



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 73, No. 7

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73 (7) は、PCN Frontier Review が2本、Review Article が1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。

PCN Frontier Review

Mapping causal pathways from genetics to neuropsychiatric disorders using genome-wide imaging genetics: Current status and future directions

B. D. Le and J. L. Stein*

*Department of Genetics & UNC Neuroscience Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA

遺伝学的特徴から精神神経疾患に至る因果経路のゲノムワイド画像遺伝学を用いたマッピング：現状および今後の方向性

画像遺伝学は、ヒトの脳の構造および機能に関連する遺伝子変異体の同定を目的とする。近年、複数の共同コンソーシアムがこの目標を達成し、磁気共鳴画像法 (MRI) によりヒトの脳構造全体に影響することが明らかになったコモンバリエントが同定され、再現されている。本レビューでは、遺伝子変異体が精神神経疾患リスク増大につながる因果連鎖の理解において、重要な連結要素の1つとして、画像遺伝学上の関連性

について取り上げる。また、他の分野の例を挙げて、遺伝子変異と疾患および複数の表現型との関連を因果連鎖に沿って特定することが、どのように疾患リスク増加のメカニズムの理解につながるのかを説明し、どのようにすれば画像遺伝学を他の分野でも同じように適用できるのかを示す。また、画像遺伝学の研究領域に関する現在の知見についても考察する。例えば、コモンバリエントが、統合失調症などの疾患リスクよりも、脳構造にやや大きな影響を及ぼす可能性があり、いくぶん単純な遺伝的アーキテクチャであることを示す知見などである。さらに、脳構造全体の測定結果では、一部の精神神経疾患に共通した遺伝的基盤がみられるものの、すべての精神神経疾患に共通しているわけではないことから、精神神経疾患には広範なエンドフェノタイプがあるという従来の説を無効とし、むしろ特定の疾患の病理に関与すると考えられる脳領域を特定する。最後に、遺伝子変異体が脳に及ぼす影響について、より詳細にメカニズムを理解するためには、画像遺伝学研究の今後の方向性として、特定の脳領域において、MRIの解像度を超える細胞およびシナプスレベルの構造に関する観察が必要となることを示す。シナプスから脳溝まで、生物学的レベルでの遺伝的関連性を統合すれば、精神神経疾患リスクに影響を及ぼす特定の因果経路が明らかになることが期待される。

PCN Frontier Review

Pathophysiology and treatment of hoarding disorder

T. Nakao* and S. Kanba

*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

ためこみ症の病理と治療

ためこみ症は、DSM-5の新しいカテゴリーである強迫関連症群に記載された新たな疾患である。ためこみ症の患者は実際の価値に関係なく所有物を捨てることや整理することに困難を感じている。結果としてこれらの所有物は生活空間にあふれ、生活機能を妨げる。ためこみの症状はこれまで強迫症の一亜型と考えられていたが、最近の研究はためこみと他の強迫症の亜型が、発症や経過、洞察の程度、治療反応性といった臨床的特徴において多くの差異があることを明らかにした。さらにいくつかの神経画像研究が、ためこみ症状を示さない強迫症との比較において、ためこみ症状のある強迫症が特異的な脳構造や脳機能の変化を示すことを明らかにした。一方、ためこみ症の治療戦略はまだ標準化されていない。現時点では認知行動療法の技術を用いた心理的な治療が一定の効果を示している。この総論ではためこみ症の病理と治療についてその概略を示す。

Review Article

Schizophrenia and motherhood

S. Gentile* and M. L. Fusco

*ASL Salerno—Department of Mental Health, Mental Health Center Cava de' Tirreni, Salerno, Italy

統合失調症と母になること

本研究の主要目的は、統合失調症が妊娠転帰に及ぼす影響の解析であり、副次的目的は、統合失調症妊婦の妊娠転帰に及ぼす影響に抗精神病薬による治療が果たしうる役割について、簡易解析を行うことである。1980年1月から2019年1月に発表された英語論文について、MEDLINE, PsycINFO, Science.govのデータベースを検索した。検索用語には「schizophrenia (統合失調症)」「motherhood (母になること)」「preg-

nancy/foetal/neonatal outcomes (妊娠/胎児/新生児の転帰)」、および「birth defects (先天性欠損)」を用いた。検索した論文の参考文献リストも調査し、電子検索では検索されなかった関連研究および/または1980年より前に発表された関連研究を追加した。母親の統合失調症スペクトラム障害が産科的転帰および周産期の転帰に及ぼす影響について、一次データを示した論文からデータを抽出した。重複を除外後、論文35報が特定された。抗精神病薬が妊娠転帰に及ぼす影響について簡易評価を行うため、上記と同じデータベースにおいてシステマティックレビューを検索した。以上の既報を検討した結果、複数の限界が認められた。これらの研究が発表された時期は1970年代初期から2019年であり、この期間に統合失調症の診断基準は大幅に変更されている。さらに、これらの研究では、可能性のある交絡因子の調査が均一ではないことが示された。最も重要なことは、いずれの研究も、母親の疾患が妊娠、胎児、新生児の転帰に及ぼす影響と、抗精神病薬による治療に伴う影響とを区別していなかった点である。したがって、これらの研究が矛盾する結果を示しても驚くにはあたらない。こうした限界はあるものの、統合失調症の妊娠女性を管理する場合、臨床医は、抗精神病薬による治療、心理的治療、過度の体重増加および妊娠糖尿病予防に最適な食事法、産科婦人科での極めて慎重な監視、ならびに社会的支援および職業支援など、統合的なアプローチを考慮すべきである。

Regular Article

Brain neurochemistry in unmedicated obsessive-compulsive disorder patients and effects of 12-week escitalopram treatment : ^1H -magnetic resonance spectroscopy study

A. Parmar*, P. Sharan, S. K. Khandelwal, K. Agarwal, U. Sharma and N. R. Jagannathan

*National Drug Dependence Treatment Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

未治療強迫性障害患者の脳神経化学およびエスチロプラム 12 週間投与の効果 : プロトン磁気共鳴分光法による研究

【目的】本研究は、未治療強迫性障害 (OCD) 患者 28 名の治療に伴う神経化学的变化について、プロトン磁気共鳴分光法 (^1H -MRS) により検討することを目的とした。【方法】研究対象は、OCD と診断され罹病期間の合計が 5 年未満の被験者 ($n=28$)、および年齢および性別の一致する健常対照 ($n=26$) である。OCD 群の組み入れ基準は、右利きで 18 歳以上、ここ 8 週間以上 OCD に関する特定の治療を行っておらず、それ以外の精神疾患を併発していない者とした。事前-事後評価を行う症例-対照研究デザインを採用し、OCD 患者にはベースラインおよびエスチロプラム投与から 12 週間後 ($n=21$) に ^1H -MRS を実施した。半構造化形式の Yale-Brown 強迫観念・強迫行為尺度 (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) および世界保健機関障害評価尺度 (World Health Organization Disability Assessment Scale) 第 2.0 版を用いて、投与前後に臨床評価を実施した。領域を局在化した ^1H -MRS をフィリップス社製 3 テスラ MR スキャナーにより実施した。【結果】今回のデータから、事前評価では、OCD 群における視床内側のミオイノシトール (mI)、総コリン (tCho)、グルタミン酸+グルタミン (Glx) は健常対照群に比べ高濃度であったが、投与後には OCD 群の tCho および Glx が有意に低下することが示唆された。尾状核の mI 濃度および前帯状皮質の Glx 濃度は、Yale-Brown 強迫観念・強迫行為尺度の疾患の重症度と有意な相関を示した。【結論】今回の研究から、MRS を用いた過去の研究や、他の機能イメージングを用いた研究により示唆されるとおり、OCD 患

者には、皮質-線条体-視床-皮質回路におけるグルタミン過剰状態 (Glx 濃度上昇により示唆) および神経変性 (視床の tCho および mI 濃度の上昇により示唆) が生じるとの仮説が裏づけられる。

Regular Article

Social anxiety and negative symptoms as the characteristics of patients with schizophrenia who show competence-performance discrepancy in social functioning

T. Nemoto*, T. Uchino, S. Aikawa, J. Saito, H. Matsumoto, T. Funatogawa, T. Yamaguchi, N. Katagiri, N. Tsujino and M. Mizuno

*Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

社会機能の能力と実行状況の乖離を呈する統合失調症患者の特徴としての社交不安と陰性症状

【目的】社会機能における「能力 (competence)」と「実行状況 (performance)」は通常連動し一致するものであるが、統合失調症患者において能力と実行状況の乖離がみられるのは稀なことではない。そのような乖離を呈する患者群の特徴を明らかにすることが本研究の目的である。【方法】40 歳以下の総計 205 人の統合失調症外来患者が本研究に参加した。症状や社会機能などが広く評価された。包括的なデータセットを用いて算出された、社会機能の能力と実行状況のそれぞれのカットオフ値により、患者は 4 群に区分された。

【結果】対象はその能力と実行状況のレベルにより以下のように区分された。高い能力と高い実行状況を呈する (CP) 群は 108 名 (52.7%)、高い能力だが低い実行状況を呈する (Cp) 群は 40 名 (19.5%)、低い能力だが高い実行状況を呈する (cP) 群は 13 名 (6.3%)、低い能力と低い実行状況を呈する (cp) 群は 44 名 (21.5%) であった。一元配置分散分析と多重比較法により、高い能力だが低い実行状況を呈する (Cp) 群は、高い能力と高い実行状況を呈する (CP) 群に比べて、陰性症状、総合精神病理が重篤で、全般的機能、QOL が有意に低いことが明らかになった。また、低い能力だが高い実行状況を呈する (cP) 群は、低い能力と低い実行状況を呈する (cp) 群に比べて、有意に社

交不安症状が軽度であり、全般的機能や QOL も良好であった。【結論】能力はあるが実行状況が低い患者においては、陰性症状がその乖離にかかわっている可能性がある。低い社会的能力にもかかわらず良好に自己管理できる患者は、能力も実行状況も低い患者に比べて、社交不安症状が軽微なようである。

Regular Article

Does the rapid response of an antidepressant contribute to better cost-effectiveness? Comparison between mirtazapine and SSRIs for first-line treatment of depression in Japan

M. Sado*, M. Wada, A. Ninomiya, H. Nohara, T. Kosugi, M. Arai, R. Endo and M. Mimura

*Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Center for Stress Research, Keio University, Tokyo, Japan

抗うつ薬の早期反応性は、費用対効果に寄与するか？
うつ病に対する第一選択薬としてのミルタザピンと
SSRI との比較

【目的】他の抗うつ薬と比較してミルタザピンは早期の反応性に優れていることが先行研究で報告されている。ミルタザピンと他の抗うつ薬の間ではすでに数多くの費用対効果研究が実施されているが、先行研究ではこうした早期の寛解率を考慮した解析が実施されていない。本研究の目的は、より詳細な臨床データを用いて日本におけるミルタザピンの費用対効果を明らかにすることである。【方法】1週間ごとの移行確率を反映するためのマルコフモデルを作成した。マルコフサイクルは1週間に設定された。臨床データは大半がすでに出版されているデータから入手し、費用データは政府が発行しているデータから入手した。費用対効果は、確率感度分析の手法を用いて質調整生存年 (QALY) あたりの増分費用対効果比 (ICER) で評価された。ICER は、2, 8, 26, 52 週の時点で評価された。【結果】重症うつ病では、ICER は、872,153~1,772,723 円に分布した。ミルタザピンが費用対効果的である確率は、ICER の閾値を 5,000,000 円/QALY に設定した場合、0.75~0.99 になることが明らかになった。中等症のうつ病では、ICER は、2,356,499~

4,770,145 円に分布した。ミルタザピンが費用対効果的である確率は、ICER の閾値を 5,000,000 円/QALY に設定した場合、0.55~0.83 になった。【結論】早期の反応性を考慮に入れた場合、特に重症のうつ病に対する早期の段階での費用対効果は SSRI よりミルタザピンのほうが高いことが明らかになった。しかし本研究にはいくつかの限界がある。1つ目は、本研究ではミルタザピンは、SSRI をひとまとめにしたものと比較されていることである。2つ目は、治療の選択肢として抗うつ薬の併用療法を考慮していないことである。

Regular Article

Cortical surface architecture endophenotype and correlates of clinical diagnosis of autism spectrum disorder

B. Yamagata*, T. Itahashi, J. Fujino, H. Ohta, O. Takashio, M. Nakamura, N. Kato, M. Mimura, R. Hashimoto and Y. Y. Aoki

*Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

皮質表面構造における自閉スペクトラム症のエンド
フェノタイプと診断の神経基盤

【目的】これまでの構造的 MRI 研究は、自閉スペクトラム症 (ASD) の非罹患同胞において非定型的な灰白質の特徴を報告してきた。しかしながら、先行研究では灰白質のどのような特徴がエンドフェノタイプ (つまり遺伝的脆弱性) と関連しているかは明らかにしていない。さらに、先行研究は定型発達の同胞は研究対象としていないので、ASD 当事者とその非罹患同胞の差を過小評価しているかもしれない。本研究はこれらのギャップを埋めることを目的としている。【方法】われわれは 30 組の成人男性同胞 (15 組には ASD のエンドフェノタイプがあり、15 組にはない) をリクルートし、4つの灰白質のパラメータに着目した (皮質体積、皮質厚、フラクタル次元、そして脳溝深)。まず、われわれは4つのパラメータのパフォーマンスを比較しつつ ASD のエンドフェノタイプのパターンを同定した。そして、定型発達同胞間の差をコントロールした状態で、臨床診断の神経基盤を同定するために ASD 当事者とその非罹患同胞の間の皮質の特徴の差

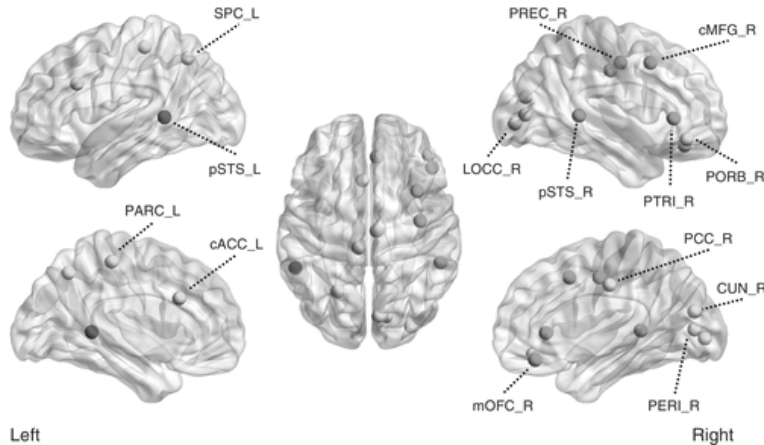


Figure 2 Results of multivariate machine-learning approach and bootstrapping analysis. The yellow circles represent the brain regions where the sulcal depth was associated with the autism spectrum disorder (ASD) endophenotype. The green circles show the brain regions in which the neural correlates of an ASD diagnosis were associated with the sulcal depth. The pink circles represent a brain region associated with both the ASD endophenotype and neural correlates of an ASD diagnosis. cACC_L : left caudal anterior cingulate cortex, cMFG_R : right caudal middle frontal gyrus, CUN_R : right cuneus cortex, LOCC_R : right lateral occipital cortex, mOFC_R : right medial orbitofrontal cortex, PARC_L : left paracentral lobule, PCC_R : right posterior cingulate cortex, PERI_R : right pericalcarine cortex, PORB_R : right pars orbitalis, PREC_R : right precentral gyrus, pSTS_L : left posterior superior temporal sulcus, pSTS_R : right posterior superior temporal sulcus, PTRI_R : right pars triangularis, SPC_L : left superior parietal cortex

(出典：同論文, p.413)

を検討した。【結果】1ペア抜き交差検証スパースロジスティック回帰分析は、ほかの3つのパラメータと比較して脳溝深がASDのエンドフェノタイプを同定するうえで最も正確であることを示した(73.3%)。定型同胞間の脳溝深を考慮したブートストラップ法では、68の関心領域のうち6個でASD当事者とその非罹患同胞に有意な差があることが示された。【結論】この概念検証的研究では、ASDのエンドフェノタイプは脳溝深において最もよく現れ、定型発達同胞間の差を考慮することによりASDの臨床診断の神経基盤はエンドフェノタイプから分離することができることが示された。

Regular Article

Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia

C. Y. W. Chan*, E. Abdin, E. Seow, M. Subramaniam, J. Liu, C. X. Peh and P. C. Tor

*Department of General Psychiatry, Institute of Mental Health, Singapore

治療抵抗性統合失調症に対する電気けいれん療法における臨床効果および治療反応速度

【目的】電気けいれん療法(ECT)は、治療抵抗性統合失調症患者に有効であることが示されているが、治療反応率、認知、およびQOLの転帰に関するエビ

デンスは限られている。そのため、本研究では、治療抵抗性統合失調症患者の非介入後ろ向きコホートを対象に、ECTの有効性およびECTに対する治療反応速度について検討することを主要目的とした。【方法】後ろ向きデータベース解析を実施した。主要評価項目として有効性を示す転帰は、簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS) の下位尺度である精神症状 (Psychotic Symptom) に基づき、治療開始前スコアからの40%以上の改善と定義した。データの解析対象は、DSM-5による一次診断が統合失調症で、治療抵抗性であり、2016年7月1日から同年12月1日に統合失調症の治療に急性期ECTを開始したすべての患者とした。【結果】入院患者計50名を解析対象とした。本研究から、患者の50%が、ECT完

了後BPRS下位尺度精神症状スコアの40%以上の減少を示し、また、治療反応患者の割合は、最初の3セッション後で16.7%、6セッション後で39.3%、9セッション後で46.4%、12セッション後で50%であることが認められた。BPRSスコアは、ECTの3~6セッションの間で最も改善した。BPRSスコア、臨床全般印象度 (Clinical Global Impression)、モントリオール認知評価 (Montreal Cognitive Assessment)、および機能の全体的評定尺度 (Global Assessment of Functioning) では有意な改善が示されたが、QOLの転帰に有意差は認められなかった。【結論】本研究から、治療抵抗性統合失調症患者に対する最新のECT技術を用いた治療について、実診療における有効性および治療反応率が示された。