

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 79 (12) には、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

Repurposed antihypertensive drugs for negative symptoms in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis

*T. Carnaval**, *M. Bui*, *J. Villoria*, *D. Rodríguez*, *J. M. Menchón*, *F. Ciruela* and *S. Videla*

*1. Pharmacology Unit, Department of Pathology and Experimental Therapeutics, School of Medicine and Health Sciences, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, L'Hospital de Llobregat, Spain, 2. Neuropharmacology & Pain Group, Neuroscience Program, Bellvitge Biomedical Research Institute, L'Hospitalet de Llobregat, Spain, 3. Department of Research, Innovation, and Learning, Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona, Spain, 4. Design and Biometrics Department, Medixact, Alpedrete, Spain

統合失調症における陰性症状に対する転用降圧薬：システマティックレビューとメタアナリシス

統合失調症は、陽性症状、陰性症状、ならびに一般精神病理症状を特徴とする複雑な精神疾患である。抗精神病薬は陽性症状には有効であるが、陰性症状に対しては効果が限定的であり、これらの陰性症状はしばしば持続し、機能障害と強く関連している。さらに、患者の最大 30% がクロザピンを含む現行治療に抵抗性を示す。これらの課題は、新たな補助療法の必要性を浮

き彫りにしている。本システマティックレビューおよびメタアナリシスは、PROSPERO (CRD42022359199) に事前登録されたものであり、統合失調症に対する補助療法としての転用降圧薬 (antihypertensive drug : AHT) の有効性と安全性を評価した。PubMed, Web of Science, Scopus を検索し、2000 年以降に発表された二重盲検ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を対象とした。12 件の研究を含めた ($n = 436$; ニトロプルシドナトリウム = 6, 利尿薬 = 4, テルミサルタン = 1, クロニジン = 1)。メタアナリシスは、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) の転帰および有害事象 (adverse event : AE) 発生率について実施した。標準化平均差 (standardized mean difference : SMD) は制限付き最尤推定法を用いて Hedges の g として算出し、AE 発生率は発生率比でモデル化した。AHT は、陰性症状 (SMD = -0.37 (-0.59 , -0.15); $I^2 = 43.8\%$), 陽性症状 (SMD = -0.29 (-0.53 , -0.06); $I^2 = 25.1\%$), 一般精神病理学的症状 (SMD = -0.28 (-0.48 , -0.08); $I^2 = 0.0\%$), および総症状 (SMD = -0.44 (-0.66 , -0.21); $I^2 = 0.0\%$) を有意に改善した。AE の有意な増加は認められなかった。総じて、転用降圧薬、特にニトロプルシドナトリウムは、統合失調症治療における補助的治療効果をもたらす可能性がある。いくつかの利尿薬も有効性の予備的徴候を示した。ただし、これらの知見は予備的なものであり、より大規模かつ長期的な RCT による検証が必要である。

Regular Article

Increased granulo vacuolar degeneration in the thalamus and higher neurofibrillary tangle Braak stages in bipolar disorder

*A. Nagakura**, *I. Kawakami*, *A. Kimura*, *K. Ikeda*, *K. Oshima*, *M. Kubota-Sakashita* and *T. Kato*

*1. Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Tokyo, Japan, 2. Department of Psychiatry and Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

双極症における視床の顆粒空胞変性の増加と神経原線維変化ステージの進行

【目的】最近の神経病理学的研究は、皮質下構造における神経変性疾患関連蛋白質の蓄積が気分症状に寄与する可能性を示唆している。動物モデルは、双極症 (bipolar disorder : BD) の病態生理における視床室傍核 (paraventricular thalamic nucleus : PVT) の役割を明らかにしてきた。しかし、BDにおける視床の神経病理学的調査は依然として限られている。本研究は、BD患者における視床および海馬を含む内側側頭葉領域の神経変性病態を調査することを目的とした。【方法】9名のBD患者と9名の年齢をマッチさせた対照群の死後脳組織 (視床および内側側頭葉領域) を松沢病院から入手し、さらに14名のBD患者の内側側頭葉領域をスタンレー財団ブレインバンクから入手した。リン酸化タウ、アミロイド β 、 α -シヌクレイン、TDP-43、および顆粒空胞変性 (granulovacuolar degeneration : GVD) マーカーである *CHMP2B* と CK-1 δ に対する抗体を用いて、免疫組織化学的解析を実施した。【結果】23名のBD症例は9名の対照群と比較して、より進行した神経原線維変化 Braak ステージ ($P=0.015$) や嗜銀顆粒 Saito ステージ ($P=0.029$) といった、有意に重度のタウ病理の負荷を示した。特筆すべきことに、*CHMP2B* 陽性の GVD が BD 症例の PVT において対照群と比較し有意に高頻度で観察された (5/9名 vs. 0/9, $P=0.029$)。【結論】これらの知見は、神経変性プロセス、特にタウ病理と PVT における *CHMP2B* 陽性の GVD が、BD の病態生理において役割を果たしている可能性を示唆する。

Regular Article

Serum ergothioneine and risk of dementia in a general older Japanese population : the Hisayama Study

X. Meng*, T. Ohara, K. Nishioka, M. Shibata, M. Katsube, N. Tateishi, Y. Nakamura, E. Oishi, S. Sakata, Y. Furuta, T. Nakao and T. Ninomiya

*1. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, 2. Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

地域高齢住民における血清エルゴチオネイン値と認知症発症の関係 : 久山町研究

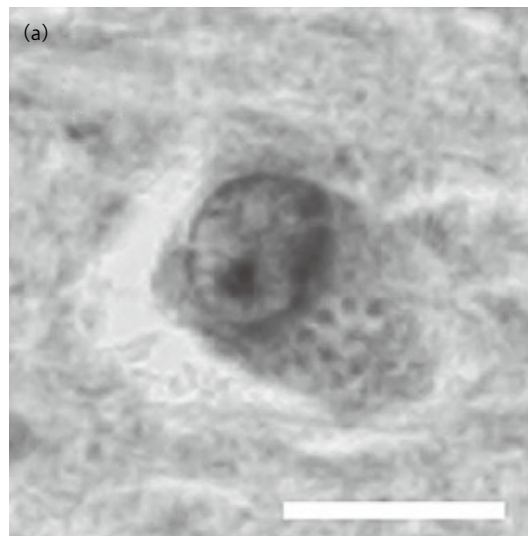


Figure 3 (a) CHMP2B-positive granulovacuolar degeneration (GVD) in the thalamus of patients with bipolar disorder (BD). The case is a patient with BD from Matsuzawa Hospital. Hematoxylin-eosin staining showing structures in neuronal cytoplasm with vacuoles containing single or multiple granular cores. Scale bar = 10 μ m.

(出典 : 同論文, p.804)

【目的】地域在住高齢者において、血清エルゴチオネイン濃度と認知症およびその各病型の発症リスクとの関連を検討した。

【方法】久山町研究の参加者を対象とした前向き縦断解析で、ベースライン時に認知症を有さない65歳以上の日本人地域住民1,344名を中央値11.2年間(2012~2023年)追跡した。血清エルゴチオネイン濃度は液体クロマトグラフィー-質量分析法により定量し、四分位に分類した。Cox比例ハザードモデルを用いて、血清エルゴチオネイン濃度と認知症および各病型発症との関連についてハザード比 (hazard ratio : HR) と95%信頼区間を算出した。【結果】追跡期間中に273名が認知症を発症し、そのうち201名がアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease : AD)、72名が非アルツハイマー型認知症 (non-Alzheimer's disease : non-AD) であった。血清エルゴチオネインレベルの上昇に伴い、年齢・性別調整後の全認知症、AD、non-ADの発症リスクは段階的に低下した (全傾向性 $P<0.05$)。この関連は、野菜摂取量を含む心血管リスク因子、生活習慣因子、食事因子を調整した後も有意であった (全傾向性 $P<0.05$)。さらに、野菜摂取量を階層化したサブグループ解析でも、摂取量にかかわらず血清エルゴチオネイン濃度が高い群で認知症リスクが低下した。【結論】本研究では、日本人高齢者において、血

清エルゴチオネイン濃度の上昇は、全認知症、AD、non-ADの発症リスク低下と関連することが示された。エルゴチオネインは人体で合成できないため、エルゴチオネインを豊富に含む食事は、認知症発症リスクの低減に有用である可能性がある。

Regular Article

Mendelian randomization analyses uncover causal relationships between brain structural connectome and risk of psychiatric disorders

K. Xiao*, X. Chang, C. Ye, Z. Zhang, T. Ma and J. Su

*School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology (Shenzhen), Shenzhen, China

メンデルランダム化解析による脳構造コネクトームと精神疾患リスクの因果関係の解明

【目的】近年の研究により、精神疾患における脳構造コネクトームの異常を示唆する証拠が増えているが、その因果関係については十分に解明されていない。したがって、因果性を明らかにすることは、精神疾患の神経生物学的基盤を理解するうえで重要である。【方法】本研究では、双方向二標本メンデルランダム化 (Mendelian randomization: MR) 解析を用い、UK Biobankのデータに基づく206種類の白質結合表現型 (n=26,333) と13種類の主要な精神疾患 (n=14,307~1,222,882) との因果関係を検討した。【結果】順方向MR解析の結果、遺伝的に予測された5種類の白質構造結合表現型が6種類の精神疾患に対して有意または示唆的な因果効果を有することが明らかとなった。例えば、左半球の前頭頭頂制御ネットワークと右半球のデフォルトモードネットワークとの間の構造的結合の増加は、自閉スペクトラム症リスクの低下と有意に因果的に関連していた。また、右半球の前頭頭頂制御ネットワークと海馬との間の構造的結合の増加は、神経性やせ症および大麻使用症のリスク低下と有意に因果的に関連していた。さらに、逆方向MR解析では、2種類の精神疾患リスクと4種類の白質構造結合表現型との間に有意または示唆的な因果関係が認められた。例えば、神経性やせ症の罹患感受性の高さは、左半球の視覚ネットワークと淡蒼球との間の構造的結合の低下と有意に因果的に関連していた。【結論】本研究の成果は、精神疾患の成因解明に新たな知見をもたらすと同時に、脳構造コネクトームレベルにおける早期発見および予防のための潜在的なバイオマーカーを示唆するものである。

Regular Article

Neurometabolic dysregulation within the cortico-striatal-thalamo-cortical circuits in obsessive-compulsive disorder: A ¹H-MRS meta-analysis

F. Zhu*, Q. Wen, S. Liu, Z. Gao, B. Tao, N. Hu, Q. Zhao, W. Yu, Y. Xiao and S. Lui

*1. Department of Radiology, and Functional and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China, 2. Research Unit of Psychoradiology, Chinese Academy of Medical Sciences, Chengdu, China

強迫性障害における皮質-線条体-視床-皮質回路内の神経代謝異常: ¹H-MRS メタアナリシス

【目的】神経代謝物の変化は、強迫症 (obsessive-compulsive disorder: OCD) の病態メカニズムに重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、OCD患者における神経代謝物レベルに関する知見は一貫していない。本研究では、この問題に対応するため、プロトン磁気共鳴分光法 (¹H-MRS) 研究の包括的メタアナリシスを行い、OCD患者と健常対照者 (healthy control: HC) との間における神経代謝物レベルの差異を検討した。【方法】PubMed, Web of Science, Embaseを体系的に検索し、OCD患者 (n=1,270) とHC (n=1,186) を対象に8種類の生体内神経代謝物レベルを比較した55件の原著論文を抽出した。群間の神経代謝物レベルの差に対する効果量は、ランダム効果モデルを用いたHedgesのgで算出した。さらに、交絡因子の影響を検討するため、メタ回帰解析およびサブグループ解析を実施した。【結果】HCと比較して、OCD患者では線条体におけるN-アセチルアスパラギン酸化合物 (N-acetylaspartate: NAA) の低下と、視床におけるコリン含有化合物 (choline-containing compounds: Cho) の上昇が認められた。OCD患者の症状重症度は、線条体のChoレベルと正の相関を示した。サブグループ解析では、OCD患者における線条体NAAの低下は薬物治療群および磁場強度1.5T群のいずれにおいても有意であった。また、OCD患者における視床Choの有意な上昇は、未治療群、成人群、磁場強度3.0T群、併存疾患がない群においても確認された。【結論】本研究は、OCDにおける皮質-線条体-視床-皮質回路内の神経代謝異常を明らかにし、その神経生物学的基盤に関する統合的な知見を提供するものである。

Risk of post-COVID-19 mental and physical health outcomes among SARS-CoV-2-immunologically naïve people

P-H. Chen*, P-Y. Chen, S-Y. Tsai, Y-P. Lin, S-S. Su, C-C. Chen and C-J. Kuo

*1. Department of Psychiatry, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, 2. Psychiatric Research Center, Taipei Medical University Hospital, Taipei, Taiwan, 3. Department of Psychiatry, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

SARS-CoV-2 免疫学的未感染者における COVID-19 後の精神・身体健康アウトカムリスク

【背景】近年の研究により、COVID-19 が多臓器にわたる有害アウトカムと関連することが示されている。重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) 感染後の精神疾患および身体疾患のリスクをより正確に評価するため、本研究では、感染歴がほとんどない (免疫学的未感染者 >99%)、かつワクチン接種率が低い (<1%) 台湾の全国代表コホートを解析した。【方法】2021年5月1日から9月30日までに、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (reverse transcription polymerase chain reaction) により SARS-CoV-2 (アルファ株) 感染が確認され、その後30日間生存した11,185名を対象に追跡コホート研究を実施した。比較のため、年齢・性別を一致させた3群を設定した：(i) COVID-19 診断歴のない現時点コントロール群 (n=223,700)、(ii) パンデミック前の歴史的コントロール群 (n=223,700)、(iii) 季節性インフルエンザ群 (n=44,740)。精神疾患および身体疾患の発症頻度を比較するため、調整済み発生率比 (adjusted incidence rate ratio : aIRR) を算出した。【結果】COVID-19 初回診断後6ヵ月間において、COVID-19 群では精神疾患の aIRR が比較群と比べ診断カテゴリー全般で高値を示した。さらに、身体疾患の aIRR もほぼすべての主要臓器系で比較群より高かった。精神疾患全体の絶対発症率差は、現時点コントロール群との比較で10万人年あたり7,921.0、歴史的コントロール群との比較で7,226.9であった。【結論】SARS-CoV-2 に免疫学的に未感染の個人は、感染後に精神疾患の診断カテゴリー全般および主要臓器系全般にわたる身体疾患のリスクが高まること示された。今後は、これらの感染急性期後の影響に関する病態生理の解明が求められる。

A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of venlafaxine extended release in Japanese patients with generalized anxiety disorder

T. Otsubo*, K. Watanabe, T. Inoue, A. Inagaki, T. Kikuchi, K. Nomoto, S. Higa, Y. Asami, B. Sun and K. Marshall

*Department of Psychosomatic and Psychiatric Medicine, Tokyo Women's Medical University Adachi Medical Center, Tokyo, Japan

日本人全般不安症患者におけるベンラファキシン徐放性製剤の有効性および安全性を評価する無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

【目的】本研究では、全般不安症 (generalized anxiety disorder : GAD) を有する日本人の成人外来患者を対象として、ベンラファキシン徐放性製剤 (extended release : ER) のプラセボに対する抗不安効果の優越性ならびに安全性および忍容性を検討した。【方法】このプラセボ対照二重盲検比較試験では、357名の適格な参加者が無作為に、ベンラファキシン ER (75~225 mg/日) またはプラセボに割り付けられ、8週間投与された。主要評価項目は、ハミルトン不安評価尺度 (Hamilton Anxiety Rating Scale : HAM-A) の合計点のベースラインから8週目までの変化量だった。副次評価項目は、HAM-A 精神的な不安因子、HAM-A 身体的な不安因子、臨床全般印象度-概括重症度 (Clinical Global Impressions-Severity of Illness : CGI-S)、Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)、Zung 自己評価不安尺度 (Zung Self-Rating Anxiety Scale : Z-SAS)、Sheehan 障害尺度 (Sheehan Disability Scale : SDS) の合計点のベースラインから8週目までの変化量、および臨床全般印象度-全体改善度 (Clinical Global Impressions-Global Improvement : CGI-I) の絶対値であった。【結果】ベンラファキシン ER は、8週目に HAM-A 合計点において統計学的に有意な減少を示した (プラセボとの差 : $P=0.012$)。すべての副次評価項目の結果は本所見と一致し、同様に医療者評価尺度および患者自己評価尺度においてベンラファキシン ER の統計学的有意性が示された。さらにベンラファキシン ER は HAM-A 合計点において統計学的に有意な寛解を示した。これらの結果は、ベンラファキシン ER がプラセボに比べて症状とともに患者の機能障害を改善したことを示した。ベンラファキシン ER は良好な忍容性を示し、安全性に関する所見は本剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。【結論】ベンラファキシン ER は、日本人の成人 GAD 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイ

ルを示した。これは、新たな安全性の懸念なく、プラセボよりも優れた抗不安効果を発揮するとともに、GADの症状および患者の機能改善に寄与する可能性を示唆している。【臨床試験登録

情報】Japan Registry of Clinical Trials Identifier
jRCT2031220156