厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総合研究報告書

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

研究協力者　有村　公良　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学・助教授

研究要旨　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が望まれる。

A．研究目的

慢性頭痛に対するボツリヌス（BTX）療法の有効性について、海外および本邦での臨床試験を詳細に検討し、今後本邦で実施すべき CRT に基づいた臨床神経の問題点などについて研究を行った。

B．研究方法

海外での BTX 療法に関する臨床試験の中で、エビデンスレベルの高い報告を片頭痛および緊張型頭痛に分けてその結果を検討した。また本邦においては２施設で BTX の頭痛に対する有用についての検討がなされ報告されており、その結果について検討した。

C．研究結果

１．海外での臨床試験の結果

a)片頭痛に対する効果

Evidence level Ｉｂの報告としては、まず Silberstein ら(2000)が片頭痛患者 123 例で Botox 25U, 75U を両側 frontalis, tempolaris, glabellar muscles に筋注（Fixed method）し、その有効性を明らかにした。とくに BTX 25U の顔面筋への施注は安全で有効な治療法であると報告した。しかし 75U ではその有効性は認められていない。すなわち投与量との関連はないと考えられる。Ondo ら(2004)は chronic daily headache 患者 60 例（うち chronic migraine 14 例）で Botox 200U を"Follow the pain method"で筋注。１２週間後の頭痛のない日数を primary efficacy point として評価した。その結果 BTX の有用性を報告しているが、層別解析がされていないため migraine に有効であったか否かは不明である。Evers ら(2004)は IHS 分類による片頭痛患者 60 例を３群に分け、１群は frontal, temporal, neck muscles すべてに Botox を計 100U 筋注、２群は frontal, temporal muscles にのみ計 16U、３群はすべての筋に placebo を筋注し比較している。その結果、３群間では片頭痛の頻度の減少、片頭痛の起こった日数、片頭痛の治療を行った総回数のいずれでも有意の差は認められなかったが、その後の解析で、6U 投与群のみが placebo 群に比較して、すべての随伴症状の減少で有意であったと報告している。

以上のように BTX の効果に一定の有用性は見られてはいない。その理由としては、対象症例の選択にバイアスがある可能性がある。これまでの報告例は、ほとんどが中等症以上の慢性・難治性の症例であり、軽症症例は含まれてはいない。BTX の予防効果という観点から考えると、軽症例も含めたより多数例での検討が必要である。また報告の全てが BTX A であるが、今後は BTX B での検討も必要である。

b) 緊張型頭痛に対する効果

1994 年 Zwart ら[1]が緊張型頭痛に対する BTX の効果について初めて報告して以来、数多くの報告が見られる。当初は open label study がほとんどで、有効性を示唆する報告が多く期待されたが、最近 placebo-controlled

double blind study の報告が増加するに連れて、その有効性が否定される報告が多くなっている。これらの報告から BTX の有効性を検討する中で、まず問題となるのは、報告間での総投与量の違いである。しかし、総投与量が多いからといって必ずしも有効性が増加すると言うことはない。次に問題となるのは投与部位の違いである。Evidence level I ではその規定から投与部位を一定にしたもの（Fixed method）がほとんどである。Open-label 試験では疼痛部位に投与する（Follow the pain method）報告も多い。BTX が有効であったという報告は"Follow the pain method"によるものに多く見られる。筋緊張型頭痛に対する BTX の有用性に関しては、今後対照症例、投与方法を一定にした比較試験が必要である。

2．本邦における報告

本邦では寺本(2003)、(2004)の報告、および鈴木ら(2004)の報告があるに過ぎない。寺本は、27 例の頭痛患者（慢性片頭痛患者 20 例、慢性群発性頭痛患者 7 例で、同意書を得て個人輸入した Botox 100 を用いて、左右の前頭筋 8 単位、皺鼻筋 4 単位、鼻根筋 2 単位、側頭筋 8 単位、喉頭筋 4 単位、頭板状筋 4 単位に総量 30 単位、あるいはさらに側頭筋を増量し 34 単位を筋注し、その効果を検討した。その結果慢性片頭痛患者では、著明改善例の 3 例を含む 14 例（70%）で頭痛の程度の改善を認めた。頻度の改善を 6 例（33.3%）で認めており、全体として 17 例（85.0%）で BTX は有効であった。慢性群発性頭痛では著明改善 1 例を含む 5 例（71.4%）で改善を認め、頻度の改善も 4 例（57.1%）で認めており、全体として 6 例（85.7%）で有効であった。　その後、慢性片頭痛患者の症例数を 40 例に増加し、著効 14 例（35%）、有効 20 例（50%）、総計 34 例（85.0%）で BTX 療法が有効であったと報告している。一方、鈴木らは国際頭痛学会の診断基準に基づき片頭痛と診断され、1 ヶ月に 5 回以上の発作がある 20 例（男 1 例、女 19 例）で Botox 100 を鼻根筋、皺鼻筋、前頭筋、側頭筋、後頭筋に計 50 単位の筋注を行いその効果を検討し、MAIDAS の改善、偏頭痛の頻度および程度の改善、頓挫薬服用回数の減少を認めている、また重大な副作用は認められていない。

D．考察

海外での頭痛に対する BTX 療法の有効性の結果は分かれている。すなわち、片頭痛に対しては、大体のところ BTX 療法が有効であるという結論が一般的である。また本邦におけるオープンラベル試験でもその有効性が示唆される。しかし CRT 試験ではその有効性が必ずしも明らかでない結果もあり、対象症例の選択、施注部位の選択などが重要と思われる。しかし BTX は高価であり、医療経済的に見ると、今後適応となるのは、通常の片頭痛治療に反応せず、日常生活が強く障害されるような慢性片頭痛患者であろうと思われる。一方緊張型頭痛に対する効果は、現状では一定の評価は下されていない。今後対象症例の選択とともに、投与方法の考慮（"Follow the pain method"が望ましい）も必要である。

E．結論

頭痛に対する治療法が広く認識されつつあるにもかかわらず、依然として難治性の頭痛患者も少なくなく、このよう患者に対する BTX 療法の有効性を明らかにするために、今後本邦でも大規模臨床試験の実施が望まれる。

F．健康危険情報

とくになし。

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1）東　桂子、有村公良ら：日本頭痛学会雑誌 31(3):78

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
久保慶高，小川　彰	くも膜下出血	青木三千雄	Clinical Neuroscience	中外医学社	東京	2003	222-223
橋本しをり，岩田誠	頭痛	花岡一雄	痛み—基礎・臨床。治療—	朝倉書店	東京	2003	84-87
平田幸一	片頭痛の診断・治療	東儀英夫	よくわかる頭痛・めまい・しびれのすべて—鑑別診断から治療まで—	永井書店	大阪	2003	33-45
平田幸一	慢性連日性頭痛の診断のコツ	坂井文彦	頭痛診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2003	60-61
平田幸一	罹患率が最も高く，背景も多様な緊張型頭痛の治療	坂井文彦	頭痛診療のコツと落とし穴	中山書店	東京	2003	140-141
荒木信夫	群発頭痛—病態生理	坂井文彦	最新医学別冊　新しい診断と治療のABC 21　頭痛	最新医学社	大阪	2004	166-172
池田　憲	脳ドックの役割	坂井文彦	最新医学別冊　新しい診断と治療のABC 21　頭痛	最新医学社	大阪	2004	57-64
久保慶高	二次性頭痛の鑑別診断	鈴木孝弘	カレントテラピー	ライフメディコム	東京	2004	61-64
久保慶高，小川　彰他	ネッククリッピングが不可能な内頚動脈海綿静脈洞部の巨大動脈瘤に対する外科治療	永田　泉	新世紀のバイパス術	真興社	東京	2004	122-125
鈴木則宏	セロトニンと頭痛	M. Satoh (ed)	Serotonin update. New Frontiers of Neurotransmitter Research. 7.	Excerpta Medica., /Elsevier Japan	Tokyo	2004	1-20

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鈴木則宏	片頭痛の知識を深める	間中信也（編）	トリプタンの使い方～片頭痛治療薬のさじ加減～	フジメディカル出版	東京	2004	41
鈴木則宏	頭痛	山口徹、北原光夫（編）	2004今日の治療指針－私はこう治療している－	医学書院	東京	2004	652-654
根来　清，多田由紀子	頭痛外来	坂井文彦	最新医学別冊　新しい診断と治療のABC 21　頭痛	最新医学社	東京	2004	26-32
橋本洋一郎，井　重博，内野　誠	頭痛医療システム：プライマリーケアと病診連携	坂井文彦	最新医学別冊　新しい診断と治療のABC 21　頭痛	最新医学社	東京	2004	40-50
濱田潤一	セロトニンの役割	坂井文彦	新しい診断と治療のＡＢＣ21　神経２　頭痛	最新医学社	大阪	2004	119-126
平田幸一	トリプタン系薬剤の投与禁忌、不適切使用例、他薬との相互作用	間中信也，喜多村孝幸	トリプタンの使い方	フジメディカル出版	大阪	2004	130-133
平田幸一	妊娠中・授乳中の投与は可能か？	間中信也，喜多村孝幸	トリプタンの使い方	フジメディカル出版	大阪	2004	134-136
平田幸一	高齢者への投与	間中信也，喜多村孝幸	トリプタンの使い方	フジメディカル出版	大阪	2004	137
平田幸一	小児における投与は可能か？	間中信也，喜多村孝幸	トリプタンの使い方	フジメディカル出版	大阪	2004	138-139
平田幸一	緊張型頭痛	坂井文彦	頭痛 -神経2-	最新医学社	大阪	2004	143-152
平田幸一	慢性連日性頭痛	柳沢信夫，篠原幸人，岩田誠，清水輝夫，寺本明	Annual Review 神経	中外医学社	東京	2004	68-74
荒木信夫	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)	山口徹・	今日の治療指針 2005年版	医学書院	東京	2005	1577-1582

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishihara T, Izawa N, Kawakami T, Kokubun N, Hirata K, Sato T	Early diagnosis of vertebral dissecting aneurysm: a magnetic resonance angiography study.	Int Med	41(12)	1193-1195	2002
Takahashi T, Igarashi S, Kimura T, Hozumi I, Kawachi I, Onodera O, Takano H, Saito M, Tsuji S	Japanese cases of familial hemiplegic migraine with cerebellar ataxia carrying a T666M mutation in the CACNA1A gene	J. Neurol. Neurosurg.Psychiat	72(5)	676-677	2002
多田由紀子，根来清，川井元晴，柿沼進，小笠原淳一，山下博史，田阪一平，三隅俊吾，尾本雅俊，森松光紀	免疫グロブリン大量静注療法に伴う頭痛の検討	神経治療	19	415-419	2002
根来清	頭痛の分類と疫学	Medicina	39	914-916	2002
平田幸一	慢性連日性頭痛	診断と治療	90(6)	889-894	2002
平田幸一	慢性頭痛の診断と初期対応	痛みと臨床	2(3)	249-259	2002
平田幸一	慢性頭痛の鑑別診断	日本医師会誌	128(11)	1615-1619	2002
平田幸一	頭痛の診断を間違えない	日本医事新報	4089	1-7	2002
平田幸一	頭痛の新しい治療薬とその効果	臨床と研究	79(10)	1714-1717	2002
平田幸一，加治芳明、江幡敦子	緊張型頭痛治療のEBM	治療学	36(7)	717-722	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
平田幸一，竹島多賀夫	EBMに基づく慢性頭痛の治療	神経進歩	46(3)	413-430	2002
間中信也	鎮痛薬の使い方と薬剤誘発性頭痛	Medicina	39	962-965	2002
間中信也	片頭痛の博物誌	PharmaMedica	20(7)	13-19	2002
間中信也	特集　頭痛・疼痛　頭痛研究の歴史	神経研究の進歩	46(3)	331-340	2002
間中信也	頭痛診療最前線	成人病と生活習慣病	32(6)	701-707	2002
間中信也	緊張型頭痛のメカニズムと治療	痛みと臨床	2	268-275	2002
Otawara Y, Ogawa A et al.	Brain temperature and cerebral blood flow imaging in patients with severe subarachnoid hemorrhage: report of two cases.	Surg Neurol.	60(6)	549-552	2003
岩田誠	神経内科の文学散歩　第15回井上やすしの『頭痛肩こり樋口一葉』—頭痛の診断—	Brain Medical	15	437-442	2003
岩田誠，坂井文彦	健康情報室　あきらめていませんか？頭痛のこと	讀賣新聞	11月16日朝刊12版	36面	2003
岩田誠	頭痛診療の現状と将来	クリニシアン	50	845-848	2003
岩田誠	原因不明の頭痛をどうみるか	成人病と生活習慣病	33	514-518	2003
岩田誠	片頭痛の診断とその治療	東京都医師会	56	255-259	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
柿沼進，根来清，多田由紀子，森松光紀	頭痛専門外来開設に伴う外来受診状況の変化．マスコミを用いた広報活動の影響について．	神経治療	20	63-69	2003
柴田興一、岩田誠	片頭痛とトリプタン製剤	神経治療	20	45-52	2003
高瀬靖	難治性慢性頭痛の治療-慢性連日性頭痛	日本頭痛学会誌	30	22-25	2003
高瀬靖，中野美佐，巽千賀夫	一次性new daily persistent headacheの臨床的検討–43例の発症，誘因，発症年齢，男女比，頭痛の性状，頻度について-	臨床神経学	43	533-538	2003
多田由紀子，根来清，小笠原淳一，川井元晴，森松光紀	頭痛外来開設により受診率が急増した片頭痛患者についての検討	山口医学	52	169-173	2003
中村智美、内山真一郎、柴垣泰郎、岩田誠	MRI拡散強調画像で異常を示したTIA症例の検討	臨床神経	43	122-125	2003
平田幸一	緊張型頭痛	Modern Physician	23(3)	424-425	2003
平田幸一	トリプタンの妊婦における使用	医学のあゆみ	204(7)	479-482	2003
平田幸一	トリプタン最前線．妊婦とトリプタン	日本頭痛学会誌	30(1)	158-160	2003
平田幸一，山本紫布	慢性頭痛とその対策	産婦人科治療	87(3)	293-300	2003
平田幸一，椎葉千恵	EBMに基づいた治療の実際 緊張型頭痛	Medical Practice	20(6)	1035-1039	2003
間中信也	多様な患者ニーズを満たすトリプタン系薬剤の新しい選択法	Progress in Medicine	23(3)	891-895	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
間中信也，都築隆	慢性連日性頭痛の診断と治療～エビデンスに基づく神経精神疾患の治療戦略	脳の科学	25	715-720	2003
Iizuka T, Sakai F, Yamakawa K, Suzuki K, Suzuki N,	Vasogenic leakage and the mechanism of migraine with prolonged aura in Sturge-Weber syndrome	Cephalalgia	24	767-770	2004
Kubo Y, Ogawa A et al.	Treatment of vertebral artery aneurysms with posterior inferior cerebellar artery-posterior inferior cerebellar artery anastomosis combined with parent artery occlusion.	Surg Neurol.	61(2)	185-189	2004
Kubo Y, Ogawa A et al.	Anxiety before and after surgical repair in patients with asymptomatic unruptured intracranial aneurysm.	Surg Neurol.	62(1)	28-31	2004
Sasaki S, Shirata A, Yamane K, Iwata M	Parkin-positive autosomal recessive juvenile parkinsonism with α-synuclein-positive inclusions	Neurology	63	678-682	2004
Sasaki S, Warita H, abe K, Iwata M	Slow component of axonal transport is impaired in the prozimal axon of transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene	Acta Neuropathol	107	452-460	2004
Shimizu T, Iwata M	Migraine patients prefer zolmitriptan orally disintegrating tablets (DOT) to eletriptan oral tablets.	Headache Care	1	299-301	2004
Hirata K	Differential diagnosis of chronic headache	JMJA	47(3)	118-123	2004
Yasushi Takase, Misa Nakano, Chikao Tatsumi and Tatsuo Matsuyama	Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily-persistent headache (NDPH): thirty cases in Japan	Cephalalgia	24	955-9	2004
Kusumi M, Araki H, Ijiri T, Kowa H, Adachi Y, Takeshima T, Sakai F,	Serotonin 2C receptor gene Cys23Ser polymorphism: a candidate genetic risk factor of migraine with aura in Japanese population.	Acta Neurol Scand	109(6)	407-409	2004
Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K,	Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study.	Headache	44(1)	8-19	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuma K, Takeshima T, Ishizaki K, and Nakashima K.	Somatosensory evoked high-frequency oscillations in migraine patients.	Clin Neurophysiol	115	1857 - 1862	2004
Takeshima T, Nakashima K	:Genetics of migraine headache.	JMAJ (Japan Medical Association Journal)	47	140-145	2004
荒木信夫	頭痛の原因－発症のメカニズム－	治療	86(4)	1449-1454	2004
荒木治子，竹島多賀夫，福原葉子，井尻珠美，古和久典，中島健二	鳥取大学神経内科頭痛外来におけるトリプタンの検討	日本頭痛学会誌	31	98-100	2004
池田　憲	脳ドックの役割.	カレントテラピー	22	76-79	2004
井尻珠美，竹島多賀夫，荒木治子，房安恵美，楠見公義，古和久典，孫明子，粟木悦子，池田憲，中島健二	慢性頭痛患者におけるHelicobacter pyroli感染率およびCagA抗体陽性率の検討	日本頭痛学会誌	31	57-59	2004
岩田誠	慢性頭痛と治療薬NSAID s の位置付け	Medical Tribune	37	27	2004
岩田誠	ヘルスケア相談室　頭痛のタイプを見分けて“ズキズキ”を解消	さわやか	328	6-7	2004
小田口浩，若杉安希乃，花輪壽彦	頭痛診療における漢方の役割	カレントテラピー	22(10)	81-84	2004
河野浩之，橋本洋一郎，三隅洋平，米村公伸，内野　誠	限局性に硬膜が造影された特発性低髄液圧症候群	神経内科	61	206-207	2004
古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二	フローチャートでみる生活習慣病診療指針・　片頭痛と緊張型頭痛	成人病と生活習慣病	34	386-389	2004
古和久典，房安恵美，荒木治子，井尻珠美，竹島多賀夫，中島健二	頭痛患者におけるプロスタサイクリン合成酵素遺伝子多型の検討	日本頭痛学会誌	31	36-37	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古和久典, 竹島多賀夫, 中島健二	臨床医のための新薬の知識2004- 片頭痛治療薬 5-HT1B/1D受容体動作薬 安息香酸リザトリプタン	臨床と薬物治療	23	335-336	2004
古和久典，竹島多賀夫，中島健二	内科外来診療実践ガイド-頭痛	Medical Practice	21	311-320	2004
坂井文彦，Cady R, Purdy RA, 福内靖男，岩田誠，五十嵐久佳，竹島多賀夫，中島健二	プライマリケアにおける片頭痛の見分け方（座談会）	Parma Media	22	75-85	2004
坂井文彦，福内靖男，岩田誠，濱田潤一，五十嵐久佳，清水俊彦，遠山和朗，影山聡，荒川一郎，井尻章悟，植地泰之，永田傳	日本語版片頭痛用Headache Impact Test(HIT-6)の信頼性の検討	臨床医薬	20(10)	1045-1054	2004
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，橋本しおり，望月温子	日本語版片頭痛用quality of life調査書の信頼性と妥当性の検討	神経治療	21	449-458	2004
坂井文彦、Cady,R,Purdy,RA, 福内靖男、岩田誠、中島健二、五十嵐久佳、竹島多賀夫	座談会 プライマリケアにおける片頭痛の見分け方	Pharma Medica	22	75-85	2004
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	29-31	2004
清水俊彦，岩田誠，橋本しをり，望月温子，坂井文彦，福内靖男，西村周三，鈴木則宏，五十嵐久佳，濱田潤一	片頭痛患者に対する医療経済額的調査（中間報告）	日本頭痛学会誌	31(2)	81-83	2004
清水俊彦	頭痛診療最前線 よりよき頭痛診療を目指して 頭痛の医療経済	カレントテラピー	22	1052-1053	2004
清水俊彦	新しい診断と治療のABC21 神経2 頭痛 薬物乱用頭痛 予防対策と治療	最新医学	別冊	182-192	2004
清水俊彦	女性の痛み 外来患者を中心に 外来で診る女性特有の痛みと薬物療法 「頭が痛い」と訴える患者	薬局	55	1961-1970	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
清水俊彦	臨床医のための新薬の知識2004　片頭痛治療薬の変遷と今後の動向　トリプタン製剤を中心に	臨床と薬物治療	23	326-330	2004
高瀬靖	慢性連日性頭痛の現状と治療	カレントテラピー	22	1023-1026	2004
高瀬靖	慢性連日性頭痛，薬剤誘発性頭痛	メディカル朝日	9	74-75	2004
高瀬靖	プライマリケア医のための頭痛診療　薬物性頭痛	治療	86	1503-1508	2004
高瀬靖	難治性頭痛の病態，予防，治療．薬剤誘発性頭痛および慢性連日性頭痛	臨床神経学	44	815-817	2004
高瀬靖，中野美佐，巽千賀夫，松山辰男	トリプタン系薬剤の乱用がみられた5例の検討	日本頭痛学会誌	31	117-119	2004
竹川英宏，平田幸一	一般診療のための抗不安薬の選び方と使い方．各診療科での抗不安薬治療の実際 脳･神経系	Modern Physician	24(6)	1051-1053	2004
竹島多賀夫，荒木治子，中島健二	慢性頭痛の予後決定因子	成人病と生活習慣病	34	892-896	2004
竹島多賀夫，福原葉子，井尻珠美，中島健二	神経疾患の医療手順･　神経疾患の医療手順･片頭痛	神経治療学	21	139-153	2004
竹島多賀夫，荒木治子，井尻珠美，福原葉子，中島健二	頭痛医療のためのクリニカル・クエスチョン	カレントテラピー	22	17-21	2004
竹島多賀夫，中島健二	片頭痛の分子生物学	カレントテラピー	22	85-86	2004
竹島多賀夫，荒木治子，楠見公義，福原葉子，古和久典，足立芳樹，中島健二	頭痛をめぐる最近の話題：　2片頭痛の分子生物学と遺伝子研究	脳神経	56	645-654	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
辰元宗人，石原哲也，結城伸泰，平田幸一	寒冷曝露にて頭痛を繰り返した，強皮症に伴う脳血管炎	日本頭痛学会誌	31(2)	166-168	2004
中島健二, 竹島多賀夫, 古和久典	トリプタン系薬物の比較とその分析　メタアナリシス	日本頭痛学会雑誌	31(2)	22-24	2004
永田栄一郎	片頭痛の病態と治療方針	カレントテラピー		33-39	2004
中村智美、太田宏平、丹羽直樹、竹内恵、内山真一郎、岩田誠	眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質散在性病変が出現した１例	臨床神経	44	108-110	2004
根来清	難治性頭痛への対応．プライマリケア医のための頭痛診療	治療	86	1579-1584	2004
根来清	頚椎症性神経根症によって起こる頚部痛頁	脊椎脊髄ジャーナル	17	774-777	2004
橋本洋一郎，井　重博，田島和周，内野　誠	プライマリ・ケアの頭痛医療と病診連携	カレントテラピー	22	1031-1037	2004
橋本洋一郎，井　重博，内野誠	慢性頭痛の治療と病診連携	治療	86	1608-1616	2004
濱田潤一	頭痛	Medicina	41(4)	592-596	2004
濱田潤一	片頭痛	Molecular Medicine	41(6)	729-735	2004
濱田潤一	脳血管障害と頭痛	治療	86(4)	1541-1547	2004
濱田潤一	妊娠中（時）における片頭痛	神経内科	61(1)	34-39	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
濱田潤一，清水利彦，福内靖男，坂井文彦，岩田誠，西村周三	日本語版片頭痛用quality of life調査書の言語的妥当性の検討	神経治療	21	443-447	2004
平田幸一，伊澤直樹，江幡敦子	Cervicogenic headacheの概念とメカニズム	脊椎脊髄ジャーナル	17(8)	778-783	2004
平田幸一，星山栄成，鈴木紫布，小林映仁，辰元宋人，穂積昭則	緊張型頭痛の診断と治療	カレントテラピー	22(10)	1014-1017	2004
房安恵美，古和久典，荒木治子，井尻珠美，竹島多賀夫，中島健二	片頭痛患者における血漿substanceP及びACE活性の検討	日本頭痛学会誌	31	41-43	2004
福原葉子，竹島多賀夫，植田圭吾，名田正子，佐々木清博，井尻珠美，中島健二	病院勤務の看護師，薬剤師における頭痛関連QOLの検討.	日本頭痛学会誌	31	84-86	2004
間中信也	頭痛の概念・定義　　新国際頭痛分類(ICHD-Ⅱ)-一次性頭痛、二次性頭痛	最新医学・別冊　新しい診断と治療のABC21	別冊	38610	2004
間中信也	頭痛-問診、診察のポイント	治療	3月増刊号	653-655	2004
間中信也	突然の頭痛	治療	3月増刊号	1023-1025	2004
間中信也	頭痛の治療薬－治療アルゴリズムを考慮した頭痛治療－	治療	86(4)	135-140	2004
間中信也	トリプタンの使用経験	脳と神経	56(9)	739-745	2004
間中信也	難治性頭痛の病態，予防，治療　群発頭痛とその近縁疾患：診断と治療	臨床神経	44(11)	812-814	2004
三橋健次郎、中村智美、橋本しをり、内山真一郎、岩田誠	脳脊髄液蛋白の異常高値が持続した脊髄硬膜外腫瘍	脳と神経	56	805-809	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda K, Kashihara H,	Brain check-up-based study of migraine in Japan.	Headache Care	2	75-80	2005
荒木信夫	群発頭痛および三叉神経・自律神経性頭痛の診断と治療	Brain Medical	17(1)	7-12	2005
近藤裕美、西村芳子、田中俊久、岩田誠、佐中孜	大腸癌を伴う慢性肥厚性硬膜炎を呈した血液透析患者の１例	透析会誌	38	57-60	2005
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〈市販後臨床試験〉	臨床医薬	21	97-117	2005
永田栄一郎	頭痛薬	成人病と生活習慣病		187-191	2005
間中信也	新国際頭痛分類(ICHD-Ⅱ)	Annual Review神経2005		71-78	2005
Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, Kusumi M, Takeshima T, Nakashima K.	Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura.	Neurosci Lett	374(2)	129-131	2005

200400740B（分担）

慢性頭痛診療ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

（平成14年度～16年度）

主任研究者　坂　井　文　彦

平成17（2005）年3月

慢性頭痛診療ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

（平成14年度～16年度）

慢性頭痛診療ガイドラインについて

はじめに

このガイドラインは慢性頭痛（一次性頭痛：新国際頭痛分類による）診療のレベルの向上、標準化、および専門医のみでなくプライマリー・ケアー医への普及を目的として作成された。プライマリー・ケアー医には校医、産業医、脳ドック医なども含まれる。本ガイドラインの作成は厚生労働省科学研究費補助金、こころの健康科学研究事業としておこなわれたが、本研究班分担研究者とともに、日本頭痛学会の全面的な協力を得た。頭痛診療の臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の抽出にあたっては、患者の会からの情報も参考にした。患者向けガイドラインは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、予防法を網羅した。新国際頭痛分類・診断基準の全訳と診断アシストパッケージ（頭痛ダイアリー、問診表と診断アルゴリズム）の作成により、一次性頭痛の標準的診断法が可能となる。治療に関しては、国内外の慢性頭痛治療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や、治療法選択の基礎となる病態の研究も理解できる。本ガイドラインには、効率的で標準的な診断と治療の国内のエビデンスが集約されており、日本での頭痛医療の推進に役立つことを期待する。

目的と背景

本ガイドライン作成の目的は、これまで本邦で効果的な頭痛診療のプロセスがなく、不十分とされていた慢性頭痛の標準的医療を普及させることである。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ために日常生活に犠牲を強いられている。WHO の報告でも片頭痛は健康寿命を短縮する疾患の 12 位（女性）にランクされている。しかし自覚症状が主で他覚的所見に乏しいため、これを分類し、病態を究明し、治療法を開発することは困難であった。近年、頭痛にいかに科学的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進歩している。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、患者および医療の実態、治療薬の効果を調査した上で作成されたものである。

作成手順と組織

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・クエスチョン（CQ）の調査を十分に行った。CQ は専門医のみでなく一般臨床医のアンケート調査からも抽出した。この実態調査には患者集団からの協力も得て CQ の参考とした。すなわち、臨床的課題を明確にし、それに対する勧告を行うようにした。

対象疾患は、新国際分類で一次性頭痛と分類された片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、その他の一次性頭痛とした。それに加え、頭痛医療全体に対するCQに対応するため、頭痛一般についての項を設けるとともに、CQ が多かった薬物乱用頭痛、小児頭痛、遺伝などの項目も追加した。

科学的根拠の検索には系統だった手法を用いた。すなわち表１に示す基準に従ってPubmed、Cochrane Library, 医学中央雑誌その他を利用して検索、その結果を統合してそれぞれのCQに対する推奨、推奨グレードを作成した(表２)。

表１　Oxford EBM センター・エビデンスレベル（2001）

レベル	内容
Ⅰa	均質な[1] ランダム化比較試験の系統的レビュー
Ⅰb	信頼区間の狭い１個のランダム化比較試験
Ⅰc	すべてかーなしか[4]
Ⅱa	均質なコホート研究による系統的レビュー
Ⅱb	１個のコホート研究（質の低いランダム化比較試験を含む；たとえば追跡率80%未満のもの）
Ⅱc	アウトカム研究
Ⅲ	均質な症例対象研究による系統的レビューあるいは１個の症例対象研究
Ⅳ	症例集積研究と質の低いコホート研究や症例対照研究
Ⅴ	明白な批判的吟味のない、あるいは生理学や実験室での研究、根本原理に基づく専門家の意見

表２　推奨のグレード(強さ)

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

それぞれの推奨およびそのグレードは、厚生労働省班研究の分担研究者、研究協力者(表3)により議論された。推奨と科学的根拠との関連の結びつけは十分な議論のうえでコンセンサスが得られたものである。作成の手順は、福井、丹後による「診療ガイドラインの作成手順ｖ4,3」に沿うとともに、作成過程で財団法人日本医療機能評価機構のマニュアルあるいは意見を参考とした。

本ガイドラインは標記の厚労省研究班の分担研究者および研究協力者が中心となり作成した。CQ の抽出には、地域医師会および患者団体（J-Happy の会）の協力を得た。

ガイドラインの内容

慢性頭痛診療ガイドラインは診療を支援するためであり、診療を拘束するものではない。欧米に比して遅れていると考えられている本邦の頭痛医療を、患者中心に展開していくための指針を提供する内容となっている。臨床の現場では、ガイドラインとともに医師の経験が重要となる。患者の満足度を考慮に入れたベストな臨床的判断を行うために活用されることが期待される。ガイドラインの内容は、頭痛診療への一般的アプローチを総論とし、引き続きそれぞれの一次性頭痛の診断と治療につき記した。さらに、頭痛医療の展開に重要と考えられる病診連携、職場や学校での頭痛対策、小児の頭痛診療の要点、頭痛に関する分子遺伝学の進歩につき記されている。

本ガイドラインの特徴のひとつは、国内で得られた頭痛診療のエビデンスが取り入れられていることである。厚生労働省班研究の成果により、これまで国内では充分でなかった頭痛医療のエビデンスを得ることができた。例えば、片頭痛急性期治療薬の日本人に対する至適使用法、片頭痛治療薬としての漢方の効果、ボツリヌストキシンの日本人片頭痛患者への効果、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。

おわりに

WHO の Atlas of Neurological Disease(2005) では、西太平洋地区でプライマリーケアーを受診する神経疾患のトップに頭痛があげられている。患者にとって頭痛診療の需要がきわめて多いことがわかる。本ガイドラインは国内外の科学的根拠に基づき作成されたものであり、慢性頭痛を治療する多くの医師が効率的かつ標準的治療を行う上で必須である。慢性頭痛に悩む患者にとっても最適治療への早道が提示されている。

本ガイドラインは普及の目的で日本頭痛学会誌およびそのホームページに掲載し、3 年毎に日本頭痛学会により改訂の予定である。

平成 17 年 3 月

主任研究者　坂井文彦