

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 77 (1) は, Regular Article が 6 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。

## Regular Article

Decreased cortical gyrification and surface area in the left medial parietal cortex in patients with treatment-resistant and ultratreatment-resistant schizophrenia

K. Kitajima\*, S. Tamura, D. Sasabayashi, S. Nakajima, Y. Iwata, F. Ueno, Y. Takai, J. Takahashi, F. Caravaggio, W. Mar, E. Torres-Carmona, Y. Noda, P. Gerretsen, V. de Luca, M. Mimura, S. Hirano, T. Nakao, T. Onitsuka, G. Remington, A. Graff-Guerrero and Y. Hirano

\*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

治療抵抗性および超治療抵抗性統合失調症患者における左内側頭頂葉の脳回低形成と表面積減少

【目的】治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia : TRS) の背景にある脆弱性や病態を解明することは, 治療を効果的に行うための重要な課題である。神経発達の特徴を反映する脳回と表面積 (surface area : SA) は, 統合失調症の遺伝的脆弱性に関連することが知られている。本研究の目的は, TRS に特異的な脳回形成異常と SA 異常を同定することである。【方法】健常対照者 (healthy controls : HCs) 24 名, 第一選択抗精神病薬に反応した患者 (responders to first-line antipsychotics : FL-Resp) 20 名, TRS 患者 41 名 (clozapine に反応した患者 (clozapine responders : CLZ-Resp) 19 名, 第一選

択抗精神病薬および clozapine 抵抗性患者 (ultratreatment-resistant schizophrenia : URS) 22 名) の 3 T 磁気共鳴画像の解析を行った。局所脳回指数 (local gyrification index : LGI) および関連する SA を群間で解析・比較した。診断精度を receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析により検証した。

【結果】CLZ-Resp と URS はともに左内側頭頂葉 (left medial parietal cortex : Lt-MPC) において HCs ( $P=0.041$ , Hedges'  $g$  ( $g_H$ ) = 0.75 ;  $P=0.013$ ,  $g_H=0.96$ ), FL-Resp ( $P=0.007$ ,  $g_H=1.00$  ;  $P=0.002$ ,  $g_H=1.31$ ) より低い LGI であった。また, CLZ-Resp と URS はともに FL-Resp よりも Lt-MPC の SA が低かった ( $P<0.001$ ,  $g_H=1.22$  ;  $P<0.001$ ,  $g_H=1.75$ )。LGI と SA は非 TRS (FL-Resp) ( $\rho=0.64$ ,  $P=0.008$ ) および TRS (CLZ-Resp+URS) において正の相関を示した ( $\rho=0.60$ ,  $P<0.001$ )。Lt-MPC における LGI と SA を用いた非 TRS と TRS の ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.79 と 0.85 であった。Lt-MPC の SA は TRS の陰性症状 ( $\rho=-0.40$ ,  $P=0.018$ ) および clozapine 血中濃度 ( $\rho=-0.35$ ,  $P=0.042$ ) と逆相関していた。【結論】デフォルトモードネットワークの機能的ハブである Lt-MPC の LGI と SA は, TRS では非 TRS に比べて異常に減少していた。したがって, Lt-MPC の LGI と SA の変化は, TRS の遺伝的脆弱性に関連する構造的特徴である可能性がある。

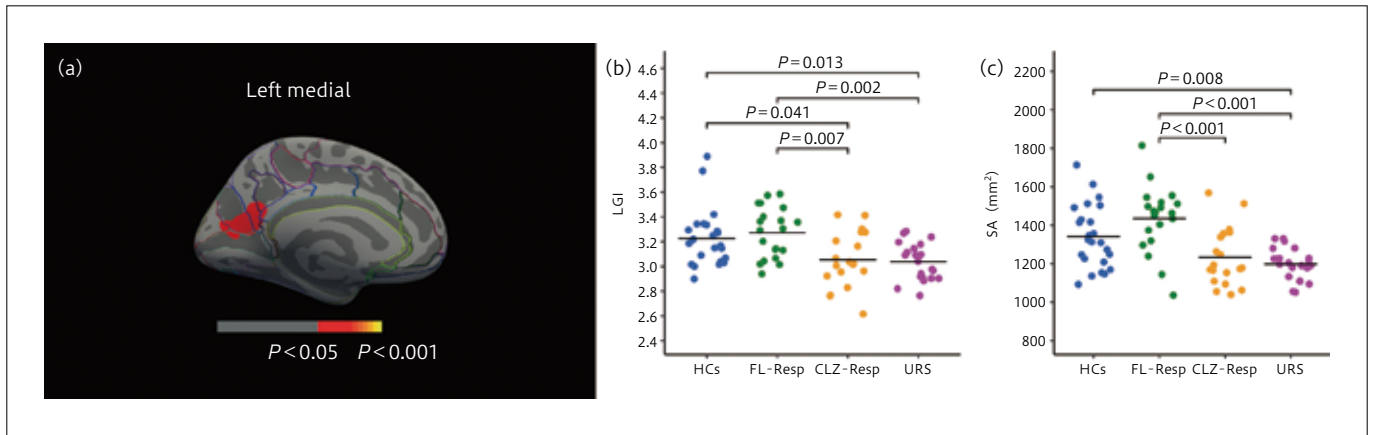


Figure 1 Decreased cortical gyrification and surface area (SA) in the left medial parietal cortex (Lt-MPC) in both clozapine responders (CLZ-Resp) and ultratreatment-resistant schizophrenia (URS) compared with healthy controls (HCs) and responders to first-line antipsychotics (FL-Resp). (a) Clusters showing a significant main effect of group on the local gyrification index (LGI). The maps are shown for the left hemispheres in the medial view. The horizontal bar shows cluster  $P$ -value. (b) Comparison of the LGI in the Lt-MPC between the four groups (CLZ-Resp, FL-Resp, HCs, and URS). (c) Comparison of the SA in the Lt-MPC between the four groups.

(出典：同論文，p.6)

## Regular Article

Association of cortical thickness and cognition with schizophrenia treatment resistance

F. Fan\*, J. Huang, S. Tan, Z. Wang, Y. Li, S. Chen, H. Li, S. Hare, X. Du, F. Yang, B. Tian, P. Kochunov, Y. Tan and L. Elliot Hong

\*Beijing Huilongguan Hospital, Peking University Huilongguan Clinical Medical School, Beijing, China

皮質厚および認知機能と統合失調症の治療抵抗性との関連

【目的】統合失調症患者の約3分の1は抗精神病薬による治療に十分に反応せず、この状況は治療抵抗性 (treatment-resistant: TR) として知られる。本研究では、統合失調症において、認知機能および皮質厚の減少とTRとの関連を評価することを目的とした。【方法】治療を開始した患者 ( $n=45$ )、治療反応性患者 ( $n=40$ )、TR患者 ( $n=42$ ) を含む統合失調症患者 ( $n=127$ )、および健常対照 ( $n=83$ ) を募集し、臨床症状、神経認知機能、構造画像について評価した。群間比較を行い、皮質厚および認知機能とTRとの関連を探索した。【結果】TR患者は治療反応群と比較し、臨床症状および認知障害の重症度が有意に高かった。健常対照との比較では、統合失調症患者の脳の68領域中56領域で皮質厚の有意な減少が認められた。5領域 (右尾側中前頭回、上前頭皮質、紡錘状回、下前頭皮質の弁蓋部、縁上回皮質) での減少はTRと有意に関連した (治療反応性患者と比較してTR患者で減少した)。統合失調症患者では認知障害

もこれらの5領域の皮質厚と有意に関連した。右尾側中前頭回、上前頭皮質および下前頭皮質の弁蓋部の皮質厚はTRの認知障害にも有意に関連した。【結論】統合失調症における治療抵抗性は右尾側中前頭回、上前頭皮質、紡錘状回、下前頭皮質の弁蓋部、縁上回皮質の皮質厚の減少に関連した。さらに、皮質の異常はTRとの関連が知られている認知障害に関係した。

## Regular Article

Hampered gamma oscillations induced by sad emotion underlying suicide attempt in major depressive disorder

Z. Dai\*, S. Zhang, H. Wang, Z. Chen, W. Zhang, X. Hu, Z. Yao and Q. Lu

\*1. School of Biological Sciences & Medical Engineering, Child Development and Learning Science, Key Laboratory of Child Development and Learning Science, Ministry of Education, Research Center for Learning Science, Southeast University, Nanjing, China, 2. Centre for Human Brain Health, School of Psychology, University of Birmingham, Birmingham, UK

大うつ病性障害において自殺企図の原因となる悲しみの感情により誘発されたガンマ振動の障害

【目的】大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) は、高い自殺傾向、特に自殺企図 (suicide attempt: SA) と関連する。過去にSA患者において振動活性の障害が報告されて

いるが、神経ダイナミクスの正確な時空変動についてはほとんど知られていない。これを解決するため、本研究ではMDDのSAの原因となるスペクトルパワーおよびネットワークの相互作用を調査した。【方法】本研究では、MDD患者56名(30名はSAを有し、26名はSAを有さない)および健常対照48名を含む104名の被験者を募集した。被験者は脳磁図(magnetoencephalography: MEG)を記録しながら悲しみの表情の認識タスクを行った。ソースを再構成したMEGデータを調査することにより、隠れマルコフモデル(Hidden Markov model)から異なるタスク段階を代表する脳状態を推測した。混合ガウスモデル(Gaussian Mixture Model)によりスペクトルパワーおよびネットワークの接続性を比較し、状態の部分占有率(fractional occupancy: FO)については独立F検定により比較した。【結果】脳の状態はさまざまな周波数(シータ/ベータ/低ガンマ/高ガンマ波)に応答した。低ガンマ帯(35~45 Hz)では、SA群において初期の視覚状態が活性化の増大および視覚領域と脳辺縁系とのネットワーク間の接続性の亢進を示す一方、中前頭頭頂の状態は活性化の減衰および前頭頭頂領域内のネットワーク間の接続性の低下を示した。きわめて重要なことに、これらの2つの状態のFO値は自殺リスクに有意に関連した。【結論】MDD患者の自殺行動は、低ガンマ帯での異常振動に有意に関連した。後頭皮質での振動の上昇および前頭頭頂皮質での振動の減衰はSAに有意に関連した。悲しみにふけることや無謀な意思決定をすることについて、時間特性の障害がSAの神経電気活動的基盤を説明する助けになると考えられる。

## Regular Article

Effects of electroconvulsive therapy on the use of anxiolytics and sleep medications: a propensity score-matched analysis

T. Tsuboi\*, Y. Takaesu, N. Hasegawa, S. Ochi, K. Fukumoto, K. Ohi, H. Muraoka, T. Okada, F. Kodaka, S. Igarashi, H. Iida, H. Kashiwagi, H. Hori, K. Ichihashi, K. Ogasawara, N. Hashimoto, J. I. Iga, T. Nakamura, M. Usami, T. Nagasawa, M. Kido, H. Komatsu, H. Yamagata, K. Atake, R. Furihata, S. Kikuchi, T. Horai, M. Takeshima, Y. Hirano, M. Makinodan, J. Matsumoto, K. Miura, A. Hishimoto, S. Numata, H. Yamada, N. Yasui-Furukori, K. Inada, K. Watanabe and R. Hashimoto

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

電気けいれん療法が抗不安薬および睡眠薬の使用に及ぼす影響：傾向スコアマッチング分析

【目的】大うつ病性障害(major depressive disorder: MDD)

および統合失調症(schizophrenia: SZ)患者において、電気けいれん療法(electroconvulsive therapy: ECT)と抗不安薬および睡眠薬の使用との関連について検討した。【方法】全国規模の本観察研究では、3,483名のMDD入院患者と6,663名のSZ入院患者のデータが分析された。MDDとSZの患者は、入院中にECTを受けた患者群と受けていない患者群に分類された。両群間でバイアスが予想された入院前の患者特性や臨床情報を調整するため、傾向スコアマッチング分析が施行された。退院時の抗不安薬および睡眠薬の使用率をマッチングされたサンプルで比較した。【結果】MDD患者については500名が両群に割り付けられた。マッチングされたMDD患者において、退院時の抗不安薬および睡眠薬の使用率は、ECT群が非ECT群よりも有意に低かった(64.9% vs 75.8%,  $P=1.7 \times 10^{-4}$ )。またECT群では、退院時の抗不安薬・睡眠薬使用率が入院前に比べて有意に低かった(64.9% vs 73.2%,  $P=1.2 \times 10^{-14}$ )。SZ患者については390名がそれぞれ割り付けられた。マッチングされたSZ患者において、ECT群は非ECT群と退院時の抗不安薬および睡眠薬の使用率において有意差はみられなかった(61.3% vs. 68.2%,  $P=4.3 \times 10^{-2}$ )。ただし主要評価項目ではないが、ECT群では、退院時の抗不安薬および睡眠薬の使用率は入院前と比較して有意に低かった(61.3% vs. 70.5%,  $P=4.4 \times 10^{-4}$ )。【結論】特にMDD患者の治療においてECTが適応となった場合、抗不安薬や睡眠薬の使用を減じることを前向きに検討してもよいだろう。

## Regular Article

Prognostic factors in major depressive disorder: comparing responders and non-responders to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), a naturalistic retrospective chart review

M. Abo Aoun\*, B. P. Meek, L. Clair, S. Wikstrom, B. Prasad and M. Modirrousta

\*BrainWave Clinic, Winnipeg, Canada

大うつ病性障害の予後因子：反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)に対するレスポンドとノンレスポンドの比較、自然主義的後ろ向きカルテレビュー研究

【目的】反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)は大うつ病性障害(major depressive disorder: MDD)の有効な治療として広く用いられているが、治療反応率にはばらつきがある。良好な治療成績に関連する因子についてのデータは依然として不十分である。この自然史的後

ろ向きカルレビュー研究では、rTMS に紹介された患者について容易に取得および測定が可能な予測因子が解明されることを期待する。【方法】2013年から2019年にかけてセント・ボンファス (Saint Boniface) 病院でrTMSを受けたMDD患者196名を対象に、プロトコルのパラメータ、薬物治療、評価尺度、rTMSプロトコル、治療成績についてレビューした。ロジスティック回帰および限界効果を用いて反応〔ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale : Ham-D) で50%以上の低下〕および寛解 (最終セッションまでにHam-Dが7以下) についてのさまざまな予測因子を評価した。【結果】10セッションの治療で、Ham-Dは寛解を予測し、シーハン障害尺度 (Sheehan Disability Scale : SDS) はrTMSに対する反応を予測した。20セッションで、Ham-D, SDS, ベック不安評価尺度 (Beck Anxiety Inventory) は寛解および反応を予測した。高周波rTMSは、低周波rTMSと同様の反応率および寛解率を示したが、間欠的シーターバースト刺激法よりも反応率は高く、寛解率に差はみられなかった。治療反応に対する正の予測因子は低年齢およびブプロピオンの使用であった。負の予測因子は抗精神病薬、抗けいれん薬、ベンゾジアゼピンの使用であった。寛解について、抗精神病薬および抗けいれん薬の使用が負の予測因子であった。ブプロピオンの使用および高い安静時運動閾値が正の予測因子であった。ベースライン時にHam-Dで測定したうつ病の重症度は治療の成功率の差に関連しなかった。

## Regular Article

The genome-wide DNA methylation profiles among neurosurgery patients with and without post-operative delirium

T. Yamanashi\*, K. J. Crutchley, N. E. Wahba, T. Nagao, P. S. Marra, C. C. Akers, E. J. Sullivan, M. Iwata, M. A. Howard III, H. R. Cho, H. Kawasaki, C. G. Hughes, P. P. Pandharipande, M. M. Hefti and G. Shinozaki

\*1. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California, USA, 2. Department of Psychiatry, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa, USA, 3. Department of Neuropsychiatry, Tottori University Faculty of Medicine, Tottori, Japan

脳外科患者における術後せん妄の有無とゲノム網羅的DNAメチル化プロファイル

【目的】術後せん妄患者のゲノム網羅的DNAメチル化プロ

ファイルの違いを示す研究はこれまでなかった。われわれは、脳外科手術前後の患者から得られた血液における術後せん妄と関連するエピジェネティクス (DNAメチル化) マーカーを発見することを目的とした。【方法】10名の術後せん妄症例を含む37名の患者の手術前後の血液DNAサンプルを、イルミナ社のEPICアレイゲノム網羅的プラットフォームを用いて解析した。術後せん妄の有無による血液中のDNAメチル化の差異を検討した。また、Gene OntologyおよびKyoto Encyclopedia of Genes and Genomesによるエンリッチメント解析も実施した。【結果】術後せん妄症例について、手術前後のDNAメチル化の変化を調べたところ、エンリッチメント解析により、「サイトカイン刺激に対する細胞応答」「免疫系プロセスの制御」「細胞活性化の制御」「サイトカイン産生の制御」といった免疫応答関連経路や炎症性サイトカイン関連経路に統計的に有意な関連シグナルが多く見いだされた。さらに、術後せん妄症例と非術後せん妄症例の間の手術や麻酔に関連する共通因子の影響の可能性を除外した後のエンリッチメント解析では、「免疫反応」や「T細胞の活性化」などの有意なシグナルが示されたが、これらは、独立した非手術入院患者コホートで以前に同定された経路と同一であった。【結論】術後せん妄に関する初のゲノム網羅的DNAメチル化研究では、免疫反応、炎症反応、およびせん妄の病態生理に関連すると考えられる他の関連シグナルに関連する有望なシグナルが示された。このデータは、エピジェネティクスがせん妄の病態生理学的メカニズムにおいて重要な役割を果たしているという仮説を支持し、エピジェネティクスに基づく術後せん妄のバイオマーカーの有用性の可能性を示唆するものであった。

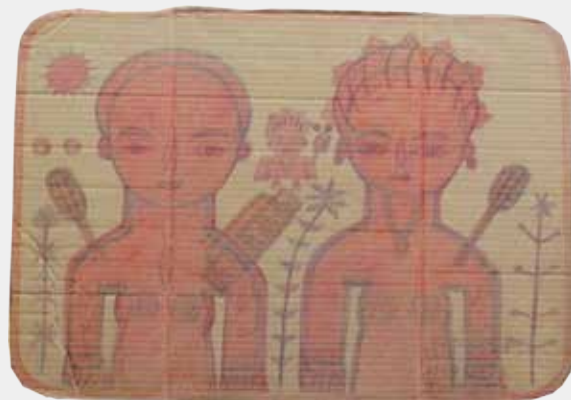
支持体は段ボール、技法は赤鉛筆に鉛筆。描かれている人物のうち、左は男、右は女だろう。真ん中の小さな羽のある figure は天使かもしれないが、ふたりの子どもという解釈も成り立つ。それら人物像と並ぶように描かれている3本の植物が、簡略化されているものの、葉や花の形はそれぞれ違うのも興味深い。

作者の小幡は1943年生まれ。中学のときに両親が離婚し、母親と暮らすようになる。中学卒業後は溶接工などに従事。1975年には母親が亡くなり、救護施設で生活するようになる。その頃は繊維工場などで働き、一度は施設を退所するが、仕事中に発作を起こし再び施設に戻る。まもなく、それまで不明だった父親の所在がわかって共に住むようになるが、今度はその父親が倒れて、1989年、別の知的障害者更生施設に入所。1994年には父親が逝去、2010年に亡くなるまでそこで暮らした。

小幡が制作を始めたのは1991年後半から1992年前半にかけてのどこかとされる。最初は、野菜などの入っていた段ボールをゴミ捨て場から拾ってきて描いていた。当初の「作品」はスタッフによって捨てられていたが、1995年、施設に来るようになったアーティストにその価値を認められ、保存されるだけでなく、新品の段ボールが提供されるようになった。

小幡の代表作は、本作のような、カップルや家族を描いた作品だとされる。しかし実際には、バスや電車などの乗り物も多く、軍艦、戦車、潜水艦、戦闘機など、軍事的なモチーフにした作品もある。本作のように正面向きに描かれた人物は、美術史的にはアルカイックだといえるし、家族というモチーフは小幡の境遇と結びつけやすい。だから、小幡といえばこの種の作品が中心に紹介されてきたわけだが、実際のところの彼の関心は其処此処にあった。「小幡正雄」を理解するためには、なにをどこまで対象にすべきか。このあたりは、アール・ブリュット、アートを問わず、作家研究（モノグラフ）の難しいところである。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）



タイトル：無題

作者：小幡正雄（Obata MASAO）

制作年：不明

素材：段ボール、鉛筆、色鉛筆

サイズ：46 cm (H) × 64.6 cm (W)