

201122076A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 古川 壽 亮

平成24(2012)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、内村 直尚、岡本 泰昌	14
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	27
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	40
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	51
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：熊本サイト	池田 学、藤瀬 昇	54
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における統計解析計画の検討	米本 直裕	59
エンジンバラ産後うつ病自己評価票における因子構造のの検討：不安因子に着目して	尾崎 紀夫	61
一般身体診療科に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、稲垣 正俊	74
一般身体診療科に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、山田 光彦	83
研究成果の刊行に関する一覧		91

III. 資料

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 健康増進・行動学分野 教授

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。

(1)メガトライアルにおいては、2010年12月からパイロット研究を開始し、2012年12月末現在で4677人をスクリーニングし、207例をエントリーし、2012年度中にパイロット研究を成功裏に終了できる予定である。(2)コホート研究においては、妊娠関連うつ病にパラダイムをとり、2011年11月末までにエントリー数742名、産褥1ヶ月までの質問紙が回収できた数616名、児出生1年半までのフォロー数43例の協力が得、妊娠関連うつ病の亜型分類、およびEPDSの因子構造の解析を行った。(3)診断のための横断研究では一般病院内科外来を調査期間中に受診した全598名の患者を層別サンプリングして自記式スクリーニング調査票PHQ9と半構造化面接MINIを施行し、大うつ病および小うつ病の有病率とPHQ9の診断特性を明らかにした。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

(1)大規模 RCT (研究代表者：古川、研究分担者：明智、米本、下寺、池田、内村、岡本)

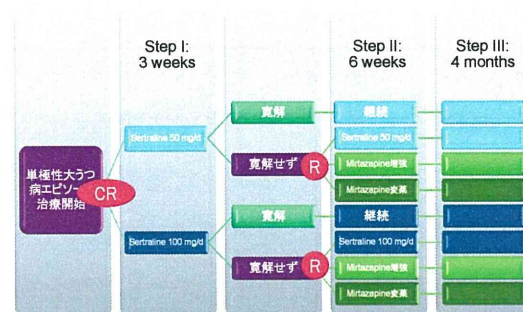
開業メンタルクリニック、市中総合病院精神科、および大学病院精神科において、

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

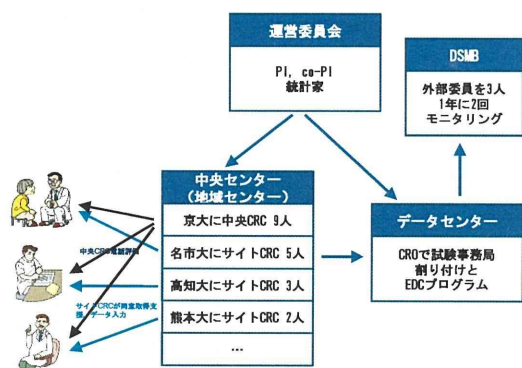
②ファーストラインの抗うつ剤によって寛解しなかった大うつ病患者において、ファーストライン抗うつ剤を継続する治療戦略と、ミルタザピンで増強する治療戦略

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。



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。2011 年 12 月から、名古屋市立大学および高知大学の地域センターでパイロット研究を開始し、2012 年度においては、熊本大学、広島大学、久留米大学の地域センターに新たに参加をしていただいて、効率よくパイロット研究を進捗した。

(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、母のうつ病が見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、2011 年 11 月現在、エントリー数 742 名、産褥 1 ヶ月までの質問紙に欠損値がない数 616 名、児出生 1 年半までのフォロー数 43 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、米本)

地方都市の、精神科を併設しないかかりつけ身体診療科において、連続する 9 日間、内科外来を受診する全患者に対して層別サンプリングを行った。無作為に抽出した患者と、PHQ-9 うつ病スクリーニングで陽性となった患者の合計 104 名に対して精神科医が構造化診断面接 M.I.N.I. (ベースライン) を実施した。

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、高知大学、熊本大学、広島大学、久留米大学の各医学研究科の倫理委員会で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zustou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「一般身体診療科に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

2010 年度から 2011 年度の結果をまとめる。

(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、12 月から 200 例程度のパイロット研究を名古屋市立大学および高知大学関連の全 12 施設で開始した。2011 年 5 月から名古屋サイトで 2 施設、10 月からは熊本大学関連の 6 施設、12 月から高知サイトで 1 施設が加わった。

これらの研究協力施設で 2011 年 12 月末日までに 4677 人の新患をスクリーニングし、207 例をエントリーした。これらのう

ち、最初の 100 例について、詳しく検討したところ、その人口統計学および精神症状学的特徴は

初発年齢	37.3 (SD=14.0, 範囲: 10 to 75)
既往のうつ病エピソード数	50 人 … なし 32 人 … 1 回 10 人 … 2 回 2 人 … 3 回 6 人 … 4 回
現在エピソードの期間	6.0 ヶ月 (SD=13.6, 中央値=2.5, 範囲: 0.5 to 120)
入院/外来	全員が初診時外来患者
ベースライン PHQ-9	18.9 (SD=3.7, 範囲: 8 to 27)
ベースライン BDI-II	33.0 (SD=8.4, 範囲: 14 to 52)

また、各ステップにおけるプロトコル遵守については、12 施設のうち 5 施設がセルトラリン 50 ミリ群に、7 施設が 100 ミリ群に割付けられた。それぞれ、16 人、84 人がエントリーされた。このインバランスは 100 ミリ群に付けられた一施設のエントリー数が突出しているためである。50 ミリ群に割付けられた患者は全員脱落せずにステップ I で 50 ミリに到達した。100 ミリ群に割付けられた 77 人の患者のうち、1 人が治療と評価への同意を両方撤回し、8 人が治療への同意のみを撤回した (理由は、1 人が著名改善、1 人が副作用、1 人が混迷による入院、1 人が勤務開始による時間の不都合、2 人が転居、1 人が不

明であった)。残り 68 人中 58 人がステップ I で 100 ミリに達した。併用禁忌治療を受けた者はいなかった。ステップ II への割付けに進んだ最初の 77 人は、セルトラリン継続、ミルタザピン増強、ミルタザピン変薬に 26 対 24 対 27 で割付けられ、PHQ9 重症度および FIBSER 副作用重症度の 2 つの層別因子について偏位はなかった。セルトラリン継続に割付けられた最初の 22 人中 9 週までに脱落したのは 1 名のみであった。ミルタザピン増強に割付けられた最初の 19 人は全員プロトコル通りの増強を受けた。ミルタザピン変薬に割付けられた 21 人中 2 人が脱落したが残り 19 人はプロトコル通りに変薬に成功した。

追跡率も十分に高い追跡率が得られた。ステップ I の終了時点の第 3 週評価を受けていなくてはならない ITT サンプル 93 人中 90 人がプライマリアウトカムの評価を受けた。追跡率は 96.8% である。ステップ II の終了時点の第 9 週評価を受けていなくてはならない ITT サンプル 72 人中 70 人、97.2% がプライマリアウトカムの評価を受けた。ステップ III の終了時点の第 25 週評価を受ける最初の 32 人中、29 人、90.6% において追跡評価に成功した。

(2) コホート研究においては、まず妊娠経過を通じての抑うつ症状の変遷を検討した。結果、妊娠関連うつ病は、妊娠から産褥期を通じて抑うつ症状が見られる Continuous depression、妊娠中のみ抑

うつ症状が見られる Temporary gestational depression、そして産後にのみ抑うつ症状が見られる真の Postpartum depression に類別できることを発見した。この真の Postpartum depression の発症率は 10.4% であった。

また、妊産婦における気分状態を評価する手段として、われわれはエジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale ; EPDS) を用いてきた。そこで本年度はエジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale ; EPDS) の因子構造の解析を行った。EPDS の因子構造は、探索的因子分析、確認的因子分析(1)配置不変性の確認、2)測定不変性の確認、3)因子間相関不変モデルの仮定)により統計学的検討を実施した。その結果、探索的因子分析により、EPDS は「抑うつ因子」「不安因子」「快感喪失因子」の 3 因子構造である可能性が示唆された。

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、抑うつの母親では、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) 横断研究においては、かかりつけ内科外来受診者におけるうつ病の有病率、およびうつ病スクリーニング調査票の診断特性について貴重な所見が得られた。

母集団の有病率を、年齢、性別、医師の身体所見、PHQ-9 スコアを元に重み付けを行い推定した結果、大うつ病現在の有病率は 7.38% (95% 信頼区間 : 3.34%-11.42%) であった。大うつ病以外の有病率は、小うつ病 14.11% (8.20%-20.01%)、自殺の危険 (低以上) 12.75% (6.58%-18.98%)、軽躁病 0.84% (0.0%-2.51%)、外傷後ストレス障害 1.38% (0.0%-10.54%)、アルコール依存 5.40% (0.26%-10.86%)、アルコール乱用 2.76% (0.00%-6.63%)、であった。

PHQ9 の診断特性も、同様に重み付けを行って補正して検討した。カテゴリカルな採点方法では大うつ病のスクリーニングに関して陽性尤度比 178.72、陰性尤度比 0.58、陽性的中率 0.93、陰性的中率 0.96、であった。抑うつ気分と興味・喜びの消失を質問する PHQ-9 のはじめの 2 問だけでスクリーニングを実施すると、陽性尤度比 8.38、陰性尤度比 0.26 陽性的中率 0.40、陰性的中率 0.98、オッズ比 32.46、という結果であった。

D. 考察

うつ病の有病率、診断、予後、そして治療について、それぞれの臨床疑問に最も適切な研究デザインを組み、かつ十分な数のサンプルで研究を進めることが出来た。

大規模 RCT のパイロット研究においては、①研究体制の確立と充実と拡大、②プロトコル、説明同意書、手順書の調整、③研究の品質保証が行われ、本研究の実施可

能性が確認された。

コホート研究において、妊娠関連うつ病のサブタイプを示し、妊娠関連うつ病の症状構造について示唆を得た。

横断研究においては、二段階スクリーニング法で、統計学的に正しく有病率は診断特性について推定をすることが出来た。

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このような大規模研究が日本でも可能であることを示すことが出来た。

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. Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Yonemoto N (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^)D study protocol. *Trials*, 12, 116.
2. Ishikawa N, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Usui H, Ozaki N (2011) Prospective study of maternal depressive

- symptomatology among Japanese women. Journal of Psychosomatic Research 71 (4), 264-9.
3. Ohtsuki T, Inagaki M, Oikawa Y, Saitoh A, Kurosawa M, Muramatsu K, Yamada M (2010) Multiple barriers against successful care provision for depressed patients in general internal medicine in a Japanese rural hospital: a cross-sectional study. BMC Psychiatry, 10, 30.

著書

なし

総説

なし

学会発表

1. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Furukawa TA.(2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^)D : study design and rationale. Clinical Trials Methodology Conference 2011.Bristol, UK,4-5 October 2011.

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

パイロット研究

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

研究分担者 内村直尚

久留米大学 医学部 神経精神医学 教授

研究分担者 岡本泰昌

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経医科学 講師

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る。先行研究より、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。

2010年12月からパイロット研究を開始し、2011年12月末日までで4677人をスクリーニングし、207例をエントリーした。パイロット研究を通じ、①研究体制の確立と充実と拡大、②プロトコル、説明同意書、手順書の調整、③研究の品質保証に努めた。

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戦略も問題となるが、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は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

に変棄するのか、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、熊本サイト、広島サイト、久留米サイトの5箇所を実施した。

B. 研究方法

研究実施体制の確立、充実、拡大のために以下を今年度は実施した。

B1. 運営委員会、参加医師電話会議、CRC 電話会議、サイト責任者委員会

研究の円滑かつ充実した実施のためには、研究者・研究協力者の円滑なコミュニケーションが必須である。対象者に合わせて、資料5・7の通りのミーティングを定期的

に開催した。運営委員は月に2回、第2及び第4月曜日の夜20時半から1時間、Skypeミーティングを持った。また、2ヶ月に1度はオフラインで直接に顔を合わせる委員会を開催した。

直接に患者リクルートに当たる研究協力参加医師に対しては、毎月第3火曜日または

金曜日の夜20時半から30分、電話会議を開催した。しかし、この電話会議への医師の参加率は低く、参加率を上げるために種々の工夫を要した。2012年1月からは、全国で参加するのではなく、各サイトごとに重点的に協力医師に参加していただく形式に変更した。

また、やはり直接に患者と接触するCRCに対しては、毎月第3木曜日の朝11時半から30分、電話会議を持った。勤務中のCRCについては患者への同意説明中であつたり、勤務時間に当たっていないCRCの参加は困難であるなどの事情で、この会議への出席率も決して高いものではないが、事前に議題(案)を送付することにより、参加できないCRCからの意見を収集するなどの形で、この会議も意義深いものとなっている。この会議でのCRCからの提案をもとに改善を行った点も多い。

サイトが当初の名古屋市立大学、高知大学から、熊本大学、広島大学、久留米大学と広がったため、サイト責任者の委員会を2012年1月から開始した。第3月曜日の夜20時半から30分で行っている。サイトの活発さはサイトの責任者の熱意によるところが大きいので、この会議の意義は大きい。これはSkypeで行っている。

B2. ニュースレター、メーリングリスト、ホームページ

円滑なコミュニケーションのためには、直接対面、次いで電話(Skypeを含む)がベ

ストであるが、上記の努力にもかかわらず、参加できない医師・CRCの方、さらにはそれ以外で協力してくださっている各施設のコメディカル(医療事務、看護師など)の方にも、情報の共有が重要である。そのために、月に1回のニュースレター(資料10)、メーリングリストを構築して適宜情報を流す、また京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野のホームページにSUN◎Dのサイトを設置する、という努力を行っている。

B3. 名古屋サイト、高知サイトの施設ビジット、施設追加

研究の円滑かつ充実した実施のためには直接の接触がベストであるが、これは高頻度に行うことは出来ない。そこで、上述のオフライン運営委員会を持ち回りで各サイトで開催し、その際にサイトのクリニックや病院をビジットすることにした。

高知サイトのクリニックや病院へは2回(2011年7月8-9日、11月18日)、名古屋サイトのクリニックや病院へは1回(2012年2月2-3日)、熊本サイトのクリニックや病院へは1回(2011年11月7-8日)ビジットを行えた。

エントリー増のためには、地域センターの数も重要であるが、各地域センターの充実のほうが効率的である。なぜなら、各地域センターにはすでに経験のあるCRCがあるので、これを効率よく活用するためには地域ごとに新しい施設の追加が有効である。

本年度は名古屋サイトには板倉クリニック、鳴海ひまわりクリニック、そしていそベクリニックを追加した。高知サイトでは、ここからクリニックの参加を得た。

B4. 熊本サイト、久留米サイト、広島サイトのスタートアップ、サイトビジット

今年度は熊本大学、久留米大学、広島大学およびその関連クリニック・病院の参加を得た。

熊本大学サイトでは、熊本大学病院、よやすクリニック、池上第二クリニック、八代更生病院、弓削病院、熊本市市民病院の協力を得ている。2011年4月21日にこれらの施設に集まっていたいで第1回説明会を、9月24日にスタートアップミーティングを行った。

久留米大学サイトでは、久留米大学病院、聖マリア病院、聖ルチア病院、筑水会病院、宮の陣病院、大牟田市立病院、公立八女病院、小倉蒲生病院、有吉クリニック、小倉記念病院、本間病院、廣田クリニックの協力を得た。2011年9月20日にこれらの施設に集まっていたいで第1回説明会を、2012年2月13日にスタートアップミーティングを行った。

広島サイトでは、広島大学病院、やない心療内科クリニック、こころの健康クリニック可部、森岡神経内科、まんだに心療内科クリニック、山崎神経科内科医院、広島市民病院の協力を得た。2011年7月7日にこれらの施設に集まっていたいで第1回説

明会を、2012年2月9日にスタートアップミーティングを行った。

B5. CRC リクルートとトレーニング

円滑な臨床試験の運営は、サイト CRC の実力次第である。有能な CRC をリクルートし、彼らを適切にトレーニングする作業が繰り返し、必要になる。

これまでの我々の経験から、臨床試験の研究助手 (CRC) としては、患者とのコミュニケーション能力や個人情報の重要性に対する観点から、看護資格を有する者が最適な職種と考えられたため、名古屋サイトでは、看護師を CRC として雇用する方針とした。具体的には地域のナースバンクを利用し、業務内容を登録して希望者を募り、面接後に計7名を採用した (実際には最初に3名を雇用し、研究の拡大に伴い、その後2名ずつ、2回の補充を行った。)。最初に雇用した3名については、研究内容を繰り返し説明し、十分に理解したうえで、実際の研究実施場所となる医療機関に出向き、J-TOP の研究者とともに作業の確認などを行った。その後は、実際に研究を実施しながら、研究体制を整えて行った。実際には、特に研究開始当初は、CRC から多くの疑問や質問が寄せられるため、主任研究者あるいはサイトの共同主任研究者に携帯電話で即時に連絡がとれる環境を整備し、疑問に即応できる態勢がとれるよう可能な限り配慮した。

なお研究助手を務める上では、コンピュー

ターを用いてのデータの入力作業や業務内容の電子メールを用いれ申し送りなどを行う関係である程度コンピューターを使用できる能力が必要であることが判明したので、3回目以降の CRC の雇用に際してはこの点も確認して採用する方針とした。

CRC の雇用、確保とトレーニングは臨床試験を成功裏に導くうえで最も重要な要素の一つであり、優秀な CRC なくして臨床試験の実施は不可能である。

今後臨床試験を推進するうえでも、各地域の特性を考慮した CRC の雇用方法やトレーニングシステムのマニュアル化が重要であると考えられた。

C. 研究結果

C1. 患者エントリー

パイロット研究開始から2011年12月までの患者の流れは

25-75歳の初診患者4677人

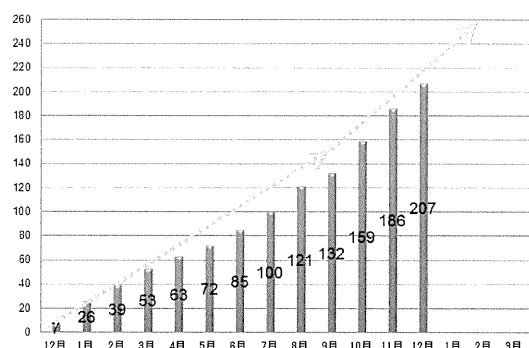
過去1ヶ月に非精神病性の単極性大うつ病エピソードがあった者1186人

うち、向精神薬 (ベンゾを除く) について未治療であった者673人

説明同意が得られた者207人

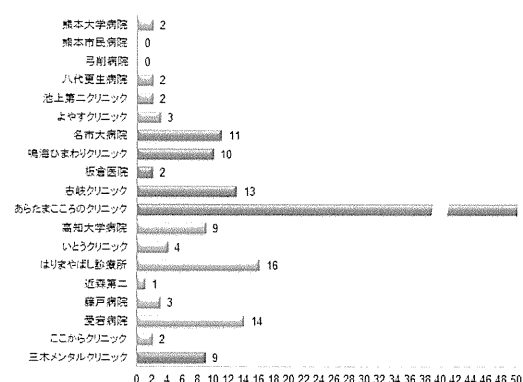
未治療の単極性大うつ病エピソード患者のうち、エントリー率は31%に達する。そし

て、月別エントリー数は以下のグラフの通りである。



9月までは2施設、10月に熊本が参加してからは3施設でのエントリー数の目標が黄色矢印線の通りであるので、目標数を下回りつつも順調に増加している。

これを施設ごとに表示すると、



と、あらたまこころのクリニックからのエントリーが突出している。これらの施設の中には研究参加から期間の短い施設も含まれているので、上記のグラフは月ごとの各施設のエントリー数に比例するものではない。

7月末日までにエントリーした最初の100例の人口統計学的および精神症状学的特徴は

初発年齢	37.3 (SD=14.0, 範囲: 10 to
------	--------------------------

	75)
既往のうつ病エピソード数	50人 --- なし 32人 --- 1回 10人 --- 2回 2人 --- 3回 6人 --- 4回
現在エピソードの期間	6.0ヶ月 (SD=13.6, 中央値=2.5, 範囲: 0.5 to 120)
入院/外来	全員が初診時外来患者
ベースライン PHQ-9	18.9 (SD=3.7, 範囲: 8 to 27)
ベースライン BDI-II	33.0 (SD=8.4, 範囲: 14 to 52)

C2. 研究プロトコル、説明同意文書、手順書の調整

パイロット研究の進展に伴い、研究プロトコル、説明同意文書、手順書の微調整・追加が必要となった。

研究プロトコル、説明同意文書については、その都度倫理委員会の審査を経て、実施に至っている（資料3と4）。

C3. 参加医師によるプロトコル遵守の確認

最初にエントリーした100例について各ステップにおけるプロトコル遵守を検討した。12施設のうち5施設がセルトラリン50ミリ群に、7施設が100ミリ群に割付けられた。それぞれ、16人、84人がエントリーされた。このインバランスは100ミリ群に付けられた一施設のエントリー数が突出しているためである。

50 ミリ群に割付けられた患者は全員脱落せずステップIで50ミリに到達した。100 ミリ群に割付けられた 77 人の患者のうち、1 人が治療と評価への同意を両方撤回し、8 人が治療への同意のみを撤回した(理由は、1 人が著名改善、1 人が副作用、1 人が混迷による入院、1 人が勤務開始による時間の不都合、2 人が転居、1 人が不明であった)。残り 68 人中 58 人がステップIで100 ミリに達した。併用禁忌治療を受けた者はいなかった。

ステップ II への割付けに進んだ最初の 77 人は、セルトラリン継続、ミルタザピン増強、ミルタザピン変薬に 26 対 24 対 27 で割付けられ、PHQ9 重症度および FIBSER 副作用重症度の 2 つの層別因子について偏位はなかった。セルトラリン継続に割付けられた最初の 22 人中 9 週までに脱落したのは 1 名のみであった。ミルタザピン増強に割付けられた最初の 19 人は全員プロトコル通りの増強を受けた。ミルタザピン変薬に割付けられた 21 人中 2 人が脱落したが残り 19 人はプロトコル通りに変薬に成功した。

C4. 追跡率の確保

ステップ I の終了時点の第 3 週評価を受けていなくてはならない ITT サンプル 93 人中 90 人がプライマリアウトカムの評価を受けた。追跡率は 96.8%である。

ステップ II の終了時点の第 9 週評価を受けていなくてはならない ITT サンプル 72 人

中 70 人、97.2%がプライマリアウトカムの評価を受けた。

ステップ III の終了時点の第 25 週評価を受ける最初の 32 人中、29 人、90.6%において追跡評価に成功した。

C5. 中央評価 CRC による評価の信頼性の確認

中央評価 CRC6 名におけるプライマリアウトカム PHQ9 と FIBSER の評定者間信頼性を、評価録音の再評価によって検討した。通常評価の録音 20 回分を、全員が再度評価したところ、評定者間一致率は ANOVA ICC にして、

PHQ-9	
項目 1	0.953 (0.915 to 0.978)
項目 2	1.000 (-)
項目 3	1.000 (-)
項目 4	1.000 (-)
項目 5	0.992 (0.985 to 0.996)
項目 6	1.000 (-)
項目 7	0.984 (0.970 to 0.993)
項目 8	1.000 (-)
項目 9	1.000 (-)
総得点	0.998 (0.996 to 0.999)
FIBSER	
項目 1	1.000 (-)
項目 2	1.000 (-)

項目 3	1.000 (-)
項目 4	0.996 (0.993 to 0.998)

と、優秀であった。

C6. 中央評価 CRC による評価のブラインド性の確認

中央評価 CRC は手順書にしたがって患者が受けている評価にはブラインドに置かれている。ブラインド性が保たれているかどうかを検討するため、評価 CRC は評価面接後治療を推定することになっている。推定と実際の治療との合致を表にすると、ステップ I での治療については

	推定	50 mg/d	100 mg/d
実際			
50 mg/d		5	31
100 mg/d		8	23
セルトラリン継続		2	15
ミルタザピン増強		-	4
ミルタザピン変薬		-	1
寛解でセルトラリン継続		1	-

ステップ II の治療については

	推定	セルトラリン継続	ミルタザピン増強	ミルタザピン変薬	寛解でセルトラリン継続
実際					
50 mg/d		1	2	3	2

100 mg/d	9	6	5	-
セルトラリン継続	6	8	8	1
ミルタザピン増強	4	2	4	-
ミルタザピン変薬	-	-	1	-
寛解でセルトラリン継続	1	1	-	1

とブラインド性は守られていた。

C7. 研究からの出版

研究結果は公開されて初めて公共の財産となる。われわれは積極的に効果に務め、プロトコル論文（資料 1）を出版し、最初の 100 例についての検討論文（資料 2）を投稿中である。

D. 考察

パイロット研究は総じて順調に施行され、かつ充実・拡大された。パイロット研究を通じて研究体制、研究プロトコルの実施可能性が確認された。パイロット研究に則り、本研究の開始が期待される。

F. 健康危険情報

プロトコルに規定したグレード 3、および予期しないグレード 2 の発生はない

G. 研究発表

原著論文

4. Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Yonemoto N (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^)D study protocol. *Trials*, 12, 116.
5. Furukawa TA & Leucht S (2011) How to obtain NNT from Cohen's d: comparison of two methods. *PLoS ONE*, 6, e19070.
6. Furukawa TA, Akechi T, Wagenpfeil S & Leucht S (2011) Relative indices of treatment effect may be constant across different definitions of response in schizophrenia trials. *Schizophrenia Research*, 126, 212-219.
7. 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*.
8. Furukawa TA, Watanabe N, Kinoshita Y, Kinoshita K, Sasaki T, Nishida A, Okazaki Y & Shimodera S (in press) Public speaking fears and their correlates among Japanese adolescents. *Asia-Pacific Psychiatry*.
9. Akechi T, Okuyama T, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y & Furukawa TA (2011) Social anxiety disorder as a hidden psychiatric comorbidity among cancer patients. *Palliative and Supportive Care*, 9, 103-105.
10. Azuma H, Yamada A, Shinagawa Y, Nakano Y, Watanabe N, Akechi T & Furukawa TA (2011) Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, 185, 462-464.
11. Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA & Okazaki Y (2011) Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophrenia Research*, 126, 245-251.
12. Ono Y, Furukawa TA, Shimizu E, Okamoto Y, Nakagawa A, Fujisawa D, Ishii T & Nakajima S (2011) Current status of research on cognitive therapy/cognitive behavior therapy in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65, 121-129.
13. Katsuki F, Takeuchi H, Konishi M, Sasaki M, Murase Y, Naito A, Toyoda H, Suzuki M, Shiraishi N, Kubota Y, Yoshimatsu Y & Furukawa TA (2011)