



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 1

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (1) は、PCN Frontier Review が 1 本, Regular Article が 3 本掲載されている。国内の論文は著者による日本語抄録を、海外の論文は 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

Neural basis of major depressive disorder : Beyond monoamine hypothesis

S. Boku*, S. Nakagawa, H. Toda and A. Hishimoto

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

うつ病の神経生物学的基盤：モノアミン仮説を超えて

モノアミン仮説はその単純さとわかりやすさから、うつ病の病態仮説として長い間にわたって最も受け入れられてきている。実際、現在使用されている抗うつ薬のほとんどはモノアミン仮説に基づいて開発されている。しかし、モノアミン仮説は抗うつ薬の反応潜時を説明できないこと、現在使用されている抗うつ薬の効果が不十分であるうつ病症例が多いことが、問題点として指摘されている。したがって、モノアミン仮説に代わる抗うつ薬の反応潜時を説明可能な新しい病態仮説が必要であり、そのような病態仮説はうつ病の新規治療標的の同定に大きく貢献することが期待され

る。今までの研究により、うつ病患者の海馬体積減少への視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系の障害によるグルココルチコイド増加の関与が推測されている。この推測をもとに、モノアミン仮説に代わるうつ病の病態仮説として神経可塑性仮説と神経細胞新生仮説が提唱されている。前者は神経細胞の形態学的変化により、後者は神経細胞新生の減少により、海馬体積減少をそれぞれ説明し、ともに抗うつ薬の反応潜時が説明可能である。本総説では、まず神経可塑性仮説と神経細胞新生仮説の成り立ちを概説したうえで、両仮説の詳細を解説する。

■ Field Editor からのコメント

うつ病の病態仮説といえば、20 世紀はモノアミン仮説が有名でしたが、現在最も有力なのは、神経可塑性仮説で、その成立には日本人研究者の貢献も大きいことが知られています。うつ病における神経新生の役割に関する研究で、業績を上げてきた朴秀賢博士による本論文は、うつ病における神経可塑性や神経新生の役割について、モノアミンや視床下部-下垂体-副腎皮質系との関連を含めて幅広く展望し、うつ病の神経科学研究の道標となる有意義な総説です。

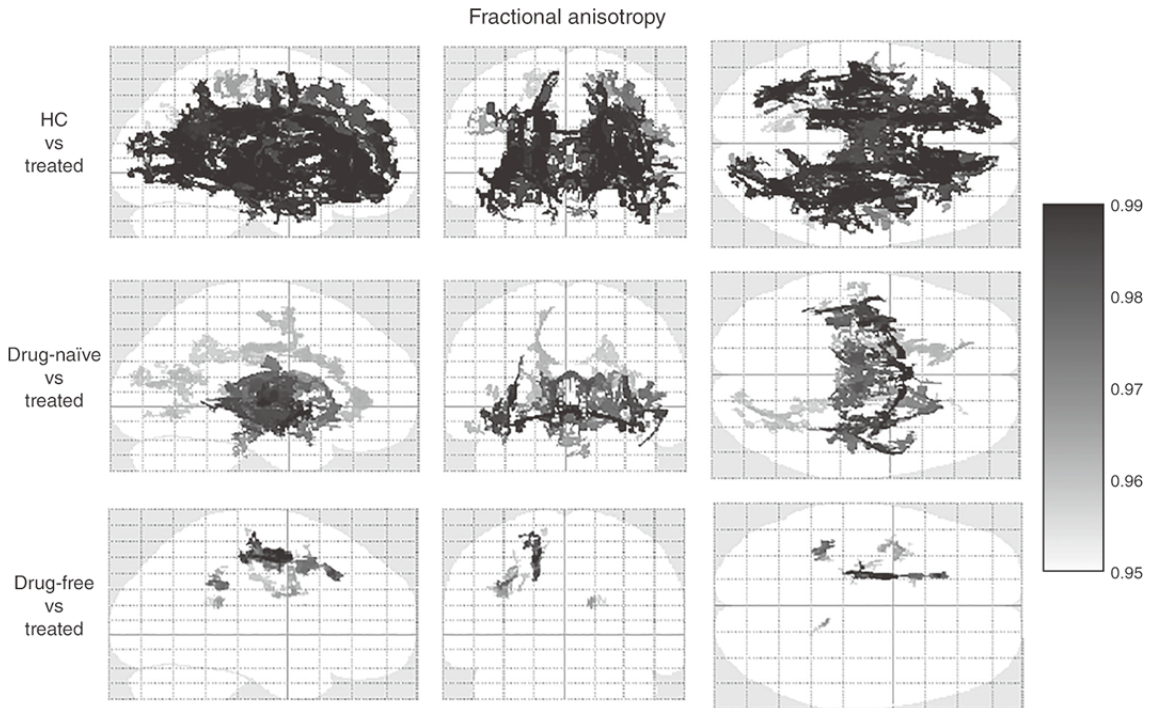


Figure 4 White matter tracts where currently treated patients have significantly lower values of fractional anisotropy compared to the other subgroups. The greyscale bar refers to 1 P -values. HC : healthy controls.

(出典：同論文, p.24)

Regular Article

White matter alterations associate with onset symptom dimension in obsessive-compulsive disorder

*I. Bollettini**, *M. G. Mazza*, *L. Muzzarelli*, *S. Dallapezia*, *S. Poletti*, *B. Vai*, *E. Smeraldi* and *F. Benedetti*

*Department of Clinical Neurosciences, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, C. E. R. M. A. C. (Centro di Eccellenza Risonanza Magnetica ad Alto Campo), Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

白質の変化は強迫性障害発症時の症状ディメンションと関連している

【目的】強迫性障害 (OCD) の高い不均一性は、症状ディメンションにかかわる多次元モデルによって最もよく記述される。著者らは、OCD 発症時に評価される症状ディメンションの長期的作用の影響に焦点をあて、OCD に伴う白質の変化について検討することを

本研究の目的とした。さらに、薬物療法の影響および現在優勢な症状ディメンションを照合し、OCD に伴う白質の変化について検討した。【方法】OCD 患者 58 名と、年齢・性別をマッチさせた健常対照 58 名を対象にした。OCD 発症時の症状ディメンションに従って患者を分け、5 因子モデルにより評価した。サブグループ間の差を調べるため、 t 検定を実施した。同様の解析を実施し、症状ディメンションについて検討した。拡散テンソル画像の神経路に基づいた空間統計により解析を実施した。【結果】発症時の疑念/確認および儀式的行為/迷信に関する症状ディメンション、ならびに現在の対照性/完全主義に関する症状ディメンションについて、拡散テンソル画像測定法の有意な変化によって明らかとなった。白質の変化と現在の対照性/完全主義に関するディメンションとの関連は、発症時の疑念/確認に関するディメンションの影響が制御された場合にのみ認められた。最終的に、今回の結果から、患者と健常対照との間に認められた差は、過

去の薬物療法の影響によるものであることを指摘した。【結論】今回の知見から、発症時の症状ディメンションは白質の微細構造の長期的変化と関連していることが明らかとなった。発症時の症状ディメンションは、もって生まれたエンドフェノタイプを反映していると考えられる。加えて、今回の結果から、薬物療法の OCD の白質に及ぼす影響が確認され、現在の治療がミエリン形成に多大な影響を及ぼすことが示された。

■ Field Editor からのコメント

本論文では、拡散テンソル画像を用いて、強迫性障害患者における発症時の症状（5 因子モデルに基づく症状次元）が、白質統合性の長期的変化と関連することを示しています。強迫性障害の発症時の症状に着目した類似の先行研究はなく、独創的で貴重な論文です。

Regular Article

Achieving recovery in patients with schizophrenia through psychosocial interventions : A retrospective study

*M. Buonocore**, *M. Bosia*, *M. A. Baraldi*, *M. Bechi*, *M. Spangaro*, *F. Cocchi*, *L. Bianchi*, *C. Guglielmino*, *A. R. Mastromatteo*, and *R. Cavallaro*

*Department of Clinical Neurosciences, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

心理社会的介入による統合失調症患者の回復：後向き研究

【目的】回復、すなわち機能的寛解は、統合失調症治療の最終目標である。その重要性にもかかわらず、寛解の標準化された定義はまだ存在しておらず、このため報告されている回復率も研究間で大きく異なる。さらに、リハビリテーションが回復に及ぼす効果に関する研究も十分とは言えない。本研究の目的は、リハビリテーションプログラムを受けている慢性期の統合失調症患者を対象にその回復を評価し、社会認知機能リハビリテーションを中心に寄与因子を調査することである。【方法】治療が行われた統合失調症患者 104 例からデータを収集した。このうち 46 例には、認知矯正療法を含む標準的なりハビリテーションプログラム、58 例にはこれに加えて社会認知機能に特化した治療が実

施され、精神病理、認知、社会認知、生活の質尺度（Quality of Life Scale）の評価が行われていた。本研究では、このデータを使用して後向き解析を実施した。【結果】Quality of Life Scale に基づく評価では、本研究対象患者の 56.76% に回復が認められた。臨床、認知および社会認知変数に効果はみられなかったが、社会認知機能リハビリテーションへの参加と回復との間には正の関連が認められた。【結論】今回の結果は、患者に心理社会的介入を実施することにより高い回復率が期待できることを示しており、社会認知機能改善を目的とするリハビリテーションプログラムが回復過程をさらに促進する可能性を示唆している。このことが確認されれば、今回の結果は日常診療および医療の内容に重要な影響を及ぼし、臨床医は、回復促進のため、社会認知機能に特化したリハビリテーションプログラムの開発および最適化を行うことが可能になると考えられる。

■ Field Editor からのコメント

本研究では、統合失調症患者 104 名に対して、6 ヶ月間にわたり認知機能訓練などを行った結果、約 57% の患者がリカバリーを達成したと報告しています。また、平均罹病期間が 10 年を越えた慢性期の患者であっても、良好な転帰が観察されていて、認知機能訓練の重要性を改めて明らかにした、示唆に富んだ論文だといえます。

Regular Article

Pyridoxamine : A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress

M. Itokawa*, M. Miyashita, M. Arai, T. Dan, K. Takahashi, T. Tokunaga, K. Ishimoto, K. Toriumi, T. Ichikawa, Y. Horiuchi, A. Kobori, S. Usami, T. Yoshikawa, N. Amano, S. Washizuka, Y. Okazaki and T. Miyata

*1. Project for Schizophrenia Research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, 2. Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Tokyo, 3. Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Japan

カルボニルストレスを伴う統合失調症に対するピリドキサミン併用療法の効果の検証

【目的】カルボニルストレスを呈する統合失調症に対してピリドキサミン大量併用療法の効果を検証する。【方法】カルボニルストレス亢進のバイオマーカーである血漿ペントシジン高値の統合失調症入院患者10名を対象に、ペントシジン抑制作用を有するピリドキサミン（3種類あるビタミンB₆の1つ）の大量併用療法（1,200～2,400 mg/日）を24週間のオープントライアルとして実施した。主要評価項目はPANSS, BPRSのベースラインから終了時（脱落時含む）の平均変化量とした。【結果】10名中8名の患者で血漿ペントシジンが減少した。特に2名の患者では精神病

状に顕著な改善を認めた。GLO1酵素にフレームシフト変異を有する典型的なカルボニルストレス患者は、ペントシジンの減少と並行して、精神病症状の改善を認めた。4名の患者では、薬剤性パーキンソンニズム評価スケールで20%以上の改善を認めた。自殺に関する有害事象は生じなかった。2名の患者でウェルニッケ脳症に類似した副作用が出現したが、チアミンの迅速な補充で後遺症を残さず完全に回復した。【結論】ピリドキサミン大量併用療法は、少なくとも一部のカルボニルストレスを伴う統合失調症にある程度有効であった。今後は、プラセボを用いたランダム化比較試験で、本試験で示されたピリドキサミン大量併用療法の効果を再検証する必要がある。

Field Editor からのコメント

本論文の著者らは、カルボニルストレス性統合失調症（有害なカルボニル化合物が体のなかで異常に蓄積してしまうタイプの統合失調症）の存在を本邦から初めて報告し（Arch Gen Psychiatry, 2010）、カルボニルストレスを抑制する作用がある活性型ビタミンB₆（ピリドキサミン）を補充する治療法を提唱してきました。今回、本研究において、この仮説に則り、カルボニルストレス性統合失調症患者を対象として、24週間の高用量ピリドキサミン補充療法（1,200～2,400 mg/日）のオープントライアルを実施したところ、2名の患者でウェルニッケ脳症様の副作用がみられたものの、著明に改善した患者もあり、統合失調症のなかにピリドキサミンが有効な一群が存在する可能性を示した論文です。