

## 向精神薬の適正処方、減薬基準、減薬方法などに関するエビデンスの抽出方法の策定

研究分担者 渡辺 範雄 京都大学大学院医学研究科 健康増進・行動学分野 准教授

### 研究要旨

ガイドライン、またその推奨根拠であるエビデンス創出のための系統的レビューを作成するためには、客観的視点により透明性や再現性を保った正しい方法論を用いる必要がある。

本分担研究では、本研究班において作成する向精神薬ガイドライン全体に関して、先述の方法論の質を一定水準以上で担保するための指針作りを行なった。具体的には各国のガイドライン、特にコクラン系統的レビューや GRADE などの世界的標準となっている方法論に関する情報収集とその概観を行い、本研究班におけるガイドライン・系統的レビュー作成方法の指針を検討した

まず、系統的レビュー作成の世界標準であるコクラン系統的レビューの作成方法論や、ガイドライン作成の世界標準である GRADE についての情報を収集し、本研究において適用可能性を検討した。コクランは主に無作為割付対照試験(RCT)のメタ解析を行うことによってエビデンスを創出するものであるが、本研究では薬物療法がトピックで RCT エビデンスが不可欠であることを考慮し、適用可能と判断した。GRADE に関しては、薬物療法の短期アウトカムは RCT、長期アウトカムは観察研究によるという点でやや判断に困難を要するものの、方法論的には適用可能であった。

### A. 研究目的

本補助金研究班全体では、向精神薬(抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、気分安定薬、精神刺激薬等)が高用量・多剤使用、または長期漫然と投与されるのを避けるため、これら向精神薬の適正処方を実践するための、ガイドラインと応用指針を作成するのが目標である。

このガイドラインや応用指針を作成するためには、臨床的慣例やエキスパートの経験に重きを置いて策定するのではなく、国内外のよくデザインされた臨床研究の結果を収集し、またより現時点で妥当性の高い方法で研究の質を評価したうえでそれに応じた重み付けを行って解釈する必要がある。また、臨床研究では資金・人的資源やエフォートの関係から、どうしてもサンプルサイ

ズが小さく偶然誤差の影響を受けてしまうため、決定的結論に至らないものも多い。そのような場合、異質性に留意しながらメタアナリシス等の統計学的方法を用いて量的統合を行うことで、個々の研究の偶然誤差を克服できる場合がある。そのため、量的統合を含み、かつ再現性かつ透明性を担保した系統的レビューを行うことが必要である。

ただし、系統的レビュー・メタアナリシスでは定式化された研究疑問に対して回答を与えることはできるものの、それだけではガイドラインの推奨には至らない。例えばある治療に関して治療対象者に推奨するためには、その治療によってもたらされる益のアウトカムが害のアウトカムを上回らなければいけない。いうまでもなく、向精神薬には症状緩和という益作用だけではなく、代

謝系・循環器系・神経学的有害事象や耐性・依存等の有害事象があり、両方のアウトカムを同時に勘案しないと推奨には至らない。

また精神科疾患の臨床研究には特有の問題点がある。有害事象には、認知機能低下のように長期追跡して初めて明らかになるものや、転倒・大腿骨頸部骨折のように因果関係の特定が難しくまた頻度が低く無作為割り付け対照試験では把握が難しいアウトカムがある。さらに、アウトカムは精神症状の重症度や、治療反応・寛解・再燃・再発の定義は、質問紙や重症度評価表などのソフトアウトカムで定義されるため、測定の問題からある一つの研究内だけではなく研究間の異質性も高いことが容易に予想される。

本研究のガイドライン作成では、向精神薬の種類・また精神疾患のカテゴリーを超えてこれらの問題を最小化し、統一した方法で系統的レビューを行う必要がある。本分担研究では、これらの問題を同定し、それに対する方法論を確立し、各向精神薬に関する系統的レビュー・ガイドライン作成の際の基礎確立することを目的とする。

## B．研究方法

本分担研究では、本研究班において作成する向精神薬ガイドライン全体に関して、方法論の質を一定水準以上で担保するための指針作りを行なった。まず、各国の向精神薬適正化のためのガイドラインを見て問題抽出を行い、次に下記の精神疾患のみならず広くヘルス・ケアの系統的レビューを行う際の標準となっている下記の2つの資料をもとに、本研究での方法論的指針をまとめた。

### 1．Cochrane Handbook of Systematic reviews

コクラン共同計画がまとめている、主に無作為割り付け対照試験を集積して系統的レビュー・メタアナリシスを行うためのガイドライン。方法論的進歩があるたびに不定期に改訂され、進化している。本ガイドラインを利用して、コクラン・レビューチームと著者らによって作成されるコクラン・レビューは、世界中のガイドラインに影響を与えている。

### 2．GRADE ハンドブック

GRADE システムはコクラン共同計画の方法論からさらに発展して作成され、系統的レビューの結果からガイドライン等で用いられる具体的推奨に至るまでの再現性・妥当性・透明性を担保するための指針として作成された。近年では、各国のガイドライン作成に用いられ、やはり標準的方法論となっている。

### 3．Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017

Minds は厚生労働省による委託を受けて日本医療機能評価機構が運営する事業で、日本で作成されたガイドラインを収集し、またガイドライン作成のためのマニュアル作成や講習会を行っている。Minds はコクランやGRADE のやり方を踏襲している部分が非常に多く、わが国での進め方の参考になる。

本研究では、これらの資料をもとに向精神薬のガイドラインを作成する上での問題点を勘案して、本研究班全体の方法論と統一指針を作成した。

## C．研究結果

### 1．スコープ作成

再現性・透明性を担保したうえで、真に必要とされる研究疑問を設定するため、複数のエキスパートによる各向精神薬のグループで、系統的レビュー作成のためのスコープ作成をまずは行うことを定めた。スコープの内容・意義は下記のとおりである。

- A) 疾患トピックの基本的特徴をまとめる
- B) 今回カバーする臨床課題・範囲・臨床疑問 (clinical question: CQ)を作成する (狭義のスコープ)
- C) 系統的レビューの計画を記載
- D) 推奨作成・公開方法の方法を述べる

CQの構成要素は、今や世界標準となっているPICO形式でまとめることとした。PICOは下記である。

P: population (対象者)

I: intervention (介入)

C: comparison (比較)

O: outcomes (アウトカム)

アウトカムに関しては、下記とした。

- a) 益と害の両方のアウトカムを列記する
- b) 検査値等ではなく、患者にとって重要な臨床アウトカムを取り上げる
- c) アウトカムの重要性を9段階評価し、複数で投票することで合意形成する：1-3: 重要でない、4-6: 重要、7-9: 重大
- d) 重大、次いで重要なものを最大7項目選択益と害の両方のアウトカムを盛り込む

またCQは広すぎると包括的になるが異質性が增大するため結論が出にくくなり、レビュー作成の労力も増える。逆に狭すぎると一部の対象者にしか役に立たない限定的なものになるため、各向精神薬のグループのスコープは統括委員会で第三者的視点から客観的に再吟味することとした。

## 2. 文献検索

系統的レビューを行う際には、言語や出版年・出版国の制約を用いず網羅的検索を行い、世界中で行われたすべての臨床研究を収集しないと、出版バイアスの影響で治療介入の過大評価につながる事が知られている。そのため、本研究では感度を最大限に上昇した網羅的検索を行うため、検索戦略を下記とした。

- a) 文献データベースは、PubMedだけではなく、最低でもMedline、EMBASE、CENTRALの3つを用いる。また研究登録レジストリーも検索して、将来のアップデートに備える。
- b) 言語・出版年・出版国等で制限を入れない。
- c) 検索式は、出版バイアスの影響を最低限にするため、先述のPIC04要素の全部は使わず、PIだけとする。
- d) これのPIには類義語やシソーラスを用いて該当論文を最大限に収集できることを目指す
- e) PubMed等のインデックスを用いて無作為割り付け対照試験を同定するのではなく、コクランで準備された専用のフィルターを用いる。例えば、PubMedでのフィルターは下記である。

```
#1 randomized controlled trial [pt]
#2 controlled clinical trial [pt]
#3 randomized [tiab]
#4 placebo [tiab]
#5 drug therapy [sh]
#6 randomly [tiab]
#7 trial [tiab]
```

```
#8 groups [tiab]
#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
OR #8
#10 animals [mh] NOT humans [mh]
#11 #9 NOT #10
もしこの検索式で、登録基準チェックが不可能な量の文献が同定された際には、やはりコクランで開発された高感度と高特異度を併せ持つ下記フィルターを利用する。
#1 randomized controlled trial [pt]
#2 ontrolled clinical trial [pt]
#3 randomized [tiab]
#4 placebo [tiab]
#5 clinical trials as topic [mesh: noexp]
#6 randomly [tiab]
#7 trial [ti]
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 animals [mh] NOT humans [mh]
#10 #8 NOT #9
```

## 3. 登録基準チェック・研究の質の同定

登録基準チェックは、タイトル・要約のみで判断する第一段階と、それを通過したものの全文をチェックする第二段階とに分ける。各段階は二人以上の独立した評価者が行い、不一致の場合はディスカッションにて決定する。質の評価はCochrane Risk of Bias toolを用いるが、現在第二版がコクラン側で開発中であるため、こちらが採用された場合には当研究班でもアップデートを検討する。

## 4. 統計解析

無作為割り付け対照試験が複数集積され、かつ臨床的視点から異質性が少なく量的統合が可能と判断された場合、RevMan等のソフトウェアを利用して量的統合を行う。

量的統合の際には、下記で行う。

- a) 臨床的重要性の評価と、わかりやすさを重視して、重症度評価は連続尺度だけではなく、再燃・再発などの二値アウトカムを連続尺度から計算して行う。
- b) 統合結果はオッズ比ではなくリスク比を用いて示す。これも解釈を容易にするためである
- c) 統合モデルは、固定効果モデルではなくラン

ダム効果モデルを用いる。本研究では研究間に一定以上の異質性が予想され、固定効果モデルでは信頼区間が不適切に狭くなり、結果の誤解につながる。

#### 5. 解釈・推奨作成

GRADE の手法を用いる。具体的には下記である。

- a) アウトカムごとにエビデンスの質を 4 段階 (High, Moderate, Low, Very low) で評価する。無作為割り付け対照試験だけで統合を行った場合には、high でスタートする。
- b) これには、研究デザインの限界点、データの不正確さ、結果の非一貫性、エビデンスの直接性欠如、出版バイアス等の程度を勘案して、上述のエビデンスの質を再評価する
- c) これに、全体のエビデンスの質、益と害のバランス、文化的に許容される患者の立場からの価値観・好み、コスト(費用, 身体的, 時間的)・資源を勘案して推奨の有無、強弱を決定する。特に本研究班では、わが国の医療事情にも明るく患者になりうる市民にも研究班に参画してもらい、推奨作成の参考とする。

#### D . 考察

上記、暫定的に系統的レビュー・推奨作成の統一指針を作成した。現在考えうる限りの最善のものになったとは考えられるが、次年度には実際の作業になるため、現場の問題点を解決しながらブラッシュアップすることが必要になることが予想される。

#### E . 結論

系統的レビュー・ガイドライン作成には、主観的偏りや利益相反の影響がなく、再現性・妥当性・透明性が高い方法論が必要である。本分担研究でこれを担うことで、より有用な向精神薬使用ガイドラインが作成されることが期待される。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### I . 論文発表

1. Watanabe N, Matsuoka Y, Kumachi M, Hamazaki K, Horikoshi M, Furukawa TA. Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2018;102:72-80.
2. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*. 2018;39:25-36
3. Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S, Matsuura M, Okabayashi S, Kataoka Y, Tsujimoto Y, Furukawa TA, Watanabe N. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease: protocol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
4. Nishizaki D, Ganeko R, Hoshino N, Hida K, Obama K, A Furukawa T, Sakai Y, Watanabe N. Roux-en-Y versus Billroth-I reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: protocol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
5. Furukawa TA, Horikoshi M, Fujita H, Tsujino N, Jinnin R, Kako Y, Ogawa S, Sato H, Kitagawa N, Shinagawa Y, Ikeda Y, Imai H, Tajika A, Ogawa Y, Akechi T, Yamada M, Shimodera S, Watanabe N, Inagaki M, Hasegawa A. Cognitive and Behavioral Skills Exercises Completed by Patients with Major Depression During Smartphone Cognitive Behavioral Therapy: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health*. 2018;5(1):e4.

6. Tateno M, Jovanovic N, Beezhold J, Uehara-Aoyama K, Umene-Nakano W, Nakamae T, Uchida N, Hashimoto N, Kikuchi S, Wake Y, Fujisawa D, Ikari K, Otsuka K, Takahashi K, Okugawa G, Watanabe N, Shirasaka T, Kato TA. Suicidal ideation and burnout among psychiatric trainees in Japan. *Early Interv Psychiatry*. 2017.
7. Kusaka K, Shinohara K, Tada M, Watanabe N, Furukawa TA. Concerns About Selective Outcome Reporting. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):688.
8. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*. 2017;32:246-256.

## 2. 学会発表

1. 渡辺範雄, 地家真紀, 井谷修, 兼板佳孝. 長時間睡眠と健康アウトカム: 系統的レビューとメタ回帰分析. 第76回日本公衆衛生学会総会; 11月1日, 2017; 鹿児島.
2. 渡辺 範雄. 精神療法の最適化. シンポジウム うつ病治療最適化. 第14回日本うつ病学会総会. 7月21日, 東京.

## 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