



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 2

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (2) は、PCN Frontier Review が 1 本、Regular Article が 6 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

Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications

M. Ikeda, T. Saito, K. Kondo and N. Iwata*

*Department of Psychiatry, Fujita Health University
School of Medicine, Toyoake, Japan

双極性障害の全ゲノム関連研究：最近の知見のシステムティックレビューとその臨床的意義

分子遺伝学における最近の進展は、遺伝子多型（例えば一塩基多型）と、精神疾患を含む複雑疾患の疾患感受性との間の関連性評価を可能にした。特に、全ゲノム関連研究（GWAS）や、GWAS のサマリー統計量を用いたメタ解析、そしてメガ解析（この解析では、サマリー統計量ではなく、生データを用いる）は、革新的結果をもたらし、多数の疾患感受性遺伝子・一塩基多型を同定している。双極性障害に関しては、現在までに数万以上のサンプルを用いた解析がなされ、40

以上の遺伝子が双極性障害感受性遺伝子として同定されている。本システムティックレビューでは、双極性障害 GWAS の最近の知見をまとめるとともに、その臨床的意義を考察した。

Field Editor からのコメント

最近、日本人双極性障害患者約 3,000 名を対象としたゲノムワイド関連研究（GWAS）を発表した。藤田保健衛生大学の池田匡志准教授らによる、双極性障害の GWAS に関する系統的レビューです。双極性障害の GWAS について、欧米人約 30,000 名を対象とした未掲載論文の内容を含めた最新の情報が網羅されています。双極性障害の GWAS に焦点をあてた総説はこれまでになく、大変貴重な内容となっています。

Regular Article

Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder

A. Nishimura, Y. Aritomi, K. Sasai, T. Kitagawa and A. R. Mahableshwarkar*

*Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka, Japan

成人大うつ病性障害患者に対する vortioxetine 5, 10 および 20 mg/日の有効性, 安全性および忍容性を検討する 8 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験

【目的】本研究では, 成人大うつ病性障害患者における vortioxetine (以下, 本剤) の有効性および安全性を評価したものである。【方法】本研究では, 大うつ病性障害患者 600 名を本剤 5, 10, 20 mg またはプラセボに無作為割り付け (1:1:1:1) し, 1 日 1 回, 8 週間投与した。主要評価項目は, 投与 8 週時点 (LOCF) のモンゴメリー・アズバークうつ病評価尺度 (MADRS) 合計スコアのベースラインからの変化量であった。副次評価項目は, 反応率 (MADRS 合計スコアがベースラインから 50% 以上減少した患者の割合), 寛解率 (MADRS 合計スコアが 10 以下になった患者の割合), 臨床全般印象-改善度スコアおよびシーハン障害尺度のベースラインからの変化量であった。有害事象は要約を示した。【結果】主要評価項目において, 本剤はプラセボに対して有意差を示さなかった。経時測定データに対する混合効果モデルを用いた主要評価項目の副解析では, 本剤 10 および 20 mg はプラセボに比べ改善を示した。副次評価項目である反応率および機能障害については本剤 10 mg で改善を示した。本剤の忍容性は良好であった。悪心, 便秘, 口渇, めまいおよび不眠はプラセボに比べ 2 倍以上の頻度で発現した。投与終了 1 週間および 2 週間後の中止後症状のスコアはすべての群で同程度であった。【結論】本剤は, 主解析においてプラセボに対する有意差を示すことはできなかったが, 副解析では 10 および 20 mg の有効性が示唆された。安全性および忍容性は良好であった。追加試験の実施は妥当と考えられた。

■ Field Editor からのコメント

本論文は, セロトニントランスポーターおよび数種のセロトニン受容体に親和性を有する新規抗うつ薬 vortioxetine の安全性と抗うつ効果を調べた無作為化比較試験についての報告であり, 対象の約 20% は日本人です。Vortioxetine は欧米では一部臨床導入されていますが, 日本人などを対象とした vortioxetine の有効性評価が行われる際に, 本研究は大いに寄与すると思われます。

Regular Article

Working memory network alterations in high-functioning adolescents with an autism spectrum disorder

E. M. Barendse*, L. J. Schreuder, G. Thoonen, M. P. H. Hendriks, R. P. C. Kessels, W. H. Backes, A. P. Aldenkamp and J. F. A. Jansen

*1. Department of Research and Development, Kempenhaeghe Expertise Centre for Epileptology, Sleep Medicine and Neurocognition, Heeze, 2. School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, 3. Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands

高機能自閉スペクトラム症青年患者における作業記憶ネットワークの変化

【目的】自閉スペクトラム症 (ASD) 患者には, 通常, 作業記憶 (WM) 系の障害がある。WM は, 上手に社会生活を送っていくうえでなくてはならないものであるとされている。著者らは WM の脳内ネットワークについて, ASD ではネットワークの統合性が対照に比べ変化しているとの仮説を立てた。【方法】自閉症性障害 (n=1), アスペルガー障害 (n=7), 特定不能の広汎性発達障害 (n=5) の青年患者 13 名 (うち女性 1 名) と対照として正常発達の青年 13 名 (うち女性 1 名) が本研究に参加した。n バック課題使用時および安静状態において, 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を実施した。【結果】今回の行動データ解析では, 可能な限り詳細な検討を行った結果, ASD における WM 能力障害が認められた。n バック課題および安静状態のデータから, 二値化された WM ネットワークにおける全体効率, ASD 青年患者の方が健常対照群より低いことが示された。この結果は, 問題の合計, 相互関係, 言語に関する診断スコアと相関していた。【結論】高機能自閉症青年患者には WM 系の障害があるが, これは通常代償される。ASD における脳内ネットワーク機能的 MRI マーカーは, 診断スコアにおいて示される自閉症の特徴と関連している。したがって, 機能的 MRI から, ASD 青年患者におけるニューロンと記憶障害との相関が得られる。

■ Field Editor からのコメント

本論文は、自閉スペクトラム症の青年において、作業記憶の障害と臨床表現型（対人相互性やコミュニケーションの障害）に相関があること、作業記憶を司るネットワークの結合性との間の関連性を調べた大変注目すべき報告です。

Regular Article

An open-label extension long-term study of the safety and efficacy of aripiprazole for irritability in children and adolescents with autistic disorder in Japan

H. Ichikawa*, M. Hiratani, A. Yasuhara, N. Tsujii, T. Oshimo, H. Ono and Y. Tadori

*Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

小児自閉性障害患者の易刺激性に対する aripiprazole の安全性および有効性：日本での非盲検長期継続投与試験

【目的】日本にて小児自閉性障害患者（6～17 歳）の易刺激性に対する aripiprazole 長期投与時の安全性と有効性を検討した。【方法】先行するプラセボ対照無作為化二重盲検短期（8 週間）投与試験を完了した被験者に、aripiprazole（以下、本剤）の可変用量（1～15 mg/日）を自閉スペクトラム症における易刺激性に対する日本での適応追加承認時まで投与し、安全性と有効性を評価した。【結果】86 名に本剤が投与され、70 名（81%）が 48 週の評価を終了した。平均投与期間は 694.9 日であった。全投与期間の 1 日平均投与量は 7.2 mg であり、最終平均投与量は 8.5 mg であった。発現率 20% 以上の有害事象は鼻咽頭炎、傾眠、インフルエンザ、および体重増加であった。発現した有害事象の重症度は多くが軽度か中等度であり、死亡例は認められなかった。プロラクチン低下を除く臨床検査値、バイタルサイン、身長、心電図検査では、臨床的に特記すべき変化は認められなかった。投与後 48 週における異常行動チェックリスト日本語版興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（observed case）は、プラセボからの移行例で -6.3、本剤からの移行例で -2.6 であった。【結論】本剤の長期投与は日

本の小児自閉性障害患者の易刺激性に有効で、安全性に大きな問題がなく、良好な忍容性が確認された。

■ Field Editor からのコメント

本論文は、日本における小児自閉性障害患者（6～17 歳）の易刺激性に対する aripiprazole 長期投与時の安全性と有効性を検討した研究の報告です。8 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検試験に引き続き行われ、86 名中 70 名（81%）が 48 週間の試験期間を完了しました。日本においてこの年齢層で実施された数少ない研究で、大変貴重な報告といえるでしょう。

Regular Article

Short- and long-term evaluation of cognitive functions after electroconvulsive therapy in a Japanese population

S. Takagi*, T. Takeuchi, N. Yamamoto, M. Fujita, K. Furuta, H. Ishikawa, N. Motohashi and T. Nishikawa

*1. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.
2. Department of Psychiatry, Samariyabito Hospital, Okinawa, Japan

電気けいれん療法後、短期間および長期間における認知機能の評価

【目的】電気けいれん療法は、精神疾患に対して十分に確立された、安全で効果のある治療法である。しかし、電気けいれん療法が認知機能への悪影響があるかどうかは依然として議論がある。われわれは、日本人において、電気けいれん療法前後の複数のタイミングで多種の認知機能を評価することを目的として本研究を行った。【方法】電気けいれん療法を施行した患者に対して 5 種類の神経心理学的検査を電気けいれん療法コースの直前、直後、4 週間後の 3 つの時点で行った。【結果】一時的だが有意な文字流暢性機能の低下が電気けいれん療法コース終了直後に認められたが、4 週間後には改善した。また、トレイルメイキングテストの有意な改善が電気けいれん療法 4 週間後に認められた。【結論】日本人を対象とした本研究では、電気

けいれん療法の言語流暢性や他の認知機能障害への有害な影響は一時的なものであった。長期間の観察では情報処理速度や高次機能にかかわると考えられるタスクで改善が認められた。

■ Field Editor からのコメント

100名の患者（うつ病91名，統合失調症9名）に対し，MMSE，リバーミード行動記憶検査，トレイルメイキングテストB，Thurstone 言語流暢性テスト，controlled oral word association test (COWA)を用い，ECT治療の前，直後，ECT終了4週間後の認知機能を評価した論文です。ECTの言語流暢性やその他の認知機能への悪影響が一時的であり，長期的にみると遂行機能の改善が認められることを示した，臨床への示唆に富む論文です。

Regular Article

Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial

T. Inoue, A. Nishimura, K. Sasai and T. Kitagawa*

*Department of Psychiatry, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

Vortioxetine を用いた日本人成人うつ病性障害患者を対象とした8週間プラセボ対照二重盲検試験および52週間非盲検長期継続投与試験

【目的】日本人のうつ病性障害患者における vortioxetine (5~20 mg/日) の安全性と有効性を，8週間プラセボ対照二重盲検試験からなる短期投与試験とその継続投与試験である52週間非盲検長期継続投与試験により評価した。【方法】短期投与試験の主要評価項目は，投与8週時点におけるモンゴメリー・アズバークうつ病評価スケール (MADRS) 合計スコアのベースラインからの変化量であった。長期継続投与試験の主目的は，vortioxetine を長期投与したときの安全性であった。なお，有効性評価項目は，投与52週時点までの MADRS 合計スコアおよび臨床全般印象-重症度 (CGI-S) スコアのベースライン (長期継続投与試験開始時) からの変化量および投与52週時点までの

臨床全般印象-改善度 (CGI-I) スコアであった。【結果】366名が無作為化され，338名が短期投与試験を完了し，そのうち119名が長期継続投与試験に参加した。短期投与試験において主解析 (共分散解析) および副解析 (経時測定データに対する混合効果モデル) では，投与8週時点における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量について，vortioxetine 群における減少はプラセボ群と比較して大きかったが，統計学的に有意な差ではなかった。長期継続投与試験において，有害事象の発現頻度は86.6%であり，発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎 (40.3%) および悪心 (21%) であった。また，MADRS 合計スコア，CGI-I スコアおよび CGI-S スコアに基づくうつ症状の改善効果は長期継続投与試験開始時から52週の投与期間を通して維持された。【結論】短期投与試験において，vortioxetine は投与8週時点における主解析についてプラセボに対して有意差を示すことはできなかった。長期継続投与試験では，52週の投与期間を通してうつ症状の改善効果は維持された。短期投与試験および長期継続投与試験において vortioxetine の安全性および忍容性は良好であった。

■ Field Editor からのコメント

本論文は，新規抗うつ薬 vortioxetine を日本人のうつ病性障害患者で検討した第Ⅲ相試験に関する報告です。8週 RCT (365名) で有効性は示せませんでした。52週オープンラベル試験 (119名) で抑うつ症状の改善と安全性，忍容性を示すことができました。

Regular Article

Natural regulatory IgM-mediated autoimmune responses directed against malondialdehyde regulate oxidative and nitrosative pathways and coupled with IgM responses to nitroso adducts attenuate depressive and physiosomatic symptoms at the end of term pregnancy

C. Roomruangwong, D. S. Barbosa, C. C. de Farias, A. K. Matsumoto, T. H. L. Baltus, N. R. Morelli, B. Kanchanatawan, S. Duleu, M. Geffard and M. I. Maes*

*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

マロンジアルデヒドに対する IgM を介した自然制御性の自己免疫反応は、酸化およびニトロソ化の経路を制御し、ニトロソ付加体に対する IgM 反応と連動して、妊娠終期の抑うつおよび生理身体症状を緩和させる

【目的】本研究の目的はマロンジアルデヒド (MDA) およびニトロソ (SNO) 付加体に対する免疫グロブリン (Ig) M を介した自己免疫反応が、妊娠終期のニトロ化-酸化ストレス、身体・抑うつ症状 (DPSS) に及ぼす作用について明らかにすることである。【方法】妊娠終期の女性および健康対照を対象に、MDA、ニトロシル化により形成された NO (ニトロソ) 付加体、ニトロ化により形成された NO₂チロシンに対する IgM 反応を測定し、さらに、ヒドロペルオキシド [Fe (II) 酸化キシレノールオレンジ], 蛋白質過氧化物 (AOPP), NO 代謝産物 (NOx) のレベルを測定した。【結果】MDA に対する IgM 反応は、AOPP、ヒドロペルオキシド、NOx、DPSS と有意な負の関連を示した。NO 付加体に対する IgM 反応は DPSS と有意な負の関連、NOx レベルと正の関連を示した。MDA、NO 付加体、NO₂チロシンに対する IgM 反応間に有意な関連を認めた。DPSS スコアは AOPP、生涯における月経前症候群の既往 (いずれも正の関連)、NO 付加体に対する IgM 反応 (負の関連) により予測された。さらに、ニトロ化-酸化ストレス指標の分散の 71.8% は、MDA に対する IgM 反応、抗酸化物質のレベル (亜鉛、総ラジカルトラッピングパラメータ)、および炎症性メディエーターの低下により説明された。【結論】妊娠中の MDA に対する IgM 反応レベルの低下は、ニトロ化-酸化プロセスの制御低下を伴うため、DPSS と関連する酸化およびニトロソ化ストレスバイ

オマーカー上昇の説明となる。NO 産生増加の結果としてのニトロシル化を反映した NO 付加体に対する IgM 反応は、妊娠終期の DPSS を制御し大うつ病のトレイト・マーカーとなる。MDA に対する IgM 反応は、代償性抗炎症反応システムの主要部分である。

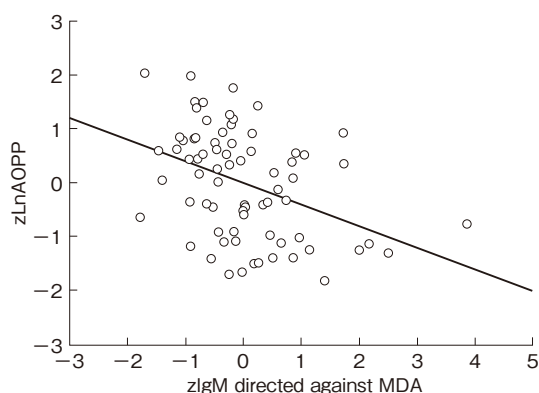


Figure 1 Correlation between immunoglobulin (Ig) M responses to malondialdehyde (MDA) and plasma levels of advanced oxidation protein products (AOPP, in Ln transformation). $r = -0.431$, $P < 0.001$, $n = 73$

(出典：同論文, p.124)

Field Editor からのコメント

妊娠終期の身体・抑うつ症状に、酸化ストレスへの防御系として働く自然免疫が関与していることを示した論文です。周産期精神障害の病態解明、ひいては発症・再発予防や治療に寄与し得る貴重な報告といえるでしょう。

■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

Vol. 72, No. 5-6 表紙の作品解説

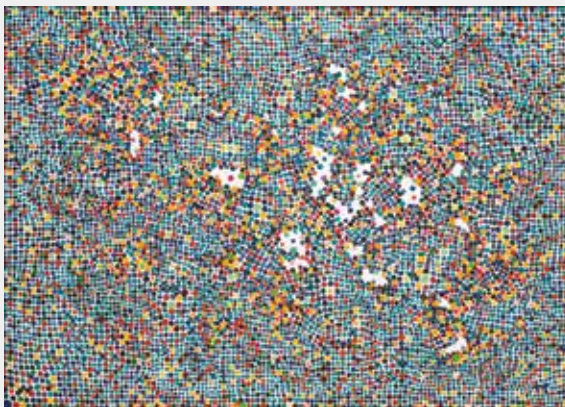
無数のカラフルなドットが画面を覆いつくそうとしているが、いくつかの場所にはドットがない。ドットの欠損部は、一種の余白であるが、ドットに囲われている以上、なんらかの形を持ってもいる。しかしなにか意味のある「図」を形成することはない。

ところで、喜舎場にはドットとは別の、先行して制作されていたシリーズがある。A3程度の横位置の紙に小さな漢字がびっしりと書きこまれた作品だ。面白いのは、漢字の画数によって文字の密度が変わるので、自ずと濃淡が生まれ、画面内部に流れが自然と生じている点だ。このような流れはドットのシリーズでは見られるが、それは色彩の差異をきっかけにしているという点で異なる。

また、この漢字シリーズでも余白は重要な要素となっている。ただしそれは書かれた漢字の集合体の「外」に生じている。言ってみれば、漢字が集積してできる山や崖に対する、空や空気のようなものである。

書かれた（描かれた）ものと余白の関係がこれほど違うのはなぜなのだろう。漢字は形として捉えられているために、積み重ねうるものだと喜舎場は感じているのだろうか。それに対して、ドットは色である以上、円形であっても物体性は希薄な、たんなる刺激として捉えているということだろうか。そして刺激が一種のエネルギーであればこそ、ドットは、余白を孕みながら拡散する状況として描かれているのだろうか。

（保坂健二郎，東京国立近代美術館）



タイトル：ドット

作者：喜舎場盛也

制作年：2012

素材：紙，油性ペン，水性マーカー

サイズ：380×580 mm

撮影：大西暢夫

写真提供：社会福祉法人グロー