

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:

- 12) 第 1 から第 3 週までの BDI2 スコアの変化
- 13) 第 3 週の寛解 (PHQ9 が 4 点以下)の割合
- 14) 第 3 週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合
- 15) 第 3 週までの割付治療の継続の割合
- 16) 第 3 週までの FIBSER の変化
- 17) 第 1 から第 9 週までの PHQ9 の変化
- 18) 第 1 から第 9 週までの BDI2 の変化
- 19) 第 9 週の寛解 (PHQ9 = \leq 4)の割合

20) 第 9 週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合

21) 第 9 週までの割付治療継続の割合

22) 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:

- 6) 第 4 から第 9 週までの BDI2 のスコアの変化
- 7) 第 9 週の寛解 (PHQ9 が 4 点以下)の割合
- 8) 第 9 週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合
- 9) 第 9 週までの継続の割合
- 10) 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:

- 5) 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
- 6) 第1週から第25週までの治療継続率 (生存曲線)
- 7) 第1週から第25週までの PHQ9 のスコアの変化
- 8) 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:

- 4) 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
 - 5) 第4週から第25週までの治療継続率 (生存曲線)
 - 6) 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、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 (α) 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 4000 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)

本臨床試験実施に先立ち、担当医師は対象患者に下記事項について別紙の説明同意文書に基づき十分に説明し、患者が試験内容を良く理解したことを確認した上で、患者本人から文書で同意取得する。なお、本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言およびその改訂版、および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)を遵守して本研究を実施する。

C. 研究結果

すでに平成 22 年度に研究プロトコールを作成し、名古屋市立大学病院倫理審査委員会に提出し、承認を受けた。その後も 2 回、研究全体の実施計画書の改訂を受けて、当施設の倫理審査委員会に再提出し、いずれも承認されている。

研究参加施設については、当初派遣する研究コーディネーター(CRC)の利便性を考え、大学から3施設とした。平成23年度は、更なる登録数増加を目標に、これに加えて近隣の精神科クリニック2施設が研究参加し、さらに平成24年1月から、もう1施設が参加となった。これらの努力により、2012年1月現在、名古屋サイトでは日本全国を合わせた総症例数の半数以上を占める約150例を登録している。

これらの施設増加に伴い、研究を円滑に進めるためにはCRCの拡充・教育が必須であった。CRCは患者に対する研究説明・同意取得、研究施設での円滑な遂行には必須である。これを行うためには、うつ病患者に気を配りながら適切な態度で接することができ、また研究概要・目的を十分に理解可能で、さらに当研究では個人情報を含まず匿名化した患者情報をITを利用して集積するため、コンピューターに関連した知識が必要となる。名古屋サイトではこれらを満たす条件として、うつ病患者への気配りを第一に考え、看護師を雇用することに決定した。

名古屋サイトでは研究を円滑に進めるために、平成23年度はCRCを3名雇用したが、施設数増加に伴って、平成24年度にはさらに4人のCRCを新規雇用した。

実際の手順としては、愛知県看護協会運営の看護師人材バンクである、愛知県ナースセンター(愛知県名古屋市昭和区円上町26-15)のウェブサイトに研究の概要・趣

旨を登録して求人を行った。残念ながら、これでは十分な人材が集まらず、数度の訪問で担当者との会合で本研究にふさわしいと考えられる人材を選択し、ナースセンター担当者または本研究の研究者が直接連絡をとった。候補者と各々30-60分ずつ面接し、研究概要・趣旨を再び説明するとともに勤務条件の希望・資格・人物などの情報を収集した。最終的に適切な人材を決定し、雇用契約を締結することができた。

また新規CRCには研究を円滑に進められるよう、重点的なトレーニングを行った。具体的には、新規CRCには先輩CRCとともに実際に研究参加クリニックに見習い出勤し、実務を先輩の見守りのもとで行った。また実務がない日には先輩CRCが患者役を担当したロールプレイを行い、終了後フィードバックすることでさらに研究遂行のための経験を蓄積している。

これらに加え、実施に伴って引き継ぎや、様々な問題の同定・共有と問題解決を図る必要が生じた。そのため、個人情報を出さない形式での電子メールでの引き継ぎを行うシステムを確立し、さらに2-3カ月に1回各1-2時間本学にCRCを含めて集合し、これらに関する協議を重ねるとともにモチベーション維持を図っている。

D. 考察

本パイロット研究で高い実施可能性が示されており、本試験に移行する予定である。

研究により、うつ病に対する「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薬物療法における治療戦略」を明らかにすることができる。

付随してわが国において多施設共同研究を行う際に有用な経験の蓄積や各種のマニユアルの作成が期待される。実際、今回のパイロット研究実施に際して、当初想定していたより、CRCのトレーニング・モチベーション維持が、研究の実行可能性として極めて重要であることが明らかになった。なお名古屋サイトにおける参加施設の追加手順に関しては、共同研究者の明智龍男医師の報告書を参照していただきたい。

E. 結論

本研究は、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多施設臨床試験である。分担研究者として、名古屋サイトの研究を継続し、今後わが国の精神科領域においても必要不可欠となる、医師主導大規模臨床試験に関して、留意すべき項目の一つとその対策についてを同定することができた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., Churchill, R., Furukawa, T. A. (2011). Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD006528.
2. Watanabe, N., Furukawa, T. A., Shimodera, S., Morokuma, I., Katsuki, F., Fujita, H., Sasaki, M., Kawamura, C., Perlis, M. L. (2011). Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 72(12), 1651-1658.
3. Kinoshita, Y., Shimodera, S., Nishida, A., Kinoshita, K., Watanabe, N., Oshima, N., Akechi, T., Sasaki, T., Inoue, S., Furukawa, T. A., Okazaki, Y. (2011). Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophr Res*, 126(1-3), 245-251.
4. Furukawa, T. A., 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. Azuma, H., Yamada, A., Shinagawa, Y., Nakano, Y., Watanabe, N., Akechi, T., Furukawa, T. A. (2011). Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*, 185(3), 462-464.
 6. Watanabe, N. (2011). Fluoxetine, trazodone and ritanserin are more effective than placebo when used as add-on therapies for negative symptoms of schizophrenia. *Evid Based Ment Health*, 14(1), 21.
 7. 渡辺範雄. (2011). 自分でできる「不眠」克服ワークブック—短期睡眠行動療法自習帳. 大阪: 創元社.
 8. 渡辺範雄. (2011). メタアナリシス. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 1006). 東京: 弘文堂.
 9. 渡辺範雄. (2011). 多重比較. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 682). 東京: 弘文堂.
 10. 渡辺範雄. (2011). コクランライブラリー. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 335). 東京: 弘文堂.
 11. 渡辺範雄. (2011). NNT. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 109). 東京: 弘文堂.
 12. 渡辺範雄. (2011). ITT解析. In 加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 狩野力八郎, 鹿島晴雄, 市川宏伸 (Ed.), 現代精神医学事典 (pp. 4-5). 東京: 弘文堂.
 13. 渡辺範雄. (2011). コラム: うつ病不眠への認知行動療法. In 大野裕 (Ed.), うつ病治療ハンドブック (pp. 289-292). 東京: 金剛出版.
- 学会発表
1. Watanabe, N., Furukawa, T. A., Shimodera, S., Morokuma, I., Katsuki, F., Fujita, H., Sasaki, M., Kawamura, C., Perlis, M. L. (2011). 134: Change in quality of life after brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: a randomized controlled trial. SLEEP 2011 25th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Minneapolis, MN.
 2. Watanabe, N. (2011, October 21-22). Young Investigators Symposium: Challenges in adapting research evidence to real-world clinical

- practice: a plan departing from an experience from a multi-center randomized controlled trial. International Conference on Affective Disorders, Tokyo, JAPAN.
3. Watanabe, N. (2011, November 3-5). Parallel Symposia-3F: Challenges in conducting a clinical trial on psychosocial intervention: an experience from a multi-center randomized controlled trial. 2011 World Psychiatric Association Regional Meeting, Kaohsiung, TAIWAN.
 4. 渡辺範雄. (2011, 10月26日-27日). S20-2 精神科専門医の養成：一般臨床の教育研修(学習者の主体的学習と屋根瓦式教育). 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京.
 5. 渡辺範雄. (2011, 10月26日-27日). S21-4 不眠症に対する精神療法が気分障害の改善に資する効果. 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京.
 6. 渡辺範雄. (2011). WS-27: 不眠症に対する短期睡眠行動療法. 第11回日本認知療法学会, 大阪.
 7. 加藤正樹, 渡辺範雄, 中野和歌子, 稲田健, 岡田俊, 吉村匡史. (2011, 10月27日-29日). スタディグループ4: 治療に難渋するうつ状態を呈する疾患における抗うつ薬の使用法. 第21回日本臨床精神神経薬理学会 第41回日本神経精神薬理学会 合同年会, 東京.

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
特記すべきことなし。

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：高知サイト

研究分担者 下寺 信次

高知大学医学部神経精神医学教室 准教授

研究要旨 高知県において上記の研究課題についての進行状況を報告する。高知県では高知大学医学部倫理委員会を平成 22 年 10 月に高知大学医学部附属病院を含めた 8 箇所の施設で実施に向けた説明会と資料の配布を行い、同年 12 月より研究を開始している。多施設共同研究の構築を高知エリアで担うことで日本の臨床研究の都市偏在を解消し、エントリー症例数の増加など国際的な競争に勝ち残れるような布石となることを目指している。

A. 研究目的

精神疾患の中でも最も頻度の高いうつ病に関して国内では初めての大規模な無作為割付研究を行い、抗うつ薬の適正使用に貢献する。高知県では精神科領域での疫学研究が 20 年以上活発に行われており、協力病院も多い。県全体の中でうつ病診療を活発に行っている精神科病院と診療所について大部分をカバーしている調査を行う。

B. 研究方法

適応症例

対象は、登録期間中の平成 23 年 4 月～平成 24 年 1 月中に調査協力施設を受診した患者とする。対象者はこれらの参加施設を受診した非精神病性の単極性大うつ病エピソード患者である。

高知県内対象施設 8 施設

いとうクリニック、高知大学医学部神経科精神科藤戸病院、はりまやばし診療所、近森病院第二分院、愛宕病院心療内科・精神科、一陽病院、棧橋みどりクリニック（エントリーが進まないため、平成 23 年 12 月より高知大学医学部倫理委員会の変更申請によりここからクリニックに変更した。

倫理面への配慮

本研究は高知大学医学部倫理委員会受付番号 22-96 で平成 21 年 10 月 21 日に承認を受けた。倫理委員会での承認事項を厳守して本年度も研究を実施した。学内における中間報告として適切に同意書を得ている旨を確認された。

個人識別情報を含む情報の保護の方法

各研究対象施設の医師やソーシャルワーカーなどの守秘義務をもった診療に携わる者が、対象者をプロトコルに従って選定する。各関連病院から得られたデータはネットワークから切り離れたパーソナルコンピュータ上で取り扱う。本研究で得られるデータは、研究責任者のもとで一括管理する。個人が特定できるような情報は削除したものを解析の対象とする。個人情報の順守は今年度も適切に実施できた。

C. 研究結果

昨年度に引き続き、事前調査によって選別かつ同意を得た 8 施設で研究を実施した。1 施設の交代は上記の通りである。次に高知県での研究進行状況を示す。

SUND進行状況:高知サイト

施設名	初診患者数	対象者数	エントリー数	第3週後	第9週後	第25週後
愛宕病院	102	16	14	100%	100%	100%
いとうクリニック	372	28	4	100%	100%	100%
高知大学	432	42	9	100%	100%	100%
ここからクリニック	32	2	2	100%	-	-
近森第二分院	109	9	1	100%	100%	100%
はりまやばし診療所	265	42	16	100%	100%	89%
藤戸病院	317	34	3	100%	100%	100%
合計	1629	173	49	100%	100%	98%

H24年1月1日～1月27日現在は8名を追加エントリーできている。

D. 考察

高知県におけるエントリー状況はエント

リー数の増加に課題があるものの脱落例がなく、また有害事象もないことから順調に行えていると言える。完全予約制をとっている医療機関は新患に未治療のうつ病患者が少なく本研究に向いていないことが判明した。この理由としては完全予約制を行っている医療機関は数か月の受診待ちが可能な患者あるいは他院で何らかの治療が実施されることになり、エントリー基準を満たさない者が多くなると思われる。

E. 結論

前向き研究はエントリーの取りこぼしが起こりやすい調査であり、専任のスタッフにより定期的なエントリーの確認作業を行っている。今後大規模調査のため、現在の参加者のフォローとともにさらにエントリーを続けていくことを模索する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 著書

- 1) 下寺信次：心理教育と家族援助，うつ病治療ハンドブック，226-233. 金剛出版，2011
- 2) 下寺信次：第3章 C. 心理教育，専門医を目指す人の精神医学，267 - 269, 医学書院，2011
- 3) 下寺信次：患者や家族へのわかりやすい心理教育，精神科研修ノート，234

- 235, 診断と治療社, 2011
- 4) 下寺信次 : 第 15 章 237 心理教育, 精神医学キーワード事典, 660 - 661, 中山書店, 2011
- 5) 下寺信次 : 45. うつ状態, 症状からアプローチするプライマリケア, S215 - S218, 日本医師会, 2011
2. 論文発表 (原著・査読あり)
- 1) Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA, Inoue S : Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial. Br J Psychiatry, 198:385-390, 2011
- 2) Qin L, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA, Inoue S : Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. Early Intervention in Psychiatry, in press
- 3) Shimodera S, Kawamura A, Furukawa TA : Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians. Comprehensive Psychiatry, in press
- 4) Shimodera S, Shimazu K, Nishida A, Kamimura N, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA : Author's reply to Partha Sarathi Biswas. Br J Psychiatry, 199:165-166, 2011
3. 論文発表 (総説)
- 1) 下寺信次 : 思春期の精神障害の疫学 精神疾患の早期介入, 現代の思春期例をどう診るかII, 精神科治療学, 26 : 677 - 680, 2011
- 2) 下寺信次, 藤田博一, 河村葵 : うつ病の心理教育ポイントとコツ, Medical Practice, 28 (10) : 1827 - 1830, 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
特記すべきことなし。

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：熊本サイ
ト

研究分担者 池田学、藤瀬昇

熊本大学医学部神経精神科 教授、講師

研究要旨 熊本県においては周到な準備の上、2011年10月より患者エントリーを開始した。本県における上記の研究課題についての進行状況を報告する。

熊本では、2010年秋と2011年春の2回にわたり古川主任研究者より「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研究」についての講演を聞く機会があり、本研究への参加を募ったところ、複数の診療所と精神科病院から参加希望の表明があった。未治療のうつ病例が多く受診しそうな施設という観点から、2つの精神科クリニック（よやすクリニック、池上第二クリニック）、2つの精神科病院（弓削病院、八代更生病院）、2つの総合病院精神科（熊本市民病院精神科、熊本大学医学部附属病院神経精神科）の計6施設でスタートすることとなった。ちなみに2つの精神科病院は共に向精神薬に関する治験を積極的に行い、独自にCRCを採用している病院である。

まず研究プロトコルを作成し、熊本大学生命科学研究部倫理委員会に提出し承認を受けた。当科にはこれまで臨床試験コーディネーター（CRC）採用の経験がなかったため、院内の治験支援センターに情報提

供を依頼したところ、熊本の治験サポート会社を紹介してもらった。しかしながら当方では具体的な業務内容がイメージ出来ておらず、結局、契約内容については中央事務局と直接連絡を取合ってもらったこととなった。この時点で何名のCRCが担当するかは未定で、名古屋で行われた事前研修には数名CRCが参加し、現在2名のCRCが本研究業務に従事している。H23年9月24日に、中央事務局から古川主任研究者、熊本の11名の精神科医、5名のCRC候補者が参加し、熊本大学神経精神科の会議室においてスタートアップミーティングを開催した。全施設が一堂に会する機会を利用し、その場で各施設の外来診療状況を確認し、CRC派遣曜日の調整を行うことが出来た。独自にCRCを採用している2つの精神科病院については、当然のことながら自前のCRCが本研究における業務内容を行うこととなった。よやすクリニックには火・水曜の午後、池上第二クリニックには木曜終日、熊本市民病院精神科には月曜午後、熊

本大学医学部附属病院神経精神科には木・金曜 14~17 時に、それぞれエントリー症例の予約が入ったときに CRC を派遣するオンデマンド方式で当面行っていくことが決まった。当科においては外来担当医が複数名いるので、本研究の周知・徹底を図り、平成 23 年 10 月 1 日から本研究を開始した。11 月初旬には古川主任研究者が再度熊本サイトを訪れ、前回スタートアップミーティングに参加できなかった医師への研究説明と各施設への訪問が行われた。現在までのエントリー数は、当科が 3 例（うち 1 例は有害事象にて脱落）、熊本サイト全体としては 11 例で、今後、徐々にエントリー数を増やしていく予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究成果の刊行

I. 原著論文

- ✎ Ikeda M, Kitamura I, Ichimi N, Hashimoto M, Lambon Ralph MA, Komori K. Gogi aphasia: The early description of semantic dementia in Japan. *Acta Neuropsychologica* 9 : 133-140, 2011
- ✎ Shimizu H, Komori K, Fukuhara R, Shinagawa S, Toyota Y, Kashibayashi T, Sonobe N, Matsumoto T, Mori T, Ishikawa T, Hokoishi K, Tanimukai S, Ueno S, Ikeda M. Clinical profiles of Late-onset Semantic Dementia, compared with Early-onset Semantic Dementia and Late-onset Alzheimer's Disease. *Psychogeriatrics* 11 : 46-53, 2011
- ✎ Sonobe N, Hata R, Ishikawa T, Sonobe K, Matsumoto T, Toyota Y, Mori T, Fukuhara R, Komori K, Ueno S, Tanimukai S, Ikeda M. Risk of progression from mild memory impairment to clinically diagnosable Alzheimer disease in a Japanese community (from the Nakayama Study). *Int. Psychogeriatrics* 23 : 772-779, 2011
- ✎ Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* 11 : 54-59, 2011
- ✎ R. Fukunaga, Y. Abe, Y. Nakagawa, A. Koyama, N. Fujise, M. Ikeda. Living alone is associated with depression among the elderly in a rural community in Japan. *Psychogeriatrics* (in press).
- ✎ Y. Abe, N. Fujise, R Fukunaga, Y. Nakagawa and M. Ikeda. Comparisons of the prevalence of and risk factors for elderly depression between urban and rural populations in Japan. *Int. Psychogeriatrics* (in press)
- ✎ 橋本 衛, 小川雄右, 池田 学. 前頭側頭葉変性症の臨床行動心理学 — 抽象的態度の障害との関連 —. 高次脳機能

- 研究 31(3): 269-276, 2011
- ✎ 中野正剛, 宮村季浩, 平井茂夫, 大澤 誠, 川嶋乃里子, 川畑信也, 高桑光俊, 高瀬義昌, 田北昌史, 榎林洋介, 八森 淳, 平原佐斗司, 池田恵理子, 元永拓郎, 安田朝子, 木之下 徹, 朝田 隆, 池田 学, 小阪憲司. 認知症に伴う行動・心理症状 (BPSD) への医療介入に関する実態調査. 日本老年精神医学雑誌 22 : 313-324, 2011
 - ✎ 今井幸充, 長田久雄, 本間 昭, 萱間真美, 三上裕司, 加藤伸司, 木村隆次, 石田光広, 沖田裕子, 遠藤英俊, 池田 学, 半田幸子. 認知機能障害を伴う要介護高齢者の日常生活動作と行動・心理症状を測定する新評価票. 日本老年精神医学雑誌 22 : 1155-1165, 2011
 - ✎ 城野 匡, 弟子丸元紀, 兼田桂一郎, 池田 学. 集団発生した高校生の過換気症候群発端者の15年後の再発. 臨床精神医学 40 : 117-122, 2011
 - ✎ 趙 岳人, 川島邦浩, 木下秀一郎, 森脇正詞, 大賀 肇, 田伏英晶, 池田 学, 岩田沖生. 統合失調症治療における服薬状況の MEMS (Medication Event Monitoring System) 多施設研究-アドヒアランスを維持することの重要性-. 臨床精神薬理 14 : 1551-1560, 2011
- II. 著書
- ✎ Ikeda M, Hodges J. Dysphagia and eating behavior of Dementias. In Principles of Deglutition: A Multidisciplinary Text for Swallowing and its Disorders, edited by Drs. Reza Shaker, Greg Postma, Peter Belafsky and Caryn Easterling. Springer Science and Business Media (in press)
 - ✎ 池田 学, 橋本 衛. 認知症の症候学: 概論. 日本臨床増刊号 認知症学 上. 日本臨床社 : 291-296, 2011
 - ✎ 品川俊一郎, 池田 学. 認知症の症候学: 概論. 日本臨床増刊号 認知症学 上. 日本臨床社 : 376-379, 2011
 - ✎ 池田 学. ピック病 (前頭側頭葉変性症). 精神医学キーワード事典 (松下正明総編). 中山書店, 東京, 370-372, 2011
 - ✎ 池田 学. 前頭側頭型認知症. 専門医をめざす人の精神医学第3版 (山内俊雄, 小島卓也, 倉知正佳, 鹿島晴雄編). 医学書院, 東京, 304-306, 2011
 - ✎ 池田 学. 前頭側頭葉変性症の精神症状. 日常診療で出会う高齢者精神障害のみかた (松下正明監修). 中外医学社, 東京, 235-240, 2011
 - ✎ 池田 学. 前頭側頭葉変性症. 別冊NHKきょうの健康 認知症 (山田正仁総監修). NHK出版, 東京, 72-79, 2011
 - ✎ 池田 学. 認知症 その他の原因. 別冊NHKきょうの健康 認知症 (山田正仁総監修). NHK出版, 東京, 80-84, 2011.
 - ✎ 池田 学. 過食、嗜好の変化など食行動異常で発症し、次第に意欲低下、こだわりが強くなったが、受診理由を尋ねると「特に困ることはない」と淡々と答える症例. プライマリケア医の認知症診療入門セミナー (小阪憲司編). 新興医学出版社, 東京, 133-139, 2011

Ⅲ. 雑誌総説

- ㉮ 池田 学. 認知症疾患における鑑別診断の重要性. *Progress in Medicine* 31 : 1850-1854, 2011
 - ㉮ 池田 学. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) と“うつ”. *分子精神医学* 11:241-243, 2011
 - ㉮ 池田 学. 認知症の症候学. *日医生涯教育講座カラー図説* (監修: 朝田 隆). *日医雑誌* 140 : 2011
 - ㉮ 池田 学. 診療連携上の相互支援を再考する -熊本モデルを中心に-. *日本老年医学雑誌* 22 増刊号 I : 143 -148, 2011
 - ㉮ 池田 学. 老化によるもの忘れとアルツハイマー型認知症. *CLINICIAN* 11: 91-95, 2011
 - ㉮ 池田 学. 認知症の前駆状態. *精神科診断学* 4 : 55-62, 2011
 - ㉮ 上村直人, 池田 学. 認知症の人の自動車運転の実態. *認知症ケア事例ジャーナル* 4 : 151-158, 2011
 - ㉮ 清水秀明, 池田 学. 認知症臨床に役立つ生物学的精神医学③ 前頭側頭葉変性症の分類・病期と診断. *老年精神医学雑誌* 22 : 1175-1184, 2011
 - ㉮ 池田 学, 小嶋誠志郎. 病診連携と認知症疾患センター -熊本モデルを中心に-. *精神科* 19 : 120-124, 2011
 - ㉮ 橋本 衛, 小川雄右, 池田 学. 前頭側頭葉変性症の臨床行動学 -抽象的態度の障害との関連 -. *高次脳機能研究* 31 : 269-276, 2011
 - ㉮ 橋本 衛, 池田 学. 非 Alzheimer 型認知症. *日本内科学会雑誌* 8 : 2099-2108, 2011
 - ㉮ 橋本 衛, 池田 学. 認知症医療において求められる大学病院精神科医の役割. *Cognition and Dementia* 10 : 211-215, 2011
 - ㉮ 城野 匡, 池田 学. アパシー. 認知症の最新医療, 120-125, 2011
 - ㉮ 石川智久, 池田 学. 前頭側頭型認知症. *総合臨牀* 60 : 1851-1858, 2011
 - ㉮ 矢田部裕介, 橋本 衛, 池田 学. 認知症の最新薬物治療ガイドライン. *臨床精神薬理* 14: 977-983, 2011.
 - ㉮ 本田和揮, 橋本 衛, 池田 学. 前頭側頭型認知症 薬物治療と非薬物治療. *Clinical Neuroscience* 29 : 338-341, 2011
 - ㉮ 福永竜太, 阿部恭久, 藤瀬 昇, 池田 学. 特集企画 : なぜ今、メンタルヘルスが問題か 年代別のメンタルヘルス—こころの問題への理解と対応 高齢者. *臨牀と研究* 88(3): 302 -307, 2011.
 - ㉮ 遊亀誠二, 橋本 衛, 池田 学. クッシング症候群の精神症状. *Schizophrenia Frontier* vol.12 No.1,16-20. 2011
 - ㉮ 松崎志保, 橋本 衛, 池田 学. アルツハイマー病の病態と診断の基本. *Cognition and Dementia* 10 Suppl.1: 6-11, 2011
 - ㉮ 柏木宏子, 橋本 衛, 池田 学. 前頭側頭葉変性症と脳血管性認知症の認知症症状. *Mebio* 28 : 34-39, 2011
 - ㉮ 堤 勇人, 橋本 衛, 池田 学. 前頭側頭葉変性症. *臨床と研究* 88 : 13-21, 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

特記すべきことなし。

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

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
における統計解析計画の検討

研究分担者 米本 直裕

国立精神・神経医療研究センター 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 生物統計解析室 室長

研究要旨：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における統計解析計画の検討を行った。研究の適正な進捗状況を集計解析するモニタリングレポートを 2 回作成した。レポートは試験の進捗状況を研究者また独立データモニタリング委員会に報告され、研究の進捗、当面の課題が明らかになり、研究の適正管理が行われた。また、試験の妥当性を高め、統計解析を適正かつ公正に行ない、やみくもな後付け解析を防ぐために統計解析計画書案を作成した。これにより最終的な統計解析による結果の提示方法が示され、解析実施までに検討すべき内容が明らかになった。近年では研究計画書だけでなく、統計解析計画書も近年では高名な医学雑誌への投稿において提出が求められている。事前の統計解析計画の立案は研究の質を高めるために必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

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において、研究の質を高めるための取り組みとして統計解析計画の検討を行った。

B. 研究方法

研究の適正な進捗状況を集計解析するモニタリングレポート作成テンプレートを作成し、6 か月おきにレポートを作成した。モニタリングレポートは割付け群をマスクして集計され、研究者または独立データモニタリング委員会に報告する。

研究の妥当性を高め、統計解析を適正かつ公正に行ない、やみくもな後付け解析を防ぐために統計解析計画書案を作成した。

C. 研究結果

モニタリングレポートは年 2 回（6 月、12 月）作成され、研究の進捗、当面の課題が明らかになり、研究の適正管理が行われた。

また統計解析計画書案を作成した。これにより最終的な統計解析による結果の提示方法が示され、解析実施までに検討すべき内容が明らかになった。

D. 考察

モニタリングレポートでの集計は研究者また独立データモニタリング委員会が研究の進捗、当面の課題が明らかにし、研究の適正管理が行うために必須である。

研究の質を高める取り組みとして、近年では研究計画書だけでなく、統計解析計画書も近年では高名な医学雑誌への投稿において提出が求められている。

このように事前の統計解析計画の事前立案は研究の質を高めるために必要であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1.論文発表

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*. 11;12:116.

2)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. *Trials* 2011, 12(Suppl 1):A106.

2.学会発表

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

特記すべきことなし。

エジンバラ産後うつ病自己評価票における因子構造の検討

—不安因子に着目して—

研究分担者 尾崎紀夫

名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野 教授

研究要旨：妊産婦における気分障害の経過推移を把握するため、前向きコホート研究を継続しており、妊産婦における気分状態を評価する手段として、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。しかし、日本版EPDSの因子構造については、未だ検討がなされていない。本年度、EPDSの因子構造の解析を行った。対象は2004年8月から2011年9月末までに、本研究に参加した妊産婦742名。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。さらに、確認的因子分析により、この3因子構造の配置不変性・測定不変性の成立が確かめられた。また、各因子間の相関も等しいとの結果を得た。以上から、「抑うつ因子」「不安因子」「快感喪失因子」の3因子の存在が示唆され、各項目の因子負荷量と、各因子間の相関はいずれの時期においても差が無いと考えてよいことが判明した。

A. 研究目的

妊娠・出産期におけるうつ病等の気分障害は、母親のQOLを低下させるのみならず、児の養育環境の悪化をも招く。時に、母親の自殺や児への虐待を招く可能性もあり、実態を明らかにして早期介入・早期治療へつなげる必要がある。

妊娠・出産期において、約10%から15%の女性がうつ病に罹患するといわれている。我々は、妊産婦における気分障害の実態を明らかにするために前向きコホート研究を施行してきたが、これまでの研究において、

産後うつ病に罹患する女性の割合は10.4%であることが確認された(Ishikawa et al,2011)。本研究においては、妊娠・出産期にある女性におけるうつ病のスクリーニング方法の一つとして、エジンバラ産後抑うつ自己評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale;EPDS）を用いてきたが、妊娠中から産後にかけて約30%の女性が国内における区分点8/9を超えることも判明した。

評価に用いた尺度であるEPDSは、国際的にも広く普及している。近年、海外にお

いては、英語版 EPDS の因子構造についての解析も進んでいる。海外の報告においては、2 因子あるいは 3 因子構造と結論づけた報告が多く、抑うつを示す因子の他に不安を示す因子の存在が示唆されている (Phillips J et al,2009)(Ross LE et al,2003)。EPDS は国内においても信頼性・妥当性が確認され、広く用いられている (岡野ら,1996)。しかし、日本語版 EPDS の因子構造に関しては検討が未だ行われていない。一方、従来、抑うつ状態と不安とは関連があることが指摘されている。うつ病患者の約半数には不安障害を合併していると言われている。こうした不安障害を合併したうつ病は抑うつ症状の程度が強く、治療抵抗性である割合が高く、寛解まで時間がかかる傾向にあるとされている (Lydiard RB et al, 1998)。また、妊産婦においては、産前に不安が高いことが産後うつ病のリスク因子となると言われている。このような知見を受けて、DSM-V において「混合性不安うつ病」の概念が提示されており、今後抑うつ状態を評価する上で、不安についての評価も必須となるであろう。

以上を踏まえ、不安因子の有無を含めた日本語版 EPDS の因子構造が分かれば、各因子の経過推移を把握し、生物学的因子と各因子構造の相関を調べることも可能となる。さらに、妊産婦のうつ病に対して、どの症状を焦点に治療介入すればよいか明確になると考えられる。

そこで、今回我々は EPDS の因子構造について解析を行った。

B. 研究方法

対象は 2004 年 8 月から 2011 年 9 月末ま

で、名古屋市内の産婦人科をもつ 2 病院において、対面で説明の上書面にて同意が得られた妊産婦 742 名 (平均年齢 31.9 ± 4.5 歳) である。

今回の調査において因子構造を分析するエジンバラ産後抑うつ自己評価票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale ; EPDS) は、産後だけでなく、妊娠中も用いることができるうつ病のスクリーニング方法であり、国内においても信頼性と妥当性が確認されている (岡野ら,1996)、10 項目から成り立つ自己記入式質問紙である。

測定時期は、妊娠初中期(妊娠日から平均 192 ± 50 日)、妊娠後期(妊娠日から平均 253 ± 27 日)、産後 5 日目、産後 1 か月(出産日から平均 32.3 ± 5.4 日)の 4 時点とした。

統計学的解析方法

①探索的因子分析

産後 1 ヶ月後における、各項目に欠損値の無い、742 名中 612 名に対する EPDS の結果をもとに因子分析を施行した。因子抽出法は最尤法を選択し、回転法はプロマックス法を選択した。因子数の決定はスクリープロットにより行った。既報に基づき因子数 3 (累計寄与率 66%) として因子分析を施行した。

②確認的因子分析

産後 1 ヶ月目の因子分析結果を元に、「不安因子 (3・4・5)」「抑うつ因子 (7・8・9)」「快感喪失因子 (1・2)」という因子構造が、妊娠初中期・妊娠後期・産後 5 日目を含めたいずれの時点でも成立するか、各時点において欠損値の無い回答を対象に、確認的因子分析を施行した。