



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 71, No. 10

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 71 (10) には、PCN Frontier Review が1本、Review Article が3本、Regular Article が4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 による論文の意義についてのコメントを紹介する。

PCN Frontier Review

RNA sequencing in post-mortem human brains of neuropsychiatric disorders

C. Wu*, R. M. Bendriem, S. P. Garamszegi, L. Song and C. -T. Lee

*Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, USA

精神神経疾患患者の死後脳における RNA シークエンシング

RNA シークエンシング (RNA-Seq) はトランスクリプトームのプロファイリングに関する画期的なツールであり、神経科学者には、ヒト脳の転写状況を研究する際にますます重視されてきている。この次世代シークエンシング法を用いた研究によって、ヒト脳におけるニューロンの複雑さや複雑な神経疾患の病因について、新たな見識が明らかにされてきた。臨床神経

科学では、RNA-Seq によって、遺伝子発現を調節できる薬物療法の開発が促進され、神経疾患の診断および治療を改善する絶好の機会がもたらされている。さらに、統合的な全ゲノムシークエンシングおよびトランスクリプトームシークエンシングから、変異遺伝子の機能的役割、変異体の優先順位づけ、イントロン/エクソンのスプライシングに関するさらなる情報を得ることができる。本レビューでは、ヒト死後脳を用いた精神神経疾患に関する RNA-Seq 研究の現況、実験デザインおよびシークエンシングデータ解析に関するベストプラクティスの概要調査、ヒト脳における RNA-Seq の応用に伴う課題について記述する。

Field Editor からのコメント

■ ほんの10年前まで、網羅的遺伝子発現解析といえば DNA マイクロアレイでしたが、今では多くの研究が次世代シーケンサーを用いた RNA シークエンシングにより行われています。本レビューは、RNA シークエンシングの精神疾患の死後脳研究への応用について幅広く解説した初めての総説であり、大変有用な内容となっています。

Review Article

Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease?

B. Yulug*, L. Hanoglu and E. Kilic

*Department of Neurology, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

睡眠障害はアルツハイマー病のアミロイドクリアランス機序に影響を及ぼすか？

睡眠はアルツハイマー病の病因形成に中心的な役割を担う重要な因子である。しかし、アミロイドβ (Aβ) クリアランス (代謝) の機能障害機序に関して、質の低い睡眠でも睡眠障害と同様な役割を果たすか否かはなお不明である。本稿の目的は、断眠が Aβ クリアランス (代謝) に果たす役割について、現在得られているエビデンスを評価することとした。本稿の最後では、断眠と Aβ クリアランス経路との双方向相互作用の基盤にあると考えられる機序について論ずる。

■ Field Editor からのコメント

睡眠障害はアルツハイマー病でしばしばみられる随伴症状であり、これまではアルツハイマー病による脳の機能障害によって引き起こされるものと考えられていました。しかし、最近では睡眠障害自体がアルツハイマー病の病態生理に影響を与えている可能性を示唆する報告が増えてきています。本レビューでは睡眠障害とアミロイドβタンパクの動態との関係を示した最近の知見を紹介し、そのメカニズムについて考察しています。睡眠とアルツハイマー病の病理との関係を知ることが臨床的にも重要であり、大変意義のあるレビュー論文といえるでしょう。

Review Article

Autoantibodies against voltage-gated potassium channel and glutamic acid decarboxylase in psychosis: A systematic review, meta-analysis, and case series

R. Grain*, J. Lally, B. Stubbs, S. Malik, A. LeMince, T. R. Nicholson, R. M. Murray and F. Gaughran

*GKT School of Medicine, King's College London, London, UK

精神病における電位依存性カリウムチャンネルおよびグルタミン酸脱炭酸酵素に対する自己抗体：システマティックレビュー、メタアナリシス、症例シリーズ

精神病の一部症例では、電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 複合体およびグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) に対する抗体が報告されている。精神病患者におけるその陽性率の調査、および難治性精神病の抗 VGKC 複合体抗体に関する症例シリーズ報告のため、われわれは本領域で初めてのシステマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。精神病における VGKC 血清陽性率を示した研究は 5 件のみで、これにわれわれの症例シリーズを加えたところ、全体の陽性率は健常対照の 0.7% (1,753 名中 12 名) に対し 1.5% (1,720 名中 25 名) であることが特定された。メタアナリシスでは、精神障害における GAD65 自己抗体のプール解析による陽性率は 5.8% [95% 信頼区間 (CI) 2.0~15.6%, $I^2=91\%$, 研究 9 件] で、統合失調症および双極性障害における陽性率はそれぞれ 4.6% (95% CI 1.2~15.9%, 研究 9 件, $I^2=89\%$), 6.2% (95% CI 1.2~27.0%, 研究 2 件, $I^2=69\%$) であることが明らかになった。精神病患者は健常対照より抗 GAD65 抗体を有する可能性が高かった [オッズ比 (OR) 2.24, 95% CI 1.28~3.92%, $P=0.005$, 研究 8 件, $I^2=0\%$]。治療抵抗性精神病患者 21 名には、抗 VGKC 抗体が認められなかった。精神病における抗 VGKC 抗体の陽性率は低い。予備的なメタアナリシスから、GAD 自己抗体は精神病患者の方が健常対照より多くみられることが示唆されるが、1 型糖尿病を併発している可能性について説明した研究はほとんどなく、報告された抗 GAD 抗体力価の臨床的意義は不明である。GAD 異常を定義する閾値、および併存疾患である 1 型糖尿病の

有病率を報告した研究が少数であるため、抗 GAD 抗体が精神障害の発症に及ぼす影響を結論づけることはできない一方、GAD 陽性率を実際よりも高く見積もる結果となった可能性がある。われわれの症例シリーズでは、精神病において抗 VGKC 抗体と治療抵抗性とが関連するという仮説を裏づけることはできず、これまでに発表された文献も極めて少ない。

■ Field Editor からのコメント

Psychosis における抗 VGKC (voltage-gated potassium channel) 抗体と抗 GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体保有率に関する研究のシステマティックレビューとメタ解析を行い、抗 GAD 抗体保有者のオッズ比が 2.2 であることを明らかにしたレビュー論文です。GAD 反応性の定義、糖尿病の併存率など、リミテーションについても広くバランスよく議論されており、読み応えのある論文といえるでしょう。

Review Article

Psychophysiological effects of oxytocin on parent-child interactions : A literature review on oxytocin and parent-child interactions

*M. Szymanska**, *M. Schneider*, *C. Chateau-Smith*, *S. Nezelof* and *L. Vulliez-Coady*

*Science and Technology Department, Laboratory of Integrative and Clinical Neuroscience, EA 481, University of Burgundy Franche-Comté, COMUE Burgundy, CHRU Besançon, France

オキシトシンが親子相互交流に及ぼす精神生理学的影響：オキシトシンと親子相互交流に関する文献レビュー

オキシトシン (oxytocin : OT) は、しばしば「愛情ホルモン」または「愛着ホルモン」と称され、親子の絆の確立と質の向上に重要な役割を果たす。一方、新たに得られた証拠から、OT は非社会的挙動をもたらすことも示されている。これらの影響を明確にするため、内因性および外因性の OT が愛着に関する複数の決定因子 (親の感受性、親子二者関係の絆や同調性) に果たす役割を検討した研究についてレビューする。経鼻投与された OT および末梢における OT 濃度

に影響を与える背景因子および個人的因子についてもレビューした。最後に、OT の治療への応用の可能性と、ヒトを対象とした OT 研究における現時点での限界について検討する。今回の系統的文献レビューは、システマティックレビューおよびメタアナリシスに関する優先報告項目 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses : PRISMA) ガイドライン、2 種類の電子データベース、その他書籍情報をもとに行った。今回のレビューの組み入れ基準を満たす関連研究を計 47 件特定した。得られた知見のほとんどは、OT 投与により、向社会的な親子相互交流の向上が実現するという最近の見解と一致し、OT は親子の絆、感受性、同調性を促進すると考えられるプロセスに、有益な作用を発揮することが示されている。一方、OT により非社会的挙動 (例：不安) や有害作用 (母親による保護に関する想起の調節) が生じることが認められたが、これらはさまざまな背景因子 (例：虐待のレベル、親しくない人の存在) および個人的因子 (愛着の様式) により影響される。今回のレビューによって、背景および個人に依存する諸因子の重要性が裏づけられたことから、OT の精神生理学的影響を解析する場合、このことを考慮しなければならない。

■ Field Editor からのコメント

近年注目されているオキシトシンについては、対人関係の改善に寄与するという多くの文献がある一方、攻撃的行動を増加させるなどの懸念も報告されています。本論文は、広く先行研究のレビューを行い、オキシトシンがボンディング形成に寄与する功罪を展望する貴重な論文です。

Regular Article

Diffusion tensor imaging tractography study in bipolar disorder patients compared to first-degree relatives and healthy controls

A. Mahapatra*, S. K. Khandelwal, P. Sharan, A. Garg and N. K. Mishra

*Department of Psychiatry & National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

拡散テンソルトラクトグラフィーを用いた双極性障害患者と第一度親族および健常対照者との比較試験

【目的】本研究は、拡散テンソル画像 (DTI) トラクトグラフィーを用い、双極 I 型障害 (BD I) 患者、疾患を有さない患者の第一度親族 (FDR) および健常対照者 (HC) の白質構造の変化を比較することを目的とした。【方法】横断的研究において、寛解期にある BD I 型患者 16 例、FDR 15 例、HC 15 例からなる右利きの被験者について調査した。DTI トラクトグラフィーによって前視床放線、鉤状束、脳梁、帯状束を再構築した。拡散異方性 (FA) および見かけの拡散係数 (ADC) の平均値を群間で比較後、事後分析を行った。

【結果】3 群とも社会背景因子に大きな違いは認められなかった。FA 値については、脳梁、背側右帯状束、海馬側帯状束および鉤状束の両側で BD I 患者、FDR および HC 群間に有意差が認められた ($P < 0.001$)。BD I 患者の FA 値は HC よりも有意に低く、同様に FDR も HC と差異を示したが、その差は患者よりも小さかった。背側左帯状束および前視床放線の FA 値は群間に有意差を認めなかった。ADC 値については、脳梁、帯状回背側および海馬部、前視床放線および鉤状束の両側で群間に有意差が認められた ($P < 0.01$)。FA 値および ADC 値は、年齢などの臨床変数と有意に相関しなかった。【結論】これらの所見から、BD I 患者および患者の FDR は健康な集団と比較し、白質神経線維の微細構造が変化していることが示唆される。

Field Editor からのコメント

双極 I 型障害患者、その第一度親族および健常対象者の 3 群に対して、MRI の拡散テンソル画像 (トラクトグラフィー) を用いて、脳の白質線維の走行を調べた研究です。その結果、脳梁、鉤状束、帯状束などで健常対照者に比べ有意な群間差が認められました。近親者群は患者群よりはその有意差は小さいものの、患者群同様の異常を示していることもわかりました。双極性障害の器質的異常の特性を知るうえで、大変興味深い論文といえるでしょう。

Regular Article

Risk factors for early cardiovascular mortality in patients with bipolar disorder

S. -Y. Tsai*, C. -H. Lee, P. -H. Chen, K. -H. Chung, S. -H. Huang, C. -J. Kuo and W. -C. Wu

*1. Department of Psychiatry, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, 2. Department of Psychiatry and Psychiatric Research Center, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan

双極性障害患者の早期心血管死亡の危険因子

【目的】双極性障害 (BD) における早期心血管死亡の危険因子 (特に病態生理学的変化) を見出すことを試みた。【方法】双極 I 型障害の入院患者計 5,416 名を、死因の医療記録リンケージを用いて、後ろ向きに追跡した。65 歳未満の心血管疾患 (CVD、国際疾病分類 (ICD) 第 9 版, p.401-443) による死亡患者計 35 名を特定した。生存中の BD 患者 2 名と精神的に健常な成人 2 名を対照被験者とし、年齢 (± 2 歳)、性別、最終/インデックス入院日 (± 3 年) または一般的な集団検診日に従って、各死亡患者とマッチさせた。データは医療記録から入手した。【結果】CVD による死亡の 80% は、インデックス入院後 10 年以内に生じていた。死亡した BD 患者と生存中の BD 対照患者とを比較したところ、条件付きロジスティック回帰分析から、CVD による死亡と最も強い関連を示す変数はインデックス入院 1 日目の白血球数および心拍数であることが認められた。インデックス入院 1 日目の収縮期血圧は、CVD による死亡のもう 1 つの危険因子である心

拍数の代替になりうる。【結論】BDの急性期の全身性炎症および交感神経活動亢進は、CVDによる早期死亡の危険因子になりうる事が示唆される。

■ Field Editor からのコメント

5,416名の双極I型障害患者のうち、65歳未満で心血管障害により死亡した35名に対してその危険因子を後方視的に調査した研究です。その結果、心血管障害による死亡には入院時の白血球数と心拍数または収縮期血圧が関係しており、双極性障害の急性期における全身性の炎症や交感神経系の過活動が若年での心血管障害による死亡の危険因子であることが示唆されました。双極性障害の急性期治療において、身体的状態に目を向ける重要性を再認識する点からも臨床的に意義深い論文といえるでしょう。

Regular Article

Re-adjusting the cut-off score of the Korean version of the Childhood Autism Rating Scale for high-functioning individuals with autism spectrum disorder

H. -J. Kwon*, H. -J. Yoo, J. -H. Kim, D. -H. Noh, H. -J. Sunwoo, Y. S. Jeon, S. Lee, Y. Jo and G. -Y. Bong

*Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

高機能自閉スペクトラム症患者に関する韓国版小児自閉症評価尺度のカットオフスコアの再調整

【目的】現行の韓国版小児自閉症評価尺度(K-CARS)のカットオフスコアは、高機能自閉症の正確な診断に十分な感度ではないように思われる。本研究は、高機能自閉スペクトラム症(ASD)患者の診断に最適なK-CARSのカットオフスコアを明らかにすることを目的とした。【方法】被験者計329名を対象に、韓国版自閉症診断面接改訂版(K-ADI-R)、韓国版自閉症診断観察検査(K-ADOS)、K-CARSによる評価を行った。IQおよび社会的成熟尺度スコアも評価した。【結果】K-CARSの真陽性率および偽陰性率は、それぞれ77.2%、22.8%であった。言語性IQ(VIQ)および社会的知能(SQ)は、誤分類の有意な予測因子

であった。偽陰性率は、被験者のVIQが69.5超の場合19.8%から36.0%に上昇し、VIQが69.5超かつSQが75.5超の場合は44.1%に上昇した。さらに、SQが83.5超の場合、被験者のVIQが69.5以下であっても、偽陰性率は46.7%に上昇した。最適なカットオフスコアはそれぞれ28.5(VIQ 69.5以下かつSQ 75.5以下の場合)、24.25(VIQ 69.5超かつSQ 75.5超の場合)、24.5(SQ 83.5超の場合)であった。【結論】K-CARSを高機能自閉症・アスペルガー症候群の診断に用いると、偽陰性の可能性が増大する。十分な言語能力を有するASD被験者には、K-CARSのカットオフスコアを再調整すべきであること、および/またはASDの診断精度を高めるための補足的な診断ツールを要する可能性があることが示された。

■ Field Editor からのコメント

日本でも広く用いられている小児自閉症評価尺度(Childhood Autism Rating Scale : CARS)に関して、その韓国版を高機能自閉症スペクトラム症者に用いる際に、カットオフ値を調整する必要があることを報告した論文です。海外で開発された評価尺度を本邦で適用する際にも、本論文で用いられた方法論は役に立つことでしょう。

Regular Article

Relationship between maternal depression and bonding failure : A prospective cohort study of pregnant women

M. Ohara*, T. Okada, C. Kubota, Y. Nakamura, T. Shiino, B. Aleksic, M. Morikawa, A. Yamauchi, Y. Uno, S. Murase, S. Goto, A. Kanai, T. Masuda, M. Ando and N. Ozaki

*Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

周産期女性の抑うつ状態とボンディング障害との関係：前向きコホート研究を用いた検討

【目的】周産期における母親の抑うつ状態と、母親から子へのボンディング(愛着)の障害との関連は明確ではない。【方法】990名の妊産婦へ妊娠初期、後期、産後5日目にEdinburgh Postnatal Depression

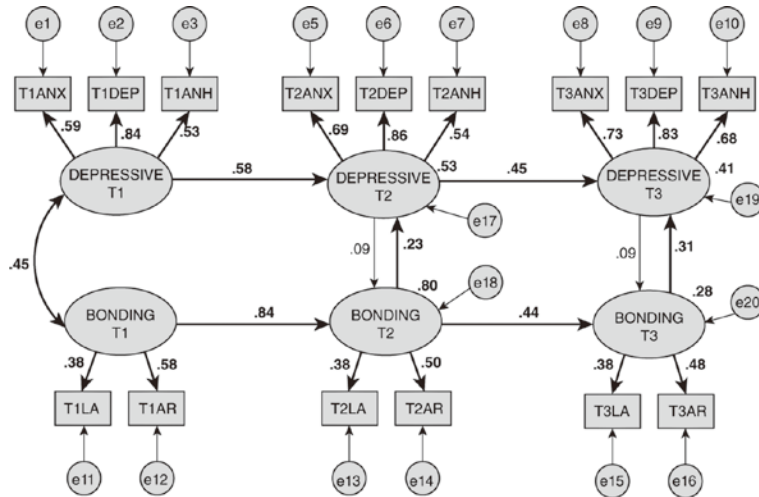


Figure 1 Structural regression model of the association between depressive mood and bonding failure during early pregnancy before week 25 (T1), during late pregnancy around week 36 (T2), and at 5 days after delivery (T3). Significant paths and covariances are in bold. Covariances between the indicators over the three occasions are not shown for clarity. $\chi^2=171.547$. Degree of freedom=66. Comparative fit index=.973. Root mean square error of approximation=.046. Akaike information criterion=279.547. ANH : anhedonia, ANX : anxiety, AR : anger and rejection, BONDING : bonding failure, DEP : depression, DEPRESSIVE : depressive mood, e : error variables, LA : lack of affection.

(出典 : 同論文, p.738)

Scale (EPDS) および Mother-Infant Bonding Questionnaire (MIBQ) への回答を依頼し, 751 名 (32.1±4.4 歳) が応じた。母親の抑うつ状態とボンディング障害の関連を明らかにするために, 妊娠期から産後 5 日目にかけて構造回帰モデルを作成し, 共分散構造分析を用いて解析した。【結果】非逐次モデルの適合度は良好であり, 以下が明らかになった。①妊娠後期と産後 5 日目においてボンディング障害は同時期の抑うつ状態を予測し ($r=0.23, P<0.01$; $r=0.31, P<0.05$), ②抑うつ状態は妊娠初期から妊娠後期, 産後 5 日目にかけて予測的影響を受け ($r=0.58, r=0.45, P<0.01$), ③ボンディング障害も同様に妊娠初期から妊娠後期, 産後 5 日目にかけて予測的影響を受けた ($r=0.84, r=0.44, P<0.01$)。また, このモデルにおいて産後 5 日目の抑うつ状態とボンディング障害を各々 41%, 28% 説明可能であった。【結論】周産期においてボンディ

ング障害をもつ女性は抑うつ状態を呈しやすい。妊娠期から産後にかけて持続的に, 抑うつ状態とボンディング障害は互いに予測する因子であった。以上から, 抑うつ状態やボンディング障害を伴う女性に対する妊娠期からの早期介入が周産期における抑うつ状態の予防, 肯定的母子関係の確立に有用である可能性が示唆された。

■ Field Editor からのコメント

- ボンディングの不全が, 妊娠中と分娩 5 日後の抑うつ気分を予測しうることを見出した前向きコホート研究です。この結果からは, 妊娠女性への保護と支援の重要性が示唆されました。周産期の抑うつ状態は社会的にも注目すべきトピックであり, 時宜を得た論文といえるでしょう。

■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

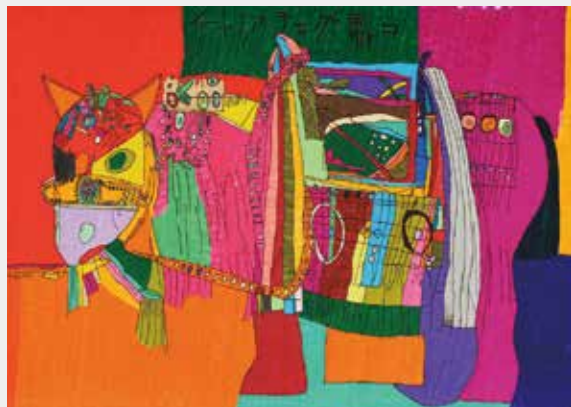
Vol. 72, No. 1-2 表紙の作品解説

一頭の馬が大きくカラフルに描かれている。画面上部に書き込まれた文字から、岩手県の祭りでの馬を描いたのだとわかる。そこでは、華やかな馬具をつけた馬が何十頭も並んで約15キロメートルを練り歩くのだ。

この絵は大胆さと繊細さの双方によって成り立っている。色彩は鮮やかだが陰影は施されていない。脚も2本しか見えない。にもかかわらず平面的になっていないのは、細部に十分な注意が払われているからだ。例えば右耳はほぼ直線であるのに対して、左耳の片側にはゆるやかなカーブが用いられている。こうした非対称性をいくつも重ねることで、この絵にはさりげない動きが生まれている。背景も面白い。馬という図 (figure) に対する地 (ground) がいくつかの色に塗り分けられているが、その分割方法は、再現描写とは関係なく、この絵全体に色彩のハーモニーをもたらそうという観点によって決められている。

以上のような特徴について作者が明確に意図していたかどうかを確認することはできない。彼女に知的障害があるからだが、しかし無自覚な（あるいは無意識の）判断はプロの画家にだってある以上、そのことを問題視する必要はない。それよりも興味深いのは、彼女が小さな頃から塗り絵が好きだったという事実である。というのも、この絵には線による区画だけでなく、色だけで区画されている箇所が認められるからだ。八重樫は塗り絵のフォーマットを自分なりに展開して独自の表現を獲得したということである。

（保坂健二郎，東京国立近代美術館）



タイトル：チャグチャグ馬コ

作者：八重樫道代

制作年：2002年

技法：紙，水性ペン，油性ペン

サイズ：544×767 mm

撮影：大西暢夫

写真提供：社会福祉法人グロー（GLOW）