

者の重要アウトカムに関する1つのコホート研究>基礎・生理学的研究>非系統的臨床観察(エキスパートの意見など)。

確かにエビデンス・レベルのヒエラルキーでは、RCTが上位に位置するものの、その結果から誤った結論が導かれる場合が時にある。その要因の大半は、研究計画によるものであり、その中でもサンプル・サイズに起因するものは少なくない。RCTでは基本的には大きな効果量しか検出できないため、試験の大きさが単に小さすぎたという理由で、効果がないと見落としてしまうことがあるのである(いわゆる、type II error)。しかし、臨床医学を広く展望すると、大きな治療効果を示すものはとてもまれである。たとえば大きな治療効果の例として、ペニシリンがあげられるが、精神科診療について考えてみると、こうした画期的な治療薬や治療手技はまれで、むしろ効果の大きさはそれほど大きくないが、患者にとって、また公衆衛生にとって意味のある効果を見つけることが大切である。

ある作用機序を有するある抗うつ薬を他の抗うつ薬と比較した場合、寛解率で50%以上の違いが認められれば、それは画期的な抗うつ薬であるといえ、診療でも間違いなく選択されるといえよう。そのアウトカムの違いが、仮に25%であっても、かなり顕著な差といえ、画期的な治療薬にきわめて近いと判断できよう。しかし、うつ病患者の有病率を考えると、他の抗うつ薬と比較してアウトカム指標で10%以上の差(NNT=10)でも、10万名がその抗うつ薬で治療した場合、1万名が恩恵を受けることになるため、人類へのインパクトは大きい。意味があるアウトカムであるが、その効果量が比較的小さな1つのRCTで検出するためには、試験規模を大きくするか、系統的レビューとメタアナリシスで、小規模なエビデンスを統合することで補うことができる。

さらに最近では、できるだけ均質な集団を対象とする従来のRCTによる検証的試験は、ある治療法の有効性を評価する(たとえばハミルトンうつ病評価尺度:HDRSの得点差)ようデザインされているのに対して、より広い一般患者を対象とする有用性を測定することを目的にデザインされた「プラグマティック試験」が注目されつつある(小さな効果量でも患者の生活に意味のある

アウトカム指標—たとえば就労などの社会的機能)。

このような背景から、うつ病の治療に関する臨床研究でも、大規模臨床研究がいくつか行われるようになってきた。本稿では、うつ病研究における大規模臨床研究の事例を示し、その意義と課題について検討する。

## 1. うつ病研究における大規模臨床研究の概要(表1)

### 1) SSRIのパロキセチン、セルトラリン、fluoxetineでは、治療効果に差はあるのだろうか?

#### 【ARTIST study<sup>1)</sup>: 研究の概要】

米国のプライマリ・ケア施設を受診したうつ病の臨床診断を有する18歳以上の外来患者(n=573)を対象に、急性期・維持期治療にパロキセチン、セルトラリン、fluoxetineの治療効果の比較を目的とした9ヵ月間のランダム化比較オープン試験。試験は製薬会社のEli Lilly社(fluoxetineを販売)から資金提供を受けて実施された。

#### 【研究デザインの特徴】

プライマリ・ケアでの長期の試験実施の実現性を優先としたため、治療の割り付けはランダムであるが、服薬用量や服薬アドヒアランスの聞き取りを含むアウトカム評価が診察後2週間以内の電話インタビューにて行われており評価者のバイアスが入る可能性がある。アウトカム評価は、うつ症状の評価には特化していないSF-36 Mental Component Summary Score (MCS)にて実施された。なお治療は、パロキセチン(n=189)、セルトラリン(n=191)、fluoxetine(n=193)が使用された。

#### 【結果】

9ヵ月での改善(平均MCS変化得点)は、パロキセチン(15.8)、セルトラリン(17.4)、fluoxetine(15.1)で、各群の差はなかった。同時に測定されたQOL指標も差はなかった。

表 1. うつ病の治療に関する大規模臨床試験

|                                  |                                                            |                                       |                       |                                                 |                                                                 |                                                                |                                                 |                                                                 |                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                            |                                  |                                           |                                            |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| ARTIST<br>(2001)<br>文獻 8)        | ランダム化<br>比較オーブ<br>ン試験<br>多施設試験                             | 外来、ブラ<br>イマリアク<br>施設<br>米国            | パロキセチン                | 189                                             | SF-36<br>MCS 30.9<br>(12.5)                                     | fluoxetine                                                     | 183                                             | SF-36<br>MCS 31.0<br>(12.3)                                     | 9か月間                    | clinical depression di-<br>agnosed by primary<br>physician confirmed<br>with PRIME-MD and<br>in need of antidepres-<br>sant treatment | 18>=yrs at baseline, no<br>current antidepressant<br>treatment                                                                                                                                                                                                                                                     | SF-36 Mental<br>Component<br>(MCS),<br>SCL-20,<br>PRIME-MD | 電話インタ<br>ビュー<br>はい               | mixed<br>model<br>analysis of<br>variance | Eli Lilly                                  |
| ARGOS<br>(2005)<br>文獻 9)         | ランダム化<br>比較オーブ<br>ン試験<br>多施設試験                             | 外来、精神<br>科専門施設<br>スペイン                | venlafaxine           | 1,632                                           | HDRS<br>23.9<br>(4.88)                                          | 定量的うつ薬                                                         | 1,465                                           | HDRS<br>23.03<br>(4.52)                                         | 24週間                    | DSM-IV MDD, dys-<br>thymia, minor depres-<br>sion HDRS>=17                                                                            | failure after at least 4<br>weeks of conventional<br>treatment, 18>=yrs at<br>baseline                                                                                                                                                                                                                             | HDRS, HAMA,<br>CGI                                         | 治療医師<br>はい                       | LOCF                                      | Wyeth                                      |
| STAR*D<br>(2006)<br>文獻<br>10)11) | equipoise-<br>stratified<br>ランダム化<br>比較オーブ<br>ン試験<br>多施設試験 | 外来、精神<br>科専門施設<br>とプライマ<br>リケア、<br>米国 | citalopram<br>Level 1 | 4,041                                           | HDRS<br>21.8<br>(5.2)                                           | レベル2, レベル3, レベル4                                               | レベル2, レベル3, レベル4                                | HDRS<br>23.03<br>(4.52)                                         | 14週間                    | non-psychotic major<br>depressive disorder<br>confirmed by DSM-IV<br>checklist, with severi-<br>ty of 14 or more on<br>HDRS           | 75>=age 18>=yrs, ex-<br>clusion criteria were<br>those with a primary diag-<br>nosis of bipolar, psychot-<br>ic, obsessive-compul-<br>sive, or eating disorders,<br>with general medical con-<br>ditions                                                                                                           | HDRS, QIDS,<br>IDS-30, CIRS,<br>電話インタ<br>ビュー<br>はい         | multiple<br>imputation<br>method | NIH                                       |                                            |
| THREAD<br>(2009)<br>文獻 13)       | ランダム化<br>比較オーブ<br>ン試験<br>多施設試験                             | 外来、ブラ<br>イマリアク、<br>英国                 | SSRI+<br>支持的ケア        | 112                                             | HDRS<br>15.45<br>(2.09)                                         | 支持的ケア                                                          | 108                                             | HDRS<br>15.68<br>(2.46)                                         | 26週間                    | new episode of clini-<br>cal depression at least<br>8 weeks diagnosed by<br>primary physician and<br>in need of treatment             | 18>=yrs at baseline, no<br>antidepressant treatment<br>within previous 12<br>months, 12<=HDRS<<br>=19                                                                                                                                                                                                              | HDRS, BDI,<br>SF-36,<br>Satisfaction<br>ド                  | 研究者<br>(可能な限<br>り)ブライン<br>ド      | MAR<br>assumption                         | NHS<br>(Research<br>&<br>Develop-<br>ment) |
| GENDEP<br>(2008)<br>文獻 14)       | ランダム化<br>ノンランダ<br>ム化<br>比較オーブ<br>ン試験<br>多施設試験              | 外来、臨床<br>研究セン<br>ター、<br>ヨーロッパ         | escitalopram          | ランダム<br>群<br>(n=233),<br>ノンラン<br>ダム群<br>(n=225) | HDRS<br>ランダム<br>群:<br>22.2 (5.1),<br>ノンラン<br>ダム群:<br>20.8 (5.4) | ノリトリプテ<br>ン<br>ランダム<br>群<br>(n=235),<br>ノンラン<br>ダム群<br>(n=118) | ランダム<br>群<br>(n=235),<br>ノンラン<br>ダム群<br>(n=118) | HDRS<br>ランダム<br>群:<br>22.3 (5.4),<br>ノンラン<br>ダム群:<br>21.6 (5.2) | 12週間<br>(each<br>level) | major depressive epi-<br>sode of at least mod-<br>erate severity based<br>on DSM-IV and ICD-<br>10, established using<br>the SCAN.    | Age 18>=yrs, exclusion<br>criteria were first degree<br>relative with bipolar dis-<br>order or schizophrenia,<br>history of hypomanic or<br>manic episode, mood in-<br>congruent psychotic<br>symptoms, primary SUD<br>or organic disorder, cur-<br>rent treatment with an<br>antipsychotic or mood<br>stabilizer. | HDRS,<br>MADRS, BDI                                        | 研究者<br>はい                        | mixed<br>effect<br>modeling               | European<br>Commission<br>Framework        |

\*HDRS: Hamilton Depression Rating Scale (ハミルトンうつ病評価尺度)

- 2) 4週間以上に渡る通常の薬物療法で治療反応を認めなかった場合、venlafaxine (SNRI) とその他の抗うつ薬に切り替えるのでは、治療効果において差はあるのだろうか？

#### 【ARGOS study<sup>8)</sup>：研究の概要】

プライマリ・ケアで4週間以上の通常薬物療法を受けたものの、抑うつ症状が遷延しているDSM-IVの大うつ病、小うつ病、気分変調症を満たす18歳以上の外来患者 (n=3,097) を対象に、venlafaxine とそれまでに使用していない抗うつ薬に変更した場合で、寛解率において差があるのかを検討した24週間のランダム化比較オープン試験。試験は製薬会社のWyeth社 (venlafaxineを販売) から資金提供を受け、スペインの精神科専門施設にて実施された。

#### 【研究デザインの特徴】

通常診療のより近い状況での試験 (プラグマティック) の実現性を優先としたため、治療はランダムにvenlafaxineあるいは従前と異なる抗うつ薬 (制限なし) に割り付けられた。アウトカム評価は、治療を実施している医師によってなされているのでバイアスされている可能性はある。なお割り当てられた薬剤は、介入群ではvenlafaxine (n=1,632)、対象群の通常薬物療法 (n=1,465) では、パロキセチン (n=312)、citalopram (n=294)、セルトラリン (n=279)、fluoxetine (n=248)、ミルタザピン (n=116) などであった。

#### 【結果】

24週での寛解率は、venlafaxine (59.3%) の方が、通常薬物療法 (51.5%) よりも上回った ( $p<0.0001$ , OR 1.37 95% CI 1.19~1.58)。

- 3) SSRIによる初期治療で治療反応を認めなかった場合、変薬すべきか、併用すべきか、それを続けるべきなのだろうか？

#### 【Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Study<sup>10)11)</sup>：研究の概要】

STAR\*Dは、全米の精神科専門施設とプライマリ・ケア施設から18~75歳の4,041名の外来患者を対象に、初回のSSRI治療で十分な効果が得られなかったDSM-IV大うつ病性障害の患者 (併存症の許容など

より通常診療に近づける工夫) に対して、次に行う治療として何がより適切かを検討することを目的とした、米国NIHから資金提供を受けた評価者ブラインドのランダム化比較試験。

#### 【研究デザインの特徴】

STAR\*Dでは通常診療に近づけようと、より多く患者の研究参加を実現するため、完全なランダム化のみではなく、参加者に割り付け内容のセットを選択できるequipose-stratified randomization strategy<sup>12)</sup>が用いられた。研究デザインは、4つのレベルから構成され、レベル1ではcitalopramにて14週間治療され、寛解しなかった者または忍容できない者は、レベル2に進み、変更群ではbupropion、セルトラリンvenlafaxineもしくは認知療法に切り替えられ、併用群では、citalopramにbupropion, buspironもしくは認知療法が追加された。レベル2で寛解しなかった者は、レベル3に進み、変更群ではミルタザピンもしくはノリトリプチリン、併用群ではすでに処方されている治療にリチウムもしくは甲状腺ホルモンT<sub>3</sub>が割り当てられた。レベル4では、ここまで治療反応が得られなかった者に、これまでのすべての薬剤を中止し、tranylcypromine (MAO阻害薬) もしくはvenlafaxine+ミルタザピンのどちらかに割り付けられた。

#### 【結果】

STAR\*Dの参加者は、レベル1では27.5%が寛解に至った。レベル2での、変更群の寛解率はbupropion (21.3%)、セルトラリン (17.6%)、venlafaxine (24.8%) もしくは認知療法 (25.0%)、併用群の寛解率は、bupropion (29.7%) buspiron (30.1%)、認知療法 (23.1%) であった。レベル3での、変更群の寛解率は、ミルタザピン (12.3%)、ノリトリプチリン (19.8%)、併用群ではリチウム (15.9%) もしくは甲状腺ホルモンT<sub>3</sub> (24.7%) であった。レベル4での、変更群の寛解率は、tranylcypromine (6.9%)、venlafaxine+ミルタザピン (13.7%) であった。変薬や併用を試みると症状の改善することが示唆されたが、変薬と併用では、その効果に大きな差はなかった。

- 4) 軽症から中等症のうつの場合、経過観察のみ(薬物療法なし)でも良いのだろうか? それとも、SSRIによる薬物療法を行った方が有用性で優れ、費用対効果もあるのだろうか?

**[THREShold for AntiDepressant response (THREAD) study<sup>18)</sup>: 研究の概要]**

8週間以上持続する軽症から中等症 ( $12 \leq$  Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)  $< 19$ ) の臨床うつを有する英国のプライマリ医を受診している220名の外来患者を対象に、プライマリ医による経過観察とSSRI療法の併用 ( $n=112$ ) とプライマリ医による経過観察のみ ( $n=108$ ) での有用性の比較を目的とした12週間のランダム化比較オープン試験。試験は、英国NHSから資金提供を受けて実施された。

**[研究デザインの特徴]**

プライマリ・ケアでの実現性を優先としたため、治療の割り付けはランダムであるが、アウトカム評価は、可能な限り割り付け内容の隠匿性を守るように指示された研究評価者によって行われた。SSRI群は、臨床的に必要であればSSRIの変薬/中止は可能であり、また経過観察群もできるかぎり薬物療法は行わないように指示されていたが、临床上必要であればSSRIの開始は可能というように柔軟なプロトコルであった。

**[結果]**

研究期間内のSSRI使用率は併用群では87%、経過観察群では20%であった。12週間での寛解率は、SSRI併用群(41.7%)に対して経過観察群(24.4%)でその効果の大きさは $NNT=6$ であった。SSRIを併用した場合、その費用対効果はQALYあたり20,000~30,000ポンドで、NICEが推奨する水準を超えていた。

- 5) Escitalopramとノリトリプチリンによる治療は、「他覚的な気分・不安」、「認知」、「自律神経症状」といった症状因子群ごとでの治療反応が異なるのではないだろうか?

**[Genome Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) Study<sup>14)</sup>: 研究の概要]**

中等度以上の大うつ病性エピソードを認める患者を対

象 ( $n=811$ ) に、escitalopramとノリトリプチリンによる治療効果を検討した。12週間の①ランダム化比較オープン試験 ( $n=468$ ) と②臨床判断による割り付けオープン試験 ( $n=343$ ) の2つのデザインが併用された構造。試験はEuropean Commission Frameworkから資金提供を受け実施された。

**[研究デザインの特徴]**

通常診療に近づけようと、より多く患者の研究参加を実現するため、治療薬の投与用量の可変は許容され、また患者を治療に割り付ける際に、その対象が副作用の既往や使用禁忌などからみてもequipoiseが確保されない場合は(どちらに割りつけられても均衡な状態でない)、臨床判断でいずれかの治療に割り付けるというプラグマティックな研究デザインとなっている。

**[結果]**

12週でのescitalopram群とノリトリプチリン群は両デザインの参加者、ランダム化比較試験のみを対象とした場合、MADRS、HDRS、BDIでの改善度は、ともに差がなかった。症状因子群で区分すると「他覚的な気分・不安」と「認知」はescitalopram群でよりその改善が示され(おのおの $p<0.001$ )、「自律神経症状」はノリトリプチリン群でより改善を示した( $p<0.001$ )。

- 6) うつ病の急性期治療において新規抗うつ薬治療を開始する場合、どの薬が最も高い確率で治療反応および治療継続性を示すのだろうか?

**[Multiple Meta-Analyses of New-Generation Anti-depressants (MANGA) study<sup>15)</sup>: 研究の概要]**

成人の大うつ病に対して治療用量範囲内で使用した12種の新規抗うつ薬(bupropion, citalopram, デュロキセチン, escitalopram, fluoxetine, フルボキサミン, ミルナシブラン, ミルタザピン, パロキセチン, reboxetine, セルトラリン, venlafaxine)の急性期治療を比較した117のランダム化比較試験( $n=25,928$ ; 1991年~2007年11月30日)の系統的レビューとメタアナリシスが行われた。解析はintention-to-treat集団で行われ、主要評価項目は8週目における治療反応率と治療継続率であった。本研究は研究資金は受けずに実施されていた。



## 【研究デザインの特徴】

大うつ病に対する新規抗うつ薬の有効性に関する従来型メタ解析では一致した結果が得られておらず、また異なる抗うつ薬を直接評価した臨床試験はかぎられている。このため、大うつ病に対する新規抗うつ薬の効果を評価することを目的に直接ならびにその間接比較の推定が可能になる multiple-treatments メタアナリシスが行われた。

## 【結果】

8週目におけるミルタザピン, escitalopram, venlafaxine, セルトラリンの治療反応率は、デロキセチン(おのおの OR: 1.39, 1.33, 1.30, 1.27), fluoxetine(おのおの OR: 1.37, 1.32, 1.28, 1.25), フルボキサミン(おのおの OR: 1.41, 1.35, 1.30, 1.27), パロキセチン(おのおの OR: 1.35, 1.30, 1.27, 1.22), レボキセチン(おのおの OR: 2.03, 1.95, 1.89, 1.85)と比較して有意に高かった。reboxetine の治療反応率は、他のいずれの抗うつ薬よりも有意に劣った。escitalopram とセルトラリンは8週目における継続率に関して最も良好な結果を示し、デロキセチン, フルボキサミン, パロキセチン, reboxetine, venlafaxine にくらべて継続率が低かった。成人の中等度から重症の大うつ病の治療開始の際には、有効性と継続性に関して、とりわけエスシタロプラムとセルトラリンが優れていることが示唆されていた。

## おわりに—今後のうつ病治療に関する研究の課題—

ある治療の有効性を評価することを目的に、緻密に定義された対象を研究外来といった理想的な条件下できちんと決められた治療プロトコルにて提供された際の効果を研究する実験的な臨床試験(内的妥当性を重視)がある。一方、本稿で例示した5つの大規模臨床試験のように日常臨床状況においてその治療法が本当にメリットがあるのかを評価することを目的にしたのがプラグマティックな臨床試験がある。これが登場してきた背景には、多くの従来の RCT(実験的な臨床試験)は臨床場面とかけ離れており、その結果を臨床で当てはめられないという一般化可能性に問題(外的妥当性)があるとい

う批判にある。プラグマティック試験は、その疾患や治療機序に関する理解を深めようとするものではなく、単純に「この治療法は効果があるのか?」といった臨床疑問に答えることを目的としている。

一般的に実験的な臨床試験に組み入れられた患者と試験から除外された患者のあいだには、多くの点において異なるといわれている。試験に組み入れられた患者は、一般的に重症度が低く、精神病症状も少ないといわれている。このため試験結果は、実際にある疾患を有する患者全体の母集団のうちその一部しか反映されていないのみならず、ランダム化を行っても、結果に関連する要因によってランダム化が影響されてしまい、それゆえ試験結果が誤ってしまうという批判もある。これらを踏まえ、今後のうつ病治療に関する大規模臨床研究の課題は、日常診療により説得力をもたせるアウトカムの違いを明らかにすることを主眼に、より広範な人(大規模)でかつ参加しやすいように単純にし(たとえば、評価項目を限定、簡素な評価方法の実施など)、そしてその実現性を図るための工夫が(たとえば、研究支援組織の基盤整備やネットワーク化を図るコンソーシアムの設立や潤沢な資金の準備など)といえよう。

一方で、本稿でも1つの大きな系統的レビューとメタアナリシスを例示したように、各試験の規模はそれほど大きくないものの緻密に定義された質の高い臨床試験を行い、それを多数例集積して解析することで1つの研究では結論がでなかったものに対してある一定の結論をつけていくというステップもある。すなわち、メタアナリシスは治療効果を高い精度で示すことができるし、もしかすると効果量は小さいが臨床的には重要な効果を明らかにできるかもしれないのである。しかし個々の臨床研究と同様に、正確な分析結果を得るためには注意深く計画して包括的にデータを集め、信頼のおける正しい統計方法が必要となる。さらにメタアナリシスの場合は、出版バイアスを考慮しなければならない。一般的に、研究者や雑誌は、新規治療が標準治療よりも劣ったというネガティブ研究にはあまり注目せず、有意差がないといった明らかに有効か無効かが判然としなかった研究はさらに注目されない。さらに、研究の資金提供者にリスクをさらすような研究結果は、特に出版されず闇に葬られる傾

向にある。これを防ぐために事前の臨床試験登録が重要である。このように、大規模臨床試験を実施しなくても、質の高いランダム化比較試験など臨床研究を行い、きちんと報告することが、将来のメタアナリシスにデータを提供することになり、それがうつ病治療の向上につながることを期待されるのである。

## 文 献

- 1) APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. *American Psychiatric Association*, Washington DC, 1994
- 2) Kessler RC, Berglund P, Demler O *et al* : The epidemiology of major depressive disorder : results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289 : 3095-3105, 2003
- 3) Coyne JC, Fechner-Bates S, Schwenk TL : Prevalence, nature, and comorbidity of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 16 : 267-276, 1994
- 4) WHO. 2002. Revised Global Burden of Disease 2002 estimates. From <http://www.who.int/healthinfo/bodgbd2002/en/index.html>
- 5) Murray CJ, Lopez AD : Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020 : Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349 : 1498-1504, 1997
- 6) Murray CJ, Lopez AD : Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy : global Burden of Disease Study. *Lancet* 349 : 1347-1352, 1997
- 7) Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC *et al* : Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 274 : 1800-1804, 1995
- 8) Kroenke K, West SL, Swindle R *et al* : Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care : a randomized trial. *JAMA* 286 : 2947-2955, 2001
- 9) Baldomero EB, Ubago JG, Cercós CL *et al* : Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure : ARGOS study. *Depress Anxiety* 22 : 68-76, 2005
- 10) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al* : Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354 : 1231-1242, 2006
- 11) Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR *et al* : Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354 : 1243-1252, 2006
- 12) Lavori PW, Rush AJ, Wisniewski SR *et al* : Strengthening clinical effectiveness trials : equipoise-stratified randomization. *Biol Psychiatry* 50 : 792-801, 2001
- 13) Kendrick T, Chatwin J, Dowrick C *et al* : Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care : the THREAD (THREShold for AntiDepressant response) study. *Health Technol Assess* 13 : iii-iv, ix-xi, 1-159, 2009
- 14) Uher R, Maier W, Hauser J *et al* : Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry* 194 : 252-259, 2009
- 15) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G *et al* : Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373 : 746-758, 2009

### 大規模臨床研究を利用した 遺伝子解析研究の意義と限界

大槻露華<sup>\*,§</sup> 稲垣正俊<sup>\*,§</sup> 山田光彦<sup>§,†</sup>

#### KEY WORDS

・ STAR\*D  
・ CATIE  
・ STEP-BD  
・ GENDEP  
・ pharmacogenetics

#### SUMMARY

近年、精神科領域において大規模臨床研究を利用した遺伝子解析研究が複数報告されている。しかし、日常臨床に大きなインパクトを与える知見はこれまでに得られていない。その背景には、研究デザインに起因するさまざまな制約があり、これまでに得られた遺伝子解析研究の結果の解釈には注意が必要である。大規模臨床研究は莫大な資金や労力を必要とする。研究の手順をよく考え、質が高く効率のよい臨床研究デザインにもとづいてあらかじめ遺伝子解析計画を企画立案することによって、初めて日常臨床にインパクトを与える研究成果を得ることができる。

#### はじめに

精神疾患の背景に遺伝要因がかかわっていることは臨床遺伝学的研究から明らかである。現在では、精神疾患の背景には「個々の寄与はあまり大きくない因子」が複数関与しているとの仮説が有力とされている。これまでに、候補遺伝子アプローチ (candidate gene approach) が数多く行われてきたが、近年では遺伝子解析技術の進歩やゲノム情報の増加に伴い、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) が実現可能となった。この手法は、多因子形質の遺伝的要因を解明する有力な手法であり、病態や疾患の発症起序、薬の作用機序がわからない精神疾患においても仮定なしで解析を行うことができる。そのため、適切な臨床研究デザインにより収集された解析対象サンプルを用意できるならば、有用性が高いものと想定される。しかし、実際には、生体における機能が不明な遺伝子や、因果関係がこ

れまでの知識で説明できない遺伝子との関連が検出されるようになってきており、GWAS 後に新たなパスウェイ探索を行うなど、精神疾患の病態解明のためにはさらなる技術革新が必要である。

一方、薬物療法の効果には大きな個体差がある。このような個体差の背景にある遺伝的多様性を定義するために薬理遺伝学 (pharmacogenetics) という言葉が 1950 年代に定義された。まず、薬物反応の個体差にかかわる遺伝子研究として薬物代謝関連遺伝子群の解析が開始され、その後、薬理作用の過程を制御している他の遺伝子群へと解析対象が拡大されてきた。精神科領域も例外ではない。精神疾患の治療には主に薬物療法が用いられるが、向精神薬への反応や有害作用の出現には大きな個体差がある。現在臨床で用いられている向精神薬は開発されてから数十年であり、その作用や副作用にかかわる遺伝子はヒトの進化の過程で淘汰されておらず、疾患感受性遺伝子に比較して影響力の強いものが存在する可能性

OHTSUKI Tsuyuka, INAGAKI Masatoshi, YAMADA Mitsuhiko / \* 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所自殺予防総合対策センター, § 同精神保健研究所精神薬理研究部, † 同トランスレーショナル・メディカルセンター情報管理・解析部

が高い。

米国では、精神科領域の大規模臨床研究が国立精神保健研究所 (national institute of mental health : NIMH) などの公的研究費により実施された。STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression), CATIE (clinical antipsychotic trials of interventional effectiveness), STEP-BD (systematic treatment enhancement program for bipolar disorder), それぞれの研究の詳細については、本誌特集を参照されたい<sup>1)~3)</sup>。これらの大型研究プロジェクトでは、主要解析結果に関する論文の後も複数の副次解析の論文や長期追跡結果を報告した論文などが発表されており、事後的な遺伝子解析研究も多数行われている。一方、ヨーロッパでは、欧州委員会 (european commission : EC) の資金により、抗うつ薬の治療反応性に注目した大規模な薬理遺伝学的研究プロジェクトが The GENDEP (genome-based therapeutic drugs for depression) Consortium により実施されている。

そこで本稿では、STAR\*D, CATIE, STEP-BD のサンプルを用いた遺伝子解析および GENDEP 研究の意義について、特に研究デザインに注目して考察する。

## 1. 精神科領域における大規模臨床研究を利用した遺伝子解析研究

これまでに報告されている大規模臨床研究を利用した遺伝子解析研究を表1にまとめた。多くは薬理遺伝学的研究であるが、対象者が各疾患患者であることや各種臨床データを収集しているため、これらのサンプルを利用して疾患発症脆弱性にかかわる遺伝子探索なども行われている。しかし、日常臨床に大きなインパクトを与える知見はこれまでに得られていない。その背景には、研究デザインに起因するさまざまな制約がある。現時点で、これらの研究の利点や制約について検討し、今後の遺伝子解析研究の方向性を考えておくことは重要であろう。

### 1) STAR\*D における遺伝子解析

STAR\*D は、うつ病の標準的治療をあらかじめ階層化して設定した STAR\*D アルゴリズムの中でランダム割り付けをするデザインの大型多施設共同臨床試験であ

る (<http://www.edc.pitt.edu/stard/>)。プラセボ群はおかれていない。

STAR\*D における遺伝子解析は研究本体の開始から約1年後に開始された。研究参加者に遺伝学的研究について新たに説明を行い、STAR\*D 参加者 4,041 名のうち 48% から同意を得て DNA の提供を受けた。STAR\*D の薬理遺伝学的研究についての総説が 2009 年に報告されている<sup>4)</sup>。

STAR\*D ではうつ病の症状評価に 16 項目のうつ症状簡易評価尺度を用いており、点数で寛解/非寛解群、反応/非反応群の二区分による解析に加えて、その変化量を量的形質とした解析も実施している。しかし、時間経過を追って情報を収集する場合、評価のタイミングによって結果が大きく異なるという問題を生じる。これは抗うつ薬の薬理遺伝学的解析において大きな制約となる。

STAR\*D では、主研究のサンプルにおいても、意欲的に薬物治療に取り組む患者が研究に参加することに同意しやすいなどのバイアスがすでに存在している。事後的な遺伝子解析の場合、治療の結果がよい患者や、フォローアップのためにきちんと来院した患者が研究に参加しやすいなどのバイアスも存在する。そのため、主研究の段階ですでに偏っている集団中で、さらにバイアスがかかったサンプリングが実施されることとなる。本来想定している母集団とのあいだに生じた偏りは、解析結果の一般化可能性を大きく損なうものであり注意が必要である。STAR\*D 参加者全体および遺伝子研究に同意した集団としなかった集団の臨床的特徴において有意差のみられた項目を表2に示した。実際、遺伝子研究に同意した集団の方が平均年齢、家計収入、教育歴、婚姻率、退職率が高く、人種 (自己申告) ではコーカシアン割合が高かった。アフリカ系アメリカ人の割合が低かった理由として脱落率が高いことがあげられるが、その背景には心理社会的要因が指摘されている。また、大うつ病エピソードからの経過時間やエピソード数、自殺企図歴、併存精神疾患数、症状評価得点より、臨床的に軽症な者の方がより遺伝子解析に同意していたことが示されている<sup>5)</sup>。

さらに、コホート内症例対照研究においては、サンプリングでの同意のしやすさとアウトカムの両方に交互作

表 1. 報告されている各プロジェクトの遺伝子解析

|                                  |                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| STAR*D                           |                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                |
| 薬理遺伝学<br>薬の反応性                   | ・重症度 (QIDS-C <sub>16</sub> )<br>-寛解<br>-反応                                                  | 候補遺伝子                                                    | コルチコトロピン放出因子系<br>ミューオピオイド受容体<br>ストレス関連 (FKBP5)<br>脳由来神経栄養因子<br>加水分解酵素 (PDE)<br>セロトニン関連<br>他のゲノムワイド関連解析での候補 (328 多型)<br>うつ病仮説関連 (セロトニン, グルタミン酸など 68 遺伝子 768 多型) |
| 薬の副作用                            | ・解析段階 (継続期間)<br>-耐性<br>・性機能障害<br>・希死念慮                                                      | ゲノムワイド<br>候補遺伝子<br>候補遺伝子<br>候補遺伝子                        | 薬物動態関連 (5 遺伝子 15 多型)<br>マウスモデルによる抗うつ薬反応関連 (4 遺伝子)<br>うつ病仮説関連 (セロトニン, グルタミン酸など 68 遺伝子 768 多型)<br>うつ病仮説関連 (セロトニン, グルタミン酸など 68 遺伝子 768 多型)<br>転写因子 (CREB1)        |
| 他の臨床データ<br>疾患有無 (DSM-IV)         | ・過去のうつ病エピソード数<br>・大うつ病                                                                      | ゲノムワイド<br>候補遺伝子<br>候補遺伝子<br>ゲノムワイド<br>(他のサンプルとの<br>メタ解析) | ストレス関連 (FKBP5)<br>ストレス関連 (FKBP5)<br>カルシウムチャネル (CACNA1C)                                                                                                        |
| CATIE                            |                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                |
| 薬理遺伝学<br>薬の反応性                   | ・重症度 (PANSS スコア)<br>・薬理遺伝学的表現型 (21 種)<br>-神経認知機能<br>-体重増加<br>-重症度 (PANSS スコア)<br>-服薬中断 (日数) | 候補遺伝子<br>ゲノムワイド<br>候補遺伝子                                 | G 蛋白質シグナル伝達調節因子 (RGS)<br><br>セロトニン, グルタミン酸, ドパミン, アセチルコリン, ヒスタミン<br>関連の脳で発現する受容体, 合成・代謝・輸送酵素 (118 遺伝子<br>2,769 多型)                                             |
| 薬の副作用                            | ・パーキンソンズム<br>・代謝性障害<br>・錐体外路症状<br>・遅発性ジスキネジア                                                | ゲノムワイド<br>ゲノムワイド<br>ゲノムワイド<br>候補遺伝子                      | ドパミン, セロトニン, グルタミン酸, GABA 関連など (118 遺伝子<br>2,580 多型)<br>代謝酵素                                                                                                   |
| 薬の反応性・安全性・効果<br>他の臨床データ          | ・服用量<br>・神経認知機能<br>・WRAT-3<br>・発症年齢<br>・重症度 (PANSS スコア)                                     | 候補遺伝子<br>候補遺伝子<br>候補遺伝子<br>候補遺伝子                         | シナプス関連 (NRG1)<br>リン酸化酵素 (AKT1)<br>シナプス関連 (NRG1)<br>シナプス関連 (NRG1)<br>G 蛋白質シグナル伝達調節因子 (RGS)                                                                      |
| 疾患有無 (DSM-IV)                    | ・統合失調症 (DSM-IV)                                                                             | 候補遺伝子<br>ゲノムワイド                                          | セロトニン関連 (SLC6A4)<br>シナプス関連 (NRG1)                                                                                                                              |
| STEP-BD                          |                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                |
| 薬理遺伝学<br>薬の反応性<br>疾患の有無 (DSM-IV) | ・リチウム反応<br>・双極性障害 I 型<br>・双極性障害 II 型<br>・統合失調感情障害                                           | ゲノムワイド<br>候補遺伝子<br>ゲノムワイド<br>(他の気分障害サン<br>プルとのメタ解析)      | セロトニン関連 (SLC6A4)                                                                                                                                               |
| GENDEP                           |                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                |
| 薬理遺伝学<br>薬の反応性                   | ・重症度 (MADRS)                                                                                | 候補遺伝子<br>ゲノムワイド<br>候補遺伝子 x 環境<br>候補遺伝子                   | セロトニン関連 (SLC6A4)<br>セロトニン, ノルアドレナリン関連 (10 遺伝子 116 多型)                                                                                                          |
| 薬の副作用<br>疾患の有無 (DSM-IV)          | ・希死念慮<br>・反復性大うつ病                                                                           | ゲノムワイド<br>(他のサンプルとの<br>メタ解析)                             | セロトニン関連 (SLC6A4) x ライフイベント<br>セロトニン, ノルアドレナリン関連 (9 遺伝子 123 多型)                                                                                                 |

QIDS-C<sub>16</sub>: 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology Clinician rated  
PANSS: Positive and Negative Symptoms Scale  
WRAT-3: Wide Range Achievement Test 3  
MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

表 2. STAR\*D サンプルの人口学的・臨床的特徴

| 特徴                                    | 全患者<br>(n=4,041) | 遺伝子解析          |                 | p       |
|---------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|---------|
|                                       |                  | 同意患者 (n=1,953) | 非同意患者 (n=2,088) |         |
| 社会人口学的:                               |                  |                |                 |         |
| 年齢 平均±SD                              | 40.5±13.3        | 42.7±13.4      | 38.4±12.9       | <0.0001 |
| 人種:                                   |                  |                |                 | 0.0014  |
| 白人 (%)                                | 3,055 (75.7)     | 1,526 (78.2)   | 1,529 (73.4)    |         |
| 黒人 (%)                                | 709 (17.6)       | 313 (16.0)     | 396 (19.0)      |         |
| 他/混合 (%)                              | 272 (6.7)        | 113 (5.8)      | 159 (7.6)       |         |
| 教育年数 平均±SD                            | 13.4±3.2         | 13.6±3.2       | 13.3±3.2        | 0.0003  |
| 雇用:                                   |                  |                |                 | <0.0001 |
| 就業 (%)                                | 2,311 (57.3)     | 1,092 (55.9)   | 1,219 (58.6)    |         |
| 失業 (%)                                | 1,489 (36.9)     | 715 (36.6)     | 774 (37.2)      |         |
| 退職 (%)                                | 234 (5.8)        | 146 (7.5)      | 88 (4.2)        |         |
| 月家計収入 (U.S. \$) 平均±SD                 | 2,419±3,143      | 2,521±3,202    | 2,318±3,082     | 0.0125  |
| 結婚歴:                                  |                  |                |                 | 0.0017  |
| 独身 (%)                                | 1,207 (29.9)     | 545 (27.9)     | 662 (31.8)      |         |
| 既婚/同棲 (%)                             | 1,663 (41.2)     | 838 (42.9)     | 825 (39.6)      |         |
| 離婚/離別 (%)                             | 1,037 (25.7)     | 493 (25.2)     | 544 (26.1)      |         |
| 死別 (%)                                | 128 (3.2)        | 77 (3.9)       | 51 (2.4)        |         |
| 臨床的:                                  |                  |                |                 |         |
| 最初の大うつ病エピソードからの年数 平均±SD               | 15.0±13.1        | 16.6±13.9      | 13.5±12.1       | <0.0001 |
| 大うつ病エピソード数 平均±SD                      | 5.9±11.4         | 6.4±12.5       | 5.4±10.2        | 0.0009  |
| 過去の自殺企図                               |                  |                |                 | 0.0123  |
| あり (%)                                | 667 (16.5)       | 293 (15.0)     | 374 (17.9)      |         |
| なし (%)                                | 3,370 (83.5)     | 1,659 (85.0)   | 1,711 (82.1)    |         |
| 精神医学的合併症の数:                           |                  |                |                 | <0.0001 |
| 0 (%)                                 | 1,510 (38.2)     | 781 (40.9)     | 729 (35.7)      |         |
| 1 (%)                                 | 1,028 (26.0)     | 510 (26.7)     | 518 (25.4)      |         |
| 2 (%)                                 | 607 (15.4)       | 282 (14.8)     | 325 (15.9)      |         |
| 3 (%)                                 | 342 (8.7)        | 133 (7.0)      | 209 (10.2)      |         |
| 4以上 (%)                               | 465 (11.8)       | 204 (10.7)     | 261 (12.8)      |         |
| 現在のエピソード:                             |                  |                |                 |         |
| 臨床場面:                                 |                  |                |                 | <0.0001 |
| プライマリケア (%)                           | 1,575 (39.0)     | 846 (43.3)     | 729 (34.9)      |         |
| 専門医 (%)                               | 2,466 (61.0)     | 1,107 (56.7)   | 1,359 (65.1)    |         |
| うつ症状スコア (QIDS-C <sub>16</sub> ) 平均±SD | 13.8±4.2         | 13.4±4.1       | 14.5±4.5        | 0.0283  |

QIDS-C<sub>16</sub>: 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology(McMahon FJ *et al*, 2006<sup>5)</sup>より改変)

用をもつ因子が見逃されてしまうという比較可能性に関する制約も存在することがよく知られている。STAR\*Dにおける遺伝子解析のような二段階のサンプリングではこの制約も二重に生じることとなるので解析結果の解釈には慎重にならざるを得ない。

## 2) CATIE における遺伝子解析

CATIE は、抗精神病薬を対象とした大型の多施設共同ランダム化比較試験である (<http://www.catie.unc.edu/>).

本稿では、慢性統合失調症患者に対して実施されたプロジェクトのみに言及する。CATIE では、プラセボ群はおかれていない。

CATIE における遺伝子解析は研究本体の開始から約1年後に開始され、1,460名のCATIE参加者のうち51%よりDNAサンプルが提供された。主研究は公的資金により実施されたが、遺伝子解析は製薬企業と共同で実施している。

CATIE では、参加した患者の多くが研究開始時にす

で抗精神病薬治療を受けており、抗うつ薬や気分安定薬等を併用している者も少なからずみられた。このことは、抗精神病薬の反応性や副作用に関する遺伝子解析結果の解釈において大きな制約となっている。

CATIE では、主研究のサンプルにおいて、平均罹患期間や統合失調症の重症度を示す陽性・陰性症状評価尺度 (positive and negative syndrome scale : PANSS) 得点からみて中等度の重症度をもつ症例が多く含まれるなどのバイアスがすでに存在している。事後的な遺伝子解析の場合、本来想定している母集団とのあいだに生じる偏りはより大きなものになり、解析結果の一般化可能性を大きく損なう。遺伝子研究に同意した集団とそうでない集団とのあいだで、年齢、性、結婚歴、雇用、教育、罹病期間、発症前の IQ の代替指標とされる読解テスト、再燃の有無、さまざまな神経認知機能得点に有意な差はみられなかった。しかし、遺伝子研究に同意した集団では、PANSS の総得点が有意に低値であること、現在の薬物/アルコール依存/乱用率が有意に低いこと、推定祖先はアフリカ系アメリカ人が有意に少ないこと、が示されている<sup>6)</sup>。

先に述べたサンプリングでの同意のしやすさとアウトカムに交互作用をもつ因子は見逃されてしまうという比較可能性に関する制約についても同様である。

一方、CATIE における発症脆弱性遺伝子の探索を目的とした遺伝子解析では、コホート内症例対照研究のデザインを本来とっていなかったため、対照群として NIMH で集積されたコントロールサンプルから、性、年齢、自己申告の人種を症例群とマッチさせたものを選択して用いている。しかし、アフリカ系アメリカ人の性、教育歴、婚姻歴、雇用状況に大きな差があった。さらに、他にも研究者が知りようもないサンプル特性の差が存在しているはずである。このようにマッチングが十分に考慮されていない症例対照研究では、目的とする発症脆弱性遺伝子を探索することに、初めから大きな制約がある。

### 3) STEP-BD における遺伝子解析

STEP-BD は、双極性障害を対象に、薬物療法だけでなく、認知行動療法など心理社会的治療法を含めた治療

効果を検証する大型臨床研究である (<http://www.stepbd.org/>)。プラセボ群はおかれていない。

STEP-BD では研究参加者 4,361 名のうち 48% から遺伝子研究参加の同意を得ており、そのうち、双極性障害 I 型 (BP I) は 62% であった。

STEP-BD の薬理遺伝学的研究の制約には、治療前後のリチウム反応性を比較するデータがないこと、治療が気分エピソード発症時に開始されているとはかぎらないこと、治療の割り付けがランダムでないこと、治療薬はしばしば組み合わせで処方されていること、などがあげられる。

STEP-BD における発症脆弱性遺伝子の探索を目的とした遺伝子解析においても、対照群に NIMH で集積されたコントロールサンプルが用いられている。マッチングが十分にされていないサンプルを用いた症例対照研究に起因する制約は先に述べたとおりである。

### 4) The GENDEP Consortium における遺伝子解析

GENDEP 研究は、抗うつ薬の治療反応性に注目した大規模な多施設共同研究プロジェクトであり、ヨーロッパの 10 カ国が参加してコンソーシアムが形成されている (<http://gendep.iop.kcl.ac.uk/>)。具体的には、臨床薬理遺伝学的研究部分と実験動物や培養細胞を用いた基礎研究部分よりなる統合的な大型プロジェクトである。本稿では、臨床研究部分についてのみ言及する。

GENDEP 研究は、セロトニン系に作用する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) である escitalopram とノルアドレナリン系に作用するノルトリプチリン (三環系抗うつ薬 : TCA) の 2 剤を用いた 12 週間の部分的ランダム化オープンラベル試験である<sup>7)</sup>。プラセボ群はおかれていない。うつ病の症状評価には、モンゴメリ/アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS)、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、ベックうつ病評価尺度 (BDI) の 3 種類が用いられている。

GENDEP 研究のプロトコルは、薬理遺伝学的評価を主目的としてデザインされており、対象者はすべて白人系ヨーロッパ人であること、治療薬は作用メカニズムの



面で生物学的仮説の異なる二種類に限定されていること、抗うつ薬の治療歴のない対象者が多いこと、アドヒアランスがモニタリングされていること、などの優れた特徴がある。

GENDEP の研究では 3,177 名がスクリーニング対象となり、適格基準を満たした 811 名が研究に参加した。そのうち、468 名のみがランダム割り付け群である。ランダム群のうち、各薬剤群でうつ病エピソード数と抗うつ薬使用歴に有意差が見られた。

一方、研究参加者 811 名のうち 706 名が GWAS の対象とされた<sup>8)</sup>。この 706 名は解析できなかった 105 名とくらべ、性、治療歴、うつ病重症度、治療効果に違いはなかったが年齢が有意に低かった。

## 2. 実践的臨床研究デザインに起因する制約

実践的臨床研究では、日常の臨床場面における研究実施可能性と得られた結果の一般化可能性を重視しており、プラセボ対照群がおかれにくいことが多い。遺伝子研究だけの問題ではないが、本稿で紹介した研究プロジェクトの大きな制約はプラセボ対照群がないことである。

プラセボ対照群がないと、プラセボへの反応性と関連する因子をも含めた探索となる。臨床的表現型の正確な評価は薬理遺伝学的研究において特に重要であるが、プラセボ反応率が約 60%、アドヒアランス率が約 50% であるといわれている抗うつ薬研究では特にプラセボ対照群がないことの影響は大きく<sup>9)</sup>、真の関連を見出すことが困難となる。STAR\*D 研究、CATIE 研究では薬物治療へのアドヒアランスのモニタリングも行われていない。また、睡眠薬などの併用も含まれていることも、同様に、大きな制約となる。

## 3. 効果量とサンプルサイズに関連する制約

精神疾患の背景に遺伝要因がかかわっていることは臨床遺伝学的研究から明らかである。これまでに、さまざまな手法を用いて数多くの遺伝子解析が行われているが、精神疾患の背景には「個々の寄与はあまり大きくない因子」が複数関与しているとの仮説が有力とされている。当然、寄与の小さな因子の解析には膨大な数のサンプルが必要である。遺伝解析研究に必要なサンプルサイ

ズは、検出したい因子の頻度と影響力から計算される。たとえば検出力 80% とした場合、相対危険率 1.12~1.20 程度を検出するのに必要なサンプルは遺伝子頻度に応じて症例、対照それぞれ 8,000~20,000 名ずつ必要であると見積もられる<sup>10)</sup>。

しかし、単一施設で収集できるサンプル数には限界がある。そのため、近年では多施設共同で大規模なサンプル数を確保し解析を行うコンソーシアム化が進んでいる。しかし、上記の数字からも今回紹介した各プロジェクトのサンプル数が十分でないことは明らかである。実際、GWAS で有意とされている  $p < 5 \times 10^{-8}$  に到達した報告はほとんどない。気分障害の大規模研究のメタ解析のサンプルサイズおよび結果が唯一このレベルを満たしたものである<sup>11)</sup>。関連が検出された後には、別のサンプルによる解析で同じような関連がみられることを確認する必要があるが、追試による再現性の確認もきわめて困難である。

一方、サンプルサイズが大きいと少しの差であっても統計学的に有意な差が得られやすくなる。しかし、その差が臨床的に意味をもつかどうかはそれぞれの評価項目で異なる。このことは、つねに意識しておく必要がある。

## 4. 解析対象集団の異質性に起因する限界

精神疾患のような多因子疾患において、治療薬への反応性に関して影響力が強い遺伝子がなかなかみつからない理由の一つとして患者の生物学的異質性が示唆されている。より正確に、かつ同質に臨床的に定義されたサンプルを用いることによって効果の検出力はあがると考えられているが、現実的には限界がある。

STAR\*D、CATIE、STEP-BD の主目的は、現実の臨床場面への一般化可能性を重視しているため、症例登録の際の取り込み基準が広く、除外基準が狭いため、サンプル集団の異質性は大きい。また、多施設による大規模なサンプリングは、敏感な遺伝子変異の影響を打ち消してしまうほど臨床的にも環境的にも高い異質性を引き起こす可能性があることが指摘されている。多施設共同研究は多数のサンプルを収集できるメリットがある一方で、異質性の観点において大きな制約を生じさせる可能性がある。

STAR\*D, CATIE, STEP-BD では、研究参加者の申告による人種分類を用いている。遺伝学的推測プログラム上で問題がなくとも階層化が隠れている可能性は否定できない。遺伝子研究において人種の層構造が重要な理由は、民族によって遺伝子頻度や連鎖不平衡構造が異なるからである。近年、国際ハップマッププロジェクト (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html>) によりその概観が明らかにされている<sup>12)13)</sup>。実際、ある民族で関連がみられた遺伝子多型が、他の民族では確認できない場合もある。サンプル数を優先し、いくつかの民族を混合して解析すれば「民族を超えて影響がある因子」に対する検出力はあがるが、逆に、「民族特異的な寄与率の高い遺伝子多型」に対する検出力は大きく損なわれることになる。

サンプル数が十分に多ければ、異質性の問題を解決するために対象をさらにサブグループごとに分類して解析を行うことが可能であるかもしれない。しかし、そのサブグループの確実な分類基準がないのが現実である。そもそも、精神疾患における表現型に関しては、現在用いられている症状ベースの診断基準による分類に起因する問題が指摘されている。疾患の発症脆弱性には多数の遺伝子がかかわっていると推測されているが、それらの遺伝子が疾患の直接的な要因というよりは疾患のもととなるようなメカニズムやパスウェイにおけるさまざまな機能異常の原因となっているという考え方が主流になってきている。つまり、臨床的に異質性の高い精神疾患では、発症脆弱性のより直接的な指標となる内部表現型（エンドフェノタイプ）を用いることにより関連因子の検出力が上がると期待されている。こうした内部表現型となるマーカーとして確実なものは、いまだ得られていないが、統合失調症における認知機能は有力な指標の一つとされている。実際、CATIE では認知機能に関する数多くの検査を行っている。量的形質は、診断基準によってある閾値で二分する疾患有無のようなカテゴリー変数よりも検出力があがる。こうした内部表現型の確立が今後の遺伝子研究による病態解明や治療法の開発に有力な手がかりを与えることは確実であり、大規模なサンプル収集や臨床現場での利用を可能にするためには、日常臨床において簡便に測定できる指標の開発が求められる。

## 5. 遺伝子解析研究同意サンプルの特徴に起因するバイアス

STAR\*D, CATIE, STEP-BD では、遺伝子解析研究に新たに同意した者は研究参加者全体の約半数であった。先に示したように、遺伝子解析に同意した者としなかった者では背景的特徴に差がある。本来想定している母集団とのあいだに生じた偏りは、解析結果の一般化可能性を大きく損なうものであり注意が必要である。理想的には、GENDEP 研究のように、あらかじめ遺伝子解析を主目的として研究をデザインし、得られた結果の一般化可能性を強く意識することが望まれる。

対象疾患の重症度に関しては、STAR\*D, CATIE, いずれの場合においても遺伝子研究に同意した集団の方がより軽症な傾向がみられた。精神疾患を対象とした臨床研究においては、研究参加者の重症度に起因するバイアスの問題点がこれまでも指摘されている。精神科領域の臨床研究における特殊性として、研究に参加する患者の重症度や同意能力をとりまく諸問題について今後も議論を継続していく必要があるであろう。

## おわりに

次世代シーケンサーの登場により、個人の全ゲノム配列の解読が可能な時代となった。今後は、個々の患者の体質にあわせた医療、個人至適医療の実現を目指した研究の進展が精神科領域においても注目される。これが実現できれば、患者の負担が軽減するだけでなく、大きな医療経済的効果が期待できる。しかし、遺伝子解析技術だけが先行し、研究デザインがあいまいなまま臨床研究を開始しても良い結果は得られず、貴重な研究資金やサンプルの無駄遣いになってしまう。特に大規模臨床研究は莫大な資金や労力を必要とする。そのため、こうしたコストにみあう成果が得られるよう、研究の手順をよく考え、科学的で効率のよい臨床研究デザインをあらかじめよく吟味しておくことが重要である。このようにして計画されたプロジェクトを適切にマネジメントすることによって、はじめて日常臨床にインパクトを与えることのできる遺伝子解析研究の成果が得られるであろう。



## 文 献

- 1) 中川敦夫, 山田光彦: うつ病治療における大規模臨床研究の意義と課題. *分子精神医学* 10 : 262-268, 2010
- 2) 三宅純実, 宮本聖也: 統合失調症研究における大規模臨床研究の意義と限界. *分子精神医学* 10 : 269-276, 2010
- 3) 寺尾岳, 後藤慎二郎, 帆秋伸彦ほか: 双極性障害研究における大規模臨床研究の意義と限界. *分子精神医学* 10 : 277-284, 2010
- 4) Laje G, Perlis RH, Rush AJ *et al* : Pharmacogenetics studies in STAR\*D : strengths, limitations, and results. *Psychiatr Serv* 60 : 1446-1457, 2009
- 5) McMahon FJ, Buervenich S, Charney D *et al* : Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 78 : 804-814, 2006
- 6) Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY *et al* : Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study : results of stage 1. *Mol Psychiatry* 13 : 570-584, 2008
- 7) Uher R, Maier W, Hauser J *et al* : Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry* 194 : 252-259, 2009
- 8) Uher R, Perroud N, Ng MY *et al* : Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project. *Am J Psychiatry* 167 : 555-564, 2010
- 9) Walsh BT, Seidman SN, Sysko R *et al* : Placebo response in studies of major depression : variable, substantial, and growing. *JAMA* 287 : 1840-1847, 2002
- 10) Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, Cichon S, Craddock N *et al* : Genomewide association studies : history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 166 : 540-556, 2009
- 11) McMahon FJ, Akula N, Schulze TG *et al* : Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat Genet* 42 : 128-131, 2010
- 12) International HapMap Consortium : A haplotype map of the human genome. *Nature* 437 : 1299-1320, 2005
- 13) International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG *et al* : A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449 : 851-861, 2007



**Publisher of Scholarly Books and Journals Since 1964**  
**THE LATEST RESEARCH TO YOUR DOOR OR YOUR DESKTOP**  
**<http://baywood.com>**

---

---

# **BAYWOOD REPRINTS**

---

---

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF

## **PSYCHIATRY IN MEDICINE**

BIOPSYCHOSOCIAL ASPECTS OF PATIENT CARE

*Editor: DANA E. KING, M.D.*

---

---

Volume 40, Number 3 — 2010

**Hospital Readmission and First-Time Admitted Patients  
with Schizophrenia: Smoking Patients had Higher  
Hospital Readmission Rate than Non-Smoking Patients**

*Mika Kobayashi, Hiroto Ito, Yasuyuki Okumura,  
Ken Mayahara, Yoshio Matsumoto, and Junichi Hirakawa*

---

---

**BAYWOOD PUBLISHING COMPANY, INC.**

**HOSPITAL READMISSION IN FIRST-TIME  
ADMITTED PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA:  
SMOKING PATIENTS HAD HIGHER HOSPITAL  
READMISSION RATE THAN NON-SMOKING PATIENTS\***

**MIKA KOBAYASHI, PH.D.**

**HIROTO ITO, PH.D.**

**YASUYUKI OKUMURA, PH.D.**

*National Institute of Mental Health*

**KEN MAYAHARA, MD, PH.D.**

**YOSHIO MATSUMOTO, B.A.**

**JUNICHI HIRAKAWA MD, PH.D.**

*Japanese Association of Psychiatric Hospitals*

**ABSTRACT**

*Objectives:* To consider smoke-free policies for the patients with schizophrenia, the present study examined how smoking behavior is related to hospital readmission among patients with schizophrenia. *Methods:* A retrospective study was conducted in 2007 on 460 discharged patients with schizophrenia who voluntarily admitted in the participating psychiatric hospitals at first time. We reviewed smoking status, readmissions, and other variables including socio-demographic characteristics, process of care, and

\*This study was supported by the Health-Economics Committee of Japanese Association of Psychiatric Hospitals.

247

© 2010, Baywood Publishing Co., Inc.  
doi: 10.2190/PM.40.3.b  
<http://baywood.com>

social functioning at discharge using the Global Assessment of Functioning scale (GAF). *Results:* The rate of cigarette smoking in this study was 42.2%. The rate of smoking was significantly higher in males (56.1%) than in females (26.2%). Mean GAF score at discharge was slightly higher in smoking patients than non-smoking patients ( $g = 0.18$ ). Cox proportional hazard model revealed that hospital readmission rate was significantly higher in smoking patients than non-smoking patients after controlling for all other variables ( $HR = 1.78$ ). *Conclusions:* Non-smoking patients had fewer hospital readmissions than smoking patients. This finding could be a reason to promote cessation of smoking which might provide positive influences on prognosis of schizophrenia.

(*Int'l. J. Psychiatry in Medicine* 2010;40:247-257)

**Key Words:** schizophrenia, smoking, hospital readmission

## INTRODUCTION

Smoking is harmful to personal health, and it also has adverse effects on the health service resource required to treat smoking-related illnesses [1]. In fact, according to the U.S. Department of Health and Human Services, smoking is the most documented cause of disease in the history of biomedical research [2]. As results of anti-smoking measures of these understandings, smoking rates around the world have declined each year [3, 4]. Consequently, health care facilities are increasingly implementing policies that ban smoking on their premises in response to the demonstrated health hazards of tobacco smoking on a global basis [5]. However, this is not the case for psychiatric patients, who are about twice as likely to smoke as others [6]. Especially for patients with schizophrenia, the prevalence of smoking is significantly higher (45-88%) than in the general population (22%) [6-8]. This is because there is often the perception that smoking patients should not be targeted since smoking is one of the few subjective pleasures available to those afflicted [9]. Therefore, there is a reluctance to implement a smoke-free policy in psychiatric inpatient units. Previous studies have examined the negative effects of cigarette smoking, such as increased mortality and the requirement of higher doses of antipsychotic medications in patients with schizophrenia [10]; however, fewer studies have focused on the psychiatric outcomes of cigarette smoking among this population. It is worthwhile to understand the psychiatric outcomes of cigarette smoking among patients with schizophrenia to consider smoke-free policies for individuals with mental illness. In the present study, we therefore examined how smoking behavior is related to hospital readmission among patients with schizophrenia.

## METHODS

### Participants

This study is a part of a nationwide research project on outcomes of discharged patients with schizophrenia by Japanese Association of Psychiatric Hospitals (JAPH). Figure 1 illustrates the selection process. Of the 1,215 JAPH member hospitals, 526 hospitals (43.3%) participated in the study.

Participants of the study were discharged patients with schizophrenia who were voluntarily admitted in the participating psychiatric hospitals for the first time. Among the hospitals, 21,396 inpatients with schizophrenia diagnosed by ICD-10 were discharged and received psychiatric outpatient services during a period of April 2004 and March 2005. We randomly recruited 4,176 patients from 21,396 patients using a systematic sampling method. For the present study, we used 460 patients who were:

1. aged between 20 years and 64 years old, and
2. voluntarily admitted to psychiatric hospitals for the first time.

We focused on first admitted patients because history of previous hospitalization is the strongest predictor of readmission [11]. Furthermore, we focused on the patients with a voluntarily basis admission to avoid confounding variables as much as possible. This study was approved by Japanese Association of Psychiatric Hospitals and Institutional Review Board of National Center of Neurology and Psychiatry.

### Questionnaire

A record administrator in each hospital retrospectively reviewed medical charts of the patients, completed the questionnaires, and returned them to the study office in 2007. The questionnaire consisted of:

1. socio-demographic characteristics (gender, age, onset age, sex, and disease duration);
2. smoking;
3. process of care (use of seclusion or restraint and antipsychotic medication at discharge); and
4. outcomes (GAF; the Global Assessment of Functioning scale score at discharge and hospital readmission).

In the present study, current smoking status (smoking or non-smoking) was obtained from medical charts. As for the definition of seclusion or restraint in the present study, it was based on the Mental Health Act in Japan. The definition of seclusion is to place a patient alone in a locked room, and the definition of restraint is to use a restraint strap or belt, or other equipment to restrict the movement of



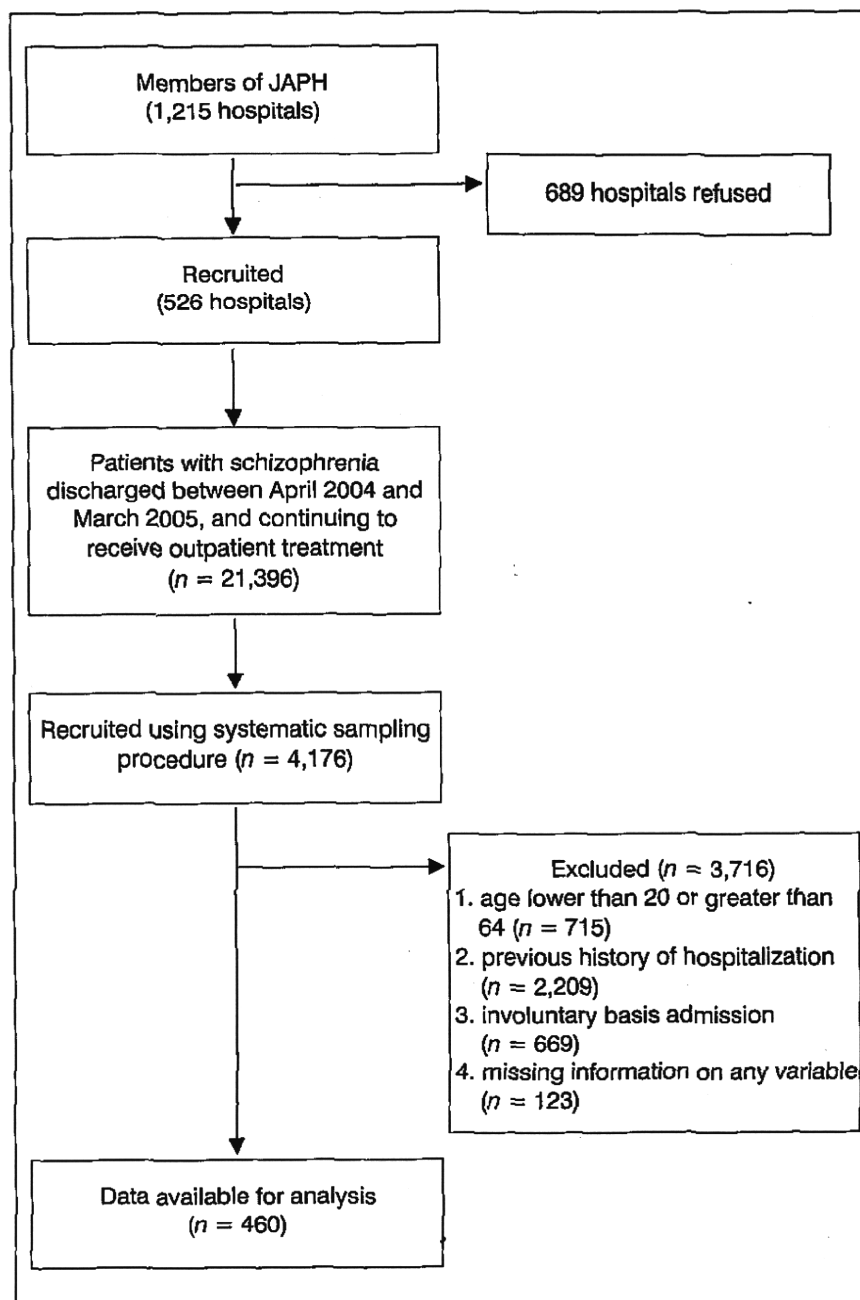


Figure 1. Flow diagram of the patients' selection.

patients. As for antipsychotic medication, we used dosages and number of typical and atypical antipsychotics. All dosages of antipsychotic drugs were converted into chlorpromazine equivalents (CPZ) [12, 13]. Also, the GAF scale is a measure of global severity of illness in the DSM-III-R multiaxial system (axis V) [14] used by mental health clinicians and physicians to rate subjectively the social, occupational, and psychological functioning of adults. The GAF scale was used for the present study because it is the most commonly used global assessment instrument for psychiatric patients with an easily and quickly administered measure of global severity of illness [15, 16].

### Hospital Readmission

This is the retrospective study conducted in 2007. The participants were the patients who were discharged from April 1, 2004 to March 31, 2005. After discharging, they were followed until December 31, 2006, their last visit of outpatient clinic or the first day of readmission. The mean entire study period was 510 days (range: 21 months–33 months,  $SD = 334$  days).

### Statistical Analyses

To describe patients' characteristics, we computed standardized mean differences (Hedges's  $g$  statistic) for continuous variables and odds ratio for categorical variables [17]. Cox proportional hazard model was used to describe the relationship between smoking status and time to readmission while controlling for other predictor variables [18]. Finally, predicted survival probabilities for participants without readmission were estimated to examine the smoking effect on the readmission probability by holding all other variables constant. In estimating predicted survival probabilities, we controlled for the effects of age, onset age, sex, disease duration, seclusion, physical restraint, GAF scores, CPZ equivalent, and number of typical and atypical antipsychotics. All statistical tests were two-tailed, with  $\alpha$  level set at 0.05. Data were analyzed using R version 2.7.1. [19].

## RESULTS

There were 194 smokers (42.4%) and 266 non-smokers (57.8%). Table 1 shows characteristics among discharged schizophrenic patients. The rate of smoking was significantly higher in males (56.1%) than in females (26.2%). In addition, mean GAF score at discharge was slightly higher in smokers than non-smokers ( $g = 0.18$ ), and readmission rate was significantly higher in smokers than non-smokers ( $OR = 1.88$ ). The study length was slightly shorter in smokers than in non-smokers ( $g = -0.16$ ).

The Cox proportional hazard model fits the data well (logrank test = 34.0,  $df = 14$ ,  $p < .05$ ). Even after controlling for age, onset age, sex, disease duration,