

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 78 (12) 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, 海外の論文は精神神経学雑誌編集委員会の監修による日本語抄録を紹介する.

Review Article

Magnetic resonance imaging-based machine learning classification of schizophrenia spectrum disorders : a meta-analysis

*F. D. Camillo**, *D. A. Grimaldi*, *G. Cattarinussi*, *A. D. Giorgio*, *C. Locatelli MD*, *A. Khuntia*, *P. Enrico*, *P. Brambilla*, *N. Koutsouleris* and *F. Sambataro*

*Department of Neuroscience (DNS), University of Padova, Padua, Italy

磁気共鳴画像法に基づく機械学習による統合失調スペクトラム症の分類: メタ分析

【背景】近年の多変量パターン認識の進歩により, 統合失調症を含む精神疾患における信頼性の高いニューロイメージングに基づくバイオマーカーの探索が促進されている. これらのアプローチでは, 脳機能やその構造における複雑な変化パターンが考慮されており, 従来の単変量法の限界を克服している. ニューロイメージングに基づくバイオマーカーの信頼性と, 統合失調スペクトラム症 (schizophrenia spectrum disorder : SSD) 患者と健常対照者 (healthy control : HC) を区別する際の研究特性の寄与を評価するために, 多変量パターン認識を用いた研究の系統的レビューを実施した. 【方法】磁気共鳴画像データに対する多変量パターン分析を用いた SSD の分類に関する研究を, PubMed, Scopus, Web of Science を対象に系統的

に検索した. 研究間の感度 (sensitivity : SE) と特異度 (specificity : SP) を探索するために, 2 変量ランダム効果メタ分析モデルを採用し, 臨床および非臨床変数の調整効果を評価した.

【結果】合計 119 件の研究 (SSD 患者 12,723 名と HC 13,196 名) が割り出された. メタ分析では, SE 79.1% (95%信頼区間 (CI), 77.1%~81.0%) および SP 80.0% (95% CI, 77.8%~82.0%) と推定された. 特に, 陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) と機能の全体的評定尺度 (Global Assessment of Functioning : GAF) のスコア, 年齢, 発症年齢, 未治療精神症期間, ディープラーニング, アルゴリズムの種類, 特徴の選択, および検証方法が分類性能に有意な影響を与えた. 【結論】多変量パターン分析は, ニューロイメージングに基づく SSD のバイオマーカーを確実に特定し, 約 80% の SE および SP を達成した. 臨床的に不均一性があるにもかかわらず, 明らかな脳の変化により SSD 患者と HC を効果的に区別することができた. 分類性能は, 臨床現場におけるプロスペクティブモデルの開発, 検証, 応用に不可欠な患者関連要因および方法論的要因に依存する.

Review Article

Impact of psilocybin on cognitive function : A systematic review

*S. Meshkat**, *T. J. Tello-Gerez*, *F. Gholaminezhad*, *B. T. Dunkley*, *A. C. Reichelt*, *D. Erritzoe*, *E. Vermetten*, *Y. Zhang*, *A. Greenshaw*, *L. Burback*, *O. Winkler*, *R. Jetly*, *L. M. Mayo* and *V. Bhat*

*Interventional Psychiatry Program, St. Michael's Hospital, Unity Health Toronto, Toronto, Canada

サイロシビンが認知機能に与える影響: システマティックレ

サイロシピンはよく知られた幻覚剤で、さまざまな精神疾患において予備的な臨床の有効性が実証されている。その潜在的なベネフィットとリスクを解明するためには、サイロシピンが認知機能に及ぼす影響を評価することが不可欠である。本システマティックレビューでは、収載開始から2024年1月までの電子データベースを包括的に検索することで2,959名の被験者が関与する20件の論文を割り出し、サイロシピンが認知機能に及ぼす影響を評価した。研究の85%は健康なボランティアを対象に行われたが、これらの研究のほとんど(85%)では、45 µg/kg から 30 mg/70 kg の範囲での大量投与が用いられた。さまざまな認知面が評価されたが、その結果はまちまちであった。全般的な認知機能や処理速度については、健康な被験者ではほとんど変化がみられなかった。しかし、一部の研究では、特に治療抵抗性うつ病(treatment-resistant depression: TRD)患者において、持続的注意、作業記憶(ワーキングメモリ)、実行機能などの特定の領域で改善がみられたことが報告されている。感情処理については、特にTRD患者において、肯定的な変化を示した。サイロシピンは、認知的共感性や社会的認知を大幅に変化させることなく、情動的共感性を向上させることが認められた。認知的柔軟性と創造的認知は、最初は低下するものの、時間をかけて改善する可能性があることが指摘されている。さらに、学習と記憶のスキルに関し、サイロシピンは意味連合や連想学習といった特定の記憶タイプを向上させる可能性を示したが、エピソード記憶や言語記憶への効果は、他の認知機能を向上させる薬剤と比較するとあまり顕著ではなかった。ここで得られたさまざまな結果は、サイロシピンが認知機能に与える影響の複雑さを浮き彫りにしている。サイロシピンが認知領域に及ぼす影響をより明確に理解し、安全かつ効果的な介入策の開発につなげるためには、さらなる研究が不可欠である。

Regular Article

Efficacy and safety of intravenous ketamine treatment in Japanese patients with treatment-resistant depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Y. Ohtani*, H. Tani, K. Nomoto-Takahashi, T. Yatomi, K. Yonezawa, S. Tomiyama, N. Nagai, K. Kusudo, S. Honda, S. Moriyama, S. Nakajima, T. Yamada, H. Morisaki, Y. Iwabuchi, M. Jinzaki, K. Yoshimura, T. Eiro, S. Tsugawa, S. Ichijo, Y. Fujimoto, T. Miyazaki, T. Takahashi and H. Uchida

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

日本人治療抵抗性うつ病患者におけるケタミン静注療法の有効性と安全性：二重盲検無作為化プラセボ対照試験

【目的】治療抵抗性うつ病(treatment-resistant depression: TRD)に対するケタミンの抗うつ効果は北米やヨーロッパでは頻繁に報告されているが、アジア人におけるエビデンスは乏しい。われわれは、日本人のTRD患者におけるケタミン静脈内投与の有効性と安全性を評価することを目的とした。【方法】この二重盲検無作為化プラセボ対照試験では、34名の日本人TRD患者を、ケタミン(0.5 mg/kg)またはプラセボの静脈内投与群に無作為に割り付け、週2回、40分かけて2週間投与した。主要転帰は、ベースラインから治療後までのMontgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)点の変化であった。副次的転帰は、他の抑うつ症状の評点の変化、寛解率、反応率、部分反応率などであった。また、ベースラインの臨床人口統計学的特徴とMADRS総点の変化との関連も検討した。【結果】Intention-to-treat解析では、MADRS総点の減少に群間で有意差は認められなかったが(-8.1 ± 10.0 vs -2.5 ± 5.2 , t [32] = 2.02, $P = 0.052$)、per-protocol解析では、プラセボ群と比較してケタミン群で有意な減少が認められた(-9.1 ± 10.2 vs -2.7 ± 5.3 , t [29] = 2.22, $P = 0.034$)。その他の転帰では有意な群間差は認められなかった。有害事象はケタミン群でプラセボ群より頻度が高く、重篤な有害事象は報告されなかった。ベースラインのMADRS総点およびボディマス指数が高いほど、MADRS総点の低下が大きかった。【結論】本試験を完了した日本人TRD患者において、ケタミン静脈内投与はプラセボを上回ったことから、ケタミンは多様な人種のTRDの抑うつ症状を緩和しうることが示唆された。

Regular Article

Association of benzodiazepine and Z-hypnotic use with cardiovascular disease risk: insights from a prospective study of 10 million people in China

R. Yang*, H. Yu, J. Wu, S. Wang, H. Chen, M. Wang, X. Qin, T. Wu, Y. Wu and Y. Hu

*Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing, China

ベンゾジアゼピン系薬やZ系睡眠薬の使用と心血管疾患リスクとの関連：中国における1,000万人を対象とした前向き研究からの知見

【目的】中国・北京在住者における、ベンゾジアゼピン系薬 (benzodiazepine : BZD) または Z 系睡眠薬の使用と心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) 発症率との関連を評価する。【方法】2010～2017 年の北京被雇用者医療費請求データベースにおいて BZD または Z 系睡眠薬の処方記録がある 2,415,573 名と、同期間における他の処方による当該薬の未使用者 8,794,356 名を含めた。ハザード比 (hazard ratio : HR) および 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) は、傾向スコアで 1 : 1 にマッチさせた曝露群 712,850 名と非曝露群 712,850 名について、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。【結果】BZD 系または Z 系睡眠薬の使用者は、未使用者よりも CVD リスクが高く、HR は 1.11 (95% CI : 1.10, 1.13) であった。未使用者と比較すると、使用 3 ヶ月未満の人の CVD リスクが最も低く、5 年以上使用した人のリスクが最も高かった。それぞれ HR は 0.50 (0.48, 0.51) および 1.78 (1.72, 1.83) であった。長時間作用型 BZD, 短時間作用型 BZD, Z 系睡眠薬のうち 1 種類のみを使用した人では、CVD リスクは未使用者と比較して比較的低いものであった。3 種類の薬物すべてに曝露した人では、未使用者の 2.33 倍 (2.22, 2.44) と最も高いリスクであった。用量が中央値以下の使用者では、未使用者と比較して CVD のリスクが低かったが、中央値を超える用量の使用者ではリスクが高まった。【結論】BZD または Z 系睡眠薬の使用は一般的に、CVD リスクの上昇とわずかながら関連していた。しかし、短期間かつ単剤で低用量から中用量の使用者では、このリスク上昇が消失しただけでなく、薬物の使用が保護効果をもたらすことも示された。

Regular Article

Identification of novel genomic loci for anxiety symptoms and extensive genetic overlap with psychiatric disorders

M. Tesfaye*, P. Jaholkowski, A. A. Shadrin, D. van der Meer, G. F. L. Hindley, B. Holen, N. Parker, P. Parekh, V. Birkenaes, Z. Rahman, S. Bahrami, G. Kutrolli, O. Frei, S. Djurovic, A. M. Dale, O. B. Smeland, K. S. O'Connell and O. A. Andreassen

*1. Centre for Precision Psychiatry, Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital, and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway, 2. Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway

不安症状と精神疾患との広範な遺伝的オーバーラップに関する新たなゲノム座の特定

【目的】不安症群は広くみられ、その不安症状 (anxiety

symptoms : ANX) は多くの精神疾患を併発する。本研究では、ANX に関連するゲノム座を特定し、その遺伝的構造を特徴づけ、精神疾患との遺伝的オーバーラップを明らかにすることを目的とした。【方法】ANX (英国バイオバンクおよび退役軍人 100 万人プログラムのメタ解析, $n=301,732$), 統合失調症 (schizophrenia : SCZ), 双極症 (bipolar disorder : BIP), うつ病 (major depression : MD), 注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD), 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) のゲノムワイド関連解析を含め、ノルウェーの母子コホート (ノルウェー母親・父親・子供コホート, $n=95,841$) で結果を検証した。また、2 変量因果混合モデルと局所共変関連解析を用いて、表現型の重複を含む遺伝的構造を特徴づけた。条件付き偽発見率および結合偽発見率解析を実施し、不安に関連した、精神疾患と共有される遺伝子座の特定を強化した。【結果】不安は 12,900 もの遺伝的変異を伴う多因子遺伝であり、さまざまな精神疾患 (4,100～11,400 の変異) と広範囲に重複し、不安と精神疾患の間には主に正の遺伝的相関が認められた。われわれは、精神疾患を条件として、不安の 119 の新規遺伝子座を同定した。また、不安と MD ($n=47$), BIP ($n=33$), SCZ ($n=71$), ADHD ($n=20$), ASD ($n=5$) との間で共有される遺伝子座も同定した。不安遺伝子座にアノテートされた遺伝子は、共有遺伝子座にアノテートされた遺伝子と比較して、細胞接着や神経線維変化を含む、より広範な生物学的経路の集積を示している。【結論】不安は、精神疾患と広範な遺伝的重複を伴う高度に多遺伝子性の表現型であり、われわれは新たな分子経路を暗示する、新たな不安の遺伝子座を特定した。広範囲に及ぶ不安の併存疾患の根底に共通の遺伝的構造がある可能性があり、特定した分子基盤が潜在的な薬剤標的につながる可能性がある。

Regular Article

Possible association of elevated CSF IL-6 levels with anxiety and frustration in psychiatric disorders

T. Enokida*, K. Hattori, K. Okabe, T. Noda, M. Ota, N. Sato, S. Ogasawa, M. Tatsumi, M. Hoshino, H. Kunugi and K. Nakagome

*1. Department of Bioresources, Medical Genome Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, 2. Department of NCNP Brain Physiology and Pathology, Cognitive and Behavioral Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

【目的】神経炎症はさまざまな精神疾患の重要な要因である。われわれは以前、統合失調症および大うつ病性障害の患者において髄液中のIL-6値が上昇していることを報告していた。本研究では、さまざまな精神疾患で共通してみられる不安や欲求不満、negative valence symptomsと、髄液中IL-6値との関連を検討した。【方法】精神疾患患者129名と対照群70名を対象とした。髄液中および血漿中のIL-6濃度はImmunoassayで測定され、心理学的症状はState-Trait Anxiety Inventory (STAI)とBasic Psychological Need Satisfaction and Frustration Scale (BPNSFS)で評価した。また、局所脳血流量を調べるため、MRI arterial spin labeling法による解析も実施した。【結果】髄液中IL-6値は、STAIの特性不安スコア($r=0.25$, $P=0.046$)およびBPNSFSの自律性への欲求不満スコア($r=0.29$, $P=0.018$)と有意に相関していた。髄液中のIL-6が異常高値の患者(対照群の97.5%以上と定義)では、他の患者と比較して、特性不安($P=0.035$)および自律性への欲求不満($P=0.026$)のスコアが高く、左上側頭回、両側側坐核、小脳における局所脳血流量が有意に増加していた。【結論】髄液中IL-6が高値の患者は、不安や自律性への欲求不満を伴う精神疾患のサブグループを構成しており、これらは特定の脳領域の機能変化に関連している可能性がある。

Regular Article

Exploring possible causes of lower-than-expected suicide rates in Taiwan and South Korea during the 2020–2021 COVID-19 pandemic : a time trend analysis by sex, age, and method
C-Y. Lin*, M. Choi, Y. H. Lee, M. Ki, C-Y. Hsu and S-S. Chang

*1. Department of Public Health, College of Public Health, China Medical University, Taichung, Taiwan, 2. Centre for Urban Transitions, Swinburne University of Technology, Melbourne, Australia, 3. Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Tokorozawa, Japan

2020～2021年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックにおいて台湾および韓国の自殺率が予想を下回った原因を探る：性別、年齢、自殺手段別の時間傾向分析

【目的】台湾や韓国を含むいくつかの国々では、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミック中に自殺率が減少したことが確認されている。本研究では、この2ヵ国における性別、年齢、自殺方法、発生期間別の自殺減少パターンを調査

した。【方法】台湾(2015～2021年)と韓国(2017～2021年)における、性別、年齢、自殺手段、月別に分類した自殺データを、両国の全国死亡率データファイルから抽出した。負の二項回帰分析を用いて、パンデミックにおける流行波期間中および流行波間の自殺率比と95%信頼区間を、パンデミック以前の傾向に基づいて予測される値と比較し、経済統制および感染拡大抑制の厳しさの指標との関連性を評価した。【結果】台湾(流行波期間中および各流行波間の自殺は7～16%減少)と韓国(第3波および第4波期間中の自殺は17%減少)では、予想よりも自殺が少なかった。台湾では主に25～64歳の生産年齢人口で、韓国では主に45～64歳の生産年齢人口での自殺が予想を下回った。両国とも、パンデミック中の練炭自殺が予想よりも少ないことが一貫して確認されており、感染拡大防止策が最も厳しく制限された際に最も減少した。韓国では、自宅での滞在時間の増加が自殺率の低下と関連していた。【結論】台湾と韓国では、2020～2021年のCOVID-19パンデミック中に自殺率が減少した。自殺率減少の理由として考えられるのは、2ヵ国における流行波期間中の自殺手段へのアクセスの減少である。

Regular Article

Naproxen adjunct to fluoxetine for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

A. Shamabadi*, Z. Motavalian, Y. Farahmand, K. Farahmand, R. A. Bahri, S. Askari, S. Ansari, M. Fallahzadeh, M. Shalbafan and S. Akhondzadeh

*Psychiatric Research Center, Roozbeh Psychiatric Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

中等度から重度の強迫症に対するフルオキセチンとナプロキセンの併用：無作為化二重盲検プラセボ対照試験

【目的】現在の強迫症(obsessive-compulsive disorder : OCD)治療は抵抗に直面し、有害事象に制限されており、新たな治療戦略を必要としている。本研究では、炎症および神経機能に作用する薬剤であるナプロキセンのOCDに対する効果を調査することを目的とした。【方法】Yale-Brown強迫観念・強迫行為評価スケール(Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale : Y-BOCS)のスコアが21以上の強迫症の外来患者104名を、フルオキセチンに加え、ナプロキセン250mgまたはプラセボを12時間ごとにそれぞれ投与する群に均等に割り付けた。患者はY-BOCSを用いて評価され、ベースライン時と5週目および10週目のサブスケールスコアを記録し、有効性を評価し

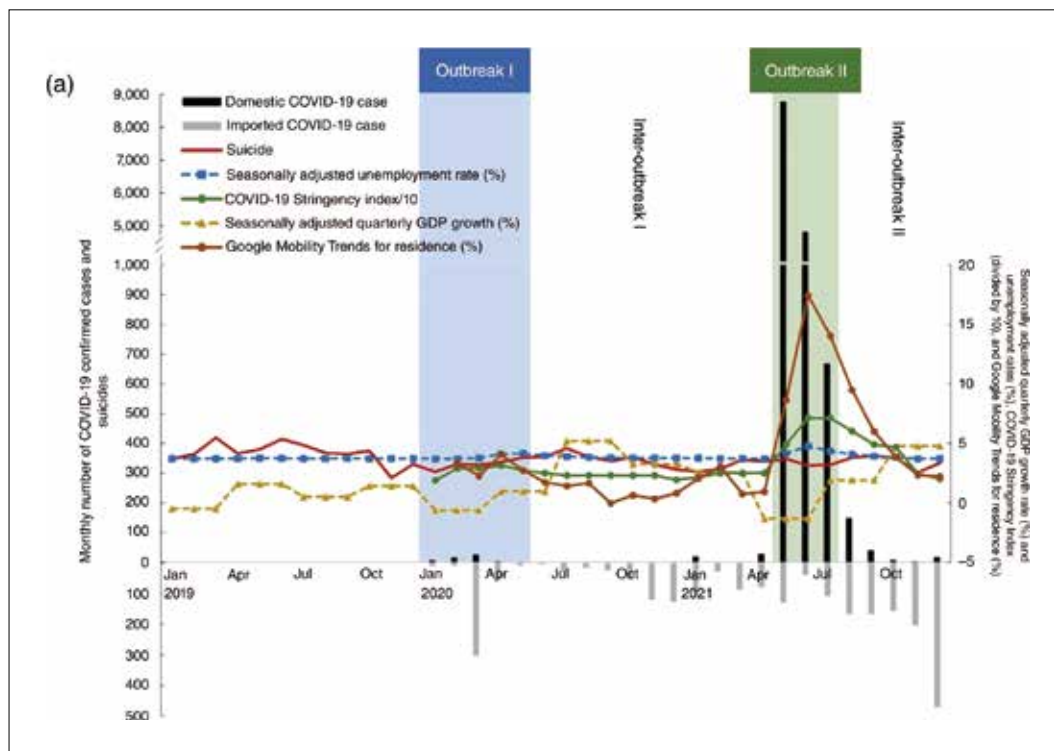


Figure 1 (a) Monthly number of suicides (red solid line) and coronavirus disease 2019 (COVID-19)-confirmed cases (black bars for domestic cases and gray bars for imported cases), seasonally adjusted monthly unemployment rate (blue broken line) and quarterly gross domestic product (GDP) growth rate (yellow broken line), COVID-19 Stringency Index (monthly) (green solid line), and Google Mobility Trends for residence (monthly) (brown solid line) in Taiwan. (出典：同論文，p.802)

た。また、忍容性についても評価した。【結果】96名の患者のデータが分析された。ベースライン時の特性は両群間で同等であった。Y-BOCSの強迫観念サブスケール ($\eta_p^2=0.055$) および合計スコア ($\eta_p^2=0.043$) において、有意な時間-治療交互作用効果が認められた。Y-BOCSでの強迫観念サブスケールおよび総スコアは、エンドポイントまでフルオキシセチンとナプロキセンの併用群で有意に減少した（それぞれ Cohen's $d=0.560$ および Cohen's $d=0.477$ ）。しかし、強迫行為サブスケールスコアの変化における両群間の差は有意ではなかった。Y-BOCSの総スコアが35%以上減少した回答者は、フルオキシセチンとナプロキセン併用群で有意に多かった（80.0%対47.8%）。副作用の頻度は両群で同等であった。【結論】ナプロキセンは、フルオキシセチンとの併用により、強迫観念および全般的な症状の治療において、安全かつ忍容性の高い方法で、プラセボ併用よりも優れた効果を示した。【臨床試験登録】本研究のプロトコルは、イラン臨床試験登録 (<http://www.irct.ir>; 登録番号 IRCT20090117001556N139) に登録・公開されている。

Regular Article

Clinical and imaging correlates of hyperorality in syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration

D. Altomare*, V. Bracca, E. Premi, A. Micheli, M. S. Cotelli, R. Gasparotti, A. Alberici and B. Borroni

*Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy

前頭側頭葉変性症に伴う症候群における口唇傾向の臨床的および画像的相関

【目的】前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration: FTL D）に伴う症候群における口唇傾向について調査した実証的研究は限られている。本研究は、FTLDに伴う症候群の患者における口唇傾向と、その臨床的および画像的相関を評価し、記述することを目的とした。【方法】この後ろ向き縦断研究では、臨床評価、認知評価、行動評価を受けたFTLD患者を

連続して対象とした。口唇傾向の有無とその深刻度を、前頭葉性行動質問紙 (Frontal Behavior Inventory) を用いて評価した。【結果】FTLD 患者 712 名を対象とした。29% (712 名中 204 名 (95% CI : 25~32%)) の患者が口唇傾向を報告しており、前駆期または軽度もしくは中程度の認知症患者よりも重度の認知症患者でより多くみられた ($P < 0.05$)。口唇傾向は、より若い年齢 (オッズ比 (OR) = 0.96 (95% CI : 0.94~0.99), $P = 0.003$) および認知症の家族歴 (OR = 2.03 (95% CI : 1.18~3.49), $P = 0.010$) と関連していた。行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant of frontotemporal dementia : bvFTD) および筋萎縮性側索硬化症の表現型をもつ前頭側頭型認知症では口唇傾向を示す可能性がより高く、その他の言語表現型また

は運動表現型では可能性が低かった。さらに、神経精神症状の重症度が高いこと (OR = 1.08 (95% CI : 1.06~1.10), $P < 0.001$) およびいくつかの行動症状の存在 ($P < 0.05$) とも関連していた。さらに、bvFTD ($\beta = +0.15$, $P = 0.011$) または意味型原発性進行性失語 ($\beta = +0.34$, $P = 0.010$) の患者のみ、口唇傾向の重症度が時間とともに高まった。最後に、口唇傾向は右前部島および右眼窩前頭領域のより大きな萎縮と有意に関連していた (偽発見率補正後の $P < 0.05$)。【結論】口唇傾向は、特定の FTLD 関連症候群に共通してみられる。その相関関係を理解することにより、臨床医は薬理学的および教育的介入を規定し、関連する解剖学的回路を解明することができる。