

「認知症介護者のためのインターネットを用いた自己学習および支援プログラムの開発と有効性の検証」

2. 比較試験における対照群設定についての考察

研究分担者 菅原 典夫（獨協医科大学・精神神経医学講座・准教授）

研究要旨

家族等の認知症介護者むけに開発されたインターネットを用いた電子ツール iSupport の本邦における有効性を検証する研究計画案を策定するにあたり、比較試験で対照群を設定する際に生じ得る課題について、臨床疫学の視点から論点整理を目的に考察を行った。iSupport による介入が研究参加者に生じ得るリスクを考慮すると、比較の公平性を担保するため、ランダム化により対照群をもうけることが大切であるだけでなく、対照群に割り付けられた研究参加者に対しても、iSupport を受ける機会を用意する必要があると考えられた。こうした要請に応える研究デザインとして、対照群を待機コントロールとするランダム化比較試験が適していると考えられた。

A. 研究目的

本研究事業の最終目的は、世界保健機関 (WHO) が家族等の認知症介護者むけに開発したインターネットを用いた電子ツール iSupport の本邦における有効性を検証することである。検証データを客観性あるものとして示すため、調査において iSupport を実施した群とは別に、比較のために何か他の群 (対照群) を設定する必要がある。ここでは、何と何を比較するか、そして、その比較が公平であるかが重要だが、一般的には介入の効果を確認する研究の場合、関心を寄せる介入 (本研究事業の場合は iSupport) を行わないことをもって対照群とされることが多い。これは一見、明確なことのようと思われるが、実際に調査フィールドに立つ場合、関心を寄せる介入の性質や研究者が与えられる条件によって、対照群の設定法は大きく変わるものと考えられる。そのため、本稿では、臨床研究における比較試験で対照群を設定する際に生じ得る課題について臨床疫学の視点から、論点を整理することを目的に考察を行う。

B. 研究方法

臨床疫学の視点から、主に文献 (書籍、学術論文) の検討により、比較試験における対照群設定に関する考察を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は基本的に個人情報を取り扱わないため、施設倫理委員会などへの申請を行っていない。

C. 研究結果及び考察

1. そもそも対照群はなぜ必要か

素朴な考えとして、何か困りごとがある研究参加者に治療的介入を行い、介入前と比べて介入後の困りごと (症状なども含む) がなくなっている、あるいは軽減していれば、その介入は有効であると言えそうだ。これを研究として考えた場合、全ての研究参加者がこの治療的介入を受けることになる。介入の性質にもよるが、本研究事業において検証を予定している iSupport のように、通常予想される有害事象が少ない場合、研究目的の介入を全参加者に行うリスクも許容範囲内と言えそうだ。しかし、今日的な研究デザインの水準から考えると、iSupport により困りごとが消失 / 軽減したと主張する証拠 (Evidence) とするためには、単群の前後比較結果は不十分と言うほかない。

研究者あるいは臨床家としては、新しい治療的介入による改善を期待するため、その介入前後で何らかの変化が観察された場合、それを介入のおかげと結論したくなる心情は理解できないわけでもない。しかし、実際のところ何の介入を行わない場合でも、その改善は自然変動としてあり得た可能性を捨てきれない。また、多くの場合、こうした医学的研究に参加する対象者は、ある一定以上の困りごとがある人々を選択基準により抽出したもので構成されるが、データは通常、平均値に集約しやすい特性を持っているため、介入開始前に一定以上の困りごとがある人々を追跡した場合、時間経過とともに生じる自然変動として平均値に集約、つまり困りごとの軽減が生じやすいと考えることが出来る。さらに、研究参加に伴い、

研究者からの観察を受けるために行動変容が生じるホーソン (Hawthorne) 効果により困りごとの軽減が生じさせる可能性があり、本研究事業のように改善目標を心理学的指標とする場合、この効果を無視できないだろう。

ところで臨床研究としての比較では、マスク化 (masking、以前は盲検化 blinding と呼ばれたもの) といい、研究参加者、研究者ともに割り付けられた群が関心を寄せる介入を行うものであるか対照群であるかを分からないようにする方法が用いられることがあり、薬物に関する研究であれば、外見などを実薬である治験薬と同じようにしたプラセボ (placebo=偽薬)が投与される。これは治療的介入を受けていることから生じ得る期待感による改善効果を除いて比較するためであるが、iSupport (実施) 群にも生じ得るプラセボ効果を除去するためには、プラセボプログラムと言うべきものを別に開発することで理論的には実施可能と言える。しかし、限られた予算のなかで、最終的に臨床実装を目的としないプラセボプログラムの開発に研究費を投じるべきか、研究計画としての厳密さと背景となる所与の条件のなかで決定されるほかない課題であると考えられる。対照群にプラセボプログラムを実施しない場合の効果を図 1 に示す。現場に立って観察される対象者の改善は右端に矢印で示される分であり、これが素朴に介入の前後で比較を行った場合に得られる介入効果とも言える。iSupport 群とプラセボプログラムを実施しない対照群との比較を行った場合、差分として得られる介入効果は、自然変動とホーソン効果を除かれたものの、プラセボ効果を含んだものである。これについて、プラセボ効果を含んでいるために、厳密な iSupport の効果を検証できないと考えるのか、あるいは、臨床実装においてもユーザーは介入に対する期待感を持つため大きな問題にならないと考えるのか、研究者の価値判断によるものとも言える。

2. 既存のデータを活用して対照群とすることは出来ないのか

治療的介入の効果を検証するために単群の前後比較の結果をもってするのは不十分と述べたものの、介入群とは別に対照群をもうけることは、先述のプラセボプログラムを行わない場合でも研究目的に評価される負担を対象者に強いるため、こうした追加的な負担を避けるために既存データを活用する可能性を考える必要があるかもしれない。

対照群として二次的に活用する情報として、診療録や既に終了した研究を念頭に考えることが多い。しかし、通常の診療において、研究目的の介入に際して行われるほど多くの項目を評価するケ

ースは稀と思われる。また、同じテーマ性を持った既存研究や診療録から必要とする評価項目に関するデータを首尾よく入手できたとしても、対象者の背景因子について、新たに募集する介入群の参加者属性と同等であると言い切れず、マッチングを行ってもこれを完全に解決することは難しいため、後に行う比較の公平性に弱点をかかえることになるだろう。さらに、本研究事業においては、既存研究が実施された過去との社会状況の差異、特にインターネット環境や高齢化率といった要因が評価項目となる心理学的指標に影響を与えるかもしれない。このように考えてみると、対照群として既存データを使用することは不可能ではないにせよ、さまざまな課題を有しており、所与の条件で新たに対照群をもうけることが可能な場合に敢えて選択する手法ではないと考えられる。

3. それでは、どのように対照群を設定するのか?

効果検証の信頼性を高めるためには対照群が必要であること、そして、可能であるならばその対照群を新たに募集した方がよいことについて、ここまで述べてきた。客観性ある主張とは、自分が関心をよせるものとは別の何かを比べた結果に基づいて行われるが、比べるにあたり、その比較の公平性、言い換えると、比較する群間の等質性が大切である。関心をよせる治療的介入を行う/行わない、の違い以外は比較する群間の背景因子・属性は同じあるいは似たようなものと言えない場合、比較の結果は意味を持たないことになる。

この群間の等質性を成立させる方法として、年齢、性別と言った因子をマッチングさせて対象者を募るやり方も考えられるが、この場合、マッチングに用いた因子以外の等質性については、よく分からないと言うほかない。また、実際にマッチングを行うことは煩雑であるうえ、うまくマッチしない研究参加希望者にどのように対応するかという課題が生じる。この難問に対して、今日的な研究デザインは対照群、介入群の割り付けをランダムに行うという回答で応じることで、比較の公平性を担保しており、介入効果の検証法として、ランダム化比較試験 (RCT) はもっとも信頼性が高いものとも言える。もちろん、全ての状況下で RCT が最善の選択肢と言えないわけではない。医学的研究においては、研究者が研究参加者の疾患や健康関連指標に意図的に介入するため、倫理的配慮が重要課題となり、有害な結果が生じ得る喫煙などの介入をランダムに割り付けるなどのデザインは社会的に許容されない。しかし、本研究事業で検証をはかる iSupport について言えば、予想される有害事象が少なく、対照群に割り付けられた場合のそれと大きく変わらないと考えられるため、研究デザインに RCT を採用することが出来るだろう。

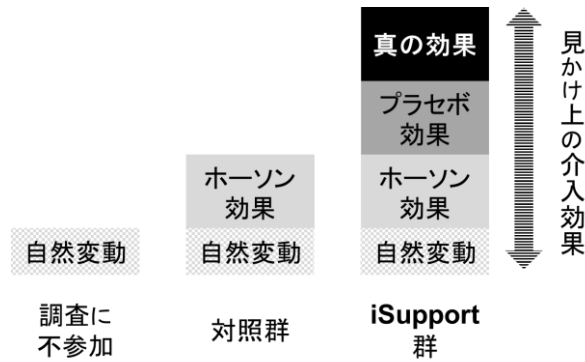


図1 観察される介入効果と真の効果について

4. 対照群に割り付けられた対象者についての配慮について

効果を検証したい治療的介入が新規化合物等のように、その安全性が十分に確かめられておらず、研究参加者の負担も大きくなる可能性があり得る状況では、対照群に割り付けられることがむしろ有益という考え方も出来るだろう。しかし、全ての介入研究において高いリスクが生じ得るわけでもなく、むしろそうしたリスクが低いことが予想される研究も数多く存在する。RCTに対する精神疾患当事者の姿勢として、新しい治療介入による状態改善への期待感が研究参加の意思と関連するというデータもあり、効果について未検証の介入法とはいえ、それを魅力的と感じている対象者が実際の研究に参加していると予想される。その場合、対照群に割り付けられた場合、介入群となった対象者との間に不公平を感じるかもしれない。iSupportのように、介入によるリスクが低いと予想される研究をデザインするに際しては、そうした対象者の潜在的意向に対する配慮も必要だろう。

この配慮とは、ありていに言えば、対象者の全てに介入を受ける機会を用意することであるが、基本的に同時期に全ての対象者への介入を行うこ

とは出来ないため、実際のところは、対照群に割り付けられた参加者に対して、治療的介入を受けるのを待って頂くというデザインで行われ、これを待機コントロール (wait-list control)あるいは遅延コントロール (delayed control)と呼ぶ (図2)。このデザインは、治療的介入を出来れば早期に受けたいという潜在的意向を有する対象者に対して、待って頂くという性質のため、効果の発現が比較的短い期間で生じる介入法の検証に限られる。そのため、iSupportの効果発現として見込まれる6ヶ月程度という期間について、対象者にとって許容可能な期間であるか否かについての検討は必要である。しかし、これまでの考察から、求められている2つの公平性 (比較する群間の等質性、対照群・iSupport群ともに期待する治療的介入を受けること)を担保するためには、研究デザインとして対照群を待機コントロールとするRCTを採用するほかにないと考えられる。この場合の問題として、待機期間の後に介入を行うため、フォローアップ期間が長くなることが挙げられるものの、このデザインが担保する治療介入を受ける公平性は、対象者のリクルートを容易にするという効果も期待されるため、全体として対象者、研究者の双方にとっても魅力的な計画になるものと期待される。

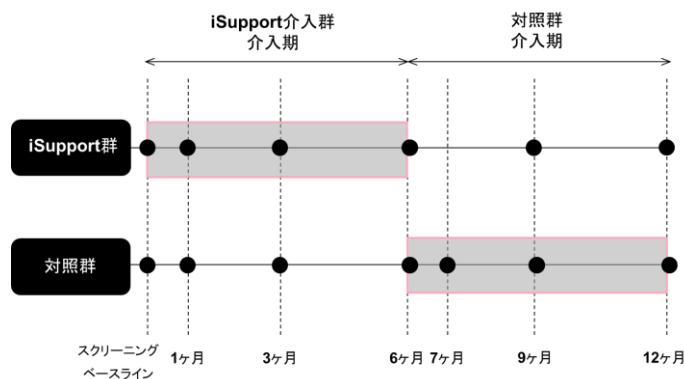


図2 待機コントロールをもうけた場合の研究計画案
●心理評価・質問票評価

D. 結論

本事業計画においては、比較の公平性を担保するため、ランダム化により対照群をもうけるだけでなく、対照群に割り付けられた対象者がiSupportを受ける機会を介入群と公平に用意される必要があるだろう。こうした要請に応えるデザインとして、待機コントロールをもうけたRCTが適していると考えられた。

しかし、最終的な実施計画を決める前に、iSupportによる介入のリスク程度と効果発現までに見込まれる期間については再度の確認を行うことが望ましい。前者は、待機コントロールをもうける前提となっているためであり、後者は出来れば早期に介入を受けたいという潜在的意向を有する対象者に待って頂く時間はより短いものであることがよいからである。

また、iSupport群に生じえるプラセボ効果を除外するために、プラセボプログラムを別に開発することは必須ではないと考えるが、これは所与の条件のなかで可能であるならば検討してもよい課題である。

参考文献

- 1) Katz MH. 医学的介入の研究デザインと統計 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2013年 p23-72
- 2) Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. 医学的研究のデザイン 第4版 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2014年 p175-197
- 3) Sugawara N, Ishioka M, Tsuchimine S, Tsuruga K,

Sato Y, Furukori H, Kudo S, Tomita T, Nakagami T, Yasui-Furukori N. Attitudes toward Placebo-Controlled Clinical Trials of Patients with Schizophrenia in Japan. PLoS One. 2015;10(11):e0143356. DOI: 10.1371/journal.pone.0143356. PMID: 26600382

4) Sugawara N, Ishioka M, Tsuchimine S, Tsuruga K, Sato Y, Tarakita N, Furukori H, Kudo S, Tomita T, Nakagami T, Yasui-Furukori N. Attitudes toward placebo-controlled clinical trials among depressed patients in Japan. J Affect Disord. 2018;225:313-316. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.061. PMID: 28843082

E. 研究発表

1. 論文発表

本年度の発表なし。

2. 学会発表

下記を発表予定だったが、COVID-19感染拡大防止のため、令和2年12月10～12日に延期された。

Yamashita S, Yokoi Y, Sugawara N, Matsui M, Nozaki K, Omachi Y, iSupport, an online training and support program for caregivers of people with dementia: study protocol for a randomized controlled trial in Japan. 34th International Conference of Alzheimer's Disease International, Singapore 19-21 March 2020 (poster)

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし。