

「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. 介入試験における除外基準についての考察

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を策定するにあたり、介入試験における除外基準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** の社会実装を視野に入れた場合、過大な除外基準の設定はそれを困難にする可能性もあるため、なるべく少ない数の設定が望ましいと考えられた。その一方で、介入が研究参加者において生じ得るリスクを低減させるため、安全性を念頭に入れた基準を設ける必要があると考えられた。こうした要請に応え、また実施可能性が高いものとして、スクリーニングツールを用いた比較的簡便な除外基準が適していると考えられた。

A. 研究目的

本研究事業は、認知症の家族介護者むけに世界保健機関 (WHO) が開発したインターネットを用いた電子ツール **iSupport** の有効性検証を目的としており、その検証のためにランダム化比較試験を行うものである。ここで研究目的に、**iSupport** による介入を実施するにあたり、どのような集団を対象者とするかを定めることは、研究結果の意義や社会実装にあたっての位置づけを方向づける重要な意味を持つことは言うまでもない。そのため、本事業により計画されているランダム化比較試験においても、選択・除外基準が定められている。選択基準 (**inclusion criteria**) とは、社会実装を視野に、その介入法のユーザーとなる集団を特定するものであり、読む者が具体的な対象者をイメージ出来るような基準であることが求められる。一方で、除外基準 (**exclusion criteria**) は、研究の対象者として適さない人々を除外するためものと位置付けられるが、実際の研究フィールドにおいて、自発的に参加を希望するケースであってもお断りする基準として作用するため、その設定にはある程度、慎重な構えが必要である。本稿では、介入試験において除外基準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、介入試験における除外基準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. 研究対象として適さないとは、どういうことか？

ひとくちに、研究対象として適さないと言っても、それぞれの研究目的によっても除外基準の内容は変わりえるが、その基本的なスコープを3つにまとめることができる。¹⁾ まず、第一は追跡可能性の観点から、介入開始後に追跡調査を行うことが出来なくなる可能性が高いヒトを除くことであり、調査を行う施設にアクセスすることが困難な地域に転出予定の場合や、住所不定である場合などが該当するだろう。第二はデータの質担保のため、質の良いデータが得にくいヒトを除外することであり、失見当識があるヒトや言語的障壁がある場合が当てはまる。本邦で行われる臨床試験においては、その関係者のほとんどが意思疎通に日本語を用いると考えられるため、日本語の言語能力が低い場合、得られるデータの質が下がる可能性が懸念されるだろう。第三には被験者の安全性確保のため、副作用などの有害な反応を生じる可能性が高いヒトを事前に除くことが、それにあたり、薬物の治験において、妊娠中の女性が除外されることが多いことに代表されるだろう。一般に、観察研究における除外基準は、追跡可能性やデータの質担保を意識して設定され、介入研究では、それら2つに加えて、安全性を重視して基準が決められる傾向がある。

表 1 iSupport-J の介入試験において設けられた選択・除外基準と考慮された特性

	基準の内容	考慮された特性
選択基準	1) 同意取得時において 18 歳以上の者 2) 被介護者が認知症と診断されている介護者 3) インターネットに接続可能な者 4) スクリーニング時の ZBI が 21 点以上 5) スクリーニング時の CES-D が 4 点以上	同意能力の担保 属性的特徴 介入法への接近性 臨床的特性 臨床的特性
除外基準	1) CES-D で 26 点以上 2) GAD-7で 15 点以上 3) その他、研究責任者、研究分担者が不相当と判断した者	安全性の担保 安全性の担保 追跡可能性・データの質担保・ 安全性の担保

J-ZBI: Japanese version of the Zarit Caregiver Burden Interview

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7

こうして論じてみると、除外基準を増やすことによって、脱落率が低く、データの質も確保され、有害事象の発生率も抑えられた、ある意味、理想的な研究結果が得られると期待したくなる。このため除外基準の列挙は、研究者にとって魅力的ですらあるが、過大な除外基準の設定は、そのような厳しい基準に合致する参加者の確保を困難にすることが予想される。また、そのような厳しい除外基準によって構成される対象者から得られた介入法の効果 (efficacy) は、しかし、実社会、実臨床における雑多な背景を持つユーザーにおいても効果 (effectiveness) を発揮できるのか、疑問に思われることがある。過大な除外基準の設定は検証する介入法の社会実装を難しくする可能性すらある。少なくとも、介入により予想される有害事象の発生が軽微あるいは少ない、とされる研究計画においては、除外基準の数は、なるべく少ないことが望ましい。

2. iSupport-J の介入試験における選択・除外基準

表 1 に本研究事業により計画された iSupport-J の介入試験における選択・除外基準と考慮された特性を挙げる。5 つの選択基準からは、研究参加者自身の同意能力が担保されていることや、認知症の介護者であるという属性、インターネットを使う介入法へアクセスが可能であること、ある程度の心的負荷を受けている集団であることが具体的にイメージできる。一方で、除外基準は 3 つと、選択基準よりもさらに少ないが、主として安全性の担保に注力したものであることがうかがえる。

ここで、抑うつ症状の評価に用いられている CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) について、選択基準では 4 点以上としてある程度の抑うつ感がある対象者を組み入れる一方で、除外基準では 26 点以上をもって対象者とししない設定とされており、こうした数値の意味するところをこれまでの定量的な研究から検討し、iSupport-J の介入試験における除外基準の持つ意味について考察を進めたい。

3. iSupport-J の介入試験において定量的に示された除外基準に該当する集団とは?

iSupport-J の介入試験においては、CES-D と GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7) によって定量的な除外基準が明示されている。前者は 20 項目からなる抑うつ症状の、後者は 7 項目からなる全般性不安障害のスクリーニングツールとして世界的に用いられている尺度である。

スクリーニングの評価においては、得点が高く、カットオフの値を超えて『陽性』とされる場合でも、それが即、うつ病 (MDD) や全般性不安障害への罹患を意味するものではない。実のところ、治療を要する状態と言える疾患に罹患しているのは、カットオフ値を超えた対象者の一部に留まることは、よく知られていることである。

一般に CES-D は 16 点をもって抑うつ症状が存在すると判定されるが、この介入試験では 26 点とより高いカットオフ値が採用されている。近年、CES-D の評価についてメタ解析が報告されており、カットオフ値 16 点とした際の陽性尤度比は 2.94、22 点として場合のそれは 3.94 とされている。²⁾ これは前者のカットオフ値では MDD の検査後確率が 20%、後者の値では 25%ほど上昇すると読み替えてもよい。³⁾ この報告ではカットオフ値 26 点とした場合のデータは示されていないが、CES-D のカットオフ値を 26 点とすることで、16 点で評価する場合よりも検査陽性者が MDD である可能性が上がるのがうかがえる。こうした背景もあり、我が国において、CES-D のカットオフ値として 26 点を採用した研究も散見されている。^{4),5)} また、わが国の一般住民において CES-D の診断性能を検討した報告 (表 2) から、⁶⁾ その陽性尤度比 [感度/(1-特異度)] を計算すると、カットオフ値を一般的な 16 点にした場合は 9.2、26 点の場合は 66.1 となる。この数値は、前述のメタ解析による結果より、かなり大きいため、定量的な位置づけは難しいが、カットオフ値

表 2 一般住民における CES-D のカットオフ値とうつ病 (MDD) 罹患の関係 (文献⁶⁾に基づく)

カットオフ値	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
15/ 16 点	0.941	0.898	0.168 (16/ 95)	0.999 (666/ 667)
16/ 17 点	0.882	0.924	0.203 (15/ 74)	0.997 (713/ 715)
17/ 18 点	0.882	0.946	0.263 (15/ 74)	0.997 (730/ 732)
18/ 19 点	0.824	0.953	0.280 (14/ 50)	0.996 (736/ 739)
19/ 20 点	0.824	0.968	0.359 (14/ 39)	0.996 (747/ 750)
20/ 21 点	0.706	0.972	0.353 (12/ 34)	0.993 (750/ 755)
21/ 22 点	0.706	0.978	0.414 (12/ 29)	0.993 (755/ 760)
22/ 23 点	0.647	0.982	0.440 (11/ 25)	0.992 (758/ 764)
23/ 24 点	0.647	0.987	0.524 (11/ 21)	0.992 (762/ 768)
24/ 25 点	0.588	0.990	0.556 (10/ 18)	0.991 (764/ 771)
25/ 26 点	0.529	0.992	0.563 (9/ 16)	0.990 (765/ 773)

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

MDD: Major Depressive Disorder

GAD-7 については、一般集団を対象として全般性不安障害の陽性的中率とカットオフ値の関係を検討したデータは報告されていないが、一般的に 5~9 点で軽度の不安を示すとされ、10~14 点で中程度、15 点以上で、その症状が重度であるとされている。また、陽性尤度比についてはメタ解析が報告され、カットオフ値 15 点とした際の陽性尤度比は 4.64 と報告されており、⁷⁾ この値を超えた場合、全般性不安障害の検査後確率が 25~30%ほど上昇すると読み替えてもよいだろう。³⁾

こうしてみると、この基準で除外される集団では MDD や全般性不安障害に罹患し、その重症度も高い可能性がうかがえる。

4. うつ病や全般性不安障害の可能性が高いヒトを研究対象者から除外する意味について

iSupport の社会実装を考える場合、MDD や全般性不安障害に罹患した介護者がこのツールを活用したいと考える場面は十分にありえる。そうした対象集団の多様性を視野に入れて、敢えて除外基準に CES-D や GAD-7 に基づいた基準を採用しないという選択もあるだろう。確かに、認知症の介護者に対する心理的介入が、抑うつ症状の増悪や自殺リスクを上昇させるという明確な論拠はないものの、抗うつ薬の治験において、しばしば希死念慮の存在が除外基準になることから、CES-D や GAD-7 に基づいた基準を採用することはそれに相応するものと言えるかもしれない。また、本邦において iSupport は未だ開発段階にあり、本研究事業における介入試験は、臨床的症状の軽減や精神保健の向上を第一目的とするのではなく、データ収集と検証を主眼とする研究が目的である以上、MDD や全般性不安障害を有する可能性が高い方々には、現時点で確立された

方法での治療を優先していただくと定めるのは、研究上のマナーと言えるかもしれない。ところで、疾患を明確に除外したければ、構造化面接を行うという手段もある。しかし、この介入試験は診断研究として立案されたものではないうえ、限られた研究資源を考慮した場合、実施可能性という観点から、スクリーニングツールを用いての検討を行うのが実際的と言えるだろう。

また、この介入試験における除外基準では、希死念慮について直接的な言及はないが、切迫し明らかに強いものが表出されるような方については、3)の基準を適応して、対処する余地が残されており、現場において適切に運用されることが期待できる。

D. 結論

本事業計画においては、iSupport の社会実装を念頭に、除外基準を設定する必要があり、その数は、なるべく少ないことが望ましいと言える一方で、被験者保護の観点から安全性の担保に関わる項目を入れなければならない。こうした観点から、CES-D や GAD-7 といったスクリーニングツールに基づいた基準を採用し、それ以外の希死念慮などリスクある症状については、研究責任者などが対象者としては不相当と判断することで安全性に配慮する運用がされると期待できる。

iSupport の社会実装が達成された場合、MDD や全般性不安障害に罹患した介護者がこのツールを活用したいと考える場面はありえるが、その検証を未だ開発段階である現時点で行うべきではない。

参考文献

1) 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

2) Vilagut G, Forero CG, Barbaglia G, Alonso J. Screening for Depression in the General Population with the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D): A Systematic Review with Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(5):e0155431. DOI: 10.1371/journal.pone.0155431. PMID: 27182821

3) McGee S. マクギーのフィジカル診断学 原著第4版 診断と治療社 2019年 p9-15

4) Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, Li L, Kaji T, Takahashi S, Konno M, Mishima K, Nishikawa T, Ohida T. Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. Psychiatry Res. 2009;168(1):57-66. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.03.024. PMID: 19450884.

5) Koyama A, Matsushita M, Ushijima H, Jono T, Ikeda M. Association between depression, examination-related stressors, and sense of coherence: the Ronin-Sei study. Psychiatry Clin Neurosci. 2014;68(6):441-7. DOI: 10.1111/pcn.12146. PMID: 24506541.

6) Sugawara N, Kaneda A, Takahashi I, Nakaji S, Yasui-Furukori N. Application of a stratum-specific likelihood ratio analysis in a screen for depression among a community-dwelling population in Japan. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:2369-2374. DOI: 10.2147/NDT.S142517. PMID: 28979124

7) Plummer F, Manea L, Trepel D, McMillan D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. Gen Hosp Psychiatry. 2016;39:24-31. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2015.11.005. PMID: 26719105

E. 研究発表

1. 論文発表

本年度の発表はなし。

2. 学会発表

- ① 松井眞琴、田島美幸、山下真吾、菅原典夫、野崎和美、和田歩、藤巻知夏、横井優磨、大町佳永、iSupport日本版におけるフォーカスグループの実施報告、第20回日本認知療法・認知行動療法学会、2020年11月21日～11月23日
- ② 大町佳永、山下真吾、松井眞琴、野崎和美、和田歩、藤巻知夏、菅原典夫、横井優磨、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プログラムiSupport日本版の開発、第39回日本認知症学会学術集会、2020年11月26日～28日

- ③ 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. Virtual International Conference of Alzheimer's Disease International. 10-12 December 2020 (poster).

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし。