

称号及び氏名 博士（保健学） 納 谷 憲 幸

学位授与の日付 令和4年3月31日

論 文 名 注意欠如/多動症(ADHD)症状を有する成人の生活上・
医療上の負担、診断、および治療に関する研究

論文審査委員 主 査 神谷 重樹
副 査 内藤 泰男
副 査 叶内 宏明
副 査 立山 清美

学位論文の要旨

注意欠如/多動症（ADHD）は不注意症状および多動性・衝動性により特徴づけられる神経精神疾患の一つである。本邦においては、成人期 ADHD の推定有病率は海外と比べて低いことから、過少診断によって本来必要な支援や治療が十分に行き届いていない可能性が考えられる。しかしながら、本邦における ADHD 症状を有する未診断の成人の実態はこれまで明らかにされてこなかった。

そのため、まず我々は、成人期 ADHD のスクリーニングツールである Adult ADHD Self-Report Scale（ASRS）v1.1 に回答した ADHD 未診断の成人を対象とした疫学研究を実施した。その結果、本研究の対象者における ASRS 陽性率は 2.4～3.2%であり、これらは本邦における成人期 ADHD の推定有病率（1.65%）と比べて高いことが明らかとなった。次に、ASRS 陽性では、ADHD の診断を受けていなくても、診断を受けた ADHD 患者と同様に、うつや不安、睡眠障害等の神経精神疾患だけでなくアレルギーや喘息等の身体疾患の併存率も高く、EuroQol-5D-5L スコアおよび Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey Version 2（SF-36v2）トータルスコアの低下が認められた。SF-36v2 では精神的構成要素だけでなく身体的構成要素でも要約スコアの低下が認められたことから、精神的にまた肉体的にも負担を抱えている実態が明らかとなった。さらに、Work Productivity and Activity Impairment の全ての項目で労働生産性の低下がみられ、presenteeism および absenteeism の障害は疾病負担が大きいことが知られている大うつ病性障害に関する報告と同程度であった。医療資源利用に関しても、過去 6 か月間の通院や入院が多く、医療上の負担も大きいことが示された。

以上のことから、ADHD 症状を有する成人が生活上および医療上の負担を抱えながらも、少なからず未診断となっている実態を初めて明らかにすることができたと考える。

ADHD の支援および治療にあたっては、心理社会的治療や環境調整が優先され、その後必要に応じて薬物療法が追加されるが、多様な併存疾患がみられることから ADHD 症状の管理は複雑であり、適切な治療方法を選択することが必要とされている。近年本邦において、 α 2A アドレナリン受容体アゴニストの徐放性グアンファシン（GXR）製剤が、成人期 ADHD に対する有効性と安全性が確認されて成人期 ADHD の適応を取得し、成人期 ADHD に対する新たな治療選択肢に加わった。しかしながら、GXR の成人期 ADHD 患者に関する報告は限られており、また対象集団を細分化して有効性や安全性を評価した報告はなかった。

そこで我々は、成人 ADHD 患者を対象として実施された GXR の国内第 3 相二重盲検ラ

ランダム化プラセボ対照比較試験の有効性及び安全性について、病型別、男女別、年齢別、体重別のサブグループ解析を実施した。その結果、有効性に関しては、いずれのサブグループでも全体集団と概ね同等であることを確認した。安全性に関しては、病型別および年齢別のサブグループ間で有害事象 (TEAE) の種類や発生率に大きな違いはないことを示した一方で、女性や体重 50kg 未満で TEAE の発生率が高かった。

本サブグループ解析の結果は、総体としてこれまでの知見と齟齬は無く、また ADHD 病型サブタイプや年齢、性別に関わらず成人期 ADHD 患者に対する GXR の有効性と安全性を支持するものであったが、実臨床においては全ての患者に対して、特に投与初期には有害事象を慎重にモニタリングし、必要に応じて GXR の用量最適化も考慮のうえ、適正に使用する必要があると結論付けた。

以上一連の研究により、本邦において成人期 ADHD が過少診断となっており、ADHD 症状を有し、かつ生活上および医療上の負担を抱えたまま未診断となっている成人が少なからず存在する実態を明らかにするとともに、GXR による成人期 ADHD 治療に関する臨床上有用な情報を提供できたと考える。

今後のさらなる研究と臨床への適用により、成人期 ADHD に関して適切なスクリーニングを実施し、適正な診断から支援および治療へとつなげていくことにより、本来必要な支援や治療が必要に応じて行き届くことが期待される。

論文審査結果の要旨

本論文は、ADHD（注意欠如/多動症）症状を有する成人について生活上・医療上の負担についてRWD（リアルワールドデータ）を利用して解析し、さらに成人ADHD患者を対象としたGXR（徐放性グアンファシン）の国内第3相臨床試験のデータについて、*Post hoc*に病型別、男女別、年齢別の有効性及び安全性に関するサブグループ解析を実施し、その特徴を見出したものである。

まず、納谷はインターネットを利用した自記式の横断的調査である2016年度日本版National Health and Wellness Survey (NHWS, KANTAR社)において、ASRS-v1.1（成人期のADHDの自己記入式症状チェックリスト）に回答し、かつADHDの診断を受けていない9643名（18歳以上）を本研究の対象として、疫学研究を実施した。その結果、本研究の対象者におけるASRS陽性率は2.4～3.2%であり、これらは本邦における成人期ADHDの推定有病率（1.65%）と比べて高いことが明らかとなった。次に、ASRS陽性では、ADHDの診断を受けていなくても、診断を受けたADHD患者と同様に、うつや不安、睡眠障害等の神経精神疾患だけでなくアレルギーや喘息等の身体疾患の併存率も高く、また、EQ-5D-5LのほかSF-36v2のMCSに加えてPCSでも低下が認められ、精神的にまた肉体的にも負担を抱えている実態が明らかとなった。さらに、WPAIの全ての項目で労働生産性の低下がみられ、疾病負担が大きいことが知られているMDDと同程度のpresenteeismおよびabsenteeismの障害が認められた。医療資源利用に関しても、過去6か月間の通院や入院が多いことが示された。また、GXR（選択的 α 2Aアドレナリン受容体アゴニスト）の国内第3相臨床試験のデータの事後解析から、有効性に関しては、いずれのサブグループでも全体集団と概ね同等で、安全性に関しては、病型別および年齢別のサブグループ間で有害事象の種類や発生率に大きな違いはないことを確認した一方で、女性や体重50 kg未満で有害事象の発生率が高かったことを指摘した。

以上のことより、本研究の結果は、ADHD症状を有する成人が生活上および医療上の負担を抱えている状況を明らかにし、適正な支援が必要であることを明らかにした。一方、臨床については全ての患者に対し必要に応じて有害事象を慎重にモニタリングし、特に投与初期にはGXRの投与量の最適化も考慮のうえ、適正に使用する必要があることを示した。いずれについてもRWDを用いた解析であり、近年重要となっているビッグデータを用いた解析分野の一つとなるものであり、保健学分野の博士論文として十分な水準に達していると認める。

2022年1月31日に第1次審査として個別審査, 2022年2月10日に最終審査会において第2次審査を行い, 研究分野に関する知識が博士(保健学)に相応しいものであることを確認した。

以上の結果から審査員一同は本受審者・納谷憲幸に大阪府立大学大学院・博士(保健学)の学位を与える資格が充分であると認める。