

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860416

研究課題名(和文) 観察研究とメガトライアルとの比較によるランダム化比較試験の外的妥当性への貢献

研究課題名(英文) Contribution to external validity of randomized controlled trials by comparing between a mega-trial and observational studies.

研究代表者

小川 雄右(Ogawa, Yusuke)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50535573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円

研究成果の概要(和文)：抗うつ剤の最適治療戦略をテーマとした実践的メガトライアルと、これまでに実施された観察研究の結果とを比較し、effectiveness RCTの結果に外的妥当性があるかを検討することを目的とした。抗うつ剤を投与された単極性うつ病患者の躁転エピソードについて報告されている観察研究に関する系統的レビューを実施し、今回のメガトライアルと比較し、両者の躁転の割合は同程度であった。RCTであっても外的妥当性を高めるようデザインされた研究であれば、一般化可能性を保てることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to examine whether the results of effectiveness randomized controlled trials (RCTs) have external validity by comparing the results of the mega-trial which examines the optimum treatment strategy for unipolar major depressive episodes and previous observational studies of antidepressants for treatment of depression. We conducted systematic review of observational studies that reported manic switch in patients with depression treated with antidepressants. Similar results were observed between this mega-trial and observational studies. It was suggested that RCT designed to raise external validity could preserve generalizability.

研究分野：臨床疫学

キーワード：臨床疫学 抗うつ薬

1. 研究開始当初の背景

治療効果の評価におけるゴールドスタンダードは、無作為割り付け比較試験 (randomized controlled trial: RCT)、あるいは RCT のメタアナリシスである。RCT は内的妥当性を最大化している一方、その外的妥当性についてはしばしば疑義が表明される。RCT の外的妥当性を高めるにはいくつかの方法がある。第一に、RCT そのものを efficacy trial ではなく、effectiveness trial として計画することが挙げられる。具体的には、患者選択について除外基準をできるだけ少なくし、介入の実施においてもできるだけ実臨床に近い条件で行えるものとするなどである。しかし、我々が知る限りは内的妥当性を確保した上で、さらに外的妥当性を高めるようにデザインされた実践的メガトライアルを、外的妥当性が高いとされる観察研究の結果と比較し、実際にどの程度外的妥当性が確保されているのか正確に検討した研究はない。第二に、RCT から得られる治療効果の指標を、一般化可能性の高いものとすることである。具体的には、RCT の治療効果の指標としては、二値変数であるならば、オッズ比(odds ratio: OR)、リスク比 (risk ratio: RR)、リスク差 (risk difference: RD)あるいはその逆数である治療必要症例数(number needed to treat: NNT)などがある。臨床的にもっとも理解しやすいのが RD や NNT であるが、さまざまなベースラインリスクにも当てはまる指標を用いて、RCT の結果をまとめることが望ましい。

われわれの研究室では、RCT の外的妥当性を高める方途を研究してきたこれまでの経験を踏まえて、サンプルサイズ 2000 例を目指す大規模な effectiveness trial を実施している (Furukawa et al, Trials, 2011)。このメガトライアルは、未治療の大うつ病患者を対象に、幅広い臨床施設から、除外条件をできるだけ少なくした形でエントリーし、日常診療で医師・患者が実際に迷う選択肢の間で比較する臨床試験である。すなわち、可能な限り外的妥当性を高めるようデザインされた RCT である。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに実施された抗うつ薬の観察研究の結果と、現在われわれの研究室で実施している抗うつ薬の最適治療戦略をテーマとした実践的メガトライアルとを比較し、effectiveness RCT の結果に外的妥当性があるのかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

比較対象となるメガトライアルでは、

I) 今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者において、初期投与量としてセルトラリン 50 mg/日を目指す治療戦略と、セルトラリン 100 mg/日を目指す治療戦略のいずれが、3 週間後および 9 週間後に優れるか

II) ファーストラインの抗うつ薬によって寛解しなかった大うつ病患者において、ファーストライン抗うつ薬を継続する治療戦略と、ミルタザピンで増強する治療戦略と、ミルタザピンに変薬する治療戦略のいずれが、9 週後に優れているか。また、9 週以降主治医判断で治療を継続するとき、治療開始から 6 ヶ月後までの治療継続率に優れるかを検討する。躁転については、6 ヶ月間の試験期間中に躁病、軽躁病、混合エピソードが出現したかどうかを担当医が診断する。

このメガトライアルを effectiveness RCT 側のデータ (すなわち、内的妥当性だけでなく外的妥当性も高めることを目指したデータ) とし、これを外的妥当性に優れているとされる観察研究の結果と比較した。具体的には、抗うつ薬を投与されている成人単極性うつ病患者につき、躁転エピソードについて報告されている観察研究に関する系統的レビューを実施し、躁転の発生率を検討した。データベースとしては、MEDLINE、Scopus、PsycINFO の検索を行った。さらに、可能な限り包括的に文献を収集するため、検索で同定された文献の引用文献、同定された研究を引用した文献、及び最近の系統的レビューの調査も行った。この観察研究の系統的レビューにより得られた躁転の割合とメガトライアルの躁転の割合を比較した。

また、抗精神病薬の投与はうつ状態の原因になると広く認識されているが、急性躁状態のRCTにおいても抗精神病薬の投与がうつ状態につながるかを検討するため、急性躁状態の患者に対し抗精神病薬と気分安定薬の併用治療と、気分安定薬の単剤治療を比較したRCTの系統的レビュー、メタアナリシスを実施し、抗精神病薬併用群にうつ転が起きやすいかどうかを検討した。対象とした研究は、急性躁状態に対し抗精神病薬と気分安定薬の併用治療と、気分安定薬の単剤治療を比較したRCTである。文献データベースとしては、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、MEDLINE、PsycINFO、Scopus、ClinicalTrials.gov、the International Standard Randomized Controlled Trial Number Register (ISRCTN)、the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)を調査した。検索語は疾患名として bipolar disorder, mania, manic, mixed bipolar, schizoaffective を、薬剤名として lithium, valproate, carbamazepine, amisulpride, aripiprazole, asenapine, chlorpromazine, clozapine, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, olanzapine, paliperidone, perazine, perphenazine, prochlorperazine, quetiapine, risperidone, sulpiride, ziprasidone, zotepine, zuclopenthixol を用いて、これらを組み合わせて検索を行った。更に、検索で同定された文献の引用文献、同定された研究を引用した文献、及び最近の系統的レビューの調査も行った。この中からうつ転のアウトカムを報告しているRCTを同定し、random-effects modelでメタアナリシスを実施し、RR、OR、RD、NNTとそれらの95%信頼区間を算出した。

これらにより、RCTの結果は実臨床に敷衍可能であるかを検討した。また、観察研究とRCTとの間に差があった場合、結果が異なった要因の検討を行うこととした。

4. 研究成果

今回、比較を行うメタトリアルは、2013名の単極性大うつ病患者のエントリー、フォローアップが完了した。また、各種データベ

ースから文献検索を行い、うつ病に対し抗うつ薬治療を行い、治療からの脱落、躁転エピソードの割合を報告している観察研究を同定した。26の研究が同定され、躁転は平均2.89年の追跡期間で3.9%にみられ、1.35%/年であった。今回のRCTの予備的解析でも同様の結果であった。RCTでは観察研究と比較して躁転が少ないという報告もあるが、今回のRCTでは外的妥当性を高めるデザインにしたため、同様の結果が得られたと考えられた。RCTであっても外的妥当性を高めることに努めたデザインであれば、一般化可能性を保てることが示唆された。

また、躁状態における抗精神病薬と気分安定薬の併用治療と、気分安定薬の単剤治療を比較したRCTの系統的レビューでは、うつ転のアウトカムを報告している研究が9つあり、メタアナリシスの結果は、RR 0.97 (95%信頼区間 0.66, 1.42)、OR は 0.97 (95%信頼区間 0.63, 1.49)、RD -0.00 (95%信頼区間 -0.04, 0.03) NNH は -345 (95%信頼区間 下限 21, 上限 -28) と、両群でうつ転に有意差はないという結果であった(図1)。抗精神病薬はうつ転のリスクがあると広く認識されているが、今回の双極性障害を対象としたRCTの系統的レビュー、メタアナリシス研究結果からは否定的であった。理由としては、包含したRCTが efficacy trial であるため外的妥当性が保たれていない可能性、RCTでは観察研究に比べて研究期間が短期間であること、気分安定薬を併用しているためうつ転しにくいなどが考えられた。

今回検討したメタトリアルでは観察研究と同様の結果が得られた。内的妥当性を確保した上で、さらに外的妥当性を高めるようにデザインされた実践的メタトリアルを、外的妥当性が高いとされる観察研究の結果と比較し、実際にどの程度外的妥当性が確保されているのか正確に検討した研究はわれわれが知る限りない。薬剤の認可や Evidence Based Medicine の領域ではRCTが治療効果推定のゴールドスタンダードとされる一方、実地臨床家から見ると本当に自分の患者に当てはまるのかと疑念をめぐりきれなかったギャップを埋めることに繋がる結果となると考えられた。

今回の結果は、うつ病、気分障害の診療において、医師・患者が迷う治療の選択におい

て有用な情報を提供するとともに、Effectiveness trial の研究デザインの検討においても有用な情報を提供すると考えられる。

月 11-13 日、2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 雄右 (OGAWA, Yusuke)

京都大学大学院医学研究科・助教

研究者番号 50535573

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

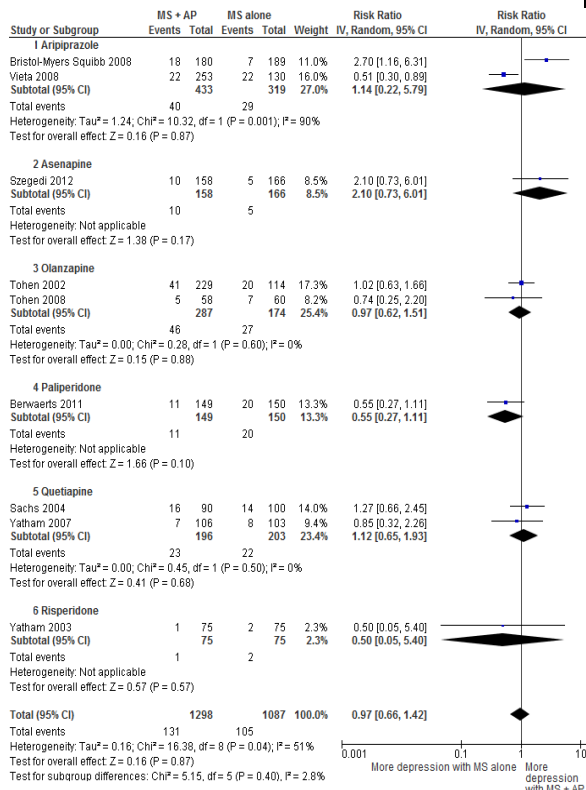


図 1. 抗精神病薬と気分安定薬の併用治療と気分安定薬単剤治療のうつ転の比較

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Ogawa Y, Tajika A, Takehima N, Hayasaka Y, Furukawa TA. Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs*. 2014 28(11):989-1003.
DOI:10.1007/s40263-014-0197-8.

〔学会発表〕(計 1 件)

小川雄右、古川壽亮．より良い診療を行うためのエビデンスの利用の仕方 第 29 回日本医学会総会 2015 関西、京都、4