



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol 70, No 8

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 70 (8) には、PCN Frontier Review が 2 本、Regular Article が 3 本掲載されている。国内からの論文は著者による日本語抄録を、海外からの論文は PCN 編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する。また併せて、PCN Field Editor による論文意義についてのコメントを紹介する。

PCN Frontier Review

Functional consequences of attention-deficit hyperactivity disorder on children and their families

M. Usami

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Chiba, Japan

ADHD 症状が及ぼす子どもとその家族への機能的影響

注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder: ADHD) は、多動、衝動、不注意を主症状とした神経発達障害群の 1 つであり、児童思春期臨床の中で臨床医が会うことがもっとも多い疾患の 1 つであろう。ADHD の主症状は児童期だけでなく成人期まで継続することがあり、ADHD には多様な併存疾患を認め各年代で変化することが知られている。近年の臨床における大きな問題の 1 つに、双極性障害や重篤気分調節障害と ADHD との関係性に関する問題があ

る。双極性障害の過剰診断とともに ADHD と併存するのか、それとも鑑別すべき疾患かという議論も湧き上がり、重篤気分調節障害が新たに登場した。しかしながら、重篤気分調節障害と ADHD との併存と鑑別についても検討していく必要がある。さらに ADHD の併存障害の有無は、その後のクオリティ・オブ・ライフや家族の負担にも関係している。ADHD 児は、学業成績、職種、仕事の業績、性的逸脱行為、希望しない早期の妊娠、薬物乱用、友人関係上のトラブル、夫婦間のトラブル、交通事故、交通違反を認めることがあるからである。ADHD 児の易刺激性は臨床的にはとても重要な症状であり、その症状の継時的な病態変化について研究がなされてきた。ADHD は時に慢性的な疾患にもなり、医療費を含む家族の負担も ADHD 症状をもつ児童の年齢とともに増えていく。そのため、臨床医は ADHD の状態像だけでなく家族の苦勞にも配慮するべきであり、ADHD 症状の軽減と家族の苦勞の軽減をめざした治療を心がけていくべきである。

Field Editor からのコメント

ADHD の主症状は、児童期に限らず成人期まで継続することがあり、多様な併存疾患を認め、各年代でそれが変化することが知られています。本論文は、患者自身の症状の軽減とともに、家族の苦勞の軽減をめざした治療の重要性を説きつつ、臨床医が知っておくべき知識と技法を展望した貴重な総説です。

PCN Frontier Review

Psychological trauma after the Great East Japan Earthquake

K. Matsumoto*, A. Sakuma, I. Ueda, A. Nagao and Y. Takahashi

*1. Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, 2. Department of Preventive Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, 3. Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

東日本大震災後の心的トラウマ

2011年3月11日に起こった東日本大震災は併発した福島第一原子力発電所事故とともに、東日本沿岸部を中心に甚大な被害をもたらした。大規模災害後には多くの人々に心的トラウマの問題が引き起こされる。本論文は東日本大震災と関連した心的トラウマや心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder: PTSD) について扱った研究のうち、これまでに英語で出版された論文をレビューした。これまでの研究では、被災地の支援者や労働者、外部からの救援者、子ども、放射能被害地域の住民、原子力発電所職員、精神疾患患者などを対象に疫学的な調査が行われた。報告によると、東日本大震災に被災した人々は、平時の一般人口よりも高い割合でPTSDが疑われる状態を呈し、発災から1年以上経過した後にも心的トラウマと関連した症状を経験していた。子どもへの影響は年代によって異なる可能性が示唆された。主な被害が地震と津波による地域と比べ、放射能被害があった地域ではPTSDのハイリスク者の割合が高く報告されていた。PTSD症状は深刻なトラウマ的出来事への曝露と関連するのみならず、社会的要因などさまざまな要因と関連していた。ほとんどの調査は自記式による調査であり、臨床診断レベルでのPTSDがどの程度の割合で存在したかについては明らかではなかった。東日本大震災による心的トラウマの影響の全体像を把握するためには、さらなる調査や研究が必要であり、この問題に対し継続的に取り組むことが重要だと考えられた。

Field Editor からのコメント

東日本大震災に関連した、心的トラウマやPTSDについて扱った研究のレビューです。被災地の支援者や労働者、外部からの救援者、子ども、放射能被害地域の住民、原子力発電所職員、精神疾患の患者にどのようなことが起きたのか、今後どのような調査・研究が必要なのかを、一望のもとに把握できる貴重な総説です。

Regular Article

Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study

S. Emamzadehfard*, A. Kamaloo, K. Paydary, A. Ahmadipour, A. Zeinoddini, A. Ghaleiha, P. Mohamadinejad, A. Zeinoddini and S. Akhondzadeh

*Psychiatric Research Center, Roozbeh Psychiatric Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

中等度から重度強迫性障害に対するフルボキサミンの増強療法としてのリルゾールの効果：無作為化二重盲検プラセボ対照試験

【目的】中等度～重度の強迫性障害患者の治療におけるリルゾールによるフルボキサミンの増強効果についての有効性および忍容性を評価することを目的に8週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を行った。

【方法】患者をフルボキサミン+プラセボ投与群またはフルボキサミン+リルゾール (50 mg, 1日2回) 投与群に無作為に割り付けた。いずれの群でも最初の4週間フルボキサミン100 mg/日を投与した後、次の4週間、フルボキサミン200 mg/日を投与した。ベースライン時、4, 8, 10週目の治療に対する反応について、計50例の患者 (各群25例) に対してエール・ブラウン強迫尺度 (Y-BOCS) を用いて評価した。各時点での副作用については、あらかじめ作成したチェックリストにより評価した。Y-BOCSの総得点と衝動サブスケールの得点について群間の反復測定分散分析を行い、治療時間×治療内容の相互作用を検定した。【結果】2群間のY-BOCS総得点についての反復測定分散分析では、時間×治療の有意な相互作用が認められ (Greenhouse-Geisser補正: $F=4.07$, $d.f.=1.22$, $P=0.04$), Y-BOCS衝動サブスケールスコアにおいても、

時間×治療の有意な相互作用が認められた (Greenhouse-Geisser 補正: $F=4.45$, $df=1.33$, $P=0.028$). リルゾールによる増強療法は Y-BOCS 総得点を指標とする治療反応を完全に、あるいは、部分的に増加させることが認められた。【結論】リルゾールは、中等度～重度の強迫性障害に対するフルボキサミンの増強療法として臨床使用が可能である。

■ Field Editor からのコメント

フルボキサミンで治療中の OCD 患者に、グルタミン酸神経伝達を修飾するリルゾールを追加し、その増強療法としての効果を RCT で検討した研究です。比較的小規模な研究 (N=25) で、かつチャレンジングな治療法ではありますが、リルゾールの増強効果を得ており、本研究で得られた知見は興味深いものです。

Regular Article

Loss of function mutations in *ATP2A2* and psychoses: A case report and literature survey

T. Nakamura*, A.A. Kazuno, K. Nakajima, I. Kusumi, T. Tsuboi and T. Kato

*1. Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, 2. Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Japan

ATP2A2 遺伝子の機能喪失変異と双極性障害・統合失調症などの関係: 症例報告と文献調査から

【目的】二大精神疾患とされてきた双極性障害と統合失調症では、遺伝要因がその発症に関与すると考えられてきたが、決定的な原因遺伝子が同定されていないため、神経生物学的研究が遅れている。遺伝性皮膚疾患であるダリエ病と双極性障害が共分離する家系が報告されたことから、ダリエ病の原因遺伝子である 12q23-24.1 上の *ATP2A2* 遺伝子と双極性障害とは、何らかの関係があると考えられてきた。また、最近の統合失調症のゲノムワイド関連研究でも、*ATP2A2* と統合失調症との有意な相関が示された。【方法】本研究では、双極性障害とダリエ病を併発する新たな患者において、*ATP2A2* の蛋白コード領域をシーケンスした。また、遺伝子傷害変異とこれらの精神疾患が

関係しているかどうかについて文献調査を行った。

【結果】この症例において、イントロン 10 の 3' 末端近傍に新たな変異 (c.1288-6A>G) を同定した。この変異は、新たなスプライスアクセプターサイトを形成しフレームシフトを引き起こすことが、ミニジーンズプライシングアッセイにより示された。既報のダリエ病患者で、*ATP2A2* 変異の種類と併発する精神疾患の関係を文献調査したところ、双極性障害・統合失調症などを併発する 11 名の患者で報告された変異のうち 9 個において、フレームシフト・停止コドン・スプライシング異常・開始コドンの喪失を引き起こす遺伝子傷害変異がみられ、これらの疾患を伴わない変異に比べ有意に多いことが判明した。また、残りの 2 個のうち双極性障害患者で唯一のミスセンス変異は、*ATP2A2* 蛋白の発現量を有意に低下させた。【結論】今回の結果から、ダリエ病における双極性障害・統合失調症などの併発は、*ATP2A2* 遺伝子の機能喪失による多面的効果によるものと考えられた。

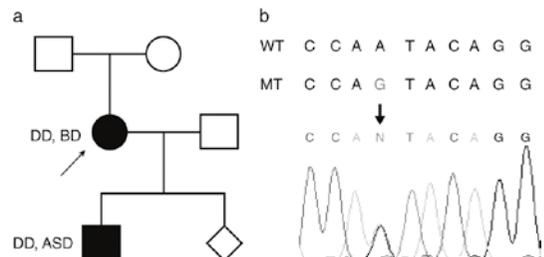


Figure 1 Sequencing of a patient with bipolar disorder (BD) and Darier's disease (DD). (a) A pedigree chart of the subject. Squares and circles represent males and females, respectively. A rhombus indicates a child of unidentified sex. An arrow designates the subject in this study. Closed symbols indicate DD patients. (b) A heterozygous mutation of *ATP2A2* in the patient. The mutation is c.1288-6A>G (chr12: 110 771 811 [hg19]) in intron 10, 6 bp upstream of exon 11. ASD, autism spectrum disorder.

(出典: Nakamura, T., Kazuno, A.A., Nakajima, K., et al.: Loss of function mutations in *ATP2A2* and psychoses: A case report and literature survey. *Psychiatry Clin Neurosci.* 70 : 342-350, 2016)

■ Field Editor からのコメント

常染色体優性遺伝形式の遺伝性皮膚疾患（原因遺伝子：ATP2A2）であるダリエ病は、双極性障害の合併リスクが高いことが知られていますが、本論文は、双極性障害とダリエ病を合併する患者で、ATP2A2 を標的としてシーケンス解析を行い、スプライシング異常を起こしうる変異を同定した、極めて意義のある研究です。

Regular Article

Effectiveness of cognitive behavioral therapy in treating bipolar disorder : An updated meta-analysis with randomized controlled trials

BY. Ye*, ZY. Jiang, X. Li, B. Cao, LP. Cao, Y. Lin, GY. Xu and GD. Miao

*1. Department of Affective Disorders, Guangzhou Huiai Hospital (Guangzhou Psychiatric Hospital),
2. The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

双極性障害治療における認知行動療法の有効性：最新のランダム化比較試験を含むメタ解析の再施行

【目的】このメタ解析の目的は、双極性障害（BD）治療における認知行動療法（CBT）の有効性について、最新の知見を含めて新たに評価し直すことにある。【方法】PubMed, Embase および Cochrane Library を用いて、2015年10月までの文献検索を実施した。躁うつエピソード再発の相対リスク、および、ベックうつ病尺度、ベック絶望感尺度、ハミルトンうつ病評価尺度、ヤング躁病評価尺度（YMRS）および躁病評価尺度（MRS）のスコアについての平均変化量

（追跡時の値から登録時の値を引いた差分）の標準平均差（SMD）を95%信頼区間（95%CI）とともに算出した。フォローアップ期間に基づくサブグループ解析を行った。【結果】双極I型障害またはII型障害患者総計520例を対象とした9件のランダム化比較試験について再解析を行った。解析全体では、CBTによるBDの再発率の有意な抑制、または、うつ状態レベルの改善を認めなかった。しかしながら、YMRSによる躁状態の重症度の改善に対するCBTの有効性が有意に認められた（SMD=-0.54, 95%CI:-1.03~-0.06, $P=0.03$ ）。ただし、MRSによる躁状態評価では有意差は認められなかった。サブグループ解析では、BDの再発率の抑制（6ヵ月フォローアップ時：相対リスク=0.49, 95%CI:0.29~0.81, $P=0.006$ ）、および、YMRSスコアに基づく躁状態の重症度の改善（治療後：SMD=-0.30, 95%CI:-0.59~-0.01, $P=0.04$ ）に対して、CBTの短期間の効果が認められた。【結論】BDの再発率の抑制および躁状態の重症度の改善に対して、CBTの短期間の効果が認められたが、これらの効果は時間の経過とともに弱まると考えられた。また、BDのうつ状態の改善に対するCBTの効果は認められなかった。

■ Field Editor からのコメント

本研究は双極性障害に対する認知行動療法の効果についてのメタ解析です。双極性障害患者の再発率の低下や抑うつ症状の改善に有意な効果は認められなかったのですが、躁症状に対しては有意な効果がみられました。精神療法の治療効果を調べる報告が少ないなか、本研究は双極性障害に対する認知行動療法の効果について有益な示唆を与えていると思われます。