



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 73, No. 5

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73 (5) は、PCN Frontier Review が 1 本、Review Article が 1 本、Regular Article が 7 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。

PCN Frontier Review

Glutamate hypothesis in schizophrenia

Y. Uno* and J. T. Coyle

*1. Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, USA, 2. Laboratory for Psychiatric and Molecular Neuroscience, McLean Hospital, Belmont, USA, 3. Department of Psychology, University of Bath, Bath, UK

統合失調症におけるグルタミン酸仮説

統合失調症は、個人の生活や社会に深刻な影響を与える重度の慢性精神障害である。そのため、より効果的な治療介入の開発が不可欠である。過去四半世紀にわたり、薬理学的課題、死後脳研究、脳画像、遺伝学的研究からの豊富な証拠により、統合失調症の病態生理学におけるグルタミン酸作動性調節異常の役割が裏づけられており、この証拠に基づく近年の無作為化臨床試験の結果から有望な結果が得られている。本稿では、特に *N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) 機能を中心とするグルタミン酸作動性神経

伝達の変化が、統合失調症の重要な原因となる特徴であるとの証拠、この変化が脳内の病的な回路機能にどのように関与するのか、そしてこれらの洞察から、持続的障害の原因である治療抵抗性症状を軽減するための治療法の開発に向けたまったく新しい道がどのようにして開かれるのかに関してレビューを行う。

Review Article

Discontinuation rates during long-term, second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: A systematic review

S. Gentile*

*Department of Mental Health, ASL Salerno-Italy, Salerno, Italy

第二世代持効性抗精神病薬注射薬を用いた長期治療の中止率：システマティックレビュー

【目的】本レビューでは、統合失調症スペクトラム障害か双極性障害いずれかの成人患者を対象に、第二世代持効性抗精神病薬注射薬 (SGA-LAI) を用いた治療の中止率について解析することを目的とした。【方法】英語で発表された試験の体系的検索 (PubMed, Scopus, Cochrane Library) から 1,214 件の抄録 (2001 年 1 月 1 日～2018 年 10 月 12 日) を特定し、著者と 2 名の同僚がそれぞれ独立して解析した。36 週間以上の投与試験において、試験終了前の中止率について一次

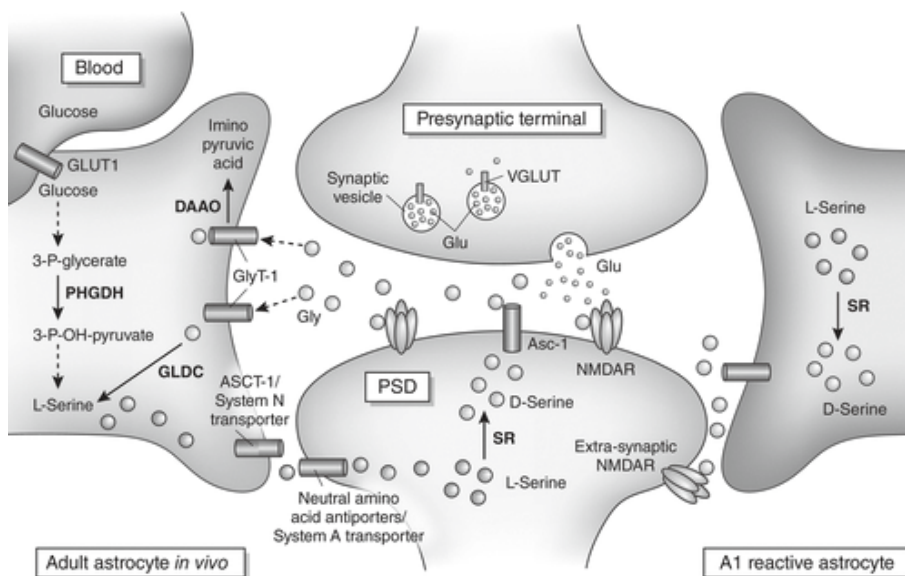


Figure 2 Schematic representation of serine shuttle. L-serine is synthesized from glucose, which diffuses from blood vessels and is transported into astrocytes by glucose transporter 1 (GLUT1). L-serine is then transported into postsynaptic neurons via neutral amino acid exchangers (such as ASCT1, neutral amino acid antiporters, or system A transporter) to be converted to D-serine by serine racemase (SR). This process is known as the 'serine shuttle.' SR and D-serine are concentrated at the postsynaptic densities in glutamatergic and SR-expressing GABAergic neurons. D-serine is subsequently released from neurons by Asc-1 or other transporters and binds to the glycine modulatory sites on synaptic *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR). Termination of D-serine signaling is attained by reuptake into astrocytes where it is catabolized by D-amino acid oxidase (DAAO). A1 reactive astrocytes express SR, and synthesize and release D-serine, which may contribute to their neurotoxic effects by acting at extrasynaptic NMDAR. Asc-1 : alanine-serine-cysteine-1 (Slc7a10 : solute carrier family 7 member 10), ASCT-1 : alanine/serine/cysteine/threonine transporter 1 (Slc1a4 : solute carrier Family 1 member 4), GLDC : glycine decarboxylase, GlyT-1 : glycine transporter 1, PHGDH : phosphoglycerate 3-dehydrogenase, PSD-95 : postsynaptic density protein 95, VGLUT : vesicular glutamate transporter. Adapted from Coyle and Balu28 and Wolosker, et al. 49 with permission.

(出典 : Uno 論文, p.207)

データを報告している試験を検索し、レビューを行った。組み入れ基準を満たした51件の論文からデータを抽出した。【結果】1対1でのすべての比較、および統合失調症スペクトラム障害または双極性障害の患者に関する試験において、SGA-LAIによる治療患者の試験終了前の中止率は、第一世代抗精神病薬の経口薬か長時間作用型注射薬 (LAI)、または第二世代抗精神病薬 (SGA) の経口薬による治療患者の中止率と比較し

て、よくても同程度であった。特に、SGA-LAIによる長期試験の大部分では、中途での脱落率が50%を超えていた。【結論】レビューしたデータから、SGA-LAIは抗精神病薬の中途での中止リスク低下に関し、これよりも高額でない薬剤 (第一世代抗精神病薬のLAIおよびSGA経口薬など) に比べ、明確な優位性はないことが示唆される。よって、重度の精神障害患者における薬物療法継続の改善および中止率の低下に

は、SGA-LAIに代わる戦略を考慮すべきである。長期の薬理学的治療法において患者の治療遵守を改善するには、テーラーメイドの個別化された統合的な方法（頻回の臨床評価、ならびにさまざまな環境および患者に適応可能な行動的技法やそれ以外の柔軟な技法など）を計画することが、有効な介入になると考えられる。

Regular Article

Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development

N. Okada*, S. Ando, M. Sanada, S. Hirata-Mogi, Y. Iijima, H. Sugiyama, T. Shirakawa, M. Yamagishi, A. Kanehara, M. Morita, T. Yagi, N. Hayashi, D. Koshiyama, K. Morita, K. Sawada, T. Ikegame, N. Sugimoto, R. Toriyama, M. Masaoka, S. Fujikawa, S. Kanata, M. Tada, K. Kirihaara, N. Yahata, T. Araki, S. Jinde, Y. Kano, S. Koike, K. Endo, S. Yamasaki, A. Nishida, M. Hiraiwa-Hasegawa, M. Bundo, K. Iwamoto, S. C. Tanaka and K. Kasai

*1. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, 2. International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCIN), The University of Tokyo Institutes for Advanced Study (UTIAS), The University of Tokyo, Tokyo, Japan

東京ティーンコホート・ポピュレーションニューロサイエンス研究：思春期における心理学的・行動的発達の神経生物学的基盤の探索に向けたコホート縦断研究

【目的】思春期は、心理学的発達の重要な段階であり、また、精神病理の発症に極めて脆弱である。しかしながら、内分泌、エピジェネティクス、脳回路の成熟がどのように思春期の心理学的発達の基盤となっているかについて、われわれの理解はまだ統合されていない。本稿では、われわれの研究プロジェクトである、東京ティーンコホート・ポピュレーションニューロサイエンス研究 (population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort: pn-TTC) を紹介する。この研

究は、思春期における発達の神経生物学的基盤を探索する縦断研究である。【方法】東京ティーンコホート (TTC) は一般人口集団から 3,171 組の思春期児およびその親のペアが集められた大規模疫学調査であるが、その TTC 研究の被験者から、pn-TTC 第 1 期の被験者は募集された。被験者は、心理学的、認知的、社会的、および身体的な評価を受けた。また思春期児とその親は、磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) —— 構造 MRI, 安静時機能的 MRI, MR スペクトロスコピー —— の検査を受け、思春期児は、ホルモン解析やエピジェネティクスなどの DNA 解析用に唾液サンプルを提供した。さらには、pn-TTC 第 2 期は第 1 期と類似した方法に従った。【結果】全部で 301 組の思春期児およびその親のペアが、pn-TTC 第 1 期研究に参加した。また、281 名の思春期児が pn-TTC 第 2 期研究に参加し、そのうち 238 名は pn-TTC 第 1 期サンプルから募集された。データ提供依頼の案内は、以下で入手可能である (<http://value.umin.jp/data-resource.html>)。【結論】pn-TTC プロジェクトは、大規模かつポピュレーションニューロサイエンスに基づいた調査であり、縦断的に 2 年ごとにフォローアップする計画である。このような取り組みを通じてわれわれは、生物・心理・社会モデルに基づき、思春期発達のメカニズムを解明しようとしている。今回のバイオマーカー研究プロジェクトは、一般人口集団から募集され偏りが最小化されたサンプルを用いており、ポピュレーションニューロサイエンスの新たな研究領域を発展させる可能性がある。

Regular Article

Etiology of out-of-hospital cardiac arrest in psychiatric patients : Chart review

T. Ishida, K. Miyazaki, T. Yukawa, T. Yamagishi, K. Sugiyama, T. Tanabe, Y. Hamabe, M. Mimura, T. Suzuki and H. Uchida*

*Tertiary Emergency Medical Center, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, Tokyo, 2. Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

精神疾患患者の院外心停止の原因：診療録調査

【目的】精神疾患をもつ患者では一般人口よりも突然死が多いことが知られているが、突然死の原因に関するデータは非常に限られている。本研究の目的は精神疾患をもつ患者における、院外心停止の原因と初期波形を調査することである。【方法】2010年1月から2017年12月の間に東京都立墨東病院救命救急センターに搬送となった院外心停止患者のうち、蘇生されて入院となった患者の診療録調査を行った。精神疾患をもつ群ともたない群で、初期波形と心停止の原因を比較した。統計学的検定は χ^2 検定、Fisherの正確検定、Mann-WhitneyのU検定のいずれかをを用いて行った。【結果】49名の精神疾患患者と、600名の精神疾患をもたない患者が本研究の対象とされた。精神疾患をもつ患者では、精神疾患をもたない患者と比べて、ショック適応波形である致死的不整脈（つまり、心室細動と心室頻拍）が有意に少なかった（22.4% vs 49.7%, $P<0.001$ ）。さらに、精神疾患をもつ患者の心停止の原因は精神疾患をもたない患者と比べて、心原性心停止の割合が少なく（26.5% vs 58.5%, $P<0.01$ ）、気道閉塞（24.5% vs 6.5%, $P<0.01$ ）と肺塞栓（12.2% vs 1.5%, $P<0.01$ ）の頻度が高かった。この結果は、精神疾患をもつ患者群と年齢、性別をマッチさせた対照群との比較でも同様であった。【結論】精神疾患をもつ患者では致死的不整脈は少ない可能性があり、肺塞栓や気道閉塞といった非心原性疾患をより強く疑い、治療する必要がある。

Regular Article

Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease

E. S. T. Sobreira, M. A. Sobreira-Neto, M. A. Pena-Pereira, M. H. N. Chagas, R. M. F. Fernandes, A. L. Eckeli and V. Tumas*

*Department of Neuroscience and Behavioral Sciences, Ribeirão Preto School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

パーキンソン病患者の包括的認知機能は睡眠ポリグラフ検査により測定される睡眠効率と関連している

【目的】睡眠障害は、パーキンソン病（PD）患者における認知機能低下リスクの増大と関連しうる。本研究では、PD患者の認知状態と、睡眠症状および睡眠障害の存在との関連について検討することを目的とした。【方法】患者79名を対象に、過度の眠気とそれ以外の睡眠症状について評価し、睡眠ポリグラフ検査および神経心理学的評価を実施した。患者を正常な認知機能（PDNC）、軽度認知障害（PDMCI）、または認知症（PDD）に分類した。【結果】患者の内訳はPDNC 29名、PDMCI 39名、PDD 11名であった。PDD患者はPDNC患者より高齢で、パーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson's Disease Rating Scale : UPDRS）が高スコア、シュワブ・イングランド日常生活活動スケール（Schwab and England Activities of Daily Living Scale）が低スコアであった。睡眠ポリグラフ検査の変数を解析した結果、PDD患者はPDNC患者より睡眠効率が低く、総睡眠時間が短く、睡眠状態の変化回数が少ないことも認められた。マチス認知症評価スケール（Mattis Dementia Rating Scale : MDRS）のスコアを従属変数と定義した逐次分析の結果、MDRSスコアのばらつきの59%を説明する3変数（入眠後の覚醒時間、睡眠状態の変化回数、就学年数）を選択するモデルが得られた。【結論】PD患者の包括的認知機能と、睡眠ポリグラフ検査で測定される入眠後の覚醒時間および睡眠中の睡眠状態の変化回数との間に、有意な関連が認められた。ただし、それ以外には、PD患者の睡眠障害および睡眠症状と、認知状態および認知機能との間に関連は認められなかった。

Regular Article

Decreased regional brain activity in response to sleep-related sounds after cognitive behavioral therapy for psychophysiological insomnia

N. Kim*, S. -G. Kang, Y. J. Lee, S. J. Kim, S. Kim, J. -W. Choi, S. M. Oh, J. Park, A. R. Gwak, H. -K. Kim and D. -U. Jeong

*Neuroscience Research Institute, Gachon University, Incheon, Republic of Korea

精神生理学的不眠症の認知行動療法実施後の睡眠環境音に対する局所脳活動の低下

【目的】精神生理学的不眠症 (PI) 患者は、特に音刺激に対する反応として過覚醒を経験する。今回の研究では、不眠症患者を対象に、不眠症の認知行動療法 (CBT-I) 実施後の睡眠環境音 (sleep-related sound : SS) に対する脳活動の変化について検討した。【方法】薬剤の影響がない状態の PI 患者 14 名を対象に、SS および中性刺激としてのホワイトノイズ音 (NS) に対する局所脳活動について、患者ごとに CBT-I を実施し、その前後で機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) による検討を行った。また、SS および NS に対する血中酸素濃度依存性 (BOLD) 信号を CBT-I 実施前後で比較した。さらに、CBT-I 実施後の臨床的改善と、SS および NS に対する脳活動の変化との関連について解析した。【結果】ベースラインに比べ、CBT-I 実施後の SS に対する局所脳活動は、左中側頭回および左中後頭回において低下した。回帰分析では、CBT-I 実施後の「睡眠に対する機能不全な信念と態度質問票 [Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS) Scale]」スコアの低下は、両視床における SS に対する脳活動の低下と関連していた。一方、NS に対する脳活動については BOLD 信号の変化を認めず、DBAS の変化との関連も示さなかった。【結論】PI において過覚醒を生じうる皮質の過活動は、CBT-I 実施後に低下が認められた。睡眠に関する信念と態度の変化を標的とした CBT-I は、睡眠関連刺激に対する視床の脳活動を低下させることにより治療効果をもたらす可能性がある。

Regular Article

Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents : A synthesis of published reports

R. J. Gurrera*

*1. Mental Health Service, VA Boston Healthcare System, Boston, 2. Harvard Medical School Department of Psychiatry, Boston, USA

小児および青年の抗 NMDA 受容体脳炎に関する精神症状の特徴 : 公表されている報告のまとめ

【目的】小児および青年の抗 *N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体脳炎 (抗 NMDA 受容体脳炎) では、精神医学的評価を求めて紹介される可能性が高い患者の臨床的特徴に固有の経時的パターンがみられる。本研究では、そのパターン同定による早期診断の改善を目的とした。この型の自己免疫脳炎にみられる *N*-メチル-D-アスパラギン酸受容体の機能低下は、受容体表面の構成要素に対する自己抗体が原因である。迅速に免疫療法を行えば臨床転帰は通常良好であるが、治療が遅れると、しばしば長期的な経過をたどり重大な後遺障害や死亡に至る。抗 NMDA 受容体脳炎はしばしば精神障害と類似しているため、ほとんどの患者が当初精神科医に紹介され、精神障害としての治療が数日間あるいは数週間続くことがある。【方法】PubMed および EMBASE の電子データベースの系統的検索を行い、19 歳未満の患者を対象に、精神症状を伴い抗体の確認された抗 NMDA 受容体脳炎について、公表されている報告をすべて特定した。重複する報告は手作業で削除した。患者ごとに、各特徴が初めて認められた順番をそれ以外の特徴と比較して順位づけした。経時的な順位の中央値を用いて、個別の特徴と主な症状領域の順序とを比較した。【結果】167 名 (女性 121 名) が組み入れ基準を満たした。最も多くみられた特徴はジスキネジア (77.8%)、発作 (72.5%)、無言症または凝視 (40.7%)、不眠症 (39.5%)、言語障害 (36.5%)、発熱 (31.1%)、見当識障害/錯乱 (28.7%)、覚醒低下 (28.1%)、記憶障害 (26.9%) であった。特徴の構成および経時的な順序は、個人間で大きなばらつきがみられた。【結論】臨床医が本疾患を疑う必要があるのは、新たな行動症状が最近のウイルス性疾患の前駆症状に

伴い生じる場合、ジスキネジア、発作、または不眠症を伴う場合、または、稀な精神症状（非言語性の幻聴など）がみられる場合である。

Regular Article

Altered upright face recognition and presence of face inversion effect in temporal lobe epilepsy : An event-related potential study

T. Mogi*, T. Tsunoda and A. Yoshino

*Department of Psychiatry, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan

側頭葉てんかんでは正立顔認知障害はあるが倒立効果は認める：事象関連電位研究

【目的】顔認知は事象関連電位 N170 で評価できる。また、N170 振幅は正立顔より倒立顔に反応して大きくなり、これを倒立効果と呼ぶ。今回、われわれは TLE 患者の顔処理を電気生理学的に明らかにするために、N170 振幅、倒立効果、これらの顔認知と社会機能との関連について調査した。【方法】TLE 群 (N=16) および年齢・性別・ミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination : MMSE) 得点をマッチングさせた健常被験者 (normal control : NC) 群 (N=17) に対し 128 チャンネル脳波計を用い、顔、自転車の正立・倒立画像の呈示を各刺激 50 回ずつ行った。その際の左右の後側頭領域 (左右各 5 電極) における N170 振幅を各刺激ごとに加算平均した。これらを反復測定 ANOVA [群 (TLE, NC) × 方向 (正立, 倒立) × 刺激 (顔, 自転車) × 電極 × 半球 (左, 右)] にて解析した。社会機能に関しては、Hollingshead-Redlich scale によって被験者の社会経済状態 (socio-economic status : SES) を評価した。【結果】NC 群と比較し、TLE 群で正立顔 N170 の振幅減少を認めた。自転車 N170 振幅に関しては両群で有意差を認めなかった。また両群で顔刺激に対してのみ倒立効果を認めた。さらに TLE 患者でのみ、SES 得点は正立顔 N170 振幅と有意な相関を認めた。【結論】顔認知は社会性に関連するため正立顔は包括的に処理される一方、倒立顔は分析的に処理される。TLE 患者では前者の機能は障害されるが後者の機能は正常であるといえ

る。また、正立顔に対する N170 振幅と SES 得点は TLE 患者で有意に相関し、TLE 患者における顔刺激呈示後 170 ms 以内の顔知覚障害は社会機能障害と関連することが示唆された。それゆえ、TLE 患者における顔 N170 振幅は社会機能の神経生理学的指標となる可能性がある。

Regular Article

Relationship between hyperthymic temperament, self-directedness, and self-transcendence in medical students and staff members

S. Kobayashi*, T. Terao, M. Shirahama, K. Hatano, H. Hirakawa, K. Kohno, I. Shiotsuki and N. Ishii

*Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine, Yufu, Japan

医学生や医療スタッフにおける、発揚気質と自己志向性や自己超越性との関連性

【目的】発揚気質は、関連する要因で補正しても、自己志向性や自己超越性と有意な正の相関を有するという仮説について検討した。【方法】われわれの過去の研究のデータベースより、Temperament and Character Inventory と Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire の両方の評価点を有する健康な 111 名のデータが本研究のために二次利用された。【結果】関連する要因で補正すると、発揚気質評価点は自己超越性評価点と有意な正の相関を有したが、自己志向性評価点とは相関を有さなかった。自己志向性と自己超越性とは相関しないにもかかわらず、協調性は自己志向性や自己超越性と有意に正の相関を有したが、発揚気質とは相関がなかった。さらに、発揚気質と自己志向性とは相関しないにもかかわらず、損害回避は発揚気質や自己志向性と有意な負の相関を有したが、自己超越性とは相関がなかった。【結論】本研究は、発揚気質が自己志向性とは相関しないが、自己超越性とは正の相関を有することを示唆する。さらに、発揚気質は利己的で無謀という特性を有し、自己超越性は利他的で無謀ではない特性を有し、自己志向性は利他的で無謀という特性を有することも示唆される。