

2021/7/17記

Elgazzarらの論文が撤回されましたので本論考を一部訂正します。なお論旨に変更はありません。

- ・表4からElgazzarを削除します。
- ・(3)メタ解析論文①は他のメタ解析論文が抽出して解析した7論文(Babaola, Chachar, Chowdhury, Elgazzar, Hashim, Niaee, &, Rabikirti)を抽出しなかった。

↓変更

- (3)メタ解析論文①は他のメタ解析論文が抽出して解析した6論文(Babaola, Chachar, Chowdhury, Hashim, Niaee, &, Rabikirti)を抽出しなかった。
- ・参考文献からElgazzarを削除します。

はじめに

COVID-19の予防や治療にイベルメクチンが有効か否か、この問題を考えるために原著論文を読むことにしました。今回はイベルメクチンの予防や治療効果を検討したメタアナリシス論文を4本ご紹介します。

これらの論文は、今年3月、主に以下のサイトで、“Ivermectin” “COVID-19” “meta analysis” というキーワード等を使って検索を行い抽出しました。

Pubmed
medRxiv
ResearchSquare
Googlescholar

メタアナリシス(メタ解析)とは?

ここで、meta analysis(メタアナリシス)について少しご説明します。私自身、勉強を始めたばかりです。間違いがあれば是非ご教示ください。

COVID-19とイベルメクチンを例にすると、meta analysis(メタアナリシス)はこんな感じです。

- ①健康な人やCOVID-19患者にイベルメクチンを投与して、それぞれ、予防や治療に効果があるかないかを検討した論文を検索してリストアップする。
- ②「データの精度は高いか」や「バイアス(ざっくり言えば思い込み)は小さいか」などの観点から、複数人が独立して、それらをふるいにかける。
- ③これなら解析するに値すると判断した論文を持ち寄って精査し、解析する論文数をさらに絞り込む。

④最終的に解析に値するとした論文の結果を、統計的手法を使って総合的に解析して、予防や治療にイベルメクチン有効かどうかを判断する。

こうして執筆された論文がメタアナリシス論文(以下、メタ解析論文)です。

メタ解析論文 エビデンスの力は論文中で最高

以上のように、メタ解析論文は、複数人が、手間暇をかけて選び抜いた論文を総合的に解析した高品質の論文ということになりますから、複数ある論文形式の中で最もエビデンス力が高い論文形式と医療界では認識されているようです。

エビデンス力のランキングは例えばこんな感じです(表1)。

エビデンス力のランキング	論文の形式
1	メタ解析論文
2	ランダム化比較試験(RCT)論文
3	非ランダム化試験論文
4	観察研究論文

ちなみに、医療界には、もうひとつ、EBMという考え方があります。「エビデンス（科学的根拠）に基づく医療（Evidence-Based Medicine: EBM）」というやつです。

このことは、最近、知りました。

表1とEBMが合体すると、エビデンスに基づく医療のためには、少なくとも、RCTによるエビデンス、できればメタ解析のお墨付きのあるエビデンスがなければいけない、という考え方が発生しそうです。

私たち市民はどう把握すべきでしょうか？

この論点は、とても大事ですし、ロースクールで学んだ「患者の自己決定権の法理」、日本国憲法13条、同25条、ヘルシンキ宣言、ニュルンベルグ綱領とも関係しますので、日を改めてしっかり書いてみたいと思います。が、しかし、一点だけ指摘しておきましょう。

もし医療界に「RCTでなければエビデンスにあらず」という風潮があるのであれば大いに疑問です。

「観察研究は質が低くエビデンスとしては不十分。言い換えれば、権威ある学術誌に掲載されたRCT二重盲検プラセボ大規模治験のみがエビデンスだ」という信念を抱かれること自体はもちろ

ん自由ですが、その根拠となったと推定されるEBMの考え方と非RCT治験や観察研究に基づいた論文の存在について、医師が患者にしっかり説明しない場合は、患者の自己決定権の侵害になり得ると思います。

なお、私たち市民は、患者の自己決定権とは何かと市民が幾多の犠牲の上にこの権利を勝ち取るまでの歴史について知っておくべきだと思います。ぜひ、関係書籍ご一読ください。以下に、拙稿もご紹介しておきます。

「患者の自己決定権の現状と課題」

<https://note.com/sohmiyaseiyu/n/nc2b29ccd6041>

ランダム化比較試験、RCTって？

ここで、ランダム化比較試験(RCT)ってなに？という話になりますよね。

そこで、ランダム化比較試験(randomized controlled trial、RCT)を説明します。イベルメクチンの効果を確認するには、以下のような手法が最も良いとされています。

例えば、コロナ感染者2000人について2つのグループを作ります。Aグループ1000人はイベルメクチンを服用するグループです。Bグループ1000人はイベルメクチンではなく偽薬(プラセボ)を服用するグループです。そして、2つのグループの結果を比較します。

では、どうやってグループAとグループBを分けるのでしょうか？

医師が自分の好みによって分ける？

それとも、アルファベット順？

この時に、少しでも選別にバイアス(偏り)がないよう乱数表などを使ってグループ分けをする。これがランダム化です。一方、医師の都合や好みなどで分けるのは非ランダム化と呼ばれます。

そして、「非ランダム化試験で得られた結果に比べてランダム化試験で得られた結果の方が信用できる。なぜなら、イベルメクチン以外の何かが結果に影響する確率を下げることができるから」。医療界ではこう認識されていることは先に述べた通りです。

なお、二重盲検(double blind)とは、「治験薬」を投与する医師も、「治験薬」を飲む治験者も、どちらも、その「治験薬」が、イベルメクチンなのか、偽薬なのか知らないということです。

イベルメクチン メタ解析論文 4本発見

前置きが長くなりました。イベルメクチンに係る4本のメタ解析論文をご紹介します。(2021.3.21時点)。以下です。

①Castañeda-Sabogal A, et al.

Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and metaanalysis.

②Hill A, et al.

meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARSCoV-2 infection.

③ Bryant A, et al.

Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis.

④Kory P, et al.

Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19.

4つのメタ解析論文で結論が違うのはなぜ？

4本のメタ解析論文のスペックを整理してみました(表2)。

表2 4本のメタ解析論文のスペック

論文	メタ解析論文①	メタ解析論文②	メタ解析論文③	メタ解析論文④
査読	査読前	査読前	査読前	査読付
著者	Castañeda-Sabogal A, et al.	Hill A, et al.	Bryant A, et al.	Kory P, et al.
公開日	2021/1/27	2021/1/19	2021/3/18	2021/1/16
抽出論文 + 抽出治験数	12	18	21	28
結論	有意差なし	有意差あり	有意差あり	有意差あり

表2からわかるように、COVID-19に対するイベルメクチンの効果(統計上、有意差があるか否か)について、結論が分かれました。

メタ解析論文①は否定(正確には有効とするエビデンスはない、です)。メタ解析論文②③④は肯定です。

「えっ、なんで?」と思う方も多いのではないのでしょうか。
浮上する疑問はこんな感じかなと。

「最高の計算機で計算したら、計算結果は同じになるのに...」

「メタ解析論文は最もエビデンス力があるという話だったのに、なぜ結果が違うの?」

「まあ、いいんだけど、で、この場合は、どれを信じれば良いの?」

ここである考えが浮かびます。多数決でいいんじゃないか、です。

そうなると、賛成3票反対1票ですから、イベルメクチン効果ありということになります。
良かった、良かった、とは、私の場合はなりませんけど、笑

私はいちおう視知覚関係の研究者でもあるので論文①がなぜ有意差なしとしたのかも気になりますし、「ざっくり多数決でいいじゃないですか」なんて発言しようものなら、「それでも研究者か、恥を知れ」というお叱りを受けることは必至ですから。

そこで、なぜ結論が違うのかを考えることにしました。可能性は少なくとも2つあると思います。

(1)抽出した論文と抽出した治験結果は同じだったが、解析方法の違いで結果が異なった。これなら理解できます。

(2)そもそも抽出した論文と抽出した治験結果に差がある。こちらも理解できます。解析した論文/解析した治験結果が異なれば、解析方法が同じでも、結果が異なるのは不思議ではないですから

そこで、この点を確認することにしました。つまり、メタ解析論文①～④の参考文献と表から、各々の論文が解析した抽出論文と抽出した治験結果を抽出し、共通性を比較しました(治験結果の方は省略します)。

共通する抽出論文は3本のみ 4つのメタ解析論文中

結果はこうです。

4本のメタ解析論文が抽出した論文の中で共通する論文は3本だけでした。具体的には以下です。

(1) Ahmed S, Karim M, Ross A, et al.
A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness.

(2) Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al.
The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebocontrolled, randomized clinical trial.

(3) Podder CS, Chowdhury N, Mohim IS, et al
Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study.

こうなると、「結果が違った理由は抽出論文の違いが原因かなあ 抽出した治験結果もそんなに変わらないし」という気がしてきました(各メタ解析論文の参考文献と表4も参照)。

同時に、(なんで、抽出段階でこんなに違ってくるんだろう? 特にメタ解析論文①②はほぼ同じ頃に公開されてるのに)という疑問も浮かんできます。このあたりがどうなっているのかも、おいおい調べてみたいと思います。

メタ解析論文①の解析結果 vs. 抽出論文自体の結論

もう1つ、気になったことがあります。

それは抽出した論文自体の結論はどうなっているんだろうか?ということです。

例えば、抽出した論文のすべてでイベルメクチン有効、メタ解析論文もイベルメクチン有効という場合があるでしょう。これはスッキリします。逆に、抽出した論文はすべて有意差なし、メタ解析論文も有意差なし。これもスッキリです。

しかし、抽出した論文はすべて有効と結論したのにメタ解析論文が有意差なしと判断した場合は「えっ、なぜ?」と理由の説明を求めたくなります。

というわけで、イベルメクチンが有効という証拠はないとしたメタ解析論文①について各論文の結論とメタ解析論文①の結論を照合してみました。

結果を表3に示します(抽出された治験結果については治験実施者の結論が確認できなかったので省略します)。

論文の筆頭著者名	各論文の結論	メタ解析論文①の結論
Ahmed	◎	△ Low
Chaccour	○	× Insufficient
Podder	×	△ Low
Carvallo (A)	◎	× Insufficient
Gorial	○	△ Low
Khan	○	△ Low
Rajter	○	△ Low
Soto-Becerra	○	△ Low
Camprubi	×	× Insufficient
Morteza	◎	× Insufficient

◎効果あり ○効果あり、しかし大規模治験必要 △低 ×有意差なし or Insufficient

AhmedとChaccourは治験結果の解析と推定、しかし論文になっているので掲載

表3から、例えば、イベルメクチン投与群と非投与群の間に効果あり(有意差あり)とした論文のすべてについて、メタ解析論文の著者らは論文の結論をそのまま受け入れてはいない、ことがわかります。

これは、なかなか興味深いですね。今回は間に合いませんが、もう少しメタ解析について勉強して、いろいろ考えてみたいと思います。

なお、LowとInsufficientはメタ解析論文①が策定した基準です。一方、◎→効果あり、○→効果あり。しかし、大規模治験必要。×→有意差なしは、各論文の結論を基準にして私が設定した基準です。

つまり、統一された基準ではありません。よって、判定はあくまでざっくりした判定とお考えください。

メタ解析論文① 上から目線？ 各論文の著者の心情は

閑話休題

(各論文の著者らにとってメタ解析論文①の結論はすごく不本意だろうな)とは感じます。

なにしろ、「有意差(効果)あり」や「有意差(効果)あり。ただし、大規模治験は必要」とした自分達の結論を、実際に治験をしたわけでもない研究者にメタ解析でひっくり返されちゃったわけですから。

私がこの論文の著者なら、「苦労してまとめた俺たちの結果を否定したのか、ふざけんなよ、メタ解析はエビデンスピラミッドの最上位、観察研究は質が低くメタ解析は高級ってことかよ 何様なの」と、メタメタ腹が立ち、直ちに反論する事態です、笑。

メタ解析論文については、まだ、わからないことが多いのですが、論文投稿のお作法についてこんな疑問も頭に浮かびます。

抽出した論文を解析したら、抽出した論文の著者と異なる結論が出たとき:

①自分の論文を投稿する前に、著者に連絡して、この点を議論しないのだろうか？

②抽出した論文が査読付き学術誌に掲載されたものだった場合、掲載誌に対して、個別に、「こちらで検討した結果、異なる結果が出ましたよ」と、いわゆるLetter to the Editorを送ったりはしないのだろうか？

抽出された各論文の結論 有意差ありが圧倒的

最後に、イベルメクチンに効果ありと結論したメタ解析論文②③④が抽出した論文自体の著者の結論--より具体的には、臨床症状の改善などの検討項目についての結論--を色分けして紹介していきます(表4参照)。メタ解析論文①のデータも一緒に記載しました。

セルの色の意味は以下です。

緑→有意差あり。黄緑→有意差あり。しかし、さらなる大規模試験を望む。赤→有意差なし。

なお、Krolewiecki et al.(2020)らの目的は「コロナ患者に高用量のイベルメクチンを投与した場合に抗ウイルス活性は得られるか？」で、著者の結論は「高用量イベルメクチンの経口投与で濃度依存的な抗ウイルス活性を有意に確認」でした。

表4から以下のことがわかります。

(1) 有意差(効果)があったと結論した論文と大規模治験は必要だが有意差(効果)はあったと結論した論文が圧倒的に優勢(ただし、有意差(効果)のある論文の方が出版されやすいという事情があるので注意が必要です)。

表4 その他の抽出論文の結論			
メタ解析論文①	メタ解析論文②	メタ解析論文③	メタ解析論文④
Ahmed	Ahmed	Ahmed	Ahmed
Chaccour	Chaccour	Chaccour	Chaccour
Podder	Podder	Podder	Podder
	Babaola	Babaola	Babaola
	Chachar	Chachar	Chachar
	Chowdhury	Chowdhury	Chowdhury
	Elgazzar	Elgazzar	Elgazzar
	Hashim	Hashim	Hashim
	Niaee	Niaee	Niaee
	Ravikirti	Ravikirti	Ravikirti
Carvallo(a)			Carvallo(a)
Gorial			Gorial
Khan			Khan
	Krolewiecki	Krolewiecki	
Rajter			Rajter
Soto-Becerra			Soto-Becerra
	Spoorthi		Spoorthi
Camprubi			
Morteza			
			Alam*
			Behera*
			Bernigaud*
			Carvallo(b)*
			Espitia-Hernandez
			Hellwig*
			Morgenstern

(* 印は予防効果の臨床試験)

(2) メタ解析論文②③④では、その結論と抽出した各々の論文の結論は概ね一致している。

(3) メタ解析論文①は他のメタ解析論文が抽出して解析した7論文(Babaola, Chachar, Chowdhury, Elgazzar, Hashim, Niaee, & Ravikirti)を抽出しなかった。

(4) メタ解析論文④は、予防効果の有無を検討した5論文を抽出している。

他にもいくつかあるのですが、かなりの長文になってきましたので、今回はここまでとします。

追記

1.今は有事と思い、拙速>巧遅と考えて公開を急ぎました。よって、抽出過程やその他に間違いがある可能性があります。査読前論文もあり、これとこれは同一論文なのか、と迷うケースもありました。参考文献欄のタイプミスとおぼしきものも....。というわけですので、ぜひチェックしてい

ただいて、間違っていたら教えて頂けると助かります。

2.同じ理由で、以下の参考文献の表記も、検索でたどり着くことはできるようにこそはしてありますが、正式版ではなくあくまで暫定版です。特にアラブやインドの方の著者名の表記に苦戦しています。どうか御海容くださいませ。

3.メタ解析についての理解がまだ不足しているので、各メタ解析論文の解析についての検討はしませんでした。

4.論文は3月下旬以降も公開されていますので、アップデートしてゆく予定です。

5.治験結果については、治験実施者が結果をどのように判断したのか、確認できなかったのを省略しました。しかし、メタ解析論文では治験結果も解析に組み入れているものもあります。このあたり、まだ、しっかりと理解できていません。この点、ご承知おきください。

6.第1版と第2版の「で 結局 イベルメクチン どうなんですか?」は複数の理由により第3版では省略しました。読みたい方は私のnoteで第1版をご購入ください(第2版はネットにはありません)。

主な参考文献

1. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. 2021; Int J Infect Dis.
2. Alam MT, Murshed R, Gomes PF, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID 19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka - An Observational Study. 2020; European Journal of Medical and Health Sciences.
3. Babaola OE, Bode CO, Ajayi AA, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate covid19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. 2021; medRxiv.
4. Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. Role of ivermectin in the preve-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. 2020; medRxiv.
5. Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, et al. Bénéfice de l'ivermectine:de la gale à la COVID-19, unexemple de sérendipité. 2020; Annales de Dermatologie et deVénérologie.
6. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, et al. Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. 2021; Res Square.
7. Camprubi D, Almuedo-Riera A, Marti-Soler HI, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. 2020; PLoS One.
8. Carvallo HE, Hirsch RR, & Farinella ME. (A) Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. 2020; medRxiv.
9. Carvallo HE, Roberto H, Psaltis A, et al. (B) Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin+ Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. 2020; Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation.

10. Castañeda-Sabogal A, Chambergo-Michilot D, Toro-Huamanchumo CJ, et al. Outcomes of Ivermectin in the treatment of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. 2021; medRxiv.
11. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. 2020; International Journal of Sciences.
12. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di MA, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. 2021; Lancet.
13. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim R, et al. Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on covid19 patients.2020;Res Square.
14. Elgazzar A, Eltaweel A, Youssef SA, et al. Efficacy and Safety of ivermectin for Treatment and prophylaxis of covid-19 Pandemic. 2020; Res Square.
15. Espitia-Hernandez G, Munguia L, Diaz-Chiguer D, et al. Effects of Ivermectinazithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19infected patients: a proof of concept study. 2020; Biomedical Research.
16. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). 2020; medRxiv.
17. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating covid-19 patients in Baghdad, Iraq. 2020; medRxiv.
18. Hellwig MD & Maia AA. COVID-19 Prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of Ivermectin. 2021; Int J Antimicrob Agents.
19. Hill A, Abdulmir A, Ahmed S, et al. meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARSCoV-2 infection. 2021; Res Square.
20. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. 2020; Archivos de Bronconeumología.
21. Kory P, Medusa G, Iglesias J, et al. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. 2021; Frontiers in Pharmacology.
22. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with covid-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. 2020; Preprint with the Lancet.
23. Morgenstern J, Redondo JN, Leon AD, et al. The use of compassionate Ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from may 1 to august 10, 2020. 2020; medRxiv.
24. Morteza S, Niaee NG, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. 2020; Research Square.
25. Niaee M, Gheibi N, Namdar P, et al. Invermctin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized, multi-center clinical trial.2020; Research Square.

26. Podder CS, Chowdhury N, Mohim IS, et al. Outcome of ivermectin treated mild to moderate covid-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. 2020; IMC Journal of Medical Science.
27. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. 2020; Chest.
28. Ravikirti, RR, Chandrima P, Rishav R, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate covid-19 - A double blind randomized placebo-controlled trial. 2021; medRxiv.
29. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, et al. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. 2020; medRxiv.
30. Spoorthi V, & Sasank S. Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. 2020; International Archives of Integrated Medicine.
31. 卓興鋼, 吉田佳督, & 大森豊緑. エビデンスに基づく医療 (EBM) の実践 ガイドライン システムティックレビューおよびメタアナリシスのための優先的報告項目 (PRISMA声明). 2021; https://www.jstage.jst.go.jp/article/johokanri/54/5/54_5_254/_pdf
32. 田中司朗. 京都大学大学院医学研究科 聴講コース 臨床研究者のための生物統計学「メタアナリシス」. 2018; <https://www.youtube.com/watch?v=nJRwLjuJmwA>
33. 下川敏雄. メタアナリシス 医学統計セミナー2017 第4回目. 2017; <https://waidai-csc.jp/updata/2018/08/seminar-igaku-20180223.pdf>

以上

2021.4.14 第3版

(この春、相次いで旅立った古いクライミングとスキーの2人の仲間に)

※宗宮誠祐(そうみやせいゆう)

sohmiyaseiyu@gmail.com

視知覚研究者。クライマー。法務博士(専門職)。日本心理学会。笠置山クライミング協会。豊田クライミング協会。

より詳細なプロフィール→ <http://jiyujinclimbing.blog2.fc2.com/blog-entry-477.html>