

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⁾, 小牧 宏文⁴⁾, 木村 円⁵⁾

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しうる研究デザイン、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、本研究では協力者を募り、希少疾患における系統的レビューを作成する体制を確立したうえで系統的レビューを行ない、またこの過程で希少疾患を対象とする研究の問題点を抽出した。具体的には系統的レビュー・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。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・メタアナリシスを行って研究の問題点も抽出した。現在英語原著論文出版のための準備を行っている。

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。

昨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。本年度は実際のレビュー実施に加えて、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、系統的レビューを行うトピックとして、複数の RCT が最近実施されているにも関わらず、系統的レビューでその有効性の検証がなされていない、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン・スキッピングによる介入を

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病院 臨床研究推進部

5) 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 臨床研究支援部

選択した。そ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
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、系統的レビューを開始した。

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。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、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・限界点を抽出した。

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。

今年度は系統的レビュー登録サイトである PROSPERO に登録のうえ (Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy (protocol), CRD42016037504)、本領域における系統的レビューをほぼ完成した。

MEDLINE、EMBASE、Cochrane CENTRAL、trial registers 等のデータベースの検索を行い、該当性を二人の独立研究者がチェックして無作為割付対照試験(RCT)を選択したうえで、患者家族・研究者へのアンケートにより臨床的最重要アウトカムと設定された 24 週時の 6MWT を主要アウトカム、有害事象を副次アウトカムとしてデータ抽出を行い、メタアナリシスによって統合した。また同時にバイアスのリスク評価も行い、本領域における問題点を抽出した。

結果、重複を除いた 625 件の文献から 5 研究が該当した。しかしながら、臨床的最重要アウトカムである 24 週時の 6MWT を報告している論文は 2 研究に留まり、メタアナリシスではプラセボと比較した加重平均差による効果サイズ -7.45 (95%CI -60.6 to 45.70)となり、信頼区間が広く統計学的有意差は認めなかった。

それに対して有害事象では、投与箇所反応リスク比 2.64 (95%CI 1.41 to 4.94)とエクソン・スキッピングに有意に多く認めた。他の有害事象は炎症反応 0.87 (0.50, 1.52)、消化器症状 1.51 (0.52, 4.38)、出血傾向 1.00 (0.13, 8.00)、腎機能障害 1.68 (0.93, 3.02)、肝機能障害 1.03 (0.10, 10.59)、心機能障害 1.63 (0.18, 14.33)、血算異常 0.26 (0.05, 1.27)、痛み 1.02 (0.52, 2.01)と統計学的有意差を認めなかった。

本系統的レビューでは、計画上は測定しているはずの重要アウトカムを報告していない RCT があり、報告している RCT でも症状増悪による脱落者を考慮しない per protocol 分析を主要分析結果として提示するなど、方法論上の問題も多く認めた。

また系統的レビュー実施過程において、米国医療研究・品質調査機構(AHRQ)の Systematic Review Data Repository のツールを用いてデータ抽出を行うなど、今後の希少疾患領域の系統的レビューに使用可能なテンプレートを作成した。

D. 考察

希少疾患・難病領域における臨床研究は絶対数が小さいのみならず、選択的報告や不完全なアウトカムデータ等のバイアスが幅広く見られることが明らかとなった。しかしながら、少ないながらも良質なエビデンスを利用して系統的レビューを実施する体制を整えることができた。今後当レビューの英語原著論文文化を行い、さらにもう一方の有望な介入と考えられているがやはり系統的レビューの見られない、リードスルー機序による薬物療法介入や、その他のテーマでも系統的レビューを計画している。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusaka K, Watanabe N, et al. Letter in response to "Randomized Controlled Trial of Family Therapy in Advanced Cancer Continued Into Bereavement": Concerns about Selective Outcome reporting. J Clin Oncol. In press.
- 2) Furukawa TA, Watanabe N, et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behaviour therapy: An individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. Br J Psychiatry. In press.
- 3) Yamada A, Watanabe N, et al. Long-term poor rapport, lack of spontaneity and passive social withdrawal related to acute post-infectious encephalitis: a case report. SpringerPlus. 2016;5(1):345.
- 4) Itani O, Watanabe N, et al. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Sleep Med. 2016.
- 5) Furukawa TA, Watanabe N, et al. Cognitive-Behavioural Analysis System of Psychotherapy (CBASP), a drug, or their combination: differential therapeutics for persistent depressive disorder: a study protocol of an individual participant data network

meta-analysis. BMJ Open. 2016;6(5):e011769.

- 6) De Crescenzo F, Watanabe N, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for insomnia in adults: a systematic review and network meta-analysis [protocol]. Cochrane Database Syst Rev. 2016.

2. 学会発表

なし

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