

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 76 (12) は, PCN Frontier Review が 2 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

Neuronal imbalance of excitation and inhibition in schizophrenia : a scoping review of gamma-band ASSR findings

*T. Onitsuka**, *R. Tsuchimoto*, *N. Oribe*, *K. M. Spencer* and *Y. Hirano*

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

統合失調症における興奮性および抑制性神経のアンバランス :
ガンマ帯域 ASSR 所見のスコopingレビュー

最近の研究知見から, 興奮性 (E) と抑制性 (I) の神経活動の不均衡に関連すると考えられる神経同期の変化が, 統合失調症患者の病態生理学的メカニズムの中核をなしている可能性が示唆されている。脳波 (electroencephalography : EEG) や脳磁図 (magnetoencephalography : MEG) により記録される聴覚定常反応 (auditory steady-state response : ASSR) が, 統合失調症の神経同期異常を評価する潜在的バイオマーカーとして提唱されている。本総説では, 1999 年から 2021 年までに発表された統合失調症患者における ASSR を検討した論文を対象に, 包括的な文献検索を行った。ほぼすべての EEG-ASSR 研究で, 慢性および初回エピソードの統合失調症の, パワーおよび/または位相同期の両方, 特に 40 Hz 刺激に対するガンマ帯の ASSR の低下が報告されていた。さらに, EEG-ASSR の所見と同様に, 同疾患の 80 Hz 刺激 (高ガンマ) に対する MEG-

ASSR の欠如も報告されていた。加えて, 40 Hz の ASSR は統合失調症発症の予測因子となる可能性が高いと考えられた。注目すべき点としては, ASSR 課題中における自発 (または持続) 広帯域 (30~100 Hz) ガンマパワーの増大が報告されており, これは E/I アンバランスの動物モデルで報告された自発的ガンマ活動の増加と類似している。今後の ASSR および誘発・自発ガンマ活動に関する研究は, トランスレーショナルリサーチの観点から重要で, 統合失調症の病態生理の解明に寄与することが予想される。

PCN Frontier Review

Towards an understanding of the pathological basis of senile depression and incident dementia : Implications for treatment

*I. Kawakami**, *J. I. Iga*, *S. Takahashi*, *Y. T. Lin* and *H. Fujishiro*

*1. Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, 2. Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan

高齢者のうつ病と合併する認知症の病理学的背景の理解に向けて :
治療と関連して

高齢者のうつ病は, 多様な症候群である。いくつかの臨床症候は, 若年発症より高齢者のうつ病において出現しやすいが, その病態が異なるかどうかはいまだ不明なままである。認知症の有病率は加齢とともに増加し, 背景にある病態は, 認知機能低下や神経学的兆候が現れる前の前臨床期にすでに進行している。高齢者のうつ病は, 認知症発症のリスクファクターである一方, 認知症における前駆期の症候の 1 つであることが示唆されている。高齢者のうつ病と認知症との関連に関して, 見解の

一致が得られていないのは、高齢者のうつ病の背景病理が、病理学的に多様であることに起因しているかもしれない。これまでの多くの研究は、アルツハイマー病と臨床的に診断される患者に焦点をあてているが、臨床神経病理学的研究のいくつかは、高齢者の一部において、primary age-related tauopathy や嗜銀顆粒性認知症が臨床的にアルツハイマー病として誤診されていることを指摘している。加えて、多くのアルツハイマー病は、脳血管病変やレビー小体病としての神経病理学的変化を伴っていることも示唆している。この総説は、認知症へ移行しやすい高齢者のうつ病に関連する神経病理学的変化についてレビューを行い、頻度の高い加齢性神経病理変化に焦点をあてる。特に、神経回路の障害、モノアミン系の不均衡、視床下部-下垂体-副腎系の機能異常、神経炎症の亢進などの観点から議論を進める。最後には、病理学的な加齢性変化の観点から、高齢者のうつ病に対する最新の治療を紹介する。

Regular Article

Multiple comparison of different noninvasive brain stimulation and pharmacologic interventions in patients with methamphetamine use disorders : A network meta-analysis of randomized controlled trials

M. K. Wu*, K. Satogami, C. S. Liang, B. Stubbs, A. F. Carvalho, A. R. Brunoni, K. P. Su, Y. K. Tu, Y. C. Wu, T. Y. Chen, D. J. Li, P. Y. Lin, C. W. Hsu, Y. W. Chen, M. W. Suen, B. Y. Zeng, S. Takahashi, P. T. Tseng and C. T. Li

*Department of Psychiatry, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

メタンフェタミン使用障害患者における非侵襲的脳刺激および薬理学的介入の多重比較：無作為化比較試験のネットワークメタ分析

【目的】ここ数十年間で、アンフェタミンおよびメタンフェタミン使用障害 (amphetamine/methamphetamine use disorder : AUD/MUD) の有病率は一部の地域や国で倍増し、薬物の過剰摂取に関連した死亡リスクの増加を伴っている。非侵襲的脳刺激 (noninvasive brain stimulation : NIBS) 法はそれに対する有効な治療法だと考えられる。しかし、アンフェタミンおよびメタンフェタミン使用障害に対する NIBS プロトコルの有効性の比較は今なお明らかにされていない。本ネットワークメタ分析 (network meta-analysis : NMA) の目的は、AUD/MUD 管理におけるさまざまな NIBS 法/プロトコルの有効性および妥当

性を比較することであった。【方法】頻度論的モデルに基づく NMA を行った。本研究では、AUD または MUD のいずれかの患者における依存重症度の軽減について、NIBS およびガイドラインが推奨する薬理学的治療の有効性を調査した無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を組み入れた。【結果】参加者 1,888 名を対象とした RCT 22 件が組入基準を満たした。シャム/プラセボ群 (研究 19 件, 被験者 891 名) と比較し、左背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex : DLPFC) 上での間欠的シーターバースト刺激法 (intermittent theta burst stimulation : iTBS) と左腹側正中前頭前皮質上の連続シーターバースト刺激法 (continuous theta burst stimulation : cTBS) との組み合わせは (研究 1 件, 被験者 19 名)、依存重症度の最大の低下に関連した [標準化平均差 (standardized mean difference : SMD) = -1.50, 95% 信頼区間 (95% confidence intervals : CI) = -2.70 ~ -0.31]。左 DLPFC における高周波反復経頭蓋磁気刺激法は、うつ状態および睡眠の質で最大の改善に関連した (研究 3 件, 被験者 86 名) (うつ状態 : SMD = -2.48, 95% CI = -3.25 ~ -1.71 および睡眠の質 : SMD = -2.43, 95% CI = -3.38 ~ -1.48)。ほとんどの治療治療では脱落率に有意な群間差はみられなかった。【結論】前頭前皮質上の TBS プロトコルの組み合わせは依存重症度の最大の改善に関連した。組入可能な研究は少数であったため、さらに大規模な RCT が必要である。

Regular Article

Diagnostic progression to schizophrenia : A nationwide cohort study of 11,170 adolescents and young adults with autism spectrum disorder

T. W. Hsu*, C. S. Chu, S. J. Tsai, J. W. Hsu, K. L. Huang, C. M. Cheng, T. P. Su, T. J. Chen, Y. M. Bai, C. S. Liang and M. H. Chen

*Department of Psychiatry, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan

統合失調症への進行の診断：11,170 名の自閉スペクトラム症を有する思春期・若年成人を対象とした全国コホート研究

【目的】これまでの研究から、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) を有する小児では後年に統合失調症を発症するリスクが高いことが示唆されている。本研究は、ASD における統合失調症への進行に関する診断の安定性および考えられる予測因子について調査することを目的とする。【方法】本研究では 2001 年から 2010 年にかけて、ASD を有する 11,170 名の青少年 (10~19 歳) および若年成人 (20~29 歳)

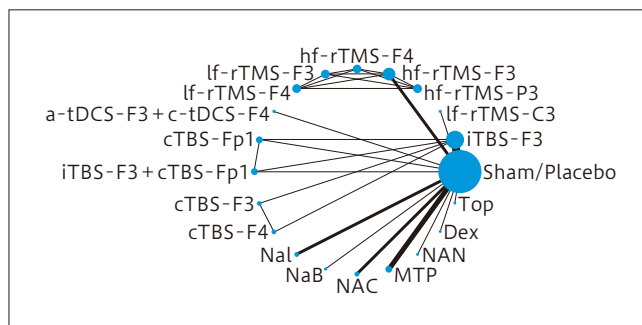


Figure 2 Network structure of changes in craving severity. Displays the overall network structure of the present network meta-analysis. Lines between nodes represent direct comparisons in various trials, and circle size is proportional to the size of the population that received each specific treatment. Line thickness is proportional to the number of trials connected to the network.

(出典：同論文， p.637)

を募集した。2011 年末まで追跡観察を行い、新規に統合失調症と診断された患者を特定した。発症率および候補とされる予測因子の有意性を推定するため、年齢を時間スケールとした Kaplan-Meier 法および Cox 回帰を用いた。【結果】10 年間の追跡観察における ASD から統合失調症への進行率は 10.26% であった。統合失調症へ進行した患者 860 名のうち 580 名 (67.44%) は ASD の診断から 3 年以内に進行した。特定された予測因子は、年齢 (ハザード比：95% 信頼区間として記載，1.13 : 1.11~1.15)，うつ病性障害 (1.36 : 1.09~1.69)，アルコール使用障害 (3.05 : 2.14~4.35)，物質使用障害 (1.91 : 1.18~3.09)，A 群パーソナリティ障害 (2.95 : 1.79~4.84)，B 群パーソナリティ障害 (1.86 : 1.05~3.28)，統合失調症の家族歴 (2.12 : 1.65~2.74) であった。【結論】統合失調症へと進行した患者の 3 分の 2 以上が ASD の診断から 3 年以内に統合失調症を発症した。人口統計学的特徴，身体的および精神的併存症，精神疾患の家族歴が進行に対する有意な予測因子であった。

Regular Article

Risk of injuries requiring hospitalization in attention deficit hyperactivity disorder and the preventive effects of medication

M. S. Pai*, S. N. Yang, C. M. Chu and T. Y. Lan

*1. Department of Psychiatry, Taoyuan Armed Forces General Hospital, Taoyuan, Taiwan, 2. School of Medicine, College of Medicine, Fu Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan

注意欠如・多動症患者における入院を要する負傷リスクおよび薬物治療による予防効果

【目的】注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) を有する患者は負傷しやすく，入院による治療を要することが多い。本研究は，ADHD を有する，または有さない小児および青少年において入院を要する負傷リスクを検討し，ADHD 患者における薬物治療のリスク予防効果を評価することを目的とした。【方法】本研究は，台湾全国医療保険調査データベース (Taiwan National Health Insurance Research Database) のデータを用いた後ろ向き人口ベースコホート研究である。本研究では 2005 年から 2012 年に ADHD と診断された 6~18 歳の患者 4,658 名と，性別，年齢，入院日をマッチングした 18,632 名の非 ADHD 患者を比較した。両群とも 2013 年末まで追跡観察を行い，入院を要する負傷リスクを比較した。Cox 回帰分析を行い，交絡因子を調整後のハザード比 (hazard ratio : HR) および 95% 信頼区間 (confidence intervals : CI)

を求めた。【結果】ADHDを有する小児および青少年は、ADHDを有さない対照と比較し入院を要する負傷リスクが有意に高く (HR=1.39, 95% CI=1.12~1.72), 特に男子および思春期のサブグループでさらにリスクが増加した。ADHD患者において、ADHD治療薬の長期の使用は、非使用者と比較し入院を要する負傷リスクの低下に関連した (HR=0.51, 95% CI=0.30~0.85)。【結論】医療提供者はADHD患者の負傷リスクについて認識し、薬物治療の期間およびコンプライアンスが重要であることを強調すべきである。

Regular Article

Neural underpinnings of default mode network on empathy revealed by intracranial stereoelectroencephalography

J. Mo*, J. Zhang, W. Hu, X. Wang, B. Zhao, K. Zhang and C. Zhang

*1. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 2. Department of Neurosurgery, Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing, China

定位的頭蓋内脳波により示される共感に対するデフォルトモードネットワークの神経基盤

【背景】共感是他者の感情を理解し共有する能力である。これは心の知性および社会的反復の基礎となる。神経画像研究により、共感とは社会的認知ネットワークに関連する脳の領域を活性化することが示されている。【目的】再帰定量化分析 (recurrence quantification analysis: RQA) を用い、定位的頭蓋内脳波によって示される共感の神経基盤を探求すること。【方法】この後ろ向きコホート研究では、定位的頭蓋内電極を留置したてんかん患者38名を対象とした。RQAの指標を用いてデフォルトモードネットワーク (default mode network: DMN) に関する脳領域のネットワークの組織化をパラメータ化した。DMN、てんかん発作負荷、対人反応性指標 (Interpersonal Reactivity Index) により測定した共感との関係について、部分的最小二乗回帰および媒介分析を用いて検討した。【結果】RQAの指標と共感スコアとの関係に正の相関が認められたのは、DMN ($R^2=0.75$, $P_{\text{Bonferroni}}<0.001$) およびそのサブシステム (側頭葉内側サブシステム: $R^2=0.53$, $P_{\text{Bonferroni}}<0.001$, 中核サブシステム: $R^2=0.70$, $P_{\text{Bonferroni}}<0.001$, 背内側サブシステム: $R^2=0.48$, $P_{\text{Bonferroni}}<0.001$) であった。共感性が高いと報告された患者コホートでは、13のRQAの指標のうち、平均対角線長、対角線長のエントロピー、停留時間 (trapping time), 最大垂直線長、タイプ2の再帰時間が有意に高かった。さらに、共感状

態は、てんかん発作負荷 (直接的作用: $t=0.33$, $P=0.74$, $\hat{c}=-0.007$) よりもむしろDMNの特性 (b経路: $F=3.69$, $P=0.04$) によって媒介された。【結論】本研究では、さまざまなRQAの指標を用いてDMNのネットワークの組織化をパラメータ化し、共感の調節に関するDMNの神経基盤を決定した。

Regular Article

X chromosome aneuploidies and schizophrenia: association analysis and phenotypic characterization

I. Kushima*, B. Aleksic, H. Kimura, M. Nakatochi, T. Lo, M. Ikeda, M. Arai, R. Hashimoto, S. Numata, Y. Okamura, T. Obara, T. Inada and N. Ozaki

*1. Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, 2. Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

X染色体異数性異常と統合失調症: 関連解析と表現型の特徴

【目的】本研究の目的は以下の通りである。(i) 大規模なケースコントロール・サンプルにおいて、統合失調症 (schizophrenia: SCZ) と47,XXYまたは47,XXXとの関連を検討すること、(ii) これらのX染色体異数性異常を有するSCZ患者の臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】47,XXYおよび47,XXXを同定するために、SCZ患者3,188名と対照者3,586名を対象にarray comparative genomic hybridization (aCGH) を実施した。プラットフォームの影響をコントロールするためexact conditional testを用いて、男女別に47,XXYおよび47,XXXとSCZとの関連を検討した。X染色体異数性異常をもつSCZ患者について、臨床データを後方視的に検討した。【結果】解析したサンプルのうち、患者3,117名 (97.8%) と対照3,519名 (98.1%) がquality controlを通過した。X染色体異数性異常は、患者のみに認められ、47,XXYが7名 (0.56%), 47,XXXが6名 (0.42%) であった。統計解析の結果、SCZと47,XXY ($P=0.028$) および47,XXX ($P=0.011$) の間に有意な関連があることが明らかになった。12名の患者から表現型データを得た。抗精神病薬に対する治療抵抗性と躁症状はそれぞれ6名 (47,XXYで4名, 47,XXXで2名) で観察された。統計解析の結果、抗精神病薬に対する治療抵抗性、気分安定薬の使用、躁症状は、47,XXYの患者では、病的コピー数バリエーションをもたない男性患者に比べ、有意に多かった。【結論】これらの知見は、47,XXYと47,XXXの両方がSCZのリスクと有意に関連することを示す。47,XXYを有するSCZ患者は、治療抵抗性と躁症状を特徴とする可能性がある。