



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 8

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (8) は、PCN Frontier Review が2本, Regular Article が5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

Lactate in bipolar disorder : A systematic review and meta-analysis

H. Kuang*, A. Duong, H. Jeong, K. Zachos and A. C. Andreazza

*Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, Canada

双極性障害における乳酸値：システマティックレビューおよびメタアナリシス

双極性障害には、特異的な生物学的マーカーがなく、この数十年間、特異的な新規治療は開発されていない。双極性障害の病態には不明な点が多いが、先行研究からミトコンドリア機能障害が何らかの役割を果たしていることを裏付ける強いエビデンスが示されている。今回のシステマティックレビューでは、ミトコンドリア機能障害の直接的なマーカーである乳酸を双極性障害患者および健常対照者を対象に測定した12の研究を選別し、その検討を行った。6つの研究では、

プロトンエコープラナー spektroskopie または磁気共鳴画像法を使用して脳内の乳酸値を測定し、うち5つで双極性障害患者における乳酸値の有意な高値が報告されていた。脳脊髄液中の乳酸値を報告した2つの研究でも、双極性障害患者の乳酸値は健常対照群に比べて有意に高かった。末梢血中の乳酸値を報告した他の2つの研究では有意な所見は得られなかった。脳内の乳酸値を測定した5つの研究に標準化平均値差およびランダム効果モデルを使用したメタアナリシスの結果、システマティックレビューの所見が裏付けられた。このメタアナリシスではほぼ有意な統合効果が得られたが ($Z=1.97$, $P=0.05$), 統計学的異質性が高く ($I^2=86\%$), 出版バイアスの可能性があることから、結果の解析には注意が必要であることが示唆された。双極性障害患者で乳酸値が異常となることを確認するためには、大規模サンプルを含め、女性患者を除外することなく、標準化された方法を使用してさらに研究を進める必要がある。また、ミトコンドリア機能障害が双極性障害に果たす役割をさらに理解し、より客観的な診断ツールを開発するためには、末梢血中乳酸値およびそれ以外の生体エネルギーマーカーを十分に研究する必要がある。

■ Field Editor からのコメント

本論文は、双極性障害患者における、プロトンエコープラナースペクトロスコピー (1H-MRS) による乳酸測定と、脳脊髄液乳酸測定の研究結果のメタ解析です。その結果、1H-MRS による乳酸値は、有意に上昇している傾向があり、双極性障害におけるミトコンドリア機能障害を反映していると考えられました。双極性障害とミトコンドリア機能障害との関連を考えるうえで、非常に重要なレビュー論文といえるでしょう。

PCN Frontier Review

Brain morphologic changes in early stages of psychosis: Implications for clinical application and early intervention

T. Takahashi* and M. Suzuki

*Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan

精神病早期における脳形態変化：臨床応用および早期介入に対する意義

これまで統合失調症に対する多くの磁気共鳴画像 (MRI) 研究が行われており、前頭-側頭-辺縁系を中心

とした灰白質体積減少および脳溝脳回パターンの偏倚などの粗大な脳形態異常が報告されている。これらの所見の成因や生じる時期は明確ではないが、これらの脳形態変化 (特に粗大な脳形態異常や内側側頭葉構造の萎縮) は発症時にすでに存在し、早期神経発達障害を反映していると考えられる。さらに、縦断的な MRI 研究によると、統合失調症をはじめとする精神病性障害では顕在発症前後および発病初期に進行性の灰白質減少が生じるが、これらの変化は慢性期にはおおむね安定化することが示唆される。こういった病初期の活発な脳の変化は部位特異的に臨床症状の発展に関連するようであるが (例えば上側頭回の萎縮と陽性症状)、少なくとも一部は抗精神病薬治療により緩和される可能性がある。近年、多く行われている精神病性障害の発症ハイリスク者を対象とした MRI 研究から、のちに発症するハイリスク者では発症に先立ち脳形態変化がみられ、これらの変化の少なくとも一部は将来の発症予測因子であることが示唆される。本稿では、精神病性障害の疾患経過中に報告される MRI 所見に焦点をあてて概説し、特に統合失調症の診断や精神病性障害への早期介入に関して、これらの研究所見の臨床応用可能性に言及している。

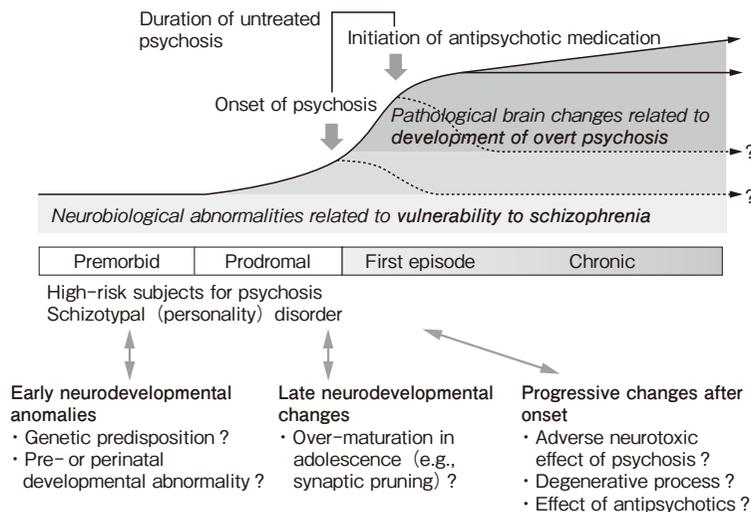


Figure 1 Hypothesized longitudinal brain morphologic changes in the schizophrenia spectrum

(出典：同論文, p.557)

■ Field Editor からのコメント

これまで統合失調症に対する多くのMRI研究が行われており、前頭-側頭-辺縁系を中心とした灰白質体積減少および脳溝脳回パターンの偏倚などの脳形態異常が報告されています。これらの脳形態変化（特に脳形態異常や内側側頭葉構造の萎縮）は発症時にすでに存在し、早期神経発達障害を反映していると考えられます。さらに、縦断的なMRI研究によると、統合失調症をはじめとする精神障害では、顕在発症前後および発病初期に進行性の灰白質体積の減少が生じますが、これらの変化は慢性期にはおおむね安定化することが示唆されます。本フロンティアレビューでは、こういったこれまでの研究結果を展望し、特に統合失調症の診断や精神障害への早期介入に関して、これらの研究所見の臨床応用可能性に言及しています。今後の臨床応用を見据えた大変貴重な論文といえるでしょう。

Regular Article

Polypharmacy and psychotropic drug loading in patients with schizophrenia in Asian countries : Fourth survey of Research on Asian Prescription Patterns on antipsychotics

S. -Y. Yang*, L. -Y. Chen, E. Najoan, R. A. Kallivayalil, K. Viboona, R. Jamaluddin, A. Javed, D. Thi Quynh Hoa, H. Iida, K. Sim, T. Swe, Y. -L. He, Y. Park, H. U. Ahmed, A. D. Alwis, H. F. -K. Chiu, N. Sartorius, C. -H. Tan, M. -Y. Chong, N. Shinfuku and S. -K. Lin

*Department of Psychiatry, Taipei City Hospital and Psychiatric Center, Taipei, Taiwan

アジア諸国における統合失調症患者の多剤併用および向精神薬総量負荷：抗精神病薬に関するアジアでの処方パターン研究の第4回調査結果

【目的】本研究は、抗精神病薬の多剤併用および併用薬使用の割合について、2016年のアジアの15の国と地域を対象に調査することを目的とした。【方法】抗精神病薬に関するアジアでの処方パターン研究（Research on Asian Prescription Patterns）の第4回調査結果を用いて、各国の多剤併用および併用薬使用の割合について解析した。統合失調症による入院患

者、または外来患者の治療に処方された1日投与量（抗精神病薬、気分安定薬、抗不安薬、睡眠薬、抗パーキンソン病薬など）を収集した。本研究にはアジア15カ国が参加した。【結果】患者計3,744名の処方箋を検討した。処方パターンには対象のアジア諸国全体で差がみられ、多剤併用の割合はベトナムで最高（59.1%）、ミャンマーで最低（22.0%）であった。別の併用薬使用の割合についてそれぞれ最高と最低の国を表すと、気分安定薬は中国（35.0%）とバングラデシュ（1.0%）、抗うつ薬は韓国（36.6%）とバングラデシュ（0%）、抗不安薬はパキスタン（55.7%）とミャンマー（8.5%）、睡眠薬は日本（61.1%）とミャンマー（0%）およびスリランカ（0%）が同率、抗パーキンソン病薬はバングラデシュ（87.9%）とベトナム（10.9%）となった。患者すべての向精神薬総量負荷の平均値は 2.01 ± 1.64 で、負荷の最高値と最低値は、それぞれ日本（ 4.13 ± 3.13 ）とインドネシア（ 1.16 ± 0.68 ）に認められた。【結論】各国の精神科医の訓練や、市民文化および健康保険システムの差が、こうした割合の差に寄与した可能性がある。この総量負荷の概念は、他の医学領域に適用できる。

■ Field Editor からのコメント

本論文は、2001年から行われているアジア諸国における、統合失調症患者に対する向精神薬処方調査の第4弾となります。今回は、2016年の計15カ国、3,744名を対象とした報告です。多剤併用療法の比率は国によって大きく異なりますが、各種向精神薬の併用剤数は日本が平均4.13剤で最も多いという結果になりました。また、抗精神病薬の多剤併用率に関しても、この15年で78.1%から55.0%に減少してはいるものの、日本が依然としてアジア諸国のなかでは最も高い値を示しました。特にわが国の多剤併用の問題について考えるうえで、大変重要な論文といえるでしょう。

Regular Article

Deficient neural activity subserving decision-making during reward waiting time in intertemporal choice in adult attention-deficit hyperactivity disorder

A. Todokoro*, S. C. Tanaka, Y. Kawakubo, N. Yahata, A. Ishii-Takahashi, Y. Nishimura, Y. Kano, F. Ohtake and K. Kasai

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

成人 ADHD における異時点間選択課題を用いた報酬待機時間に関連する脳活動の変化

【目的】衝動性は社会適応に大きな影響を及ぼし、注意欠如・多動症 (ADHD) の症状のなかでも治療的介入の重要性の高い所見である。通常、人は将来の大きな報酬のために待つことができる。こうした状況における待機という行動選択にかかわる脳内機構の変化が ADHD の衝動性の基盤になっている可能性がある。われわれは、報酬を獲得するまでの待機にかかわる脳回路機能が成人 ADHD で変化しているとの仮説を検証した。【方法】参加者は服薬をしていない成人 ADHD 患者 14 名および年齢、性、IQ、利き手をマッチさせた健常対照群であった。実験課題には、獲得できるまでの時間が短く額も少ない金銭報酬または時間がかかると額も大きい報酬のいずれかを選択する課題を用い、機能的 MRI 撮像を行った。Parametric modulation 法を用いて、待機時間と相関を示す BOLD 信号の群間差を比較した。【結果】時間割引率に群間差はみられなかった一方、尾状核および視覚皮質において、報酬待機時間と関連する BOLD 信号値が ADHD 群で低かった。また、衝動性得点の高い人ほどこれらの信号値が低かった。【結論】これらの結果は、成人 ADHD において、異時点間選択課題における報酬待機時間に関連する意思決定の脳内機構に変化が生じており、衝動性の基盤となっている可能性を示唆する。

Field Editor からのコメント

機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いて、成人の注意欠如・多動症 (ADHD) 患者において、時間選択課題 (intertemporal choice task) 中の報酬待ち時間と尾状核および視覚野の活性との相関性が低下しており、その相関が低いほど衝動性の得点が高いことを示した論文です。ユニークな fMRI 課題を用いて、成人 ADHD における意思決定と衝動性にかかわる神経機構を示唆した貴重な報告といえるでしょう。

Regular Article

Randomized, double-blind comparison of aripiprazole/sertraline combination and placebo/sertraline combination in patients with major depressive disorder

K. Kamijima*, M. Kimura, K. Kuwahara, Y. Kitayama and Y. Tadori

*Showa University, Tokyo, Japan

大うつ病性障害患者を対象とした aripiprazole/sertraline 配合剤のプラセボ/sertraline 配合剤との無作為化二重盲検比較試験

【目的】Sertraline 100 mg/日で反応不十分な大うつ病性障害 (MDD) 患者を対象に aripiprazole/sertraline 配合剤 (ASC) のプラセボ/sertraline 配合剤 (PSC) に対する有効性および安全性を検討した。【方法】DSM-5 で MDD と診断された被験者に 8 週間の単盲検 sertraline (25~100 mg/日) 治療を行い、反応不十分な被験者を ASC 群 (aripiprazole 3~12 mg/日, sertraline 100 mg/日) または PSC 群 (sertraline 100 mg/日) に無作為割付けし二重盲検下で比較した。有効性主要評価項目は 6 週後の Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度 (MADRS) 合計スコアのベースラインからの平均変化量とした。【結果】組入れ被験者数は 412 名 (ASC 群 209 名, PSC 群 203 名) であった。MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、ASC 群で PSC 群と比べ有意に大きかった (-9.2 vs -7.2; $P=0.0070$)。ASC 群または PSC 群において 10% 以上で発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (13.4%, 11.3%)、アカシジア (12.9%, 3.4%) であった。ASC 群の有害事象の重症度はすべて軽度か中等度であった。有害事

象による中止率はASC群1.9%, PSC群1.5%と低かった。安全性ではPSC群と比べASC群で顕著な問題はなかった。【結論】Sertraline 100 mg/日で反応不十分なMDD患者に対しASCは有効であり忍容性も良好であった。

■ Field Editor からのコメント

本研究は, sertraline 100 mg/日の投与により, 不十分な治療反応しか得られなかったうつ病患者 (412名) を対象として, sertraline (100 mg/日) と aripiprazole (3~12 mg/日) の併用群と, sertraline (100 mg/日) 単剤群に分けて, その有効性と安全性を確認したランダム化比較試験です。その結果, 併用群で良好な治療反応が得られ, 副作用に関しては併用群でアカシジアが多く出現したものの, 投与中止に至るほどの副作用発現頻度についての両群間の差異はありませんでした。抗うつ薬のみ (sertraline 単剤) では十分な治療効果が得られないうつ病患者において, sertraline と aripiprazole の併用が有用であることを示した貴重な論文といえるでしょう。

Regular Article

Increase of frontal cerebral blood volume during transcranial magnetic stimulation in depression is related to treatment effectiveness: A pilot study with near-infrared spectroscopy

T. Shinba*, N. Kariya, S. Matsuda, H. Matsuda and Y. Obara

*1. Department of Psychiatry, Shizuoka Saiseikai General Hospital, Shizuoka, 2. Maynds Tower Mental Clinic, Tokyo, Japan

うつ病における経頭蓋磁気刺激時の前頭葉血液量増加は治療効果に関連する: 近赤外分光法を用いた予備的研究

【目的】経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いたうつ病治療により脳血流が変化することが報告されている。しかし, 刺激時の脳血流動態と TMS 治療効果との関連については知られていない。本研究では, 前頭葉ヘモグロビン濃度 (fHbC) 測定を用い, TMS 時の前頭葉血液量変化が治療効果と相関するかどうかを検討した。【方法】15名の薬物治療抵抗性うつ病患者におい

て, 左背外側前頭前野への TMS 標準治療を行った。刺激時の fHbC は, TMS 治療シリーズの開始時と終了時に, 近赤外分光法を用いて測定した。うつ病の症状評価には, Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度を使用した。【結果】TMS 治療シリーズ開始時には, fHbC がほとんどの患者でうつ症状の程度とは関係なく増加することが観察された。しかし治療シリーズ終了時には, 刺激時の fHbC 増加は, Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度スコアとは負の相関を, また開始時からのスコア減少とは正の相関を示した。治療シリーズ終了時に刺激時の fHbC が減少する患者は, 症状改善が少なかった。【結論】TMS 治療シリーズの経過で, 刺激時の前頭葉活動増加反応が維持されることがうつ病の治療効果に関連すると考えられた。刺激時の fHbC 測定は TMS の臨床利用において有用な情報をもたらす。

■ Field Editor からのコメント

15名の薬物治療抵抗性のうつ病患者の左前頭前野に磁気刺激を施行し, 磁気刺激で加療中の前頭葉の酸素化ヘモグロビン濃度変化を近赤外分光法にて測定した研究です。その結果, 磁気刺激開始直後より前頭葉の酸素化ヘモグロビン量が上昇し, その状態を維持できた患者ほど, 治療後にうつ症状が改善していることが示唆されました。薬物治療抵抗性のうつ病患者の治療を考えるうえで, 磁気刺激の有用性を示唆した貴重な報告といえるでしょう。

Regular Article

Characteristics of oxygenated hemoglobin concentration change during pleasant and unpleasant image-recall tasks in patients with depression: Comparison with healthy subjects

A. Kondo*, Y. Shoji, K. Morita, M. Sato, Y. Ishii, H. Yanagimoto, S. Nakano and N. Uchimura

*Cognitive and Molecular Research Institute of Brain Disease, Kurume University, Kurume, Japan

うつ病患者における快・不快イメージ想起課題中の酸素化ヘモグロビン濃度変動の特徴: 健常者との比較

【目的】大うつ病性障害 (MDD) を有する患者は,

注意力、認知コントロール、およびモチベーションなどの認知障害を示すことが報告されている。前頭前野はうつ病の病態生理に重要な役割を果たしている。MDD患者における神経生理学的異常は、いくつかの神経イメージング研究によって調べられている。しかし、その神経機構の基盤は依然として明確ではない。われわれは、多チャンネル近赤外分光法 (NIRS) を用いて MDD 患者の快・不快をもたらす画像想起課題中の脳機能を評価した。【方法】被験者は MDD 患者 25 名、年齢および性別が一致する健常対照 25 名であった。患者を DSM-IV-TR に従って分類した。われわれは、NIRS を用いて快 (例えば、子犬) 画像および不快 (例えば、蛇) 画像を用いた画像想起課題の間に、前頭葉および側頭葉における酸素化ヘモグロビン濃度変化 (δoxyHb) を測定した。すべての被験者がその課題を理解したかどうかをチェックするために、NIRS 測定後にそれぞれの画像課題の絵を描くように求めた。【結果】健常群の δoxyHb は、不快な課題間に両側の前頭葉領域で MDD 群より有意に高かった。不快な課題間の左前頭部では、ハミルトンうつ病評価尺

度の点数と δoxyHb との間に有意な負の相関が観察された。【結論】MDD 患者の前頭葉機能の低下を理解するために、NIRS によって測定された感情に関連する画像想起課題は、視覚的に有用な精神生理学的マーカーである可能性がある。特に、左前頭葉中の δoxyHb の減少はうつ病の重症度に関連することを示唆している。

■ ■ Field Editor からのコメント

本論文は、うつ病患者および健常対照群において、快画像および不快画像の想起という感情課題に対する酸素化ヘモグロビン濃度変化を近赤外分光法により測定したものです。快画像想起に対する反応には差がなかった一方、不快画像想起に対する反応は、うつ病患者では健常者より小さく、不快画像想起に対する左前頭部の賦活がハミルトンうつ病評価尺度と負の相関を示しました。直接画像を提示することによる受動的な感情の惹起でなく、画像の想起という能動的なプロセスに対する反応を調べた点で新規性のある、興味深い報告です。

■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

Vol. 72, No. 11-12 表紙の作品解説

この作品を見ているとサイケデリックという言葉が浮かんでくるだろう。でも図としての犀に対する地は白であるがゆえに、四つ足の生き物らしい輪郭線が際立ち、静かな感じをも本作は帯びている。またこの犀はたくさんの部分に区画されているが、各部分は、幾何学的な形、植物、生き物の顔と、属性はさまざまである。この作品における図を部分の総和として見たとき、形としては犀を構成しているが、質としては犀という意味を超えるなにかを獲得しているのは明らかであるのは、今述べたような部分の多様性に由来していると言ってよいだろう。もちろんそうした多様な部分が、色彩の工夫などによりスムーズに結合しているところを見逃してはならない。

佐藤の制作プロセスは Twitter 上で公開されている (@satoakm)。まずは黒のボールペンで下書きが描かれる。この時点で構図は背景を含めて細部まですべて決まっている。残る作業はアクリル絵の具による着色となるが、このとき彼女は、いくつかの色をあちこちに分散して置くことがある。色を置いていく順序や配置の法則性は不明だが、佐藤が、ごく早い段階において完成図を把握しているのは間違いない。

佐藤の主要モチーフは生き物で、1匹の場合もあれば複数の場合もある。地は分割される場合もあればされない場合もある。つまり多種多様な作品を佐藤は生み出している。1981年生まれで精神的な病をもつ佐藤は、18歳の頃より母親の勧めで絵を描くようになり、それ以降ほぼ毎日、朝から夕方まで、自宅で制作をしている。

(保坂健二郎, 東京国立近代美術館)



タイトル：エキサイト

作者：佐藤朱美

制作年：2012年

素材：アクリル絵の具、ボールペン、
ケントボード

サイズ：1,030 mm×728 mm