

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 79 (6) は、Review Article が 2 本、Regular Article が 4 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

Chain of Risks Evaluation (CORE) : A framework for safer large language models in public mental health

L. Li, S. Kong, H. Zhao, C. Li, Y. Teng and Y. Wang*

*1. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China, 2. Shanghai Artificial Intelligence Laboratory, Shanghai, China, 3. Shanghai Mental Health Center, Shanghai, China

リスクの連鎖評価 (CORE) : 公衆のメンタルヘルスにおけるより安全な大規模言語モデルのためのフレームワーク

大規模言語モデル (large language models : LLM) は、自然言語の理解と生成において大きな注目を集めている。しかし、それらが広く採用されると、不平等、スティグマ、依存、医療リスク、セキュリティの脅威に関する問題など、公衆のメンタルヘルス上の懸念が高まる可能性がある。この総説は、インターネットワークの枠組みのなかで、人間と LLM の相互作用の根底にある技術的アーキテクチャ、言語的ダイナミクス、心理的影響を探る視点を提供することを目的としている。この理論的基礎に基づき、識別と緩和において増大する課題を提示する 4 つのリスクカテゴリーを提案する：普遍的リスク、文脈固有のリスク、ユーザー固有のリスク、そしてユーザー文脈固有リスクである。これに対応して、公衆のメンタルヘルス上の文脈

における LLM 関連リスクを評価、軽減するために構造化された概念的枠組みである Chain of Risk Evaluation (CORE) を導入する。われわれのアプローチは、責任が伴う LLM の開発を、技術的な取り組みから公共的な取り組みまでを連続したものとして捉えることを提案する。われわれは、人間と LLM の相互作用におけるリスクの評価と規制に役立つ技術的アプローチ、そしてメンタルヘルス専門家の潜在的な貢献を要約する。LLM の開発者と協力し、人間と LLM の相互作用が心理的に与える影響をよりよく理解するための実証的研究を行い、メンタルヘルス上の文脈で LLM を使用するためのガイドラインを作成して一般市民への啓蒙活動を行うことで、メンタルヘルス専門家がこの新しい分野で重要な役割を果たすことができるなどを提案する。

Review Article

Efficacy and safety of each class of sleep medication for major depressive disorder with insomnia symptoms : A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials

T. Maruki, M. Takeshima, K. Yoshizawa, Y. Maeda, N. Otsuka, Y. Aoki, T. Utsumi, K. Matsui, A. Tajika and Y. Takaesu*

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

不眠症状を伴う大うつ病性障害に対する各クラスの睡眠薬の有効性と安全性：二重盲検ランダム化比較試験の系統的レビューとメタアナリシス

抗うつ薬と睡眠薬の併用療法は、不眠症状を伴う大うつ病性障害 (major depressive disorder : MDD) に対する有望な治療

法候補である。この系統的レビューおよびメタアナリシスでは、不眠症状を伴うMDDの治療に対する抗うつ薬と睡眠薬の併用療法の有効性および安全性を、睡眠薬のクラス（ベンゾジアゼピン、Z-drug、メラトニン受容体作動薬、オレキシン受容体拮抗薬）別に抗うつ薬単剤療法と比較して検討した。本研究はPROSPERO（CRD42025636571）に事前登録された。2024年6月までに発表された二重盲検ランダム化比較試験をPubMed、CENTRAL、Embaseで検索した結果、8件の適格な研究が同定された（参加者1,945名；エスザピクロン=4、ゾルピデム=2、トリアゾラム=1、ラメルテオン=1）。メタアナリシスは、Z-drugに関する6試験に基づき実施された。抗うつ薬単剤療法と比較して、抗うつ薬とZ-drugの併用療法は12週以内の短期において抑うつ症状の寛解率（リスク比：1.25、95%信頼区間（confidence interval : CI）：1.08～1.45、 $P=0.003$ ）や抑うつ症状の改善度（標準化平均差（standardized mean difference : SMD）：0.17、95%CI：0.01～0.33、 $P=0.04$ ）、不眠症状の改善度（SMD：0.43、95%CI：0.28～0.59、 $P<0.001$ ）が有意に高く、安全性のアウトカムにおいてはめまい以外に有意差はなかった。抗うつ薬とZ-drugの併用療法は抗うつ薬単剤療法と比べ、不眠症状を伴うMDDに対して短期的に有用である可能性がある。しかしながら、本研究は長期的な睡眠薬とZ-drug併用療法の有益性と有害性は評価していない。抗うつ薬とZ-drugの併用療法の有効性と安全性について明確な結論を出すには長期試験が必要である。加えて、この研究で得られた知見が他の睡眠薬クラスにも適用できるかどうかを評価するために、さらなる研究が必要である。

Regular Article

Atypical tactile preferences in autism spectrum disorder : Reduced pleasantness responses to soft objects resembling human body parts

K. Makita*¹, R. Kitada, T. Makino, N. Sakakihara, A. Fukuoka and H. Kosaka

*Graduate School of Intercultural Studies, Kobe University, Kobe, Japan

自閉スペクトラム症における非定型的な触覚選好：人体の一部に類似した柔らかい物体に対する心地よさの減少

【目的】先行研究では、自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder : ASD）の人々が非定型的な感覚反応を示すことが報告されており、それが他者との触れ合いに与える影響について指摘されている。ASDの成人は他者からの接触に不快感を

抱くことが多いが、物体の物理的特性に対する選好については十分に理解されていない。定型発達（typically developed : TD）の成人を対象とした先行研究では、柔らかさ知覚の物理的要因である柔軟性は、体部位と同等の柔軟性になるまで、変形可能な表面に対する触覚的な心地よさを増加させることができた。本研究では、ASD者が人体の一部に類似した柔らかい物体に対して非定型的な感情的反応を示すかどうかを検討するために、心理物理学的実験を実施した。【方法】ASDの成人36名とTDの成人36名が、右手の人差し指でウレタンゴムを軽く押して、知覚される心地よさまたは柔軟性を数値的に推定した。【結果】心地よさは柔軟性の増加に伴って高くなったが、ASD成人ではTD成人と比較してその増加量が有意に小さかった。特に、このような差は体部位の一部に相当する柔軟性でみられた。一方、知覚された柔軟性については、ASD群とTD群の間では非常に類似しており、共に柔軟性に対して増加した。【結論】本研究の結果は、ASD者が体部位のような柔らかい物体に対する非定型な選好を示すことを示唆しており、ASD者が他者との触れ合いを回避する傾向を説明できるかもしれない。

Regular Article

Neuropsychiatric symptoms cluster and fluctuate over time in behavioral variant frontotemporal dementia

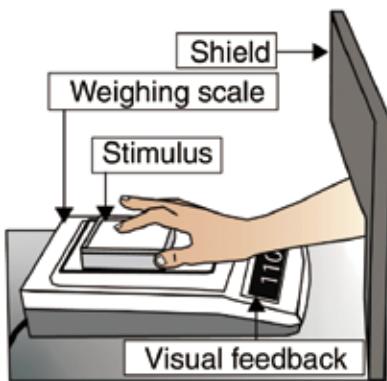
C. B. Morrow*, V. Kamath, B. C. Dickerson, M. Eldaief, N. Rezaii, B. Wong, S. McGinnis, R. Darby, A. M. Staffaroni, M. I. Lapid, B. Paschal, J. C. Rojas, J. C. Masdeu, K. Tsapkini, E. D. Huey, D. W. Fisher, A. Pantelyat, A. Balaji, E. Sah, I. Litvan, K. Rascovsky, N. Ghoshal, K. Domoto-Reilly, J. Kornak, C. U. Onyike and the ALLFTD Consortium

*Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

行動障害型前頭側頭型認知症の精神神経症状はクラスター化し時間の経過とともに変動する

【目的】行動障害型前頭側頭型認知症（behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD）は認知および行動事象によって定義されるが、中核となる基準以外の精神神経症状（neuropsychiatric symptoms : NPS）はこの疾患全体に共通してみられる。bvFTDにおいてNPSがどのようにクラスター化されるかを明らかにすることは、将来の治療法開発の指針になると考えられる。【方法】散発性および遺伝的bvFTDの参加者（n=354）を、ARTFL LEFFTDS Longitudinal Frontotemporal Lobar Degeneration Consortiumに登録した。認知症の病期は早期（CDR[®] + NACC FTLD≤1）または進行期（CDR[®] + NACC

(a) Experiment



(b) Compliance of stimuli

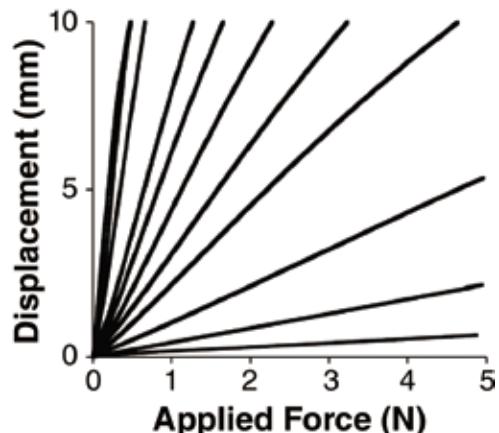


Figure 1 The stimuli and stimulus presentation.(a) The stimulus presentation. Typically developed (TD) control adults and adults with autism spectrum disorder (ASD ; n=36, each group) participated in the study. The participants in both groups used their right index fingers to touch the same location of each stimulus on the scale. After touching the surface once, the participants were asked to estimate the magnitude of pleasantness in the first experiment and the perceived softness magnitude in the second experiment. The data were normalized and log transformed (base 10) for each experiment for each group. The scale transferred the applied vertical force data to the computer (not shown).(b) Stimulus and compliance. All 11 of the stimuli were made of urethane rubber of varying compliance. The relationship between the applied force and displacement was measured for each stimulus with a compression tester. The compliance value of each stimulus was defined as the slope of the linear function fitted to displacement as a function of the applied force.

(出典：同論文, p.321)

FTLD ≥ 1 ）と定義した。ベースラインおよび年次追跡調査データを分析し, bvFTD の各病期間で NPS を比較した。Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire および Clinician Judgment of Symptoms を用いて精神状態を把握した。また、NPS のクラスターを説明するのにポリコリック（多分相関）クラスター分析を用いた。【結果】NPS は、初期および後期の bvFTD において高い頻度（90%以上）で認められた。因子負荷量の大きさをもとに、情動性、非抑制性、強迫行為、精神症の 4 つの NPS クラスターが特定された。精神神経症状は来院ごとに変動した。来院ごとの安定性は、情動性クラスターでは、うつ病が最も低く、非抑制性クラスターでは高揚感が最も低かった。精神症クラスターと強迫行為クラスターの症状（幻覚、妄想、強迫観念/強迫行為、口唇傾向）はおおむね安定しており、50%以上の症例で通院を通して持続していた。情動性および非抑制性クラスターの症状は介護負担が最も多いことと関連していたのに対し、強迫行為クラスターの症状は機能障害が最も重いことと関連して

いた。【結論】bvFTD における NPS は頻度が高く、4 つの個別のグループに分類される。bvFTD におけるいくつかの NPS は変動的であることから、それらが疾患の進行や病期を示す信頼できるマーカーではない可能性が示唆される。

Regular Article

Structural and metabolic topological alterations associated with butylphthalide treatment in mild cognitive impairment : Data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

X. Han*, S. Gong, J. Gong, P. Wang, R. Li, R. Chen, C. Xu, W. Sun, S. Li, Y. Chen, Y. Yang, H. Luan, B. Wen, J. Guo, S. Lv and C. Wei

*Innovation Center for Neurological Disorders and Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing, China

軽度認知障害におけるブチルフタリド治療に伴う構造的および代謝的トポロジー変化：無作為化二重盲検プラセボ対照試験のデータ

【目的】軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) に対する効果的な介入は、認知症予防の鍵となる。神経保護剤であるブチルフタリドは、アルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD) により生じた MCI の治療に有効である可能性がある。しかし、脳ネットワークの観点からみたブチルフタリドの薬理学的機序は明らかになっていない。そのため、われわれは、AD が原因で生じた MCI におけるブチルフタリド治療に伴う多様な脳ネットワークの変化を調べることを目的とした。【方法】AD が原因による MCI 患者 270 名を対象に、1 対 1 の割合でブチルフタリドまたはプラセボのいずれかを 1 年間投与した。アルツハイマー病評価尺度 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale : ADAS-cog) においてスコアが 2.5 以上減少した場合に有効な治療と定義した。脳ネットワークを、T1 磁気共鳴画像法とフルオロデオキシグルコース陽電子放射断層撮影法を用いて構築した。サポートベクターマシンを適用し、予測モデルを開発した。【結果】いくつかの重複する構造ネットワーク指標では、治療 (薬物 vs. プラセボ) と時間の相互作用と有効性 (有効 vs. 無効) と時間の相互作用の両方が検出された。単純効果分析を行って、ブチルフタリドの投与および有効な治療の両方において、構造ネットワークの全体的な効率が大幅に向かっていることが明らかになった。重複する指標のうち、左傍中心傍小葉の中心度の増加が、認知機能の改善不良と有意に関連していた。ベースラインのマルチモーダルネットワーク指標に基づく予測モデルは、ブチルフタリドの有効性を予測する高い正確度 (88.93%) を示した。【結論】ブチルフタリドは、AD による MCI 患者の構造的ネットワークにおける異常な組織構成を回復させる可能性があり、ベースラインのネットワーク指標が、ブチルフタリドの治療効果の予測マーカーとなり得る。

【臨床試験登録】本研究は、中国臨床試験登録 (Chinese Clinical Trial Registry) (登録番号 : ChiCTR1800018362, 登録日 : 2018 年 9 月 13 日) に登録されている。

Regular Article

Validation of the neuropathological criteria of the fourth Consortium on dementia with Lewy Bodies in autopsy cases from psychiatric hospitals

K. Takeda*, H. Fujishiro, Y. Torii, H. Sekiguchi, S. Arafuka, C. Habuchi, A. Miwa, N. Ozaki, M. Yoshida, S. Iritani, Y. Iwasaki and M. Ikeda

*1. Department of Psychiatry, Nagoya University, Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, 2. Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Japan, 3. Moriyama General Mental Hospital, Nagoya, Japan

精神科病院の剖検例における第 4 回コンソーシアムのレビューアル小型認知症病理学的基準の妥当性の検証

【目的】第 4 回コンソーシアムにおけるレビューアル小型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) の病理学的基準は、精神科のコホートでは検証されていない。また、前駆期 DLB のサブタイプにおける病理学的な相違は明らかになっていない。本研究は、精神科病院で剖検に至った DLB 患者の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】165 名の剖検症例のうち、50 歳以上で精神症状を発症した患者について、現在の DLB 基準に基づき評価・検討を行った。前駆期 DLB のサブタイプ間で臨床病理学的所見を比較した。【結果】DLB 病理基準を満たす 30 名のうち、16 名はパーキンソンズムを示さず、黒質の神経変性の多様性を示していた。DLB 臨床症候群らしさを反映するカテゴリーに関して、REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder) を除く中核的臨床症状の有病率、および probable DLB 診断の割合が、high-likelihood 群では low-likelihood 群に比べて有意に高かった。前駆期 DLB のサブタイプでは、発症様式として軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) 型が 60%、精神症状発症型が 20%、せん妄発症型が 10%、運動症状からの発症が 10% であった。DLB 病理を有しない症例群と比較すると、精神症状またはせん妄から発症する割合が有意に高かった。MCI 発症例の 41.6% では、MCI と精神症状が共存していた。精神症状発症群は、MCI 発症群に比べて発症年齢が有意に若く、病期間が長かった。他の臨床病理学的には、サブタイプ間で差はみられなかった。【結論】第 4 回コンソーシアムによる DLB 病理学的基準は、精神科コホートにも適用可能であった。MCI 発症型と主要な臨床症状を有する臨床経過が前駆期 DLB の主要なサブタイプであり、4 名では長期間にわたって精神症状のみを呈していた。