

氏名	野村 郁雄
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1220 号
学位授与の日付	2020年3月8日
学位論文題名	Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis 「統合失調症に対する抗精神病薬とスタチンの併用療法:メタ解析」 Psychiatry Research. 2018;260:41-47
指導教授	岩田 伸生
論文審査委員	主査 教授 渡辺 宏久 副査 教授 秦 龍二 教授 武地 一

## 論文内容の要旨

### 【目的】

統合失調症は、陽性症状、陰性症状、認知機能障害および感情障害を特徴とする疾患である。最も有力な統合失調症の病態仮説は、ドパミン仮説(前頭葉のドパミン神経機能の低活動性を伴う皮質下のドパミン神経機能の過活動)と神経炎症仮説(主にミクログリア活性化)であり、前者に基づいて作られた抗精神病薬が統合失調症治療の中心的役割を担っている。また、統合失調症患者は脂質代謝異常の合併率が高い。スタチンは高脂血症治療薬であるが、抗炎症作用を有することが知られている。そのため、スタチンは統合失調症の精神症状や脂質代謝異常を改善する可能性があり、これまで統合失調症に対する抗精神病薬とスタチンの併用療法の有用性が検討されてきた。本研究では、統合失調症に対する抗精神病薬とスタチンの併用療法の系統的レビューとメタ解析を行い、その有効性や安全性を検討した。

### 【方法】

電子文献検索 (PubMed, Cochrane Library, PsycINFO, Scopus; 2017年8月21日まで) にて、以下の検索ワード (個々のスタチンの名称およびschizophrenia) を用いて文献検索を行った。有効性に関する主要評価項目は、Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) 総合得点の変化値とし、副次評価項目はPANSS陽性尺度、陰性症状(PANSS陰性尺度とScale for the Assessment of Negative Symptoms)、PANSS総合精神病理尺度の変化値、および効果不十分による脱落率とした。また、安全性に関する主要評価項目は、全ての理由による脱落率とし、副次評価項目は、有害事象による脱落率および個々の有害事象の発生率とした。Intention-to-treat (ITT) 又はmodified-ITT集団データを用いたが、これら

の解析集団のデータがない場合はobserved cases集団データを用いた。効果量の指標には、連続変数はmean difference (MD) 又はstandardized mean difference、二値変数はrisk ratio (RR) を用い、各々 95% confidence interval (95% CI) を計算した。研究結果の統合にはランダム効果モデルを用いた。I<sup>2</sup>検定で異質性を検討し、I<sup>2</sup>≥50%の時に異質性ありと判断した。

### 【結果】

文献検索を行った結果、本研究に5本の無作為割付プラセボ比較試験 (総患者数236人) を包括した。スタチン併用療法群はプラセボ群に比較し、PANSS総合得点が有意に減少した (MD = -1.96; 95% CI = -2.94, -0.98, p < 0.0001, I<sup>2</sup> = 0%)。その他の有効性に関する評価項目では両群間に有意差を認めなかった。全ての理由による脱落率は、両治療群間で有意差を認めなかった (RR = 1.31; 95% CI = 0.66, 2.60, p = 0.45, I<sup>2</sup> = 0%)。その他の安全性に関する評価項目でも、両群間で有意差を認めなかった。

### 【考察】

我々は、系統的レビューおよびメタ解析を用いて、統合失調症に対する抗精神病薬とスタチンの併用療法の有効性と安全性について検討した。スタチン併用療法は統合失調症の症状改善効果があることが分かった。また、スタチン併用療法は安全性と忍容性にも優れていた。しかしながら、本研究の限界として、包括した研究および患者数が少ないこと、出版バイアスの検討ができなかったこと、データが不十分であったため炎症性マーカーや脂質代謝異常に関するメタ解析が行えなかったこと、本試験に包括した研究の観察期間が短いことが挙げられる。今後は、これらの限界を克服するための臨床データの蓄積が必要である。

## 論文審査結果の要旨

統合失調症は、陽性症状、陰性症状、認知機能障害および感情障害を特徴とする疾患である。その病態として神経炎症仮説(主にミクログリア活性化)が注目されている。また、統合失調症患者は脂質代謝異常の合併率が高い。スタチンは高脂血症治療薬であり、抗炎症作用も有するため、統合失調症の精神症状や脂質代謝異常の改善を目的に抗精神病薬とスタチンの併用療法の有用性が複数検討されてきた。しかし、その結果は報告によって一定していない。そこで、申請者は、統合失調症に対する抗精神病薬とスタチンの併用療法の有用性を検討するため、確立された方法に従って系統的レビューを行い、5本の無作為割付プラセボ比較試験(総患者数236人)をメタ解析した。結果として、スタチン併用療法は統合失調症の症状改善効果があること、安全性と忍容性にも優れていることを示した。質疑応答では、スタチンを脂溶性と水溶性に分けて検討する必要性、統合失調症におけるメタボリックシンドロームと過食との関係、スタチンが効く機序、他の抗炎症薬の効果などへの質問について適切に答え、十分な学識を有していた。また、短期間でスタチンが治療効果を発揮した一方で、血液中の炎症指標が動いていないため、従来知られていない新しい作用機序が存在する可能性も指摘された。本研究は、統合失調症治療に重要な知見を提供し、一流国際誌に採択され、学位論文として十分評価に値すると判断した。