

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 76 (11) は, PCN Frontier Review 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

Impact of adverse childhood experience on physical and mental health : A life-course epidemiology perspective

T. Fujiwara\*

\*Department of Global Health Promotion, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

子ども期の逆境体験が身体的・精神的健康に及ぼす影響：ライフコース疫学の視点から

米国だけでなく, 日本を含む諸外国でも, 子ども期の逆境体験 (adverse childhood experiences : ACEs) が心身の健康に長期的な影響を与えることが報告されている。本レビューでは, ACEs の評価方法, すなわち, ACEs の概念 (ACEs とは何か), 質問方法 (ACEs についてどう尋ねるか), スコアリング (ACEs の数をどう数えるか), 有病率 (ACEs をもつ人はどのぐらいいるか) について議論する。また, ACEs が健康に及ぼす影響について, ライフコース疫学の視点から, 臨界期/敏感期モデル, 経路モデル, 累積モデルを用いて, 最近の神経学的エビデンスを交えて, 考えられるメカニズムをまとめる。また, 世代間伝達, すなわち, 母親の ACEs が自分の生んだ子どもの健康に影響を及ぼすことについても検討する。最後に, ACEs の健康への影響を予防・改善する方法について, 今後の方向性を議論する。

## Regular Article

The association between clinical symptoms and later subjective quality of life in individuals with ultra-high risk for psychosis and recent-onset psychotic disorder : A longitudinal investigation

K. Usui\*, K. Kirihara, M. Tada, M. Fujioka, D. Koshiyama, M. Tani, M. Tsuchiya, S. Morita, S. Kawakami, A. Kanehara, K. Morita, Y. Satomura, S. Koike, M. Suga, T. Araki and K. Kasai

\*1. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2. Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan, 3. Department of Community Mental Health & Law, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

精神病発症ウルトラハイリスクおよび発症早期精神病性障害のある人における臨床症状とのちの主観的 QOL との関連：縦断研究

【目的】主観的 QOL は, 臨床的に重要なアウトカムであり, 精神病発症ウルトラハイリスク者と発症早期精神病性障害患者における臨床症状の重症度と強く関連している。本研究の目的は, 精神病発症ウルトラハイリスク者と発症早期精神病性障害患者において, 臨床症状の縦断的变化が QOL と関連しているかどうかを調べることであった。【方法】精神病発症ウルトラハイリスク者と発症早期精神病性障害患者をベースライン時に同じ臨床の場で募集し, 6 ヶ月以上 5 年未満経過した時点でフォローアップ調査を行った。臨床症状の 5 因子を陽性・陰性症状評価尺度で評価し, QOL を日本語版 WHO-QOL-26 で評価した。

診断、フォローアップ期間、年齢、性別を調整し、重回帰分析により臨床症状と QOL の関連を検討した。【結果】精神病発症ウルトラハイリスク者 22 名と発症早期精神病性障害患者 27 名のデータが収集された。重回帰分析の結果、ベースライン時の不安・抑うつが強いほど、フォローアップ時の QOL が低いことが示された。さらに、不安・抑うつと思考解体の改善は、QOL の改善と関連していた。診断の違いは、臨床症状と QOL の関連に影響を与えなかった。【結論】これらの結果から、精神病が重症化し、QOL に影響を及ぼす前の早期段階において、不安・抑うつ、思考解体を改善することが重要であることが示唆された。

## Regular Article

Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT)

J. Horiguchi\*, K. Watanabe, K. Kondo, A. Iwatake, H. Sakamoto, Y. Susuta, H. Masui and Y. Watanabe

\*Department of Psychiatry, Shimane University Faculty of Medicine, Izumo, Japan

日本人遅発性ジスキネジア患者におけるバルベナジンの有効性と安全性：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (J-KINECT)

【目的】バルベナジンは米国で遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia : TD) の治療薬として承認されている。しかしながら、アジア人集団における有効性/安全性データは不足している。われわれは日本人患者におけるバルベナジンの有効性/安全性を評価した。【方法】この第 II/III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (NCT03176771) は、TD を有する成人の精神疾患患者を対象とし、6 週間の二重盲検期間にはプラセボ群またはバルベナジン (1 日 1 回 40 mg または 80 mg) 群に無作為に割り付け、その後の 42 週間の継続投与期間においては、プラセボ群はバルベナジンに切り替えられた。主要評価項目は、6 週間後における異常不随意運動評価尺度 (Abnormal Involuntary Movement Scale : AIMS) 合計スコアのベースラインからの変化量とした。TD の全般的な印象改善度 (clinical global impression of improvement of TD : CGI-TD) も評価した。【結果】256 名の患者は、86, 85, および 85 名が、それぞれ 40 mg バルベナジン、80 mg バルベナジンおよびプラセボ群に割り付けられた。6 週間後における AIMS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (95% 信頼区間) は、バルベナジン 40 mg 群で  $-2.3$  ( $-3.0 \sim -1.7$ )、80 mg 群で  $-3.7$

( $-4.4 \sim -3.0$ )、プラセボ群で  $-0.1$  ( $-0.8 \sim 0.5$ ) であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。6 週間後にバルベナジンに切り替えた患者でも AIMS スコアに同様の改善が認められ、48 週間後まで持続した。プラセボ群と比較して、両投与群で CGI-TD スコアの改善が認められた。有害事象の発現割合は 80 mg 群で最も高かった。主な事象は鼻咽頭炎、傾眠、統合失調症の悪化、流涎過多、不眠症および振戦であった。【結論】バルベナジンの有効性/安全性プロファイルはこれまでの治験と類似しており、日本人患者における TD 治療への使用が裏づけられた。

## Regular Article

The preventive effect of internet-based cognitive behavioral therapy for prevention of depression during pregnancy and in the postpartum period (iPDP) : a large scale randomized controlled trial

D. Nishi\*, K. Imamura, K. Watanabe, E. Obikane, N. Sasaki, N. Yasuma, Y. Sekiya, Y. Matsuyama and N. Kawakami

\*1. Department of Mental Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2. Department of Public Mental Health Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

妊娠中および産後のうつ病予防のためのインターネットを用いた認知行動療法 (iPDP) の予防効果：大規模ランダム化比較試験

【目的】周産期うつ病の予防は、産前期からの取り組みが不可欠である。そこで本研究では、最近開発されたインターネット配信認知行動療法 (internet-delivered cognitive behavioral therapy : iCBT) の妊娠中期および産後 3 ヶ月の大うつ病エピソード (major depressive episode : MDE) 発症予防効果を検討することを目的とした。【方法】本試験は 2 群並行群間、一般的な情報提供を対照とした、ランダム化比較試験である。参加者は、ベースライン時に MDE をもたない妊娠 16~20 週の妊婦 5,017 名である。ベースライン時の心理的苦痛によって層別化し、iCBT (介入群 :  $n=2,509$ ) または一般的な情報提供 (対照群 :  $n=2,508$ ) 群に無作為に割り付けられた。主要アウトカムは、妊娠 32 週および産後 3 ヶ月における、WHO Composite International Diagnostic Interview 3.0 を用いて測定した MDE の新規発症数であった。【結果】フォローアップ期間中に新たな MDE 発症が報告されたのは、介入群 59 名 (2.35%)、対照群 73

名 (2.91%) であった。対照群と比較して、介入群における MDE のハザード比 (hazard ratio : HR) は 0.85 (95%CI : 0.61~1.20) であり、有意差はなかった。ベースライン時の K6 スコアが 5~8 点の参加者においては、MDE の新規発症を報告したのは介入群 10 名 (1.37%)、対照群 28 名 (3.81%)、MDE の HR は 0.38 (95%CI : 0.19~0.79) であった。【結論】iCBT による周産期 MDE の新規発症を予防するための介入効果は見いだせなかった。iCBT は閾値以下の抑うつ症状を有する妊婦に限り、周産期うつ病を予防する可能性がある。

## Regular Article

Intergenerational concordance of brain structure between depressed mothers and their never-depressed daughters

F. Minami\*, J. Hirano, R. Ueda, A. Takamiya, M. Yamagishi, K. Kamiya, M. Mimura and B. Yamagata

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

うつ病の母親とうつ病でない娘における脳構造の世代間の同一性

【目的】親は子の認知、行動、脳に大きな遺伝的、環境的影響を与え、これを世代間効果という。世代間効果は気分障害患者においても観察され、特に母親と娘との間でうつ病の強い関連があることが知られている。本研究の主な目的は、うつ病患者とうつ病でないその子孫の間で、ヒトの脳における女性特有の世代間伝達パターンを調査することである。【方法】うつ病の既往をもつ寛解期の親とそのうつ病の既往のない実子を含む 34 家族、78 名を募集した。MRI 画像データの source-base morphometry 解析および surface-based morphometry 解析を用いて、4 種類の親子間 (すなわち、母-娘、母-息子、父-娘、父-息子) の脳構造の類似性の程度を検討した。【結果】独立成分分析により、両側の前帯状皮質、後帯状皮質、楔前部、中前頭回、中側頭回、上頭頂葉、左角回などのデフォルトモードネットワーク (default mode network : DMN) および中央実行ネットワーク (central executive network : CEN) に位置する脳領域において、母-娘ペアでのみ灰白質構造の有意な正の相関を認めた。同様の所見は、他の 3 組の親子ペアでは認めなかった。【結論】本研究は、母親にうつ病の既往がある場合、息子ではなく娘がよりうつ病になりやすいという生物学的証拠を示した。本研究の結果は、性差を有する精神疾患の病態生理に関する知見を助け、ハイリスク者を対象とした新たな治療的介入の開発に寄与する可能性がある。

## Regular Article

Gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in the midcingulate cortex and clozapine response in patients with treatment-resistant schizophrenia : A proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) study

F. Ueno\*, S. Nakajima, Y. Iwata, S. Honda, E. Torres-Carmona, W. Mar, S. Tsugawa, P. Truong, E. Plitman, Y. Noda, M. Mimura, N. Sailasuta, M. Mikkelsen, R. A. E. Edden, V. De Luca, G. Remington, P. Gerretsen and A. Graff-Guerrero

\*1. Brain Health Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto, Canada, 2. Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, 3. Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada

治療抵抗性統合失調症の中帯状回ガンマ-アミノ酪酸 (GABA) とクロザピン反応の関連性 : プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (<sup>1</sup>H-MRS) 研究

【目的】ガンマ-アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA) は、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質である。GABA 作動性機能障害は、統合失調症の病態生理に関与していると考えられる。治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia : TRS) の治療薬として唯一承認されているクロザピンは、その標的の 1 つとして GABA 作動性システムに関与している。しかし、TRS 患者において、プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー (proton magnetic resonance spectroscopy : <sup>1</sup>H-MRS) で測定される脳内 GABA 濃度と本剤の反応性の関係を検討した研究はない。【方法】本研究では、クロザピンに反応しなかった TRS 患者 (超治療抵抗性統合失調症 (ultra-resistant schizophrenia : URS)), クロザピンに反応した TRS 患者 (non-URS), 第一選択抗精神病薬に反応した統合失調症患者 (第一選択薬反応者 (first-line responders : FLR)), ならびに健常対照者 (healthy controls : HCs) が登録された。3 テスラ <sup>1</sup>H-MRS を用いて中帯状回 (midcingulate cortex : MCC) の GABA 濃度を測定し、その濃度を群間で比較した。また、GABA 濃度と症状の重症度との関連についても、患者群内で検討した。【結果】98 名 (URS : n=22, non-URS : n=25, FLR : n=16, HCs : n=35) が研究を完了した。MCC 内の GABA 濃度には全体的に群間差が認められた (F (3,86) = 3.25, P=0.04)。特に、URS 患者は non-URS 患者に比べ、高い GABA 濃度を示した (F (1,52) = 8.40, P=0.03, Cohen's d = 0.84)。MCC 内 GABA 濃度は、各グループ内および患者グ

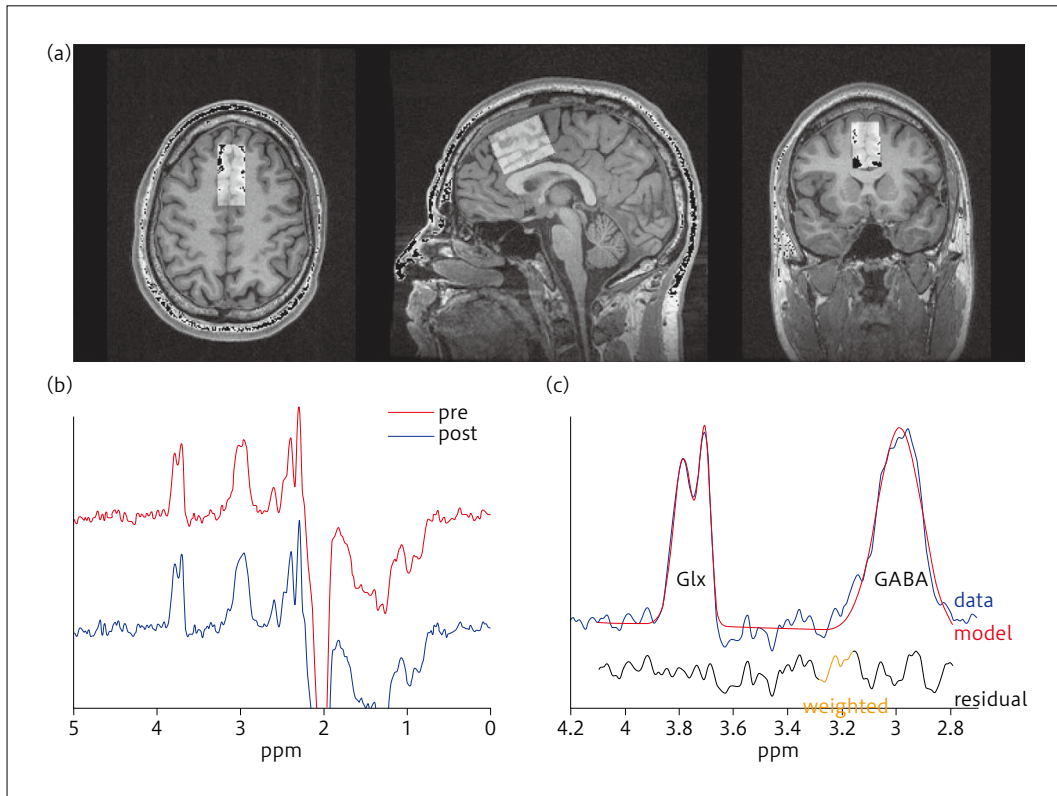


Figure 1 Voxel location, placement procedure of the  $^1\text{H}$ -MRS voxel and representative spectra. (a) Axial, sagittal and coronal views of the voxel placement in the MCC. The MCC voxel (voxel size : 24.0 mL [ $2.0 \times 4.0 \times 3.0 \text{ cm}^3$ ]) was positioned on an oblique axial image acquired parallel to the AC-PC line and an oblique sagittal image acquired parallel to the head midline. The tip of the voxel was placed on top of the most anterior part of the genu and parallel the cingulate cortex. (b) GABA-edited spectrum (the difference between the “on” and “off” spectra) before (pre) and after (post) spectral alignment using Gannet. (c) Gaussian lineshape fitting of the edited spectrum showing the GABA resonance at 3.0 ppm, Glx resonance at 3.75 ppm, fitted signal and residual. Abbreviations : AC-PC, anterior commissure-posterior commissure ; GABA, Gamma-Aminobutyric Acid ; Glx, glutamate + glutamine ; model, model of best fit ; MCC, midcingulate cortex ; ppm, parts per million ; pre, before spectral alignment ; post, after spectral alignment.

(出典 : 同論文, p.589)

ループ全体の症状の重症度スコアのいずれとも関連性を示さなかった。【結論】本研究は、クロザピン治療抵抗性の統合失調症患者において、クロザピン治療反応性の患者と比較してMCCにおけるGABA濃度の上昇を報告した最初の研究である。

GABA濃度がクロザピン抵抗性を予測するのに適したバイオマーカーであるかどうかを評価するためには、長期的な研究が必要である。

縦長の棒状に仕上げられた陶土に、いくつもの穴が開けられている。棒の上半分までしか穴がないものもあれば、上から下まで穴が開けられているものもある。穴の開け方にはある程度の規則性が認められるし、ゆるやかなカーブを描くようにして開けられているので、全体として大らかなリズムが感じられる。

作者の吉川は、「この穴はなにか？」と聞かれると、「目、目、鼻、口」と答える。つまり彼は、穴で顔を表現しているのである（顔にあるいまひとつの開口部である耳はないが）。なお、以前は、目、鼻、口のそれぞれの穴を四角の線で囲い、お面のように表現していたこともあった。その際は、鼻の穴はふたつあり、口は、15個がー列だったり22個が上下二列だったりした。しかしその後、四角の枠はなくなり、穴はより小さくなり、それらが線のように並ぶことで、どこが目で、どこまでが口かわからないようになった。その結果生まれたのはほとんど抽象的な模様であるが、それでも吉川に聞けばそこにあるのは「目、目、鼻、口」と答える。ちなみに彼が陶土に穴を開ける際に用いるのは、先を尖らせた割り箸である。最近では、最初に陶土を仕上げる際に、ピアノ線などで削りながらつくるとことで、全体をエッジの効いた立体とすることが多い。

同じ方法論で紙を支持体とした平面作品をつくることもあることも、吉川の特徴である。その場合、ひとつひとつの点が小さくなることもあって、点の数は膨大となり、制作に要する時間は、自ずと2ヵ月に及ぶこともある。作者の吉川は1970年、滋賀県生まれ。1988年頃より、同県にある福祉施設「やまなみ工房」に所属し制作を続けている。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）



タイトル：目・目・鼻・口

作者：吉川秀昭（YOSHIKAWA Hideaki）

制作年：2005～

素材：陶土

サイズ：最小 30×15×15 mm, 最大 70×25×25 mm

写真提供：やまなみ工房