



Official journal of the  
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

# PCN

PCN だより Vol. 73, No. 10

## Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73(10)は、PCN Frontier Review が2本, Regular Article が4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

Toward an understanding of the habenula's various roles in human depression

H. Aizawa\* and M. Zhu

\*Department of Neurobiology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

ヒトうつ病において手綱が果たす多様な役割の理解へ向けて

手綱は脊椎動物において進化的に保存された構造である。動物での破壊や電気生理学的研究により、手綱はその脳幹の神経核への投射を介してモノアミン神経系の活性制御に関与するとされている。うつ病の動物モデルやヒト機能画像研究は、手綱の活動上昇がうつ病表現型と相関していることを示しているため、この領域は神経科学研究の領域で急激に注目を集めている。動物実験における経路選択的および細胞種特異的な解析により、われわれはうつ病における多様な生理機能の変化が手綱の多様性によりどのように説明され

るかを理解し始めている。実際、最近の研究により手綱の亜領域は神経細胞やグリア細胞における分子的な多様性が示されており、手綱の出力に対する多彩な制御機構の基盤となっていることが示されている。本誌では、手綱構造の内外方向の細分化における既知の事実を概観したうえで、うつ病表現型に関与する多様な神経機能におけるその役割を理解するため、手綱構造の多様性について解剖学および機能的な観点から議論する。モノアミン代謝に作用する抗うつ薬は広く使われているものの、30%程度の大うつ病患者は治療抵抗性を示すと報告されている。したがって、このようなうつ病症状の多様性を説明する細胞機構は新たな抗うつ薬開発の有用な候補となるであろう。

### PCN Frontier Review

Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective

K. Hashimoto\*

\*Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, Chiba, Japan

速効性抗うつ薬ケタミン、その代謝物および他の候補化合物：歴史的概要および将来展望

大うつ病性障害 (MDD) は最も代表的な精神疾患の1つである。また MDD 患者の約 3 分の 1 は、現在の

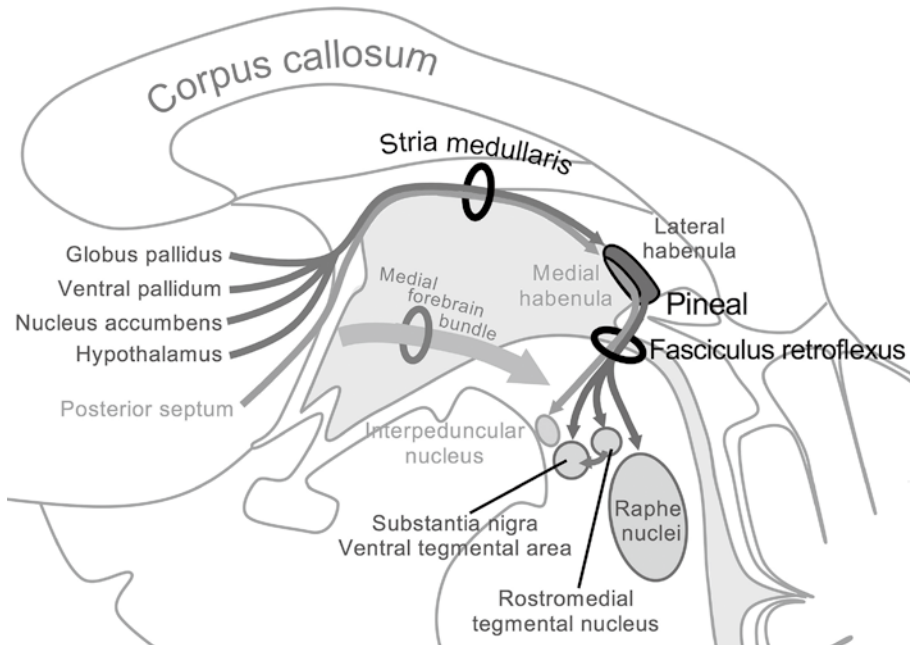


Figure 2 Speculative neural connectivity of the habenula in the human brain. A schematic of the midsagittal view of the human brain showing the presumptive connectivity of the medial and lateral habenula. As information on the neural connectivity of the human habenula is still lacking, the major afferents and efferents shown are with respect to animal studies to estimate their homologues in humans.

(出典：同論文, p.608)

抗うつ薬に対して抵抗性である。また効果発現まで数週間から数ヵ月必要で、治療的なタイムラグもある。さらに、双極性障害 (BD) 患者の抑うつエピソードは、通常、抗うつ薬に対する反応が乏しい。以上のことから、MDD または BD の治療抵抗性うつ病患者において速効性抗うつ作用を有する薬剤の開発は、アンメットニーズである。これまでの多くの研究から、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) 拮抗薬ケタミンが MDD または BD の治療抵抗性患者に速効性かつ持続的な抗うつ効果を有することが報告されている。ケタミンは、(R)-ケタミン (またはアールケタミン) および (S)-ケタミン (またはエスケタミン) を同量含むラセミ混合物である。(S)-ケタミンは (R)-ケタミンよりも NMDAR に対する親和性が強いので、エスケタミンは抗うつ薬として開発された。2019 年 3 月 5 日に、エスケタミン鼻腔用スプレーが米国食品医薬品局によって承認された。しかし、前臨床試験結果

によると、うつ病の動物モデルにおいて、(R)-ケタミンは (S)-ケタミンよりも力価が高く、より持続的な抗うつ効果を発揮し、(R)-ケタミンは (R, S)-ケタミンまたは (S)-ケタミンより副作用が少ないことが報告された。この総説で、著者はケタミンおよびその主要な代謝産物であるノルケタミンとヒドロキシノルケタミンの光学異性体の抗うつ作用の研究について歴史的概要を解説する。さらに、速効性抗うつ薬の他の候補化合物 (すなわち、NMDAR 拮抗薬および調節薬、低電圧感受性 T 型カルシウムチャネル阻害薬、カリウムチャネル Kir4.1 阻害薬、γアミノ酪酸受容体サブタイプ A の負の調整薬) についてケタミンと比較して議論した。さらに、ケタミンの抗うつ作用における分子のおよび細胞的メカニズムについて考察した。

## Regular Article

Effects of electroconvulsive therapy in the systemic inflammatory balance of patients with severe mental disorder

*M. Bioque\**, *K. S. Mac-Dowell*, *A. Meseguer*, *E. Macau*, *R. Valero*, *E. Vieta*, *J. C. Leza* and *M. Bernardo*

\*1. Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, 2. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, 3. Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, 4. Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

重度精神疾患患者の全身の炎症バランスに対する電気けいれん療法の効果

【目的】重度の精神疾患の病態生理に関与する主要なメカニズムとして、免疫系および炎症バランスが果たす役割が大きな関心を集めている。過去の複数の試験から、電気けいれん療法 (ECT) を行うと、一部の炎症性メディエーター、または免疫系反応に変化を生じることが示されている。本研究では、炎症/免疫反応の主要な調節経路である核転写因子  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) 経路に対して、ECT がもたらす効果を検討することを目的とした。【方法】当施設で ECT による治療を受けている重度の精神疾患患者 30 例を対象とした。1 回の ECT セッション実施直前および実施 2 時間後に、NF $\kappa\text{B}$  経路に関連する 13 の全身性バイオマーカーについて分析した。【結果】1 回の ECT セッションにより、NF $\kappa\text{B}$  ( $P=0.035$ ) と誘導型一酸化窒素合成酵素 ( $P=0.012$ ) の発現、および亜硝酸塩 ( $P=0.027$ )、プロスタグランジン  $\text{E}_2$  ( $P=0.049$ )、15-デオキシプロスタグランジン  $\text{J}_2$  (PG $\text{J}_2$ ) ( $P<0.001$ ) の血漿濃度が有意に低下した。血漿亜硝酸塩濃度は、男性よりも女性で大きく低下した ( $P=0.021$ )。ECT による刺激負荷と NF $\kappa\text{B}$  発現の変化との間には、正の相関が認められた ( $P=0.036$ )。治療奏効者ではチオバルビツール酸反応性物質濃度が低下し、非奏効者では上昇した ( $P=0.047$ )。【結論】われわれの研究は、1 セッションの ECT が炎症/自然免疫系の正規の調節経路および炎症バランスに与える

効果を示している。これらのバイオマーカーは、治療反応標的として有用であり、ECT の作用の生物学的基盤を明らかにするために役立つと考えられる。今回の知見は、さらなる研究およびこれらのデータのトランスレーショナルな意義が注目に値することを示している。

## Regular Article

Multicenter randomized controlled trial of bifrontal, bitemporal, and right unilateral electroconvulsive therapy in major depressive disorder

*L. Su\**, *Y. Jia*, *S. Liang*, *S. Shi*, *D. Mellor* and *Y. Xu*

\*1. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 2. Department of Psychiatry, Huashan Hospital, Fudan University School of Medicine, Shanghai, China

大うつ病性障害における両側前頭部、両側頭骨部および右片側の電気けいれん療法に関する多施設共同ランダム化比較試験

【目的】電気けいれん療法 (ECT) は、重度のうつ病に最も有効かつ即効性のある治療法であることが示されている。電極の配置は、ECT の有効性および副作用プロファイルに影響する最重要因子の 1 つである。両側前頭部、両側頭骨部、および片側の 3 ヲ所が電極の配置に最も多く用いられる。この 3 ヲ所の配置について、有効性および認知機能に関する副作用を直接比較した試験はほとんどない。本研究の目的は、両側前頭部、両側頭骨部、および片側の電極の配置に伴う、有効性および認知機能に関する副作用を比較することである。【方法】今回の多施設共同盲検ランダム化比較試験では、3 群に各 40 例を割り付けた。ほとんどの患者 (94.8%) が 6 回の ECT による治療を完了した。混合モデル解析を用いて、3 群間の 17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D-17) および臨床全般印象尺度 (CGI) のスコアを、時系列に 5 回 (ベースライン、Week 1, Week 2, Week 3, および Week 4) 測定し、その差の比較を行った。認知機能の転帰は、ミニメンタルステート検査 (MMSE) のスコアで示した。【結

果】HAMD-17 および CGI のスコアに、有意な群間差は認められなかった (HAMD-17 スコア:  $z = -1.13$ ,  $P = 0.259$ ; CGI スコア:  $z = -0.35$ ,  $P = 0.729$ )。ECT 前および ECT 後の MMSE スコアも、3 群間で程度であった ( $F = 2.06$ ,  $P = 0.133$ )。しかし、対応のある  $t$  検定を使用したサブグループ分析では、右片側群および両側前頭部群で MMSE スコアの改善が示されたが ( $t = 2.745$ ,  $P = 0.0098$ ;  $t = 2.464$ ,  $P = 0.0204$ )、両側頭部群では変化はみられなかった ( $t = 1.188$ ,  $P = 0.2461$ )。【結論】右片側および両側前頭部配置の ECT の有効性は、両側頭部配置の ECT と同程度であった。身体的副作用についても、3 群間で程度であった。右片側および両側前頭部配置の ECT では、認知機能の転帰改善との関連がみられたが、両側頭部配置の ECT では改善が認められなかった。

#### Regular Article

Improvement of psychiatrists' clinical knowledge of the treatment guidelines for schizophrenia and major depressive disorders using the 'Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment (EGUIDE)' project: A nationwide dissemination, education, and evaluation study  
 Y. Takaesu\*, K. Watanabe, S. Numata, M. Iwata, N. Kudo, S. Oishi, T. Takizawa, K. Nemoto, Y. Yasuda, H. Tagata, T. Tsuboi, N. Tsujino, N. Hashimoto, Y. Matsui, H. Hori, H. Yamamori, N. Sugiyama, T. Suwa, T. Kishimoto, A. Hishimoto, M. Usami, R. Furihata, K. Iwamoto, H. Fujishiro, T. Nakamura, K. Mizuno, T. Inagaki, E. Katsumoto, H. Tomita, K. Ohi, H. Muraoka, K. Atake, H. Iida, T. Nagasawa, J. Fujita, Satoshi Yamamura, T. Onitsuka, A. Murata, Y. Takayanagi, H. Noda, Y. Matsumura, K. Takezawa, J. Iga, K. Ichihashi, K. Ogasawara, H. Yamada, K. Inada and R. Hashimoto  
 \*Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kyorin University, Tokyo, Japan

「精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究 (EGUIDE) プロジェクト」による統合失調症および大うつ病性障害の治療ガイドラインに関する精神科医の臨床知識の向上: 全国的な普及・教育・検証研究

【目的】統合失調症および大うつ病性障害の薬物療法の治療ガイドラインは、日本神経精神薬理学会および日本うつ病学会により出版されているが、これらのガイドラインは、わが国の精神科医によって十分に適用されていない。この問題に対処するために、われわれは精神科医に診療ガイドラインを広めるための教育プログラム「精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究 (Effectiveness of Guidelines for Dissemination and Education in Psychiatric Treatment: EGUIDE)」を開発した。さらに、プログラムの体系的な有効性評価を実施した。【方法】2016年10月から2018年3月までの統合失調症および大うつ病性障害の治療ガイドラインに基づいた2つの1日教育プログラムに参加した461人の精神科医のうち413人が研究対象となった。教育プログラムの前後で、治療ガイドラインに関する臨床知識に関する自記式の質問紙を測定し、プログラム参加による知識の向上について評価を行った。また、参加者の背景情報と臨床知識スコアの関係を検討した。【結果】両ガイドラインの臨床知識スコアは、プログラム後に有意に向上した。統合失調症に関するプログラムの臨床知識と参加者の背景情報の間には相関は認めなかった。しかしながら、大うつ病性障害に関するプログラムにおいては臨床知識と精神科医の経験年数との間に弱い正の相関関係を認めた。【結論】われわれの研究結果は、統合失調症および大うつ病性障害のガイドラインで推奨される臨床実践に関する教育プログラムは、参加者のガイドラインに関する臨床知識を効果的に向上させる可能性があるという根拠を示した。これらのデータは、精神疾患における臨床診療の標準化を促進するのに貢献するだろう。

## Regular Article

Paternal age contribution to brain white matter aberrations in autism spectrum disorder

W. Yassin\*, M. Kojima, K. Owada, H. Kuwabara, W. Gono, Y. Aoki, H. Takao, T. Natsubori, N. Iwashiro, K. Kasai, Y. Kano, O. Abe and H. Yamasue

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

自閉スペクトラム症における脳白質異常への父親年齢の関与

【目的】両親が高年齢であることは自閉スペクトラム症 (ASD) のリスクを高めるが、ASD の病態形成の背景をなす非定型な白質発達に両親の高年齢がリスクとなるかは検討されていない。本研究では、ASD における (定型発達者との) 白質の差異を検出し、さらに見いだした差異と出生時の父親および母親の年齢と

の関係を調べることを目的とした。【方法】本研究は、39 名の高機能 ASD と診断される成人男性と 37 名の定型発達男性を解析した。FMRIB Software Library と tract-based spatial statistics を拡散テンソル画像の処理と解析に用いた。【結果】定型発達者と比較して ASD 者は、有意に高い平均拡散係数と放射拡散係数を連合線維 (下前頭後頭束, 右下縦束, 上縦束, 鉤状束, 帯状束), 交連線維 (小鉗子), 投射線維 (前視床放線, 皮質脊髄路) の白質線維で示した (補正後  $P < 0.05$ )。拡散異方係数と軸方向拡散係数には有意差を認めなかった。両親年齢と白質の差異の関係を線形回帰分析で検討すると、母親年齢ではなく父親年齢が、差異のある白質線維の平均拡散係数と放射拡散係数の両方と有意な相関関係を示した (補正後  $P < 0.05$ )。重回帰分析の結果からは、(母親年齢ではなく) 父親年齢だけが平均拡散係数と放射拡散係数両方の予測因子であることが示された。【結論】われわれの研究結果からは、定型発達者と比較した ASD 者の白質の差異に父親年齢が寄与していることが示唆された。