

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 77 (12) は, Regular Article が5本掲載されている。これらの論文について, PCN 編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する。

## Regular Article

Trajectories of antepartum depressive symptoms and birth-weight : a multicenter and prospective cohort study

J. Yang\*, Y. Qu, Y. Zhan, H. Ma, X. Li, D. Man, H. Wu, P. Huang, L. Ma and Y. Jiang

\*Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

産前うつ症状の軌跡と出生体重 : 多施設共同前向きコホート研究

【背景】産前うつは, 世界中でよくみられる健康に有害なメンタルヘルス問題であり, 特に低所得国に多い。産前うつは, 有害な出産転帰に寄与する主要な因子である。産前うつと出生体重を関連づけた先行研究では, 相反する結果が得られているが, これはうつ症状の測定が妊娠中に一度のみであったことによるものと考えられる。本研究は, 産前うつ症状の軌跡と出生体重との関連を調査することを目的とした。【方法】中国の15省, 24病院の妊婦3,699名を対象とし, エジンバラ産後うつ病自己評価票 (Edinburgh Postpartum Depression Scale : EPDS) を使用して妊娠各期のうつ症状を前向きに評価した。EPDSのスコアが高いほどうつ症状が悪いことを示した。うつ症状の軌跡と出生体重との関連は, 混合軌跡モデリング (group-based trajectory modeling : GBTM), 傾向スコアに基づく逆確率重みづけ法 (inverse probability of weighting : IPTW) およびロジス

ティック回帰を使用して検討した。【結果】GBTMにより5つの軌跡が特定された。IPTWの調整縦断分析において, うつ症状が軽度で推移する場合と比較して, うつ症状が重度で持続する場合 (OR (odds ratio) = 1.35, 95% confidence interval (CI) : 1.15~2.52) およびうつ症状が中等度で重症度が增加する場合 (OR = 1.18, 95% CI : 1.12~1.85) のみ, 低出生体重 (low birth weight : LBW) のリスクが増加していた。うつ症状が中等度のまま, および重度であっても症状が軽快する場合は, LBWリスクの有意な増加は認められなかった。しかしながら, うつ症状の軌跡と巨大児のリスクに関連はなかった。【結論】産前のうつ症状は一定ではなかった。うつ症状の軌跡はLBWのリスクと関連していた。LBWを予防するには, 産前うつ, 特に高リスクの妊婦のスクリーニング, 追跡, 介入プロトコルの最適化と実施が重要である。

Placebo effects on all-cause mortality of patients with COVID-19 in randomized controlled trials of interleukin 6 antagonists : A systematic review and network meta-analysis

P. T. Tseng\*, B. S. Zeng, T. Thompson, B. Stubbs, P. R. Hsueh, K. P. Su, Y. W. Chen, T. Y. Chen, Y. C. Wu, P. Y. Lin, A. F. Carvalho, C. W. Hsu, D. J. Li, T. C. Yeh, C. K. Sun, Y. S. Cheng, Y. L. Shiue, C. S. Liang and Y. K. Tu

\*1. Institute of Biomedical Sciences, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung, Taiwan, 2. Department of Psychology, College of Medical and Health Science, Asia University, Taichung, Taiwan, 3. Prospect Clinic for Otorhinolaryngology & Neurology, Kaohsiung, Taiwan, 4. Institute of Precision Medicine, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung City, Taiwan

インターロイキン-6 アンタゴニストの RCT における COVID-19 患者の全死因死亡率に対するプラセボ効果：システムティックレビューとネットワークメタアナリシス

【目的】 インターロイキン-6 アンタゴニストを使用した、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療が多くのランダム化比較試験 (randomized controlled trials : RCTs) で調査されているが、結果は一貫していない。このネットワークメタアナリシス (network meta-analysis : NMA) は、プラセボを併用して標準治療 (standard of care : SoC) を受けた参加者と SoC を単独で受けた参加者との間で全死因死亡率に差があるかどうかを再評価し、結果が一貫しない原因を特定すること、および COVID-19 治療におけるインターロイキン-6 アンタゴニストの有効性を再評価することを目的とした。【方法】 電子データベースの開始時から 2022 年 9 月 1 日までの関連する RCTs の体系的検索を実施した。主要アウトカムは全死因死亡率とした。副次的アウトカムは、重大な医療事象、二次感染、全原因による中止、および重大な有害事象の発生率とした。【結果】 RCTs 33 件についての NMA の結果、プラセボを併用した SoC を受けた COVID-19 患者のほうが、SoC を単独で受けた患者よりも全死因死亡率のオッズが低いことが示された (OR (odds ratio), 0.75 (95%信頼区間, 0.58~0.97))。この結果は、死亡例がない試験を除外しても一貫していた。さらに、広く推進された COVID-19 ワクチン接種と、新たに開発された抗ウイルス治療戦略の影響を考慮する場合も、2021 年と 2022 年に報告された RCTs を分析した結果は同様であった。【結論】 これらの結果は、RCTs において COVID-19 の治療転帰にプラセボ効果が影響を及ぼしている可能性を示唆している。COVID-19 に対する

治療戦略の有効性を評価する際には、臨床試験の設計においてプラセボの使用について考慮することが重要である。

Microbiome analysis of circulating bacterial extracellular vesicles in obsessive-compulsive disorder

J. I. Kang\*, J. H. Seo, C. I. Park, S. T. Kim, Y. K. Kim, J. K. Jang, C. O. Kwon, S. Jeon, H. W. Kim and S. J. Kim

\*1. Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea, 2. Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

強迫性障害における血中の細菌由来細胞外小胞のマイクロバイオーム解析

【目的】 本研究では、薬剤治療歴がないかまたは薬剤治療を受けていない強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) 患者のマイクロバイオームの存在量と組成を、健康な対照者と比較して検討した。さらに、OCD 群内で、マイクロバイオームの組成を早発 OCD と遅発 OCD との間で比較した。【方法】 OCD 患者 89 名および年齢・性別をマッチングした健康対照者 107 名から血清サンプルを採取した。血清中の細菌由来細胞外小胞から細菌 DNA を単離した後、16S リボソーム RNA 遺伝子の V3-V4 超可変領域に特異的なプライマーを使用して増幅および定量を行った。16S リボソーム DNA 遺伝子のアンプリコンシーケンス解析を行った。【結果】 プール推定値から、OCD 患者では健康対照者と比較して  $\alpha$  多様性が有意に減少していることが認められた ( $P_{Shannon} = 0.00015$ )。さらに、 $\beta$  多様性について OCD 患者と健康対照者との統計的な有意差が、目 ( $P = 0.012$ )、科 ( $P = 0.003$ )、属 ( $P < 0.001$ )、および種 ( $P = 0.005$ ) の各レベルで観察された。マイクロバイオーム組成では、属レベルで *Pseudomonas*, *Caulobacteraceae* (f), *Streptococcus*, *Novosphingobium*, および *Enhydrobacter* の保菌率が対照者よりも OCD 患者で有意に低かった。さらに、OCD 患者間では、早発型と遅発型の微生物組成を比較したところ *Corynebacterium* 属と *Pelomonas* 属において有意な差があった。【結論】 本研究は OCD 患者におけるマイクロバイオームの異常を示し、OCD の病態生理における細菌叢と脳の相互作用の役割を示唆した。さまざまな交絡因子について調整を行い、より大きなサンプルサイズを使用したさらなる縦断研究が必要である。

Human in vivo evidence of reduced astrocyte activation and neuroinflammation in patients with treatment-resistant depression following electroconvulsive therapy

S. X. Xu\*, X. H. Xie, L. Yao, W. Wang, H. Zhang, M. M. Chen, S. Sun, Z. W. Nie, C. Nagy and Z. Liu

\*Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, China

治療抵抗性うつ病患者における電気けいれん療法後のアストロサイト活性化の抑制と神経炎症の低下に関するヒト in vivo のエビデンス

【目的】うつ病の神経炎症仮説および電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) の潜在的抗炎症効果について、血漿から単離したアストロサイト由来細胞外小胞 (astrocyte-derived extracellular vesicles : ADEVs) を利用して in vivo で調査することを目的とした。【方法】治療抵抗性うつ病 (treatment-resistant depression : TRD) 患者計 40 名およびマッチングした健康対照者 35 名をベースライン時に募集し、TRD 患者 34 名が ECT 後の来院を完了した。ベースライン時と ECT 後に血液サンプルを採取した。主分析として、血漿 ADEVs を単離および確認し、2 種類のアストロサイトマーカー (グリア細胞線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein : GFAP) および S100 $\beta$ )、細胞外小胞マーカーである分化抗原群 81 (CD81)、および 9 種類の炎症マーカーについて ADEVs 中濃度を測定した。さらに、探索的分析として、臨床的特徴と ADEV タンパク質レベルとの間の相関分析を実施した。【結果】ベースライン時、2 種類のアストロサイトマーカー GFAP および S100 $\beta$ 、ならびに CD81 のレベルは、健康対照群と比較し TRD 群で有意に高かった。炎症マーカーであるインターフェロン- $\gamma$  (interferon  $\gamma$  : IFN- $\gamma$ )、インターロイキン (Interleukin : IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, 腫瘍壊死因子 $\alpha$ , IL-10, および IL-17A も、TRD 群で有意に高かった。ECT 後、GFAP, S100 $\beta$ , および CD81 のレベルは有意に低下し、IFN- $\gamma$  および IL-4 のレベルも有意に低下した。さらに、GFAP, S100 $\beta$ , CD81, および炎症性サイトカインレベルの増加は、より重度のうつ症状および認知機能の低下と関連していた。【結論】本試験は、ADEVs を使用して、うつ病におけるアストロサイト活性化および神経炎症仮説を裏づける直接的な見識を提供している。ECT はアストロ

サイト活性化を阻害することによって抗炎症効果を発揮する可能性がある。

Disrupted-in-schizophrenia 1 protein aggregates in cerebrospinal fluid are elevated in patients with first-episode psychosis

M. Pils\*, J. Rutsch, F. Eren, G. Engberg, F. Piehl, S. Cervenka, C. Sellgren, S. Troßbach, D. Willbold, S. Erhardt, O. Bannach and C. Korth

\*1. Institute of Biological Information Processing (Structural Biochemistry : IBI-7), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Germany, 2. attyloid GmbH, Düsseldorf, Germany

脳脊髄液中の disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) タンパク質凝集体は初回エピソード精神病患者で増加している

【目的】disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) タンパク質は、適応行動に関連する主要シグナル伝達経路の交点における重要なレギュレーターである。ミスアセンブリや凝集などの翻訳後変化を起こしやすいが、そのような変化による、ヒトの精神疾患に対する重要性は不明である。本研究でわれわれは、初回エピソード精神病 (first-episode psychosis : FEP) 患者における DISC1 タンパク質凝集体の発生を示すことを目的とした。【方法】FEP 患者 (n=50) およびマッチングした健康対照者 ((healthy controls : HCs), n=47) の脳脊髄液サンプルを、単一凝集体の検出を可能とする高感度表面ベース蛍光強度分布分析法によって測定した。【結果】FEP 患者の脳脊髄液サンプル中の DISC1 タンパク質凝集体レベルは、HCs と比較して増加していることを示す。この濃度は低フェムトモラーの範囲であった。特定の症状レベルとの相関は認められなかったが、18 ヶ月後のフォローアップ時に、特定不能の統合失調症 (DSM-IV 295.9) または統合失調感情障害 (DSM-IV 295.70) と診断された患者のサブセットで特に有意な差があった。18 ヶ月の観察期間内で DISC1 タンパク質凝集体レベルに有意な変化はなく、多重検定の補正前では、DISC1 rs821577 メジャーアレルを保有する患者で平均して高かった。【結論】精神病的障害患者の in vivo におけるタンパク質凝集体の発生はこれまでに報告されていない。本所見は、これらの疾患におけるタンパク質翻訳後修飾の病理学的メカニズムとしての重要性、ならびに潜在的診断マーカーとしての重要性を強調するものである。

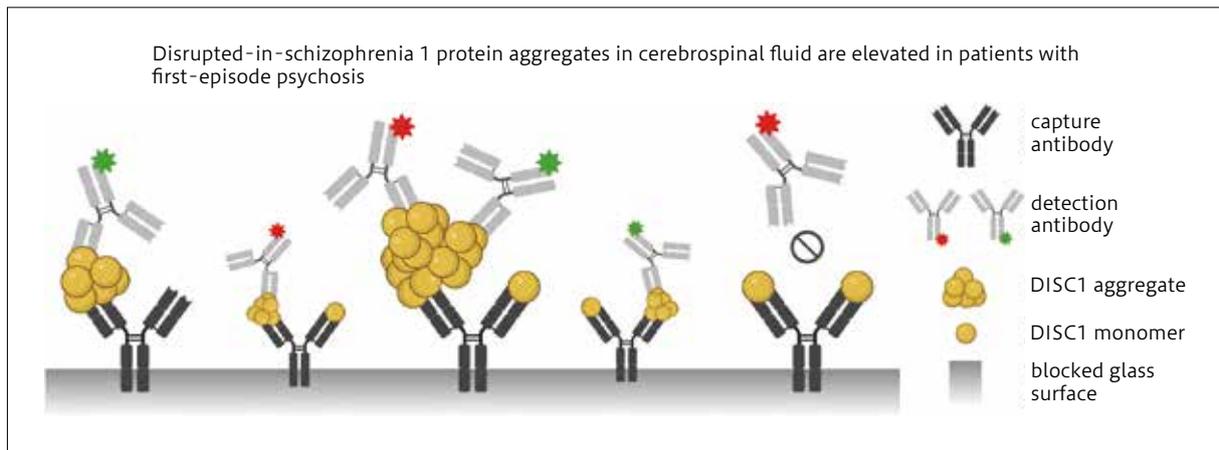


Figure 1 Scheme of the surface-based fluorescence intensity distribution analysis (sfIDA) assay for the quantitation of disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) aggregates. The glass surface of a microtiter plate is coated with 14F2 antibodies directed against linear epitopes of DISC1 (aa 747-768). Afterwards, a human cerebrospinal fluid sample is incubated on the assay surface, with both monomeric and aggregated DISC1 immobilized by the capture antibodies. However, the fluorescently labeled detection antibodies (14F2 CF633 and 14F2 CF488A) can only detect aggregated DISC1 species because all assay antibodies bind to the same epitope. In case of monomeric DISC1, the epitope is occupied by the capture antibody, preventing binding of the probe antibody. Finally, the assay surface is imaged by dual-color total internal reflection fluorescence microscopy and only single particles with colocalized fluorescence signals on the well surface are counted by image-data analysis. Created with BioRender. com.

(出典：同論文, p.666)