

希少疾患の系統的レビュー作成に関する考察

研究分担者 渡辺 範雄¹⁾

研究協力者 本橋 裕子²⁾, 村上 てるみ³⁾, 木村 円⁴⁾

研究要旨

治療介入の効果を検証する研究では、強いエビデンスを創出する研究デザイン、特に無作為割付対照試験(randomized controlled trial: RCT)や、RCTを収集・質を評価したうえで統計的手法を用いて統合することで偶然誤差を減じたエビデンスをもたらす系統的レビュー・メタアナリシスが用いられるべきである。しかしながら、筋ジストロフィーや多発性硬化症等の希少疾患では、そもそも施行・発表されている RCT の数が他領域に比較して圧倒的に少なく、系統的レビューやメタアナリシスもほとんど行われていない。

それでもなお、少ない RCT から系統的レビューを行い、診療に役立つエビデンスを創出することが必要と考えられる。

そのため、今年度は研究協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制作りを行った。具体的方法として、系統的レビュー・メタアナリシスの実施経験がほとんどない研究者らとともにこれらの研究の概要・意義・手順等を講義や演習、インターネット接続による遠隔ミーティング等により習得し、チームとして系統的レビュー・メタアナリシスを実施できる体制を構築した。またこの過程で、希少疾患を対象とする系統的レビューの問題点を抽出した。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピング薬剤をテーマとした研究計画書を完成し、実際に系統的レビュー・メタアナリシスを開始した。

A. 研究目的

治療介入の効果を検証する研究では、無作為割付対照試験(randomized controlled trial: RCT)や、RCTを収集・質を評価したうえで統計的手法を用いて統合することで偶然誤差を減じたエビデンスをもたらす系統的レビ

ュー・メタアナリシスが用いられるべきである。しかしながら、筋ジストロフィーや多発性硬化症等の希少疾患では、そもそも施行・発表されている RCT の数が他領域に比較して圧倒的に少なく、系統的レビューやメタアナリシスもほとんど行われていない。

RCT が少ない要因として、昨年度までの本研究で、患者数がもともと少なく研究に組み入れることのできる症例が多くはないため十分な症例数のある無作為割付け対照試験は組みづらいこと、希少疾患ゆえに予後や自然経過に関する知見が不十分でそれゆえに治療介入の研究が難しいことなどがあることが明らかとなった。

それでもなお、治療につながる臨床決断は必要であり、少ない RCT から系統的レビューを行い、診療に役立つエビデンスを創出することが必要と考えられる。

そのため、今年度は研究協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制作りを行なうことを目的とした。加えて、この過程において希少疾患を対象とする系統的レビューやガイドライン作成の問題点を抽出して、今後の系統的レビュー作成に活用することを目指した。

B. 研究方法

まず希少疾患研究におけるエキスパートの意見をもとに、系統的レビュー・メタアナリシスの実施経験がほとんどないながらも臨床研究の経験を持ち、また研究にモチベーションの高い研究協力者の抽出を行った。そのうえで研究チームを組織し、下記のようなカリキュラムで系統的に系統的レビュー・メタアナリシスの講義・演習を行った。

1. 系統的レビュー・メタアナリシスのルーツ
2. その重要性
3. 作成方法

1) 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野

2) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科

3) 東京女子医科大学病院 小児科

4) 国立精神・神経医療研究センター トラスレーショナル・メディカルセンター

4. 限界点
5. 最近のトレンド
6. 統計ソフトウェア演習

追加として、GRADE システムを利用した系統的レビュー・診療ガイドライン作成方法に関する講義を行った。ソフトウェア演習では、演習用の実地データを用いてメタアナリシスを実行するところまで行った。

またその後のミーティングによって、実際に系統的レビュー・メタアナリシスの研究計画書を作成した。

さらに、希少疾患における系統的レビュー・診療ガイドラインにおける留意点・限界点等の文献レビューを行い、抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究体制作りと、方法論に関する文献レビューであるため、倫理面への配慮は特に必要なく、万が一ある場合にも一次研究で既になされていると考えられる。また本研究は、個人情報等が明らかになる可能性は皆無である。

C. 研究結果

モチベーションの高い若手研究者を研究協力者として得ることができ、計 3 回の講義・演習と 10 回のミーティングを行った。

途中、分担研究者の転任によるインターネットを介した遠隔ミーティングも行ったが、特に問題なく効率的な会合が可能であった。

結果としてチームとしての系統的レビュー・メタアナリシスを行う体制が構築された。さらに、Exon skipping for Duchenne Muscular Dystrophy と題した系統的レビューの研究計画書が完成した。来年度はこの計画書を基盤として実際にレビューを行ってエビデンスをまとめるとともに、Read through に関してもチームで系統的レビューを行う予定である。

また文献検索によって、希少疾患の系統的レビュー・診療ガイドラインの特徴・限界点は下記のことになった。

診療ガイドラインの作成における促進因子と阻害因子 (Pai M, et al. Rare Diseases 2015; e1058463-1)

促進因子:

- 希少疾患ではその方法論がまだ発展途上と考えられるため、方法論発展のために RARE-Bestpractices のような公共研究資金が与えられるべきである。
- 他の疾患でも診療ガイドライン作成について積極的

に用いられている GRADE システムによるエビデンスのサマリー、質の評価、診療における推奨作成の透明性担保を希少疾患においても求められる。

阻害因子:

- 希少疾患に関するデータ公表は少なく、質も低い。
- 臨床において最重要と考えられるアウトカムや、患者の価値観や好みに関するアウトカムにおいても、まったく既存のエビデンスがないことがありうる。

D. 考察

一般疾患とは異なり、希少疾患には系統的レビュー・メタアナリシスや診療ガイドライン作成を行うための阻害要因があること、しかしこれらを行うことは不可欠でそのための体制作りは可能であることが明らかになった。

今年度完成した研究計画を、今後実施していく過程でさらに本領域の研究を進めるための示唆が蓄積されることが期待される。

E. 結論

希少疾患においては、系統的レビュー、診療ガイドラインの作成は困難があるものの、正しくチーム編成・教育・演習を行うことで可能であると考えられる。今後のこの領域の系統的レビューの増加が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yonemoto N, Watanabe N, et al. Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^_^) D protocol update and statistical analysis plan. *Trials* 2015; **16**(1): 459.
- 2) Watanabe N, et al. Adding smartphone-based cognitive-behavior therapy to pharmacotherapy for major depression (FLATT project): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; **16**(1): 293.
- 3) Watanabe N, et al. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; **69**(6): 335-43.
- 4) Sato T, Murakami T, et al. Respiratory management of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Brain Dev.* 2016 Mar;38(3):324-30.
- 5) Shimizu-Motohashi Y, et al. Pregnancy-induced

amelioration of muscular dystrophy phenotype in mdx mice via muscle membrane stabilization effect of glucocorticoid. *PLoS One*. 2015; 16; 10(3): e0120325.

- 6) Motoki T, Shimizu-Motohashi Y, et al. Treatable renal failure found in non-ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Neuromuscul Disord*. 2015; 25(10): 754-7.
- 7) Kubota K, Shimizu-Motohashi Y, et al. The long-term health impact and potential predictors of cardiopulmonary arrest in patients with childhood-onset psychomotor impairments. *Brain Dev*. 2015; pii: S0387-7604.
- 8) 渡辺範雄. 展望:大規模データベース研究の歴史、可能性と限界点. *臨床精神薬理* 2015; 18(8): 975-80.

2. 学会発表

- 1) 渡辺範雄. 臨床研究デザインワークショップ:研究デザインを考える. 第33回日本神経治療学会総会; 2015 11月26日-11月28日; 名古屋国際会議場: 日本神経治療学会; 2015.
- 2) 渡辺範雄. 教育・研究入門講座:疫学調査研究の基本的手法と論文文化について. 第34回日本社会精神医学会; 2015 3月5日-6日; 富山: 第34回日本社会精神医学会
- 3) 村上てるみ、内山朋香、中山貴博、石黒久美子、佐藤孝俊、久留聡、石垣景子. 福山型先天性筋ジストロフィー患者における生体電気インピーダンス法による発達・成長の評価 第57回小児神経学会総会. 2015 5月27日-5月30日.大阪
- 4) Shimizu-Motohashi Y. The unmet needs in the respite service for the family with neurological disorder. 第118回日本小児科学会学術集会/ Asian Society for Pediatric Research; 2015 4月15日-19日; 大阪 .
- 5) Shimizu-Motohashi Y. Glucocorticoid-induced muscle membrane stabilization in mdx mice during pregnancy. 第一回日本筋学会学術集会; 2015 8月8日; 東京
- 6) Murakami T, et al. Assessment of growth and development in patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy using bioelectrical impedance analysis. 30th World Muscle Society 2015. 9. 30-10.4 Briton England

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

