

# Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 80 (1) 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

Post-stroke circadian rhythm disruption and stroke prognosis :  
A systematic review

*M. Zhang\**, *N. Nath*, *L. Chu*, *D. Zheng*, *P. A. Cistulli* and *Y. S. Bin*

\*School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Sydney, Australia

脳卒中後の概日リズム障害と脳卒中予後：系統的レビュー

概日リズム障害は脳卒中患者で頻繁に報告されているが、その予後への影響は依然として明確ではない。本系統的レビューでは、(i) 脳卒中後の概日リズム障害を包括的に特徴づけること、(ii) 概日リズム障害と脳卒中患者のさまざまな転帰との関連を評価すること、を目的とした。2024年5月4日に Embase, Medline, CINAHL, Cochrane Register of Controlled Trials を対象に系統的文献検索を実施し、関連レビューから追加文献も特定した。定性的統合には合計 50 件の研究が含まれ、28 件が脳卒中患者の概日リズムを特徴づけており、30 件が概日リズム障害と予後との関連について評価していた。研究の質は中等度が 55%、高品質が 28% であった。概日リズム障害を特徴づけた研究では、26 件 (93%) が、ホルモン、自律神経、行動、遺伝学的概日マーカーを用いた評価によって、脳卒中患者における概日リズム障害の存在を示していた。また、予後との関連を検討した研究の大半 (27 件, 90%) は、概日リズム障害と少なく

とも 1 つの不良予後指標との間に正の関連性があることを報告していた。これには、機能的予後の悪化、認知機能障害、気分症、意識障害、睡眠障害、院内死亡率の増加、その他の脳卒中関連合併症が含まれていた。これらの知見は、脳卒中患者において概日リズム障害が一般に認められること、そして概日リズムの評価が重要であることを示している。また、概日リズム障害が予後に及ぼす有害な影響を示す本レビューの結果は、脳卒中後の回復を最適化するための新たな概日リズムに基づく治療介入へのさらなる検討を支持する。本系統的レビューは PROSPERO (CRD42024539223) に登録されている。

## Regular Article

Exploring the association of age at first sexual intercourse and lifetime number of sexual partners on neurological and psychiatric disorders : An observational and genetic study

*Y. Dong\**, *J. Zhong*, *J. Wang*, *X. Liu* and *W. Sun*

\*Department of Neurology, Centre for Leading Medicine and Advanced Technologies of IHM, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, China

神経・精神疾患における初性交年齢および生涯の性的パートナー数との関連の検討：観察的および遺伝学的研究

【背景と目的】近年の研究により、性的行動が神経学的および精神医学的健康において重要な役割を果たしている一方で、その影響は十分に解明されていないことが示唆されている。初性交年齢 (age at first sexual intercourse : AFS) および生涯の性的パートナー数 (lifetime number of sexual partners : LNSP)

が脳疾患に関与する因果的および生物学的機序は、依然として不明である。本研究の目的は、性的行動が生物学的機序を介して神経疾患および精神疾患に影響を及ぼすかどうかを明らかにすることであり、観察的データと遺伝学的エビデンスを統合してその因果経路を解明することである。【方法】英国バイオバンクのデータを用い、AFS および LNSP と神経疾患・精神疾患、脳構造、炎症指標との関連を Cox 比例ハザードモデルおよび線形回帰モデルで検討した。さらに、メンデルランダム化解析、連鎖不平衡スコア回帰、多形質ゲノムワイド関連解析 (multi-trait analysis of genome-wide association studies : multi-trait GWAS), トランスクリプトームワイド関連解析 (transcriptome-wide association studies : TWAS), および機能的エンリッチメント解析を用いて、潜在的な因果関係、遺伝的相関、および共有遺伝基盤を評価した。【結果】中央値 14.7 年の追跡期間を有する 394,395 名を対象とした大規模研究の結果、より早い AFS およびより多い LNSP は、脳卒中、うつ病、不安症、双極症のリスク上昇と関連していた。これらの行動特性は、灰白質および白質の構造変化ならびに炎症マーカーの変動とも関連していた。メンデルランダム化解析および連鎖不平衡スコア回帰により、脳疾患との因果関係および共有遺伝率が確認された。さらに、multi-trait GWAS および TWAS により、血液および神経組織における遺伝的影響の重複が示され、機能的エンリッチメント解析では免疫を含む共通の生物学的経路が明らかとなった。【結論】本研究は、大規模縦断データ解析、因果推定のための遺伝学的手法、およびマルチオミクス統合解析を通じて、性的行動特性と神経・精神疾患との関連を示す強固なエビデンスを提供するものである。

## Regular Article

Glymphatic dysfunction as an indicator of disease burden and a potential biomarker in anti-NMDAR encephalitis

H. Cai\*, D. Wu, H. Wu, Z. Bian, Z. Kang, Z. Lu, H. Li, Y. Zou and B. Zhang

\*Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China

抗 NMDA 受容体脳炎における疾患負荷の指標および潜在的バイオマーカーとしてのグリンパ系機能障害

【目的】本研究の目的は、抗 N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (anti-N-methyl-D-aspartate receptor : anti-NMDAR) 脳炎患者におけるグリンパ系機能障害を評価するためのバイオマーカーとして、これらの指標の有用性を検討し、さらにそれ

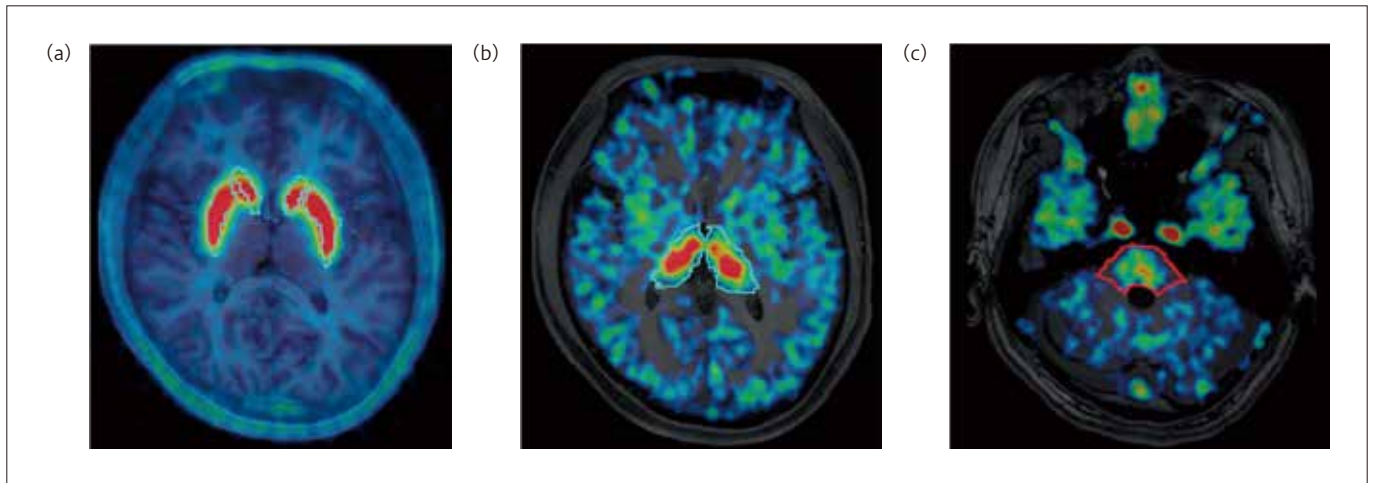
らが健常対照者 (healthy controls : HC) との鑑別に有効であるかを明らかにすることである。【方法】本研究では、抗 NMDA 受容体脳炎患者 20 名および HC 17 名を対象とした。グリンパ系機能は、血管周囲腔に沿った拡散テンソル画像解析 (diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space : DTI-ALPS) 指標、白質内自由水量 (free water in white matter : FW-WM), および血管周囲腔体積分画 (perivascular space volume fraction : PVSVF) を用いて評価した。患者群のうち 13 名は、退院後 3 ヶ月時点で追跡 MRI 検査を受けた。これらのグリンパ系 MRI 指標と臨床パラメータとの相関を解析し、構造的 MRI 所見が正常な患者と HC との間でグリンパ系機能を比較した。【結果】患者群は HC と比較してグリンパ系機能の低下を示し、DTI-ALPS は低値 ( $1.44 \pm 0.16$  vs.  $1.62 \pm 0.10$ ,  $q < 0.001$ ), FW-WM および PVSVF は高値 (すべて  $q < 0.05$ ) を示した。注目すべきは、構造的 MRI 所見が正常な患者においてもこれらの差異が持続していた点である (DTI-ALPS :  $1.43 \pm 0.22$  vs.  $1.62 \pm 0.10$ ,  $q = 0.014$ ; FW-WM :  $0.20 \pm 0.02$  vs.  $0.18 \pm 0.01$ ,  $q = 0.005$ )。グリンパ系機能障害は疾患重症度と関連し、DTI-ALPS と CASE スコアとの間に負の相関が認められた。追跡 MRI を完了した参加者の縦断解析では、臨床的回復 (CASE スコア :  $16 \rightarrow 2$ ,  $q = 0.005$ ; (modified Rankin Scale : mRS) :  $5 \rightarrow 1$ ,  $q = 0.039$ ) とともに、グリンパ系機能の改善 (DTI-ALPS 指標 :  $1.41 \pm 0.17 \rightarrow 1.50 \pm 0.12$ ,  $q = 0.042$ ) が示された。【結論】抗 NMDA 受容体脳炎患者ではグリンパ系機能が障害されている可能性がある。MRI によるグリンパ系指標は、これらの患者を HC と鑑別し、疾患重症度を評価するための有用なバイオマーカーとなり得る。

## Regular Article

Effects of Extended-Release Methylphenidate on Dopamine and Norepinephrine Transporters in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Longitudinal Dual-Tracer PET Study

M. Oya\*, K. Matsuoka, M. Kubota, S. Kitamura, Y. Kataoka, N. Koku-bo, K. Takahata, C. Seki, H. Endo, K. Tagai, Y. Takado, K. Hirata, M. Ichihashi, S. Kurose, N. Kato, G. Sugihara, M. Shimizu, S. Takagi, W. Ito, M. Nakamura, M. Higuchi and H. Takahashi

\*1. Advanced Neuroimaging Center, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, Chiba, Japan, 2. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo, Tokyo, Japan



An example of the regions of interest for the dopamine and norepinephrine transporters. (a) Dopamine transporter in the caudate and putamen. (b) NET in the thalamus. (c) NET in the pons. NET, norepinephrine transporter.. (出典：同論文， p.49)

メチルフェニデート徐放製剤が成人ADHDにおけるドパミンおよびノルエピネフリントランスポーターに及ぼす影響：縦断的二重トレーサーPET研究

【目的】注意欠如・多動症（attention-deficit/hyperactivity disorder：ADHD）は、ドパミンおよびノルエピネフリン神経伝達の調節異常と関連している。ADHDの第一選択治療薬であるメチルフェニデート（methylphenidate：MPH）徐放製剤は、これらの神経系に作用するが、ドパミントランスポーター（dopamine transporter：DAT）およびノルエピネフリントランスポーター（norepinephrine transporter：NET）に対するその具体的な影響は十分に解明されていない。本研究では、成人ADHDにおけるMPHのDATおよびNET結合への影響を評価し、トランスポーター結合と認知機能改善との関連を検討した。【方法】本研究は、 $[^{18}\text{F}]$ -FEPE2Iを用いたDATイメージングおよび(S,S)- $[^{18}\text{F}]$ -FMENER-D2を用いたNETイメージングによる縦断的二重トレーサー陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）研究である。ADHD成人21名を対象に、MPH治療開始前にPET撮像および認知機能評価を実施し、そのうち12名については治療効果が安定した時点で再評価を行った。【結果】MPH治療により、尾状核・被殻におけるDAT結合および視床・橋におけるNET結合が有意に低下した。注意力およびマルチタスク能力の改善が認められた。ベースライン時点では、ADHD群の橋におけるNET結合が健常対照群より高値を示し、被殻のDAT結合が高いほど持続的注意の改善が大きかった。しかし、DATおよびNET結合の変化量と認知機能改善との間には有意な相関はみられなかった。血中濃度の解析

では、線条体で高いDAT占有率を示すMPH濃度でも、視床におけるNET占有率は中等度にとどまることが明らかとなった。【結論】MPHはADHDにおいてDATおよびNET結合を同時に低下させ、ドパミンおよびノルエピネフリン神経伝達を強化し、認知機能を改善した。DATとNETの占有率の差異は、MPHの治療効果における両トランスポーターの異なる寄与を示唆している。

## Regular Article

Predictors and Session-Specific Effects of Metacognitive Training for Depression (D-MCT)

J. Lüthgen\*, L. Jelinek, L. Lohse, A. H. Yassari, J. Scheunemann and F. Miegel

\*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

うつ病に対するメタ認知トレーニング（D-MCT）の予測因子およびセッション特異的効果

【目的】認知バイアスは、うつ病の主診断および併存症状のいずれにおいても症状に寄与する。併存うつ病を有する患者におけるうつ病のためのメタ認知トレーニング（Metacognitive Training for Depression：D-MCT）のモジュール特異的効果を検討することは、各モジュールが共有機序にどのように働きかけるかについて有用な知見をもたらす。これらの患者に対するD-MCTの作用機序の理解を深めることにつながる。【方法】主

として併存うつ病を有する参加者を、強迫症 (obsessive-compulsive disorder : OCD) および不安関連障害を対象とした専門病棟から募集した (N=108)。本研究では、D-MCT の各モジュールのセッション特異的効果について、線形混合効果モデルを用いて、(i) 介入期間を通じた変化、(ii) 各セッション内での変化、(iii) セッション間の変化を検討した。さらに、特定のモジュールにおける認知バイアスの変化が D-MCT 全体におけるうつ病症状の総合的変化を予測するかどうかを検討するため、Lasso 回帰分析を実施した。【結果】介入期間を通じて、反芻に関する信念の変化 ( $d=0.49$ ) およびマインドリーディング (思考察知) に関する信念の変化 ( $d=0.24$ ) について、小さな効果量が認められた。セッション内分析では、反芻を扱うモジュール内で不適応的信念が変化するなど、複数のセッション特異的効果が示され、中程度の効果量 ( $d=0.67$ ) が示された。Lasso 回帰では、ネガティブフィルターの変化がうつ病症状の変化の予測因子として示されたが、後続の線形回帰分析では確認されなかった。【結論】本結果は、OCD および不安関連障害の有病率が高い集団において、併存うつ病を有する患者は、主診断とうつ病の併存診断を橋渡しする「反芻」などのテーマを特に強調することで、より大きな利益を得られる可能性を示唆している。

## Regular Article

Ensuring generalizability and clinical utility in mental health care applications : Robust artificial intelligence-based treatment predictions in diverse psychosis populations

F. Coutts\*, S. Mena, E. Ucur, W. W. Fleischhacker, R. Kahn, J. Lieberman, A. Hasan, O. Howes, C. Correll, N. Koutsouleris and P. A. Lalouis

\*Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

メンタルヘルスケアへの応用における一般化可能性と臨床的有用性の確保 : 多様な精神症集団における人工知能に基づく治療予測モデルの頑健性

【目的】人工知能 (artificial intelligence : AI) を用いた治療反応予測モデルは、個別化医療の実現を通じて精神科医療を変革しうると期待されている。しかし、これらのモデルの多くは異なる集団で十分に検証されておらず、現行の臨床基準との比較も限られている。本研究では、抗精神病薬反応を予測する AI モデルを構築し、頑健な方法論的枠組みのもとでその臨床的有用性を検証した。【方法】機械学習モデルは、既存の統合失調症

患者 594 名 (NCT00014001) および初回エピソード精神症患者 323 名 (NCT03510325) から得られた臨床および社会人口統計学的データを用いて学習・交差検証を行った。モデルは、ベースラインから 3 ヶ月後の抗精神病薬反応に関する 4 つの指標を予測した。臨床的有用性は、意思決定曲線分析およびキャリブレーション曲線分析を用いて評価した。さらに、特徴量を縮小した条件下および性別、人種、抗精神病薬の種類、症状変化の各サブグループ間でモデル性能を検証し、公平性を検討した。【結果】全症状重症度 ( $r=0.40\sim0.68$ ) および症状寛解 (BAC (balanced accuracy) = 62.4~69%) を予測するモデルは、両サンプルにおいて良好な性能を示し、相互のコホートにおける外部検証でも安定した結果を示した ( $r=0.40\sim0.50$ , BAC = 63.5~65.7%)。モデルを 8~9 の主要変数に縮小しても性能は維持され (全症状重症度 :  $r=0.53$ , 症状寛解 : BAC = 65.3%), 症状寛解を予測するモデルではリスク閾値 0.5~0.9 の範囲で正味便益が認められ、キャリブレーションもおおむね良好であった (ECE (expected calibration error) = 0.16~0.18)。一方、モデル性能には性別、人種、薬剤サブグループ間で差異がみられた。【結論】本研究は、精神科領域における予測モデルの学習および臨床的有用性を評価するための頑健な枠組みを提示したものである。本モデルは、異なる精神症集団間で一般化可能性を示し、キャリブレーションおよび正味便益の観点からも有望な成果を示した。しかし、人口統計学的要因や治療サブグループ間における性能差の存在は、公平で信頼性の高い予測を実現するために、より多様な臨床サンプルの確保が必要であることを示唆している。

## Regular Article

Efficacy and safety of zuranolone in Japanese adults with major depressive disorder : A double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase 3 clinical trial

M. Kato\*, K. Nakagome, T. Baba, T. Sonoyama, H. Fukujū, R. Shimizu, J. C. Gomez, T. Motomiya and T. Inoue

\*Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University, Osaka, Japan

日本人成人における大うつ病性障害に対するズラノロンの有効性と安全性 : 無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相臨床試験

【目的】日本人の大うつ病性障害 (major depressive disorder : MDD) 患者を対象に、経口ズラノロン 14 日間投与の有効性および安全性をプラセボと比較評価することを目的とした。【方法】本多施設共同第 III 相試験は、日本国内 70 施設で実施さ

れ、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験として実施された。対象はハミルトンうつ病評価尺度17項目 (HAMD-17) 総得点 22 以上の 18~75 歳の患者であり、ズラノロン (30 mg, 1日1回) またはプラセボを 14 日間投与し、3 日目、8 日目、15 日目にフォローアップを行い、その後 6 週間 (57 日間) にわたり週 1 回のフォローアップを実施した。主要評価項目は、15 日目における HAMD-17 総得点のベースラインからの変化量である。【結果】全体で 412 例が無作為化され、ズラノロン 30 mg 群 207 例、プラセボ群 205 例が割り付けられた。15 日目における HAMD-17 総得点のベースラインからの変化量の群間差 (最小二乗平均値, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI)) は

-1.20 (95% CI : -2.32, -0.08,  $P=0.0365$ ) であり、統計学的に有意であった。ズラノロン 30 mg 群では、治療初期 (3 日目および 8 日目) にプラセボ群と比較して HAMD-17 総得点の有意な改善が認められたが、22 日目以降 57 日目までの時点では群間に有意差は認められなかった。有害事象の発現率はズラノロン群で 55.1%、プラセボ群で 40.7% とズラノロン群で高かったが、重篤な有害事象は報告されなかった。【結論】日本人 MDD 患者において、ズラノロンはプラセボと比較して 15 日目にうつ症状を改善した。新たな安全性上の懸念は認められなかった。【臨床試験登録情報】 jRCT2031210577

ボタンと糸と布，その3つの素材だけでできている。作者の井村ももかは，好みの色の布をまず選ぶ。そしてその端からボタンを丹念に縫い付ける。そして，布全体がボタンで覆われたら，それを丸める（この時のボタンの密度はさまざまだ）。興味深いのは，丸くなった布＋ボタンを，さらに別の布＋ボタンでくるむケースがしばしばあることだ。しかもそれが何重になるケースもある。つまり，この作品は見た目よりもちょっと重い。

そんな井村の作品を特徴づけるのは，色だろう。布とボタンの関係でも，同系色でまとめる場合とコントラストをつける場合がある。ボタン単独で見た場合にも，同系色でまとめる場合と，ヴァリエーションをもたせる場合がある。そしてそこにさらに，ボタンを縫うだけでなく布を丸める際にも使われる糸の色をどう選択するかがある。それらの色の組み合わせは文字通り無数にあるはずだが，優れた抽象画家の作品がそうであるように，どの作品においても，「井村らしさ」と呼びたくなるような個性が感じられる。そしてこの推測は，時に井村がボタンに色を塗っていること（意識的に色を調整していること）によって補強される。また，絵画においても，表面には見えない下の層にどのような色があるかが（少なくとも画家にとっては）重要な場合があるが，井村の作品でも，見えている層の下に別の層があるのだ。

なお，近年の井村は，できあがった作品のそれぞれに，ある有名なテレビ番組の登場キャラクターを割り振りつつ，それらを思い思いに並べることがあるという。目鼻口などによって構成される「顔」はもたないけれども，それぞれユニークなキャラクターをもつ存在として認識しているということなのかもしれない。

井村は1995年生まれ。滋賀県に所在するやまなみ工房で制作している。同工房は，障害者による創作活動の拠点として，今や世界的に知られる施設である。井村の作品も，ローザンヌのアール・ブリュット・コレクションで2018～2019年に開催された「Art Brut from Japan: Another Look」展で紹介されたり，アメリカの「アウトサイダー・アート・フェア」に出品されたりしている。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

タイトル：ボタンの玉  
作者：井村ももか  
制作年：2014年  
技法・素材：糸，布，ボタン  
サイズ：大小さまざま

