



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Psychiatry and Clinical Neurosciences

PCN だより Vol. 72, No. 9

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 72 (9) は、PCN Frontier Review が2本、Review Article 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

iPlasticity : Induced juvenile-like plasticity in the adult brain as a mechanism of antidepressants

*J. Umemori**, *F. Winkel*, *G. Didio*, *M. L. Pou and E. Castrén*

*Neuroscience Center, HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland

成体脳における若年期様の可塑性の誘導 (iPlasticity) :
抗うつ薬の新たなメカニズム

うつのネットワーク仮説とは、気分障害が特定の神経回路での情報処理の不具合により生じるとする仮説である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を含む抗うつ薬 (AD) は、これらのネットワーク内の情報処理を徐々に改善することによって機能する。AD は、発達における臨界期に観察される可塑性とよく似た、若年期様の可塑性を誘導することが明らかにされている。この臨界期様の可塑性により、脳内ネッ

トワークは外因性および内因性の刺激に対し、よりよく適合することができる。われわれは、この薬物に誘発される若年期様の可塑性を、「iPlasticity」と名づけた。長期的なSSRIの投与により誘導されるiPlasticityは、トレーニングあるいはリハビリテーション、心理療法と組み合わせることにより、発達の、遺伝的要因によるネットワークの機能不全で起こる神経精神疾患や障害を改善させる。われわれは、iPlasticityがADの作用の重要な要素であると提案しており、実際にげっ歯類の視覚野、恐怖消去回路、社会的隔離によって引き起こされる攻撃性の消失、および空間逆転学習において生じることを実証してきた。長期的なSSRIの投与は、神経新生の促進、海馬歯状回における顆粒細胞や、前頭前野皮質および視覚皮質、扁桃体におけるパルブアルブミン陽性介在ニューロン、特にペリニューロナルネットに覆われたパルブアルブミン陽性介在ニューロンの脱成熟を引き起こすことが知られている。脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、その受容体であるトロポミオシンキナーゼ受容体 B (TrkB) を介して、神経新生や分化、シナプス荷重、シナプス形成の遺伝子調節を含むシナプス可塑性に関与している。BDNF-TrkB経路は、慢性的なSSRIの投与と神経活動の両方によって活性化されることから、同経路はiPlasticityに重要であると考えられるが、そのメカニズムはまだ完全に明らかになっていない。

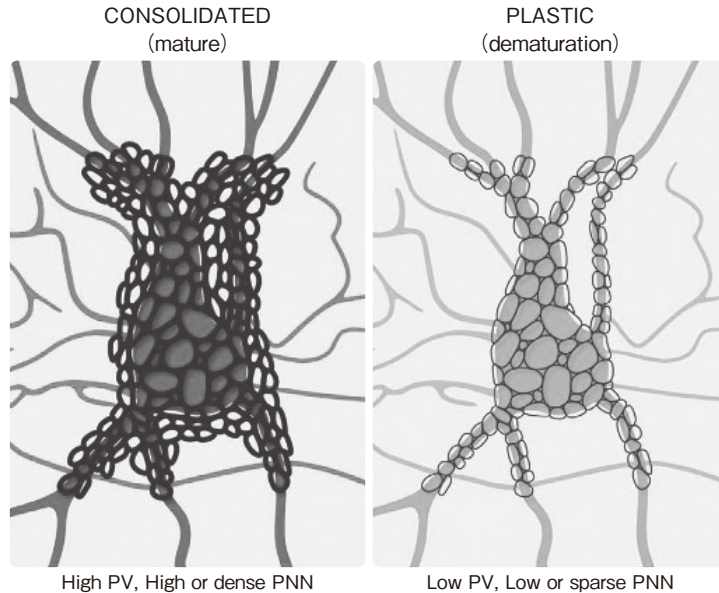


Figure 3 Dematuration of parvalbumin (PV)/perineuronal nets (PNN) interneurons. PNN surround synaptic boutons on neuronal soma and proximal dendrites and consist of chondroitin sulfate proteoglycans (CSPG) assembled on the hyaluronan scaffold of PV interneurons. The development of PNN is controlled by synaptic activity and their formation terminates the critical period of synaptic plasticity, consolidating the neuronal network. CSPG has a unique geometric structure of polygonal mesh shapes with the number of vertices varying from three to nine. Sizes of the mesh vary. 151 A reduction in PV (green) and PNN (blue) expression is associated with a plastic and immature network observed in iPlasticity by chronic SSRI treatment.

(出典：同論文, p.643)

■ Field Editor からのコメント

抗うつ薬の作用機序として、BDNFの増加が報告された後、BDNFの増加により神経細胞にどのような変化が起きることが重要なかが議論されるようになり、フィンランドのCastrenらは「iPlasticity」という概念を提案しています。一方、日本の小林らも、抗うつ薬が歯状回の脱成熟を引き起こすことを示し、宮川は、未成熟歯状回を精神疾患に関連する神経フェノタイプではないかと提唱しています。本論文は、宮川研からCastren研に移った梅森氏という、両概念を熟知する研究者により書かれたもので、これらの概念の異同を整理し、展望を与えるために大変有用な総説となっています。

■ PCN Frontier Review

Recent developments in the genetics of attention-deficit hyperactivity disorder

*O. Grimm**, *S. Kittel-Schneider* and *A. Reif*

*Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

■ 遺伝学における注意欠如・多動症の最近の動向

注意欠如・多動症 (ADHD) は小児および成人に発症する発達性精神疾患である。ADHDは、最も強い遺伝的基盤をもつ精神疾患の1つであることが、家族、

双生児，一塩基多型 (SNP) をベースとした疫学研究により明らかにされている。本レビューでは，ADHD の遺伝的基盤について，最新の見識を提示する。ゲノムワイド関連解析 (GWAS) では，頻度の高い多型や稀なコピー数変異が調べられており，われわれは GWAS に由来する最近の進展について考察する。遺伝子群に関する新たな解析法 (いわゆる機能オントロジー) から，ADHD 発症の遺伝子ネットワークに関するある程度の見識が提示され，神経発生的に発現する遺伝子ネットワークの役割が示される。また，バイオインフォマティクスの手法 (機能エンリッチメント解析や蛋白質-蛋白質ネットワーク解析など) を用いることにより，ADHD の病因との関連の可能性に関する生物学的過程が明らかにされる。さらに，コピー数変異は，シナプスのシグナル伝達および神経発生に関与する重要な経路に位置するよう思われる。例えば，神経伝達物質の受容体やシグナル伝達に関する複数の候補遺伝子との関連が再現されてきたが，そうした関連は，最近の GWAS における有意な変動の説明にはならないように思われる。われわれは，ADHD の全ゲノムにおいて有意な SNP を初めて提示した最近の症例-対照レベルでの SNP-GWAS から得られた見識について考察する。

■ Field Editor からのコメント

日本では注意欠如・多動症 (ADHD) の遺伝学的研究はあまり盛んに行われていませんが，世界的には多くの研究が行われ，興味深い知見が多く得られています。この領域で活躍しているドイツのフランクフルト大学病院の Andreas Reif 教授のグループによる本論文は，ADHD の遺伝学に関する最新研究を展望するのに大変有用な総説です。

Review Article

Circadian rhythm in bipolar disorder : A review of the literature

Y. Takaesu

Department of Neuropsychiatry, Kyorin University, School of Medicine, Tokyo, Japan

双極性障害における概日リズム：総説論文

双極性障害において睡眠障害や概日リズム障害の存在は広く知られている。また，睡眠-覚醒リズムの障害，夜型クロノタイプ，メラトニン分泌異常，時計遺伝子の脆弱性，社会的同調因子の不規則性も同様に多く報告されている。概日リズム障害は気分障害のなかで大うつ病性障害よりも双極性障害においてより多く存在しており，双極性障害のトレイトマーカーである可能性が示唆されている。双極性障害の臨床経過においては，概日リズム障害は気分エピソードの発症や再発の予測因子として重要な要因であろう。双極性障害の睡眠障害や概日リズム障害に焦点をあてた薬物療法，心理社会療法，時間生物学的治療の併用療法が再発予防に有用であると考えられている。双極性障害のリカバリーをめざした治療戦略の確立のために，双極性障害の病態生理と概日リズム障害の関係を明らかにすることが重要である。

■ Field Editor からのコメント

双極性障害は，週～月単位のエピソードを呈する疾患ですが，その病態に概日リズムが関係しているのではないかという説が古くから提唱されてきました。対人関係社会リズム療法の有効性も報告されていることから，概日リズムは，危険因子やバイオマーカーとしてだけでなく，治療の標的としても注目されます。本論文は，双極性障害と概日リズムの関連について，幅広い視点から紹介した優れた総説です。

Regular Article

Effect of phase-encoding direction on group analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging

Y. Mori*, J. Miyata, M. Isobe, S. Son, Y. Yoshihara, T. Aso, T. Kouchiyama, T. Murai and H. Takahashi

*Department of Psychiatry, Kyoto University, Kyoto, Japan

安静時機能的磁気共鳴画像法を用いた群解析における位相エンコード方向の影響

【目的】エコープラナー法は代表的な機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の1つであるが、磁化率アーチファクトの影響を強く受けるため画像の歪みや信号欠損が問題となりやすい。磁化率アーチファクトは撮像時の位相エンコード (PE) 方向とも関連が大きいかかわらず多くの神経画像研究では PE 方向の影響について考慮されていない。本研究では、PE 方向が統合失調症における fMRI の機能的結合研究の結果に影響を及ぼすか検討した。【方法】25名の統合失調症患者と37名の健常ボランティアを対象として、前方から後方 (A-P) と後方から前方 (P-A) の2つの PE 方向で安静時 fMRI を施行した。独立成分分析を用いて次の3種の群解析を行い、機能的結合の評価を行った。つまり、①全被験者を対象とした PE 方向の群間比較、② A-P 方向、P-A 方向それぞれでの疾患健常比較、③ PE 方向と対照群の交互作用である。【結果】機能的結合の評価は2つの PE 間で異なり、異なる領域はすでに信号欠損が報告されている部位よりも広範囲であった。統合失調症患者の機能的結合は健常ボランティアと比較して低下しており、A-P 方向と P-A 方向で異なるパターンを示した。さらに、左側頭・頭頂接合部と左紡錘状回において対照群と PE 方向の間の交互作用を認めた。【結論】PE 方向は機能的結合研究の結果に影響を及ぼす可能性があり、適切な PE 方向の選択と報告が重要であると考えられる。

Field Editor からのコメント

本研究では、統合失調症患者群と対照群の安静時 fMRI の群間比較が、前後と後前の二方向の位相エンコード (PE) の違いによって影響を受けるかどうかを検討しています。その結果、PE 方向により機能的結合には違いがあり、群間比較の結果も異なっていました。さらに、著者らは、左側頭・頭頂接合部と左紡錘状回において有意な交互作用を認めることを明らかにしています。本研究は、今後、安静時 fMRI 研究において PE 方向の適切な選択が重要であることを示した貴重な報告です。

Regular Article

Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study

J. Ishigooka*, S. Iwashita and Y. Tadori

*Institute of CNS Pharmacology, Tokyo, Japan

日本人急性期統合失調症患者における brexpiprazole の有効性および安全性：6週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験

【目的】日本人急性期統合失調症患者における brexpiprazole (以下、本剤) の有効性、安全性および忍容性を検討した。【方法】日本人急性期統合失調症患者を対象に6週間、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、第2/3相試験を実施した。被験者を本剤1, 2および4 mg/日群またはプラセボ群に無作為均等割り付けした。主要評価項目は陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 総スコアのベースラインから6週間の変化量とした。【結果】被験者459例が無作為割り付けされ、本剤2 mg群ではPANSS総スコアがプラセボ群と比べ有意に改善した (最小二乗平均値の差: -7.32 , $P=0.0124$)。本剤4 mg群ではPANSS総スコアはプラセボ群と比べ数値的に改善し (最小二乗平均値の差: -3.86 , $P=0.1959$)、本剤1 mg群の変化量は小さかった (最小二乗平均値の差: -0.63 , $P=0.8330$)。本剤群で5%以上かつプラセボ群の2倍以上の発現割合の有害事象は、嘔吐、血中プロラクチン増加、下痢、悪心および齲歯であった。有害事象の重症度は多くが軽度か中等度であった。心電図検査、体重、臨床検査

値、バイタルサインで、臨床的に意味のある変化は認められなかった。【結論】日本人急性期統合失調症患者に対し本剤は有効で忍容性も良好であった。

■ ■ Field Editor からのコメント

本論文は、日本で実施された統合失調症の急性期治療における brexpiprazole の効果と安全性を検討した、6 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。その結果、海外データ同様に本邦においてもその有効性と安全性が確認されました。今後の臨床に直結する重要な論文です。

Regular Article

Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan

H. Matsumoto*, J. Ishigooka, H. Ono and Y. Tadori

*Department of Psychiatry, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

日本人青年期統合失調症患者における aripiprazole の安全性および有効性：6 週間二重盲検比較試験および 52 週間非盲検継続試験

【目的】日本人青年期統合失調症患者 (13~17 歳) における aripiprazole (以下、本剤) の安全性および有効性を検討した。【方法】6 週間、無作為化、二重盲検、用量比較試験において、青年期統合失調症患者を本剤 2、6~12、24~30 mg/日群に割り付けた。6 週間の試験を完了した被験者に、本剤可変用量 (開始用量：2 mg/日、維持用量：6~24 mg/日、最大用量：30 mg/日) を 52 週間、非盲検で継続投与した。【結果】6 週間の試験を完了した被験者の割合は、2 mg/日群で 77.1% (35 例中 27 例)、6~12 mg/日群で 80.0% (30 例中 24 例)、24~30 mg/日群で 85.4% (41 例中 35 例) であった。ベースラインからエンドポイントまでの陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 総スコアの最小二乗平均変化量は、2 mg/日群で -19.6、6~12 mg/日群で -16.5、24~30 mg/日群で -21.6 であった。いずれかの群において発現頻度が 20% 以上であった有害事象は、悪心、アカシジア、不眠、傾眠であった。有害事象の重症度は、多くが軽度か中等度であった。死亡

例はなかった。非盲検継続試験では、被験者の 60.3% (68 例中 41 例) が試験を完了し、PANSS 総スコアの非盲検継続試験開始時からの平均変化量は 52 週間で -7.9 であった。発現頻度が 20% 以上であった有害事象は、鼻咽頭炎と傾眠であった。有害事象の重症度は、多くが軽度か中等度であった。死亡例はなかった。【結論】これらの試験結果は、日本の青年期統合失調症患者の短期および長期治療で本剤が安全で良好な忍容性を示すことを示唆している。

■ ■ Field Editor からのコメント

本邦で実施された、青年期統合失調症患者 (13~17 歳) における aripiprazole の効果と安全性を検証した、6 週間二重盲検無作為化比較試験ならびに 52 週間非盲検継続試験です。その結果、海外の報告と同様に、本邦でも同患者群における aripiprazole の短期および長期の効果と安全性が確認されました。慎重を要する青年期統合失調症患者の治療を考えるうえで、大変重要な論文であるといえます。

Regular Article

Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and suicidal behavior in adult psychiatric outpatients
A. Stickley*, H. Tachimori, Y. Inoue, T. Shinkai, R. Yoshimura, J. Nakamura, G. Morita, S. Nishii, Y. Tokutsu, Y. Otsuka, K. Egashira, M. Inoue, T. Kubo, H. Tesen, N. Takashima, H. Tominaga, A. Koyanagi and Y. Kamio

*1. Department of Child and Adolescent Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan.
2. Stockholm Center for Health and Social Change, Södertörn University, Huddinge, Sweden

成人精神科外来患者における注意欠如・多動症の症状と自殺行動

【目的】精神科外来患者における注意欠如・多動症 (ADHD) の症状と自殺行動との関連性が、さまざまな精神障害患者間で異なるのか検討することを目的とした。【方法】横断データは「日本の精神科外来患者治療における成人 ADHD に関する有病率の研究 (Japan

Prevalence Study of Adult ADHD at Psychiatric Outpatient Care)」から入手し、福岡県北九州市（日本）の大学病院1ヵ所および精神科外来を有する総合病院3ヵ所にて2014年4月～2015年1月に募集した18～65歳の精神科外来患者（N=864）を対象とした。成人ADHD自己記入式尺度（ASRS）スクリーナー（Adult ADHD Self-Report Scale Screener）を用い、ADHDの症状に関する情報を収集した。現在および生涯における自殺行動の報告も入手した。多変量ポアソン回帰分析を用いて、ADHDの症状と自殺行動との関連性を検討した。【結果】共変量調整後、可能性としてのADHD（ASRS \geq 14）と自殺行動との間に強い関連性が認められ、発現率は1.17（生涯の自殺念慮）から1.59（生涯の自殺企図）および2.36（現在の自殺念慮）までの範囲となった。層別ASRSを用いた場合、ADHDの症状増加と自殺念慮および自殺企図との間に、一種の用量-反応関係のような関連性が認められた。ICD-10による個別の精神障害の解析から、障害全体での関連性にばらつきがみられたが、不安症については、ADHDの症状とすべての型の自殺行動との有意な関連が示された。【結論】ADHDの症状の重症度は、一般の精神科外来患者における自殺行動のリスク上昇と関連している。ADHDの症状は成人精神科外来患者間で共通であるため、この集団におけるADHDの検出および治療は、自殺行動の防止に重要であると考えられる。

■ Field Editor からのコメント

著者は、さまざまな精神科外来患者（N=864）における、成人ADHD自己記入式尺度のスコア（ASRS）と自殺関連行動を調べています。共変量を調整した後、ADHD傾向（ASRS \geq 14）と自殺行動の間には、1.17（生涯を通しての自殺念慮）から1.59（生涯自殺企図）および2.36（現在の自殺念慮）と、強い関連が認められました。特に、不安障害のADHD症状に関しては、すべての形態の自殺行動に有意な関連を認めています。精神科外来患者におけるADHD症状の検出および治療が自殺行動を予防するうえで重要であることを示した貴重な報告です。

Regular Article

Prevalence rate of Internet addiction among Japanese college students : Two cross-sectional studies and reconsideration of cut-off points of Young's Internet Addiction Test in Japan

M. Tateno*, A. R. Teo, M. Shiraishi, M. Tayama, C. Kawanishi and T. A. Kato

*1. Tokiwa Child Development Center, Tokiwa Hospital, 2. Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, Japan

日本人の専門学校生におけるネット依存の有病率について：2つの横断研究と日本におけるYoungのインターネット依存度テストのカットオフ値の再考

【目的】先行研究で報告されているネット依存の有病率はばらつきが大きい。そのため、われわれは、日本の専門学校生におけるネット依存の有病率を調査するため、2つの横断研究を行い、自己記入式スケールにおける「依存の可能性あり」のカットオフ値について再考した。【方法】本研究は、2年の間隔でまったく同じ学校で施行した2014年のSurvey Iと2016年のSurvey IIの2つの調査から構成される。質問紙は、回答者背景やネット使用についての質問、Youngのインターネット依存度テスト（IAT）を含んだ。さらに、Survey IIでは、ネット依存度の自己評価スケールへの回答を求めた。【結果】合計1,005名から回答が得られ、平均年齢は18.9 \pm 1.3歳であった。平均IATスコアは2つの調査でほぼ変化はなく、Survey Iで45.2 \pm 12.6点、Survey IIで45.5 \pm 13.1点、全体で45.4 \pm 13.0点であった。Survey IIで回答を求めたネット依存度の自己記入式スケールに関しては、21.6%の回答者が自分はネットに依存している（6段階のLikert scaleで5または6）と答えた。これらネット依存の自覚のある者をネット依存群、その他を非ネット依存群と定義した。平均IATスコアは、両群で有意な差を示した（57.8 \pm 14.3 vs 42.1 \pm 10.7, P <0.001）。【結論】今回、日本人の専門学校生におけるネット依存の重症度は、ここ数年で変化がないことが示され、平均のIATスコアは40点を超えていた。われわれの結果から、現行のIAT 40点というスクリーニングのためのカットオフ値を

再考し、50点をカットオフ値として提案できる可能性が示唆された。

■ Field Editor からのコメント

ICD-11に(ネットゲームを含む)ゲーム障害の収載が決まり話題になっていますが、本論文は、2014年と2016年という2つの異なる時期に行われた、合計1,000名を超える2つの横断研究による、自己記入式インターネット依存度テストに関する報告です。その結果、わが国の青年期早期の一般人口におけるインターネット依存の頻度が、この2つの時期については変化していなかったことがわかりました。また、いずれの時期においても、これまでの成人や精神疾患患者を対象にしたわが国のインターネット依存度テストの報告よりも、青年期早期でその点数が高いことがわかりました。青年期早期におけるインターネット依存のスクリーニングおよび評価を行う際に、これまでのカットオフ値を再考する必要性を指摘した貴重な論文です。

Regular Article

Just-in-time response to reward as a function of ADHD symptom severity

C. Pretus*, M. Picado, J. A. Ramos-Quiroga, S. Carmona, V. Richarte, J. Fauquet and Ó. Vilarroya

*1. Psychiatry and Forensic Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, 2. Municipal Medical Research Institute, Barcelona, Spain

ADHDの症状の重症度を示す機能としての即時的報酬反応

【目的】注意欠如・多動症(ADHD)に関する神経画像研究では、個別試験に基づいた報酬関連回路における実質的な差が確認されている。一方、ADHDにおいて間欠的に報酬が生じる設定では、これまでいずれ

の研究でも動機づけの状況が神経活動に及ぼす影響について評価されていない。本研究では、成人ADHD患者を対象に、動機づけの状況に伴う即時の報酬の影響と持続的な報酬の影響の双方についての根底にある神経処理過程を特定するデザインとした。【方法】未投薬の複合型ADHD成人患者21名および健常成人24名からなるサンプルを対象に、機能的MRIを用いた実験を行い、報酬について持続的対間欠的である条件の時間評価課題を実施した。【結果】神経に関する群間差は検出されなかったが、最初の報酬なしの状況のブロックから次の報酬ありの状況のブロックに移行する間、前頭眼窩野の活動がADHDの症状の重症度上昇に伴い低下した。一方、ADHDの症状の重症度は、報酬ありの状況のブロック内においては、即時の報酬に対する前頭眼窩野の活動が報酬なしの反応よりも高いことを予測した。【結論】これらの結果から、ADHDの症状の重症度スコアが高い患者は、即時の報酬に直面したときに、動機づけの状況に対する持続的な反応よりも、報酬処理にかかわる脳領域を動員するという即時的な「ちょうどその時(ジャストインタイム)」の戦略をとることを示唆する。

■ Field Editor からのコメント

成人の注意欠如・多動症(ADHD)における報酬系の脳機能を、fMRIを用いて調べた研究です。著者らは、21名のADHD患者と24名の健常者を対象に、持続的な報酬条件と、即時的な報酬条件を含む両課題時の脳賦活を比較検討しています。その結果、ADHD重症例では、持続的な報酬条件に対する反応時よりも、即時的な報酬条件に対する反応時の脳賦活のほうがより優位であることが明らかになりました。報酬に対する即時の方略がADHDの重要な特徴であることを示した大変貴重な論文です。