

氏名	西脇一朗
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1182号
学位授与の日付	平成31年3月10日
学位論文題名	Serotonin _{2A} Receptor Inverse Agonist as a Treatment for Parkinson's Disease Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Serotonin _{2A} Receptor Negative Modulators 「精神病症状を伴うパーキンソン病に対するセロトニン _{2A} 受容体陰性モジュレーター：系統的レビューとメタ解析」 Journal of Alzheimer's Disease 50(3):733-740,2016.2
指導教授	岩田仲生
論文審査委員	主査 教授 秦 龍二 副査 教授 橋本修二 教授 武地 一

論文内容の要旨

【目的】

パーキンソン病(PD)は、4大運動症状[安静時振戦、筋強剛(筋固縮)、無動・寡動、姿勢反射障害]と、精神病症状(PDP)などの非運動症状を特徴とした進行性神経変性疾患である。PD診療ガイドライン(日本神経学会2018)で最も推奨されているPDPに対する治療は、投与中の抗PD薬の減量・中止であるが、それでも改善しない時はクエチアピンの使用が推奨されている。しかし、クエチアピンには糖尿病性昏睡などの重篤な副作用があるため、より有効性と安全性が高い新規治療薬の開発が望まれていた。最近、PDP患者の精神病症状に対する治療薬として、セロトニン_{2A}受容体陰性モジュレーター(5HT_{2A}RNMs)が注目されている。5HT_{2A}RNMsは、大脳皮質で過剰に発現した5HT_{2A}Rを遮断することで、PDPの病態仮説の1つである脳内のセロトニン・ドーパミンのインバランスを修正し、精神病症状を改善すると考えられている。そこで我々は、5HT_{2A}RNMsの無作為化プラセボ比較試験(RPCT)を包括した系統的レビューとメタ解析を用いて、PDPに対する5HT_{2A}RNMsの有効性と安全性を検討した。

【方法】

まず本研究の臨床疑問をPICO strategy (Patients: PDP, Intervention: 5HT_{2A}RNMs, Control: placebo, Outcome: 有効性と安全性)を用いて定式化した。PICOに合致するRPCTの論文を、電子文献サイト(PubMed, Cochrane Library, PsychINFO)にて、“Parkinson”などのキーワードを用いて2015年8月18日付けで検索した。更に、臨床研究登録サイト(ClinicalTrials.gov, ISRCTN, ICTRP)を用いて、PICOに合致する全てのRPCTを探した。

主要評価項目はScale for the Assessment of Positive Symptomsのhallucinationsとdelusions (SAPS-H+D)得点とした。副次評価項目はSAPS-H得点、SAPS-D得点、Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II and III得点、全ての理由による治療中断率、死亡率、個々の有害事象の出現頻度とした。連続変数は加重平均差(WMD)、2値変数はリスク比(RR)と有害必要数(NNH)を、各々95%信頼区間(95%CI)と共に計算した。全ての検定の有意水準は5%とした。

【結果】

電子文献サイト及び臨床研究登録サイトでの総ヒット数は349本であったが、本研究のPICOに合致するRPCTsは4本(680人)だった(臨床研究登録サイトから見つけた2本のRPCTsは未発表研究)。これらは全てピマバンセリンの二重盲検試験で、平均研究期間は5.5週であった。このメタ解析で、ピマバンセリンはプラセボに比べ、SAPS-H+D得点[WMD(95%CI)=-2.26(-3.86, -0.67), P=0.005, I²=30%]、SAPS-H得点、SAPS-D得点が減少していた。また、ピマバンセリンはプラセボより起立性低血圧の出現頻度が少なかった[RR(95%CI)=0.33(0.15, 0.75), P=0.008, NNH=17]。また、他の評価項目では、両群間に有意差を認めなかった。

【考察】

この系統的レビューとメタ解析研究には、4本のピマバンセリンのRPCTs(680人)が包括された。我々のメタ解析の結果から、ピマバンセリンは、運動症状を悪化させずに、精神病症状を改善し、更に安全性が高いことが分かった。また、文献・研究検索においてPDPに対するピマバンセリン以外の5HT_{2A}RNMsのRPCTは同定できなかった。

論文審査結果の要旨

パーキンソン病(PD)は、4大運動症状と、精神病症状(PDP)などの非運動症状を特徴とした進行性神経変性疾患である。最近、PDPに対する新規治療薬としてセロトニン_{2A}受容体陰性モジュレーター(5HT_{2A}RNMs)が注目を集めている。そこで本研究では5HT_{2A}RNMsの無作為化プラセボ比較試験(RPCT)を対象として、PDPに対する5HT_{2A}RNMsの有効性と安全性について、標準的なガイドラインに基づく系統的レビューとメタ解析を用いて検討した。

系統的レビューでは文献検索サイト(PubMed, Cochrane Library, PsychINFO)及び臨床研究登録サイト(ClinicalTrials.gov, ISRCTN, ICTRP)での総ヒット数は349本であったが、本研究の目的に合致するRPCTは4本で、これらは全てピマバンセリンのRPCTであり、それ以外の5HT_{2A}RNMsのRPCTは同定できなかった。メタ解析では、ピマバンセリンはプラセボに比べ、運動症状を悪化させずに精神病症状を改善し、更に安全性が高いことが明らかとなった。

以上より本論文は、系統的レビューとメタ解析の妥当性の高い方法を用いて、PDPに対する新規治療薬として、5HT_{2A}RNMsの中では唯一ピマバンセリンが有効かつ安全であることを初めて明らかとした点で高く評価でき、学位論文に十分に値すると評価した。