

■ PCN だより

PCN Volume 65, Number 3 の紹介

2011年4月発行の *Psychiatry and Clinical Neurosciences (PCN)* Vol. 65 No. 3には、Frontier Reviewが1本、Regular Articleが9本、Short Communicationが1本、掲載されている。今回はこの中から外国からの投稿された Regular Article 3本の内容を抄録を和訳して紹介し、日本国内からの論文については、著者において日本語抄録をいただき紹介する。

(外国からの投稿)

Regular Article

1. Sibling risk of anxiety disorders based on hospitalizations in Sweden

Xinjun Li, Jan Sundquist, Kristina Sundquist

Center for Primary Health Care Research, Lund University, Malmö, Sweden, and Stanford Prevention Research Center, Stanford University, California, USA

スウェーデンの入院統計に基づいた不安障害の同胞間リスクについての検討

【目的】本研究では、40年間にわたるスウェーデンの全国入院調査を使用して、不安障害の各病型ごとの同胞間発症危険率について調査することを目的とした。【方法】1968年1月から2007年12月までのスウェーデン全人口について調査し、全国民の Multi-Generation Register による同胞関係と、Swedish Hospital Discharge Register により不安障害と最初に診断されて入院した者について調査した。総計42,602名が不安障害で入院しており、その同胞2,093名が不安障害に罹患していた。標準発症リスク (SIR) を算出し、同胞が不安障害で入院した者とそうでない者について比較検討した。【結果】不安障

害で入院した同胞を持つ者の不安障害の発症リスク (SIR) は2.26倍であり、性差、年齢差に有意差を認めなかった。20歳未満の同胞において SIR は2.83倍と最大であり、不安障害の病型については、いずれの病型においても同胞に不安障害がある者の SIR は高かった。社交恐怖において最大のリスクが認められた (SIR 3.68, 95%信頼区間 1.68-7.69)。パニック障害、全般性不安障害、不安抑うつ混合状態、強迫性障害のリスクは女性では高かったが、男性では同等であった。【結論】不安障害の発症に遺伝性因子が重要な役割を果たすことが示されたものの、その程度については今後の検討が必要である。一定の結論を出すためには十分なサンプル数において遺伝子-環境相互作用に関する研究が重要と考えられる。

2. Reliability and validity of the Chinese version of the Caregiver Reaction Assessment

Cuixia Ge, Xiaoshi Yang, Jialiang Fu, Ying Chang, Jiansi Wei, Fengjiao Zhang, Attah Ellis Nutifafa, Lie Wang

Department of Social Medicine, College of Public Health, China Medical University, Shenyang, China

中国語版介護者反応評価尺度 (Caregiver Reaction Assessment) の信頼性と妥当性の検討

【目的】本研究では、がん患者の家族介護者に関する心理社会的な研究の一部として中国語版介護者反応評価尺度 (Caregiver Reaction Assessment) の信頼性と妥当性について検討した。【方法】瀋陽中華医学大学第二附属病院における患者家族を調査対象として、評価尺度の内部信頼性、再テスト信頼性、構成の妥当性を検討した。【結果】研究対象は400名の家族介護者であった。Caregiver Reaction Assess-

ment の中国語版は高い内部一致信頼性、再テスト信頼性と十分な妥当性を示すことが明らかになった。中国語版では、第4、第8、第15、第18番目の項目を調整した後に、因子分析により5つの因子が抽出され確認された。【結論】中国語版介護者反応評価尺度 (Caregiver Reaction Assessment) は、中国人について介護の特徴的な局面を評価するための尺度としての信頼性と妥当性が示された。

3. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients

Gabriele Sani, Leonardo Tondo, Athanasios Koukopoulos, Daniela Reginaldi, Giorgio D. Kotzalidis, Alexia E. Koukopoulos, Giovanni Manfredi, Lorenzo Mazzarini, Isabella Pacchiarotti, Alessio Simonetti, Elisa Ambrosi, Gloria Angeletti, Paolo Girardi, Roberto Tatarelli

Centro Lucio Bini, Rome and Cagliari, Neurosciences, Mental Health and Sensory Functions Department, Psychiatry, Unit, Sapienza University, 2nd Medical School, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy

多数の精神科入院既往者についての既遂自殺の検討

【目的】多数例の精神科病院入院者について既遂自殺を予見する因子を同定することを目的として DSM-IV の診断に基づいて調査し検討した。【方法】35年間に一定期間私立精神科病院に入院した経験を有する重篤な精神疾患患者4,441名について調査し、既遂自殺者についての社会的背景、臨床症状、性格を調査した。【結果】調査対象の中に96名の自殺既遂者が同定された。自殺既遂者には男女性差は認められず、また主要な精神疾患についての性差も認められなかった。しかしながら、不安障害で入院した者には自殺既遂者はなく、双極性障害患者は単極性うつ病患者よりも自殺者数が多かった。リチウムや抗けいれん剤による治療期間が短いこと、抗うつ剤による治療期間が長いこと、自殺企図の既往歴、自殺念慮、単身者であることが、既遂自殺を予測する因子であった。既遂自殺は、平均して14年の罹病期間で見られる傾向があった。主治医と家族との面接から得られた自殺に先立つ時期の症状について、自

殺既遂者の10%以上が呈していた症状を多い順番にあげると、内部緊張、切迫思考、攻撃行為、罪、精神運動焦燥、追跡妄想、不安、幻覚であった。驚くべきことに、循環気質は他の気質特性と比較して既遂自殺との関連が有意に少なかった。【結論】自殺は、焦燥、不安と抑うつ混合状態、精神病のもとで遂行される可能性が高い。長期間の気分安定薬の使用は既遂自殺を減少させることができる可能性がある。

(文責: 武田雅俊 PCN 編集委員長)

(日本国内からの投稿)

Frontier Review

1. Genetics of alcohol dependence

M. Kimura, S. Higuchi

アルコール依存症の遺伝学

家族、双子、養子研究などから、アルコール依存症の発症に遺伝的要因が関与することが知られている。アルコール依存症のリスクと関連する遺伝子を同定するため、多くの研究が行われてきた。遺伝子連鎖研究により、アルコール依存症と連鎖する染色体領域がいくつか同定されている。相関研究によってもアルコール依存症と関係のある遺伝子が明らかになっている。アルコール依存症のリスクと相関することが最も確かな遺伝子は、アルコール脱水素酵素1B (ADH1B) やアルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) といったアルコール代謝酵素の遺伝子である。γ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体遺伝子の多型も、アルコール依存症と相関することが報告されている。オピオイド μ 1 受容体遺伝子の多型は、ナルトレキソンによる治療への感受性に影響することが報告されており注目されている。その他、いくつかの神経伝達にかかわる遺伝子がアルコール依存症と相関することが報告されているが、その結果は異なる研究間で一致しないことが多い。結果が一致しない理由の1つとして、疾患の不均質性が挙げられる。アルコール依存症をより均質性の高い亜型に分類することは、この問題を解決するいい戦略になると考えられる。近年、アルコール依存症のゲノムワイド関連解析 (GWAS) がいくつか報告されている。GWAS は、疾患脆弱性と関連する領域を全ゲノムで

マッピングすることを可能とし、アルコール依存症と関連する遺伝子の同定に新たな情報をもたらすと期待される。アルコール依存症の遺伝的基盤の知見は徐々に増えてきており、アディクションの生物学的なメカニズムを解明し、ひいては疾患の予防・治療につながっていくことが望まれる。

Regular Article

1. Mental health status of Japanese-Brazilian children in Japan and Brazil

S. Kondo, K. Otsuka, G. T. Sawaguchi, L. S. Miyasaka, E. T. Honda, Y. Nakamura, S. Kato

日本とブラジルにおける日系ブラジル人の子ども達のメンタルヘルス調査

日系ブラジル人の子ども達のメンタルヘルスについて、日伯間で比較調査を行った。日本においては5つのブラジル人学校に通う331人の子ども達(日本グループ)、ブラジルにおいてはサンパウロにある1つの私立学校に通う172人の子ども達(ブラジルグループ)が分析対象となった。調査には自記式質問紙 The Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) を用い、保護者、教師、そして11歳以上の子ども本人に回答を求めた。2つのグループの間でSDQスコアの平均値を比較したところ、保護者の評価では、向社会性の項目以外の全ての項目で日本グループのほうが有意に高くなった。教師の評価では、行為、多動・不注意、仲間関係、およびトータルの困難さの項目で日本グループのほうが、向社会性の項目ではブラジルグループのほうが有意に高い平均値となった。保護者と教師の回答結果を子どもの年齢に基づいて4~10歳と11~16歳の2つの層に分けて分析し直したところ、4~10歳での保護者の評価ならびに11~16歳での保護者と教師の評価では、グループ全体での比較と相似した結果が得られた。一方、4~10歳での教師の評価では、行為とトータルの困難さの項目においてのみ有意に高い平均値が日本グループにみられた。また、子ども本人の評価では、情緒、仲間関係、およびトータルの困難さの項目で日本グループの平均値のほうが有意に高くなった。これらの結果は、日本グループのほうがブラジルグル

ープよりもメンタルヘルスの状態が良くないこと、また前者における家庭や学校での環境が厳しいものであることを示唆していると考えられる。

2. Suicide-related events among child and adolescent patients during short-term antidepressant therapy

T. Kuba, T. Yakushi, H. Fukuhara, Y. Nakamoto, S. T. Singeo, O. Tanaka, T. Kondo

若年者における抗うつ薬治療と自殺関連事象

【目的】児童思春期に対する抗うつ薬治療により自殺関連事象が増加すると言われており、若年者における抗うつ薬使用においては、十分な注意が必要な状態である。本研究では抗うつ薬を使用した10代患者の自殺関連事象のリスク評価を目的とし、その特徴から自殺関連事象の予測を行うためのスコアリングを試みた。【方法】3ヶ月以上の抗うつ薬治療を受けた70例の20歳未満の患者(15.4±2.8歳)を対象に、治療経過中の希死念慮、自傷行為、自殺企図などの自殺関連事象の有無を評価した。【結果】治療経過中の自殺関連事象の割合は、47.1%から22.9%へ減少していた。自殺関連事象あり群では、女性に多く、BPDの並存も多く見られた。また、軽度の精神症状を有し、精神症状としてAnhedonia, Agitation, Hopelessnessを抱えている点が特徴であり、全例において治療前の自殺関連行動の既往を認めた。これらを含む11項目を独立変数とし、3ヶ月後も自殺関連事象の有無を従属変数とし、判別分析を行ったところ、Psychosis, BPD, Pre-Treatment Suicidalityの関与度が高かったため、これらの3項目を予測因子とし、治療後のリスク評価のために各1点としてスコアリングを試みた。その結果、スコアリングを用いた自殺関連事象の予測は、感度81.3%、特異度98.1%、陽性尤度比は43.8倍であった。【考察】治療後も自殺関連事象のリスク継続を考慮すべき若年者の症例では、Psychosis, BPD, Pre-Treatment Suicidalityの3項目による評価が有用であると考えられた。

3. Mirtazapine in combination with perospirone synergistically enhances dopamine release in the rat prefrontalcortex via 5-HT1A receptor activation

M. Morita, K. Nakayama

ミルタザピンとペロスピロンの併用療法によりセロトニン 1A を介して相乗的にラットの前頭前野のドーパミンは上昇する

【目的】この研究の目的はミルタザピンとペロスピロンの併用療法が治療抵抗性うつ病の治療に有効であることをラットのモデルを使って明らかにすることである。【方法】この研究はノルアドレナリンおよび選択的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) であるミルタザピンと非定型抗精神病薬であるペロスピロンの併用療法によってラット前頭前野のセロトニンおよびドーパミン濃度がどのように変化するかを検証した。雄のウィスターラットを用いて前頭前野にガイドカニューレを設置し、透析膜をガイドカニューレの中に通し、透析膜が前頭前野に入っていることを確認した。マイクロダイアリシス法に続き、クロマトグラフ分析により前頭前野の細胞外セロトニンとドーパミン濃度を測定した。【結果】ペロスピロン (0.25 mg/kg, 腹腔内投与) 単剤, ミルタザピン (4 mg/kg, 腹腔内投与) 単剤投与においてドーパミン濃度は各々134%および190%上昇した。それらの併用療法においては有意差をもって、さらに相乗効果を持ってドーパミン濃度が上昇し397%に達した。併用療法では各々の薬剤の単剤よりも優位にドーパミン濃度が上昇した。また、このドーパミンの上昇はセロトニン 1A 受容体遮断薬である WAY 100635 によって完全に遮断された。なお、セロトニン濃度に関してはどの薬剤も有意な影響は与えなかった。【結論】併用療法によってもたらされた前頭前野のドーパミンの大幅な上昇は、治療抵抗性うつ病の治療にとってユニークでなおかつより強力な抗うつ作用を持つと考えられる。

4. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy

T. Nomura, Y. Inoue, B. Hogg, Y. Uemura, K. Yasui, T. Sasai, K. Namba, K. Nakashima

パーキンソン病と多系統萎縮症におけるレム睡眠行動障害の臨床徴候の比較

【目的】パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) 患者と多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) 患者におけるレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD) の臨床症状と終夜脳波所見 (Polysomnography : PSG) の相違を検討した。【方法】PD 患者 49 人, MSA 患者 16 人とそのベッドパートナーに暴力的, 非暴力的な RBD 症状の面談を行い, 両患者の全例に PSG を施行した。【結果】PSG 上 PD 27 人 (55.1%), MSA 11 人 (68.8%) に骨格筋脱力を欠いたレム睡眠 (REM sleep without atonia : RWA) の出現を認めた。2 疾患間で RWA の割合は同程度であった。両疾患で RWA を有するほとんどの患者が非暴力的な RBD 症状か無症状であった。PD における RBD 症状は PD 症状の進行と共に増加していく傾向があるのに対して, MSA の患者ほとんどでは RBD 症状は MSA 発症前後に出現し, 短期間に RBD 症状が消失していた。【結論】PD と MSA 共に RWA を有する頻度が多いものの, RBD 症状は非暴力的か無症状であった。PD と MSA 患者での RBD 症状の経過の相違は両疾患の神経変性過程の相違を反映しているのかもしれない。

5. Parental bonding in patients with eating disorders and self-injurious behavior

A. Fujimori, Y. Wada, T. Yamashita, H. Choi, S. Nishizawa, H. Yamamoto, K. Fukui

自傷行為を伴う摂食障害患者における養育体験の検討

【目的】摂食障害 (ED) の病理は家族関係との関連が示唆されており, 自傷行為 (Self-Injurious Behavior : SIB) を伴う ED の家族背景はより複雑であると言われている。本研究は, 両親からの養育体験

と ED および SIB の関連を調査することを目的とした。【方法】ED 80 名と健常群 120 名に対し、ED 病理を Eating Disorder Inventory (EDI) で、両親からの養育体験を Parental Bonding Instrument (PBI) で評価した。そして ED 群をここ 1 ヶ月以内に SIB を行っている ED+SIB 群 25 名と、1 ヶ月以内には行っていない ED/no SIB 群 55 名に分類し、健常群との 3 群で、分散分析および多重比較を行った。【結果】PBI においては、ED+SIB 群の幼少期の父親ケアが他の 2 群に比べ有意に低かった。EDI においては、ED+SIB 群の体型不満と成熟恐怖が他の 2 群に比べ有意に高く、ED+SIB 群、ED/no SIB 群、健常群の順に、合計得点、完全主義、内部洞察の欠如が有意に高かった。【結論】SIB を伴う ED は、摂食障害の病理もより重篤であり、幼少期の父親ケアが不足していたと知覚していることが明らかになった。したがって、父親ケアと摂食障害の病理の重症度には、関連があると考えられた。

6. Nominal association between a polymorphism in *DGKH* and bipolar disorder detected in a meta-analysis of East Asian case-control samples

A. Takata, H. Kawasaki, Y. Iwayama, K. Yamada, L. Gotoh, H. Mitsuyasu, T. Miura, T. Kato, T. Yoshikawa, S. Kanba

東アジア人ケースコントロールサンプルを用いたメタ解析によって同定された、*DGKH* 遺伝子中の遺伝子多型と双極性障害のわずかではあるが有意な関連

【目的】近年の双極性障害のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association studies ; GWAS) は、新たな疾患感受性遺伝子候補を同定してきた。*DGKH*, *DFNB31*, *SORCS2* はそれらに含まれる遺伝子である。しかし、これまでに行われた GWAS の結果は必ずしも一致しておらず、確認研究を行うことが重要と考えられる。本研究では、*DGKH*, *DFNB31*, *SORCS2* と双極性障害の関連を確認すべく、遺伝子関連研究を行った。【方法】*DGKH*,

DFNB31, *SORCS2* から、過去の研究で関連が示された 9 個の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) と、非同義置換変異をおこす 9 個の SNP の計 18 SNP を選択し、366 人の罹患者群、370 人の対照群からなる日本人サンプルを用いて遺伝子解析を行った。また、*DGKH* 中の 4 つの SNP については、中国人漢民族サンプル (罹患者群 1139 人、対照群 1138 人) から得られたデータとのメタ解析を行った。【結果】日本人サンプルを用いての関連解析の結果、*SORCS2* 中の SNP (rs 10937823) に有意な遺伝子型頻度の差を認めた。しかし、近傍のタグ SNP を 4 つ選択してさらに解析を行ったところ、有意な関連は認めなかった。*DGKH* 中の SNP のメタ解析では、rs 9315897 と双極性障害の、わずかではあるが有意な関連を認めた ($P=0.039$)。この SNP と双極性障害の関連は、中国人漢民族サンプルのみを用いた解析では有意なものを認めていなかったが、メタ解析によって有意差が示された。【結論】本研究で同定した関連はそれほど高い有意水準のものではないが、*DGKH* と双極性障害の関連をさらに支持すると考えられる。

Short Communication

1. Effectiveness of aripiprazole for medication overuse headache : A case report

K. Yamada, Y. Makihara, Y. Imamura

薬物乱用頭痛に対するアリピプラゾールの効果 : 症例報告

ドーパミン D2 受容体部分作動薬のアリピプラゾールは、統合失調症の治療に用いられてきたが、アルコール依存や渴望 (クレイビング) に対しても効果的でありうる。著者らは、治療抵抗性の薬物乱用頭痛患者 (53 歳, 女性) に対してアリピプラゾールによる治療を行い、奏効を認めた。著者らの経験は、薬物乱用頭痛の患者に対する、アリピプラゾールの有効性を示唆するものである。

(精神神経学雑誌編集委員会)