

氏名	松井佑樹
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1168号
学位授与の日付	平成30年3月11日
学位論文題名	Azapirones for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A systematic review 「注意欠如多動性障害に対するAzapironesの有効性及び安全性：系統的レビュー」 Pharmacopsychiatry 49(03): 97-106, 2016
指導教授	岩田伸生
論文審査委員	主査 教授 吉川哲史 副査 教授 橋本修二 教授 倉橋浩樹

論文内容の要旨

【背景】

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)は注意障害、過活動、衝動性の亢進を特徴とする精神疾患で、小児・思春期の有病率は約5%であり、約70%の患者は成人になっても症状が残存する。主要な診療ガイドラインでは、小児・思春期ADHDには非薬物治療が推奨され、成人期ADHDや小児・思春期の非薬物治療抵抗性ADHDには薬物治療[methylphenidate (MET)とatomoxetine (ATO)]が推奨されているが、両薬剤とも重篤な有害事象の危険がある。

近年、ADHDの病態として前頭前野における5-hydroxytryptamine (5-HT)の欠乏が目目され、5-HTを調整するazapirones (AZAs, 5-HT_{1A}受容体部分作動薬)のADHDに対する有用性が期待されている。これまでに5本のADHDに対するAZAsのrandomized controlled trials (RCTs)が行われている。我々はADHDに対するAZAsの有効性と安全性を系統的レビューを用いて検討した。更に、治療中断率に関してはメタ解析を行った。

【方法】

本研究は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses ガイドラインに準拠した。電子文献検索サイトと研究データベースを用いて2015/10/27までに公表されたRCTsと単群試験を検索した。メタ解析の主要評価項目は全ての理由による治療中断率で、有害事象による治療中断率も評価した。Intent-to-treat集団データを用い、risk ratio (RR)と95% confidence interval (95%CI)をランダム効果モデルで計算した。全ての統計解析の有意水準は $p < 0.05$ と設定し、異質性は I^2 検定で評価した。

【結果】

5本のRCTs(429人)及び3本の単群試験(70人)を包括した。Buspirone (BUS)以外のAZAsの試験は無かった。5本のRCTsのうち、3本は小児・思春期ADHDに対するBUS対MET(1本は、ADHD評価スケール総得点の改善でMETがBUSに勝り、残りの2本は、同項目で2群間に有意差無し)で、別の1本のRCTは、小児・思春期ADHDに対するBUS貼付薬対プラセボ貼付薬(ADHD評価スケール総得点の改善で2群間に有意差無し)で、残りの1本のRCTは、成人期ADHDに対するATOとBUSの併用対ATO対プラセボ(成人ADHD評価スケール総得点の改善：BUSとATOの併用はプラセボに勝る、ATOはプラセボに勝る、BUSとATOの併用とATOは有意差無し)であった。小児・思春期ADHDを対象とした全ての単群試験ではBUSは症状を改善させた。BUSとMETとの間に、全ての理由による治療中断率(RR=0.93, 95%CI=0.04-2.96, $p=0.38$, $I^2=0\%$)及び有害事象による治療中断率(RR=0.69, 95%CI=0.10-4.86, $p=0.71$, $I^2=13\%$)では有意差が無かった。有効性と他の安全性の項目に関してメタ解析は行えなかった。

【考察】

我々はADHDに対するAZAs (BUSのみ)の有効性と安全性について系統的レビューを用いて検証した。効果に関するメタ解析を行うことが出来ず、その有効性は未だ解明できていない。本研究に包括した研究数及び患者数が少なく、また、出版バイアスの検討もできていないため、今後はADHDに対するAZAsの大規模なプラセボ比較試験が必要である。

論文審査結果の要旨

本研究は、注意欠如多動性障害に対するAzapironesの有効性と安全性に関して系統的レビューを用いて検討している。本研究には、5本(429人)の無作為割付試験(小児・思春期の患者を対象としたメチルフェニデートとの比較試験が3本、小児・思春期の患者を対象としたプラセボとの比較試験が1本、成人期の患者を対象としたアトモキセチンとブスピロンの併用とアトモキセチンとプラセボの比較試験が1本)及び3本(70人)の単群試験が包括され、いずれもAzapironesの1つであるブスピロンの試験である。全ての無作為割付試験で、ブスピロンの有効性は他剤と同等だったが、全ての単群試験で症状の改善を認めた。全ての理由による治療中断率と有害事象による治療中断率に関するメタ解析では、ブスピロンとメチルフェニデートとの間に有意差は無かった。有効性と他の安全性の項目に関しては、データ不足の為、メタ解析が行えていない。

本研究は、包括した研究数及び患者数が少なく、有効性の項目に関してメタ解析が行えなかった為、ブスピロンの注意欠如多動性障害に対する真の有効性は明らかにできなかった。しかしながら、注意欠如多動性障害に対するAzapironesの有用性を科学的信頼性が高い系統的レビューを用いて検討した世界初の研究で、注意欠如多動性障害の薬物治療の発展に寄与すると考えられる為、学位論文に値すると判断した。