

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 79 (8) は, Review Article が 1 本, 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

Linking autism risk genes to morphological and pharmaceutical screening by high-content imaging : Future directions and opinion

R. K. Arta\*, Y. Watanabe, J. Egawa, V. P. Lemmon and T. Someya

\*1. Department of Psychiatry, School of Medicine, and Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan, 2. Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

High-content imaging による自閉スペクトラム症リスク遺伝子の形態解析と創薬スクリーニング : 今後の展望と提言

次世代シーケンシングにより, 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) に関与する大きな効果量をもつリスク遺伝子が数多く同定されてきた。個別のリスク遺伝子の機能解析は進んでいるものの, ASD 病態の全体像は依然として不明である。したがって, これらの遺伝子変異に関連する細胞レベルの形態学的変化を明らかにすることが, 病態理解のために必要とされている。本稿では, ASD リスク変異と多様な ASD 細胞モデルにおける最新の表現型の特徴づけを概説し, 画像解析において抽出すべき特徴選定の基盤を示す。次に, high-content analysis (HCA) 技術を用いた遺伝子および薬理学的スクリーニングの最近の取り組みについて紹介する。HCA は, ASD 由

来細胞モデルにおいて, 細胞増殖, 分化, 突起伸長, シナプス数, 神経細胞・アストロサイト・ミクログリアの形態変化などを定量化することで, 網羅的なイメージング解析を可能にする。さらに, 機械学習技術の発展により, 特徴抽出のバイアスが軽減され, これらの画像データをヒートマップによるクラスタリングなどの下流解析に用いることで, 遺伝子変異の作用機序を明らかにする形態プロファイルが得られるようになってきた。今後は, 混合物ベースおよび共通構造に基づくスクリーニングといった包括的な手法を活用することで, ASD リスク遺伝子変異の影響を改善しうる化合物の同定が期待される。

## Regular Article

Efficacy and safety of SDT-001, a dual-task digital device, in managing attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents : a phase 3, randomized, standard treatment-controlled study

K. Mikami\*, T. Miyajima, R. Nishino, N. Kawazoe, Y. Kinoshita, T. Okada and H. Fukujū

\*Department of Psychiatry, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan

小児期の注意欠如多動症 (ADHD) の症状管理におけるデュアルタスクデジタルデバイス SDT-001 の有効性と安全性 : 第 3 相無作為化通常治療対照試験

【目的】本第 3 相多施設共同オープンラベル試験は, 注意欠如多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) の日本人小児患者を対象に, 比較パートにおけるデュアルタスクデジタルデバイス SDT-001 の有効性と安全性を通常治療 (環

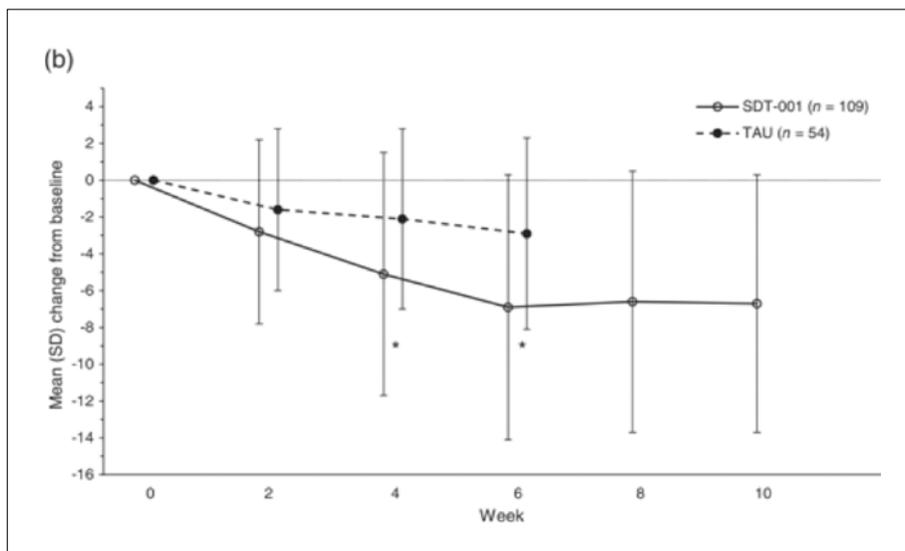


Figure 2 (b) Change from baseline in ADHD-RS-IV (physicians' assessment) (b) total score during the treatment period and subsequent follow-up period in the comparison part (FAS). \*Statistical significance was determined with  $P < 0.05$ . A mixed-effect model for repeated measures with unstructured covariance was applied to the change from baseline in score from week 2 to week 6 as response. This model was based on group, timepoint (week 2 to week 6) and interaction between group and timepoint as fixed effects, value at the baseline, binarized age group ( $\leq 12$  years,  $\geq 13$  years), prior ADHD medication (yes/no), and ADHD type (combined, predominantly inattentive, predominantly hyperactive-impulsive) as covariates. ADHD-RS-IV, attention-deficit/hyperactivity disorder rating scale IV; FAS, full analysis set; SD, standard deviation; SDT-001, investigational digital therapeutic; TAU, treatment as usual.

(出典：同論文, p.452)

境調整および心理社会的治療：TAU)と比較すること、および繰り返しパートにおけるSDT-001の安全性、忍容性、および長期有効性を評価することを目的とした。【方法】比較パートでは、通常治療を受けていた参加者を、SDT-001群(n=109; 25分/日を6週間実施後、4週間の追跡調査)またはTAU群(n=55)に2:1の割合で無作為に割り付けた。比較パートの参加者(n=126)は、SDT-001(6週間実施後、12週間の追跡調査)を用いた単群繰り返しパートに移行した。比較パートの主要評価項目は6週時点におけるADHD-RS-IV不注意スコアのベースラインからの変化量とした。【結果】比較パートにおいて、SDT-001はTAUと比較してベースラインから6週時点でのADHD-RS-IV不注意スコア〔調整平均変化量の差(95%CI),  $-2.97$  ( $-4.38, -1.56$ );  $P < 0.0001$ 〕, 合計スコア〔 $-4.56$  ( $-6.75, -2.38$ );  $P < 0.0001$ 〕, および多動/衝動性スコア〔 $-1.55$  ( $-2.64, -0.46$ );  $P = 0.0056$ 〕が有意に改善した。さらに、その他の副次評価項目においてもSDT-001群で症状の改

善が認められた。繰り返しパートにおいて、SDT-001は6週間の治療期終了後から12週間のADHD-RS-IV不注意スコアが持続的に低下した。新たな重篤な有害事象や安全性に関する懸念は報告されなかった。【結論】SDT-001はADHD-RS-IVにおいてTAUと比較して6週目に優れた有効性を示し、スコアの低下はその後12週間維持されたことから、ADHD管理における新たなデジタル治療選択肢となる可能性が示唆された。

## Regular Article

Association of objective body shape and perceived body image with depressive symptoms in men and women

S-U. Baek\* and J-H. Yoon

\*Graduate School, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

【目的】否定的なボディイメージが要因となって生じるメンタルヘルスの問題は、近年深刻化している。本研究では、客観的に測定された体型と主観的に認識された体型が、抑うつ症状とどのように関連しているかを検討した。【方法】韓国全国から抽出された成人26,204名のデータを分析対象とした。客観的体型は体型指数(A Body Shape Index: ABSI)により評価し、スコアが高いほど中心性肥満の程度が大きいことを示す。ABSIスコアは低・中・高の3群に分類した。主観的ボディイメージは、(i)非常にやせている、(ii)やややせている、(iii)普通、(iv)やや太っている、(v)非常に太っている、の5つに分類した。抑うつ症状はPatient Health Questionnaire-9を用いて評価した。ロジスティック回帰分析によりオッズ比(odds ratio: OR)および95%信頼区間(confidence intervals: CI)を算出した。【結果】男性においては、ABSIスコアの上昇が抑うつ症状と有意な正の相関を示したが(OR=1.27, 95%CI=1.09~1.49)、女性においては認められなかった。男性では、自身の体型を「非常にやせている」または「非常に太っている」と認識している者は、「普通」と認識している者と比べて、抑うつ症状を有する確率がそれぞれ2.62倍(95%CI=1.70~4.05)、2.34倍(95%CI=1.57~3.47)高かった。女性では、「非常にやせている」および「非常に太っている」と認識している者は、それぞれ2.73倍(95%CI=1.92~3.86)、2.48倍(95%CI=1.97~3.14)の高い確率で抑うつ症状を示した。主観的ボディイメージと抑うつ症状との関連は、ABSI群および性別により異なることが明らかになった。【結論】否定的なボディイメージは抑うつ症状と関連しており、その関連の度合いは性別および実際の体型カテゴリーによって異なる傾向を示すことが明らかとなった。

## Regular Article

Sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, improved short-term memory in patients with mild cognitive impairment in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

C-H. Lin\*, S-H. Wang and H-Y. Lane

\*1. Department of Psychiatry, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan, 2. School of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan, 3. Graduate Institute of Biomedical Sciences, China Medical University, Taichung, Taiwan

D-アミノ酸オキシダーゼ阻害薬である安息香酸ナトリウムは、軽度認知障害患者の短期記憶を改善した：無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験

【背景】これまでの研究により、D-アミノ酸オキシダーゼ(D-amino acid oxidase: DAO)の主要な阻害薬である安息香酸ナトリウムが軽度アルツハイマー病患者の認知機能を改善することが示されてきた。しかし、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)、特にその中核的的症状である短期記憶障害に対する有効性はいまだ不明である。本研究の目的は、健忘型MCI(amnestic MCI: aMCI)に対する安息香酸ナトリウムの有効性と安全性を評価することである。【方法】本研究は、台湾の主要医療機関において実施された無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験である。aMCIの患者82名を対象に、250~1,500mg/日の安息香酸ナトリウムまたはプラセボを24週間投与した。認知機能はアルツハイマー病評価尺度-認知サブスケール(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale: ADAS-cog)を用いて評価し、短期記憶はADAS-cogの「指示の再現」項目により評価した。治療効果の群間比較には一般化推定方程式を用いた。【結果】安息香酸ナトリウム投与群は、プラセボ群と比較して全般的な認知機能に関して統計的な有意差はなかったものの改善傾向を示し( $P=0.082$ )、短期記憶においては有意な改善を認めた( $P=0.044$ )。安息香酸ナトリウム投与およびプラセボの両群で良好な忍容性が確認され、安息香酸ナトリウムによる追加の副作用は認められなかった。【結論】本研究のサンプルサイズは中規模であったものの、DAO阻害薬である安息香酸ナトリウムは、特に短期記憶の改善において、aMCI患者の認知機能を改善する可能性が示された。特に、ADAS-cog全体スコアはaMCIの評価には感度が低いとされているが、「指示の再現」項目は、より感度が高く、臨床的に有用なツールである可能性が示唆された。今後、より大規模な研究による検証が望まれる。【臨床試験登録】ClinicalTrials.gov登録番号:NCT04736355

## Regular Article

Association between the Japanese-style diet and low prevalence of depressive symptoms: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study

H. Miyake\*, A. Nanri, H. Okazaki, T. Miyamoto, T. Kochi, I. Kabe, A. Tomizawa, S. Yamamoto, M. Konishi, S. Dohi and T. Mizoue

\*Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, Japan Institute for Health Security, Tokyo, Japan

【目的】魚、大豆製品、緑茶を豊富に含む日本の食生活は、良好なメンタルヘルスと関連している。しかし、日本の食事パターンと抑うつ症状との関連については一貫性がなく、あらかじめ定義された食事パターンに関する研究は限られている。本研究では、伝統的日本食スコアおよび改良型日本食スコアを開発し、大規模な勤労者集団における抑うつ症状との関連を横断的に検討した。【方法】職域多施設研究 (Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study : J-ECOH スタディ) の一環として、2018年から2021年にかけて調査を実施した。食事内容は、妥当性が確認された食事摂取頻度調査票を用いて評価した。伝統的日本食スコア (9項目：白米、味噌汁、大豆製品、調理済み野菜、きのこ、海藻、魚、塩分の多い食品、緑茶) および改良型日本食スコア (11項目：白米を精製度の低い穀類に置き換え、塩分の多い食品の得点を反転し、果物、生野菜、乳製品を追加) を作成した。抑うつ症状は、うつ病自己評価尺度 (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale : CES-D) の11項目版を用いて評価し (カットオフ値：9点以上)、ロバスト分散を用いたマルチレベルポアソン回帰分析により、有症率比 (prevalence ratio : PR) および95%信頼区間 (confidence interval : CI) を推定した。交絡因子を調整し、研究施設をランダム効果として考慮した。【結果】12,499名の参加者 (参加率76.8%) のうち、30.9%が抑うつ症状を報告した。伝統的日本型食スコアの四分位ごとの抑うつ症状のPRは、第一四分位群から順に1.00 (基準)、0.94 (95% CI : 0.88~0.99), 0.91 (95% CI : 0.85~0.98), 0.83 (95% CI : 0.80~0.86) であり、改良型スコアにおいては、それぞれ1.00 (基準)、0.94 (95% CI : 0.89~0.98), 0.83 (95% CI : 0.80~0.87), 0.80 (95% CI : 0.76~0.83) であった。【結論】伝統的および改良型日本食スコアへの高い遵守は、勤労者における抑うつ症状の少なさと関連していた。

## Regular Article

Potential placebo bias in current trials of delirium prevention : a network meta-analysis of 86 randomized controlled trials

B-Y. Zeng\*, C-S. Liang, C-W. Hsu, W-T. Lei, T. Thompson, Y-W. Chen, T-Y. Chen, P-T. Tseng and Y-L. Shiu

\*1. Institute of Biomedical Sciences, National Sun Yat-sen University, Kaohsiung, Taiwan, 2. Department of Internal Medicine, E-Da Dachang Hospital, I-Shou University, Kaohsiung, Taiwan

せん妄予防に関する現在の試験におけるプラセボバイアスの可能性：86件のランダム化比較試験に基づくネットワークメタアナリシス

【目的】多数のネットワークメタアナリシス (network meta-analysis : NMA) において、ハイリスク患者に対するせん妄予防の各種薬物療法の有効性に関して一貫しない結果が報告されている。その潜在的な交絡因子として、プラセボ対照を用いるか、あるいは標準治療 (standard of care : SoC) 対照を用いるかの試験デザインの違いが考えられる。本研究では、せん妄予防を目的としたランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) において、SoCにプラセボを追加した群とSoC単独群との間でのせん妄発症率を再検討した。【方法】電子データベースの開始から2023年11月30日までに公表された、せん妄予防に関する薬物療法のRCTを系統的に検索した。主要評価項目はせん妄の発症率、副次評価項目は全死因死亡率とした。リスク比 (risk ratio : RR) と95%信頼区間 (confidence interval : CI) を効果量として用い、頻度論的ネットワークメタアナリシスを実施した。【結果】86件のRCT (参加者19,889名、平均年齢68.5歳、女性の割合44.0%) に基づくNMAの結果、SoCにプラセボを追加した群では、SoC単独群と比較して、せん妄の発症リスクが有意に低かった (RR : 0.60 (95% CI : 0.41~0.88))。全死因死亡率については、両試験デザイン間で有意差は認められなかった。【結論】ハイリスク患者を対象としたRCTにおいて、せん妄の発症に対するプラセボ効果が示唆された。今後のRCTでは、プラセボ群とSoC群の両方を含む三群並行デザインの導入により、本研究結果の再現が可能となると考えられる。【試験登録】CRD42023488481

## Regular Article

Cerebrospinal fluid neuromarker levels in patients with schizophrenia : a multiplex immunoassay study with a large sample

S. Hidese\*, K. Hattori, T. Enokida, M. Tatsumi, R. Matsumura and H. Kunugi

\*Department of Psychiatry, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

統合失調症患者における脳脊髄液中ニューロマーカ―値：大規模サンプルを用いたマルチプレックス・イムノアッセイ研究

【目的】統合失調症の診断、症状、向精神薬使用と関連したニューロマーカ―の変化がみられるという仮説を検証するために、われわれは脳脊髄液中ニューロマーカ―を統合失調症患者

と健常対照者で測定した。【方法】この横断研究は148名の統合失調症患者(39.0±11.0歳;男性88名と女性60名)および220名の健常対照者(44.6±14.8歳;男性135名と女性85名),全員が日本人で構成された。陽性・陰性症状評価尺度が統合失調症患者における症状の重症度を評価するために用いられた。マルチプレックス・イムノアッセイを用いて18種類の脳脊髄液中ニューロマーカのうち8種類の値の測定に成功した。特性および状態マーカーは患者群と対照群の比較と症状-相関分析によってそれぞれ特定された。【結果】脳脊髄液中グリア線維性酸性蛋白質値は統合失調症患者で健常対照者より有意に高かった。脳脊髄液中ニューログラニン, 総タウ蛋白, YKL-40

値は統合失調症患者で健常対照者より有意に低かった。特に統合失調症患者において, 脳脊髄液中ニューログラニン, 総タウ蛋白, YKL-40 値は向精神薬の使用群で不使用群より有意に低かった。脳脊髄液中アミロイド $\beta_{1-42}$  値は陽性・陰性症状評価尺度の陰性スコアと有意に負に相関した。脳脊髄液中マクロファージ遊走阻止因子値は陽性・陰性症状評価尺度の陽性, 総合精神病理, 総スコアと有意に正に相関した。脳脊髄液中神経細胞接着分子1とS100カルシウム結合性蛋白B値は陽性・陰性症状評価尺度の陽性スコアと有意に正に相関した。【結論】われわれの所見は, 統合失調症の病態における特性および状態ニューロマーカー, 向精神薬の抗認知症様作用を示唆している。