

研究課題：『頭痛疾患に関する観察研究』

研究実施計画書

研究代表者： 河合 拓也

実施責任者： 島田 大輔

研究計画書第 1 版作成 2022 年 12 月 18 日

0. 研究の概要

0.1. 目的

小山記念病院において診療を行った頭痛患者を集学的治療法の有効性と安全性を後方視的に検討する観察研究を行うことを目的とする。

0.2. 対象

対象は、2019年4月から2039年3月末まで小山記念病院、他4施設（ブレインピア南太田、みたか中村脳神経外科、八王子クリニック、三島東海病院）で診療した、頭痛患者（1次性頭痛（片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛など）、2次性頭痛など）。

0.3. 方法

- 1) 頭痛症例に対する治療（急性期および予防の標準治療、CGRP関連製剤など）を施行した症例コホートにおいての観察研究（生体試料を用いないカルテ調査）を行い、資料（試料）等に記された臨床情報を下に、治療の有効性及び安全性に関する検討を行う。

0.4. 予定症例数ならびに研究期間

- 1) 小山記念病院、他4施設（ブレインピア南太田、みたか中村脳神経外科、八王子クリニック、三島東海病院）で診療した頭痛症例が対象となる。
- 2) 目標症例数：4000例
- 3) 研究期間：承認日より2039年3月末まで

0.5. 問合せ先

小山記念病院 脳神経外科

電子メール： ikyoku@koyama-hp.jp

〒314-0030 茨城県鹿嶋市厨 5-1-2

TEL.0299(85)1111 FAX.0299(85)1112

1. 目的

小山記念病院、他4施設（ブレインピア南太田、みたか中村脳神経外科、八王子クリニック、三島東海病院）において診療を行った頭痛症例に対する集学的治療法の有効性と安全性を後方視的に検討する観察研究を行うことを目的とする。

2. 背景

一次性頭痛は1.「片頭痛」、2.「緊張型頭痛」、3.「三叉神経・自律神経性頭痛(TACs)」、4.「その他の一次性頭痛」に鑑別ができ、二次性頭痛は5.「頭頸部外傷・傷害による頭痛」、6「頭頸部血管障害による頭痛」、7.「非血管性頭蓋内疾患による頭痛」、8.「物質またはその離脱による頭痛」、9.「感染症による頭痛」、10.「ホメオスターシス障害による頭痛」、11.「頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいはその他の顔面・頸部の構成組織の障害による頭痛または顔面痛」、12.「精神疾患による頭痛」の8つのグループ367種類に分類される。さらに一次性頭痛と二次性頭痛が共存しているのかを見極める必要がある。二次性頭痛では時に生命にかかわる疾患が原因となっている場合があり、十分に注意する必要がある。

そして、生活の質を大きく下げる一次性頭痛は **common disease** にもかかわらず、まだ病態は不明なところも多い。また的確な診断や治療ができていないことも多い。頭痛症例を正確な診断や治療を行い、予防薬を処方できている症例は10%に過ぎない。今後バイオマーカーの研究が急務である。

3. 研究対象

3.1 選択規準

対象は、2019年4月から2039年3月末まで小山記念病院、他4施設（ブレインピア南太田、みたか中村脳神経外科、八王子クリニック、三島東海病院）で診療した、頭痛患者（1次性頭痛（片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛など）、2次性頭痛など）とした。

3.2 除外規準

本研究へ参加の拒否を希望する患者

3.3 資料（試料）等

- 1) 頭痛日記
- 2) カルテ情報：年齢、性別、症状、病歴、身体所見、神経学的所見、手術所見、治療内容等
- 3) 検査情報：CT・MRI・脳血管撮影等、血液データ等

4. 登録方法

対象被験者の記載は、被験者識別コード（登録番号）により匿名化され登録票に記

録される。

5. 調査・研究方法

本研究は、疫学研究であり、観察研究、侵襲のない、介入のない、後ろ向き研究である。

- 1) 頭痛症例の症例コホートにおいての観察研究（生体試料を用いないカルテ調査）を行い、臨床的特徴を明らかにする。
- 2) 上記 3.3 資料（試料）等に記された臨床情報を下に、治療の有効性および安全性に関する検討を行う。

6. 評価項目・検査項目

- 1) 有効性：頭痛回数、頭痛強度、3ヶ月／6ヶ月／12ヶ月 HIT／MIDAS、合併症有無、QOL、神経認知機能評価検査など。
- 2) 安全性：有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合など。

7. 解析方法

- 1) 患者背景の相違については、 χ 二乗検定、Fisher 直接法検定などを用いて検定する。
- 2) 生存解析は、Kaplan-Meier 法により行い、logrank テストにて生存期間の相違に関する検定を行う。
- 3) 有意な因子の解析は、Cox 比例ハザードモデル・回帰モデルなどを用いた多変量解析で検証する。
- 4) 因子間の相関性は、Student's t テスト、Spearman's rank correlation テストなどを用いて解析する。

8. 予定症例数と研究期間

- 1) 目標症例数：4000 例
- 2) 小山記念病院、他 4 施設（ブレインピア南太田、みたか中村脳神経外科、八王子クリニック、三島東海病院）が対象となる。1年に当院で診療する頭痛症例は 200 例程度である。よって、対象例数は 4000 例とした。
- 3) 研究期間：承認日より 2039 年 3 月 31 日まで

9. 倫理的事項

- 1) インフォームド・コンセント

本研究は、単施設での侵襲及び介入を行わない観察研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における、第 5 章、第 12、1 (1) イ (イ) ②（侵襲を伴わない、介入を行わない、人体から取得された試料を用いない研究）に該当す

るため、「研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない。」との規程に従う。

したがって、本研究ではインフォームド・コンセントを受けることは要しないが、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を当科ホームページに公開する（別紙 2）。

また、未成年者、成年で十分な判断力のない者、成年で意識のない者についても、頭痛患者者全てからインフォームド・コンセントをとることは困難なため、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報をホームページで公開することで、被験者の親権者、配偶者、その他の保護義務者の同意を得ることとする。

2) 遵守すべき諸規則

- ① 「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）
- ② 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号。）
(<https://www.meti.go.jp/press/2021/03/20220310006/20220310006-1.pdf>)
- ③ 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：令和 4 年 9 月一部改正）

3) プライバシー保護・個人情報など

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言をはじめとする上記遵守すべき諸規則に従って本試験を実施する。

- ① 保管方法：対象者の個人情報は、被験者識別コード（登録番号）で匿名化によって保護され、第三者が直接患者を識別できないよう十分に配慮する。外部との接続の無い専用コンピューターに保管する。
- ② 保管責任者：個人情報管理者（脳神経外科：島田大輔）。
- ③ 保管期間：研究終了後 5 年まで保存し、5 年以上保存する場合は延長申請を行う。
- ④ 廃棄する時期：保管期間終了後。保管期間を超えて保存する場合は新たに定める研究終了時に行う。
- ⑤ 本申請以外の研究目的で使用する場合、本申請の研究者以外が使用する場合は改めて追加もしくは別個に申請を行う。

4) 研究に係わる資金

研究に係わる費用は、研究費を使用する。

5) 利益相反

本研究に参加する研究者は、COI 自己申告書を提出してはならない。

6) モニタリング・監査

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における、第 20、(1) により、本研究は、「侵襲がなく、介入がない」研究であるため、モニタリング・監査の対象とはならない。

7) 対象者に健康被害及び不利益が生じる可能性

本臨床研究は、生体試料を用いない観察研究（カルテ研究）のため、被験者には健康被害及び不利益は生じない。

8) 対象者に期待される直接的利益

本研究は診療上の介入を伴わない観察研究であり、対象者に診療上の直接的利益は生じない。

9) 研究参加者に対する研究結果の開示

研究参加者への結果の開示は原則として行わないが、臨床上有益な結果に関して問い合わせがあった際は、個別に協議のうえ対応する。

匿名化された研究結果に関しては、論文投稿・学会発表にて開示する。

10) 知的財産権の所属

本試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究施設に帰属する。

11) 倫理委員会の承認

本研究の実施に際しては、本研究計画書が本審査委員会にて承認されなければならない。

10. 研究組織

本研究は杏林大学医学部脳神経外科学及び、同付属病院脳神経外科において行う。

研究代表者：脳神経外科	河合 拓也
実施責任者：脳神経外科	島田 大輔
研究事務局：脳神経外科	寺門 利継
分担研究者：脳神経外科	岡村 耕一

分担研究者：脳神経外科

豊田 研隆

11. 参考文献

1. 日本神経学会、日本頭痛学会、日本神経治療学会(監修) 頭痛の診療ガイドライン
2021, 医学書院, 2021