

## 2013 年度日本臨床薬理学会海外研修員報告書 — その 3 (研修経過報告書) —

小林 徹 \*

(受付:2015 年 5 月 10 日)

\* Division of Clinical Pharmacology and Toxicology  
The Hospital for Sick Children

### 【はじめに】

私の日本臨床薬理学会研修員としての研修はもう 1 年半が過ぎました。慣れない異国での生活の中、Division の仲間たちと一緒に今までとはまったく違った観点でのプロジェクトを作り上げていく作業は自分にとって非常に挑戦的でした。本稿では私がトロントでおこなっている新たなプロジェクトについてご説明したいと思います。

### 【研究の種類(質)と Evidence Based Medicine】

毎日数え切れない数の臨床研究論文が出版され、その一部は社会に大きな影響を与えます。一般的にはその形式によって研究の質が異なると言われております(図)。私もそれほど数は多くありませんが、様々なタイプの研究(症例報告・ケースシリーズ、後ろ向きコホート研究、前向きコホート研究、ランダム化比較試験)を日本で実施してきました。第 2 報でもふれましたが、診療ガイドラインを作製する機会にも恵まれました。しかし、既存のエビデンスをまとめる系統的レビューとメタ解析は実施する機会がありませんでした。ご存じの通り、系統的レビューは Evidence Based Medicine (EBM: 根拠に基づいた医療)の根幹をなし、現代医学にはなくてはならない存在です。我が Division は母胎と胎児に対する薬物(毒物)の有効性と安全性を検証することを目的とした Motherisk (<http://www.motherisk.org/women/index.jsp>) が大きな柱となっており、系統的レビューを多数出版してきました。今回トロント小児病院に留学するに当たり、私が最もとりくみたかったことはこの系統的レビューとメタアナリシスでした。現在のところ進行中のものも含めて 3 つのプロジェクトに関わりましたが、今回は最初に取り組んだプロジェクトについてご説明したいと思います。

### 【バルプロ酸の催奇形性】

バルプロ酸は 1967 年にフランスではじめて認可された有機化合物です。抗けいれん作用と気分安定作用があり、主にてんかん、双極性障害、偏頭痛の治療薬として幅広く使用されています。北米では 1978 年に FDA によってはじめて認可されました。動物実験結果から催奇形性の存在が当初より疑われており、FDA の承認文書では動物実験の結果をもって胎児に対する危険度評価基準が Category D と設定されました。1970 年代後半にフランスのリヨンからバルプロ酸投与を受けた妊婦から高率に二分脊椎の児が出生する(一般的なリスクの 20 倍)という衝撃的な報告がなされました。引き続き同様の報告は続き、1980 年代半ばには 1000 例を超える妊婦のデータを集めた国際共同研究によって、妊娠中のバルプロ酸内服と児の二分脊椎発症との関連は確固たるものとなりました。各国のバルプロ酸添付文書には、胎児の二分脊椎リスクが明示され妊婦に対する使用

は極力避けるよう明示されるようになります。一方で、2012年時点でのFDAのBox warningには先天奇形(特に二分脊椎)のリスクが高まることは記されているものの、他の先天奇形(心疾患、泌尿生殖器奇形、口唇口蓋裂など)についてはわからないと記されておりました。しかし過去に報告された論文を一つ一つ読むと、統計学的有意差を示している研究は少ないもののバルプロ酸は他の抗てんかん薬に比べて心疾患や尿道下裂の発生リスクが多くの論文で上昇しているように読み取れます。本当にバルプロ酸は二分脊椎以外の奇形発生リスクを増加させないのでしょうか？単に検出力の問題でシグナルを検出できていないだけではないだろうか？ということが我々の率直な疑問でした。そして意味のある差が既に得られていたのだとしたら、いつからその差が生じていたのかにも興味を持ちました。これらの疑問を解決するために用いた手法が累積メタアナリシスです。

### 【累積メタアナリシス】

まず我々が今回のプロジェクトで採用した累積メタアナリシスという方法について説明します。図2にLauらによってはじめて報告された累積メタアナリシスのmain figureをお示しします。左側の図は各々の研究結果を出版順に記載し、最後に統合オッズ比を計算したいわゆる通常のForest plotです。一番下に統合オッズ比が記されており、有意に血栓溶解療法がアウトカム(死亡)を改善することがわかります。一方右側の図は上から順々に統合オッズ比を計算していきます。一番上のbar(症例数66例)は1と2段目の2論文の統合オッズ比と95%信頼区間が、2番目のbar(症例数232例)は1・2・3段目の計3論文の統合オッズ比と95%信頼区間が、3番目のbar(症例数962例)は1・2・3・4段目の計4論文の統合オッズ比と95%信頼区間が示されており、以下同じように統合オッズ比と95%信頼区間が示されています。このような累積メタアナリシスの利点はいつからその治療法の有効性(もしくは有害性)が確立してきたのかが視覚的に確認できることにあります。右図から1973年以降の統合オッズ比は常に95%信頼区間上限が1以下となっていることが読み取れます。一方で1980年代に多くの症例数を集めた大規模研究が多数おこなわれていることもわかります。これらの研究はこの治療法の有用性を確認し、95%信頼区間を狭めることしかできなかったことがわかります。これらの研究のうちいくつかは累積メタアナリシスを事前におこなっていれば省略できたのかもしれない。

我々の研究仮説にそって、まず系統的レビューのデザイン骨子を作成しました。抗てんかん薬は単剤で使用されることもあれば多剤で使用されることもあります。多剤併用療法ではどの薬剤が奇形の発生に寄与しているか判別することが困難なため、単剤治療例のみを対象とすることにいたしました。バルプロ酸単剤で治療をおこなっているてんかん患者を対象とし、disease controlである他の抗てんかん薬(カルバマゼピンやラモトリジン等)を内服しているてんかん患者の各種奇形リスクが高いか否かをメタアナリシスにて検証するデザインです。Systematic searchを行い、1<sup>st</sup> screeningにて1300本を超える論文のタイトルと抄録から明らかに我々の研究に関連がないと思われる論文を除外しました。その後約400本の論文を全て取り寄せてfull paperによるスクリーニングを行いました。最終的には約60編のコホート研究がeligible paperとして確定されました。論文から様々なデータをお作法に則って抽出して評価し、1年以上かけて最終解析まで到達できました。結果は驚くべきものでした。調査した全ての奇形でバルプロ酸の奇形リスクが統計学有意差を持って

上昇しており(統合リスク比 2~7)、しかも 2000 年代前半には既にそのエビデンスは確立されていたのです。FDA の Box Warning に書かれていた「心奇形や口唇口蓋裂のリスクを上昇させるかは不明」という一文、既に 10 年前の段階でリスクを上げることがわかっていたのです。

#### 【本プロジェクト完遂までの困難な道程】

最終結果を得るまでの道程は予想以上に困難を伴いました。まず、公表されているほぼ全てがランダム化比較試験の累積メタアナリシスでした。コホート研究で累積メタアナリシスをおこなった論文はほとんど存在しませんでしたし、我々の分野では世界初でした。そのため、多くの統計関連の論文を読破し、方法論としてコホート研究でも適用可能であることを確認後に Biostatistician と何度も相談を重ね、解析しました。また、英語と日本語以外の論文が予想以上に多く、ハンガリー語、ロシア語、アラビア語といった文字すらわからない言語も読まねばなりません。主要な言語は Division の留学生の助けも借りて内容を理解することができましたが、minor な言語は Google 翻訳が唯一の頼り綱。それらしい雰囲気を感じられる文章を選んで 1 文字 1 文字入力し、内容を読み解いて行きます。最も大変だったのは重複する論文をどのように取り扱うかです。同じ研究チームが同じデータベースから新しい論文を次々投稿していたり(同一データベースから 10 本以上の論文が出版されている例も有り)、各研究チームのデータを持ち寄った registry 研究が複数の過去の報告や未来の報告と重複していたりします。これらのデータベースの重複を判別し、時代時代に応じて最大限の症例数かつ最小限の重複になるよう論文を選択する作業は困難を極めました。様々なシミュレーションをおこなって最終的にはきれいに切り分けられる形に収まったこと、感度解析をおこなっても結果がほとんどぶれなかったことは統合したリスク比の正確性を表しているのではないかと感じています。

#### 【おわりに】

第 3 報ではトロント小児病院でのプロジェクトについて報告いたしました。本研究は 2015 年の American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics にて Poster Walk の演題として選ばれて発表する機会をいただき、論文は Clinical Pharmacology and Therapeutic の minor revision 中です。近日中に研究結果が公表されること、そして規制当局の対応に変化がおきる事に淡い期待を抱いております。興味深いテーマについて適格なご指導をいただきました Supervisor の伊藤教授、本プロジェクトと一緒に進めた同僚で現横浜市立大学の田野島美城先生・田野島玲大先生、貴重な助言を多数いただきました Motherisk Director の Professor Gideon Koren、統計のご指導をいただいた McMaster University の Dr Joseph Beyene、Systematic search の方法を教えていただいた SickKids Librarian の Ms. Elizabeth Uleryk、英語日本語以外で書かれた論文を読んでいただいた同僚の Ms. Marie-Caroline Delebecque、Dr. Ellen van der Plas, Dr. Jak Ozsarfati、Ms. Iris Cohn、FDA から取り寄せた大量の書類をまとめていただいた Ms. Rashvi Patel に深謝いたします。

(国立成育医療研究センター 臨床研究企画室)

図 1: 研究の型とエビデンスの質 (上位に行くほど一般的にその質が高いと言われる)

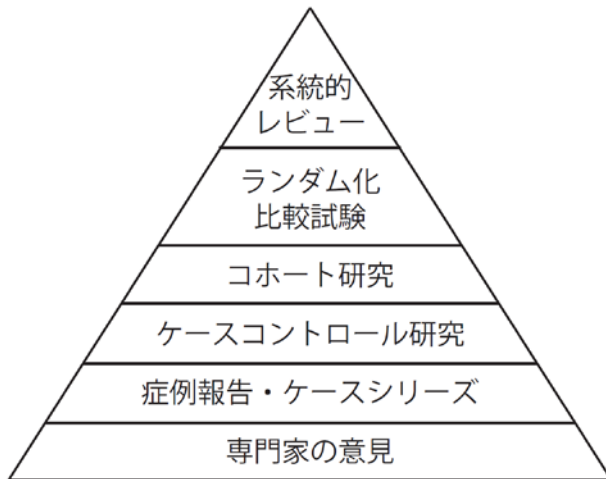


図 2: 急性心筋梗塞の患者を対象とした血栓溶解療法の有用性を評価した累積メタアナリシス結果 (Lau J, et al. NEJM 327; 248-254, 1992)

