



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 3

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (3) は、Review Article が 2 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。

Review Article

Systematic review and meta-analysis of reported adverse events of long-term intranasal oxytocin treatment for autism spectrum disorder

Q. Cai*, L. Feng and K. Zhen Yap

*Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore, Singapore

自閉スペクトラム症に対するオキシトシン長期点鼻療法における有害事象のシステマティックレビューおよびメタアナリシス

最近の研究から、オキシトシンは、自閉スペクトラム症 (ASD) により生じる社会性障害を治療する薬剤と示唆されているが、自閉症患者におけるオキシトシン点鼻薬の安全性は確立されていない。本レビューは、ASD 治療でのオキシトシン長期点鼻療法の副作用プロファイルについて、プラセボとの比較により明らかにすることを目的とした、ASD の治療にオキシトシン点鼻薬を用いた安全性データに関する報告で、

2017 年 1 月 1 日以前に公表されたすべての無作為化対照試験を、PubMed, Embase, Cochrane Library, 国際薬学抄録などのデータベースから特定した。次に、選択された試験の関連データをメタアナリシスに向け抽出し、最も多い有害事象のプール化リスク比を推計した。また、重篤な有害事象の記述的分析も実施した。組み入れた 5 件の試験の被験者 223 名中 123 名にオキシトシンが投与され、100 名にプラセボが投与されていた。最も多い有害事象は、鼻の不快感 (14.3%)、疲労 (7.2%)、易刺激性 (9.0%)、下痢 (4.5%)、皮膚刺激性 (4.5%) であった。プール化データを用いたメタアナリシスによれば、これらの多くみられる有害事象のいずれも、治療の割り付けとの統計的関連性を示さなかった (すべて $P > 0.1$)。5 名に重篤な有害事象、すなわち攻撃性 (プラセボ群 1 名、オキシトシン群 2 名) および発作 (プラセボ群 1 名、オキシトシン群 1 名) が報告された。本システマティックレビューの結果から、オキシトシン点鼻薬は、ASD 集団への使用に十分な忍容性と安全性を有することが裏づけられる。より大規模な臨床試験を実施し、ASD 治療法としてのオキシトシン点鼻薬の有効性を確立すべきである。

■ Field Editor からのコメント

オキシトシン点鼻薬の自閉スペクトラム症に対する効果は、多く報告されていますが、本研究ではメタアナリシスを用いてその安全性を検討しています。結果はその安全性を十分支持する内容で、今後の臨床への応用を含め、臨床家にとっても重要な知見だと思われま

Review Article

Therapeutic role of rifampicin in Alzheimer's disease
B. Yulug*, L. Hanoglu, M. Ozansoy, D. Isik, U. Kilic, E. Kilic and W. R. Schabitz

*1. Department of Neurology, Istanbul Medipol University, 2. Department of Restorative and Regenerative Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

アルツハイマー病治療におけるリファンピシンの役割

リファンピシンは、さまざまな実験モデルで脳を保護することが示されている。本レビューでは、リファンピシンの抗炎症、抗タウ、抗アミロイド作用やコリン作動性を介した神経保護作用および認知促進作用の基本的機序についてまとめた。アルツハイマー病の前臨床モデルで観察されたリファンピシンの強力な脳の保護作用とともに、臨床における神経保護作用および認知促進作用の豊富なエビデンスを提示した。今後は、この分野の研究を神経画像検査と臨床評価スコアを組み合わせた段階まで進めていくべきである。

■ Field Editor からのコメント

近年注目されるようになった、既存医薬品である抗生物質リファンピシンの神経保護作用、認知機能改善作用、抗βアミロイド作用の分子生物学的メカニズムならびにアルツハイマー病治療薬としての可能性について考察した貴重な総論です。

Regular Article

MEF2C mRNA expression and cognitive function in Japanese patients with Alzheimer's disease

T. Sao*, Y. Yoshino, K. Yamazaki, Y. Ozaki, Y. Mori, S. Ochi, T. Yoshida, T. Mori, J. Iga and S. Ueno

*Department of Neuropsychiatry, Molecules and Function, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

アルツハイマー型認知症患者における *MEF2C* mRNA 発現と認知機能

【目的】アルツハイマー型認知症 (AD) の病態研究は進んでいるが、老人斑や神経原線維変化を引き起こす詳細なメカニズムはまだ明らかになっていない。近年は myocyte enhancer factor 2C (*MEF2C*) などの炎症にかかわる遺伝子が大規模遺伝子関連解析によって AD の関連遺伝子として特定されている。*MEF2C* は抗原が B 細胞レセプターに結合した際の B 細胞分化に関与し、学習や記憶に関連した脳部位にも多く発現している。そこでわれわれは、AD 患者の白血球において *MEF2C* の遺伝子発現や DNA メチル化率を測定した。【方法】AD 群 50 名と性・年齢の一致した健常対照群 50 名の白血球から mRNA と gDNA を抽出した。*MEF2C* mRNA 発現量はリアルタイム PCR 法で測定した。gDNA をバイサルファイト処理し、パイロシークエンサーを用いて *MEF2C* 遺伝子のプロモーター領域にある CpG サイトのメチル化率を測定した。また APOE 遺伝子型も確認した。AD 群では MMSE や ADAS, NPI, CDR を用いて症状を評価した。【結果】*MEF2C* mRNA 発現量は AD 群で有意に低下していた (AD 群: 0.86 ± 0.25 vs 健常群: 0.99 ± 0.27 , $P = 0.007$)。 *MEF2C* mRNA 発現量は MMSE 総得点 ($r = 0.324$, $P = 0.02$) と ADAS 総得点 ($r = -0.345$, $P = 0.049$) との間に有意な相関を認めたが、年齢、性別、罹病期間、ドネペジル投与の有無、NPI, CDR とは相関を認めなかった。APOE 遺伝子型と *MEF2C* mRNA 発現量に関連はなかった。DNA メチル化率は AD 群と健常群に有意差を認めなかった。【結論】白血球 *MEF2C* mRNA 発現量は AD の認知機能低下のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

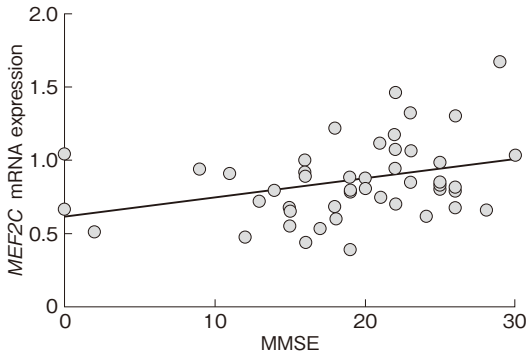


Figure 3 *Myocyte-enhancer factor 2C (MEF2C)* mRNA expression levels were positively correlated with the Mini Mental State Examination (MMSE) total score (Spearman's correlation coefficients, $r=0.324$, $P=0.02$).

(出典：同論文, p.163)

■ Field Editor からのコメント

アルツハイマー型認知症の候補遺伝子である、MEF2Cの血液中のmRNA発現レベルは、アルツハイマー型認知症で低く、認知機能の低下と相関していたため、アルツハイマー型認知症のバイオマーカーになる可能性があるという重要な研究です。

Regular Article

Mutations of the glycine cleavage system genes possibly affect the negative symptoms of schizophrenia through metabolomic profile changes

A. Yoshikawa*, F. Nishimura, A. Inai, Y. Eriguchi, M. Nishioka, A. Takaya, M. Tochigi, Y. Kawamura, T. Umekage, K. Kato, T. Sasaki, Y. Ohashi, K. Iwamoto, K. Kasai and C. Kakiuchi

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

グリシン開裂系遺伝子変異は代謝の変化を介して統合失調症の陰性症状に影響しているかもしれない

【目的】グリシン開裂系は脳内NMDA受容体機能を制御している可能性が示唆され、同系遺伝子変異あるいはエクソン欠失による機能喪失に起因するグリシ

ン脳症の非典型例は統合失調症類似の精神症状を呈する場合がある。本研究では統合失調症のNMDA受容体機能低下仮説に基づき、グリシン開裂系の本病態への関与を検討した。【方法】統合失調症患者475名と健常対照者475名を対象とし、グリシン開裂系遺伝子群(*GLDC*, *AMT*, *GCSH*, *DLD*)の全コーディング領域の配列解析および*GLDC*エクソン欠失解析を行い、疾患との遺伝学的関連を検討した。次に、同系遺伝子変異保持者の血漿を用いたメタボローム解析から、変異と代謝産物量の関連、代謝産物量と臨床指標との相関を調べた。【結果】遺伝学的解析では、患者群で非典型グリシン脳症原因変異近傍の変異、統合失調症と病態基盤を共有する可能性のある神経管欠損症の原因と想定される変異、ナンセンス変異など、機能的影響が示唆される変異を認めた。メタボローム解析では、変異保持患者でNMDA受容体機能にかかわりうる5-オキソプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸の濃度上昇を見出し、臨床指標では陰性症状とアスパラギン酸濃度の間に負の相関を認めた。【結論】グリシン開裂系遺伝子の稀な変異が、アスパラギン酸濃度上昇を通して統合失調症の陰性症状軽減に関与し、統合失調症病態に寄与する可能性が示唆された。

■ Field Editor からのコメント

グリシン開裂系は、NMDA受容体機能と関係すると考えられていますが、著者らは、グリシン開裂系4遺伝子の稀な変異が統合失調症病態へ関与している可能性について検討し、グリシン開裂系4遺伝子に機能的変化をもたらす変異を同定しました。また、グリシン開裂系遺伝子の稀な変異をもつ患者では、血中の5-オキソプロリン (pyroglutamic acid) とアスパラギン酸、グルタミン酸 (いずれもNMDA受容体機能に影響を与える) が高値を示すこと、さらにアスパラギン酸濃度は陰性症状との逆相関を示すことを見出しました。本研究は、統合失調症のNMDA受容体機能異常を考えるうえで、重要な知見だといえます。

Regular Article

Diagnostic consistency and interchangeability of schizophrenic disorders and bipolar disorders : A 7-year follow-up study

Y. -N. Hung*, S. -Y. Yang, C. -J. Kuo and S. -K. Lin

*1. School of Gerontology Health Management, College of Nursing, Taipei Medical University, 2. Department of Nursing, School of Nursing, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan

統合性失調症および双極性障害の診断の一貫性および互換性 : 7年間の追跡研究

【目的】臨床診療において精神疾患の診断が変更されることは珍しい現象ではない。統合失調症と双極性障害の診断が入れ替わることは、治療レジメンや長期的予後の相違から临床上の大きな問題である。本研究では、全国集団ベースの症例を対象とし、統合失調症と双極性障害との間における診断の一貫性と互換性を比較した。【方法】Psychiatric Inpatient Medical Claims データベースから、2001年から2005年までに新たに統合失調症と診断された合計25,711名の患者および双極性障害と診断された11,261名の患者を後方視的に登録した。この2つのコホートを7年間追跡し、診断がその後の入院期間中に一貫していたかどうかを判定した。また、両者の診断の互換性について解析した。【結果】統合失調症コホートでは、7年間の追跡期

間中、診断が一貫していた症例は全体で87.3%、双極性障害への変更率は3.0%であった。さらにサブタイプを解析したところ、統合失調感情障害から双極性障害に変更された割合は12%であった。双極性障害コホートでは、診断が一貫していた症例は全体で71.9%、統合失調症への変更率は8.3%であった。【結論】主要な精神病の診断が変更されることは珍しいことではない。統合失調症と双極性障害の診断が入れ替わることは、最初の診断と矛盾する臨床症状の変化や社会的機能の保持が観察されたことによるものと考えられる。臨床医は精神病の診断を行う際に、将来診断が変更される可能性について認識しておくべきである。

■ Field Editor からのコメント

台湾の国民健康保険のデータベースを用いて、全国規模で25,711名の統合失調症と11,261名の双極性障害の診断の一貫性と、診断の変更を要したかどうかを調べた研究です。7年間にわたる診断の一貫性は、統合失調症で87.3%、双極性障害で71.9%と高く、統合失調症から双極性障害への診断名変更は3%、またその逆は8.3%に認められました。サブタイプ解析では、統合失調感情障害から双極性障害への診断名変更が12%とより多いことも示されています。本研究は全国規模のデータベースで、(類似点は多いものの治療方針が異なる)統合失調症と双極性障害という診断名が、それぞれ変更されず、安定した診断カテゴリーであることを示している点で臨床的に意義があります。