

平成 29 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670314

研究課題名(和文)新しいエビデンス統合法としてのネットワークメタアナリシスの応用的および理論的研究

研究課題名(英文)Network meta-analysis as a new method for evidence synthesis

研究代表者

古川 壽亮(Furukawa, Toshiaki)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90275123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは、近年非常に大きな注目を集めている、複数の治療選択肢に関するエビデンスを集積し、統合し、相対的な評価を下すネットワークメタアナリシス(network meta-analysis, NMA)を、臨床疫学者と医療統計学者の緊密な協働の元に、複数実施し、勝つその理論的研究を行うことを、研究課題としてきた。この研究目的に従い、2014年度から2016年度の3年間の補助事業期間中、(1)ネットワークメタアナリシスを4論文実施し、および(2)ネットワークメタアナリシスの理論的研究の論文を5本出版した。

研究成果の概要(英文)：Network meta-analysis a new method of evidence synthesis which can accumulate and evaluate three or more treatment alternatives for the same medical condition, and which has been receiving a lot of attention these years. We formed a team consisting of clinical epidemiologists and biostatisticians and published four peer-reviewed English papers of actual network meta-analyses, and five papers on the theory of network meta-analysis.

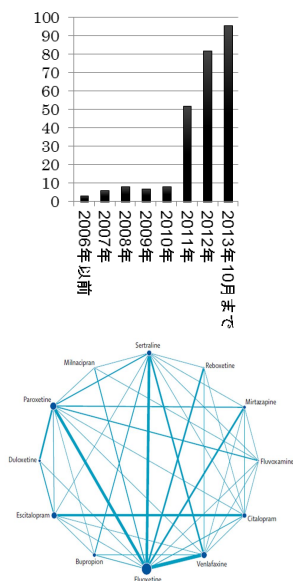
研究分野：臨床疫学

キーワード：メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

医学の進歩に伴い、いまや種々の疾患に対して複数の有効な治療が存在する。たとえば薬剤の場合、それぞれはプラセボに比して優れていることが示された複数の薬剤が処方可能である。しかし、医療者・患者はこれらの有効な治療選択肢のうち現実にはひとつしか処方できないわけで、複数の選択肢のうちどれがより優れているかの情報が必要となる。ひとつの疾患に対して有効な複数の選択肢に関するエビデンスを集積し、統合し、ランキングを含んだ相対的評価を下す全く新しい系統的レビューの手法として、ネットワークメタアナリシス (network meta-analysis: NMA, multiple-treatments meta-analysis: MTM とも称される) が最近非常に大きな注目を集めている。下図は MEDLINE の検索結果だが、ここ 3 年ほど NMA を利用した論文が急増していることがわかる。

MEDLINE 収載論文数



上図は我々が解析したエビデンスネットワークの 1 例である (Cipriani, Furukawa et al, Lancet, 2009)。個々のノードは治療法を、ノードとノードを結ぶ線はそれらの治療を比較した RCT を表す。NMA はこれらの複数の治療選択肢の間の優劣を推定する画期的手法で、今後、さらに多くの臨床疑問について必要とされるであろう。しかし、まだ新しい統計学的手法であるためその施行および解釈において非常に多くの課題を抱えている 3,4 ので、個々の臨床疑問についての実践とその結果を受けての理論的研究が平行して進められる必要がある。

2. 研究の目的

複数の治療選択肢に関するエビデンスを集積し、統合し、相対的評価を下すネットワ

クメタアナリシスが、根拠に基づく医療および根拠に基づく健康政策の分野で、近年非常に大きな注目を集めている。私たちは、臨床疫学者と医療統計学者の協働体制を通して、気分障害および不安障害の分野で複数のネットワークメタアナリシスを実施し、平行して、この急速に発展しつつある臨床統計学手法の方法論的課題を検討して新しい解決策を提唱する。

3. 研究の方法

3 年間の研究期間内に私たちは、臨床的に重要な NMA を複数実施することと、実施する中で見えてくる理論的課題を解決することを、相互浸透的に行った。

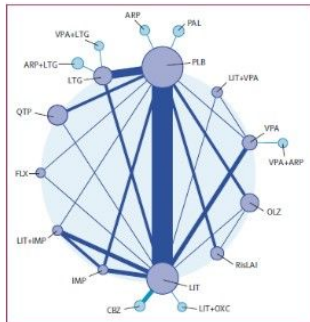
具体的には、私たちはまず気分障害および不安障害について複数のネットワークメタアナリシスを行った。これにより、うつ病の薬物療法については包含される RCT の数は約 450 本、うつ病の精神療法についてはその数約 120 本、双極性障害とパニック障害についてもそれぞれ約 100 本と大規模なエビデンスネットワークが構築されるので、次に私たちはこれらの大規模ネットワークメタアナリシスを実施する過程で出てきた方法論的課題に対して理論的検討と解決を目指した。同じ疾患に対して複数の治療選択肢が存在するため、ネットワークメタアナリシスによって複数の治療選択肢からの選択の指針を必要とする臨床疑問は多数あるので、これらの過程を経てさらに発展したネットワークメタアナリシスを応用した。

ネットワークメタアナリシスは画期的な解析方法であるだけに、従来の 1 対 1 のメタアナリシスで蓄積されてきた方法論では対処できない方法論的課題が多数存在する。出版バイアスの検出方法、NMA で得られるランキングに 95%信頼区間をつける方法、複数の構成要素からなる治療パッケージに適用するために component NMA の開発、single node NMA の発展形として複数の治療選択肢の併用を許容する NMA モデルの検討、複数の予後因子を同時に投入して解析する NMA 向けメタレグレッションの検討、NMA で得られたランキングの臨床的解釈の技法などを順次、検討した。

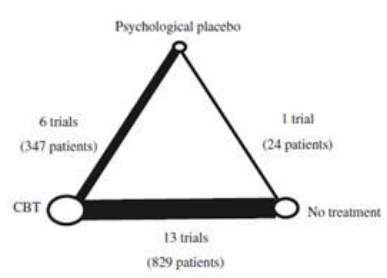
海外共同研究者の Georgia Salanti 博士 (スイス Bern 大学医学部准教授)、Andrea Cipriani 博士 (英国 Oxford 大学医学部助教) は、ネットワークメタアナリシスの方法論的開発に当初から携わってきた医療統計学者や臨床疫学者である。上述の複数のネットワークメタアナリシスにおいてプロトコル段階から共著者になっており、その実施に於いても、さらにその後の理論的研究に於いても緊密に協働した。

4. 研究成果

(1) ネットワークメタアナリシスの実施
 双極性障害の維持薬物療法について、複数の薬剤間で比較する NMA を実施し、リチウムが最も推奨される薬剤であると結論をした。(Miura T et al (2014) Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A network meta-analysis. Lancet Psychiatry, 1, 351-359.)

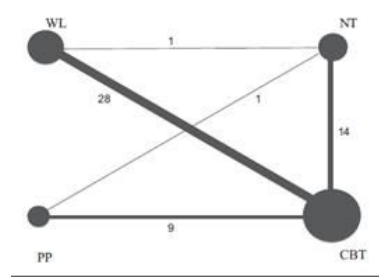


うつ病に対する精神療法のうち、認知行動療法とプラセボ精神療法を含むネットワークの NMA を実施することにより、認知行動療法のセッション数が 10 回以上の場合には認知行動療法特異的な効果が生じることを示した(Honyashiki M et al (2014) Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. Cognitive Therapy and Research, 38, 249-260.)

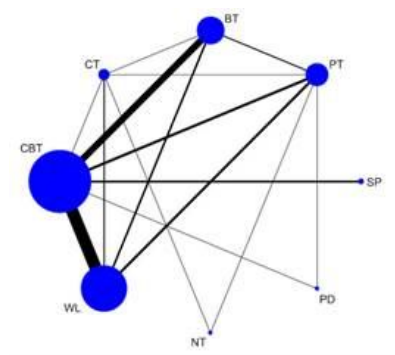


一方、同ネットワークにおいて、異なる対照群のネットワークに注目することで、いわゆる待機群はノセボ効果がある可能性を指摘した(Furukawa TA et al (2014) Waiting list

may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica, 130, 181-192.)



パニック障害に対する精神療法にも様々な方法が提唱されているが、その中では認知行動療法が最も確固たるエビデンスを有することを実証した(Pompoli A et al (2016) Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4, CD011004.)



これら 2 本の論文はさらに進んだ NMA を実施するためのプロトコル論文である (Furukawa TA et al (2016) Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP), drug or their combination: Differential therapeutics for persistent depressive disorder: A study protocol of an individual participant data network meta-analysis. BMJ Open, 6, e011769.

Furukawa TA et al (2016) Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. BMJ Open, 6, e010919.)

(2) ネットワークメタアナリシスの理論的研究

ネットワークメタアナリシスは複数の治療選択肢が存在する現代の医療環境において最適治療をエビデンスに基づいて提案する

画期的な解析方法である。画期的な解析方法であるだけに、従来の1対1のメタアナリシスで蓄積されてきた方法論では対処できない方法論的課題が多数存在する。そこで、われわれは、NMAを実施するのみならず、その基盤となる理論についての研究も推進した。

まず世の中では多くのNMAが発表されつつあるが、その品質は様々であるために、発表されたNMAの質を評価するためのガイドラインを作成した。(Foote CJ et al (2015) Network Meta-analysis: Users' Guide for Surgeons: Part I - Credibility. Clinical Orthopaedics and Related Research, 473, 2166-2171.

Chaudhry H et al (2015) Network Meta-analysis: Users' Guide for Surgeons: Part II - Certainty. Clinical Orthopaedics and Related Research, 473, 2172-2178.)

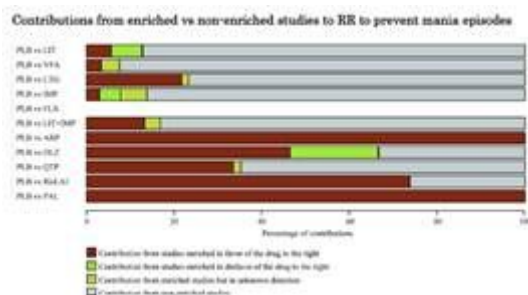
Table 1. Guide for assessing credibility of the systematic review process

Did the review explicitly address a sensible clinical question?
Was the search for relevant studies exhaustive?
Are selection and assessments of studies reproducible?
Did the review present results that are ready for clinical application?
Did the review address confidence in effect estimates?

Table 1. Guide for determining certainty in the results

Is there low risk of bias for each comparison?
Are there concerns about publication bias?
Are the results of individual studies in direct comparisons consistent?
Do indirect comparisons respect the transitivity principle?
Are the results of direct and indirect comparisons consistent?
Are confidence or credible intervals sufficiently narrow?
Are the treatment rankings trustworthy?

また、実際にNMAを実施するに際しては、そこに包含された無作為割り付け比較試験の質が、最終的に得られたNMAの結果にどのように影響しているかの評価が必要であるが、その具体的な方法を提唱した(Furukawa TA et al (2016) Using the contribution matrix to evaluate complex study limitations in a network meta-analysis: a case study of bipolar maintenance pharmacotherapy review. BMC Research Notes, 9, 218.)



正しく遂行されたNMAは、エビデンスヒエラルキーにおいて、ペアワイスのメタアナリ

シスを上回る強さがあることを論証した。(Leucht S et al (2016) Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 266, 477-480.)

最後に、NMAの実施においては、直接推定と間接推定が合致している、いわゆる inconsistencyの検討が必要であるが、そのための統計学的手法について、新しい提案を行った(Noma H et al (in press) Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. Statistics in Medicine.)

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計11件)

1. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR & Kanba S (2014) Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A network meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, 1, 351-359.
2. Honyashiki M, Furukawa TA, Noma H, Tanaka S, Chen P, Ichikawa K, Ono M, Churchill R, Hunot V & Caldwell DM (2014) Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. **Cognitive Therapy and Research**, 38, 249-260.
3. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H, Chen P, Hunot V & Churchill R (2014) Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, 130, 181-192.
4. Pompoli A, Furukawa TA, Imai H, Tajika A, Efthimiou O & Salanti G (2016) Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 4, CD011004.
5. Furukawa TA, Schramm E, Weitz ES, Salanti G, Efthimiou O, Michalak J, Watanabe N, Cipriani A, Keller MB, Kocsis JH, Klein DN & Cuijpers P (2016) Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP),

drug or their combination: Differential therapeutics for persistent depressive disorder: A study protocol of an individual participant data network meta-analysis. **BMJ Open**, 6, e011769.

6. Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Chaimani A, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Sugiama A, Watanabe N, Stockton S, Geddes JR & Cipriani A (2016) Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. **BMJ Open**, 6, e010919.
7. Foote CJ, Chaudhry H, Bhandari M, Thabane L, Furukawa TA, Petrison B & Guyatt G (2015) Network Meta-analysis: Users' Guide for Surgeons: Part I - Credibility. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, 473, 2166-2171.
8. Chaudhry H, Foote CJ, Guyatt G, Thabane L, Furukawa TA, Petrison B & Bhandari M (2015) Network Meta-analysis: Users' Guide for Surgeons: Part II - Certainty. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, 473, 2172-2178.
9. Furukawa TA, Miura T, Chaimani A, Leucht S, Cipriani A, Noma H, Mitsuyasu H, Kanba S & Salanti G (2016) Using the contribution matrix to evaluate complex study limitations in a network meta-analysis: a case study of bipolar maintenance pharmacotherapy review. **BMC Research Notes**, 9, 218.
10. Leucht S, Chaimani A, Cipriani A, Davis JM, Furukawa TA & Salanti G (2016) Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, 266, 477-480.
11. Noma H, Tanaka S, Matsui S, Cipriani A & Furukawa TA (in press) Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. **Statistics in Medicine**.

[学会発表](計0件)

[図書](計1件)

Furukawa TA (2014) Case study in psychiatry. In Network Meta-Analysis: Evidence Synthesis with Mixed Treatment Comparison. (ed Biondi-Zoccai G). Hauppauge, NY: Nova Science Publishers.

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

古川 壽亮 (Toshiaki Furukawa)
京都大学大学院医学研究科・教授
研究者番号: 90275123

(2)研究分担者

田中 司朗 (Shiro Tanaka)
京都大学大学院医学研究科・特定教授
研究者番号: 60522406

野間 久史 (Hisashi Noma)

統計数理研究所データ科学研究系・准教授
研究者番号: 70633486

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

Georgia Salanti
スイス Ioannina 大学医学部准教授

Andrea Cipriani
英国 Oxford 大学医学部准教授