

氏名	久保桃子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1161号
学位授与の日付	平成30年3月11日
学位論文題名	Histamine H ₃ Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease:A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials 「アルツハイマー型認知症に対するヒスタミンH ₃ 受容体拮抗薬無作為化比較試験の系統的レビュー及びメタ解析」 Journal of Alzheimer's disease 48(3):667-671,2015.6
指導教授	岩田伸生
論文審査委員	主査 教授 武藤多津郎 副査 教授 秦龍二 教授 外山宏

論文内容の要旨

【目的】

認知症患者は、全世界で増加し続け、特にアルツハイマー型認知症の頻度が多く、アルツハイマー型認知症への対応は、全人類の喫緊の課題である。現在承認されているアルツハイマー型認知症治療薬の有効性は、症状緩和に留まる。アルツハイマー型認知症の病態生理は未解明だが、アミロイドカスケード仮説(アミロイドβの蓄積やタウの異常リン酸化→神経細胞変性や神経細胞死が惹起→認知症症状が出現)が最も有力であるが、この病態の進行を抑制する薬剤は無い。近年、ヒスタミンH₃受容体拮抗薬(H₃R-ANTs)が注目されている。ヒスタミンは覚醒と注意などに関係する神経伝達物質である。H₃R-ANTsはシナプス間隙のヒスタミンを増加させ、コリンエステラーゼ阻害薬と同様に、シナプス間隙のアセチルコリンを増加させる。更に動物実験の結果からは、H₃R-ANTsには、GSK-3βを抑制し、タウのリン酸化を抑制することなどにより、アルツハイマー型認知症の病態進行抑制作用を有することが示唆されている。これまでにH₃R-ANTsの有効性と安全性を評価した3つのdouble blind-randomized, placebo-controlled trials(DB-RCTs)が報告されているが、H₃R-ANTsに関する系統的レビューやメタ解析の報告は無い。メタ解析は複数の研究結果を統合する研究手法である為、メタ解析に包括した個々の研究に比し、一般的に統計学的検出力が上がるという利点がある。従って、我々は上記3つのDB-RCTsを包括した系統的レビュー及びメタ解析を行い、プラセボ治療群と比較した際のH₃R-ANTs治療群の効果と安全性について検討した。

【方法】

系統的レビューを行う為、電子文献検索(PubMed、Cochrae Library、PsychoINFO)を行った。主要評価項目はMini-Mental State Examination(MMSE)総得点の改善度とした。副次評価項目はNeuropsychiatric Inventory (NPI) 総得点の改善度、脱落率、個々の有害事象の出現率とした。Intention to treat(ITT)又はmodified-ITT解析集団データを用いた。効果量は、random effects modelを用いて、連続変数はstandardized mean difference (SMD)、2値変数はrisk ratio (RR)を、各々95% confidence interval(95% CI)と共に計算した。全ての統計解析の有意水準はp<0.05と設定した。また、異質性はI²検定を用いて検討した。I² ≥ 50%の時に異質性有りと評価した。

【結果】

文献検索を行った結果、本研究に3つのDB-RCTs(n=402)を包括した。何れのアウトカムに関しても、H₃R-ANTs治療群とプラセボ治療群との間で有意差は無かった。

【考察】

我々は世界で初めて、アルツハイマー型認知症に対するH₃R-ANTsの有用性を系統的レビュー及びメタ解析により検証したが、H₃R-ANTsの有効性を認めなかった。本研究の限界として、メタ解析に包括した研究数や患者数が少ない事、研究期間が短い事(4~6週間)、出版バイアスの評価が出来なかった事、薬物用量と研究結果の関連を調べていない事が挙げられる。今後、アルツハイマー型認知症に対するH₃R-ANTsの決定的な有用性を検討する為、長期的かつ大規模な患者数を包括したRCTが求められる。

論文審査結果の要旨

本研究は、系統的レビュー及びメタ解析を用いてアルツハイマー型認知症に対するヒスタミンH₃受容体拮抗薬(H₃R-ANTs)の有効性と安全性について検討した。本研究には、H₃R-ANTs群とプラセボ群を比較した3本の無作為割付試験(402人)が包括された。Mini-Mental State Examination(MMSE)とNeuropsychiatric Inventory(NPI)総得点の改善度、脱落率、個々の有害事象の出現率の何れのアウトカムに関しても、両治療群間で有意差を認めなかった。以上の結果から、アルツハイマー型認知症に対するH₃R-ANTsの有効性は認めなかった。本研究の限界として、メタ解析に包括した研究数と患者数が少ない点、研究期間が短い点、出版バイアスが評価出来なかった点、薬物用量と研究結果の関連を調べていない点などがあげられる。しかしながら、本研究はアルツハイマー型認知症に対するH₃R-ANTsの治療学的位置付けを明確化した。本研究は、今後のアルツハイマー型認知症の薬物治療に重要な情報を与えたと評価され、学位論文に価すると判断した。