

平成30年度厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業(精神障害分野)
「向精神薬の処方実態の解明と適正処方を実践するための薬物療法ガイドラインに関する研究」
(H29-精神-一般-001)
分担研究報告書

ADHD 治療薬の適正処方,減薬基準,減薬方法などに関するエビデンス

研究分担者 岡田 俊

国立大学法人名古屋大学 医学部附属病院親と子どもの心療科 准教授

研究協力者	齊藤卓弥	北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座 特任教授
	辻井農亜	近畿大学精神神経科学教室 准教授
	宇佐美政英	国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科 診療科長
	桑原秀徳	医療法人せのがわ瀬野川病院 薬剤課長
	藤田純一	公立大学法人横浜市立大学児童精神科 講師
	根来秀樹	国立大学法人奈良教育大学教職開発講座 教授
	飯田順三	公立大学法人奈良県立医科大学医学部看護学科 教授

研究要旨

注意欠如・多動症治療薬の薬物療法は、その有効性が実証され、包括的治療の重要な構成要素となっているものの、その中止についての指針は明確ではない。そこで、本研究では、注意欠如・多動症治療の薬物療法により寛解達成後、薬物療法中止の有無によるアウトカム(再燃・再発、生活の質)の相違に基づく先行研究について、システマティックレビューとメタ解析を実施した。PubMed、Cochrane、EMBASEで文献検索を行い、それぞれ621件、3040件、984件が該当し、重複を除く3672件について1次スクリーニングを行い30件が選定され、さらに内容を精査して小児4文献、成人4文献がメタ解析の対象となった。二者の一致率は89%であった。メタ解析の結果、成人における生活の質のアウトカムを除き、注意欠如・多動症の継続の方が中止よりも勝ることを示していた。しかし、先行文献はいずれも比較的短期の寛解をもって機能的寛解としているほか、幅のある年齢層を含めて小児、成人としてまとめて評価しており、とりわけ発達期においては、年齢層によって異なる結果が生じ得ることから結果を慎重に評価する必要があり、さらなるエビデンス蓄積が求められることが明確になった。

A. 研究目的

注意欠如・多動症は、前頭前野の機能不全による実行機能障害をはじめとする複数の神経心理学的障害のために発達水準に不応な不注意、多動性-衝動性を生じ、日常生活に支障を来す状態であり、12歳以前から学校、家庭、職場などの複数の場面で認められる不注意、多動性-衝動性によって診断される。もともとは小児期に診断される障害として記載されたが、成人期まで持続しうることが知られるようになった。また、成人期になり診断基準に該当しなくなる患者においても診断閾値に近い不注意、多動性-衝動性を有しており、日常生活に支障の少ない患者が多くいることが明らかになり、DSM-5では成人期の注意欠如・多動症に関する

記述を中心に診断基準が改変された。しかし、世界3地域で実施されたコホート研究では、小児期に注意欠如・多動症と診断された患者のうち、成人期には寛解に至る例が多いこと、小児期に注意欠如・多動症の診断を満たさないにもかかわらず成人期において注意欠如・多動症と診断しうるレベルの多動性-衝動性、不注意が認められる者が多いことが報告された。そのため、小児期から成人期への連続性に新たな疑問が投げかけられている。治療は包括的な枠組みで行うことが推奨されている。まず心理教育、環境調整、行動療法などの非薬物療法が実施された上で、なおも日常生活機能障害が大きい例に対して薬物療法が実施される。その場合にも、薬物療法のみを実施するのではなく、常に包括的な取り組みが重要であることが強調さ

れている。

注意欠如・多動症治療薬には、メチルフェニデート徐放錠、アトモキセチン、グアンファシン徐放性製剤がある。小児における有効性は、メチルフェニデート徐放錠>グアンファシン徐放性製剤>アトモキセチンの順であるが、それぞれの薬剤は作用時間や副作用のプロファイルが異なり、また患者や家族の意向もあるので、これらの薬剤が状況に応じて使い分けられている。海外ガイドラインでは、メチルフェニデート徐放錠を含む精神刺激薬が最優先か、メチルフェニデート徐放錠とアトモキセチンがともにファーストラインに位置づけられており、グアンファシン徐放性製剤の単剤あるいは他剤と併用の優先順位は低くなっている。本邦のガイドラインでは、メチルフェニデート徐放錠とアトモキセチンが同列に位置づけられており、グアンファシン徐放性製剤についてはまだ言及されていない。成人におけるこれら薬剤の有効性を調べる薬剤間比較のデータはなく、薬剤選択の明確な根拠はないが、カナダのガイドラインでは、メチルフェニデートがアトモキセチンよりも優先されている。長期の治療の後、薬物療法の中止するタイミングは、本邦のガイドラインではGAF値が61以上に改善し、安定した状態が1年以上にわたって維持されていることが確認出来たら、薬物療法の終結を開始すべきである、と記されている。海外では、AACAP、NICE、AAPのガイドラインなどが存在しているが、いずれも十分な薬物療法を継続することの重要性を指摘する一方、年に一度の症状評価を推奨している。しかし、何れのガイドラインも休薬日を設定することの機能的予後、その他の精神疾患の依存率への影響については十分に言及されていない。

そのため、寛解・維持療法中の小児・成人における注意欠如・多動症の薬物療法の中止の是非を巡るクリニカルクエスチョンを設定し、システムティック・レビューを通じて推奨を得ることを目的とした。

B．研究方法

スコープ作成

研究分担者である岡田を中心に、齊藤、辻井、宇佐美、桑原、藤田、根來がスコープ作成を行った。スコープ作成においては、広範な文献検索や既存のガイドラインを参照し、本診療ガイドラインがカ

バーする内容(タイトル、目的、トピック、想定される利用者、利用施設、既存ガイドラインとの関係、重要臨床課題、ガイドラインがカバーする範囲、クリニカルクエスチョン、バックグラウンドクエスチョン)を決定した。決定に当たってはメンバーの合議によって決め、最終的には、ガイドライン統括委員会の承認を得た。飯田は、ガイドライン統括委員会の一員として、決定に参加した。

クリニカルクエスチョンの設定

スコープで取り上げた重要臨床課題について、クリニカルクエスチョンの構成要素となるP(Patients, Problem, Population)、I(Interventions)、C(Comparisons, Controls)、O(Outcomes)を設定した。決定に当たってはメンバーの合議によって決め、最終的には、ガイドライン統括委員会の承認を得た。飯田は、ガイドライン統括委員会の一員として、決定に参加した。

システムティックレビューならびにメタ解析の実施

システムティックレビューならびにメタ解析は、齊藤を中心に宇佐美、岡田、辻井、宇佐美、桑原、藤田、根來が行った。設定されたクリニカルクエスチョンについてPubMed、Cochrane、EMBASEで文献検索を行い、そのうちメタ解析の対象となる論文をスクリーニングした。文献選択の妥当性は、齊藤と辻井が二者独立に実施し、その一致率を確認することで確認した。最終的にはメンバーの合議により対象論文を選定した。

エビデンスの評価(研究デザイン、バイアスリスク、非一貫性、不精確、非直接性、その他のバイアス、リスク人数、エビデンスの強さ、重要性など)を合議によって評価し、RevManagerに投入して、メタ解析を実施した。

推奨の作成および修正

上記の結果を踏まえ、推奨を作成し、ガイドライン統括委員会に諮った。デルファイラウンドには、齊藤、岡田、ガイドライン統括委員会の一員として飯田が参加した。

(倫理面の配慮)

本研究は、すでに発表された文献に基づく解析であり、倫理的な問題を含まない。

C．研究結果

スコープの作成

以下のスコープを作成し、承認を得た。

以下のスコープを作成し、承認を得た。

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル

寛解・維持療法中の注意欠如・多動症の小児・成人における薬物療法の必要性(簡略タイトル:寛解・維持療法中の注意欠如・多動症の薬物療法)

(2) 目的

以下のアウトカムを改善することを目的とする

- ・機能的予後
- ・養育者/家族の負担
- ・併存精神障害の有病率

(3) トピック

寛解・維持療法中の小児・成人における注意欠如・多動症の薬物療法の必要性

(4) 想定される利用者、利用施設、適応が想定される臨床現場:

- ・プライマリケア(小児科一般診療、精神科一般診療)
- ・専門医療(小児科、児童精神科、精神科の専門医療)

(5) 既存ガイドラインとの関係

本邦における『ADHDの診断・治療指針に関する研究会『注意欠如・多動症(ADHD)の診断・治療ガイドライン第4版(2016年)』では、さまざまな心理社会的介入を行ってもGAFが60以下であるときに薬物療法導入を検討するとしている。薬物療法中止については、GAF値が61以上に改善し、安定した状態が1年以上にわたって維持されていることが確認出来たら、薬物療法の終結を開始すべきである、と記されている。海外では、AACAP、NICE、AAPのガイドラインなどが存在しているが、いずれも十分な薬物療法を継続することの重要性を指摘する一方、年に一度の症状評価を推奨している。しかし、何れのガイドラインも休薬日を設定することの機能的予後、その他の精神疾患の依存率への影響については十分に言及されていない。

(6) 重要臨床課題

重要臨床課題1 注意欠如・多動症の診断を受けた小児・成人における注意欠如・多動症治療薬による薬物療法の実施基準を明確にする必要がある。

重要臨床課題2 注意欠如・多動症の注意欠如・多動症治療薬(特に精神刺激薬)による薬物療法実

施中に休薬日を設けることの機能的予後と養育者/家族の負担、その他の精神疾患の併存率への影響について明らかにする必要がある。

重要臨床課題3 注意欠如・多動症の診断のもと注意欠如・多動症治療薬による薬物療法を実施中の小児・成人における薬物療法中止基準を明確にする必要がある。

(7) ガイドラインがカバーする範囲:

<カバーする範囲>

・機能的寛解をみた注意欠如・多動症の小児(18歳未満)と成人(18歳以上)

<カバーしない範囲>

・機能的寛解が未達成の注意欠如・多動症の小児・成人

(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト

CQ1: 注意欠如・多動症の診断を受け、GAF60以下の機能障害を有する小児・成人に注意欠如・多動症治療薬による薬物療法の実施を推奨できるか?

CQ2: 注意欠如・多動症治療薬(特に精神刺激薬)を用いて治療中の注意欠如・多動症の小児・成人に休薬日を設けることは推奨されるか?

CQ3: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を実施し、機能的寛解をみた注意欠如・多動症の小児・成人において薬物療法中止は推奨されるか?

CQ4: 心理社会的治療の併用は、小児・成人の注意欠如・多動症治療薬の減量・中止を促進する治療法として推奨されるか?

(9) バックグラウンドクエスチョン(BQ)リスト

BQ1: 治療ゴール、減薬、中止の基盤となる注意欠如・多動症の症状的寛解はどういった状態を示しているか?

BQ2: 注意欠如・多動症治療薬による機能的寛解はどういった状態を示しているか?

BQ3: 成人期の注意欠如・多動症は、小児期の注意欠如・多動症との連続性を有するか?

(10) 設定したCQ

CQ: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある小児・成人において薬物療法中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか?

クリニカルクエスチョンの設定

(1) スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)

注意欠如・多動症の診断を受けた患者に対しては、まず心理教育や環境調整、行動療法などの非薬物療法が実施されるが、なおも日常生活の困難

が顕著なケースについては薬物療法が実施される。注意欠如・多動症治療薬においては、不注意、多動性-衝動性、日常生活機能、生活の質、養育者/家族の負担を改善し、将来のうつ病やアルコール・物質使用障害の併存を減少させるなどのエビデンスがあるが、注意欠如・多動症治療薬の中止についてはガイドラインに日常生活機能の基準(GAFで61以上に改善し、安定した状態が1年以上にわたり持続)が言及されているのみであり、多様なアウトカムに基づくリスク・ベネフィットのバランスは考慮されていない。不適切な治療中止は、注意欠如・多動症症状の再燃・再発、日常生活機能や生活の質の悪化、併存症、養育者の負担を増加させる可能性があるが、不適切な治療継続は、薬剤副作用による健康障害や医療費の増大などの悪影響をもたらす。そこで、注意欠如・多動症の診断のもとに注意欠如・多動症による薬物療法を実施され、機能的寛解を得た小児・成人における薬物療法中止基準を明確にすることをスコープで取り上げた臨床課題に設定した。

(2)CQの構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別 (指定なし)

年齢 ・小児(6-17歳)

・成人(18-55歳)

疾患・病態 注意欠如・多動症治療薬により機能的寛解を得た注意欠如

如・多動症

地理的要件 医療、教育などの援助体制が十分な地域

その他 なし

I (Interventions) / C (Comparisons, Controls)

のリスト

・注意欠如・多動症治療薬による治療の終了/薬物療法の継続

O (Outcomes) のリスト

(内容、益か害か、重要度、採用可否)

O1: 日常生活機能、生活の質の悪化、害、9点、採

O2: 注意欠如・多動症症状の再燃、害、8点、採

O3: 抑うつ症状、不安症状の増悪、害、8点、採

O4: アルコール・薬物関連障害の発症、害、8点、否

O5: 養育者/家族の負担の増大、害、8点、否

O6: 成長抑制(体重、身長)の軽減、益、7点、否

O7: 死亡率の増加、害、7点、否

候補となったアウトカム

睡眠障害の軽減、益、6点、否

交通事故の増加、害、6点、否

不安症群の併発、害、6点、否

中退、退学の増加、害、6点、否

犯罪、非行率の増加、害、6点、否

医療費の軽減、益、5点、否

スティグマの軽減、益、2点、否

作成したCQ

CQ1: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある小児において薬物療法中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか?

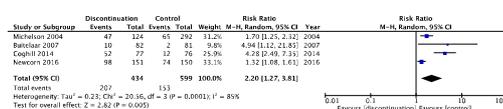
CQ2: 注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある成人において薬物療法中止は薬物療法の継続に比べて推奨されるか?

システマティックレビューならびにメタ解析の実施

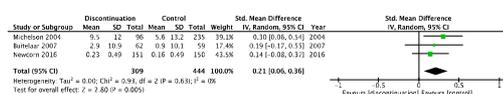
上記のCQ1およびCQ2についてシステマティックレビューを行った。PubMed、Cochrane、EMBASEで文献検索を行い、それぞれ621件、3040件、984件が該当し、重複を除く3672件について1次スクリーニングを行い30件が選定され、さらに内容を精査して小児4文献、成人4文献がメタ解析の対象となった。二者の一致率は89%であった。

注意欠如・多動症治療薬を用いて治療を受け、機能的寛解にある小児あるいは成人について、介入群を薬物療法中止、対照群を薬物療法の継続として、再燃・再発、日常生活機能、生活の質の悪化をアウトカムとしてメタ解析を行ったところ、以下の結果を得た。

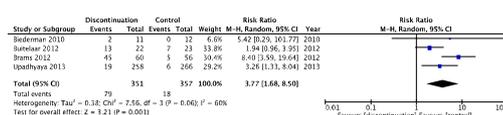
(小児、再燃・再発)



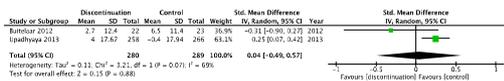
(小児、生活の質)



(成人、再燃・再発)



(成人、生活の質)



推奨の作成および修正

この結果をもとに推奨を作成し、デルファイ法にてはかった。いくつかの問題点が指摘され、現在、その点を修正し、再度、デルファイラウンドに諮るところである。

D. 考察

注意欠如・多動症の治療において、薬物療法は包括的治療の構成要素であり、一定以上の日常生活の困難を示す患者に使用される。すでに有意な効果が実証されており、臨床症状の改善、日常生活の機能改善、家族負担の軽減などが報告されてきた。

しかし、いったん開始した注意欠如・多動症治療をいつやめればよいのか、ということについては十分な証左がない。本邦のガイドラインでは GAF 値が 61 以上に改善し、安定した状態が 1 年以上にわたって維持されていることが確認出来たら、薬物療法の終結を開始すべきである、と記されている。海外では、AACAP、NICE、AAP のガイドラインなどが存在しているが、いずれも十分な薬物療法を継続することの重要性を指摘する一方、年に一度の症状評価を推奨している。しかし、何れのガイドラインも休薬日を設定することの機能的予後、その他の精神疾患の依存率への影響については十分に言及されていない。

注意欠如・多動症の有病率は、成人期に向けて低くなるものの、診断閾値に近い臨床症状を有し、日常生活の支障も多大であることが報告され、現行の診断基準である DSM-5 では成人期の診断基準が緩和され、生涯にわたり持続する神経発達症としての側面が強調されている。診断の有無を治療とみなすならば、いつ治療を中止するのが適切であるのかはさらに難しい判断となる。

本研究開発では、症状寛解後に注意欠如・多動症治療薬の投与を継続した群と継続しなかった群の間に、アウトカムの差異があるか否かを調べた研究についてメタ解析を行った。本研究で得られた結果は、成人における生活の質のアウトカムを除

き、注意欠如・多動症の継続の方が中止よりも勝ることを示していた。

しかしながら、これらの文献はいずれも比較的短期の寛解をもって機能的寛解としているほか、幅のある年齢層を含めて小児、成人としてまとめて評価をしており、とりわけ発達期においては、年齢層によって異なる結果が生じ得ることから結果を慎重に評価する必要がある。また、多様なアウトカムで評価を行うべきであるが、再発・再燃、生活の質以外に共通するアウトカムが評価されておらず、不安や抑うつは論文により異なる尺度が用いられており、評価できなかった。本研究開発の結果は、現在提出されているエビデンスと、臨床的に重要な課題との間の乖離を示しているともいえ、さらなるエビデンス蓄積が求められる。

E. 結論

現行のエビデンスのメタ解析から、成人における生活の質のアウトカムを除き、注意欠如・多動症の継続の方が中止よりも勝ることを示していた。しかしながら、これらの文献はいずれも比較的短期の寛解をもって機能的寛解としているほか、幅のある年齢層を含めて小児、成人としてまとめて評価をしており、とりわけ発達期においては、年齢層によって異なる結果が生じ得ることから結果を慎重に評価する必要がある、さらなるエビデンス蓄積が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

岡田 俊：成人の ADHD の薬物療法のコツ、臨床精神医学、47 巻増加号、183-186 ページ、2018 年 12 月 28 日

岡田 俊：注意欠如・多動症：病因と病態、最新医学、73 巻 10 号、75-79 ページ、2018 年 10 月 10 日

岡田 俊：最新知見にもとづき大人の発達障害を再考する、保健の科学、61 巻 1 号、41-46 ページ、2019 年 1 月 1 日

岡田 俊：こどもへの向精神薬の使い方、日本小児臨床薬理学会誌、30 巻 1 号、79-84 ページ、2018 年 6 月

岡田 俊：成人期 ADHD 総合病院精神医学、30 巻 2 号、127-132 ページ、2018 年 4 月 15 日

岡田 俊；AD/HD の病態、日本臨床 76 巻 4 号、

549-553 ページ、2018 年 4 月 1 日

2. 学会発表

なし

3. 書籍

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし