



Official journal of the
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

PCN

PCN だより Vol. 74, No. 2

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 74 (2) は、Review Article が2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。

Review Article

Transient and sustained effects of dopamine and serotonin signaling in motivation-related behavior

S. Yagishita*

*Laboratory of Structural Physiology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

意欲関連行動におけるドパミンおよびセロトニン・シグナル伝達の一過性および持続的効果

抗うつ薬や非定型抗精神病薬の薬理学的研究からドパミンおよびセロトニンのシグナル伝達がうつ病に関連することが考えられてきた。しかし、抑うつ症状や抗うつ薬の治療効果は、単にこれら分子濃度が脳全体で減少または増加するというだけでは説明が困難である。最近発展した神経操作と観察技術を駆使した動物研究により、意欲関連行動の多様な側面を調節するドパミンとセロトニンの詳細な動態が明らかになってきた。ドパミンとセロトニンは、秒から数分単位で一過性に動作を調節することがわかり、さらに数日以上持

続する報酬関連の学習やストレス反応などの効果ももつ。この一過性および持続性効果は、投射部位ごとに特性があり、投射先において一過性と持続性のそれぞれの時間スケールで神経伝達物質を処理するには異なるシナプスおよび細胞機序がかかわると考えられる。したがって、意欲関連行動の特定の側面は、ドパミンとセロトニンのシグナル伝達の一過性および持続性効果の基盤となる脳領域ごとのシナプスおよび細胞機序によって調節されている可能性が高い。最近の臨床研究から、抑うつ症状のある被験者において一過性および持続性効果に関連する機能障害が示唆され、さらに抑うつ症状と関連する神経機能障害に個体差があることが示された。抑うつ症状は、一過性および持続性シグナル伝達の機能障害によって説明される可能性があり、この機能障害のパターンが異なることが症状の個体差を説明する可能性が考えられる。このように、ドパミンとセロトニンのシグナル伝達の詳細な理解は、抑うつ症状に対する新しい理解を与えると考えられる。

Review Article

Psychiatric disorders in individuals diagnosed with gender dysphoria : A systematic review

*L. Dias de Freitas**, *G. Léda-Rêgo*, *S. Bezerra-Filho* and *Â. Miranda-Scippa*

*Mood and Anxiety Disorders Program (CETHA), University Hospital, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

性別違和と診断された人にみられる精神障害：システムティックレビュー

【目的】性別違和 (gender dysphoria : GD) の人々に対する社会的受容性は高まってきているが、これらの人々は依然として高度な感情的ストレスに苦しんでいる。この事実は、これらの人々に下された精神疾患の診断内容を知ることの重要性を強く示している。

【方法】MEDLINE/PubMed, SciELO, Cochrane, EMBASE, PsycINFO の各データベースと手動検索を使用して、1980 年以降に発表された文献を調べることにより、この集団における第 I 軸精神障害の生涯頻度を特定するためのシステムティックレビューを実施した。検索で使用したキーワードは (‘transgender’ OR ‘gender identity disorder’ OR ‘gender dysphoria’ OR ‘transsexualism’ OR ‘gender dysphoric patients’ OR ‘gender incongruence’) AND (‘mental disorder’ OR ‘axis I’ OR ‘psychiatric disorders’) AND (‘comorbidity’ OR ‘comorbid’ OR ‘prevalence’) であった。【結果】見つかった文献 233 編のうち、5 編を対象とした。合計症例は、GD と診断された 577 名で、そのうち 307 名 (53.2%) が生涯で少なくとも 1 つの精神障害を呈していた。この高頻度であった第 I 軸障害のなかでは、気分障害が最も多く [243 名 (42.1%) にみられた]、次いで、不安障害 [155 名 (26.8%)], および物質使用/乱用障害 [85 名 (14.7%)] の順で多かった。【結論】本研究は、研究者および臨床医が GD と診断された集団のメンタルヘルスに関する公共政策の開発について認識し、これに貢献できるように、重要なデータを提供するものである。GD は精神的機能障害の一因となることから、GD の人々のメンタルヘルスには特別な注意が必要である。

Regular Article

Community transition at younger ages contributes to good cognitive function outcomes in long-term hospitalized patients with schizophrenia spectrum disorder : A 15-year follow-up study with group-based trajectory modeling

*H. Kida**, *H. Niimura*, *T. Nemoto*, *Y. Ryu*, *K. Sakuma*, *M. Mimura* and *M. Mizuno*

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

長期入院していた統合失調症スペクトラム障害患者の認知機能は、より若年で地域移行したほうが予後がよい：混合軌跡モデリングによる 15 年間の追跡研究

【目的】認知機能障害は、統合失調症スペクトラム障害の中核的症狀であるが、その長期予後の報告結果は一定していない。本研究の目的は、包括的精神科ケアにより地域生活へと移行した統合失調症スペクトラム障害患者の長期的軌跡を明らかにし、地域との再統合を成功に導く予測因子を同定することである。【方法】78 名の統合失調症スペクトラム障害患者 (平均年齢 54.6 歳) が、精神科病院の閉院に伴い地域移行した。患者の認知機能を 15 年間にわたり MMSE (Mini-Mental State Examination) により評価し、3 年ごとのスコアを解析した。44 名の患者がすべての評価項目を完遂した。【結果】退院時の MMSE の平均スコアは 25.8 点で、3 年後に 26.8 点、6 年後に 25.3 点に変化した。12 年後と 15 年後には、それぞれ 23.3 点、23.0 点と有意に低下した。混合軌跡モデリングにより、患者は 2 群に分けられた。それは、退院後数年間の認知機能レベル維持の後にスコア低下を示した「予後不良」群 (63.4%) と退院後にスコアの改善を示した後に認知機能レベルを維持した「予後良好」群 (36.6%) である。【結論】2 群間の有意な年齢の差 ($P=0.040$) を考慮すると、より若年で地域移行することは、良好な認知機能と地域生活への適応に寄与することが示唆される。初老期・老年期にさしかかった慢性統合失調症スペクトラム障害患者であっても、少なくとも退院後 3 年間は認知機能の改善あるいは維持を示し、予後良好群では 15 年にわたり認知機能を維持した。認知機能の改善は、主に退院時の年齢に規定され、予後良好群

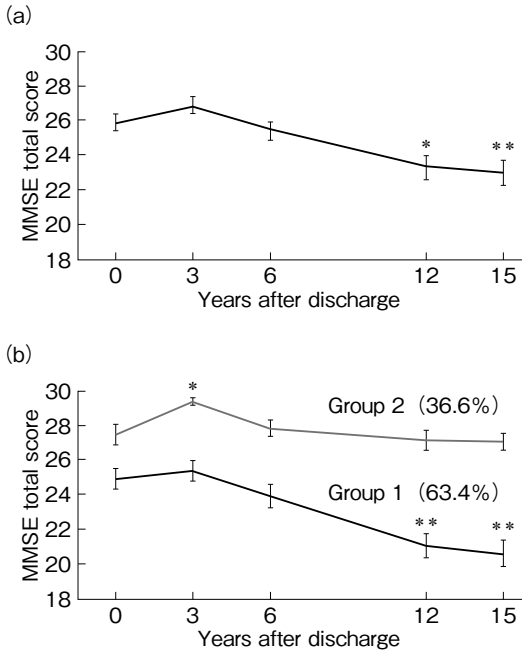


Figure 2 Trajectory of cognitive function during the 15 years after discharge. (a) Changes in Mini-Mental State Examination (MMSE) score over 15 years after discharge of the 44 patients who completed all assessments. The mean score at discharge was 25.8, rising to 26.8 after 3 years, and dropping slightly to 25.3 after 6 years. At 12 and 15 years, the mean score had decreased significantly to 23.3 ($P=0.020$) and 23.0 ($P=0.006$), respectively. (b) Group 1 ('poor-outcome,' 63.4%) included participants showing a decline in cognitive function at 12 and 15 years ($P=0.001$; $P<0.001$) after maintaining post-discharge levels. Group 2 ('good-outcome,' 36.6%) included those who maintained the post-discharge level after showing improved scores at 3 years ($P=0.040$). Error bars denote standard error. * $P<0.05$; ** $P<0.01$.

(出典：同論文, p.109)

においては認知機能がより長く維持された。

Regular Article

Peripheral tryptophan, serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: A case-control study

R. Colle*, P. Masson, C. Verstuyft, B. Fève, E. Werner, C. Boursier-Neyret, B. Walther, D. J. David, B. Boniface, B. Falissard, P. Chanson, E. Corruble and L. Becquemont

*1. INSERM UMR-1178, CESP, Faculté de Médecine Paris-Sud, Paris-Saclay University, Le Kremlin Bicêtre. 2. Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

大うつ病における末梢性のトリプトファン、セロトニン、キヌレニン、およびその代謝物：症例対照研究

【目的】トリプトファンは、末梢と中枢神経系の両方で産生されるセロトニンおよびキヌレニンの唯一の前駆体である。うつ病患者におけるトリプトファン、セロトニン、キヌレニン、およびその代謝物のレベルは依然として不明である。そのため、末梢性のトリプトファンと、セロトニンならびにキヌレニンの代謝物について、現在大うつ病エピソード (major depressive episode: MDE) を有している患者 173 名の広範な検討を行い、健常対照者 (healthy control: HC) 214 名と比較した。【方法】次の 11 種類の末梢代謝物の空腹時血漿値を定量した：トリプトファン、セロトニン経路 (セロトニン、その前駆体である 5-ヒドロキシトリプトファン、その代謝物である 5-ヒドロキシインドール酢酸)、キヌレニン経路 (キヌレニン、その 6 種類の代謝物であるアントラニル酸、キヌレン酸、ニコチンアミド、ピコリン酸、キサントレン酸、3-ヒドロキシアントラニル酸)。【結果】60 名 (34.7%) の患者が抗うつ薬による治療を受けていなかった。MDE 患者と HC との間に、トリプトファンレベルの差は認めなかった。MDE 患者のセロトニンおよびその前駆体 (5-ヒドロキシトリプトファン) の値は HC より低かったが、その代謝物 (5-ヒドロキシインドール酢酸) の値は標準範囲内であった。キヌレニンおよびその 4 種類の代謝物 (キヌレン酸、ニコチンアミド、ピコリン酸、

キサントレン酸) の値は MDE 患者で HC より低かった。【結論】 今回の研究結果から、検討された代謝物と抑うつとの関連性は示されたが、その因果関係について結論することはできない。本研究で用いられた MDE 患者の標本数はこれまでで最大であり、血漿中の末梢トリプトファンの代謝について広範な評価を行っている。これらの知見は、MDE の末梢性の特性に新たな洞察を与えるものである。こうした変化の理由についてはさらに検討する必要がある。今回の結果から、抗うつ薬による新たな治療戦略が示唆されると考えられる。

Regular Article

Prevalence estimates of neurodevelopmental disorders in Japan: A community sample questionnaire study

Y. Kita*, F. Ashizawa and M. Inagaki

*1. Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, 2. Cognitive Brain Research Unit (CBRU), Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland

日本における神経発達症の推定有病率：地域ベースの質問紙調査研究

【目的】 これまで神経発達症の推定有病率は、単一評価者による質問紙調査から算出されてきたため、評価者バイアスが含まれていた。本研究では、保護者と教員の両者の評価から4つの神経発達症に関する推定有病率と併存率を算出することを目的とした。【方法】 6~9歳までの3,852名の小児を対象に地域ベースの調査を行った。1名の対象につき保護者と教員が質問紙を用いて症状を評価した。これらの質問紙評価からは4つの神経発達症、すなわち注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症、特異的学習症、発達性協調運動症についての推定有病率と併存率が算出された。【結果】 評価者種別ごとに推定有病率を算出した。一部の疾患については、他国よりも高い有病率であった。また、保護者と教員の評価が大きく乖離することも明らかとなった。さらに、対象児の症状が重篤度によって、両者の評価の一致度が異なることも明らかとなった。

【結論】 本研究での推定有病率は、2名の異なる評価者から算出した初めての知見である。推定有病率と併存率は、研究者のみならず小児神経学にかかわる研究者と臨床医にとっても重要なものである。また評価者間での評価の乖離は、神経発達症に関する過去の推定有病率についても疑問を投げかけるものである。

Regular Article

Feasibility of autism-focused public speech training using a simple virtual audience for autism spectrum disorder

H. Kumazaki*, T. Muramatsu, K. Kobayashi, T. Watanabe, K. Terada, H. Higashida, T. Yuhi, M. Mimura and M. Kikuchi

*1. Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, 2. Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University, Ishikawa, 3. Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

自閉スペクトラム症への簡素なヴァーチャルオーディエンスを用いた自閉スペクトラム症対象の大衆の前で話す練習法 (APSV) の有用性

【目的】 大衆の前で話すことは自閉スペクトラム症 (ASD) 者にとって最も不安を引き起こす状況の1つである。しかしながら、現在までエビデンスのある介入方法はほとんど存在しない。われわれは、一般的なヴァーチャルオーディエンスとは、シンプルな顔表情および目の重要性を強調した点で異なる簡素なヴァーチャルオーディエンスを用いた ASD 対象の大衆の前で話す練習法 (Autism-Focused Public Speech Training using Simple Virtual Audiences: APSV) を開発した。本研究では ASD 者の教育方法としての APSV における実行可能性の評価を目的とした。【方法】 15名の ASD 男性がランダムに2群に割り付けられた。1つのグループ (8名) は APSV による学習、もう1つのグループは自習学習をした。2日目から6日目まで APSV のグループ、自習学習のグループとも実際に大衆の前でよく聞かれる質問を読み答えるように促され

た。APSVによる学習グループの参加者はAPSVシステムの前で練習を行った。自習学習グループは空き室で練習を行った。介入の前後で両グループの参加者は模擬の話す練習を約10分間10人の前で行った。【結果】訓練の後、APSVグループでは自習学習グループと比べて参加者の自尊心が改善し、唾液コルチゾールのレベルは有意に低下した。ASD者において、APSVは自尊心を改善させ、公共におけるストレスを低下させた。【結論】APSVはASD者にとって自尊心の改善、大衆の前で話すストレスの軽減に有用であった。

Regular Article

Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy in patients with anxiety disorders in secondary-care settings: A randomized controlled trial

A. Ninomiya*, M. Sado, S. Park, D. Fujisawa, T. Kosugi, A. Nakagawa, J. Shirahase and M. Mimura

*1. Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, 2. Center for Stress Research, Keio University, Tokyo, Japan

二次医療における不安障害患者に対するマインドフルネス認知療法の効果：ランダム化対照試験

【目的】本研究は、大多数の患者がすでに薬物療法を受けていながらも寛解に至っていない二次医療において、マインドフルネス認知療法 (mindfulness-based cognitive therapy: MBCT) の効果を検証することを目的とした。【方法】被験者は20歳以上75歳以下であり、DSM-IVでパニック障害・広場恐怖または社交不安の診断を満たした。被験者はMBCT群 (20名) と待機コントロール群 (20名) に無作為に割り付けられた。主要評価項目は状態-特性不安尺度 (STAI) における介入前後の平均変化量についての両群間の差とした。結果はITTで反復測定による混合効果モデルを用いて解析された。【結果】STAIの状態サブスケール (-10.1の差, 95%信頼区間 -16.9~-3.2, P 値 < 0.005) と特性サブスケール (-17.0の差, 95%信頼区間 -17.0~-6.4, P 値 < 0.001) の平均変化量に関して、MBCT群とコントロール群の間で有意な差が認められた。【結論】大多数の患者が薬物療法に治療抵抗性を示している二次医療において、MBCTは不安障害の

患者に対して効果的である。

Regular Article

Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of vortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder

T. Inoue*, K. Sasai, T. Kitagawa, A. Nishimura and I. Inada

*Department of Psychiatry, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

日本人大うつ病性障害患者を対象にボルチオキセチンの有効性および安全性を評価したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

【目的】日本における大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) の負担は大きい。本研究の目的は、日本人のMDD患者におけるマルチモダリティ抗うつ薬ボルチオキセチンの有効性と安全性を評価することである。【方法】第Ⅲ相二重盲検8週間試験に、日本人反復性MDDで、年齢が20~75歳、モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度 (MADRS) 合計スコアが26以上の患者を、ボルチオキセチン10mg, 20mgまたはプラセボにランダムに割り付けた。主要評価項目は、ベースラインからのMADRS合計スコアの変化量とした。副次評価項目は、MADRS反応率および寛解率、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D17) スコア、臨床全般印象尺度-重症度 (CGI-S)、臨床全般印象尺度-改善度 (CGI-I)、およびシーハン障害尺度 (SDS) の変化量とした。認知機能は、数符号置換検査 (DSST) スコアと Perceived Deficits Questionnaire 5項目 (PDQ-5) スコアを用いて評価した。【結果】投与8週時のボルチオキセチン10mg群 ($n=165$) および20mg群 ($n=163$) において、MADRS合計スコアのベースラインからの変化量が、それぞれプラセボ群 ($n=161$) と比較し、2.66および3.07低下した (各用量 $P<0.01$)。MADRS反応率と寛解率についても、プラセボ群と比較しボルチオキセチン投与群のほうが統計学的に有意に高かった (各用量 $P<0.05$)。ボルチオキセチン10mg群および20mg群は、投与8週時のHAM-D17スコア、CGI-Iスコア、およびSDSスコアにおいて統計学的に有意な改善を示した。PDQ-5

スコアは、ボルチオキセチン投与群で統計学的に有意な改善を示したが、DSST スコアでは有意な群間の差はみられなかった。ボルチオキセチン投与群はおおむね忍容性が良好であった。【結論】ボルチオキセチン 10 mg および 20 mg/日投与において、8 週間の治療期間にわたり、日本人の MDD 患者で明確な抗うつ効果を示し、忍容性は良好であった。

Regular Article

Mediating role of cognition and social cognition on creativity among patients with schizophrenia and healthy controls : Revisiting the Shared Vulnerability Model

A. Sampredo*, J. Peña, N. Ibarretxe-Bilbao, P. Sánchez, N. Iriarte-Yoller, S. Ledesma-González, M. Tous-Espelosin and N. Ojeda

*Department of Methods and Experimental Psychology, Faculty of Psychology and Education, University of Deusto, Bilbao, Spain

統合失調症患者および健常対照者の創造性に対する認知および社会的認知の媒介的役割：共有脆弱性モデルの再検討

【目的】共有脆弱性モデルで示唆されているように、実行機能障害は、統合失調症患者の創造的達成力の低下につながる可能性がある。これまで健常者の創造性

に関連するとされていた統合失調症のもう 1 つの機能障害として、心の理論がある。しかし、統合失調症の創造性における心の理論の効果についてはほとんど知られていない。したがって、本研究の目的は、統合失調症患者と健常対照者 (healthy control : HC) の創造性の違いを分析して、この関係の媒介としての実行機能と心の理論の潜在的な役割を探索することであった。【方法】統合失調症患者 45 名および HC 45 名に実行機能 (認知の柔軟性および作業記憶)、心の理論、および言語と図形の創造性を含む神経心理学的検査を実施した。【結果】予想どおり、統合失調症患者は、HC と比較して、創造性、認知の柔軟性、作業記憶、および心の理論のスコアが低かった。パス解析は、心の理論が群 (統合失調症群または HC 群) と図形 ($Z=2.075, P=0.037$) および言語の創造性 ($Z=2.570, P=0.010$) の関係を媒介することを示した。作業記憶は、群と図形の創造性の関係を媒介し ($Z=2.034, P=0.041$)、言語創造性との関係ではわずかに有意な媒介を示した ($Z=1.930, P=0.053$)。最後に、認知の柔軟性は、群と図形創造性の間を媒介した ($Z=2.454, P=0.014$)。【結論】以上の結果から、統合失調症患者の創造性達成力が低いことは、実行機能と心の理論の障害に一部起因していることが示唆される。心の理論の関与は、共有脆弱性モデルの潜在的なリスク要因として、新しい研究分野を切り開くものである。