担研究者 佐藤 敏彦 北里大学医学部助教授

**研究要旨** 根拠に基づく慢性頭痛診療ガイドラインを作成するにあたり、現状の慢性頭痛診療ガイドラインの問題点を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) を用いて評価し（平成 14 年度）、さらに、EBM を実践するにあたり、求められるべき診療ガイドラインを疾患に関わらず広く調査、検討した上で（平成 15 年度）、新しい慢性頭痛診療ガイドライン作成の具体的な要件を整理し、実際に作業を進める上で必要な項目の整理を試みた（平成 16 年度）

### A. 研究目的

わが国の慢性頭痛診療ガイドラインの作成にあたり、診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、改善すべき点を明かし、さらに具体的な作業を効率的に実施するために、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

平成 14 年度

#### 1. 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)<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。

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。

#### 2. 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。

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。

平成 15 年度

医師の医療情報サービスに対するニーズを探るためのアンケート調査

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。

平成 16 年度

診療ガイドライン作成の際に必要な臨床疫学・EBM に関する知識の調査

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。収集した上で作成上で問題点に関わる記述を抽出した。

平成 14 年度

### 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
2. 「臨床の課題が明確に記載されている」 スコア 1
3. 「想定された患者が明確に記載されている」 スコア 3

#### (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
5. 「患者の視点や選好が考慮されている」 スコア 2
6. 「対象となる利用者が明確に示されている」 スコア 3

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

#### (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
9. 「根拠の選択基準が明確に記載されている」 スコア 2
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
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
12. 「推奨と根拠との関連が明確である」 スコア 2
13. 「専門家による外部評価を受けている」 スコア 1
14. 「更新手順が示されている」 スコア 2

#### (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
16. 「異なるオプションが示されている」 スコア 3
17. 「容易に重要な推奨を見分けられる」 スコア 3
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

#### (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
20. 「適用に伴う費用に関して考慮された」 スコア 1
21. 「監視・監査のための評価基準が示されている」 スコア 1

#### (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
23. 「作成メンバーの利害関係が記録されている」 スコア 1

#### 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」<sup>3)</sup>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<sup>4, 5)</sup>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」<sup>6)</sup>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る。

平成15年度

#### C. 結果

##### 1. 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では、「時々参考にしている」までを含めると、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。

##### 2. 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

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については医師会会員では、「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。

### 3. 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

医療情報を取得する理由では「はまる項目」については「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。

### 4. 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

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。

平成16年度

#### 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記載すると膨大な情報量となる。自社製品が記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ながみだ選択は、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、クリニカルクエスチ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、クリニカルクエスチ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」クエスチ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という症状の場合はあらかじめ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。

#### 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. *General 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) 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
- 6) 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
- 7) 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
  - 8) Guyatt G. Evidence-based Medicine. ACP Journal Club 1991;114:A16
  - 9) Sackett DL et al. Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM (2<sup>nd</sup> edition). Churchill Livingstone 2000
  - 10) Haynes RB et al. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine
  - 11) Muir Gray JA. Evidence-Based Healthcare: How to Make Health Policy and Management Decisions. Churchill Livingstone (London) 2002
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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

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。

頭痛診療ガイドライン作成のためのエビデンスの収集、解析および  
片頭痛の疫学調査と病態解明のための生化学的、分子遺伝学的研究

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  
研究協力者 竹島 多賀夫, 房安 恵美, 荒木 治子, 井尻 珠美, 福原 葉子,  
石崎 公郁子, 古和 久典, 楠見 公義  
鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科

**研究要旨** 本邦における適正な頭痛医療の推進のためには、頭痛診療ガイドラインの作成が必要であるが、そのためのエビデンスの収集・解析、実態調査としての頭痛疫学調査、病態解明のために生化学的、分子遺伝学的検討をおこなった。鳥取県大山町の全住民調査では、片頭痛の有病率は 6.0%であった。片麻痺性片頭痛の全国調査の中間集計では、人口 10 万人あたり 0.1 人と推定された。病態に関与しうる炎症性サイトカインの検討では片頭痛患者の頭痛発作間欠期には血清 TGF- $\beta$ 1 が上昇しており TNF- $\alpha$  は低下していた。また、慢性炎症として注目されている *Helicobacter pylori* (HP) 感染率は片頭痛患者で高率であり、特に 40 才以下の HP 感染者は片頭痛罹患リスクが 2.2 倍になった。感受性遺伝子の検討では MTHFR 遺伝子 C677T 多型, ACE 遺伝子 I/D 多型, AGT 遺伝子 Met235Thr 多型が有意な関連を示した。また, EBM の手法により, 片頭痛の診断, 治療に関する既知のエビデンスの収集と整理を行った。頭痛外来や問題症例の入院診療を行い, 薬剤の比較検討や QOL の評価を行い, また, リンパ球増多症を伴う偽片頭痛, Hemicrania continua, 睡眠時頭痛, 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) など稀な頭痛性疾患の本邦例を診断・治療した。このような研究成果をふまえて本邦の頭痛医療を推進してゆく必要がある。

#### A. 研究目的

本邦における適正な頭痛医療の推進のためには、頭痛診療ガイドラインの作成が必要である。頭痛診療ガイドライン作成のために、本邦における頭痛患者の実態を把握するために疫学調査を行った。また、病態をよりよく理解するために、炎症性サイトカインの変動や、血管作動性ペプチド、*Helicobacter pylori* (HP) 感染率を検討した。また、片頭痛感受性遺伝子を検討した。あらたなエビデンスの探求と平行して、ガイドラインに必要な臨床的疑問 (CQ) を作成・錬成し、文献情報を中心とした既知のエビデンスの収集整理を行った。

#### B. 研究方法

頭痛疫学研究 (Daisen study) : 鳥取県大山町において 20 歳以上の全住民 (5758 人, 男/女=2681/3077) を対象として頭痛に関する実態調査を実施した。頭痛に関連した一次調査は健康推進事業の一環として生活習慣病等の調査と平行して行い、頭痛がある住民 (N=1628) には頭痛に関する詳細な 2 次調査を実施した。得られたデータをロジスティック解析の手法により分析した。また、全国片麻痺性片頭痛疫学調査チームの事務局として片麻痺性片頭痛の全国調査を行った。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