

Psychiatry and Clinical Neurosciences

Psychiatry and Clinical Neurosciences, 80 (5) には, PCN Frontier Review が 1 本, 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。

PCN Frontier Review

The development of positron emission tomography (PET) tracer for glutamate AMPA receptors and its application to human biology and clinics

M. Hatano, H. Abe and T. Takahashi*

*Department of Physiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

グルタミン酸 AMPA 受容体 PET トレーサーの開発とヒト生物学および臨床への応用

精神疾患および神経疾患は患者の生活の質を著しく損なう重大な疾患であるが, 生物学的基盤に基づく診断法および治療法の開発はほとんど進展していない。これは, ヒトにおける当該疾患の生物学的基盤に関するエビデンスが限られていることによる。シナプスは神経伝達を担う基本的な構造単位であり, 神経精神疾患は「シナプス疾患」とみなされている。したがって, これらの疾患を理解するためには, シナプス生理学に基づくトランスレーショナルアプローチが重要である。興奮性グルタミン酸作動性シナプスは神経機能において主要な役割を果たす。Glutamate α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor (以下, AMPA 受容体) はグルタミン酸作動性神経伝達の中核分子であり, それゆえ有望なトランスレー

ショナルターゲットであると考えられている。本稿では, 精神疾患における現在の診断および治療の限界を概説し, AMPA 受容体のシナプス生理学に基づくトランスレーショナル研究の推進が不可欠であることを主張する。さらに, AMPA 受容体を標的とした神経精神疾患へのわれわれの最近のトランスレーショナルな挑戦を紹介する。

Review Article

Toward personalized classification and treatment in depression: A narrative review of digital phenotyping and artificial intelligence

S-W. Cheng, W-J. Chen, C-H. Chang, J. P-C. Chang, C-W. Chang, J-M. Hsu, S-C. Lin, D. Mischoulon, T. Kishimoto and K-P. Su*

*Mind-Body Interface Research Center (MBI Lab & Care), China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan

うつ病における個別化分類と治療に向けて: デジタル・フェノタイピングと人工知能に関するナラティブレビュー

うつ病 (major depressive disorder: MDD) は, 依然として高度な異質性を有する疾患であり, 効果的な診断および治療の実現に大きな課題を抱えている。従来の診断体系では, MDD にみられる多様な臨床的および生物学的フェノタイプを十分に捉えることができず, その結果, 治療介入の有効性や予測可能性が制限されてきた。ウェアラブル技術の進展により, リアルタイムかつ客観的なデータを連続的に収集することが可能となっている。これらのデータストリームは, 高度な人工知能 (artificial intelligence: AI) 手法を活用することで, うつ病における複雑な精神病理学的症状と関連付けることが可能な動的なデジ

タル・フェノタイプへと変換することができる。このような統合は、従来の主観的評価を補完する新たなデータ駆動型アプローチを提供し、より精緻な分類および個別化治療戦略への道を切り開く可能性がある。本レビューでは、AIを活用したデジタル・フェノタイプングがうつ病の診断および管理を革新する可能性について概説し、精神科臨床における個別化・精密医療志向のパラダイムシフトを提唱する。

Regular Article

Polygenic score for schizophrenia worsens the effect of bipolar disorder course on neuronal metabolism and white matter microstructure

M. Paolini*, A. Grifoni, L. Raffaelli, B. Bravi, M. Crespi, L. Fortaner-Uyà, S. Spadini, C. Lorenzi, C. Colombo, R. Zanardi, A. Serretti, F. Benedetti and S. Poletti

*IRCCS Ospedale San Raffaele, Division of Neuroscience, Psychiatry and Clinical Psychobiology Unit, Milan, Italy

統合失調症の多遺伝子スコアは、双極症の疾患経過が神経代謝および白質微細構造に及ぼす影響を増悪させる

【目的】双極症 (bipolar disorder: BD) と統合失調症 (schizophrenia: SCZ) は、多くの臨床的および神経生物学的特徴を共有しており、両者の間に連続体が存在するとの仮説が提唱されている。この連続体において SCZ 側に近い双極症患者は、神経進行 (neuroprogression) のリスクがより高い可能性がある。本研究では、疾患経過、白質の完全性、N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetylaspartate: NAA) レベル、および統合失調症の多遺伝子スコア (polygenic score: PRS) との関連について検討した。【方法】抑うつ状態にある双極症の入院患者 103 名を対象に、磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) を施行し、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) 解析および磁気共鳴スペクトロスコピーによる NAA 評価を行った。75 名のサブサンプルでは、遺伝子型解析および PRS 算出も実施した。疾患経過、NAA、白質微細構造間の関連を検討し、媒介モデルを用いて間接効果を解析した。さらに、SCZ-PRS による調整効果の可能性を検証した。【結果】感情エピソード数と NAA との間に負の関連が認められた。躁病エピソードは白質完全性とも負に関連しており、躁病エピソードが DTI 指標に及ぼす影響は NAA によって有意に媒介されていた。SCZ-PRS は、罹病期間と NAA との関係を調整していた。調整付き媒介分析の結果、SCZ-PRS が高い場合にのみ、罹病期間が NAA を低下させ、その低下が分数異方性の低下と

関連していることが示された。【結論】本研究の結果は、双極症における神経進行の概念を支持するものであり、特に躁病エピソードを含む急性エピソードが、神経化学的变化および白質変化に有害な影響を及ぼすことを示唆している。さらに、SCZ-PRS が高い患者では、罹病期間に関連した有害な影響が認められ、SCZ により近い縦断的疾患経過を示す可能性が示唆された。

Regular Article

Comparative effects of hypnotic agents on sleep architecture and respiratory outcomes in obstructive sleep apnea: A systematic review and network meta-analysis

T. Kishi*, T. Ikuta, K. Sakuma, M. Hatano, T. Kishi, T. Kitajima and N. Iwata

*Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

睡眠薬の閉塞性睡眠時無呼吸患者における睡眠構築と呼吸指標に与える影響：系統的レビューとネットワークメタ解析

【目的】本研究は、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) のネットワークメタ解析を通じて、成人の閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) 患者において、どの睡眠薬が最も良好な睡眠構築および呼吸指標と関連しているかを調査することを目的とした。【方法】主要評価項目は、総睡眠時間 (total sleep time: TST)、および TST 中の無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI)。副次評価項目は、レム睡眠時間、入眠潜時 (latency to persistent sleep: LPS)、中途覚醒時間 (wake after sleep onset: WASO)、睡眠効率 (sleep efficiency: SE)、ノンレムまたはレム睡眠中の AHI、TST 中の平均経皮的酸素飽和度 (SpO₂)、TST 中の最低 SpO₂、覚醒反応指数 (arousal index: AI)、全原因による投与中止、有害事象による投与中止、および個別の有害事象の発現率。効果量を 95% 信頼区間とともに算出した。【結果】本系統的レビューには、32 件の RCT (計 1,871 例、平均年齢: 51.60 歳、男性: 62.52%、平均の AHI: 23.60) が含まれた。ネットワークメタ解析では、プロチゾラム、ダリドレキサント、エスゾピクロン、フルラゼパム、レンボレキサント、ニトラゼパム、ラメルテオン、テマゼパム、トリアゾラム、ザレプロン、ゾルピデム、ゾピクロン、およびプラセボを評価した。レンボレキサントはプラセボと比較して、TST、レム睡眠時間、SE を増加させ、LPS と WASO を減少させた。ダリドレキサントおよびゾルピデムはプラセボと比較して、TST と SE を増加させ、WASO を減少させた。これら 3 つの薬剤は、呼吸機能への安全性およ

び投与中止プロファイルにおいてプラセボと同様の結果を示した。エスゾピクロンはプラセボと比較して、TSTとSEを増加させ、LPS、WASO、TST中のAHI、およびAIを減少させた。しかし、持続陽圧呼吸療法のタイトレーションを目的とした研究を除外した感度分析では、LPS、WASO、TST中のAHI、AIに対するその効果は消失した。【結論】本ネットワークメタ解析により、各睡眠薬がOSA患者の睡眠構築や呼吸パラメータに及ぼす影響が異なることが明らかとなった。一方で、主観的指標に関してはデータ不足のためネットワークメタ解析を行うことができなかった。したがって、本研究の結果を実際の臨床に適用するにあたっては、一定の留意が必要である。

Regular Article

Physiological markers of Trauma-related nightmares among military personnel suffering from PTSD : A multicenter home-recording study

D. Feingold*, M. Quiquempoix, M. Remadi, G. Sipahimalani, B. Lahutte, D. Léger, D. Gomez-Merino, M. Chennaoui and E. Saguin

*Université Paris Cité, UMR 7330 VIFASOM (Vigilance Fatigue Sleep and Public Health), Paris, France

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) を有する軍人におけるトラウマ関連悪夢の生理学的指標 : 多施設共同在宅記録研究

【目的】トラウマ関連悪夢 (trauma-related nightmare : TRN) は、睡眠の連続性を障害し、過覚醒を強め、精神疾患の併存症を悪化させるなど、心的外傷後ストレス症 (post-traumatic stress disorder : PTSD) において最も機能障害性の高い症状の1つである。しかし、自然な睡眠環境下におけるTRNの生理学的特徴は、いまだ十分に解明されていない。【方法】SOMMEPTコホートにおいて在宅型マルチセンサーデバイスを用い、TRNが覚醒前後に特異的な自律神経動態を示すかを検討した。TRNによる覚醒をリストバンドのボタン操作により自己記録し、精神科医および睡眠専門医による脳波 (electroencephalography : EEG) の判読により検証した。各TRN事象 (N=412) について、以下の3つの対照条件と1:1でマッチングを行った : (i) 健常軍人60名における自発覚醒、(ii) TRNを伴わないPTSD軍人34名における覚醒、(iii) TRNを有するPTSD軍人74名における非悪夢覚醒。覚醒前10分間の自律神経活動および覚醒後2分間の反応性を、クラスターベースのパーマユテーション補正を用いたノンパラメトリック統計解析により評価した。【結果】TRNは、健常対照における自発覚醒と比較して、発汗活動の亢進および迷走神経性心拍変動の低下

と関連していた。これらの差異は、TRNを伴わないPTSD患者や非TRN覚醒と比較した場合には弱かった。相動性皮膚電気活動 (electrodermal activity : EDA) はより早期にピークを示し、回復が遅延した一方、TRN関連覚醒前の体動は低下していた。覚醒後には急峻な反応が認められ、心拍数は約40秒以内に上昇し約2分で正常化した。緊張性EDAは高値を維持し、相動性EDAバーストは持続時間が延長し回復が遅延した。また、体動は覚醒後約80秒間にわたり増加した。【結論】TRNは、覚醒前の発汗活動の漸増および覚醒後の心血管系-皮膚電気活動の急激な亢進を特徴とする特異的な自律神経パターンを示した。本知見は、バイオマーカーに基づく検出および標的化介入を支持するものである。【試験登録】ClinicalTrials.gov 識別番号 : NCT04581850。

Regular Article

Intact delay discounting but more optimal reward-based decisions in anorexia nervosa during an experiential task

F. Bernardoni*, J. A. King, M. Seidel, M. Schoemann, N. Kasaeva, K. Gramatke, K. Weidner, V. Roessner, S. Scherbaum and S. Ehrlich

*Translational Developmental Neuroscience Section, Division of Psychological and Social Medicine and Developmental Neurosciences, Faculty of Medicine, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

体験型課題における神経性やせ症では遅延割引は保たれているが、報酬に基づく意思決定はより適応的なものである

【目的】神経性やせ症 (anorexia nervosa : AN) 患者は、やせの長期的追求のために即時の食物報酬を控え、満足を遅延させる能力が高いようにみえる。これまでの研究では、報酬を受け取るまでの時間の関数として報酬の主観的価値がどの程度低下するかを評価する遅延割引課題を用いて、この能力が検討されていた。しかし、従来の課題を用いたのではANにおける有意な効果は概して軽微であるか、認められないことが多かった。本研究では、体験的かつゲーム化された課題を用いることで、ANにおける遅延割引の変化が明らかになるかを検討した。【方法】急性期の低体重状態にあるAN女性80名と、年齢を1対1で対応させた女性健常対照群 (healthy control : HC) を対象とした。参加者は、報酬の大きさおよび距離が異なる報酬を獲得するためにアバターを移動させる二者択一課題を行った。全体の制限時間が設定されていたため、各試行には1つの最適選択肢 (すなわち、より高い費用対効果比) が存在した。われわれは、群間の遅延/距離割引の差を検討するとともに、信号検出

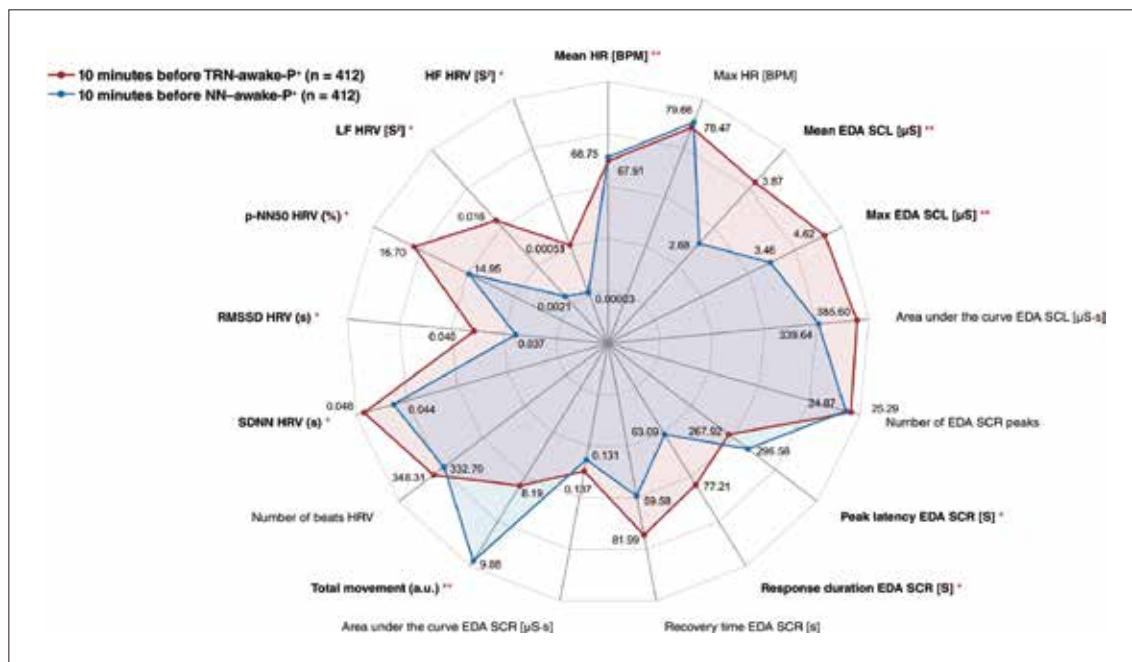


Figure 3 Physiological signature preceding TRN-awake-P⁺ vs. NN-awake-P⁺ awakenings Comparison of physiological profiles during the 10 min preceding TRN-related awakenings in PTSD patients (TRN-awake-P⁺, N = 412, in red) and non-nightmare awakenings from the same nights (NN-awake-P⁺, N = 412, in blue). Each axis of the spider plot represents a physiological variable measured in the 10 min before awakening: Heart rate (HR), Heart rate variability (HRV), tonic and phasic electrodermal activity (EDA, SCL, and SCR), and body movement. HR reflects cardiac arousal; HRV indices capture parasympathetic and sympathetic balance; tonic and phasic EDA index sympathetic activation; and movement reflects motor activity surrounding awakening. Red asterisks indicate statistically significant differences between conditions ($P < 0.05$, < 0.01 , < 0.001), computed using Kruskal–Wallis tests with Bonferroni correction for multiple comparisons. Values plotted correspond to mean values per group.

(出典：同論文，p.405)

理論を用いて、意思決定パターンが内在的選好（例：即時報酬への選好）によるものなのか、あるいは最適選択肢を検出する鋭敏さによるものなのかについて検証した。【結果】遅延割引パラメータに群間差は認められなかった。一方で、AN群はそれが最適戦略である場合、小さく近い報酬をより選好した。この傾向は、即時/遅延報酬に対する事前のバイアスとも、最適選択肢を識別する鋭敏さの向上とも関連していなかった。【結論】より現実的な体験型課題においても、AN患者は遅延割引の低下を示さなかった。むしろ、近い選択肢をより頻繁に選ぶことは全体としてより多くの意思決定を要するため、本研究の知見は課題への関与の増大を反映している可能性があり、ANにおいて報酬のために努力を払う意思がより強いという概念と整合する。

Regular Article

Psychometrics of BE-PSD-V2.0 and its correspondence with PANSS and CGI-S

H. Takeuchi*, N. Hashimoto, Y. Takekita, E. Yamoto, J. Miyata, K. Ohi, H. Muraoka, M. Koeda, I. Miura, K. Oya, Y. Kawamata, Y. Yoshino, Y. Hirano, H. Hori, G. Sugihara, J. Yatsumoto, S. Ito, R. Sawagashira, A. Toyomaki, H. Watanabe, Y. Koshikawa, T. Funatsuki, Y. Tanaka, S. Nakajima, S. Homma, Y. Kaneko, Y. Shimomura, K. Kawai, C. Kawai, N. Kubota, H. Igarashi, S. Otsuka, D. Fujikane, Y. Suzuki, Y. Kobayashi, Y. Kitsuda, T. Kitajima, S. Ochi, H. Yasuda and R. Hashimoto

*1. Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, 2. Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

【目的】われわれは、精神病の症状ドメイン簡易評価尺度第2.0版（Brief Evaluation of Psychosis Symptom Domains：BE-PSD-V2.0）の心理測定学的特性と、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）および臨床全般印象-重症度（Clinical Global Impression-Severity Scale：CGI-S）スコアとの対応を調べることを目的とした。【方法】この横断研究は、日本の18の施設で実施された。BE-PSD-V2.0の収束的および発散的妥当性をテストするために相関分析を実施した。評価者間信頼性は級内相関係数（intraclass correlation coefficient：ICC）を用いて評価した。BE-PSD-V2.0とPANSSおよびCGI-Sとの関連を調べるために、等パーセンタイル等化法を用いた。【結果】統合失調症スペクトラム障害の患者計353名が含まれた。BE-PSD-V2.0の項目スコアとそれに対応するPANSSの因子スコアの間のスピアマンの順位相関係数は0.64から0.86の範囲であり、十分な収束的妥当性を示した。これらの特定の相関係数は、すべての項目と因子の比較の中で一貫して最も高く、十分な発散的妥当性を示した。34名の患者において、BE-PSD-V2.0の項目および合計スコアのICCは0.60から0.94の範囲であり、十分な評価者間信頼性を示した。BE-PSD-V2.0の総スコアとPANSSの総スコア、BE-PSD-V2.0の総スコアとCGI-Sのスコア、およびBE-PSD-V2.0の項目スコアとそれに対応するPANSSの因子スコアの換算表が確立された。PANSSとBE-PSD-V2.0を用いた症状的寛解基準の対応が確認された。【結論】BE-PSD-V2.0は十分な心理測定学的特性を備えており、PANSSおよびCGI-Sと対応している。これは、統合失調症スペクトラム障害における症状を評価するための頑強で信頼性の高い簡易評価尺度であり、その確立された換算は、臨床実践と研究の両方において、既存の臨床パラダイムでのスコアの解釈を容易にする。

Regular Article

Altered spectral patterns of aperiodic electroencephalography in autism

自閉スペクトラム症における非周期的脳波スペクトルパターンの変化

【目的】神経の興奮（E）と抑制（I）の比率の変化が、自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder：ASD）の病因に関与する可能性が示唆されている。先行研究では、自閉スペクトラム症者は非自閉対照群（non-autistic comparisons：NAC）と比較して、特定の脳領域においてE/I比が低いことが示唆されている。しかし、思春期および成人期のASDにおいてE/I不均衡が存在するかどうか、また、その比率が臨床症状とどのように関連するかについては明らかではない。本研究は、安静時脳波（electroencephalography：EEG）信号を用いて、自閉スペクトラム症の思春期および成人におけるE/I比を検討することを目的とした。【方法】本研究では、自閉スペクトラム症の思春期および成人63名と、非自閉対照群53名を対象とした。EEGは、参加者にモニター上の十字マークを注視する条件と閉眼条件をそれぞれ3分間行うよう求めて記録した。周期成分と非周期成分を分離するために、Fitting Oscillations and One Over F（FOOOF）法を用い、その後得られた曲線を直線にフィットさせた。【結果】自閉スペクトラム症群は、非自閉対照群と比較してスペクトルパワーの傾きがより緩やかであり、オフセットも小さかった。傾きとAutism Spectrum Quotient（AQ）得点との関連には群間差が認められ、ASD群ではAQ総得点が高いほど非周期指数が低いことと関連していた。ASD群では、非周期指数が低いほど、マインドリーディングの困難、低登録（low registration；鈍感）、およびワーキングメモリ困難が大きいことと有意に関連していた。【結論】ASDでは、前頭部および後部領域にわたり非周期成分の傾きがより平坦であり、ASD群にE/I不均衡が存在する可能性を支持する結果であった。さらに、この傾きは、自閉特性の全体的重症度、共感性、感覚特性、および日常生活におけるワーキングメモリ困難と関連している可能性があり、今後さらなる検討が必要である。

高野は1973年生まれ。大学を出た後、就職するも、幻聴、幻覚が出るようになり、会社を転々とするようになる。23歳の時に入院し、その後4つほど病院を転院。退院後、集中力と体力をつけるためのリハビリとして、『ジョジョの奇妙な冒険』や『銃夢（ガンム）』などのマンガのページを、一日一枚、大学ノートに模写することを自分に課す。2015年、通っていた施設のスタッフから、障害のある人の創作活動を対象にしたリサーチがあるのでそれに作品を出したらどうかと勧められて、はじめて模写ではなくて、自分の世界観を示すために描くようになる。そうして生まれたのが本作である。

描かれているのは、一度繁栄したけれども壊れてしまった都市。空からの光は遮断され、全体に薄暗い。画面中央下部にドームの建物が見えるのは、酸性雨のような厳しい環境下にこの都市が置かれていることを示す。画面左手前にはひとりの人物が、馬のような動物に乗りながら、都市を見落ろしている。これは生き残った人、あるいは選ばれた人間で、そのマントに幾何学的な模様が見えるのは、近未来の世界であることを念頭においての選択であった。なおこの人物以外に都市の風景の中に人は見当たらない、かなり孤独感の伝わるイメージである。

高野は制作時にはUNIのジェットストリームの0.7ミリメートルのペンを使う。赤や青、あるいはもっと細いペンを使ったこともあるが、違う太さや色を混ぜると訴えるものが弱くなると感じ、最終的には現状に落ち着いた。なお、色をつけないのは、見ている人が（多くの日本のマンガがそうであるように）白黒の中に色を自ら見出すように、あえて色をつけていないという側面もあるとのことだ。

高野によれば、どの絵についても、「自分の今の心の状態をまわりの人に理解してほしい」という思いや「自分のいろんな考えている構想とかイメージを想像だけで描くことで、自分の存在意義を生きている人たちに対して、不器用だけど主張したい」という気持ちがあるそうだ。

保坂健二郎（滋賀県立美術館）

タイトル：近未来都市

作 者：高野 博史

制作年：2017 年

技法・素材：スケッチブック、ボールペン

サイズ：17.2 cm×24.4 cm

