



Official journal of the  
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

# PCN

PCN だより Vol. 73, No. 11

## Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 73(11)は、Review Article が3本、Regular Article が3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。

### Review Article

Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress : Roles of dopaminergic and inflammatory responses

T. Furuyashiki\* and S. Kitaoka

\*1. Division of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe, 2. Japan Agency for Medical Research and Development, Tokyo, Japan

ストレスの適応的な結果と不適応な結果を担う神経基盤：ドパミン応答と炎症応答の役割

精神疾患のリスク因子であるストレスは、つらく厳しい条件により誘導され、脳機能や行動に変化を生じる。その変化はストレスの条件により適応的にも不適応にもなる。げっ歯類のストレスモデルを用いた研究では、ドパミン系と炎症にかかわる多様なメカニズムが、ストレスによる脳機能や行動の変化を担うことが示されてきた。すなわち、反復ストレスでは、側坐核と内側前頭前皮質に投射する腹側被蓋野ドパミン細胞

の活動がそれぞれ異なる様式で変化する。側坐核では、ドパミンD<sub>1</sub>受容体発現神経細胞の活動が反復ストレスにより減少する。内側前頭前皮質では、ドパミンD<sub>1</sub>受容体の情報伝達が単回ストレスにより増強し、興奮性神経細胞の樹状突起増生とストレス抵抗性を促す。これらの変化は反復ストレスにより減弱するが、この減弱は炎症にかかわる脂質メディエーターであるプロスタグランジンE<sub>2</sub>を介して生じる。また、反復ストレスは内側前頭前皮質と海馬のミクログリアを活性化化する。反復ストレスによるミクログリア活性化にはToll様受容体2、4やP2X7のような自然免疫受容体が不可欠で、炎症性サイトカインを介して脳機能や行動の変化を生じる。さらに反復ストレスは、脳内への単球の浸潤や側坐核での血液脳関門の破綻を誘導し、ストレスによる行動変化を促す。これらの発見は、ストレスによる結果が適応的になるか不適応になるかの方向づけに、側坐核と前頭前皮質のドパミン経路や脳内外の炎症反応が重要な役割を担うことを示しており、ストレスの脳内での根源と精神疾患にかかわるストレス病態の理解に貢献することが期待できる。

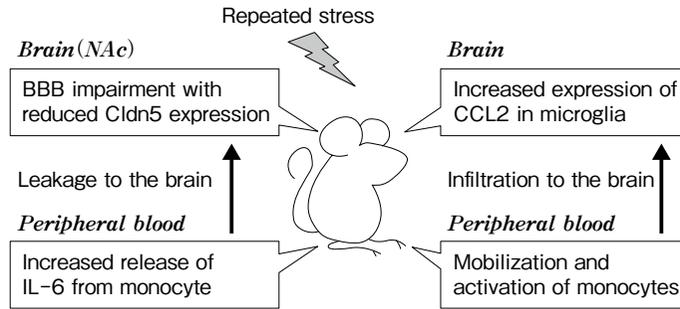


Figure 3 A current view about the roles of stress-induced impairment of the blood-brain barrier (BBB) and brain infiltration of monocytes. Repeated stress induces mobilization and activation of bone-marrow-derived monocytes, from which interleukin (IL)-6 is released. Alongside, repeated stress induces impairment of the BBB due to reduced expression of Claudin-5 (Cldn5), thereby leading to IL-6 leakage to the brain. Repeated stress also induces expression of chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2), a chemokine for monocytes, which recruits blood-borne monocytes to the brain. NAc, nucleus accumbens.

(出典：同論文, p.672)

## Review Article

Neural changes following cognitive remediation therapy for schizophrenia

Y. Matsuda\*, M. Makinodan, T. Morimoto and T. Kishimoto

\*Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, Kashihara, Nara, Japan

### 統合失調症の認知機能リハビリテーションによる脳神経画像変化

統合失調症患者では陽性症状が改善した後も社会機能の低下と関連する認知機能障害がみられる。薬物療法と認知リハビリテーションが統合失調症の認知機能障害に対する2つの重要な治療アプローチである。統合失調症に対する認知機能リハビリテーション (cognitive remediation therapy: CRT) は、認知機能を改善し、さらには神経可塑性をも誘導する。しかしながら、CRTのさまざまなアプローチ方法や介入期間、さまざまなニューロイメージング方法によって、メタ分析結果は一致していない。本総説の目的は、CRTが神経生物学に及ぼす影響について検討することである。

いくつかの研究でCRT後にワーキングメモリーまたは実行機能課題遂行中の前頭領域 (前頭前野や前帯状皮質) や頭頂領域、後頭領域などの機能活性化が報告されている。2つの研究でCRTによって前頭前野と側頭領域間の安静時機能的結合の変化が報告されている。また2つの研究でCRTによって海馬の灰白質体積の変化がみられることが報告されている。さらに1つの研究がCRT後に大脳基底核の拡散異方性の上昇を報告している。統合失調症患者に対するCRTの効果に関する神経画像研究は、さまざまなCRTのアプローチ方法があるにもかかわらず、認知機能の改善と機能的および構造的、機能的結合の変化とが正の相関を示していると、われわれは結論づけた。今後、CRTのアプローチ方法の違いや内発的動機の影響、薬理的増強作用を考慮したうえで、複数の手法を組み合わせる研究が必要である。生物学的基盤に関する理解の深化は、統合失調症患者のCRTの反応予測や患者の同定に貢献する可能性がある。

## Review Article

Translational approach to apathy-like behavior in mice : From the practical point of view

K. F. Tanaka\* and T. Hamaguchi

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

マウスにおけるアパシー様行動へのトランスレーショナルアプローチ：基礎研究を進める実際的な観点から

アパシーは広く知られている臨床徴候で、その治療困難さゆえにトランスレーショナル研究や前臨床研究での展開が注目されている。われわれはマウスのアパシー様行動を研究するために、アパシーの操作的な定義、すなわち自発的な目的指向行動の定量的減少に依拠した。われわれは最近、餌報酬とレバー押しを条件づけするオペラント課題において、限られた領域〔腹外側線条体 (VLS)〕における特定の細胞種〔ドパミン受容体2型陽性の線条体中型有棘神経細胞 (D<sub>2</sub>-MSN)〕の慢性的な機能喪失があれば、アパシー様行動を誘発できることを発見した。われわれはさらに、VLS D<sub>2</sub>-MSN がトライアル開始からレバーを押すまでの準備期間に活性化されること、またその間の VLS D<sub>2</sub>-MSN の光遺伝学的活動抑制が目的指向行動の一時的な減少を引き起こすことを示し、VLS D<sub>2</sub>-MSN 機能低下がマウスのアパシー様行動を媒介するという仮説を強化した。したがって、VLS D<sub>2</sub>-MSN 機能障害マウスは、将来のトランスレーショナル研究のためのアパシーモデル動物とみなすことができる。

## Regular Article

Efficacy and safety of tipepidine as adjunctive therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

S. Dehbozorgi\*, S. Bagheri, K. Moradi, K. Shokraee, M. -R. Mohammadi and S. Akhondzadeh

\*Psychiatric Research Center, Roozbeh Psychiatric Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

注意欠如・多動症児における併用療法としてのチペピジンの有効性および安全性：無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験

【目的】注意欠如・多動症 (ADHD) に対する薬物療法において、メチルフェニデートに付加したチペピジンの有効性および安全性について評価すること。

【方法】本研究は、8週間に及ぶ無作為化、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験であり、ADHD と診断された小児53名を登録して実施された。患者を、メチルフェニデート+チペピジン群またはメチルフェニデート+プラセボ群に無作為に割り付け、8週間投与した。保護者用 ADHD 評価尺度-IV (ADHD Rating Scale-IV) および臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression scale) を用いて、患者をベースライン、第4週、試験終了時に評価した。さらに、両治療戦略の安全性および忍容性について比較した。【結果】一般線形モデルの反復測定分析では、試験期間中の保護者用 ADHD 評価尺度-IV の総スコアおよび多動性-衝動性サブスケールスコアについて、期間×投与の相互作用に有意な影響が認められた (Greenhouse-Geisser 補正：それぞれ  $F=3.45$ ,  $d.f.=1.52$ ,  $P=0.049$ , および  $F=5.17$ ,  $d.f.=1.52$ ,  $P=0.014$ )。一方、臨床全般印象-重症度尺度では、期間×投与の相互作用の影響に有意差は認められなかった (Greenhouse-Geisser 補正： $F=1.79$ ,  $d.f.=1.43$ ,  $P=0.182$ )。2群間における有害事象の発現頻度は同程度であった。【結論】チペピジンを補助的な薬物療法として8週間投与した結果、ADHD 患者診療における本併用療法の十分な有効性および安全性が認められた。ただし、より大規模な症例数、より長期の投与期間、および用量反応を含む厳

密な研究を検討すべきである。

### Regular Article

Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk : Randomized controlled trial

H. Miyata\*, M. Takahashi, Y. Murai, K. Tsuneyoshi, T. Hayashi, D. Meulien, P. Sørensen and S. Higuchi

\*Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

High drinking risk level のアルコール依存症患者におけるナルメフェンの無作為化比較試験

【目的】飲酒量低減はアルコール依存症の治療選択肢の1つである。本試験では飲酒量として drinking risk level (DRL) が high または very high のアルコール依存症患者を対象に、心理社会的治療併用下でナルメフェン塩酸塩 20 mg 群、10 mg 群とプラセボ群を比較した。【方法】DRL high または very high のアルコール依存症患者を対象に多施設共同、無作為化、二重盲検第Ⅲ相試験を実施した。ナルメフェン塩酸塩 20 mg、10 mg またはプラセボを飲酒の1~2時間前に服薬し、心理社会的治療併用下で24週間観察した。主要評価項目は多量飲酒日 (heavy drinking day : HDD) 数のベースラインから治療期12週への変化量とした。重要な副次的評価項目は総飲酒量 (total alcohol consumption : TAC) のベースラインから治療期12週への変化量とした。【結果】治療期12週の主要評価項目の解析対象症例数は、ナルメフェン塩酸塩 20 mg 群 206 名、ナルメフェン塩酸塩 10 mg 群 154 名、プラセボ群 234 名であった。プラセボ群と比較してナルメフェン塩酸塩 20 mg 群および 10 mg 群で統計学的に有意な HDD 数の減少が認められた。〔20 mg 群 :  $-4.34$  日/月, 95% confidence interval (CI) :  $-6.05, -2.62$ ;  $P < 0.0001$ ; 10 mg 群 :  $-4.18$  日/月, 95% CI :  $-6.05, -2.32$ ;  $P < 0.0001$ 〕。同様にプラセボ群と比較してナルメフェン塩酸塩 20 mg 群および 10 mg 群で TAC の減少が認められた ( $P < 0.0001$ )。有害事象は、ナルメフェン塩酸塩 20 mg 群 87.9%, 10 mg 群

84.8%, プラセボ群 79.2% に発現した。発現した有害事象の多くは軽度または中等度であった。【結論】ナルメフェン塩酸塩 20 mg および 10 mg は DRL high 以上のアルコール依存症患者の飲酒量を低減する効果があり、忍容性が良好であることが示された。

### Regular Article

Perinatal self-report of thoughts of self-harm, depressive symptoms, and personality traits : Prospective study of Japanese community women

M. Takegata\*, S. Takeda, K. Sakanashi, T. Tanaka and T. Kitamura

\*Department of Pediatric Infectious Diseases, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

周産期の自傷願望、抑うつ症状と性格特性 : 日本人女性を対象とした前向き観察研究

【目的】本研究の目的は、周産期の女性の自殺願望が先行する自傷願望についてクラスター分析を行い、またクラスター間での心理的側面との関連性を評価することである。【方法】2011年から2012年の間、熊本県内18カ所の産科医療施設にて縦断的に得たデータの二次的解析を行った。基本属性、エジンバラ産後うつ病自己評価票、Temperament and Character Inventory, Postnatal Bonding Questionnaire を含む自記式質問紙票を妊娠後期 (Wave 1)、産後5日目 (Wave 2)、産後1ヵ月 (Wave 3) に配布した。【結果】すべての時点で回答した対象者のデータを用いてクラスター分析を行った結果、健常群 (クラスター1,  $n=201$ )、自傷願望群 (クラスター2,  $n=42$ ) に分かれた。低い自己志向、低い協調、強い不安と抑うつ、児に対する愛情の欠如、怒り、拒否が自傷願望群 (クラスター2) と関連していた。【結論】自傷願望群 (クラスター2) に関連していた低い自己指向と協調は、未成熟なパーソナリティととらえることができ、これらが先行要因となって、不安や抑うつ、自傷願望の形成につながっていると推測される。

## ■ Psychiatry and Clinical Neurosciences

### Vol. 74, No. 1-2 表紙の作品解説

横田は顔を基本的に正対 (en face) で描く。そこには眼と鼻と口と耳がある。眉はある場合とない場合があり、眼にはほとんどの場合目玉がある。眼の表現が目尻を含めて多様であるのに対して、鼻には穴がないなど記号的である。ところどころに数字があるのは、なにかのメモかもしれない。というのも横田は、描いているときに、時々電話を受けているからである (現実にかかってくるというわけではない)。

彼の作品を魅力的にしているのは、多様な線である。彼は、ものの輪郭線、あるいは領域を確定する線を描いてから、その内側を塗っていく。完全に塗りつぶすときもあればすきまだらけのときもある。輪郭線が点線となるときもある。顔の内側に見られるように、現実のあり様とは関係なく分割されることもある。

彼の制作において、支援員の存在は重要だ。支援員が机の上に紙やキャンバスを置いておくと、やってきて描く (紙がそこになければ描かない)。画材も、準備されているものを基本的には使う。大きなキャンバスに取り組む際、そろそろ別の余白に移動したほうがよいと判断しキャンバスを回転するのも支援員の役目である。そして横田は、状況の変化に躊躇うことなく制作を続ける。その結果、ひとつの画面のなかで顔 (あるいは身体) の垂直軸が変わることになる。福祉施設のなかで生まれることの多い日本のアール・ブリュット作品においては、こうした一種のコラボレーションが行われていることを見逃してはならない。

(保坂健二郎, 東京国立近代美術館)



タイトル：  
(Untitled)

作者：横田 勲 素材：画用紙、カラーペン、ボールペン、色鉛筆  
制作年：2012年 サイズ：380×530 mm