201027096A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究

平成22年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　古　川　壽　亮

平成23（2011）年3月

目次

I.　　総括研究報告

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究の総括
…………古川　壽亮　5

II.　　分担研究報告

新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験：中央事務局　…………古川　壽亮　12
新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験：名古屋サイト　…………明智　龍男　23
新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験：名古屋サイト　…………渡辺　範雄　29
新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験：高知サイト　…………下寺　信次　33
新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験：生物統計学者の立場から　…………米本　直裕　36
妊産婦のマタニティーブルーズとうつ病、ならびに児の発達に及ぼす影響についてのコホート研究　…………尾崎　紀夫　39
一般身体診療科おけるうつ病の早期発見と治療への導入に関する研究の総括
…………山田　光彦　45
一般身体診療科おけるうつ病の早期発見と治療への導入に関する分担研究
…………稲垣　正俊　50
研究成果の刊行に関する一覧　55

III.　　資料　67

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]）
総括研究報告書

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究の総括

研究代表者　古川壽亮　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻

研究要旨

本研究は、日本人の健康損失の最大原因であるうつ病について、研究代表者および研究分担者たちが今までに明らかにした世界のベストエビデンスを踏まえた上で、それでも明らかにならなかった重要な臨床疑問に対して、生物統計学・疫学の専門家とともに各臨床疑問に適したデザインを組んで十分な統計学的検出力を持った大規模な無作為割り付け比較試験(RCT)とコホート研究と横断研究を、先行研究に裏打ちされた実践力のある研究者が行い、もって今後日本の精神医学で大規模臨床研究を行う際のひな形となる体制づくりを目指す研究である。

具体的には(1)現在うつ病に対して最も有効とされる治療をどのように組み合わせれば最適な治療戦略となるかの新しいエビデンスを大規模 RCT によって創出し、(2)うつ病の発症を予測し予防する生物心理社会因子を大規模コホート研究によって解明し、(3)現時点でエビデンスが現実の臨床に反映されているかの横断研究からやがて(1)や(2)の研究で得られたエビデンスを国民に広く均霑化する基盤を得ることを目的とするものである。

初年度においては、(1)大規模 RCT のプロトコルおよび詳細な手順書を完成し、研究協力施設の医師および CRC を訓練し、12 月から 200 例程度のパイロット研究を開始した。(2)二世代コホートのエントリーとフォローを継続し、エントリー数 625 名、産褥 1 ヶ月までの質問紙が回収できた数 465 名、児出生 1 年半までのフォロー数 33 例を得て、産後の抑うつと関連する要因に関する検討を行った。(3) 内科外来患者 477 名にうつ病スクリーニングを実施し、スクリーニング陽性患者に加え無作為に抽出した患者 104 名に対して精神科医が構造化診断面接を実施し、大うつ病他の有病率を調査した。

A. 研究目的

目的

本研究は、①現在うつ病に対して最も有効とされる治療をどのように組み合わせれ

ば最適な治療戦略となるかの新しいエビデンスを大規模RCTによって創出し、②うつ病の発症を予測し予防する生物心理社会因子を大規模コホート研究によって解明し、③現時点でエビデンスが現実の臨床に反映されているかの横断研究からやがて①や②の研究で得られたエビデンスを国民に広く均霑化する基盤を得ることを目的とする

必要性

WHOによれば、うつ病は日本において、死亡を含めないQOL損失の最大の原因であり、死亡を含めたQOL損失の2番目に大きな原因であり、さらに今後20年間その損失は増加すると推測されている。実際、厚生労働省の患者調査では気分障害で受療する患者は過去20年間で6倍に増えている。日本では年間自殺者数が3万人を超え人口当たりの自殺率は米国の約2倍に達するが、自殺者の約半分が既遂直前にうつ病に罹患していると推定されている。うつ病の効率的な治療および予防の具体的戦略のエビデンスを日本で構築することは喫緊の課題である。

特色・独創的な点

本研究は第一に、現在世界で最もアップツーデートなエビデンスをさらに進める研究である。2009年、研究代表者らは12種類の新規抗うつ剤のネットワークメタアナリシスから、抗うつ剤の間に有意かつ有意味な効果と受容性の差を見いだした。しかし、臨床家がこのベストエビデンスを実地に使用しようとしても、①ファーストラインで選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の初期投与戦略、②セカンドラインで無ないし部分反応者への変薬または増強療法のエビデンスはほとんどない。そこで我々は、世界中の誰も答えを知らない、これらの非常に重要な臨床疑問に解答できるように、適切に設計された大規模RCTを計画した点は独創的である。

第二に、すでに周到な準備が行われている。我々は平成19～21年度の厚生労働科学研究費によって部分寛解うつ病患者に併存する不眠に対するRCTをプロトコル通りに完遂した。結果、不眠のみならずうつ病の改善についても大きな効果が観察され、現在論文投稿中である。観察研究についてもすでに研究または予備研究が行われている。このように、精神医学の専門家と生物統計学・疫学の専門家が共同して、効率的に臨床研究を行う体制の基盤がある。循環器、糖尿病、がんに続き、精神疾患でも大規模な臨床研究を遂行することが本研究の目的である。

B．研究方法

(1)大規模RCT（研究代表者：古川、研究代表者：明智、米本、下寺）

開業メンタルクリニック、市中総合病院精神科、および大学病院精神科において、①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週間後にうつ病の改善、寛解、脱落、副作用において優れるか

②ファーストラインの抗うつ剤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剤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週後にうつ病の改善、寛解、脱落、副作用において優れるか。また、9週以降主治医判断で治療を継続してゆくとき、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。研究全体の流れ図は以下の通りである。

本研究は、現在日本でうつ病に対して認可されているアクティブな治療選択肢の間で比較する、評価者盲検化、並行群間比較、多施設共同無作為割り付け臨床試験である。各施設での主治医および患者の負担を軽減し、研究の内的妥当性を確保するためコールセンターとデータセンターを設ける。コールセンターの臨床研究コーディネーター(CRC)は施設訪問または電話にて同意取得、治療割り付け、患者評価を支援する。

初年度に名古屋市立大学病院および高知大学病院およびそれぞれの関連クリニックでパイロットラン(100人程度)を開始し、実施可能性を確認する。本研究のサンプルサイズは、上記のStep IIの臨床疑問に規定され、$\alpha=0.05$、$\beta=0.20$で小さな効果差(ES=0.2)を検出するためにはStep IIで1566例が必要である。現時点で完成した研究プロトコルおよびその英語版を添付する。

(2)コホート研究（研究分担者：尾崎）

市中の産婦人科病院において同意の得られた妊婦を対象に

①妊娠初期、後期、産褥5日目、産褥1ヶ月目に、人格傾向、周囲からのサポート、母自身の養育体験、遺伝子型、エジンバラ産後うつ病自己評価尺度(EPDS)を測定し、生物心理社会因子が周産期のうつ病にどのような影響を与えるかを検証する。また、母のうつ病が児への愛着に対する影響も検討する。

②児出生1年半後に、児の発達および両親と児の関係性を評価し、周産期のうつ病がどのような影響を与えるかを検証する。2004年8月からエントリーを開始、2009年11月現在、エントリー数551名、産褥1ヶ月までの質問紙に欠損値がない数387名、児出生1年半までのフォロー数10例を得ている。多数の予測因子の相互作用を検討できるだけの統計学的パワーを得るには、目標症例数として産褥1ヶ月まで追跡できた産婦で800例、出生1年半後の児について100例を予定している。

(3)横断研究（研究分担者：山田、稲垣）

日本各地数カ所のかかりつけ身体診療科において

①うつ病有病率を同意の得られた患者全例を連続的前向きに調査する。自記式

PHQ9 を第一次調査に使用し、大うつ病相当の患者全例、その他は無作為に抽出された患者に対して構造化面接を実施する。
②医師のうつ病認識率は、PHQ9 結果にブラインドに各患者の診察終了時にうつ病の有無を医師に尋ねる。
③カルテより抗うつ薬処方率を調査する。
④医師のうつ病に対する態度尺度を実施する。うつ病認識率、抗うつ薬処方率と医師のうつ病に対する態度の関連を検討する。
岩手県の某総合病院内科での予備調査はすでに倫理委員会で承認され、実施された。今回の本研究では、複数の施設および産婦人科を含めた共同研究に拡張し、日本全体に外挿しうる結果を得る。

倫理面への配慮

本研究では、うつ病患者を対象とした無作為割り付け比較試験、遺伝子解析研究を含むコホート研究および一般診療科における横断的疫学研究が計画・実施される。そのため、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って、ヘルシンキ宣言のもと研究参加者の人権擁護、個人情報の保護に十分留意して行う。分担研究課題「新規うつ病の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験」については、名古屋市立大学、京都大学および高知大学の各医学研究科の倫理委員会で今年度に審査承認を受け承認された。分担研究課題「妊産婦のマタニティブルーズとうつ病、ならびにそれが児の発達に及ぼす影響についてのコホート研究」についてはすでに名古屋大学医学部倫理委員会で審査承認されている。分担研究課題「一般身体診療科おけるうつ病の有病率、診断率、治療に関する研究」の実施可能性の確認のための予備調査計画は国立精神・神経医療研究センターで審査・承認されており、さらに今年度本研究の承認も受けた。

C. 研究結果

初年度においては、

(1) 大規模実践的 RCT については、当初の研究計画に従い、平成 22 年 4 月に倫理委員会でのプロトコルの承認を取った後、5-9 月には種々の手順書 (SOP)を作成し、運営委員会を重ねロールプレイをしながらブラッシュアップした。9-11 月は、12 月からのパイロット研究開始に向け、研究協力医師、臨床試験コーディネーターおよび事務員のリクルートおよびトレーニングを行い、12 月から 200 例程度のパイロット研究を全 12 施設で開始した。

(2) コホート研究においても、当初の研究計画通り、妊産婦に特異的な気分障害の有病率と経過推移の把握を続け、平成 22 年 11 月現在、エントリー数 625 名、産褥 1 ヶ月までの質問紙が回収できた数 465 名、児出生 1 年半までのフォロー数 33 例を得て、産後の抑うつと関連する要因に関する検討を行った。その結果、妊娠中から既に抑うつであった者を除き、産後に初め

て抑うつ的になる、真の産後うつ病の頻度は 10.4%であった。また、妊娠期の抑うつ、および出産直後のマタニティーブルーズは、産後の抑うつに強い関連が見られた。加えて、1歳半時点での父･母･子三者相互作用を検討するために、親子の交流場面をビデオ録画し、文脈ごとに相互作用を検討した。その結果、抑うつ的な母親では、子どもから始めたやりとりを継続することが困難であった。

(3) 横断研究においても、当初の研究計画通り、内科外来受診患者のうつ病有病率と自然経過を明らかとするため、連続サンプリングにより選択された外来受診患者 477 名にうつ病スクリーニングを実施した。スクリーニング陽性患者に加え無作為に抽出した患者 104 名に対して精神科医が構造化診断面接を実施し、大うつ病他の有病率を調査した。また、この対象者をコホートとし、その 92 名から 3ヵ月後うつ病重症度予後の結果を得た。今後、長期予後および関連要因の探索が可能なコホートを追跡中である。

D. 考察

本研究を通じて期待される第 1 の成果は、新規抗うつ剤の最適な使用戦略に関するエビデンスの確立である。先進国では過去20年間抗うつ剤の使用量が劇的に増加したが、これは SSRI や SNRI の新規抗うつ剤による。日本でも SSRI が登場してから抗うつ剤の市場規模が約 8 倍に伸びた。新規抗うつ剤をより有効に適切に使用するエビデンスを確立することは、国民の健康のみならず、医療経済的にも重要なことである。

うつ病のように高頻度かつ重大な疾患については、いったん発症してからの治療だけでなく、予防の観点がことさら重要である。従って、我々の研究で期待される第 2 の成果は、妊娠出産という重大イベントをひとつのモデルケースに、うつ病発症の予測因子を解明する。母の精神疾患は児の発達に影響する。そこで我々は世代をまたいだレジリエンス因子を解明し、次の世代がより健やかに育つ基盤を明らかにする。

第 1, 第 2 の成果が得られても、それが国民の医療の現場で実践されなくては意味を持たない。残念ながら多くのガイドラインは医師の臨床行為ましてや患者アウトカムを変容するまでに至っていない。この反省をもとに我々は、かかりつけ一般診療科の医師を対象に現時点でエビデンスが現実の臨床に反映されているかの横断研究を行い、やがて本研究で得られたエビデンスを国民に広く均霑化する基盤を得ることが期待される。

E. 結論

①うつ病の最適治療・予防・診断のアルゴリズムに寄与する大規模臨床研究とそれを日本で行うための方法論の確立に向けて、本研究班は大規模臨床試験、大規模コホートそして横断研究を開始した

②各研究分担者は初年度から積極的にデータ収集を行い、このような大規模研究

が日本でも可能であることを実証しつつある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

原著論文

Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C & Perlis ML (in press) Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: Assessor-blind, randomized controlled trial. Journal of Clinical Psychiatry.

Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, Tanaka S, Ozaki N, Tamakoshi K, Kikkawa F (in press) Maternal Mental Disorders and Pregnancy Outcomes: A Clinical Study in a Japanese Population. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research

著書

なし

総説

なし

学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]）
分担研究報告書

新規抗うつ剤の最適使用戦略を確立するための大規模無作為割り付け比較試験
中央事務局

研究分担者　古川壽亮
京都大学　大学院医学研究科　健康増進・行動学　教授

研究要旨
うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、わが国においても、もっとも頻度の高い精神疾患の一つである。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。先行研究により、コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補、ミルタザピンがセカンドライン選択の候補となる。本研究では、多施設臨床試験により、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、以上の治療戦略のうちいずれが急性期治療から継続治療にかけてもっとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする。本年度は、京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野に中央事務局を開設し、パイロット研究を統括した

A. 研究目的

WHO 推計によると、うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、今後 20 年間その損失は増加傾向にあると推定されている。わが国においても、うつ病はもっとも頻度の高い精神疾患であり、女性では 12 人に 1 人(8.5%)、男性では 29 人に 1 人(3.5%)が生涯に一度はうつ病に罹患すると推定されている。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。

うつ病の薬物療法に関しては、先行研究（メタアナリシス）により、有効性 efficacy においては、ミルタザピン、escitalopram、venlafaxine、セルトラリンが、受容性 acceptability においては escitalopram、セルトラリン、bupropion、citalopram が優れていることが示されている。コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補となるが、一方で、既存の知見からは、まず 50 mg/日を目標に投与スケジュー

ルを組むべきか、それとも 100 mg/日を目指して投与を開始すべきかは明らかではない。

またファーストラインの選択薬による治療を最適化しても、現在の知見では、患者の半数以上は寛解に達することが出来ないことが示されている。そこで、セカンドラインにおける薬物治療のストラテジーも問題となるが、ファーストラインの選択薬で寛解に達しない症例に対しては、他の抗うつ薬に変薬するのか、あるいは他の抗うつ薬で増強するのか、いずれが有効性で勝るかは知られていない。

急性期のファーストラインおよびセカンドライン治療を考えるに当たり、もう一つ非常に重要な視点があるが、それは継続治療へのスムーズな移行である。急性期治療のみで薬物療法を中断すると再発率が倍増することが知られており、現行のすべてのガイドラインが少なくとも数ヶ月の継続治療を推奨している。しかし、実際には多くの患者はガイドラインで推奨されるだけの継続治療を受けていないことが報告されている。従って、急性期治療後 3-6 ヶ月にわたり抗うつ剤治療を継続できるかは、急性期治療における効果と受容性に加えて、急性期治療を選択する上でもう一つ重要な要因である。

以上のような背景から、われわれは急性期治療から継続治療にわたり、「最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす、うつ病の治療戦略」を組み立てるデザインの無作為化比較試験を計画した。具体的な目的は、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を対象に、

①ファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときに初期投与戦略として標準投与量の下限を目標とするのか、上限を目標とするのかいずれが急性期治療として有効性および安全性(即ち、副作用と治療継続)において優れるのか、

②ファーストライン選択薬を 3 週間服用しても寛解しなかった大うつ病患者を対象に、さらに同じ抗うつ剤を続けるのか、ミルタザピンで増強するのか、ミルタザピンに変薬するのか、いずれが急性期治療として有効性および安全性に優れるか、

③ファーストラインからセカンドラインに至る以上の治療戦略のうちいずれが、急性期治療から継続治療にかけて、もっとも有効性および安全性に優れるか、を検討する臨床試験を計画した。

本研究は、上記研究の実施可能性を検証する多施設臨床試験のためのパイロット研究であり、分担研究者が担当する名古屋サイトに加え、高知サイト、横浜サイトをあわせ全 3 ヶ所で実施予定である。

B. 研究方法

対象：当研究グループは、名古屋サイトの臨床試験を分担する。名古屋サイトの臨床試験参加施設を受診した患者から、以下の適格基準にしたがって対象患者を抽出する。

選択基準：

1) セルトラリン処方開始に先立つ 1 ヶ月間に単極性非精神病性大うつ病エピソード(DSM-IV)の診断基準を満たしている
2) セルトラリンの処方を開始した日に 25 歳以上 75 歳以下である
3) セルトラリンによって治療を開始

することが適切であると担当医師が判断した

4) セルトラリン25 mgを3−16日服用して忍容性が確認された

5) 選択時に書面による説明同意書を理解し署名可能である

6) 電話によって連絡が取れて症状および副作用の評価が可能である

除外基準

1) 今回エピソードについて第0日（セルトラリン処方を開始した日）に先立つ1ヶ月に抗うつ剤、気分安定剤(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)、抗精神病剤、精神刺激剤(リタリン、ペモリン、アトモキセチン)、電気けいれん療法、うつ病に特異的な精神療法（認知行動療法、対人関係療法）を受けていること

2) DSM-IVによる統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の既往（担当医師が臨床診断）

3) DSM-IVによる認知症、境界性パーソナリティ障害、摂食障害、物質依存の現在症（担当医師が臨床診断）

4) セルトラリンやミルタザピンの治療を妨げる可能性のある身体疾患

5) セルトラリンやミルタザピンに対するアレルギー

6) 終末期の身体疾患

7) 現在妊娠または授乳中（6ヶ月以内に妊娠の可能性がある場合は書面により臨床試験中は妊娠を避けることに同意した場合のみ登録可)

8) 差し迫った自殺企図の危険が高い人（担当医師が判断)

9) 医療保護入院、措置入院を必要とする人

10) 6ヶ月以内に転居などにより転院になる可能性が高い人

11) 本研究の研究者(主任研究者、共同主任研究者、統計学者、担当医師、CRC、秘書)の同居家族

12) 日本語の表記が理解できない人

試験デザイン：評価者盲検化(医師患者非盲検化)、並行群間比較、多施設共同、無作為割り付け比較試験

方法

ステップごとに扱う臨床疑問の4要素を定式化すると以下の通りとなる。

Step I

Patients: 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で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

Exposure1: セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 100 mg/日

Exposure2: セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 50 mg/日

Outcome: 主要アウトカム: 第1から第3週までのPHQ9のスコアの変化

副次アウトカム:

1) 第1から第3週までのBDI2スコアの変化

2) 第3週の寛解（PHQ9 が4点以下)の割合

3) 第3週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合

4) 第3週までの割付治療の継続の割合

5)　第3週までのFIBSERの変化

6)　第1から第9週までのPHQ9の変化

7)　第1から第9週までのBDI2の変化

8)　第9週の寛解 (PHQ9 =<4)の割合

9)　第9週の反応(PHQ9の50%以上減少)の割合

10)　第9週までの割付治療継続の割合

11)　第9週までのFIBSERの変化

Step II

Patients:ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第3週のPHQ9が5点以上)大うつ病エピソード患者

Exposure1: セルトラリン 50mg/日ないし100 mg/日をさらに6週間続ける

Exposure2 :ミルタザピン 15-45 mg/日で増強する

Exposure3: ミルタザピン 15-45mg/日に変薬する

Outcome: 主要アウトカム: 第4から第9週までのPHQ9のスコアの変化

副次アウトカム:

1)　第4から第9週までのBDI2のスコアの変化

2)　第9週の寛解 (PHQ9が4点以下)の割合

3)　第9週の反応(PHQ9の50%以上減少)の割合

4)　第9週までの継続の割合

5)　第9週までのFIBSERの変化

Step IIIa [Step Iの継続の探索的研究]

Patients: 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で、セルトラリン 25 mgに対して忍容性がある者に

Exposure1: セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 100 mg/日で第3週までのぞみ、第3−9週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure2: セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 -> 50 -> 50 mg/日で第3週までのぞみ、第3−9週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

Outcome: 主要アウトカム:第25週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9が4点以下)している者の割合

副次アウトカム:

1)　第25週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9の50%以上減少)している者の割合

2)　第1週から第25週までの治療継続率（生存曲線)

3)　第1週から第25週までのPHQ9のスコアの変化

4)　第1週から第25週までのBDI2のスコアの変化

Step IIIb [Step IIの継続の探索的研究]

Patients:ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第3週のPHQ9が5点以上)大うつ病エピソード患者

Exposure1: セルトラリン 50mg/日ないし100 mg/日をさらに6週間続け、その後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure2 :ミルタザピン 15-45 mg/日で増強し、その後必要に応じて担当医師が変薬

Exposure3: ミルタザピン 15-45mg/日に変薬し、その後必要に応じて担当医師が変薬

Outcome: 主要アウトカム：第 25 週まで治療を継続できていてかつ寛解（PHQ9 が 4 点以下）している者の割合

副次アウトカム：

1) 第 25 週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9 の 50%以上減少)している者の割合

2) 第4週から第25週までの治療継続率（生存曲線）

3) 第 4 週から第 25 週までの PHQ9 のスコアの変化

第4週から第25週までのBDI2のスコアの変化

サンプルサイズの設定

Step I のサンプルサイズ

ステップ I でのクラスター内相関係数を 0.05 と仮定し[45, 46]、有意水準（alpha）が 5%になるように設定し, 検出力を 80%とするとエフェクトサイズ 0.2、つまり PHQ9 の得点で平均点で 1 点の差（SD=5）を検出しようとすると、30 のクラスター（施設数）で各 66 名をリクルートすることが必要、すなわち 1980 人のサンプル数が必要である。

Step II のサンプルサイズ

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。第 3 週でセルトラリンを継続 vs ミルタザピンで増強 vs ミルタザピンに変薬の 3 群間での比較を行う。大うつ病の急性期治療の先行研究によると、平均して PHQ9 得点は治療によって、ベースライン得点 15 点(SD=5)から治療後得点 10 点(SD=6)へと減少し、差の得点の平均は 5 点(SD=5)であった。治療前後の減少量に 20%（1 点）の差が見られることを今回の研究で検出したい臨床的に有意義な効果の差として期待する。そこで、3 群間の比較において、比較する全体の有意水準（alpha）が 5%になるように設定し, 検出力を 80%とすると、PHQ9 のベースラインとの差の群間差 1 点（SD=5）を検出するには、1 群 522 人、step II の全体（3 群）で 1566 人必要である。さらに、Step I での非寛解率 90%、脱落率 20%と想定すると、step I でエントリーに必要な人数が 2175 人となる。

PHQ9 の得点の減少について 1 点の差はエフェクトサイズにして 1/5=0.2 に相当する。本研究はアクティブな治療方法のあいだでの比較であること、抗うつ剤の対プラセボのエフェクトサイズが 0.31 であること、コクランライブラリーに系統的レビューとして収載されたすべての健康介入の真のエフェクトサイズは 0.3-0.4 程度であると推定されることを考慮すると、今回の研究で検出するに足る臨床的に有意義な差であると考えられる。また、エフェクトサイズの 0.2 は、NNT に換算すると、対照群での発生率が 50%程度のアウトカム（例えば、うつ病で言えばうつ病重症度半減で定義される「反応」）であれば 10%ポイント近くの差（NNT にして約 10）、対照群での発生率が 20%程度のアウトカム（例えば、うつ病の寛解）については 5%ポイント程度の差（NNT にして約 20）に相当し、この観点からも臨床的に有意義な差であると考えられる。

なお、パイロット研究終了時にもサンプルサイズの再検討を行う。

Step III のサンプルサイズ

Step III では、Step I および Step II の研究の継続研究であるので、あくまで探索的解析として行う。したがって、検出力を確保するための事前のサンプルサイズ算出は行わない。ただし、解析時に事後的な検出力の計算は行う。

パイロット研究のサンプルサイズ

パイロット研究は、本試験の実施可能性検討の研究であるので、統計学的な設定はしない。目標症例数は 400 例である。パイロット研究終了時に、群間差についての解析は行わない。このため、主たる目的が異なるような大幅なプロトコル変更がない限り、パイロット研究の対象者も本研究の対象者に含める。

統計解析

主要な統計解析

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。Step II では、セルトラリン継続群に比べて、ミルタザピン増強群もしくはミルタザピン変薬群が、主要評価項目である

第4から第9週までの PHQ9 のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。主たる解析における両群の継時的な変化が等しいという帰無仮説の検定は、ITT 解析での全適格例を対象とした繰り返し測定の評価における治療効果のパラメータの検定によって行う。Step I でのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付、割付因子を考慮した変量効果モデルで行う。Step I でのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付による交互作用の影響の検討を行う。

検定は両側検定で行う。有意水準は両側5%、検出力は 80%とする。また、割付因子および影響が予想されるリスク因子で調整したモデルでの評価を行う。また必要に応じて欠測データの補填、感度解析を行う。

Step I については、施設ごとに割付されたセルトラリン 50mg 群と 100mg 群を対象者の個人レベルで比較する。主要評価項目である第1から第3週までの PHQ9 のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。Step II と同様の解析を行うが、割付が施設で行われているため、施設内の相関を考慮したモデルでの解析を行う。

副次的解析

研究の主たる解析結果を補足し、臨床疑問の考察を深める目的で副次的解析を行う。

副次的評価項目の解析は、主要な統計解析に準じて行う。Step I から Step III における割合の差については、リスク比と 95%信頼区間、継続率の差については、ハザード比と 95%信頼区間を計算する。

統計解析の詳細は、統計解析責任者が策定する。統計解析責任者は解析実施前までに統計解析計画書を作成し、これに基づいて解析を行う。

倫理面への配慮

本研究プロトコルは、京都大学医学部医の倫理委員会にて審査を受け、第 C446 号として承認を受けた。

C. 研究結果

中央事務局としての作業は大きく 3 種類あった。

第一に、多施設共同研究であるので、共

同研究施設毎に研究プロトコルの審査を受けるに当たり、下記の手順書整備などに伴って改訂を積み重ねて行く中で統一性を保持するように管理を行った。作成した研究プロトコルを資料に添付する。

第二に、運営委員会を頻繁（月に 1 度程度）行い、手順書その他付随資料を分担作成した。作成した手順書を資料に添付する。付随業務としては、そのほかに、EDC 作成の SMO の選定、説明補助ビデオ作成のプロダクションとの交渉、臨床試験保険の交渉などにも多大の時間と労力と心労を要した。また、サイトのリクルートや、リクルートしたサイトのモチベーション維持のためのオフラインミーティングを可能な限り設定した。

第三に、中央事務局のスタッフの雇用および訓練である。中央事務局では、最終的に、事務 CRC を一人、電話評価 CRC を四人雇用した。事務 CRC はもともと分野の秘書として雇用していた方を SUN©D 専属に変更した。同時に、分野雇用の秘書二人も事務 CRC を補佐できるように､彼女ら三人に同時に SUN©D の研究システムの練習をしていただいた。電話評価 CRC は看護師資格を持っている人を三人、PSW 資格を持っている人を一人、それぞれパート勤務で雇用し、患者エントリーの可能性がある月曜日から金曜日の 9 時 5 時待機できる態勢を整備した。PSW 以外の方は精神症状の構造化評価は未体験であったので、研究システムを学習していただくと同時に電話による精神症状および副作用の評価についてロールプレイを繰り返した。

D. 考察

多施設共同研究において、中央事務局が担う役割は多彩かつ重要である。周到な準備および十分なスタッフを揃えることは並大抵の苦労ではない。

E. 結論

①中央事務局として、運営委員会の助けを借りながら、全体をマネージしオーガナイズする経験を徐々に体得した

②当初予定から遅れず 12 月にパイロット研究に取りかかることが出来た

③今後、パイロット研究および本研究のマネージメントに今回の経験を生かして行きたい

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

原著論文

1. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2010) Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. CNS Drugs, 24, 35-53.
2. Akechi T, Okamura H, Nakano T, Akizuki N, Okamura M, Shimizu K, Okuyama T, Furukawa TA & Uchitomi Y (2010) Gender differences in factors associated with

suicidal ideation in major depression among cancer patients. Psycho-Oncology, 19, 384-389.

3. Akechi T, Ishiguro C, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M & Furukawa TA (2010) Delirium training program for nurses. Psychosomatics, 51, 106-111.
4. Kessler RC, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Bromet E, Cuitan M, Furukawa TA, Gureje O, Hinkov H, Hu CY, Lara C, Lee S, Mneimneh Z, Myer L, Oakley-Browne M, Posada-Villa J, Sagar R, Viana MC & Zaslavsky AM (2010) Screening for serious mental illness in the general populationj with the K6 screening scale: results from the WHO World Mental Health (WMH) survey initiative. International Journal of Methods in Psychiatric Research, 19, 4-22.
5. Yamamoto N, Inada T, Shimodera S, Morokuma I & Furukawa TA (2010) Brief PANSS (bPANSS) to assess and monitor the overall severity of schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64, 262-267.
6. Akazawa T, Akechi T, Morita T, Miyashita M, Sato K, Tsuneto S, Shima Y & Furukawa TA (2010) Self-perceived burden in terminally ill cancer patients: A categorization of care strategies based on bereaved family members' perspective. Journal of Pain and Symptom Management, 40, 224-234.
7. Suzuki Y, Furukawa TA, Kawakami N, Horiguchi I, Ishimaru K & Kim Y (2010) Predictors for psychological distress after the Niigata-Chuetsu earthquake in Japan using pre-disaster physical health indicators. Journal of Mental Health (Seishin-Hoken-Kenkyu), 56, 89-97.
8. Okuyama, T., Endo, C., Seto, T., Kato, M., Seki, N., Akechi, T. & Furukawa, T. A. (in press) Cancer patients' reluctaqnce to disclose their emotional distress to their physicians: a study in Japanese patients with lung cancer. Psycho-Oncology.
9. Saito M, Iwata N, Kawakami N, Matsuyama Y, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Tachimori H, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Naganuma Y, Furukawa TA, Hata Y, Kobayashi M, Miyake Y, Takeshima T & Kikkawa T (2010) Evaluation of the DSM-IV and ICD-10 criteria for depressive disorders in a community population in Japan using item response theory. Int J Methods Psychiatr Res.
10. Azuma H, Ichikawa U, Katsumata R, Akechi T & Furukawa TA (2010) Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia with depression treated by bilateral electroconvulsive therapy. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 22, 352d

e356-352 e356.

11. Azuma H, Yamada A, Shinagawa Y, Nakano Y, Watanabe N, Akechi T & Furukawa TA (2010) Ictal physiological characteristics of remitter during bilateral electroconvulsive therapy. Psychiatry Research.
12. Ogawa S, Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Watanabe N, Noguchi Y & Sasaki M (2010) Interoceptive hypersensitivity as prognostic factor among patients with panic disorder who have received cognitive behavioral therapy. Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 41, 325-329.
13. Katsumata R, Sagawa R, Akechi T, Shinagawa Y, Nakaaki S, Inagaki A, Okuyama T, Akazawa T & Furukawa TA (2010) A case with Hodgkin lymphoma and fronto-temporal lobular degeneration (FTLD)-like dementia facilitated by chemotherapy. Japanese Journal of Clinical Oncology, 40, 365-368.
14. Kojima M, Hayano J, Suzuki S, Seno H, Kasuga H, Takahashi H, Toriyama T, Kawahara H & Furukawa TA (2010) Depression, Alexithymia and Long-Term Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. Psychotherapy and Psychosomatics, 79, 303-311.
15. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2010) Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews, 3, CD006114.
16. Watanabe N, Furukawa TA, Chen J, Kinoshita Y, Nakano Y, Ogawa S, Funayama T, Ietsugu T & Noda Y (2010) Change in quality of life and their predictors in the long-term follow-up after group cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder: a prospective cohort study. BMC Psychiatry.
17. Akechi T, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Akazawa T, Yamashita H, Toyama T & Furukawa TA (in press) Patient's perceived need and psychological distress and/or quality of life in ambulatory breast cancer patients in Japan. Psychooncology.
18. Furukawa TA, Azuma H, Takeuchi H, Kitamura T & Takahashi K (in press) 10-year course of social adjustment in major depression. International Journal of Social Psychiatry.
19. Kinoshita Y, Kingdon D, Kinoshita K, Kinoshita Y, Saka K, Arisue Y, Dayson D, Nakaaki S, Fukuda K, Yoshida K, Harris S & Furukawa TA (in press) Fear of negative evaluation is associated with delusional ideation in non-clinical population and patients with schizophrenia. Social Psychiatry and Psychiatric

Epidemiology.
20. Akechi T, Okuyama T, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y & Furukawa TA (in press) Social anxiety disorder as a hidden psychiatric commorbidity among cancer patients. Palliative and Supportive Care.
21. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C & Perlis ML (in press) Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: Assessor-blind, randomized controlled trial. Journal of Clinical Psychiatry.
22. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Torii K, Mimura M & Furukawa TA (in press) Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder Psychiatry Research.
23. Akechi T, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Sakamoto M, Komatsu H, Ueda R, Wada M & Furukawa TA (in press) Anticipatory nausea among ambulatory cancer patients undergoing chemotherapy: prevalence, associated factors, and impact on quality of life. Cancer Science.
24. Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA & Okazaki Y (in press) Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. Schizophrenia Research.
25. Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA & Inoue S (in press) Family psychoeducation reduced relapses/recurrences of major depression: A randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry.
26. Furukawa TA, Akechi T, Wagenpfeil S & Leucht S (in press) Relative indices of treatment effect may be constant across different definitions of response in schizophrenia trials. Schizophrenia Research.

著書

1. Furukawa TA, Watanabe N & Omori IM (2010) What (no) differences in response to three classes of psychotropics can teach us about distinctions between GAD and MDD. In Diagnostic Issues in Depression and Generalized Anxiety Disorder: Refining the Research Agenda for DSM-V. (eds Goldberg D, Kendler KS, Sirovatka P & Regier DA), pp. 71-104. Arlington, VA: American Psychiatric Association.

総説

1. Furukawa TA (2010) Assessment of