# World Psychiatry 日本語翻訳のご紹介

## Volume 22, Number 2, June 2023

日本若手精神科医の会（JYPO）のボランティアが翻訳し、秋山剛先生が監訳しました。World Psychiatry に掲載されているすべての論文を網羅するものではございません。

World Psychiatry articles were translated by the volunteers of the Japan Young Psychiatrists Organization and Dr. Tsuyoshi Akiyama. Due to the limitation, a selection of articles is available.

## EDITORIALS

■J.C. WAKEFIELD. The promise of evolutionary psychiatry. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 173-174.

The promise of evolutionary psychiatry
進化精神医学の可能性

＜要旨＞
進化精神医学は現在の精神障害のカテゴリー診断による行き詰まりを解決する一助になる可能性を持っている。正常／障害の区分において表面的な症状を単一の病因が推定される疾患へと再定義するカテゴリー診断に対して、形質の自然選択といった人間の正常性の進化という性質を考慮することの重要性について言及している。これらの人間の生物学的な本性と社会な理想化とは対立しがちな緊張関係にある。しかし、精神医学が科学的な進歩を遂げようとするならば、精神医学を支える診断概念の基礎として、文化的な先入観を超えたところにある人間性の真実を理解する必要がある。

＜全文＞
本号のジャーナル 1 では、進化精神医学で最も知性豊かな理論家の一人である R.M.ネッセが、この分野の成果における入門書を提供し、精神医学の基礎科学としての進化精神医学について説得力のある議論を展開している。彼は斬新な洞察と挑発的な仮説に満ち急速に成熟しつつあるこの分野を描いている。特定の対立遺伝子の自然淘汰履歴の遺伝学的分析から人類の進化的環境に類似した環境で生活する遊牧民の集団にいたる革新的な方法論-を用いることによって、進化精神医学は経験則に基づいた推測から、科学的に実りある対立仮説の実証的検証へと移行している。それにもかかわらず、この分野の有望性は、これまでのところほとんど触れられていない。
これは進化精神医学の強みと限界を検討する良い機会である。精神科医は現在、DSM-III 革命の失望に挑み、それに代わるものがあるとすれば、症状の次元化(例えば、精神病理の階層的分類、HiTOP) 2、ネットワーク理論 3、生物学的主義(例:Research Domain Criteria、RDoC) 4、またはその他の何であるかについて議論している。精神医学の疾病分類的かつ外套を競っているものは、それぞれを「パラダイムシフト」と位置付けている。進化精神医学は、精神医学の将来に関するこの論争にどのように位置づけられるのだろうか。
精神医学の最も基本的な貢献は、心理的メカニズムの存在と機能的構造を説明する遠位自然選択的プロセスを研究することによって、進化した人間の生物学的デザイン、ひいては正常性の本質を明らかにすることである。DSM や ICD の精神障害の定義で言及されている「機能障害」を特定するための相対的な機能を提供するのである 5。それによって、精神障害のカテゴリーをより妥当なものに改良することができる。例えば、進化精神医学は、社会的逸脱や、個人の本性と現在の社会的要求とのミスマッチが必ずしも精神障害ではない理由を明らかにし、正常な感情機能を認識する上での文脈の重要性を明らかにすることができる。

ネッセが言及した「煙探知機」という説明的な発見は、正常性についてのこのような新しい洞察を示している。なぜなら、脅威が現実であるときに防御に失敗すると(「偽陰性」)、致命的であったり、非常にコストがかかったりするからである。一方、過剰反応(「偽陽性」)には、それほどコストはかからない。このように、発熱から不安に至るまで、生物学的にデザインされた多くの防衛反応は、実際の脅威とは不釣り合いな強さで起こることがある。

進化論的精神医学は、表面的な症状症候群を、単一の病因が推定される疾患へと再定義する傾向に抵抗するのに有用である。ある機能が機能しない理由は複数あり、一見障害のように見えるものは、極端な環境条件に対する正常な反応かもしれない。ネッセが使った例えを拡大すると、自動車のエンジンがかからない場合、トラブルシューティングマニュアルには、考えられる故障の原因が 12 個も書かれているが、単にガス欠の可能性もある。進化論的な観点からすれば、現在の DSM における症候群のいくつかは、心の「トラブルシューティングガイド」の項目として解釈するのが最善である。ネッセはレビューを通して、自然淘汰は障害に対する脆弱性を説明するものであることを強調している(定義上、障害は自然淘汰されないからである)。脆弱性はリスクであり、障害のリスクは様々な理由で変化する可能性がある。

正常/障害の区分の重要性は、概念的/疾病分類学的(生活上の問題から障害を区別する)、あるいは社会政治的(精神医学は社会統制にあると主張する反精神医学的批判への返答)なものだけではない。それはまた、発見という独特で強力な医学的戦略の根底にあるものでもある。生物学的デザインは非常に複雑であるため、原因・機構レベルでは完全な理解を得られないことが多い。しかし、生物学的にデザインされた機能についての直感を共有することで、背景となる説明の枠組みが提供され、明らかなデザインの失敗を特定することができる。私はこれを〝歯車のレンチ〟戦略と呼んでいる。機械の歯車と同じように、機械が何をするのか、どのように機能するのかを理解することなく、設計された機能に不具合があることを知り、それを修正する方法を見つけることができるからである。この戦略は身体医学ではうまく機能した。精神医学の進化論的洞察は、従来の医学的戦略である障害の特定や治療法の発見をより有用に活用することにつながるだろう。

進化精神医学の大きな貢献は、精神障害の次元的な見方とカテゴリー的な見方の間にある現在の行き詰まりを解決する助けになることである。症状の次元で問題となる極端なものは、明確な分類的機能障害を構成する突然変異によるものであることがある。例えば、多くの既知の突然変異は、知能を知的障害に分類する原因となっている。最近の研究では、月経前症候群と月経前不快気分障害 6 との間、妊娠中のつわりと妊娠悪阻 7 との間の連続的な症状次元において、突然変異による機能異常が正常/障害の境界を規定していることが示唆されている。

さらに、突然変異とは無関係に、進化精神医学は自然な選択圧の有無に基づいて正常/障害の境界を示すことができる。多遺伝的に選択された形質に寄与する遺伝子座における対立遺伝子の分布は、通常、形質の強さに関して正規曲線を形成し、平均値とその周辺のある区間が自然選択される。しかし、分布の片側または両側の特性は、自然に選択されたレベルで形質を付与しないことがある。知的障害の中には、突然変異ではなく、知能に関連する遺伝子座における対立遺伝子の分布が非選択的であるために起こるものもあるようだ。感情の場合、少なすぎる特性も多すぎる特性も非選択的である可能性が想像できる。

次元に沿った不連続性のもう一つの例は、ネッセが指摘した「崖っぷち」現象である。これは選択的な力によって、ある形質に関する遺伝的スイートスポットまで押し上げられたときに起こる現象で、徐々に特性に至るのでなく、対立遺伝子分布の比較的小さな変化で、突然無秩序に変化する。多くの心理学的形質は、適応的な社会的相互作用を可能にするために狭い範囲にとどまる必要があるため、わずかな変異が崖っぷちの無秩序な脆弱性をもたらす可能性がある。

特定の対立遺伝子の組み合わせが持つ創発的な特性は、他にも予期せぬ理由で存在する可能性がある。例えば、最近の研究では、認知的優位性をもたらす正選択対立遺伝子の特定の組み合わせが、自閉症スペクトラム障害のリスクを高めることがわかった 8。さらに、対立遺伝子だけでなく、形質レベルでも、個々に選択された正の形質の組み合わせが機能障害を引き起こす可能性がある(例えば、個々に選択された性格特性の特定の組み合わせが、サイコパスなどの性格障害をもたらす)。これらのことは、次元性そのものではなく、ある次元のさまざまな要素に対して選択過程がどのように作用したかが、正常と障害を決定することを示している。

このように、進化精神医学の役割は、精神医学の疾病分類学の将来をめぐる現在の論争を超越している。どの案が優勢になったとしても、精神医学を医学分野として位置づけるためには、正常な変異と精神障害を区別することが必要であり、それは人間の精神生物学的デザインを理解することにかかっている。症状のネットワーク、症状の次元における極端さ、強烈な脳回路の活性化は、文脈によって正常にも異常にもなりうる。

これらの提案は、その価値はともかく、根本的な問題、すなわち、DSM に基づく疾病分類が人間の正常性の進化という性質を考慮せず、無効な正常／障害の区分けを生み出しているという問題に対処することなく、疾病分類学のタイタニック号の上で疾病のデッキチェアを 並べ替えているようなものである 9。
進化精神医学のみが、基本的な疾病分類の正常／障害の「区分」の問題に対して、科学的に正当な答えを提供できる。
人が生物学的にどのようにデザインされているかは、必ずしも社会的な価値観や理想に合致するものではないため、進化精神医学は潜在的に論争の的となる可能性がある。社会的な理想化、つまり私たちが自分自身について信じたいこと、社会の構成員に対して要求したいことと、人間の本性という科学的な現実との間には緊張関係がある。M.フーコーは、社会の人間観はその価値観や偏見によって歪められ、浸透する傾向があり、社会的統制の努力を合理化するものであることを正しく観察した。精神医学が科学的な進歩を遂げようとするならば、精神医学を支える有効な診断概念の基礎として、文化的な先入観を超えたところにある人間性の真実を理解しなければならない。進化精神医学が期待されるのは、この基本的な目標を実現することに専念する精神医学の一つの分野であるということである。

〔翻訳：俊野 尚彦〕

■M. BERK. Biomarkers in psychiatric disorders: status quo, impediments and facilitators. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 174-176.

Biomarkers in psychiatric disorders: status quo, impediments and facilitators
精神疾患におけるバイオマーカー：現状、阻害因子、促進因子

＜要旨＞
精神疾患においてバイオマーカーは発症リスク、診断、状態、治療反応、予後を知る上で、さまざまな役割を果たす可能性がある。バイオマーカー研究は期待と複雑性に満ちているが、これまでの研究ではその検証の難しさが浮き彫りになっている。臨床有用性を高めるには感度と特異度が高く、複雑過ぎず、かつ低コストであることが求められる。バイオマーカー研究にはかなり多くの課題が残っているが、その克服には領域横断的なアプローチや十分なサンプルサイズの確保などの方法論的な工夫が必要である。さらに、オミックス技術や人工知能の利用、そして長期かつ国際的な縦断コホート研究の推進などの新たなアプローチによる進展が期待される。

＜全文＞
障害の核心を探るものとして、バイオマーカーのもつ将来性と複雑性に匹敵する研究分野はほとんどない。モノアミンからコルチゾール、炎症マーカー、ニューロイメージング、認知に至るまで、精神医学における生物学的マーカーに関する熱狂の波が次々と押し寄せたが、研究の検証の岸辺で弱々しく消えていった。バイオマーカーには、リスクのバイオマーカー、診断・特性のバイオマーカー、状態や鋭敏性のバイオマーカー、病期のバイオマーカー、治療反応のバイオマーカー、予後のバイオマーカーなど、さまざまな潜在的役割がある。この分類は決して難解なものではなく、あるマーカーがある領域では成功しても、他の領域では失敗することもある。一般的な医学の世界では、このような例がいくつもある。
本号では、AbiDargham らが、主要な精神疾患における最も有望なバイオマーカー候補を探っている。彼らは、自閉症スペクトラム障害の脳波イベント関連脳電位 N170 信号、統合失調症の線条体安静状態機能的磁気共鳴画像法（fMRI）測定、全般性不安障害の発症を予測する電気生理学的指標エラー関連陰性、社会不安障害の安静状態および脳構造コネクトミクスを強調している。これらのバイオマーカー候補はすべて、決定的で再現性のある研究による確認が待たれる。
バイオマーカーの臨床応用のゴールには、クリアしなければならないハードルがいくつもある。最も重要なものの一つは、現在の診断分類に関するものである。症状に基づいた分類が自然の生物学をその接合部で切断できることはあり得ないが、バイオマーカーが指標とされる症状に基づいた分類の基準点として残っている。ほとんどの精神疾患は極めて異質性が高く、同時に他の疾患との併存も多い。他の精神疾患や非伝染性の身体疾患との併存は原則であり、その両方があらゆる探索的マーカーに影響を及ぼす可能性がある。また、潜在的なマーカーと、幼少期の人生経験、遺伝学やエピジェネティクス、現在のストレス要因、薬物療法やその他の治

療法、環境やライフスタイルの危険因子、病気の病期、年齢、さらにこれらの変数に対する二次的な生物学的適応など、多くの変数との間にも広範な相互作用が存在する。
しばしば障害となるのは検出力であり、ほとんどのバイオマーカー研究ではサンプルサイズが比較的小さいため、一般的に同様にエフェクトサイズが小さい影響を検出しようとする努力が妨げられる。これをさらに悪化させるのが対照の選択である。多くの研究は、健康な〝超正常〟対照と臨床集団を比較しており、認識される差異を増幅させている。
方法論的な問題も山積している。統合失調症のような一般的な疾患であっても、病期、併存疾患、入院患者か地域患者か、背景となる治療、その他多くの要因によって大きな違いがある。サイトカインなどいくつかのマーカーは、月経周期、絶食状態、併用薬、日内リズムなどの収集変数や、喫煙、身体活動、栄養状態、物質やアルコールの乱用などの環境要因に非常に敏感である。また、ほとんどのバイオマーカー研究は保存されたサンプルを使用しており、多くの分析物は保存により著しく劣化する。ほとんどのバイオマーカー研究は本質的に横断的であり、状態効果と特性効果を分離しないデザインであるため、因果関係を知ることができない。たとえバイオマーカーが見つかっても、それは別の要因を反映している可能性がある。例えば、ビタミン D の低下は、座りがちなライフスタイルのマーカーであるように見えるが、これは原因ではなく結果である。さらに、この分野には莫大な商業的・個人的利益が存在し、バイオテクノロジー企業や個人には、過度に楽観的で、有望性を増幅させるインセンティブがある。
臨床的有用性を達成するためには、マーカーは非常に高い感度と特異性を持ち、複雑性が低く、低コストで、臨床治療に容易に組み込める必要がある。
オミックス技術の有用性と能力の向上とともに、単一マーカーによる研究の限界が、後者の技術を用いた一連の研究を促進した。メタボロミクス、トランスクリプトミクス、ゲノミクス、プロテオミクス、リピドミクスなどのプラットフォームが存在する。これにより、複数の代謝物を同時にダイナミックに評価することが容易になり、炎症、酸化生物学、細胞シグナル伝達経路、脂質生物学、細胞代謝など、複数のプロセス間の密接な相互関係を評価するシステム生物学的アプローチを活用することができる。オミックス研究のメタアナリシスでは、気分障害におけるいくつかの脂質異常が見つかっている。臨床データと画像データを組み合わせたマルチモーダルニューロイメージングアプローチにより、治療成績が予測できるかもしれない。さまざまなオミックスモダリティ同士、あるいは神経画像や認知などのデータソースとの組み合わせは有望である。このような大規模データは人工知能による解析を可能にする。
層別化医療のアプローチは、ゴールドスタンダードとなる病態生理学の欠如を迂回するためのテンプレートも提供する。一例として、乳癌の病態生理が部分的にしか理解されていないにもかかわらず、乳癌におけるヒト上皮成長因子受容体サブタイプ 2（HER2）の過剰発現が認識されたことにより、予後予測モデルが強化され、この受容体サブタイプに対するモノクローナル抗体の開発が促進された。同様に、大腸癌の原因が不明であるにもかかわらず、KRAS 変異の特徴づけにより、層別化が可能になり、セツキシマブなどの上皮成長因子 tor 受容体（EGFR）阻害剤が奏効する可能性のある人の検出が可能になった。精神医学の分野では、P450 酵素を標的とした薬理ゲノミクスにより、より高用量または低用量の投薬が必要な患者を検出できる可能性があり、治療に対する反応の可能性を高めることができる。
診断や特性、状態や病期、反応や予後など、ある領域での失敗や成功が、別の領域での結果を意味するものではないことに留意することが重要である。一例として、構造的神経画像はうつ病の鑑別診断にあまり役立たないことが証明されている。しかし、マルチモーダルイメージングアプローチは、この疾患の臨床経過と転帰を予測する上でより有望であった。
目的地までの明確なグーグルマップは入手できないが、次のような道しるべは有用であろう。第一に、バイオマーカー研究の基準は、p 値やエフェクトサイズではなく、感度と特異度、あるいは臨床医学書における陽性・陰性予測値に基づくべきであることを強調する必要がある。臨床的にインパクトのある検査は、費用対効果が高く、実施が簡単でなければならない。この分野が単一マーカーから集合的でより複雑なマーカーに移行するにつれ、この障壁はますます高くなる。第二に、この分野は、異なるバイオマーカー領域について一貫した用語を採用する必要がある。第三に、臨床試験と同様、バイオマーカー研究にも厳密な事前検出力の計算と、それに伴う適切なサンプルサイズが必要である。方法論的厳密性を高めるため、バイオマーカー研究は、事前に主要アウトカム、多重性の基準、評価基準を規定し、事前登録されることが理想的である。第四に、方法論的標準化のための厳格なガイドライン、例えば生物学的試料の収集と調製に関するガイドラインが必要である。最後に、STARD(Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy)の枠組みのような一貫した報告基準が、この分野を強化するであろう。

仮説構築的研究の必要性はともかく、既知の病態生理との関連がもっともらしいマーカーを優先すべきである。トップダウン的な障害に基づくアプローチを補完するものとして、ボトムアップ的な症状や症状クラスターに基づくアプローチに付加的な価値があるかもしれない。その例として、うつ病における典型的な症状と非典型的な症状に基づくバイオマーカーの層別化が挙げられる。デジタル技術を利用したリモートセンシングによる選択された測定値の自動収集は有望であり、このような大規模データは人工知能の方法論になじみやすい。末梢血測定、電気生理学、神経画像、認知神経科学にまたがる複数のバイオマーカーを繰り返し用い、深い臨床表現型に反映させる大規模かつ長期にわたる国際的な縦断コホート研究は、前進への道となる可能性が高い。
結論として、精神医学における多様なバイオマーカー候補の同定はかなり進展したが、かなりの課題が残っている。幸いなことに、有望なアプローチが複数控えている。しかし、これまでの道のりとこれからの障害を考慮すると、T.ベイズの言葉が、なお、締めくくりになるのかもしれない。

〔翻訳：篠原 陸斗〕

# SPECIAL ARTICLES

■R.M. NESSE. Evolutionary psychiatry: foundations, progress and challenges. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 177-202.

Evolutionary psychiatry: foundations, progress and challenges
進化精神医学の基礎、進歩、そして挑戦

＜要旨＞
進化生物学は精神医学に貢献できる基礎科学である。本論文は前半に進化精神医学の思考過程やこれまでの進歩・展開を詳細に示している。また、進化生物学の視点からこれまでの精神医学とは異なる視点による疾患概念を示すことで、精神疾患を捉え直し、気分の障害や不安といった制御システムの調節の障害を正常な機能の中に位置づけること、また、その原則を不安、うつ病、薬物乱用、摂食障害、統合失調症に適用することが治療や疾患のより深い理解、患者の疾患教育や研究へも役立つという進化精神医学の現在の有用性と将来の有望性を示している。
進化精神医学は精神疾患の世界でこれまでとは異なる新しいパラダイムを提供することができるかもしれないが、それが成し遂げられるためこれからの研究と時間が必要である。

＜抄録＞
進化生物学は、精神医学には欠けていた医学と行動科学の重要な基盤を提供する。精神医学にこの基盤が欠落していたことはこの分野の進歩の遅れの原因となっていたが、行動生物学の出現は大きな進歩を約束する。
進化精神医学は、新しい治療法を提供するのではなく、あらゆる治療に役立つ科学的基盤を提供する。進化精神医学 は、一部の個体における疾患のメカニズム的説明から、ある種の全構成員を疾患にかかりやすくする形質に関する進化論的説明へと、原因探求の幅を広げるものである。例えば、痛み、咳、不安、気分の落ち込みといった症状に対する能力は、ある特定の状況において有用であるため、普遍的なものである。不安や気分の落ち込みの有用性を認識できないことが、精神医学における多くの問題の根底にある。ある感情が正常かどうか、またそれが有用かどうかを判断するには、個人の生活状況を理解する必要がある。
医学の他の分野でのシステムの見直しと並行して、社会システムの見直しを行うことが、理解の達成に役立つ。薬物乱用への対処は、現代の環境で入手可能な物質が、化学的に媒介された学習メカニズムをいかに乗っ取るかを認識することで前進する。現代の環境において、なぜ摂食が制御不能に陥るのかを理解するには、カロリー制限の動機と、それが暴食を誘発する飢餓防御メカニズムをどのように呼び起こすのかを認識することが役立つ。
最後に、重篤な精神障害を引き起こす対立遺伝子の存続を説明するには、なぜあるシステムが本質的に故障しやすいのかについて進化論的に説明する必要がある。明らかな疾患の機能を発見するスリルは、進化精神

医学の最大の長所であり短所でもある。悪い感情を進化した適応として認識することは、すべての症状を病気の現れであるかのようにみなすという、精神医学に蔓延する誤りを正すことになる。しかし、パニック障害、メランコリア、統合失調症などの病気を、あたかも適応であるかのようにみなすことは、進化精神医学における同様に重大な誤りである。自然淘汰がなぜ私たちを精神障害にかかりやすくしたのかについて、具体的な仮説を立て、検証することにより、進歩がもたらされる。
進化生物学が精神障害を理解し治療するための新たなパラダイムを提供できるかどうかを知るまでには、何年にもわたる多くの人々の努力が必要であろう。

〔翻訳：城谷 麻衣子〕

■N.D. VOLKOW, C. BLANCO. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 203-229.

Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention
物質使用障害：分類、疫学、神経生物学、臨床的側面、治療と予防に関する包括的アップデート

＜要旨＞
物質使用障害（SUD）は、さまざまな症状や転帰を示し、他の精神疾患や身体疾患と併発することが多い慢性疾患である。SUD への予防介入は特に若年期に効果的である。さらに、治療介入は病態や併存疾患に応じて調整され、慢性期ケアモデルで行われるべきである。さらに、筆者はより効果的な予防治療的介入のために必要ないくつかの視点を提案している。

＜抄録＞
物質使用障害（SUD）は、広く蔓延しており、個人の健康、幸福、社会機能に深刻な影響を与えている。報酬、実行機能、ストレス反応性、気分、自己認識に関わる脳内ネットワークの長期にわたる変化が、依存症（中等度または重度の SUD）に罹患した人の物質摂取への強い衝動とその制御の難しさの根底にある。SUD の発症には、生物学的要因（遺伝的および発達に関連する因子を含む）や社会的要因（逆境的小児期体験を含む）が関与しており、このため社会的危険因子を対象とした予防戦略が転帰を改善するので、児童期や青年期に実施すれば、これらの障害のリスクを低下させることができると認識されている。SUD は治療可能であり、オピオイド、ニコチン、アルコール使用障害に対する薬物療法、全般的な SUD に対する行動療法、ニコチン使用障害に対するニューロモジュレーションなどが臨床的に有意な効果を示している。治療は SUD の重症度に応じて介入の強度を調整し、併存する精神疾患や身体疾患の治療を併用しながら、慢性疾患ケアモデルの文脈の中で検討されるべきである。医療提供者の関与により、SUD の発見と管理が進み、専門医療への適切な紹介や遠隔医療の利用によって、持続可能なケアモデルが提供され、拡大が可能である。しかし、SUD に苦しむ人々は依然としてスティグマに晒され、一部の国では犯罪として扱われることもある。そのため、SUD をそのように扱うことをやめて、代わりに予防と治療への支援とアクセスを確保する政策の策定が喫緊の課題とされている。

〔翻訳：篠原 陸斗〕

# PERSPECTIVES

■P. FUSAR-POLI, C. SUNKEL, C.A. LARRAURI ET AL. Violence and schizophrenia: the role of social determinants of health and the need for early intervention. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 230-231.

Violence and schizophrenia: the role of social determinants of health and the need for early intervention
暴力と統合失調症：健康の社会的決定要因の役割と早期介入の必要性

＜要旨＞
本論文は、統合失調症患者と暴力に関する市民の偏見を助長してきたこれまでの疫学的研究を科学的に批判し、暴力を減らす目的での統合失調症患者の強制的な入院や治療に重点を置いた政策に警鐘を鳴らす。統合失調症患者と自傷他害を含む暴力の関連を軽減するためには、統合失調症に関連する社会決定要因に取り組み、地域全体の予防・早期介入サービスを充実させることが重要である。

＜全文＞
2022 年 11 月、ニューヨーク市長は、統合失調症などの重度の精神障害を持つホームレスが、基本的なニーズを満たすことができないようであれば、精神科病院に搬送するよう警察に指示する新しい指令を出した。これは、自傷及び他害の危険がある場合にのみ入院を指示することができるという従来の基準から逸脱したものである。この指令は、コミュニティ・ベースのケア、社会的介入、ピアサポートによる意思決定を通じて、統合失調症の強制治療を制限しようとする人権活動家や精神保健専門家の数十年にわたる努力を大きく後退させるものである。
残念なことに、この市長の方針は、統合失調症患者は危険で暴力的であるという一般市民の誤った認識と一致しており、統合失調症患者による銃乱射事件や刺殺事件に関する稀なエピソードを報じる、乱暴で偏向したメディアによって強化されている。統合失調症と暴力との関連を示唆する最近の科学的発表によって、このような一般大衆の誤解はさらに正当化されているように思われる。ここでは、この点について現在得られているエビデンスを批判的に評価し、このエビデンスの一般的な解釈には深い欠陥があることを論じる。
第一に、これらの出版物に含まれるサンプルの多くは、古い診断基準や統合失調症以外の診断に基づいており、暴力の操作的定義が曖昧であることが多い（例えば、「広範な対人暴力加害」や「深刻な法律違反」など）。第二に、これらの分析では、社会的決定要因と関連し、暴力行動と統合失調症の両方に相関する交絡因子を十分に調整できていない。これらの交絡因子の中には、男性、若年期、白人以外の人種、社会から疎外されたサブグループや少数民族、社会的逆境・貧困などがある。統合失調症に関連する社会的決定要因は「社会的偏見」の引き金となり、暴力的であるあるいは脅威があると認識される可能性を高め、警察や司法と関わる可能性を高める。
このような社会的偏見の最たる例は、人種差別によるものであろう。英国政府による 2017 年の人種格差監査（https://www.gov.uk/government/publications/race-disparity-audit）は、非白人が警察を通じて精神保健サービスに接触し、司法に紹介される可能性が高いことを示した。この監査はまた、黒人男性が精神科病院に強制収容される確率が、白人の 10 倍以上であることを立証した。米国では、構造的な人種差別が社会のあらゆる側面に影響を与え続けており、特に法律とその施行、医療制度における慣行は、統合失調症の黒人が経験する暴力やトラウマに関連する歴史的な社会経済格差を悪化させている。
第三に、上記の研究は統合失調症の臨床的なステージを無視している。統合失調症患者による暴力的行動は比較的まれであり、ほとんどの統合失調症患者は危険ではない。しかし、少数の人は攻撃的になることがあり、その多くは幻覚や妄想の存在に気づかれず、適切に治療されていない急性期や初回エピソードの時期である（すなわち、未治療の精神病の時期）。暴力の主要な危険因子である物質使用や反社会性パーソナリティ障害、犯罪歴との併存は急性精神病期にしばしばみられ、統合失調症と暴力との関連をさらに複雑にしている。このような急性期に主に起こる攻撃的行動を一般化することは、統合失調症患者の生活体験を誤解することになる。
第四に、命令する幻覚に反応した結果のような、理不尽な暴力を、威嚇的な行動をとった相手に対する敵対的な反応と区別することは困難である。このようなことは、統合失調症患者、特にホームレスにとって、決して珍しいことではない。実際、統合失調症患者の生活体験によると、彼らは一般の人々よりも頻繁に地域社会において暴力に曝され、例えば、幼少期のトラウマの割合が高いことが報告されている（オッズ比：2.87）。また、統合失調症患者は、身体的暴力、暴言、拘束、基本的人権無視、欺瞞、インフォームド・コンセントの欠如など、精神医療の専門家や家族からの被害にも多く曝されていることも報告されている。全国的な登録調査により、統合失調症の発症は犯罪、特に暴力犯罪に巻き込まれるリスクの増加と関連していることが確認されている。
第五に、上記の研究は、統合失調症に関連する暴力の最も一般的な形態が、他者に向けられたものではなく、自分自身に向けられたものであり、それらのうちほとんどは社会的疎外やハラスメント、偏見の結果として生じていることを無視している。135 のコホート研究の最近のメタアナリシスでは、自殺のリスクは一般集団の 9 倍（リスク比：9.76）であり、自傷行為の多くは最初の急性エピソードと若年患者で報告されている。
これらの理由から、統合失調症と暴力の間に認められる関連には、逆因果や交絡因子の影響の可能性があり、疫学研究では十分に説明できない。このような研究は、精神病患者、特に白人優位国の黒人や先住民の

ような、歴史的に疎外され、差別された集団に属する人々の生活体験という広い文脈で解釈されなければならない。このような背景的要因をコントロールすることなく、単に疫学的知見を報告することは、統合失調症患者に対する社会的恐怖を永続させ、統合失調症に罹患している人々をスティグマ化し、さらなる差別や暴力にさらし、それ自体が攻撃的な反応を引き起こす可能性がある。
今後の疫学研究では、既知の社会的決定要因や薬物使用だけでなく、精神病の臨床病期についても考慮する必要がある。そのような研究では、統合失調症と暴力の複雑な因果関係を解明するために、暴力的とみなされた人の詳細なケースシリーズからデータを分析しなければならない。患者と医療関係者の間の力のバランスをより良くし、すべての政策過程に患者が完全に含まれるようにするためには、本論文のように、統合失調症の経験者や人権活動家の意見を積極的に取り入れながら、研究結果は批判的かつ慎重に評価されるべきである。
結論として、暴力と統合失調症の関連を報告する研究は、方法論的な限界によって欠陥があることが多く、その結果は、統合失調症患者をさらなる差別、暴力、基本的自由や人権の喪失に追いやる危険性があると考えられる。統合失調症患者と暴力（自傷他害を含む）との関連性を軽減しようとする政策は、統合失調症患者の強制的な入院や強制的な治療に重点を置いてはならない。その代わりに、このような結果を回避するために、警察や救急サービスのより効果的な訓練を優先し、住宅や地域医療への不十分なアクセスなど、統合失調症に関連する社会的決定要因に取り組むべきである。重要なことは、未治療の精神病の期間を短縮し、エビデンスに基づいた治療を適時に実施するために、地域全体の予防・早期介入サービスに投資し、支援することである。
後者の政策は、精神病患者の尊厳と主体性を尊重し、障害者権利条約や患者・家族団体によって作成された憲章(www.gamian.eu/patientcharterschizophrenia)で規定された人権保護に沿ったものである。

〔翻訳：田鎖 遥〕

■D.C. D'SOUZA. Cannabis, cannabinoids and psychosis: a balanced view. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 231-232.

Cannabis, cannabinoids and psychosis: a balanced view
大麻、カンナビノイドと精神病：中立的な視点

＜要旨＞
大麻市場の拡大に伴い、より強い有効成分を含む大麻製品が手に入りやすくなってきている中で、大麻の使用が一過性の精神病症状や大麻誘発性精神病性障害(CIPD)、統合失調症の発症リスク上昇と関連するという報告が出てきている。精神病患者における大麻使用に伴う健康被害についても明確なエビデンスがある。一般の人々及び精神病患者に対し、大麻の使用が精神疾患の発症や悪化につながることを教育するとともに、大麻の使用と関連した精神病のリスクについて注視していく必要がある。

＜全文＞
娯楽用大麻の使用を合法化する法律、大麻と大麻誘導体の強度の増加、大麻の入手可能性と商業化の拡大は、メンタルヘルス、特に精神病の発生率に影響を及ぼす可能性に注意を促している。
大麻や合成カンナビノイドへの曝露が精神病のリスクに関与していることを示唆する証拠がいくつかある 1。大麻やカンナビノイドと関連する精神病の結果は、短期間の精神病状態から慢性の精神病性障害まで多岐にわたる。観察データに加え、実験室での研究は、大麻、その主要な精神活性成分である δ-9-テトラヒドロカンナビノール、合成カンナビノイドが、統合失調症の症状に似た陽性、陰性、認知症状を特徴とする急性短時間精神病状態を誘発するという説得力のある証拠を示している 2。
大麻は、数日から数週間持続する精神病性障害（大麻誘発性精神病性障害、CIPD）を誘発することがあり、多くの場合、臨床的介入を必要とし、使用の中止により消失し、再暴露により再発する。デンマークでは、大麻の効力の増大が CIPD の発生率の増加と関連している 3。興味深いことに、CIPD と診断された患者の最大 50%が数年後に統合失調症または双極性障害と再診断されており、CIPD が慢性精神病性障害の前兆である可能性が示唆されている 4。さらに、統合失調症への「転換」率は、他の物質誘発性精神病と比較して CIPD が最も高いようである。しかし、CIPD が統合失調症に移行するのか、あるいは CIPD と統合失調症が関連しながらも別個の疾患であるのかについては不明である。

上記の簡単な症候以外にも、疫学的研究では、大麻曝露は統合失調症の高いリスク（2～4 倍）と関連している。用量反応関係は直線的であり、使用頻度や使用量が多いほど、また効力の強い大麻を使用するほどリスクは高くなる。他の関連因子としては、曝露した年齢が早いこと、小児期のトラウマ、他の薬物への曝露などがある。

大麻と精神病の因果関係があるかどうかは、問題となっている精神病の発生について個別に検討されるべきである。実験的研究で観察された、カンナビノイドへの曝露と精神病状態の出現との間の緊密な時間的関係は、因果関係を支持する強力な証拠となる。同様に、CIPD においても、大麻への曝露による精神病の出現、断薬による精神病の消失、再開による精神病の再発は、因果関係を示す説得力のある証拠となる。対照的に、大麻と統合失調症を結びつける証拠は、ほとんどが疫学研究から得られており、限界がないわけではない。これらの研究では、他の薬物使用、潜在性精神病、既往の大麻曝露、他の精神疾患などの交絡因子の調整を試みているが、因果関係の正確な推定には限界があり、関連する既知および未知の交絡因子をすべて把握し、測定することに依存している。

大麻と統合失調症の関係は、程度の差こそあれ、因果関係の強さ、一貫性、特異性、時間的特徴、方向性、生物学的勾配、首尾一貫性、妥当性など、ヒルの古典的な基準をいくつか満たしており、それを裏付ける実験的証拠もある。

エビデンスの強さに関しては、大麻の使用頻度、使用量、効能による直線的な用量反応関係（2 倍から 9 倍）がある 5。参考までに、タバコの喫煙者は非喫煙者に比べ、肺がんに罹患したり肺がんで死亡したりする可能性が 15～30 倍高く、肺がんの症例の～85%は喫煙と関連している。特異性という点では、大麻の使用はうつ病のリスクを増加させるが、精神病に対するエビデンスが最も強い。さらに、他の薬物（例えば、アンフェタミン）も精神病と関連しているが、精神病のリスクは大麻が最も高いようである。

エンドカンナビノイド系が神経発達過程に関与しているという事実は、青年期の大麻曝露が神経発達過程を混乱させ、そうすることで統合失調症のリスクを増大させるという生物学的妥当性を支持している。しかしながら、時間性に関しては、逆因果仮説が提唱されており、それによると、大麻のリスクが統合失調症のリスクをもたらすのではなく、統合失調症のリスクが大麻使用のリスクをもたらすとされている。ゲノムワイド関連研究（GWAS）は、大麻使用と統合失調症との間に双方向の因果関係があることを示す証拠を示しているが、逆因果メカニズムや統合失調症と大麻使用の両方に共通する遺伝的リスク（遺伝的交絡）の寄与が大きいことを示唆している 6。

古典的な因果関係判定基準には限界があり、特に多因子疾患に適用する場合には限界がある。統合失調症、あるいは Bleuler の言う「統合失調症群」は、おそらく病因において異質である。おそらく大麻曝露は、統合失調症群の中に埋もれている特定の精神病サブタイプと関連しているのかもしれない。さらに、多因子性の病因に沿えば、大麻は統合失調症を引き起こすのに必要でも十分でもない。おそらく大麻は、遺伝的責任などの他の因子と相互作用しながら、より高い統合失調症のリスクをもたらすのであろう。

もし大麻が精神病発症の高いリスクをもたらすのであれば、大麻をめぐる状況の変化は精神病発症率の上昇を伴うはずである。実際、大麻との関連で精神病の割合が増加していることを示唆する研究もある 7。しかし、この変化が公衆衛生に与える影響を十分に理解するには、時期尚早かもしれない。この点では、タバコと肺がんの歴史が参考になるかもしれない。疑われつつも、タバコが肺がんを引き起こすと認識されるまでに半世紀を要した。説得力のある疫学データにもかかわらず、タバコが肺がんの原因であることを立証するには、動物実験、細胞病理学、化学分析による証拠が必要であった。対照的に、統合失調症には特徴的な病態がなく、不均一である可能性が高く、大麻による精神病のリスクは喫煙による肺がんのリスクよりも低い。したがって、現時点では、大麻が統合失調症を引き起こすという同じレベルの証拠や確実性を期待するのは非現実的かもしれない。より可能性が高いのは、大麻と統合失調症のサブタイプを関連づける証拠が蓄積されることであろう。

大麻が新たな精神病を引き起こすかどうかにスポットライトが当てられている一方で、確立した精神病性障害の患者に対する大麻の影響を見落としてしまう危険性がある。統合失調症患者の大麻使用率の高さは「セルフメディケーション」によるものとされてきたが、その仮説を支持する証拠はほとんどない 8。対照的に、大麻が統合失調症の経過に悪影響を及ぼすという明確な証拠があり、陽性症状の増加、再発率、救急外来受診、入院、ホームレス、法的問題などがある。統合失調症は、「障害」の原因の上位 15 位に入っており、経済的にも負担が大きい。したがって、共存する大麻の使用による追加コストは相当なものになる可能性がある。

結論として、青少年における大麻への曝露を減らしたりなくしたりすることが、精神病の発症率にどのような影響を与えるかを推測したくなる。例えば、EU-GEI 研究では、高力価の大麻が入手できなくなれば、地域にもよるが、初回エピソードの精神病患者のかなりの割合（12～50%）を回避できることがわかった 5。

精神病の発症率をわずか 10%減らすだけでも、十分に価値がある。そのためには、大麻への曝露が精神病発症の最大のリスクとなる要因を特定する必要がある。さらに、精神病のリスクに対する大麻使用の寄与について、一般の人々に教育する必要がある。同様に、精神病患者に対して、大麻が病気の経過に及ぼす悪影響について教育し、大麻の使用を思いとどまらせ、効果的な治療法を開発するための、より大きな努力が必要である。
タバコの売上が世界的に減少する中、大量生産、広告、マーケティング、ロビー活動、法的防御の豊富な経験を持つタバコ産業は、大麻産業に投資している！大麻をめぐる状況が進化し続ける中、私たちは大麻に関連した精神病の転帰のリスクを懸念し続けなければならない。

〔翻訳：可児 涼真〕

■V. STARCEVIC. Keeping Dr. Google under control: how to prevent and manage cyberchondria. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 233-234.

Keeping Dr. Google under control: how to prevent and manage cyberchondria
Google 先生を制御下におくこと：サイバー心気症の予防法と治療法

＜要旨＞
健康情報の主要な情報源がオンライン検索となる「Google 先生」という行動パターンは、サイバー心気症という潜在的な問題を引き起こしている。サイバー心気症の予防には、オンライン健康情報リテラシーの向上、期待値の管理、情報過多への対処、不確実性への対処、信頼できる情報源の区別が必要である。サイバー心気症の治療戦略は、個人の状況や治療目標を考慮し、個別化されるべきであり、教育的アプローチと心理療法的アプローチの組み合わせで対処できると考えられている。

＜全文＞
インターネットは健康情報の主要な情報源となっており、通常は検索エンジンを駆使した健康情報に関するオンライン検索で入手する。「Google 先生」と呼ばれる行動パターンである。健康情報に関するオンライン検索は、これまで見つけることが困難だった健康情報に簡単にアクセスできる効果がある。しかし、それが問題となり、サイバー心気症につながることもある。
サイバー心気症とは、苦痛や健康不安の増大と関連して生じる過剰かつ/または繰り返される健康情報に関するオンライン検索が、機能への障害や否定的な結果にもかかわらず持続することをである 1。
後者には、医師との関係や、受療行動のパターンにおける混乱が含まれる 2。
サイバー心気症は、強迫的な〝問題あるインターネット利用〝の一形態であり 3、重要な問題は、健康情報に関するオンライン検索に対する不安定なコントロールにあることが示唆されている。
このような検索は、健康不安を和らげる必要性によって引き起こされるが、検索を続けるうちにその不安は増大し、やがて制御不能に陥る 4。
研究では、サイバー心気症と健康不安、問題のあるインターネット利用、強迫性障害の症状との間に強い関係があることが確認されている 1。
サイバー心気症の予防には、オンライン健康情報リテラシーの向上が必要である。リテラシーが高い人ほど、サイバー心気症のレベルが低いことがわかっているからである 5。
予防のための具体的なアプローチとしては、インターネットに対する誤った期待、情報過多への不十分な対処、不確実性、オンラインの健康情報源の信頼性に関する混乱など、サイバー心気症のリスクを高める要因に対処することが必要である 4。
予防プログラムではまず、インターネットに何ができて何ができないのかを明確にする必要がある。
非現実的な期待、たとえば、インターネットはすべての健康関連の問い合わせに決定的な説明を提供できるというような期待を打ち消すことが重要である。
情報の蓄積は、必ずしも理解や知識の向上につながるわけではない。
健康情報に関するオンライン検索の文脈では、より多くの情報を得ることは、例えば診断のような説明を得ることとイコールではない。
グーグル先生を介して自己診断を試みることは、制御不能に陥り、より多くの苦痛を引き起こし、サイバー心気症につながる可能性があるため、慎むべきである。

第 2 に、健康情報に関するオンライン検索中に健康情報が氾濫すること(情報過多)、特にその情報に一貫性がなかったり矛盾していたりする場合、検索中に「行き詰まった」感覚やコントロール不能に陥る可能性がある。情報過多の影響に関する教育を提供し、この過多への対処を改善することで、サイバー心気症から身を守ることができるかもしれない。
第三に、適切な不確実性管理もまた、サイバー心気症の予防に重要な役割を果たす可能性がある。
オンライン上の健康情報はあいまいなことが多く、混乱を招き、不確実性を増幅させる。
このような不確実性に耐えられず、「終結」(例えば、診断)に到達するためにさらに検索して対処しようとすることは、再確認を求める悪循環への道を開くことになる。
したがって、健康情報に関するオンライン検索が何の進展もなく、苦痛を与えるだけのようであれば、戦略を変更し、医師を含む別の情報源から関連する健康情報を得る必要がある。
第四に、オンライン上の健康情報の信頼できる情報源と信頼できない情報源を区別する能力は、健康情報に関するオンライン検索を行う際の安全領域を提供する。
信頼できる情報源(学術研究機関や政府など)から得られる健康情報は、「人間味がない」かもしれないが、通常より信頼できる。
インターネット掲示板、インターネットコミュニティやブログで見つけた健康情報は、個人的な経験を反映していることが多く、それはそれで価値があるかもしれないが、必ずしも他の人に当てはまるとは限らない。
サイバー心気症を持つ人々は、おそらくこれが「認知された」状態ではないため、通常直接的に助けを求めようとしない。
その代わりに、心気症、不安障害、問題のあるインターネットの使用、あるいは「ネット依存」などで臨床サービスを受ける傾向がある。
サイバー心気症の曖昧な概念的地位と比較的 ″隠された ″性質のために、その治療へのアプローチはまだ初期段階にある。
サイバー心気症の管理は、それぞれの人の状況への理解に基づいて行われるべきである。
言い換えれば、なぜその人はこの特定の時期にサイバー心気症を呈しているのか？何がサイバー心気症を誘発し、その目的は何なのか？健康情報に関するオンライン検索を始めたきっかけは特定の症状や健康上の懸念だったのか？その人は主に安心感を求めているのか？過剰なオンライン健康検索のために、サイバー心気症はどのような結果をもたらし、その人の生活はどのように変化したのか? 例えば、その人は医者を避けたり、医者に行く頻度が高すぎたりしていないか?
過剰なオンライン健康検索が引き起こした問題にもかかわらず、なぜ続くのだろうか？それは、検索が不確実性への対処法として経験されているからなのだろうか？
これらの疑問に対する答えが、治療アプローチを形成し、治療目標を決定すると思われる。
サイバーコンドリアにおける一般的な治療対象には、精神病理の特定の側面(例、健康不安および強迫症状)、性格特性(例、完璧主義、信頼/不信の不均衡、不確実性への不寛容、および時間管理の不良)、不安を誘発する刺激または苦痛を与える刺激に対する行動反応(例、安心感の追求または回避)、情報管理の問題(例、豊富なまたは矛盾するオンライン健康情報への対処不良)、コンピュータおよびインターネットとの相互作用の特異的側面(例えば、インターネットに対する非現実的な期待、またはオンライン健康検索の結果が表示される順序は、これらの結果が健康に関連した照会に対する説明を提供する可能性の高さを反映していると思い込むこと)がある。
これらの目標には、教育的アプローチと心理療法的アプローチを組み合わせて対処することができる。
サイバー心気症の治療には、既存の心理療法を応用することができる。ある研究では、心気症/健康不安のためのインターネット配信認知行動療法(CBT)をサイバー心気症にも対応するように修正したものが、両方の治療に有効であることを実証した 6。
その研究では、サイバー心気症に特化した CBT の構成要素として、オンライン健康情報リテラシーを向上させる対策と、検索を生産的なものにし、過剰で不必要な検索を避ける方法についての心理教育が含まれていた。
サイバー心気症は、公衆衛生上の問題 3 であると見なされるようになってきており、それは医療に影響を及ぼす可能性と大きく関係している。この認識のもと、この症状の予防と治療プログラムを開発し、その有効性を検証することが優先されるべきである。

〔翻訳:清水 俊宏〕

# FORUM – *PROMISING CANDIDATE BIOMARKERS IN PSYCHIATRIC DISORDERS*

■A. ABI-DARGHAM, S.J. MOELLER, F. ALI ET AL. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 236-262.

Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field
精神疾患におけるバイオマーカー候補：本分野の現状

＜要旨＞
本稿では、精神疾患に関する精神神経科学の文献の中で、最も有望なバイオマーカーのエビデンスをレビューし、バイオマーカー検証プロセスにおける重大な問題点を指摘している。疾患の概念化とバイオマーカー候補の臨床応用に向けた試験とでは別の分類形式が必要であることを提唱し、実用的なバイオマーカーを実現するための具体策についても言及している。

＜抄録＞
精神医学の分野では、患者を客観的に診断し個々人に合った治療法を提案するのに役立つ、強固で信頼できる有効なバイオマーカーがないことが障壁となっている。本稿では、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、不安障害および心的外傷後ストレス障害、大うつ病および双極性障害、薬物使用障害に関する精神神経科学の文献の中で、最も有望なバイオマーカーのエビデンスをレビューし、批判的に評価している。検討されたバイオマーカー候補には、様々な神経画像、遺伝学的、分子生物学的、末梢サンプルアッセイが含まれ、病気の罹りやすさや有無を判定し、治療反応や安全性を予測することを目的としている。この総説は、バイオマーカー検証プロセスにおける重大なギャップを浮き彫りにしている。過去 50 年にわたる莫大な社会的投資により、数多くのバイオマーカー候補が同定されてきた。しかし、現在までのところ、これらの評価尺度の圧倒的多数は、臨床現場に導入されるのに十分な信頼性、有効性、有用性が証明されていない。戦略的投資によってこの行き詰まりを打開し、限られた数の有望な候補に焦点を当て、特定の適応症について確定試験を進めることができないか、検討する時期に来ている。確定的な試験のための有望な候補としては、自閉症スペクトラム障害におけるサブグループの同定に用いる、脳波を用いて測定される事象関連脳電位である N170 信号、統合失調症における治療反応性の予測に用いる線条体結合性指標（SCI）や機能的線条体異常（FSA）指標などの線条体安静状態機能的磁気共鳴画像法（fMRI）指標、全般性不安障害の初回発症を予測するための電気生理学的指標であるエラー関連陰性（ERN）、社会不安障害の治療反応を予測するための安静状態および脳構造コネクトミクス指標がある。バイオマーカー候補の概念化と試験には、別の分類形式が有用かもしれない。遺伝学や神経画像診断以外のバイオシステムも含めることができるような共同での取り組みが必要であり、選択された評価尺度をモバイルヘルスツールを用いながら自然な状態でオンライン遠隔測定することは、この分野を大きく前進させる可能性がある。適切な資金調達とパートナーシップのメカニズムの開発とともに、明確に定義された目標に適用するための具体的なベンチマークを設定することも極めて重要である。最後に、バイオマーカーが実用的であるためには、個人レベルで臨床的に予測可能であり、臨床現場で実行可能である必要があることを忘れてはならない。

〔翻訳：九野（川竹）絢子〕

## Commentaries

■L.N. YATHAM. Biomarkers for clinical use in psychiatry: where are we and will we ever get there? World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 263-264.

Biomarkers for clinical use in psychiatry: where are we and will we ever get there?
精神科臨床でのバイオマーカー：我々はどこにいて、そこに到達できるのか？

＜要旨＞
診断や治療が主に症状評価に基づいて行われている現在の精神科診療の限界を超えて、診断と治療効果を高めるために、精神医学において臨床的に有用なバイオマーカーの発見が期待される。一方で、そのようなバイオマーカーの発見が思うように進んでいない現状があるが、その要因として研究デザインの問題、精神疾患の異質性、脳のメカニズムの理解が限られていることがある。本稿では精神医学のバイオマーカー探索を前進させる方法として、ヒト多能性幹細胞技術や CRISPR-Cas9 遺伝子編集などの技術の進歩を活用すること、AD Neuroimaging Initiative を模範とし標準的なデータ収集プロトコルに基づいた世界中の施設からデータを活用すること、企業が進める臨床試験の膨大な治療情報の有効活用することを提案している。

＜全文＞
現在、精神科診療のほとんどすべての側面で、患者の診断と管理のために症状の存在と変化を評価することに依存している。
精神疾患は、DSM-5 と ICD-11 で定義されているように、少なくとも一定期間、一緒に発生する症状の集まりに基づいて診断される。
精神疾患に対する新しい治療法の有効性や、規制当局による新薬の承認は、評価尺度に基づく症状の重症度の変化のみに依存している。
しかし、精神疾患の治療法のほとんどは患者の約半数にしか効果がなく、治療法を決定するための予測ツールもないため、どのような患者に対しても、臨床医と患者の嗜好に基づいた治療が行われているのが一般的である。
このような不満足な現状を考えると、精神医学が、医学の他のどの専門分野よりも、患者の診断と治療を進歩させるために臨床的に有用な予測バイオマーカーを必要としていることは明らかである。
では、バイオマーカーとはどのようなもので、どのように役立つのであろうか？
米国食品医薬品局-国立衛生研究所バイオマーカーワーキンググループは、バイオマーカーを「正常な生物学的プロセス、病原性プロセス、または曝露や介入に対する反応の指標として客観的に測定・評価される特性」と定義している。
臨床応用に基づき、バイオマーカーは、疾患の発見を助ける診断バイオマーカー、疾患の発症リスクを予測する感受性/リスクバイオマーカー、介入に対する反応または非反応を予測する予測バイオマーカー、疾患の状態の変化を示すモニタリングバイオマーカー、寛解または再発の予測を助ける予後バイオマーカー、介入後の有害事象の可能性を予測する安全性バイオマーカーに分類することができる。
バイオマーカーは、多くの医学や外科学の専門分野で、病気の診断や管理を助けるために広く使われている。
例えば、バイオマーカーが発見される以前は、アルツハイマー病（AD）の診断は主に臨床症状に基づいており、確定診断には死後の脳病理検査が必要であった。
しかし、画像診断と脳脊髄液バイオマーカーの発見により、診断プロセスは一変した。
現在では、これらのバイオマーカーを用いて、生きている人間の AD 診断を確定することができる 1。
精神科診療を変革するためのバイオマーカーの緊急かつ差し迫った必要性を考えると、Abi-Dargham ら 2 名による精神医学におけるバイオマーカー候補の現状レビューは最も時宜を得たものである。
彼らは、「精神疾患におけるバイオマーカーのリトマス試験紙は、臨床診療を変える能力である」と正しく指摘している。
彼らの総説では、さらなる試験が必要な有望なバイオマーカー候補がいくつか挙げられているが、悲しいことに、バイオマーカー開発に必要な検証のすべての段階を経たものはなく、臨床での採用に意味のある感度と特異性が期待できるものは（あったとしても）ほとんどない。
したがって、「精神医学において臨床的に実用的なバイオマーカーはまだない」という彼らの結論は十分に正当なものである。
言うまでもなく、バイオマーカー研究には数十年にわたる多大な投資がなされているにもかかわらず、精神医学において臨床的に有用なバイオマーカーの発見が進んでいないことは残念なことである。
Abi-Dargham ら 2 は、症例対照研究デザインへの過度の依存、精神疾患の異質性、脳のメカニズムや機能に関する不十分な知識、年齢、性別、服薬状況による交絡の影響など、精神医学におけるバイオマーカー研究の基本的な障壁について論じている。
実際、DSM の診断を受けた患者と健常対照者を比較する研究デザインでは、精神疾患の症状発現の根底にある正確な神経生物学的／神経化学的変化を見出すことはまだできておらず、バイオマーカーの標的探索の

大きな障害となっている。
DSM で定義された精神疾患の多くが異質であることを考えれば、これは驚くべきことではない。なぜなら、患者の多様なサブグループで同じ生物学的変化が根底にあるとは考えられないからである。
バイオマーカー探索と検証のための〝適切な表現型〟を定義することの難しさは、様々な DSM 診断 3 に対する評価者間の一致の低さ、併存疾患、投薬効果、慢性化などの存在によって、さらに複雑になっている。
実際、DSM の診断を受けた患者と健常対照者を比較する研究デザインでは、精神疾患の症状発現の根底にある正確な神経生物学的／神経化学的変化を見出すことはまだできておらず、バイオマーカーの標的探索の大きな障害となっている。
DSM で定義された精神疾患の多くが異質であることを考えれば、これは驚くべきことではない。なぜなら、患者の多様なサブグループで同じ生物学的変化が根底にあるとは考えられないからである。
バイオマーカー探索と検証のための〝適切な表現型〟を定義することの難しさは、様々な DSM 診断 3 に対する評価者間の一致の低さ、併存疾患、投薬効果、慢性化などの存在によって、さらに複雑になっている。
このような課題を考えると、精神医学の臨床に役立つバイオマーカーが見つかるのだろうか？
Abi-Dargham ら 2 は、バイオマーカー探索を前進させるためのいくつかの提案を行っている。例えば、彼らのレビューで特定された有望なバイオマーカー候補に焦点を当てること、特定の適応症のためのバイオマーカーを発見するという明確な目標を持った研究を計画すること、神経生物学的特徴に基づく患者のサブグループで潜在的なバイオマーカーを試験するための別の分類形態を受け入れること、臨床経過や治療反応において十分に特徴づけられたメガサンプルを用いた十分な検出力を持つエピジェネティクス／遺伝学的研究、予防や治療アプローチを試験するための先験的な層別化アプローチなどである。
これらはすべて、バイオマーカー研究のために追求すべき有用な道である。
加えて、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）技術 4、特に iPS 細胞を用いた 3 次元（3D）組織工学を用いた疾患の in vitro モデル 5 や CRISPR-Cas9 遺伝子編集の進歩は、バイオマーカー探索を促進するために、精神疾患の根底にある分子メカニズムの解明にも活用されるべきである。
また、深部臨床表現型、認知評価、生物学的サンプリング、電気生理学的および画像診断のための標準的なデータ収集プロトコルを開発し、世界中の施設からデータをプールできるようにすべきである。
AD Neuroimaging Initiative（ADNI）は、そのような取り組みのよい例である 6。ADNI は、2004 年に官民パートナーシップによる多額の資金提供によって開始され、国際的な学術センターがデータ収集の標準化とデータプールを行うことを可能にし、AD のバイオマーカーの発見につながった。
精神医学における同様の取り組み、例えば、EMBARC（Establishing Moderators and Biosignatures of Antidepressant Response for Clinical Care for Depression）プロジェクト、CAN-BIND（Canadian Biomarker Integration Network in Depression）、PRONIA（Personalized Prognostic Tools for Early Psychosis Management）コンソーシアム、そして最近発足した BD2 Integrated Network7 が計画している縦断的コホート研究などは、明らかに正しい方向への一歩である。
さらに、精神疾患に対する新薬の有効性を確認する企業が進める第 2/3 相臨床試験プログラムでは、膨大な量の治療データが生成される。
これらの臨床試験が、深い臨床表現型分類と生物学的サンプリングを含む標準化されたデータ収集プロトコルを実施し、データを他のネットワークとプールできるようにすれば、これらのデータはバイオマーカー探索のための巨大な資源となりうる。
将来を見据えると、特定の DSM-5 疾患と正確に対応する診断バイオマーカーが発見される可能性は、疾患の異質性と疾患間の症状の重複を考えると、非常に低い。
しかし、Abi-Dargham らによってレビューされた新たなエビデンスや、バイオマーカー探索のための研究手法の継続的な進歩は、疾患転換のための感受性マーカーや治療反応の予測バイオマーカーが精神医学における将来の現実になるという希望の光を与えてくれる。

〔翻訳：清水 俊宏〕

■M.L. PHILLIPS. Promising approaches in the search for biomarkers of bipolar disorder. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 264-265.

Promising approaches in the search for biomarkers of bipolar disorder
双極性障害のバイオマーカー探索に対する有望なアプローチ

＜要旨＞
精神疾患の実用的なバイオマーカーの探索研究においては、操作的診断基準に基づく診断カテゴリーよりも、根本的な病態生理学的メカニズムに対するアプローチを行うべきだと言われている。双極性障害では、躁状態・軽躁状態の基盤となる不確実な報酬期待や衝動的な意思決定といったモデルや、ドパミン神経系に関わる分子生物学的メカニズムがバイオマーカー探索のためのヒントになる。こうしたモデルやメカニズムは必ずしも疾患特異的なものではないため、強固なバイオマーカーの同定とそれに関連する新たな疾患分類体系が、新たな介入方法の開発につながる可能性がある。

＜全文＞
Abi-Dargham ら 1 は、主要な精神疾患のバイオマーカー候補の検証における重大なギャップを強調している。彼らは、いくつかの大規模コンソーシアム研究の問題点の一つは、「実用的なバイオマーカーターゲット」が存在しないことであると指摘している。なぜなら、研究の大部分は、リスク予測や治療反応性といった特定の目的のためのバイオマーカーではなく、群間差や指標間の関連を同定するためにデザインされているからである。さらに、主要な精神疾患の多くがかなりの異質性を有していることや、測定技術の精度が不十分であることも問題である。著者らは、今後のバイオマーカー探索・検証研究においてとるべきアプローチについて、いくつかの提言を行っている。そのひとつは、病気の診断カテゴリーよりも、根本的な病態生理学的メカニズムを反映する中間的な表現型に注目することである。
双極性障害のバイオマーカー研究において、このアプローチがどのように実践できるのか、例を挙げてみたい。双極性障害は臨床症状が複雑であるためか、根本的な病態生理学的メカニズムを反映する神経生物学的マーカーを同定することが特に困難であった。しかし、双極性障害の特徴である躁病/軽躁病を特徴づけるいくつかの重要な構成要素の根底にある神経生物学的メカニズムの研究に焦点を当てることで、この課題に着手することは可能であると主張したい。
よく再現された文献によれば、躁病／軽躁状態は、報酬感受性の亢進や目標の過大評価 2、衝動的な意思決定や行動 3 によって特徴づけられ、その発症やそれに伴う機能障害が予測される。これらの特徴は、躁病/軽躁病の他の臨床的特徴、例えば、エネルギーの増加/睡眠欲求の減少、高揚/易刺激性気分などと密接に関連している。したがって、これら 2 つの特徴に注目することは、躁病／軽躁病の根底にある神経生物学的メカニズムを明らかにするであろう。
双極性障害の患者では、報酬期待コンテクストの中で上記の特徴が誘発される可能性がある 2。実験パラダイムでモデル化できるこのような報酬期待コンテクストは、次の 2 つである：a)目標（報酬）追求中の不確実な報酬期待、すなわち、即時的な将来の報酬の確率が変化し不確実であり、報酬に敏感な/目標過大評価傾向のある人では、潜在的な将来の報酬が過大評価される 2、b)より衝動的な個人では、しばしばより不利な即時の小さい報酬を選択する）が誘発される可能性がある。したがって、不確実な報酬期待や異時点間選択は、報酬感受性/目標過大評価や報酬主導型の衝動的意思決定や行動の根底にある神経生物学的メカニズムを調べるのに理想的な文脈である。
アンフェタミンは躁病/軽躁病を誘発し、躁病/軽躁病の治療や再発予防に用いられる抗精神病薬はドーパミン伝達に影響を与える 4。さらに、双極性障害や躁病・軽躁病の素因に関与している前頭前皮質-線条体報酬神経ネットワーク 5 には、中脳腹側被蓋野から腹側線条体（中脳辺縁系）、中脳黒質傍から背側線条体（黒質線条体）、腹側被蓋野から前頭前皮質（中脳皮質）経路という広範なドーパミン投射がある。
さらに、アンフェタミンによって誘発された腹側線条体ドーパミン放出は、双極性障害の成人の躁病／軽躁病の増加と正の相関があった。また、げっ歯類の大規模な文献によれば、報酬ネットワーク腹側被蓋野のドーパミン伝達の亢進は、報酬主導型の衝動的行動や、睡眠の減少やエネルギーの増加といった躁病／軽躁病の他の特徴と関連している 4。
これらの知見を総合すると、特定の報酬期待パラダイムと、報酬期待に関連した神経回路網の活動およびその根底にあるドーパミン作動性調節を調べるマルチモーダルイメージングアプローチを組み合わせることが、躁病／軽躁病の素因となる神経生物学的メカニズムを反映するバイオマーカーを同定する有望な方法であることがわかる。
双極性障害はまた、ドーパミン伝達の亢進に起因すると考えられる高レベルのミトコンドリア機能障害と酸化ストレスが関与する、エネルギー調節の障害として概念化されている 7。マウスとヒトを用いたエレガントなトランスレーショナルワークにより、持続的なドーパミン合成の亢進が細胞質ドーパミンの亢進をもたらし、それがモノアミン酸化酵素によるドーパミンの代謝亢進につながることが示されている 8。この過程で、モノアミン酸化酵素

はミトコンドリア外膜に固定され、ドーパミンの脱アミノ化によって生成された電子をミトコンドリアの膜間腔に移動させ、電子伝達連鎖活性を増加させ、ドーパミンの合成と放出の増加を支える。しかし、代謝需要の増大は、最終的にはミトコンドリア機能の障害につながり、酸化ストレスによるミトコンドリア機能障害が細胞質ドーパミンの酸化を引き起こし、細胞質ドーパミンの上昇がさらにミトコンドリアの酸化ストレスを助長するという毒性カスケードを引き起こす可能性がある 9。したがって、ドーパミン伝達の亢進とそれに伴うミトコンドリア機能障害は、双極性障害における躁病/軽躁病の特徴であるエネルギー調節機能障害の根底にあると推定されるメカニズムである。
これらの例は、躁病／軽躁状態を特徴づけ、その素因となる主要な特徴の根底にある中核的な神経生物学的メカニズムを反映するバイオマーカーを同定することを目的とした今後の研究で、採用できる可能性のあるアプローチを示している。しかし、注意すべき重要な点は、これらの特徴、特に報酬主導型の衝動的な意思決定や行動は、少なくとも部分的には、物質使用障害などの他の障害と関連しているということである。したがって、このようなアプローチにより、現在 DSM-5 で定義されているような特定の精神疾患に必ずしも特異的ではなく、異なる診断カテゴリーにまたがる構成要素の根底にある神経生物学的メカニズムを反映したバイオマーカーが得られる可能性が高い。
このトランス診断的アプローチは Research Domain Criteria モデルと一致しており、上述の 2 つの報酬期待コンテクストは Positive Valence Systems の Reward Valuation の 2 つの下位構造と関連している。Abi-Darghamらが論文で強調しているように、ある DSM-5 で定義された障害は、複数の異なるバイオマーカーと関連している可能性があり、それぞれのバイオマーカーは、トランス診断構成概念に関連する神経生物学的メカニズムを反映している。
どのような疾患についても、最終的に確実で信頼できるバイオマーカーを提供するためには、独立したサンプルで所見を再現する広範な研究が必要であることは明らかである。しかし、神経イメージングの方法論（例えば、より高磁場強度の磁気共鳴画像法）がますます洗練され、より優れた動物モデルや細胞モデルとともに、主要なトランス診断の構成要素の神経生物学的メカニズムを解明し、新たな分類体系の形成に役立つ強固なバイオマーカーを提供する機会が到来していることに、私は希望を持ち続けている。これにより、リスク同定を助け、新たな介入法の開発に役立つターゲットが得られるだろう。
Abi-Dargham らが述べているように、これはこの分野における主要な科学的目標であるだけでなく、これらの健康を衰弱させる、しかし一般的な病気に苦しむすべての人々の健康と幸福を改善するための重要な臨床的使命でもある。

〔翻訳：可児 涼真〕

■H.S. MAYBERG, B.W. DUNLOP. Balancing the beautiful and the good in pursuit of biomarkers for depression. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 265-267.

Balancing the beautiful and the good in pursuit of biomarkers for depression
うつ病のバイオマーカー探索における美と善のバランス

＜要旨＞
Abi-Dargham らの概説では、病態解明から治療法へと繋げていこうとする古典的なモデルに基づく医学的バイオマーカー開発を提唱されている。一方で、本稿ではそういったモデルに基づく大うつ病性障害（MDD)のバイオマーカー開発の問題点や限界を指摘した上で、病態解明ではなく、治療法選択や症状経過の評価目的でバイオマーカーを開発することの有用性を指摘している。

＜全文＞
Abi-Dargham ら 1 による概説は、主に古典的な前向きトランスレーショナルモデルに基づく精神医学バイオマーカー開発に関する観点を提供している。このアプローチは、現在米国国立精神衛生研究所が優先的に採用しているもので、生物学的な病態プロセスの特定から、病態生理学的なターゲットに関与し臨床的改善につながる介入の開発までの直線的な経路を仮定している。
これは、トランスレーショナル・ニューロサイエンスの美しさを最も純粋な形で反映したモデルである。成功すれば、大きな知的満足をもたらすだけでなく、臨床医が患者への治療勧奨を補強するための明確な説明が可能になり、関係者全員の介入に対する信頼が高まるという利点もある。

この概要では、気分障害のバイオマーカー研究のいくつかの新規分野について概説しているが、どの例も、開発の第 3 段階（外部検証）および第 4 段階（臨床的有用性）にはまだほど遠い。
我々の立場からすると、大うつ病性障害（MDD）のバイオマーカー開発において優先すべき 3 つの重要な臨床的疑問がある。第一に、バイオマーカーが提供できる最大の臨床的有用性は、一般に「プレシジョン・メディシン」として特徴づけられる、有害な影響を及ぼさず、有効である可能性が最も高い治療法に個人を適合させることであろう。プレシジョン・メディシンは、特定の診断に関連した治療結果のばらつきに大きな関連がある。この目標についてはほとんど議論の余地はないが、現在までの MDD のバイオマーカーの大部分は、MDD 患者と健常対照者を区別することに焦点が当てられている。この区別は、非うつ病患者が治療のために診療所を訪れることがないことを考えると、臨床的な関連性はほとんどない。
第二に、抑うつ気分を呈する患者を評価する際の主な診断上の課題は、「非抑うつ」ではなく、MDD か双極性障害かの鑑別診断である。この 2 つの気分障害を鑑別できるバイオマーカーは、臨床的に有用性が高く、異なるリスクレベルの治療選択に直接役立つ。この鑑別診断は、大うつ病エピソードが気分の訴えであるにもかかわらず、軽躁状態や躁状態を経験するには生活歴が短すぎる青年期や新成人にとって最も重要であり、必要なときに気分安定薬がない状態で抗うつ薬を開始すると悲劇的な結果を招く可能性がある。
最後に、MDD の経過に関する予後バイオマーカーは、ケアプランの立案や介入の標的として臨床的に非常に有用である。MDD 患者の中には、維持的電気けいれん療法や脳深部刺激療法による治療を必要とするような進行性で悪化した経過をたどる患者がいるという明確な臨床的証拠があるにもかかわらず、この分野では、予後不良や治療抵抗性の増大のバイオマーカーを同定できるかもしれない MDD の生物学的情報に基づく縦断的研究への投資が著しく不足している。さらに、現在治療を受けている気分障害患者の大多数は、抗うつ薬を以前よりもはるかに長期にわたって服用しているが、このような神経化学的な調節が疾患の経過に及ぼす潜在的な悪影響はほとんど知られていない。MDD の再発の可能性を示すバイオマーカーが開発されれば、行動学的指標によって補完され、治療の維持や漸減に関する意思決定に情報を提供し、再発リスク生物学を標的とした介入の開発を導くことができるであろ
気分障害の主要な関心臓器である脳の状態を明らかにすることは、バイオマーカー開発の重要な要素であると言っても過言ではない。血液ベースの炎症マーカーやメタボロームマーカーは、MDD における中核的な神経回路に影響を与えることが証明されている 2, 3。治療選択バイオマーカー開発の研究において、解剖学的および機能的な神経回路の状態を明らかにし、それらを臨床的特徴と関連付けることは、戦略的な逆翻訳的メカニズム研究にも役立つ可能性があり、研究にとってインパクトのある標的を特定できる可能性が高まる 4–6。
臨床的有用性が高い可能性を考慮すると、MDD 患者に対する治療選択バイオマーカーの開発に、この分野はどのように取り組むべきか？病態学的標的を同定し、その標的に作用する薬剤を開発するという古典的なアプローチは、精神疾患を病態生理がより明確に定義されている医学的疾患と一致させるものであり、長期的に最も大きな利益をもたらすものである。しかし、治療に関連するバイオマーカーを同定するためには、この方法しかないのだろうか 7。Abi-Dargham らによる概説は、前向きトランスレーショナルバイオマーカーの応用が約束された状況は非常に遠い未来であることを示唆している。臨床的有用性の高いバイオマーカーをより迅速に得るために、今日何ができるのだろうか？
我々は、既存の MDD 治療薬の作用機序が非常に多様であることと、それらの治療に対する患者の反応が異質であることから、膨大なバイオマーカー探索の価値があると信じている。精神療法ではうまくいかなくても、選択的セロトニン再取り込み阻害薬ではうまくいくこともあるし、その逆もある。これまでの研究で、このような結果は 2 つの異なる脳内ネットワークではなく、同じネットワークの異なる状態を反映していることがすでに証明されており 4, 5, 8、古典的な前方変換アプローチだけでは不十分であることが示唆されている。さらに、ある薬物療法に反応しなかった患者が、別の薬物療法に切り替えたり、非定型抗精神病薬やリチウムを追加することで寛解に至る場合もあれば、ケタミンや神経調節薬による治療を受けて初めて改善する場合もある。仮説によれば、どのうつ病の「脳の状態」に導入されたとしても、最終的にはシナプス形成の亢進や神経可塑性の他の様式という共通の経路をたどることになるとしても、これらの治療法のそれぞれで改善につながる機序的変化は異なる可能性が高い。
したがって、最終的に「適切な」心理療法、薬物療法、神経調節療法を選択するためには、患者の現在の脳の状態や、ある治療法が効かない、あるいは以前は効果があったのに効かなくなる原因をより深く理解し、特徴づけることが重要である。侵襲的および非侵襲的な形態の神経調節に対する反応の差は、特に説明力がある。実際、さまざまな形態の刺激に対する脳の反応状態を特定するだけでなく、そのような状態に寄与するネットワーク内の活動を介入によって直接調節することができるため、バイオマーカー開発へのメカニズム論的な前進的トランスレーショナルアプローチに情報を与えることができる 9。

生物学的効果の異なる様々な有効な治療法が豊富に混在しており、さらに特定の治療に対する反応の個人差があることから、臨床的に有用性の高いバイオマーカーを明らかにする大きな価値がある。しかし、このようなアプローチへの投資はごくわずかである。この投資不足の原因は、探索ベースの関連づけ主導型手法にメカニズム論的仮説検証がないことにあると考えられる。リバースエンジニアリングアプローチを適用し、治療結果の不均一性から逆算して治療選択バイオマーカー（疾患の病態生理学において直接的な因果関係を持たない可能性がある）を同定することは、すでに有効であり、潜在的に生産的であることが証明されている 4–8。このようなバイオマーカーの臨床的有用性は、臨床医が現在の試行錯誤の基準を超えて、寛解までの時間を短縮し、潜在的な副作用にさらされる機会を最小化することを可能にする可能性にある。治療選択バイオマーカーを用いれば、治療抵抗性の ″臨床段階 ″という概念をさらに超越することができ、現在の治療モデルでは患者が標準治療に反応しないことを示すまで保留される、より集中的な治療に即座に進むことが可能となる。
研究者は、定義された病態生理から治療法へと直線的に進む、古典的な前進的トランスレーショナル・メディカル・モデルの魅惑的な性質に留意すべきである。その美しさには真実があるが、気分障害にそれが現れる日はまだ遠い。その一方で、治療法の選択と疾患経過の緩和において大きな利益につながる可能性のある、おそらく知的満足度の低い他のアプローチもある。十分に実施された比較治療試験において、バイオマーカーを用いて臨床転帰のばらつきを説明することは、プレシジョン・メディシンの枠組みにおいて、意思決定に情報を与える可能性が最も高い。このような差し迫ったインパクトがあり、臨床的に実行可能なバイオマーカー戦略に投資し、その価値を認識することを怠ることは、現在苦しんでおり、将来も苦しみ続けるであろう何百万人もの患者に対する冒涜である。

〔翻訳：九野（川竹）絢子〕

■L. SCHMAAL. The curse and opportunity of heterogeneity in the pursuit of psychiatric biomarkers. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 271-272.

The curse and opportunity of heterogeneity in the pursuit of psychiatric biomarkers
精神医学におけるバイオマーカーの追求

＜要旨＞
精神疾患のバイオマーカー同定を目指す研究がこの 20 年間で著しく増加している。しかし、臨床的に実用性のあるバイオマーカーは、どの精神疾患においてもまだ同定されていない。精神障害が本質的に非常に多因子性であり脆弱性に寄与する心理的・環境的要因が広範に存在するという事実から診断バイオマーカーの同定は困難である。一方で予後バイオマーカーや予測バイオマーカーにおいては均質なサンプルを得やすいこと、統計的手法の進歩から今後、研究が進展する可能性が高い。

＜全文＞
Abi-Dargham ら 1 は、精神医学におけるバイオマーカー研究の現状を包括的に概観している。過去 20 年間、この分野では、精神疾患のバイオマーカー同定を目指す研究が目覚ましく増加してきた。これは、大規模な資金提供イニシアティブ（米国国立精神衛生研究所など）や、取得技術や計算アプローチの進歩によって促進された。しかし、臨床的に実用的なバイオマーカーは、どの精神疾患においてもまだ同定されていない。本書は、精神医学において臨床的に有用なバイオマーカーを開発するための障壁と今後の方向性について考察するタイムリーな機会である。
著者らはバイオマーカーの開発段階を、バイオマーカーの同定、内部検証、外部検証、臨床的有用性の実証と定義している 1。同定されたバイオマーカーのほとんどは第 2 段階を越えておらず、独立したデータセットで外部検証されたバイオマーカーはほとんどない。外部検証サンプルでバイオマーカーの予測性能を調べた数少ない研究は、サンプルサイズが小さいことが多く、予測性能の推定値が系統的に膨れ上がる可能性がある 2。外部バリデーションを行い、サンプルサイズが十分に大きい研究が少ないことは、この分野の研究がパイロットスタディの段階にあることを反映している。
著者らの結論に沿えば、診断バイオマーカーを同定するための現在のアプローチ（ほとんどが単一の精神疾患における症例対照研究）では、バイオマーカーに基づく、あるいはバイオマーカーを支援する精神疾患の診断枠組みにはつながりそうもないと私は考えている。このような判断は、個々の神経画像、遺伝子、末梢マーカ

ーはその効果量が比較的小さく、疾患表現型の分散を説明するには不十分であるという観察に基づいている。例えば、より大きな効果を期待して多峰性の神経画像指標を組み合わせても、診断精度はしばしば限定的なままである 3。同定された生物学的異常の効果が小さく、診断能力が限定的であることは、精神障害が本質的に非常に多因子性であり、脆弱性に寄与する心理的・環境的要因が広範に存在するという事実によって説明される。

別の、あるいは補完的な説明は、疾患の表現型の測定が不正確であることに見出される。病理組織学を診断に用いる腫瘍学などの他の医学分野とは異なり、精神医学は診断カテゴリー内でもカテゴリー間でも非常に複雑で異質な病像に悩まされている。現在の診断分類は、すべての患者にとって同一の症状が固定された症候群の存在を誤って想定している。しかし、精神医学の診断カテゴリー内で異なる症状プロフィールを持つ患者は、その基礎となる生物学的特徴、重症度、機能に関して互いに異なる可能性が高い。例えば、最近の大規模研究（N>150,000）により、非定型的なエネルギー関連症状を特徴とする大うつ病性障害（MDD）の特異的な症状プロファイルが同定された。このプロファイルは、独特の生物学的特徴−特に免疫系の調節障害−と関連している 4。実際、MDD と診断されたすべての患者を健常者と比較した場合よりも、免疫および代謝異常とこの特異的なうつ病症状プロファイルとの関連について、より大きなエフェクトサイズが観察されている 5。多様な、あるいは正反対の症状プロファイルを集積するという一般的なやり方は、精神疾患の臨床的に有用な診断バイオマーカーの開発を妨げてきた。

さらに、同定された遺伝的・（神経）生物学的異常のほとんどは、単一の精神疾患に特異的なものではないため 6、鑑別診断には適さない。例えば、免疫代謝異常と関連したうつ病の非典型的なエネルギー関連症状プロファイルは、MDD に特有のものではないと考えられる。従って、診断の枠を超えた症状や行動の次元を興味のある表現型として取り入れることは、バイオマーカー開発を大きく前進させる可能性を秘めているが、必ずしもより正確な診断を促進するものではない。

精神障害の生物学的マーカーを同定することの価値は、それが診断目的の有用なツールとなるかどうかに限定されない。例えば、背側前頭前皮質と前帯状皮質との間の異常な機能的結合は、MDD における中核的な機能障害であることが示唆されている。この欠損のエフェクトサイズは診断バイオマーカーとしては小さすぎる。それにもかかわらず、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）の重要な標的部位であることが証明されている。最近の予備的研究では、前帯状皮質との負の機能的結合が強い背外側前頭前皮質部位を標的とすることで、rTMS を最適化し、個別化できることが示唆されている 7。

診断バイオマーカー同定を改善するための戦略が提案されているが、診断バイオマーカーに焦点を当てるのではなく、予後バイオマーカーや予測バイオマーカーにシフトすることが適切であろうという著者の意見に同意する。再発・再燃や治療効果に関する予後バイオマーカーを同定することは、問題となる結果（例えば、生物学的治療）に関与するプロセスにより明確に対応するため、より実りある試みとなるかもしれない。実際、治療成績は治療前の脳の違いに関係することが多く、治療の結果として脳が変化することが研究で示されている。さらに、治療に対する反応に基づいて人々をグループ化すると、DSM 診断に基づいてグループ化するよりも均質なサンプルが得られる可能性があり、臨床的に実用的なバイオマーカーが得られる可能性がさらに高まる。例えば、MDD 患者における選択的セロトニン再取り込み阻害薬に対する反応の脳波バイオマーカーなどである 8, 9。

とはいえ、治療反応者や精神疾患の再発エピソードを経験する患者のグループ内には、依然として異質性が存在する可能性がある。なぜなら、根本的なメカニズムが異なっているのに、異なる人に同じ結果がもたらされる可能性がある（ほとんどの治療法には明確な単一の作用機序がない）。残念なことに、ほとんどの臨床試験は、このような群内の異質性を切り離すのに十分な検出力を有しておらず、将来的には、より大規模な臨床試験（例えば、臨床試験ネットワークを通じて）、既存の臨床試験データのデータプール構想、またはより柔軟な臨床試験デザインが必要とされる。

予後予測バイオマーカーの今後の開発でもう一つ重要なことは、機械学習（例えば、リカレントニューラルネットワーク）の最近の進歩により、予測モデルを時変予測因子で拡張することである。精神疾患の治療反応や再発は静的なものではなく、動的なプロセスであることが多いため、時間変化するバイオマーカーを含めることで予測精度が向上する可能性がある。ベースライン予測変数にバイオマーカーの早期変化を加えることで、治療反応予測精度が向上することが初期の研究で示唆されているが 8、予測変数の時間変化の性質を利用した研究はこれまでほとんどない。

結論として、臨床的に実用的なバイオマーカーはまだ発見されていないものの、大規模研究や共同研究（独立した検証を可能にする）、統計的手法の進歩、より正確な表現型決定など、いくつかの進展により、今後数年間で精神科バイオマーカー研究の進展が加速する可能性がある。現在の診断分類内および診断分類間、また治

療反応者グループ内の異質性を利用することは、次世代の精神障害者のケアを最適化する上で、バイオマーカーが将来的に成功するための鍵となるであろう。

〔翻訳：俊野 尚彦〕

■A. MEYER-LINDENBERG. The non-ergodic nature of mental health and psychiatric disorders: implications for biomarker and diagnostic research. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 272-274.

The non-ergodic nature of mental health and psychiatric disorders: implications for biomarker and diagnostic research
精神保健と精神疾患の非エルゴード性：バイオマーカーと診断研究への示唆

＜要旨＞
広範な研究にもかかわらず、精神医学では、認知症を除いて、臨床を実質的に変えるバイオマーカーは特定されていない。脳の非エルゴード性が、横断的なバイオマーカーの構築することの有用性を制限している。例え非エルゴード系であっても、個人の非定常性を捉えることの有用性が強調され、スマートフォンなどのウェアラブル端末を用いた生態学的瞬間評価アプローチや機械学習の活用が提案されている。個人内変動と非定常性に対応することで、効果的にバイオマーカーが得られ、バイオマーカーの予測性と臨床的妥当性を大幅に改善しうると述べている 。

＜全文＞
精神医学における診断とバイオマーカーの最終的な目標は、医学のあらゆる分野と同様に、個々の患者の必要性に合わせて治療を改良することによって、より良い転帰を導くことである。Abi-Dargham らがこの分野の膨大な概説書の中で示しているように、半世紀にわたる大規模な研究努力にもかかわらず、精神医学の臨床を変えるほど有用で有効であることが証明されたバイオマーカーは見つかっていない（著者らは、バイオマーカーが実際に管理に関連する精神疾患群である認知症は取り上げていない）。
精神疾患は複雑であるため、現在でもこの分野は初期段階にあると考えられるが、有効なバイオマーカーの探索において、再考や修正が必要な基本的な暗黙の前提があるかどうかを検討するのは、時期尚早とは言えないだろう。ここでは、精神医学における診断とバイオマーカーの定義と検証の方法において、メンタルヘルスと精神疾患の時間的構造が十分に捉えられていないことを指摘する。特に、脳の非エルゴード性が、横断的にバイオマーカーを構築することの有用性を制限していることを論じる。今後の調査において、この問題に対処するための研究プログラムの概要を述べる。
数学的な詳細は省くが、構成要素間の変動が構成要素内（すなわち時間全体）の変動と漸近的に等しい場合、その系はエルゴードと呼ばれる。これが真であれば、観測値の時間平均と期待値は同じになる。この定式化は統計力学に由来し、気体のような熱力学的に平衡な系を捕らえるためのものである。しかし、この定式化は科学全体に広く適用され、さらには人間の集団やその精神過程にも適用されている。
精神医学では、エルゴディティ（ergodicity）の仮定は、ある時点で人々を確認し、横断的に統計分析することで、特定の人の行動や治療への反応（予測バイオマーカーの目標）を推測できることを意味する。この仮定が疑問視されることはほとんどないが、明らかに間違っていることが多い。報酬の定義にもよるが、100 人で 1 ラウンドのロシアンルーレットをすれば平均して利益が出るかもしれないが、1 人で 100 ラウンドのロシアンルーレットをすれば確実に死ぬことになる。
現在のバイオマーカー研究の多くは、グループから個人への推論ができるかどうかに直接かかっている。これは、遺伝学的データ（例：精神医学 GWAS コンソーシアム）や神経画像データ（例：ENIGMA）を収集する最大の多国間共同研究において特に当てはまる。DSM-5 や ICD-11 のような精神医学の診断システムを構築する作業の多くにも、エルゴディティ性の仮定が暗黙のうちに含まれている。さらに悪いことに、多くのバイオマーカーは、精神疾患の時間的経過には（期間や除外基準を通して）非常に初歩的な言及しかしない形で定義されている横断的な診断予測を目的としているため（例えば、多遺伝子リスクスコア）、これら 2 つのアプローチが複合的なものとなっている。したがって、まれにしか明示されていないとしても、このように導き出されたバイオマーカーの成功は、エルゴディシティの存在にかかっている。その根拠は何だろうか？
残念なことに、エルゴード性の仮定が実際には精神過程では成立しないことを示す研究が数多くある。いわゆる生態学的誤謬と呼ばれるもので、集団のデータは、個人内で見られることと正反対のことを予測する。例え

ば、個人全体では、ストレスが高いほど身体活動が低下するが、ある個人では逆の関係が成り立つ。ある系統的研究によると、気分スコアの個人内変動は、個人間の変動を数倍上回ることが示された。ヒトの脳と心は明らかに平衡状態からかけ離れ、幅広いダイナミクスのレパートリーを示すからである。したがって、バイオマーカー研究はこの問題を真剣に受け止め、今後の研究で対処することを目指す必要がある。
幸いなことに、基礎となる仮定からの逸脱を実験的あるいは統計的手法によって解決すれば、非エルゴード系であっても、集団から個体への望ましい推論が可能になることがある。この意味で、白か黒かの二分法ではなく、「非エルゴード性の連続体」が存在する。考慮すべきエルゴディティからの 2 つの主な逸脱は、a)個体間の不均一性、b)個体内の時間的なダイナミクスの非定常性である。この 2 つのうち、個体間の不均一性は精神医学ではよく認識されており、多くのバイオマーカーや臨床開発の焦点となっている。例えば、臨床試験における無作為化は、治療と対照の間で観察された差を個人の反応に適用できるようにするために、試験参加者の観察されない不均一性を正確に考慮するために行われる。同様に、多くのバイオマーカー研究は、現在のカテゴリー診断ではとらえられない関連性のある変異を同定することを目的としている。(非)エルゴディティに最適に対処するためには、異質性に関する更なる研究は、診断に関係なく個人間の変動も捉えることを目指すべきである。例えば、行動や神経心理学の次元記述子は、診断の枠を超えて、神経機能に関連していることがわかった。
バイオマーカー研究においてさらに大きな変革の可能性があるのは、非定常性に対処するための方法とパラダイムである。スマートフォンのユビキタス化、スマートフォンに内蔵されたセンサーやウェアラブル端末に見られるセンサー、そして新しい分析手法によって、研究は実験室を飛び出し、個人の精神医学的関連パラメータの時間的経過を、これまでにない詳細さとスケールで捉えることができるようになった。この生態学的瞬間評価(EMA)アプローチは、この分野における 2 つの質的進歩をもたらす。a)個人内の変動にアクセスできるようになり、その結果、メンタルヘルスに関連する将来のバイオマーカーにとって重要で、以前はアクセスできなかった次元が明らかになる。例えば、環境暴露に対する個人内反応性とメンタルヘルスリスクとの間に強い関連性があることが分かっている。
症状や精神状態の経過を捉える能力は、精神医学にとって特に重要である。というのも、多くの精神障害は、少なくともその初期段階では、個人の恒常性維持能力を圧倒するようなライフイベントや危機的状況の中で発現するからである。そのため、精神疾患は本質的に、EMA 時系列から力学系理論の手法によって捉えることのできる、根底にある精神ダイナミクスの重要な変化を反映している可能性がある。これによって本質的な非定常性が明確になり、バイオマーカー研究においてそれを考慮することができる。さらに潜在的に重要なのは、このようなダイナミクスの変化を予測する個人間変動であり、これを探索する必要がある。例えば、我々や他の研究者は、ドーパミン作動性遺伝子の変異が脳ネットワークの動的レパートリーに影響を与えることを発見している。最後に、精神障害の時間的次元に関するライフスパン的視点は、規範的モデリングに対する新しい機械学習アプローチによってもたらされ、早期介入や予防アプローチを支えるバイオマーカーとして、個人の規範的発達タイムラインからの逸脱を特徴づけることができる。
これらの方法論的提言のいくつかは、Abi-Dargham らによって概説された観点と一致している。これらを総合すると、集団から個人への推論における障害に対処することで、バイオマーカーの予測性と臨床応用性を大きく前進させる可能性がある。患者、その親族、臨床医、そして研究者がこの恩恵を受ける可能性が高い。

〔翻訳:武藤 健太郎〕

# RESEARCH REPORTS

■M. TEN HAVE, M. TUITHOF, S. VAN DORSSELAER ET AL. Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 275-285.

Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic

2007～2009 年から 2019～2022 年までの一般的な精神障害の有病率と傾向：オランダ精神衛生調査および発生率調査（NEMESIS）の結果（COVID-19 パンデミック前とパンデミック中の有病率の比較を含む

＜要旨＞
2019 年から 2022 年にかけてオランダで実施された NEMESIS-3 研究では、18 歳から 75 歳の 6,194 人を対象に精神障害の有病率を評価した。生涯有病率は不安障害 28.6%、気分障害 27.6%、物質使用障害 16.7%、ADHD3.6%であった。COVID-19 の流行前と流行中では、精神障害の有病率に有意差は認められなかった。2007～2009 年と 2019～2022 年で比較すると、学生、若年成人、都市居住者において、精神障害の有意な増加が認められた。過去 10 年間でパンデミックに関係なく精神衛生問題が増加している。

＜抄録＞
一般的な精神障害障害に関連する社会的負担は大きく、それらの有病率と傾向に関する最新の情報は、医療政策と計画に深く関係する。第 3 次オランダ精神保健調査・発生率調査（NEMESIS-3）の第 1 波では、2019 年 11 月から 2022 年 3 月にかけて、全国代表サンプルを対面面接した（対象者 6,194 人；COVID-19 流行前に 1,576 人、流行中に 4,618 人面接；年齢範囲：18～75 歳）。DSM-IV および DSM-5 の診断の評価するために Composite International Diagnostic Interview 3.0 を若干修正したものが用いられた。DSM-IV 精神障害の 12 ヵ月有病率の傾向を、NEMESIS-3 と NEMESIS-2（対象者 6,646 人、年齢範囲 18～64 歳：対象者 6,646 人、年齢範囲：18～64 歳、面接期間：2007 年 11 月～2009 年 7 月）から評価した。NEMESIS-3 における DSM-5 の生涯有病率は、不安障害 28.6%、気分障害 27.6%、物質使用障害 16.7%、注意欠陥／多動性障害 3.6%であった。過去 12 ヵ月間の有病率は、それぞれ 15.2%、9.8%、7.1%、3.2%であった。COVID-19 パンデミック前とパンデミック中の 12 ヵ月有病率に差はなかった（パンデミック前 26.7%対パンデミック中 25.7%）。これは、4 つの障害カテゴリーすべてにおいて同様であった。2007～2009 年から 2019～2022 年にかけて、いずれかの DSM-IV 障害の 12 ヵ月有病率は、17.4%から 26.1%へと有意に増加した。有病率のより強い増加は、学生、若年成人（18～34 歳）、都市居住者に認められた。これらのデータは、過去 10 年間に精神障害の有病率が増加したことを示唆しているが、これは COVID-19 の流行では説明できない。ただでさえ高い若年成人の精神障害リスクは、特に近年さらに高まっている。

〔翻訳：武藤 健太郎〕

■F. LEICHSENRING, A. ABBASS, N. HEIM ET AL. The status of psychodynamic psychotherapy as an empirically supported treatment for common mental disorders – an umbrella review based on updated criteria. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 286-304.

The status of psychodynamic psychotherapy as an empirically supported treatment for common mental disorders – an umbrella review based on updated criteria
一般的な精神障害に対する経験的に支持されている治療法としての精神力動的心理療法の現状−更新された基準に基づく包括的レビュー

＜要旨＞
最新の実証支援療法（EST）モデルに基づいて、成人の一般的な精神疾患における精神動態療法（PDT）のエビデンスを検証するため、登録前の体系的アンブレラレビューを実施した。このモデルに従い、過去 2 年間に発表された無作為化比較試験（RCT）のメタアナリシスに焦点を当て、効果を評価した。うつ病および身体症状症において PDT が対照条件に比べて有効であることの質の高いエビデンスが、また、不安障害およびパーソナリティ障害においても PDT が対照条件と同程度の効果があることの中程度の質のエビデンスが得られた。これにより、PDT は一般的な精神疾患の実証支援療法であり、強く推奨されることが適切であることが結論づけられた。

＜抄録＞
経験的に支持されている治療（EST）としての精神力動的療法（PDT）の現状を評価するために、EST の更新されたモデルに基づいて、成人の一般的な精神障害における PDT のエビデンスを取り上げた登録前の系統的包括的レビューを実施した。このモデルに従って、有効性を評価するために過去 2 年間に発表されたランダム

化比較試験（RCT）のメタアナリシスに焦点を当てた。さらに、有効性、費用対効果、変化のメカニズムに関するエビデンスを検討した。メタアナリシスの評価は、少なくとも 2 人の評価者が、提案された最新の基準、すなわち効果量、バイアスのリスク、矛盾、間接性、不正確さ、出版バイアス、治療の忠実性、およびそれらの質と主要研究の質を用いて行った。エビデンスの質を評価するために、GRADE システムを適用した。系統的検索により、うつ病、不安障害、パーソナリティ障害、身体症状症における PDT の有効性に関する最近のメタアナリシスが同定された。うつ病と身体症状症における質の高い証拠、および不安障害とパーソナリティ障害における質の中程度の証拠により、PDT は標的症状の軽減において（プラセボや実薬）対照条件よりも優れており、臨床的に意味のあるエフェクトサイズがあることが示された。中等度の質の証拠は、PDT がこれらの障害において他の積極的治療と同程度に有効であることを示唆している。PDT の有益性はその費用と有害性を上回る。
さらに、前述の障害における長期的効果、機能改善、有効性、費用対効果、変化のメカニズムについてのエビデンスが見つかった。バイアスや不正確さのリスクなど、特定の研究領域におけるいくつかの限界は存在するが、他のエビデンスに基づく精神療法と同程度である。したがって、更新された EST モデルによると、PDT は一般的な精神疾患に対する経験的に支持された治療法であることが証明された。更新されたモデルが提供する 3 つの推奨の選択肢（すなわち、「非常に強い」、「強い」または「弱い」）のうち、新しい EST 基準は、前述の精神障害を PDT で治療することを強く推奨することが最も適切な選択肢であることを示唆している。結論として、PDT はエビデンスに基づいた精神療法である。これは臨床的に重要である。というのも、すべてのエビデンスに基づく治療法の成功率が限られていることからわかるように、単一の治療法がすべての精神科患者に適合するわけではないからである。

〔翻訳：河岸 嶺将〕

■E. HEDMAN-LAGERLÖF, P. CARLBRING, F. SVÄRDMAN ET AL. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 305-314.

Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis
精神疾患および身体疾患に対してセラピストが補助するインターネットベースの認知行動療法は、対面療法と同様の効果をもたらす：最新の系統的レビューとメタアナリシス

＜要旨＞
精神疾患または身体疾患を有する成人に対する ICBT（インターネットを介したセラピストが指導する認知行動療法）と対面式 CBT を比較した研究の最新の系統的レビューおよびメタアナリシスである。前回のアップデート以降新たに 11 のランダム化比較試験が追加され、合計 31 のランダム化試験を対象として、コクランリスクオブバイアスで質の評価を行いながら、ICBT と対面式 CBT の治療効果が比較された。過去の研究結果と同様に ICBT は対面式 CBT と同様の治療効果をもたらすという結論が得られた。

＜抄録＞
インターネットを介したセラピストが指導する認知行動療法（ICBT）を提供することには利点があるが、中心的な研究課題は、ゴールドスタンダードの対面式認知行動療法（CBT）と同様の臨床効果がどの程度得られるかである。2018 年にアップデートされた本誌に掲載された過去のメタアナリシスでは、精神疾患と身体疾患の治療において、2 つの治療形式の統合効果が同等であるというエビデンスが得られたが、ランダム化試験の報告数は比較的少なかった（n=20）。この分野は発展が速いため、本研究の目的は、成人の精神疾患と身体疾患に対する ICBT と対面式 CBT の臨床効果に関する系統的レビューとメタアナリシスのアップデートを行うことであった。私達は 2016 年から 2022 年までに発表された関連研究を PubMed のデータベースで検索した。主な組み入れ基準は、ランダム化比較試験の形式を用いて ICBT と対面式 CBT を比較しており、成人集団を対象とした研究であることとした。質の評価はコクランリスクオブバイアス（第 1 版）を用いて行い、主なアウトカムの推定値はランダム効果モデルを用いたプールされた標準効果量（Hedges’ g）とした。5,601 件をスクリーニングし、以前に同定された 20 件に加え、新たに 11 件のランダム化試験を組み入れた（合計 n=31）。組み入れられた試験では 16 の異なる臨床症状が対象とされた。試験の半数は、うつ病/抑うつ症状または何らかの不安障

害の分野であった。全障害にわたるプールされた効果量は g=0.02（95%CI：−0.09～0.14）であり、組み入れられた研究の質は許容範囲内であった。このメタアナリシスは、セラピストが補助する ICBT は対面式 CBT と同様の効果をもたらすという考えをさらに支持するものである。

〔翻訳：北岡 淳子〕

■S. LEUCHT, J. SCHNEIDER-THOMA, A. BURSCHINSKI ET AL. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 315-324.

Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis
成人の急性期統合失調症患者における抗精神病薬の長期効果：システマティックレビューとネットワークメタ解析

＜要旨＞
急性期の統合失調症患者では、治療開始後から長期間に渡る抗精神病薬投与を必要とする場合が多いが、多くの臨床試験の観察期間は数週間に留まっている。抗精神病薬に関して 6 ヶ月以上行われた RCT45 件を対象としたネットワークメタ解析の結果、オランザピンが症状全般の改善について長期的に他の抗精神病薬よりも有効である可能性が示唆された。これは、より短期の RCT を対象とした過去のネットワークメタ解析と同様の結果だった。一方でオランザピンは体重増加の副作用も多く、有効性と副作用のバランスを踏まえた薬剤選択が必要である。

＜抄録＞
統合失調症の急性期における抗精神病薬の臨床試験のほとんどは数週間しか続かないが、患者は通常もっと長く抗精神病薬を服用しなければならない。われわれはネットワークメタ解析を用いて、急性期患者における抗精神病薬の長期有効性を検討した。2022 年 3 月 6 日までのコクラン統合失調症グループの登録から、すべての第 2 世代抗精神病薬と 18 の第 1 世代抗精神病薬について、少なくとも 6 ヵ月間の無作為化盲検試験を検索した。主要アウトカムは統合失調症の全症状の変化であり、副次的アウトカムは全死因による中止、陽性・陰性・抑うつ症状の変化、QOL、社会機能、体重増加、抗パーキンソン病薬の使用、アカシジア、血清プロラクチン値、QTc 延長、鎮静であった。結果の信頼性は、CINeMA（Confidence in Network Meta-Analysis）フレームワークにより評価した。45 件の研究、11,238 人の参加者を対象とした。全体的な症状に関しては、オランザピンはジプラシドン（標準化平均差、SMD＝0.37、95%CI：0.26-0.49）、アセナピン（SMD＝0.33、95%CI：0.21-0.45）、イロペリドン（SMD＝0.32、95%CI：0. 15-0.49）、パリペリドン（SMD＝0.28、95%CI：0.11-0.44）、ハロペリドール（SMD＝0.27、95%CI：0.14-0.39）、クエチアピン（SMD＝0.25、95%CI：0.12-0.38）、アリピプラゾール（SMD＝0.16、95%CI：0.04-0.28）、リスペリドン（SMD＝0.12、95%CI：0.03-0.21）よりも平均して有効であった。オランザピン対アリピプラゾールおよびリスペリドンの 95%CI は、些細な影響の可能性を含んでいた。オランザピンとルラシドン、アミスルプリド、ペルフェナジン、クロザピン、ゾテピンとの間の差は、小さいか不確実であった。これらの結果は感度分析において頑健であり、他の有効性アウトカムや全死因による中止と一致していた。体重増加に関しては、オランザピンの影響は他のすべての抗精神病薬よりも高く、平均差はジプラシドンとの比較で-4.58kg（95%CI：-5.33～-3.83）、アミスルプリドとの比較で-2.30kg（95%CI：-3.35～-1.25）であった。このデータは、オランザピンが長期的には他の多くの抗精神病薬よりも有効であることを示唆しているが、その有効性は副作用プロファイルと比較検討されなければならない。
統合失調症は、世界保健機関（WHO）によれば、障害原因の上位 20 位 1 に入っている精神障害で、人口の約 1%が罹患している。抗精神病薬が治療の中心である。急性期には抗精神病薬で数ヵ月治療しなければならないことが多いが（その後も維持療法として抗精神病薬を継続することが多い）、抗精神病薬の臨床試験のほとんどは短期間である。実際、急性期統合失調症に関する最近のネットワーク・メタアナリシスにおける試験期間の中央値はわずか 6 週間であり、最大期間は 13 週間に制限されている 2。
このような障害の通常の経過と主治療の試験期間との不一致は当然批判されている 3。体重増加のような抗精神病薬の副作用の中には、時間とともに蓄積するものもあり、そのため、より長期の試験でのみ適切に評価することができる。短期間の試験に基づくメタアナリシスの有効性所見にも偏りがある可能性がある。オランザ

ピン、クエチアピン、クロザピンなど一部の薬剤はヒスタミン受容体に強い親和性を持ち、その遮断は鎮静をもたらす 4。これは実際の抗精神病薬の有効性の評価を混乱させる可能性がある。投与初期の鎮静効果は患者が薬物に慣れるにつれて低下することが多いので、初期の急性期の患者を対象とした長期的な研究の方が、抗精神病薬の真の有効性をよりよく反映できると思われる。
他のネットワーク・メタアナリシス 5,6 でまとめられている長期再発予防研究は、無作為化前に抗精神病薬で数ヵ月間安定していた患者を対象としているため、上記のギャップを埋めることはできない。副作用は試験開始時にはすでにプラトーに達している可能性があり、このような研究で評価されるアウトカムは症状の軽減よりもむしろ症状の再増悪（再燃）である。
したがって、不足しているのは、急性期の統合失調症患者を対象に行われたより長期のランダム化比較試験（RCT）において、症状や副作用の改善を検討することである。今回の報告では、このギャップを埋めるために、急性期エピソードを有する患者を対象とした少なくとも 6 ヵ月間の RCT のみを含む抗精神病薬の有効性と忍容性に関するネットワークメタ解析を行った。

## METHODS

PRISMA（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses）ガイドラインに従って結果を報告する。プロトコルは PROSPERO に登録された（CRD42014014919）。

### Participants

統合失調症または関連障害（すなわち、統合失調症様障害または統合失調感情障害）の初期急性症状の成人を対象とした研究を対象とした。ネットワークメタ解析の transitivity の要件を満たすため、以下の患者サブグループに限定した研究は除外した：初期安定期患者（再発予防研究）、小児・青年、高齢者、初回エピソード患者、治療抵抗性患者、陰性症状や抑うつ症状が優勢な患者、薬物乱用や内科的疾患を合併している患者。

### Interventions

欧米で入手可能なすべての第 2 世代抗精神病薬（SGA）と、国際的な統合失調症専門家 7,8 による調査に基づいて選択された第 1 世代抗精神病薬（FGA）を対象とした、ベンペリドール、クロルプロマジン、クロペンチキソール、フルペンチキソール、フルフェナジン、ハロペリドール、レボメプロマジン、ロキサピン、モリンドン、ペンフルリドール、ペラジン、ペルフェナジン、ピモジド、スルピリド、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ズクロペンチキソール）。我々は、短時間作用型の筋肉内注射剤（主に緊急時に使用されるため）を除く、すべての製剤（長時間作用型注射剤、LAI を含む）を考慮した。
フレキシブルドーズ（flexible-dose）試験は、個々の患者にとって最適な用量に漸増できるため、すべて対象とした。固定用量の研究では、International Consensus Study of Antipsychotic Dosing（抗精神病薬の用量に関する国際的合意研究）9 に従った目標用量から最大用量までを対象とした。複数の用量を用いた研究では、適切な方法で各群の結果を平均した 10。

### Outcomes

主要評価項目は、陽性・陰性症候群尺度（PANSS）11、簡易精神医学評価尺度（BPRS）12 などの評価尺度、またはその他の公表されている評価尺度によって測定された統合失調症の全体的な症状の変化であった。
副次的アウトカムは、全死亡、陽性・陰性・抑うつ症状の変化、QOL、社会機能、体重増加、抗パーキンソン病薬の使用、アカシジア、血清プロラクチン値、QTc 延長、鎮静であった。

### Study design

単盲検または二重盲検と報告された公開および未発表の RCT を対象とした。研究期間は最低 6 ヵ月とした（長期研究を定義する Cochrane Schizophrenia Group10 の基準に従う）。Cochrane Collaboration risk of bias tool Version 113 に従い、シーケンス生成におけるバイアスのリスクが高い研究は除外した。
抗精神病薬が併用された試験、患者が試験中に抗精神病薬を変更できる試験 14、急性期反応者のみが追跡された長期延長試験（このデザインは無作為化を堕落させるため）は、品質に重大な懸念があるため除外した。われわれは、全患者の追跡が可能な RCT の延長を対象とした。

### Search strategy

われわれのグループによる過去のメタアナリシスの検索 15,16 から開始し、2021 年 6 月 14 日、2021 年 9 月 21 日、2022 年 3 月 6 日まで Cochrane Schizophrenia Group specialized register の更新検索を行った（補足情報参照）。

Study selection and data extraction
少なくとも 2 名のレビュアーが独立して更新検索結果をスクリーニングし、全文論文を検索し、包含基準をチェックした。疑義がある場合は 3 人目の査読者が関与した。2 人のレビュアーが独立してデータを抽出し、Microsoft Access 2010 の電子フォームに入力した。アルゴリズムにより、矛盾するデータ入力がないかをチェックした。相違点は議論され、コンセンサスに達しない場合は 3 人目の査読者が関与した。重要な情報の欠落や不明な点がある場合は、研究著者に連絡した。
アウトカムに関するデータの抽出には、最終観察-繰越分析（last-observation-carried-forward）またはコンプリターのみの分析よりも、反復測定の混合モデルまたは多重インピュテーションに基づく結果を優先した。欠測した標準偏差は、検定統計量から推定するか、対象研究の平均標準偏差としてインプットした。また、年齢、性別、ベースラインの重症度（PANSS 総スコア）、発表年、研究期間、製薬スポンサー、コンプリター解析のみを実施したかどうかに関するデータも抽出した。偏りのリスクは、Cochrane Collaboration's risk of bias tool Version 113 を用いて独自に評価した。

Data analysis
netmeta の R パッケージ 17 を用いて、頻度論的枠組みでネットワークメタ解析を行った。連続的なスケール由来のアウトカムの効果量は、標準化平均差（SMD）とした。体重増加、血清プロラクチン値、QTc 延長については平均差（MD）を用いた。オッズ比（OR）は 2 値転帰に用いられた。すべての値は 95%信頼区間（CI）とともに示した。
すべての相対的治療効果は、最も多くの試験が実施された薬剤（オランザピン）に対して推定された。治療効果の表示と解釈は、平均推定値と 95%信頼区間幅を考慮し、「統計的に有意」などの用語や p 値に基づく結果の二分法は避けた。解釈可能性を高めるため、最終的に推定された OR は、オランザピン群における転帰のイベント率を用いて相対リスク（RR）に変換した（補足情報も参照）。
transitivity 仮定の妥当性は、主要転帰の潜在的な効果修飾因子の分布を比較研究間で比較することにより評価した。すべての治療比較で共通の異質性パラメータを仮定し、各アウトカムについて研究間分散（$\tau^2$）を示した。経験的分布の第 1 分位点と第 3 分位点を用いて、異質性の量を低、中、高として特徴付けた 18, 19。ネットワークの矛盾をチェックするために、各比較について SIDE-test20（$p<0.1$ の検定が 10%以上重要）、ネットワーク全体について design-by-treatment 交互作用検定（$p<0.1$ が重要）を行った 21。
感度分析では、バイアスリスクの高い研究 2、コンプリターのみの分析、プラセボ対照試験、不当な用量比較を行った研究、スポンサー付き試験、期間が 1 年未満の研究、標準偏差をインプットした研究を除外した。事後感度分析では、単盲検試験、RCT の長期延長試験、Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness（CATIE）研究 22 を除外し、LAI と経口薬を別々に分析した。小規模研究効果（出版バイアスと関連する可能性がある）の有無を調べるため、主要転帰の比較調整ファネルプロットを調べ、治療法を新しいものから古いものへと並べた。
主要アウトカムのエビデンスの確実性は、CINeMA（Confidence in Network Meta-Analysis）フレームワークを用いて評価した。この目的のために、関連する SMD の最小値を±0.1 に設定した。

RESULTS
2,432 件の記録をスクリーニングし、11,238 人が参加した 45 件の研究を組み入れた（補足情報参照）。41 件の研究は二重盲検で、4 件の研究は評価者盲検であった。平均研究期間は 42 週間（四分位範囲、IQR：26～52）であった。参加者の平均年齢は 37.2 歳（IQR：35.2～39.1）であり、40%が女性であった。
RCT では、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、クロルプロマジン、クロザピン、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロペリドール、イロペリドン、ロキサピン、ルラシドン オランザピン、パリペリドン、ペンフルリドール、ペルフェナジン、ピモジド、クエチアピン、リスペリドン、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ジプラシドン、ゾテピン、プラセボ。FGA については、ハロペリドールとペルフェナジンを除き、参加者は非常に少なかった（チオチキセンが 105 人で全死因中止となったのを除き、他はすべて 100 人未満であった）。個々の研究の特徴およびバイアスのリスク評価は、補足情報に示されている。

主要アウトカム：全症状の変化
14 の抗精神病薬を投与された 9,814 人の参加者を含む合計 23 の研究が、主要転帰である全症状の変化に関するネットワークメタ解析に利用可能であった。比較は適度に推移的であった（補足情報参照）。
図 1 にネットワークプロットを、図 2 にネットワークメタ解析の結果を示す。オランザピンはジプラシドン（SMD＝0.37、95%CI：0.26−0.49）、アセナピン（SMD＝0.33、95%CI：0.21−0.45）、イロペリドン（SMD＝0.32、95%CI：0.15−0.49）、パリペリドン（SMD＝0. 28、95%CI：0.11−0.44）、ハロペリドール（SMD＝0.27、95%CI：0.14−0.39）、クエチアピン（SMD＝0.25、95%CI：0.12−0.38）、アリピプラゾール（SMD＝0.16、95%CI：0.04−0.28）、リスペリドン（SMD＝0.12、95%CI：0.03−0.21）であった。オランザピン対アリピプラゾールおよびリスペリドンの 95%CI は、些細な影響の可能性を含んでいた。オランザピンとルラシドン、アミスルプリド、ペルフェナジン、クロザピン、ゾテピンとの間の差は、小さいか不確実であった。
表 1 は、ネットワークメタ解析の結果（左下）とペアワイズメタ解析の結果（右上）を示している。ルラシドン、アミスルプリド、ペルフェナジン、リスペリドン、アリピプラゾールは、平均して他のいくつかの薬物よりも有効であり、95%CI では逆の効果は考えにくかった。これらの比較のエビデンスに対する信頼度は、中程度から非常に低いものであった（表 1 および補足情報参照）。
フルフェナジン、フルスピリレン、ピモジド、ロキサピン、クロルプロマジンはネットワークから切り離された（これらの薬剤を含むペアワイズメタ解析については補足情報を参照）。
感度分析においても、結果に大きな変化はなかった。オランザピンの製造元が実施した研究を除外した場合、リスペリドン、アリピプラゾール、ハロペリドール、イロペリドンと比較したオランザピンの差は、95%CI に逆効果の可能性が含まれるという点で明確ではなくなったが、差の方向性は本解析と変わらなかった。経口製剤と LAI 製剤の分析では、LAI 製剤に関する数少ない RCT はネットワークから切り離された。比較調整ファネルプロットは小規模試験の効果を示唆しなかった（補足情報参照）。

全原因による中止
全死因中止に関して、26 の RCT および 8,882 人の参加者に基づくと、オランザピンはフルフェナジン（RR=2.00、95%CI：1.44−2.28）、ピモジド（RR=1.93、95%CI：1.04−2.32）、クエチアピン（RR=1.55、95%CI：1.35−1.72）、フルスピリレン（RR=1.53、95%CI：0.36−2.30）、チオチキセン（RR=1. 51、95%CI：1.07−1.88）、パリペリドン（RR=1.47、95%CI：1.29−1.65）、アセナピン（RR=1.46、95%CI：1.31−1.60）、ジプラシドン（RR=1.44、95%CI：1.29−1.58）、ハロペリドール（RR=1.44、95%CI：1.29−1.58）、ゾテピン（RR=1.41、95%CI：0.95−1.82）、ペルフェナジン（RR=1.27、95%CI：1.08−1.46）であった。アミスルプリド、アリピプラゾール、リスペリドンは他のいくつかの抗精神病薬よりも優れており、95%CI では逆の効果は考えにくかった（図 3 および補足情報参照）。

陽性症状と陰性症状
6,155 人が参加した 14 の RCT に基づく陽性症状および陰性症状に関する結果は、全体的な症状に関する結果と同様であった。
陽性症状に関しては、オランザピンはクロルプロマジン（SMD＝0.51、95%CI：0.09−0.93）、ジプラシドン（SMD＝0.37、95%CI：0.21−0.54）、パリペリドン（SMD＝0. 32、95%CI：0.12−0.52）、アセナピン（SMD＝0.27、95%CI：0.14−0.41）、ゾテピン（SMD＝0.19、95%CI：−0.19−0.56）、アリピプラゾール（SMD＝0.18、95%CI：0.05−0.31）であった。ペルフェナジン、クロザピン、イロペリドンのデータはなかった。ネットワークから切り離された単一の研究 24 によると、ルラシドンはクエチアピンよりも陽性症状を改善した（補足情報参照）。
陰性症状に関しては、オランザピンはクロルプロマジン（SMD=2.35、95%CI：1.84−2.87）、ジプラシドン（SMD=0.33、95%CI：0.17−0.50）、ハロペリドール（SMD=0.27、95%CI：0.14−0.40）、アセナピン（SMD=0.22、95%CI：0.08−0.35）、リスペリドン（SMD=0.21、95%CI：0.07−0.34）よりも有効であった。ペルフェナジン、クロザピン、イロペリドンのデータはなかった（補足情報参照）。
クロルプロマジンの症状軽減効果は最も低かったが、この結果は 50 人しか参加していない小規模な研究 25 に基づくものであった。

抑うつ症状
抑うつ症状に関しては、11 の RCT、6,686 人の参加者がネットワークメタ解析に利用可能であった。ほとんどの結果は 95%CI によると不確実であった。ルラシドンは他の多くの薬物よりも有効であるように思われたが、これらの所見はクエチアピン 24 と比較した前述の 1 つの RCT に起因するものであり、残りのエビデンスは間接的なものであった（補足情報参照）。

QOL と社会的機能
2,949 人が参加した 8 件の RCT では、QOL に明確な差はみられなかった（補足情報参照）。SIDE-test20 によると一貫性のない比較はなかったが、デザイン-治療間相互作用検定では全体的なネットワークの一貫性のなさが示唆された（p=0.092）26。同様に、1,390 人が参加した 5 つの RCT では、社会的機能に明確な差はみられなかった（補足情報参照）。

体重増加
体重増加に関しては、低～中程度の異質性が認められ（common tau = 1.05）、7,542 人の参加者を対象とした 16 の RCT に基づくネットワークには一貫性がなかった（12.5%の一貫性のない比較、デザイン-治療間相互作用検定：p=0.0002）。したがって、オランザピンと他の抗精神病薬を比較したペアワイズメタ解析の結果のみを示す。
オランザピンは他のすべての抗精神病薬よりも体重増加をもたらした。MD は-4.58kg（95%CI：-5.33～-3.83）対 ziprasidone、-3.90kg（95%CI：-6.73～-1.08）対 perphenazine、-3.76（95%CI：-4.89～-2.63）対 quetiapine、-3.37（95%CI：-7.21～0.47）対 haloperidol、-3. 30（95%CI：-4.20～-2.40）対アセナピン、-3.16（95%CI：-4.06～-2.26）対アリピプラゾール、-2.37（95%CI：-3.70～-1.03）対リスペリドン、-2.30（95%CI：-3.35～-1.25）対アミスルプリドであった（図 4 および補足情報参照）。

抗パーキンソン病薬
抗パーキンソン病薬の使用に関しては、7,794 人が参加した 14 の RCT からデータが得られた。アリピプラゾール（RR＝0.71、95%CI：0.54-0.96）とクエチアピン（RR＝0.56、95%CI：0.29-1.04）はオランザピンを上回った。ゾテピン（RR＝0.92、95%CI：0.43-1.85、N＝59）はオランザピンと同程度にその薬剤の使用と関連しやすかったが、アミスルプリド（RR＝1.32、95%CI：0.90-1.89）、リスペリドン（RR＝1.57、95%CI：1.27-1.94）、パリペリドン（RR＝1.59、95%CI：1. 13-2.18）、ジプラシドン（RR=1.59、95%CI：1.11-2.23）、ペルフェナジン（RR=1.63、95%CI：1.07-2.40）、ハロペリドール（RR=2.35、95%CI：1.87-2.92）、アセナピン（RR=3.05、95%CI：1.51-5.10）は、より多くの使用と関連していた（補足情報も参照）。

アカシジア
7,916 人が参加した 16 の RCT において、パリペリドン（RR=0.82、95%CI：0.50-1.48）、アミスルプリド（RR=0.95、95%CI：0.54-1.69）、クエチアピン（RR=1.03、95%CI：0.58-1.79）、アリピプラゾール（RR=1.09、95%CI：0.78-1.52）は、オランザピンとほぼ同じアカシジアのリスクと関連していた。リスペリドン（RR=1.32、95%CI：0.96-1.81）、ペルフェナジン（RR=1.34、95%CI：0.76-2.30）、ジプラシドン（RR=1.43、95%CI：0.97-2.06）、ハロペリドール（RR=2. 39、95%CI：1.72-3.27）、アセナピン（RR＝2.57、95%CI：1.54-4.12）、ルラシドン（RR＝4.69、95%CI：1.21-11.01）はより高いリスクと関連していた。リスペリドン、ペルフェナジン、ジプラシドンの結果は、95%CI が逆効果の可能性を残しており、不確実であった。ルラシドン対オランザピンの 95%信頼区間は非常に広かった。フルフェナジン、トリフルオペラジン、チオチキセン、チオリダジンの結果はネットワークから切り離された（補足情報も参照）。

血清プロラクチン値
10 件の RCT と 5,152 人の参加者からなるネットワークには一貫性がなかった（20%の一貫性のないループ、共通タウ=6.15、デザイン-治療間相互作用検定：p=0.001）。ペアワイズメタ解析に基づくと、いくつかの薬剤はオランザピンよりも平均プロラクチン値が低いことと関連していた：アリピプラゾール（MD=-8.89ng/ml、95%CI：-14.87～-2.91）、アセナピン（MD=-4.00ng/ml、95%CI：-7.68～-0.32）、クエチアピン（MD=-3.20、95%CI：-6.81～0.41）。ジプラシドン（MD=2.36、95%CI：-0.75～5.48）、ペルフェナジン（MD=6.50、95%CI：2.42～10.58）、ハロペリドール（MD=7.36、95%CI：0.52～14.20）およびリスペリドン（MD=30.50、95%CI：19.36～41.65）は、オランザピンよりも平均プロラクチン値が高いことと関連していた（補足情報も参照）。

QTc 延長
4,060 人が参加した 7 件の RCT のネットワークメタ解析では、パリペリドン（MD=-2.22msec、95%CI：-7.13～2.68）、リスペリドン（MD=-0.12msec、95%CI：-3.94～3.69）、アセナピン（MD=0. 40msec、95%CI：-1.83～2.63）、ペルフェナジン（MD＝0.68msec、95%CI：-4.10～5.46）およびジプラシドン（MD＝0.71msec、95%CI：-

1.98～3.39）は、オランザピンと同様の平均 QTc 延長と関連していた。アミスルプリド（MD=5.00msec、95%CI：−1.81～11.81）、クエチアピン（MD=5.18msec、95%CI：0.55～9.81）、ルラシドン（MD=8.38msec、95%CI：−0.03～16.79）の値はやや大きかったが、95%CI は広く、ルラシドンとアミスルプリドでは逆の効果も含まれていた。アリピプラゾールとハロペリドールのデータはネットワークから切り離された（補足情報も参照）。

鎮静
8,096 人が参加した 16 の RCT のネットワークメタ解析では、ほとんどすべての結果が 95%CI に幅があったため、抗精神病薬間の明確な差は示されなかった。唯一の例外はアリピプラゾールであり、オランザピン（RR=0.58、95%CI：0.38−0.86）および他のいくつかの薬剤よりも鎮静のリスクが低かった。フルフェナジン、フルスピリレン、クロルプロマジン、チオリダジン、チオチキセンのデータはネットワークから切り離された（補足情報も参照）。

考察
急性期の統合失調症患者を対象とした抗精神病薬の臨床試験のほとんどが 6 週間しか行われていないことは重要な批判である。寛解期や安定期の患者を対象とした再発予防試験は、病期が異なること、アウトカムが異なること、薬剤離脱デザインに従うことが多いことなどから、このギャップを埋めることはできない 5,6。このネットワークメタ解析では、初期症状のある統合失調症患者を対象とし、その後少なくとも 6 ヵ月間追跡した研究を検討した。
主な結果は、オランザピンは他のいくつかの FGA および SGA よりも有効性が高く、SMD の点推定値は非常に小さい（0.12 vs.リスペリドン）～小さい～中程度（0.37 vs.ジプラシドン）であり、全死因中止率は最も低いというものであった。この結果は感度分析に頑健であった（オランザピンの製造元による研究を除外した分析では、いくつかの差が明確でなくなったが、その方向性は本解析と同じであった）。一方、ペアワイズメタ解析では、体重増加におけるオランザピンの影響は他のすべての抗精神病薬よりも高く、MD はジプラシドンとの比較で−4.58kg からアミスルプリドとの比較で−2.30kg であった。
オランザピンは、最近の短期急性期試験や長期再発予防試験のネットワークメタ解析において、最も有効な薬剤のひとつであった 2,6。また、14～22 週間にわたるいくつかの試験 27,28 においても他の抗精神病薬より優れており、今回の長期急性期試験のネットワークメタ解析にも、前回の短期急性期 RCT の解析 2 にも含まれていない。また、抑うつ症状 29 または陰性症状 30,31 が優勢な患者を対象としたために除外された 6 ヵ月間の 3 つの大規模臨床試験における他の抗精神病薬に対するオランザピンの優越性についても言及すべきである。したがって、オランザピンは統合失調症の様々な治療段階において特に有効な抗精神病薬であると考えられる。
しかし、全体的な症状の変化に関するオランザピンとリスペリドンの差は統計的に有意であったが非常に小さく（SMD＝0.12）、オランザピンとアミスルプリドおよびペルフェナジンの差は有意ではなかった（SMD はそれぞれ 0.06 と 0.09）。ペルフェナジンは、ハロペリドールよりも錐体外路症状が少なく、体重増加も少ないため、重要な FGA であるが、この薬剤に関するデータはほとんど CATIE 試験から得られている 22。これは非常に大規模で、業界に依存しない試験であったが、もし 1 つの試験しかないのであれば、再現試験が必要である。クロザピン（38 人）、ゾテピン（59 人）、ハロペリドールとペルフェナジンを除くすべての FGA に関する結果は、データが少なすぎて解釈できない。
ルラシドンはオランザピンよりも総合的な有効性で（有意ではない）上位にランクされた（図 2）。しかし、ルラシドンはクエチアピンより優れていた 1 つの RCT でしか検討されていない 24。したがって、クエチアピン以外の薬剤との比較におけるその差は、すべて間接的なエビデンスに基づくものであり、これらの結果に対する信頼性はしばしば非常に低いものであった。
現在と過去のエビデンスを総合すると、リスペリドンとアミスルプリドは、統合失調症患者における有効性に関して、オランザピンに代わる最良の選択肢であると考えられる。
副作用解析の結果は、これまでの知見 2, 5, 6 と一致した。リスペリドンとパリペリドンは最もプロラクチン増加をもたらし、ドパミン部分作動薬はこの点で最も穏やかである 2, 5, 6。ハロペリドールのような高力価の FGA は最も錐体外路性の副作用を引き起こす。オランザピンの主な問題は体重増加であり、これまで比較されてきたすべての抗精神病薬よりも体重増加をもたらす。この副作用は心血管イベントと関連し、長期的には死亡率を増加させる可能性があるため、特に重要である 32。したがって、オランザピンはすべての患者に無条件に勧められる薬剤ではない。より穏やかな抗精神病薬が選択肢となる場合には、そちらを優先すべきであり、オランザピンを使用する場合には、心血管危険因子のモニタリングと体重増加への対策を考慮すべきである。メトホルミ

ンの併用はコクラン・レビュー33 で最もエビデンスがあり、食事療法や身体活動などの生活習慣への介入も有効であるとされている 34。
我々の分析には限界がある。第一に、我々が最近行った短期試験のメタ解析 2 と比べて、今回のデータベースは小さい。しかし、参加者数はかなりのものであった。いくつかの薬剤では、主要アウトカムについて 1,000 人以上の参加者が得られており、これは結果を頑健にする閾値である 35。対照的に、クロザピン、ゾテピン、ルラシドンの参加者は約 100 人以下であり、ハロペリドールとペルフェナジン以外の FGA はネットワークに接続されていないか、データが全くなかった。
第二に、生活の質と社会的機能は特に重要な長期的アウトカムであるが、確固とした推奨をするには証拠が少なすぎる。第三に、一般的なネットワークから外れた比較もいくつかあった。最後に、CINeMA23 を用いた評価によると、エビデンスに対する信頼性は概して中程度から低かった。
我々は、オランザピンは急性期の統合失調症患者の長期治療において、他の多くの抗精神病薬よりも有効であると結論づけた。オランザピンの優れた有効性は、体重増加のリスクとのバランスを考慮する必要があり、オランザピンを使用する場合には、心血管危険因子のモニタリングと関連する予防法の開始が望ましいと思われる。

〔翻訳：可児 涼真〕

# INSIGHTS

■M.S. KESHAVAN, S.M. EACK. Cognitive enhancement interventions are effective for schizophrenia: why not provide them early? World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 326-327

Cognitive enhancement interventions are effective for schizophrenia: why not provide them early?
認知機能強化の早期介入は統合失調症に有効である

＜要旨＞
認知機能強化のアプローチは、統合失調症患者の一般的な薬物使用の問題を軽減する可能性を示しており、メタ認知的介入は、治療のアドヒアランスと病態に対するより深い洞察を促進することが期待されている。さらに認知機能強化の介入に参加することで患者は家族教育、就労支援/教育、社会技能訓練、個別化された精神療法や薬物療法などに参加する能力が高まる可能性がある。症状安定化後の精神病の初期に認知機能強化介入を導入することは、精神病に対する次世代の早期介入であり病気の長期的経過を改善することが期待される。

＜全文＞
近年、早期精神病性障害の治療には楽観的な見方が多く見られる。CSC による介入は早期に効果が認められるが、その効果が持続するとは限らない。大規模な 10 年間の追跡調査（N=347）では、早期介入群では精神科病床の利用日数が全体的に少なかった（精神病が少なかったことが示唆された）。しかし、自立した生活、人間関係、仕事など長期的な機能的転帰の改善に関しては、通常治療群との差はほとんど見られなかった。早期精神病の長期的転帰を改善するケアの重要な要素を検討する必要があることは明らかである。
認知障害は統合失調症や関連する精神病性障害の中核的な特徴である。認知障害は患者の大多数にみられ、精神病エピソードの前、最中、後に持続する傾向があり、転帰を予測することができる。また、これらの症状は、疾患の根底にある神経生物学や遺伝的基盤とも強く関連している。認知機能強化治療が統合失調症における認知障害の改善や機能的能力の向上に有効であるという確かな証拠がある。他の心理社会的リハビリテーションアプローチを含む協調的ケアモデルに統合され、認知的利益の実社会への移行を促進する努力がなされた場合、改善はより強くなる。
われわれの研究も含め、わずかではあるが、精神病性障害の早期経過における認知機能強化の重要性を指摘する文献が出現している。
第一に、これまでの知見から、このような介入は、早期精神病において、雇用や社会的機能を含む重要な回復領域における重要な機能的利益を促進できることが示されている。最近のメタアナリシスでは、認知機能強化

の介入効果は罹病期間を通じてほぼ一貫していることが明らかになったが、他の研究では、早期介入戦略を用いることで、地域社会機能への般化を含む利益がより大きくなることが明らかになっている。
第二に、認知の障害は、失業、生活の質の低下、自立の喪失に関連するコストの増加につながる。障害の定着が始まる前の病気の初期には、機能的な向上のための貴重な機会がある。
第三に、精神病の初期は脳の「予備能」が高く、認知機能強化への反応を促進する。このことは、ベースライン時の灰白質の体積が大きいほど、認知訓練による早期改善が大きいという証拠からも支持されている。このことは、精神病初期の脳の可塑性を反映している可能性があり、このような介入を可能な限り早期に行うための原動力となる。
第 4 に、少なくとも統合失調症患者のサブグループでは、認知機能の低下や灰白質・白質減少が進行しているという証拠がある。認知機能強化のアプローチは、時間の経過に伴う灰白質の減少を抑制することが示されており、したがって神経保護効果があるか、少なくとも認知機能や脳機能の進行を遅らせる可能性がある。
最後に、認知機能障害は、様々な CSC の構成要素、特に就労支援によるアウトカムを改善するための重要な影響因子であることを示す証拠が続いている。認知機能強化の目標は CSC の目標と相乗的であり、どちらも障害の軽減を重視している。認知機能強化の介入は一般的に回復期のアプローチと考えられているが、個別化された薬物療法や家族の精神教育といった CSC の初期の構成要素は、必然的に安定化に焦点を当てなければならない。このような安定は、心理社会的介入に関与するために重要であると考えられ、いったん達成されれば、認知機能強化介入は、雇用、社会的統合、自立といったその後の CSC の回復目標を支援することができる。
認知障害が早期から始まり、認知機能強化介入が精神病の段階を問わず一般的に有効であるならば、なぜ広く実施されないのだろうか？世界中で適用されている現在の CSC モデルは、初期経過を改善するための心理社会的治療を進歩させるために多くのことを行っているが、これらのプログラムの中で、患者が認知機能強化介入に参加する機会を提供しているものはほとんどない。我々が最近行ったレビューでは、発表された 13 の CSC プログラムの中に認知機能強化が含まれているものはなかった。すでに資源が限られている地域診療の場で新規の心理社会的治療を実施することに伴う課題（例えば、費用、実施の忠実度の低さ、訓練された人材の不足、より急性の症状への対処の優先順位が高いこと）は、初期経過の患者に対する認知機能強化介入の利用可能性を制限する一因であると考えられる。
CSC の場で認知機能強化の介入をどのように取り入れたらよいのだろうか？これらの介入は、注意、記憶、問題解決における広範な神経認知障害や、他者の視点に立つことや社会的背景を正確に評価することの困難さといった社会的認知における課題を対象としている。統合失調症やその関連疾患は、初期の経過においても非常に異質である。そのため、具体的な対象は個人によって異なる。統合失調症における認知の簡易評価（BACS）や米国国立衛生研究所ツールボックス認知バッテリー（NIH Toolbox CB）のような、臨床家にとってより使いやすい認知の簡易評価は、認知機能強化介入が適応となる被験者を同定し、そのような介入を個別化するために、CSC の設定において早期に用いることができる。
この領域は精神病ではほとんど治療されていないが、実質的な機能障害の一因となっている。さらに、認知機能強化のアプローチは、一般的な薬物使用の問題を軽減する可能性を示しており、メタ認知的介入は、治療のアドヒアランスと病態に対するより深い洞察を促進することが期待されている。さらに、認知機能強化の介入に参加することで、CSC の患者は CSC プログラムのより頻繁に実施される構成要素（家族教育、就労支援/教育、社会技能訓練、個別化された精神療法や精神薬理学など）に参加する能力が高まる可能性がある 2。
根本的には、統合失調症の中核的な側面の理解と治療方法におけるいくつかのギャップを解決する必要がある。上記のようなエビデンスの増加にもかかわらず、認知機能障害はまだ統合失調症の診断基準には含まれていない。今後の診断システムの改訂に認知機能障害を含めることは、ベースライン評価の一環として認知機能検査を日常的に行うことを促進するであろう。より重症の患者やベースラインの認知・機能障害がある患者は、認知機能向上介入の最適な候補者であるというエビデンスがある。したがって、ベースライン認知機能評価は、認知機能強化介入を最も必要とする患者の同定に役立つ可能性が高い。病気の初期に層別化介入アプローチを行うことが、費用対効果の高い戦略であるかどうかを知る必要がある。最後に、認知機能強化のアプローチは、精神病の臨床的リスクが高い患者において有効であるという予備的な証拠があるが、これらの観察を確認し、最もよく反応する患者の潜在的な特徴を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。
統合された多要素のケアモデルによる相乗効果との関連で、症状安定化後の精神病の初期に認知機能強化介入を導入することは、精神病に対する次世代の早期介入であり、病気の長期的経過を良好に修正することが期待される。

〔翻訳：畠田 順一〕

■R.G. TEDESCHI. The post-traumatic growth approach to psychological trauma. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 328-329.

# The post-traumatic growth approach to psychological trauma
トラウマに対する心的外傷後成長アプローチ

＜要旨＞
1980 年代半ば筆者らは、成人期に重い身体障害を経験した人や、トラウマ的な悲しみを経験した人に「心的外傷後の成長」を見出した。その後の質的・量的研究で心的外傷後の成長の 5 つの領域を特定することができた。すなわち①他者との関係の改善、②人生の道に対する新たな可能性、③人生に対するより大きな感謝、④個人的な強さの感覚、⑤精神的・実存的問題に対する新たな視点である。筆者らのトラウマ治療プログラムを通して言えることは、心的外傷後の成長過程はどのようなトラウマが原因であってもよく似ており回復に必要なのは、専門家である伴走者がトラウマ体験者への対応に不可欠な存在となり回復をはるかに超える機会を評価することである。トラウマは人を変えるが、成長する可能性が高い。

＜全文＞
長年にわたり、精神医学の専門職は ICD や DSM のような診断システムや生物学的介入にますます固執するようになっているように思われる。主要な専門家精神保健団体は、マニュアル化された「証拠に基づく」介入形態を、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などの外傷性症候群の治療の標準として認めている。しかし、このようなアプローチには課題がある。
1980 年代半ば、L.カルフーンと私は、成人期に重い身体障害を経験した人や、トラウマ的な悲しみを経験した人にインタビューをしていた。彼らの話を聞き、内容分析を行った結果、私たちは心理的トラウマに関する文献の中で、個人的に驚くような変容をもたらす結果が報告されている場所を調べることになった。私たちは最終的に、こうした経験を表す言葉として「心的外傷後の成長」という言葉を作り出した。その後の質的・量的調査で、私たちは心的外傷後の成長の 5 つの領域を特定することができた。すなわち、他者との関係の改善、人生の道に対する新たな可能性、人生に対するより大きな感謝、個人的な強さの感覚、精神的・実存的問題に対する新たな視点である。
心的外傷後成長に関する研究が急成長していることから、人がトラウマに反応し、時間をかけてこうした変容を遂げていくプロセスのモデルが生まれた。このプロセスの重要な側面は、核となる信念体系や思い込みの世界に対する挑戦であることが明らかになってきた。実際、核となる信念の体系や思い込みの世界への挑戦は、ある種の出来事について言及するのではなく、トラウマを定義する新たな方法となりうる。
自分のアイデンティティ、人生の道筋、道徳性、脆弱性、世界の予測可能性と慈悲深さについて、人々が作り上げてきた前提が出来事によって打ち砕かれ、これが不安と認知の混乱を生み出す。そうして動き出した侵入的な再想起は、核となる信念をより注意深く反省し、心的外傷後の成長につながる再構築に利用することができる。この意図的な再想起こそが、トラウマの後遺症の最善の結果を促進するために、精神保健の専門家が注意を払う必要のあることである。
この心的外傷後成長モデルを中心にトラウマ後の介入を組織化すれば、もはや症状の軽減やトラウマ的な出来事そのものに焦点を当てることはない。このような苦痛の原因を無視するわけではないが、長い目で見れば、苦痛は減少するか、苦痛に耐えられるようになる。経験したトラウマ的な出来事がこの意味を与えるのではないが、トラウマを克服した人々が自分の価値を認め、自分自身だけでなく他の人々にも利益をもたらすような、意義のある使命により献身的になれるような、目的のある人生をもたらす中核となる信念の体系を再構築する機会を提供するである。
私たちは、私生活や仕事においてトラウマに直面した軍人や退役軍人、救急隊員のために、心的外傷後成長理論と研究に基づいたプログラムを開発した。これらのプログラムはピア（仲間）によって運営され、さまざまな教育的・体験的要素を用いて心的外傷後の成長を促し、他者に奉仕する健全な生き方を定義する。ある意味では通常のトラウマ治療のモデルに挑戦し、ある意味では通常のモデルの要素を統合したこのアプローチを、私たちは「専門家による同伴」と呼んでいる。このアプローチを支える哲学は、ヘルパーとの信頼関係とつながりが極めて重要であるという理解に根ざしており、ピアベースのプログラムはこれに非常に適合している。

このアプローチには 5 つの要素がある:トラウマ反応に関する教育、特に中核となる信念の崩壊の役割、感情調節戦略、特に瞑想と鎮静の指導、トラウマ記憶の開示、自己の肯定的側面とトラウマ経験を統合するライフコースの視点を包含するナラティブの開発、トラウマ的人生経験を他者への奉仕に向ける計画である。このアプローチに関する我々の研究では、PTSD の症状が大幅に軽減される一方で、心的外傷後の成長が顕著に示されている 5。
過去数年にわたり、私たちのプログラムを設計し、改訂し、評価するなかで学んだ重要な教訓がいくつかある 6。第一に、私たちはプログラムを開発する際、その対象となる人々の声に耳を傾け続けている。これは、私たちがトラウマ体験者にインタビューを行い、彼らの話を深く理解することから始めた、心的外傷後の成長に関する研究の当初のアプローチの延長線上にある。さらに私たちは、このようなプログラムはピア(仲間)を使って実施することでより大きな効果が得られると確信しており、グループでのアプローチは、苦悩の中にいるのは自分一人ではないということを人々に示すのに非常に役立つ。参加者は、助けようとする人たちから直感的に理解され、他の人たちも同じような経験をしていることを知るので、信頼関係はより早く築かれる。
第二に、私たちは敬意と強さの認識を即座に伝える概念と言葉を使う。プログラムを「治療」と呼ぶ代わりに、私たちは「トレーニング」と呼ぶ。参加者は「患者」や「クライアント」ではなく、「受講生」である。彼らが経験する症状について、私たちは「それはあなたのどこかが悪いのではなく、あなたに起こったことなのです」と説明する。私たちは、心的外傷後の成長について教育し、瞑想や呼吸法などの感情調整戦略を訓練する。私たちは、受講生自身のこれからの人生の物語を書くことを強調しながら、受講生の体験談の開示を促す。私たちは、受講生がグループの中でどのように互いに支え合っているのか、また、受講生には貴重な経験や能力、自分自身やトラウマの影響に対する新たな理解があり、それを他者への奉仕に役立てることができるのだということを理解できるように支援する。
また、プログラム終了後の数ヶ月間、受講生に継続的なサポートを提供することが、開始されたプログラムをさらに発展させるために必要であることもわかった。私たちは、より多くのことを教え、受講生がピア(仲間)のトレーナーや同期の受講生たちとつながりを持ち続けられるよう、慎重かつ創造的にテクノロジーを活用しながら、これを実践している。
これらの教訓と、トラウマ介入へのこの革新的なアプローチは、さまざまなトラウマ集団を助ける、より人道的で効果的な方法への道筋であると、私たちは信じている。心的外傷後の成長過程は、どのようなトラウマが原因であってもよく似ている。必要なのは、専門家である同伴者がトラウマ体験者への対応に不可欠な存在となり、回復をはるかに超える機会を評価することである。トラウマは人を変えるが、その変化は減少である必要はない。むしろ成長する可能性が高い。

〔翻訳:畠田 順一〕

■B.P. HASLER. Chronotype and mental health: timing seems to matter, but how, why, and for whom? World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 329-330.

Chronotype and mental health: timing seems to matter, but how, why, and for whom?
クロノタイプとメンタルヘルス:タイミングは重要なようだが、誰にとって、なぜ、どのように?

＜要旨＞
クロノタイプは一般的に、個人の睡眠と活動の概日リズムとして理解され、自己申告による選好や実際の睡眠・覚醒行動によって測定される。診断方法は、自己申告式であるため、主観的バイアスがかかりやすい。研究で、クロノタイプと、うつ病や物質依存などのメンタルヘルスの関連は報告されているが、関連の性質は不明なままである。メンタルヘルスの介入や予防のためにクロノタイプをより客観的に評価して、因果関係を研究する必要がある。

＜全文＞
ここ数十年の間に、概日リズムの分子的基盤や、脳と身体全体に浸透しているその役割の解明は飛躍的に進んだにもかかわらず、関連する構成要素であるクロノタイプについての理解はまだ不完全なままである。
アリストテレスにまでさかのぼる歴史的な知恵は、早寝早起きのスケジュールが健康、経済的成功、知的能力に有益であると説いている。蓄積された研究は、特に精神的健康の領域において、そのような関係を示している。睡眠と覚醒のタイミングが早い傾向がある人は、精神的健康や幸福感も比較的良好であると報告する傾向

がある。それにもかかわらず、クロノタイプの性質やメンタルヘルスとの関係については疑問が残る。ここでは、クロノタイプの概念を簡単に概観し、考慮すべき測定上の問題を指摘し、クロノタイプが精神的健康と関連することを示す証拠とその基礎にある可能性のあるメカニズムについて論じ、今後の研究の方向性を述べる。
クロノタイプを明確に定義することは重要である。定義に一貫性がないことが、増え続ける文献を比較・統合する際の課題となっている。科学的な文献は定義について同意にいたっていないが、一般的にクロノタイプとは、1 日 24 時間の中で睡眠と覚醒・活動が比較的早いか遅いかの傾向であり、表現型は極端に早いものから極端に遅いものまであると概念化している。さらに、クロノタイプは全体的な概日リズムの指標として概念化されることが多く、実際、中枢概日時計の生理学的測定値と相関する傾向があるが、恒常的睡眠傾向のような概日リズム以外の要因にも影響されるようである。
1 つは嗜好に基づくもの、もう 1 つは実際の行動に基づくものである。朝型と夜型は、睡眠と活動の相対的なタイミングに対する自己申告による嗜好性（自分 の ″ベストな気分 ″のリズム）を評価するも のである。このアプローチはパーソナリティの文献と長いつながりがあり、クロノタイプを特質的な心理構成要素として扱うことが多い。ミュンヘン・クロノタイプ質問票（Munich Chronotype Questionnaire：MCTQ）に基づく最近のアプローチでは、「自由」日の自己申告による睡眠・覚醒行動に基づいてクロノタイプを評価し、24 時間の明暗サイクルに対する概日時計の同調の位相（またはタイミング）として表向きに解釈できる時間を算出する。それぞれの方法による測定値は互いに相関する傾向があるが、その概念的・方法論的な違いは考慮する価値があり、観察された精神的健康との関係を解釈する上で重要な意味を持っている。
概日嗜好の系統的な変化を示す治療研究は、状態様相を示唆しているが、この疑問に取り組む縦断的研究はまだ少ない。次に、嗜好型測定の因子分析では、2 つ以上の因子が存在することが示唆されており、典型的には、睡眠後の起床時に（睡眠がいつ起こったかに関係なく）どのように感じるか、あるいはどのように機能するかを捉える「朝の感情」因子と、睡眠と活動の相対的なタイミングを捉える因子の両方が含まれている。このため、クロノタイプとメンタルヘルスの間に観察される関連は、それ自体のタイミングというよりも、むしろ、睡眠から目覚めたときに個人がどのように感じるかによって部分的に左右されるのではないかという懸念が生じる。MCTQ は ″実際の ″睡眠行動に焦点を当てているため、この問題は回避できるかもしれない。最後に、歴史的な社会的モラルが、回答者自身をより朝型であると表現することにバイアスをかけている可能性がある。これは、私の睡眠遅延・覚醒相障害患者との臨床経験のエピソードと一致するが、彼らは人間関係、仕事、健康に有利であるという認識に基づき、早めのスケジュールの選好を堅く支持している。
測定の問題はさておき、現存する文献は、クロノタイプとメンタルヘルスとの関連を支持している。大いなる夕方性は、不安、気分障害、強迫症状、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、薬物使用など、さまざまなメンタルヘルスアウトカムと一貫して関連しており、病態を超えた関係を示唆している。また、夜型は肥満や心代謝リスクなど、身体的健康の悪化にも関連している。
最も一貫した所見は、2 つのメタアナリシスによって裏付けられたうつ病と物質使用に関するものである。メタアナリシスでは、研究間でかなりの異質性があり、一般的に効果量も小さいことが報告されているが、概日選好の尺度が大きく異なるにもかかわらず、所見が信頼できることは注目に値する。現存するクロノタイプとメンタルヘルスに関する文献の大きな限界は、観察的かつ横断的なデザインに依存しているため、方向性を決定することができないことである。
いくつかの研究では、治療に対する、および/または治療結果の予測因子としての概日選好の変化を記録しており、メンタルヘルス改善における潜在的な因果的役割を示唆している。これらの研究では一般に、治療中の朝型へのシフトが他の領域の改善と並行していることが明らかにされている。しかし、このような知見は慎重な解釈に値する。というのも、これらの知見は選好型の測定における変化が小さい傾向があり、タイミング傾向の真の変化というよりは、目覚めの気分が良くなったことを反映している可能性があるからである。
遅発型に関連する問題の多様性は、脳や末梢の全過程における概日リズムの影響の広範性についての理解の進展と一致し、複数のメカニズム的経路の可能性を提起している。多くの文献は、最も直感的なメカニズム、すなわち、遅いクロノタイプは、学校や仕事のスケジュールとのミスマッチ（すなわち、概日リズムのずれや社会的時差ぼけ）による睡眠・概日リズムの乱れを引き起こし、ひいては精神衛生上の問題を引き起こすというメカニズムに焦点を当てている。しかし、知見はまだまちまちであり、複数の研究が、睡眠／概日リズムの乱れによる明らかな影響を超えて、クロノタイプがメンタルヘルスの転帰と相関することを見出している。
睡眠／概日リズムの乱れと相互に排他的ではない、他の機序的経路も考えられる。われわれの最近の研究では、夕方性と状態レベルの衝動性との間には、複数の下位次元にわたってかなりの関連があることがわかったが、日記に基づく睡眠タイミングと衝動性との関係は弱いか、まったく見られなかった。このことは、クロノタイプのどのような側面が心理的機能に最も関連しているのかという疑問を再び提起している。この研究では、因

子分析により、クロノタイプと衝動性の関連は、いわゆる「朝の感情」因子と「タイミング」因子によってもたらされるものではないことが確認された。しかし、だからといって、衝動性や感覚探索のような他の過程と「一緒に移動する」何らかの形質的側面が、クロノタイプにある可能性を排除するものではない。実際、クロノタイプと精神疾患や大麻使用のリスクとの間に遺伝的差異があることが、新たな研究から示唆されている。重要なことは、年齢、性別、性自認、人種・民族によって、クロノタイプと精神的健康との関連性が実質的に異なる可能性があることである。
クロノタイプとメンタルヘルスの関連性は証明されているものの、その性質はいまだ不明であり、予防や介入にクロノタイプを活用することは、いまだ困難である。では、次のステップとして何が重要なのだろうか？例えば、選好型測定法を用いる場合、「朝の感情」と睡眠・覚醒タイミングの効果を区別すること、縦断的研究を行い、クロノタイプの状態的側面と形質的側面を明らかにし、方向性に関する仮説を検証すること、人口統計学的側面による調整効果を検証することなどが挙げられる。選好型測定法や採点方法が無数にあるため、研究間の比較が困難であるため、用語や方法論の明確さと一貫性を高めることが有効であろう。
MCTQ に基づくクロノタイプは、選好型測定よりも純粋なタイミング測定かもしれないが、個人が「自由な」日をどのように概念化するかなどのバイアスの影響を受ける。自己申告のバイアスを減らすだけでなく、補完的な客観的測定法を取り入れることで、クロノタイプのどの側面が精神的健康に最も関連するのか、すなわち、朝型–夕型選好、睡眠–覚醒行動のパターン、および/または基礎となる概日時計を特定するのに役立つかもしれない。最も重要なことは、クロノタイプを実験的に操作し、メンタルヘルスの結果に影響を与えようとする試みであり、メンタルヘルスにおけるクロノタイプの因果的な役割を解明するために不可欠である。
このような概念的・方法論的な問題に厳密な注意を払うことで、クロノタイプとメンタルヘルスを結びつけるメカニズムの解明が進み、その知識を予防や介入への効果的なアプローチにつなげる試みが促進されるはずである。

〔翻訳：武藤 健太郎〕

# LETTERS TO THE EDITOR

■Josefine B. Andresen, Christian Graugaard, Mikael Andersson, Mikkel K. Bahnsen, Morten Frisch. Childhood gender non-conformity, sexual orientation and mental health problems among 18 to 89 year-old Danes. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 334-335.

Childhood gender non-conformity, sexual orientation and mental health problems among 18 to 89 year-old Danes
18 歳から 89 歳のデンマーク人における、小児期のジェンダー・ノンコンフォーミティ、性的指向とメンタルヘルスの問題

＜要旨＞
生物学的性別に関する社会的規範や期待に沿うことが難しい子どもは、一般にジェンダー・ノンコンフォーミングと呼ばれる 。本研究は異性愛者、同性愛者、両性愛者のデンマーク人の層だけでなく、デンマークの一般集団においても想起される小児期のジェンダー・ノンコンフォーミティとメンタルヘルスの問題の潜在的な関連性を調査することを目的として行われた。研究の結果、小児期の性別違和がある場合、女性と男性の両方において、また、異性愛者、同性愛者、両性愛者のいずれにおいても、精神的健康問題の負担が著明に増加することが示された。この結果は、性の多様性の社会的受容を高め、非定型のジェンダーを有する子どもや青年に対するいじめや暴力をなくすためのイニシアチブの必要性を示唆している。

＜全文＞
生物学的性別に関する社会的規範や期待に沿うことが難しい子どもは、一般にジェンダー・ノンコンフォーミングと呼ばれる 。小児期のジェンダー・ノンコンフォーミティは、様々な心理社会的ストレス要因や精神衛生上の問題と関連しているが、これらの関連性はまだ全国レベルで調査がなされていない。

27,548 人の研究参加者のうち、5,355 人(人口統計学的に 加重平均した割合、19.0%)が、小児期または青年期に「本当の女の子」または「本当の男の子」という他人の認識通りに生きることが困難だった経験があると報告し、その割合は男性(16.9%)よりも女性(21.2%)の方が多かった(p<0.001)。小児期のジェンダー・ノンコンフォーミングの集団において、学歴が 10 年以下であること、経済的困難(支払いの困難)、配偶者やパートナーがいないことが、ジェンダー・コンフォーミングの集団よりも多かった。小児期の性別異和は、シスジェンダーでない回答者、異性愛者でないアイデンティティを持つ回答者、同性間の性的行動やアトラクションを報告した回答者により多く報告された。さらに、幼 少期の性別不適合者は、適合者よりも 18 歳以前に性的暴行の被害にあったことがあると報告した割合が高かった(すべて p 値<0.001)(補足情報参照)。
幼少期のジェンダー・ノンコンフォーミティは、年齢調整および完全調整分析の 両方において、孤独感を含む精神的健康問題のオッズと一貫して関連していた
幼少期にジェンダー・コンフォーミングであった異性愛者の集団と同様に、幼少期にジェンダー・コンフォーミングであった同性愛者では一般的に、精神的健康問題 のオッズが統計的に有意に増加することはなかった。対照的に、幼少期のジェンダー・ノンコンフォーミングを認めた同性愛参加者は、ほとんどのメンタルヘルス問題のオッズが上昇し、特に自殺念慮/企図 のオッズが高かった(女性:R=3.32、95%CI:1.895.82、 男性:aOR=2.62、95%CI:1.753.91)(補足情報も参照) 。
重要なことは、小児期のジェンダー・ノンコンフォーミティは、女性と男性の両方において、また、異性愛者、同性愛者、両性愛者のいずれにおいても、精神的健康問題の負担をかなり増加させることである。
これらの知見に基づけば、小児期にジェンダー・ノンコンフォーミングを認めた人において精神的健康問題の負担が増加することへの認識を高め、性の多様性の社会的受容を高め、非定型のジェンダーを呈する子どもや青年に対するいじめや暴力をなくすためのイニシアチブを高めるべきである。

〔翻訳:城谷 麻衣子〕

■Valerie Brandt, Yuning Zhang, Hannah Carr, Dennis Golm, Christoph U. Correll, Gonzalo Arrondo, Joseph Firth, Lamiece Hassan, Marco Solmi, Samuele Cortese. First evidence of a general disease (“d”) factor, a common factor underlying physical and mental illness. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 335-337.

First evidence of a general disease (“d”) factor, a common factor underlying physical and mental illness
身体的疾患と精神的疾患の根底にある共通因子、一般的疾患(″d″)因子の最初の証拠

＜要旨＞
精神疾患と身体疾患は併存する報告があり、両疾患の発症傾向を説明する「d」(疾患)因子の存在を示唆する。筆者らは、確認的因子分析を使って「d」因子の調査をした。精神疾患因子と身体疾患因子、そして疾患を発症しやすい脆弱性を示す基礎疾患次元を加えた二因子モデルでデータが最もよく説明された。この結果は、従来の分類を超えた精神と身体の統合的アプローチに基づく医療サービスの構築の必要性を示唆する。

＜全文＞
精神疾患と身体疾患の関連性は、医学と心理学の研究と実践を一変させる可能性を秘めた、新たなトピックである。
精神疾患の症状は、あらゆる精神疾患の発症傾向を説明する一つの因子によって支えられていることが判明しており、この因子は「p」(精神病理学)因子と呼ばれている。この ″p ″因子は、症状だけでなく、遺伝子レベルでも、また幅広い精神疾患にわたって重複する神経相関でも証明されている。
しかし、精神疾患間だけでなく、精神疾患と身体疾患との併存性の証拠もあり、さまざまな身体疾患と精神疾患との診断学的関連性が指摘されている。これらの知見は、精神疾患だけでなく身体疾患も発症しやすいという個人の傾向を説明する別の要因が存在する可能性を示唆している。この因子の存在は、私たちの精神的・身体的状態の理解や管理、またサービス機関にとって、非常に関連性の高い研究的・臨床的意味を持つであろう。

私たちは、1970 年の 1 週間にイングランド、スコットランド、ウェールズで生まれた 19,196 人を対象とした 1970 年英国コホート研究（BCS）で、「d」因子の仮説を実証的に検証した。我々は、46～48 歳の参加者 8,581 人から 2016 年に収集された BCS7 の生物医学的掃引を使用した。
精神疾患には、不安、恐怖症、うつ病、統合失調症、強迫性障害、不眠症、吃音が含まれた。身体的状態には、慢性疲労症候群、片頭痛、脳卒中、発作、喘息、湿疹、花粉症、関節炎、背中の問題（椎間板脱落/痛み）、潰瘍、潰瘍性大腸炎/クローン病、過敏性腸症候群、胆石、腎臓/膀胱結石、聴覚障害、視覚障害、耳鳴り、肥満、糖尿病、心臓の問題、高血圧、がんなどが含まれた。身体的問題は、自己申告および/または医師による診断の有無を尋ねることによって評価された。精神的健康状態は、1 項目の自己報告式の質問または質問票によって評価した（補足情報参照）。
我々は、確証的因子分析を用いて階層構造化された構成要素を調査するためによく使用される、以下の 3 つの階層モデルを実行した： a）すべての状態（精神的および身体的）が相関すると仮定した相関因子モデル、b）すべての状態が 1 つの基礎因子によって最もよく説明されると仮定した単因子モデル、c）精神的および身体的状態が個々の因子に負荷されるが、基礎となる疾患次元（″d″）がデータを最もよく説明すると仮定した二因子モデル。
モデルの適合度は、加重最小二乗平均（WLSM）と分散推定量によって評価し、カイ二乗値、比較適合指数（CFI）、タッカー・ルイス指数（TLI）、近似二乗平均平方根誤差（RMSEA）を用いて比較した。RMSEA の値が低いほどモデル適合が良い（<0.06 = モデル適合が良い）ことを示し、CFI と TLI の値が高いほどモデル適合が良い（>0.95 = モデル適合が良い）ことを示す。データ分析は Mplus v8 で行った。
その結果、二因子モデルが最もデータに適合することがわかった（CFI=0.98, TLI=0.98, RMSEA=0.016）。すべての身体的および精神的状態は、共通の疾患因子に正に負荷され、慢性疲労症候群（0.71±0.04）、心臓疾患（0.66±0.04）、過敏性腸症候群（0.57±0.03）、潰瘍（0.56±0.06）、強迫性障害（0.53±0.03）の因子負荷量が最も高かった。がん、慢性疲労症候群、潰瘍、胆石または腎結石、視力障害、発作を除けば、身体疾患の大部分（15/22）が「身体的要因」に有意に負荷された。心・代謝変数（肥満、糖尿病、高血圧、心臓病）は、身体的状態の因子に負に負荷された。精神状態は、精神病理学（″p″）因子（補足情報参照）に高い正の負荷がかかった。したがって、精神疾患因子、身体疾患因子、さらに、これらの疾患のいずれかを発症しやすい一般的な脆弱性を反映する基礎疾患次元を加えた二因子モデルによって、データが最もよく説明されることがわかった。したがって、我々の結果は、成人における一般的な ″d ″因子の存在を仮定することを支持するものである。
われわれの研究はその根本的なメカニズムを検証するものではないが、既存の文献からいくつかの示唆を得ることができる。第一に、様々な身体的・精神的疾患には共通の遺伝子多型があり、それが様々な疾患の発症に対する脆弱性を生み出していると考えられる。その他のメカニズムとして考えられるのは、共通のライフスタイルや社会経済的要因である。例えば、喫煙、多量のアルコール摂取、睡眠の乱れ、運動不足は、心代謝リスクの上昇と関連している。また、不健康な生活習慣は免疫系の機能不全とも関連しており、免疫系の機能不全は様々な身体的・精神的疾患に関係している。
我々の知見は、心身の状態の概念化と分類に関連するものである。現在の分類システムは、精神疾患間の併存率が高いことから批判されている。われわれの結果は、精神疾患を超えて身体疾患も含む共通の次元が存在することを示し、この議論に貢献するものである。疾患のリスクや感染経路を評価する診断学横断的研究は、精神疾患と身体疾患の両方を考慮に入れることで恩恵を受けるかもしれない。適切な疑問は、精神疾患と身体疾患を区別することにまだ意味があるのか、それとも両方を健康状態としてとらえる方がより有用なのかということである。
本研究の結果は、臨床実践や政策にも重要な示唆を与えている。我々の知見は、評価と治療に関して、身体的ケアと精神的ケアの間のギャップを減らす必要性を強調している。さらに、本研究の結果は、国や医療制度を超えて存在する精神医療と身体医療サービス間の現在のギャップを埋めるために、より統合された医療制度を推進する医療政策を強く求めている。
本研究の長所としては、サンプル数が多いこと、対象とした身体疾患の範囲が広いことが挙げられる。限界としては、思考障害と外在化障害に関連するメンタルヘルス変数の数が限られており、3 因子解（内発性、外発性、思考障害）をモデル化できなかったことが挙げられる。さらに、データは主に白人の中年英国人サンプルに限定されており、より若いサンプルや高齢のサンプル、低所得国を含む世界のさまざまな地域のサンプルでの再現が必要である。さらに、身体的状態は主に単一の自己報告項目によって把握され、状態を直接評価することはできなかった。

今後の研究では、包括的な精神的健康評価を行う世界中の健康登録のデータを使用し、精神疾患と身体疾患の時間的関連を評価し、発育過程における ″d ″因子の可能性を評価し、共通の遺伝的・病態生理学的経路の可能性を探る必要がある。

〔翻訳：武藤 健太郎〕

■Irina Pinchuk, Bennett L. Leventhal, Tsuyoshi Akiyama, Hartmut Berger, Isabelle Secret Bobolakis, Rebecca W. Brendel, Kirsten Catthoor, Jana Chihai, Eka Chkonia, Geert Dom, Dominika Dudek, Adrian James, Afzal Javed, Marina Kupchik, Ramune Mazaliauskiene, Pavel Mohr, Lars Lien, Vinay Lakra, Andreas Meyer-Lindenberg, Erich Seifritz, György Szekeres, Norbert Skokauskas. The price of peace in our time. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 337-338.

The price of peace in our time
現代における平和の代償

＜要旨＞
筆者はロシアのウクライナ侵攻の公衆衛生的危機を取り上げ、この戦争が世界に与える影響そして、それらに対して WPA などの専門学会を含む公的機関の役割を検討している。中でも子供たちや若い家族の死亡や負傷、心理的トラウマや市民インフラへの影響を懸念している。あわせてメンタルヘルスや健康分野の指導者、学会、リーダーたちへの課題を提示している。

＜全文＞
2022 年 2 月 24 日に始まるロシアのウクライナ侵攻は、世界的な大惨事である。それは、個人、家族、そして国家に課題を突きつける道徳的、公衆衛生的危機である。2023 年 2 月 24 日、ポーランドのワルシャワに国際的な、そして各国の精神医学会の指導者たちが集い、不道徳な戦争がもたらす恐ろしい結果や、紛争地域内外のトラウマ的な被害に対処するために協力することを目指した。
そのためには、ウクライナと、この戦争とそれに伴う政治的・経済的危機の影響を深く受けたすべての人々の心に平和と安全をもたらすために何が必要かを慎重に検討しなければならない。この恐ろしい戦争の証人になると同時に、これからの重要な仕事を考えることが不可欠である。成功のためには、新たな政治的・社会的秩序、新たな医療制度、そして、他の危機にも直面し、急速に変化するグローバルな世界において、政治指導者が平和を維持できるという新たな確信が必要である。
精神医学会の指導者たちは以下の問いを投げかけた。a）ロシアの戦争がウクライナと世界に与える影響は何か、b）ロシアの戦争による世界的危機は、他国の精神衛生と精神保健システムにどのような影響を与えたか、c）この世界的な医療、経済、政治、道徳的危機からどのような教訓を得ることができるか、d）このような道徳的、医療的課題に直面する中で、WPA、欧州精神医学会（EPA）、その他の国際的、国内的専門学会を含む公的機関の役割は何か。
これらの問いの中には、ウクライナとその国民に特有のものもあれば、すべての国が直面する危機に関連するものもある。死、破壊、強制移住、経済格差や混乱は、現代世界ではあまりにも一般的であり、ウクライナの状況を考慮しなければならない不快で不安な状況を作り出している。このような状況は、ウクライナだけでなく世界各地で、すでに不十分なケアシステムを圧倒する破滅的な影響をもたらしている。
子どもたちや若い家族が最も危険にさらされている。社会的支援システムが破壊され、学校や進路の機会が失われ、家や家族がロケット弾で消し去られているからだ。ウクライナのインフラ、特にエネルギーシステム、公共機関、学校、病院は意図的に狙われ、破壊されており、罪のない非戦闘員の多くの死は単なる「巻き添え被害」とみなされている。
恐怖が続く中、国民の多くがトラウマ性障害の前駆症状であることが多い症状を経験し、不安障害、うつ病、その他の精神障害の症状が悪化している。この状況は、臨床介護者、心理社会的支援、薬剤、その他患者のケアに不可欠なものの喪失や不在によって悪化している。
ロシアのウクライナ侵攻によるトラウマのレベルは前例がない。ウクライナにおけるロシアの戦争の始まりは、COVID-19 パンデミックによる死と障害、気候変動の猛威に続いている。災害は災害の上に積み重なり、人々と資源を枯渇させている。ウクライナにおける破壊の大きさと世界への影響は驚くべきものだ。戦前のウクライ

ナの人口は 4,370 万人だったが、現在は 1,350 万人（国内避難民 540 万人、国外避難民 810 万人）が避難生活を余儀なくされている。
ウクライナの次世代を担う優秀な人材が危機に瀕しており、すでに多くの人々が死亡または負傷している。生き残った人々も、学校教育やキャリアは中断されたり、破壊されたりしている。多くの建物や企業が破壊され、サプライチェーンが寸断されている。家や学校は失われ、生活基盤は回復不能なダメージを受け、病院は医療を提供できず、市民インフラ（電力、水、食料、インターネット、政府サービス）は制限されている。
800 万人のウクライナ難民が他国に押し寄せた。さらに推定 160 万人がロシアに強制的に「避難」させられている。ウクライナの農業生産は、ロシアによる輸出封鎖と小麦畑への地雷設置によって中断しており、世界食糧計画の穀物の 40%がウクライナ産であるため、数百万人が飢餓の危険にさらされている。さらに、特にロシアによる原子力発電所への攻撃や核兵器使用の脅しによって、深刻な環境危機が発生している。
危機の解決は決して明白でも容易でもない。ウクライナ領土からのロシアの完全撤退、ウクライナ国内での大規模な再建、公共インフラの復旧（精神医療や一般医療制度を含む）、発展途上国への穀物輸送の復旧など、正義を伴う平和の追求が常に私たちの最大の目標である。
メンタルヘルスと一般健康分野の世界の指導者たちは、平和と繁栄を促進する一方で、国内外のウクライナ人が直面しているメンタルヘルスの危機に対処するために、以下のようなあらゆる努力をすることができる：a）それがどこで起きたとしても、この戦争で行われた残虐行為と暴力を証言すること、b）戦争と強制移住に関連して拡大する精神衛生上の危機を特定すること、c）ロシアへの負担を増やすことを目的とした対ロ制裁を支持すること、d）ウクライナとその国民、そしてウクライナ精神医学会を支援すること。
WPA をはじめとする世界中の精神医学協会は、以下のことを行うべきである：a）道徳的・臨床的危機とその世界的な影響について発言すること： i) ウクライナ難民にサービスを提供するメンタルヘルス専門家に対し、広範なメンタルヘルス協力体制とともに研修を提供すること； iii) 精神保健の必要な患者を治療するための薬やその他の資源の提供； iv) 遠隔精神保健サービスを開発し、すべての人が治療を受けられるようにすること； v) ウクライナの施設、サービス、教育システムを再構築し、ウクライナの人々が近代的な精神医療実践のスキルとリソースの恩恵を受けられるようにする。vi) ウクライナ人および他国の人々がこうした状況から学び、将来こうした事態が発生した場合に備え、より良い準備ができるような研究プログラムの確立
メンタルヘルスと一般健康分野における世界のリーダーたちは、以下のことを実践すべきである。 ：a）ウクライナの集団的トラウマの回復プロセスの一環として、ハーグの戦争犯罪法廷における戦争犯罪の訴追と欧州人権裁判所における人権侵害の訴追のプロセスを支援する、b) 子どもと若い家族の特別なニーズを認識し、対処する。i) 戦争による残虐行為、人身売買、精神的・肉体的ダメージから子どもたちを守ることを含め、すべての子どもたちに安全と安心を提供する。ii) 離散したり、傷害、戦争犯罪、死のトラウマに直面している家族に、親の指導と支援を提供する。iii) 子どもたちが、引き離された家族との接触を維持できるよう支援する。iv) 発達途上にある青少年を支える社会的ネットワークを再構築するためのオンライン施設を構築する； v）祖国を離れざるを得なかった子どもたちが知的・社会的発達を継続できるよう、ウクライナのバーチャルな学校を維持し、同時にウクライナでの将来への手段と希望を与える。vi）マインドフルネス・トレーニングやエビデンスに基づくシングルセッション介入など、安らぎを与えレジリエンスを促進するエビデンスに基づく一般的介入を提供する：(c) 以下のことを忘れてはいけない。ロシアの戦争、ウクライナの人々、私たち全員にとっての脅威、健全な発達、メンタルヘルス、平和を促進する必要性。
団結には大きな力がある。今こそ団結する時だ。レジリエンスと回復を支援する強力な方法は、医療とメンタルヘルスの専門家が、この戦争と他の戦争の終結を支持する声をひとつにすることである。

〔翻訳：河岸 嶺将〕

■Laura M. Hart, Anthony F. Jorm, Catherine L. Johnson, Lucy A. Tully, Emma Austen, Karen Gregg, Amy J. Morgan. Mental health literacy for supporting children: the need for a new field of research and intervention. World Psychiatry. 2023 Jun; 22(2): 338-339.

Mental health literacy for supporting children: the need for a new field of research and intervention
子どもを支えるメンタルヘルス・リテラシー：研究と介入の新しい分野の必要性

＜要旨＞

「子どもを支援するためのメンタルヘルスリテラシー（MHLSC）」とは、子どもがメンタルヘルス問題を予防・管理するための行動を支援する大人の知識と信念を指す。MHLSC の新しい研究分野の範囲と必要性を明確にすることで新しい質の高い尺度、代表的な集団レベルの調査、効果的な介入、そしてエビデンスに基づいた政策目標が導き出されると私たちは確信している。歴史が繰り返されるのであれば、この新たな研究努力は未来の子どもたちの精神的健康の成果を向上させる助けとなるだろう。

＜全文＞

メンタルヘルス・リテラシー」（MHL）という概念は、1997 年に「精神障害の認識、管理、予防に役立つ精神障害に関する知識と信念」と初めて定義された。MHL は当初、a)特定の障害を認識する能力、b)精神衛生に関する情報の求め方を知っていること、c)危険因子と原因に関する知識、d)自助と利用可能な専門家の援助に関する知識、e)認識と適切な援助の求め方を促進する態度、を包含していた。その後の改訂では、f)精神障害を予防する方法についての知識、g)障害がいつ発症するかを認識すること（すなわち早期発見）、h)精神衛生上の問題に罹患した人を支援するための応急処置のスキルが追加された。また、i）メンタルヘルス促進のための知識を加える研究者もいる。MHL は、その明確化以来、多くの国々で精神保健のための介入、政策、資金を創出する上で役立ってきた。

MHL の概念に影響を受けた研究の多くは、青年期に焦点を当てたものである。なぜなら、青年期はしばしば精神障害が最初に発症する時期であり、学校は青年期の MHL を促進するのに適した環境を提供するからである。しかし、私たちは、より良い認識、管理、予防を助けるために、学齢期の子ども（5 歳から 12 歳）の精神的健康についての大人の知識と信念に焦点を当てた新しい研究分野を定義することが緊急に必要であると考えている。小児期におけるメンタル不調を認識し、管理し、予防するために必要な MHL は、このライフステージに特有のものである。診断と症状プロファイル、助けを求める経路、修正可能な危険因子と防御因子、そしてスティグマを植え付ける態度は、思春期前の子ども特有のものであり、そのためそれぞれに合わせた研究方法と介入が必要である。

一般人口を対象とした調査によると、5 歳から 12 歳の子どもの精神医学的疫学は、13 歳から 18 歳の青少年と比較して重要な違いがある。例えば、注意欠陥・多動性障害（ADHD）や分離不安障害、恐怖症関連不安障害は、低年齢児、特に男児に多くみられるのに対し、うつ病や社会恐怖症は思春期、特に女児に多くみられる。

小児期と青年期で必要とされる臨床的介入も異なる。思春期前児童の治療では、親のトレーニング（例えば、心理教育や親の管理トレーニング）、あるいは親と子の心理療法を組み合わせたものが多い。その代わりに、青年期の最前線の治療では、個人療法や薬物療法が行われることが多い。

関連して、子どもたちと青少年（または成人）の、助けを求める経路や治療へのアクセスもまた異なっている。子どもの状態を診断するには、複数の情報提供者による評価が望ましいが、青少年の場合はそれほど一般的ではない。青少年は、保護者に知られることなく、また保護者の意見を聞くことなく、学校、地域に根ざしたプライマリーケア、時には民間の医療機関を通じて、メンタルヘルスケアにアクセスすることが可能である。保護者である大人に完全に依存している子どもにとっては、精神的な不調を認識し、適切な援助を求めることは不可能である。

そこで我々は、子どものメンタルヘルス問題を予防・管理するための行動を支援する大人の知識と信念を指す、「子どもを支援するためのメンタルヘルスリテラシー（MHLSC）」という新しい概念を提案する。MHLSC は、以下のような大人の能力を含むことを提案する、b) 子どもの精神的健康、子どもの精神的健康問題の危険因子と原因、子どもと養育者の両方にとっての公式および非公式の援助源に関する情報をどのように求め、吟味し、関わるかについての知識と態度、c) 子どもの精神的健康および支援戦略について、子どもの発達に適した方法で、子どもと、子どもを養育する、または子どもに責任を持つ他の大人とコミュニケーションをとる能力。

子どもは自分の精神的健康問題を理解する能力、それを管理する能力、そのために助けを求める能力を持っていない可能性があるため、大人が子どもの精神的健康を支援するために必要な MHL は、思春期や成人の MHL よりも複雑である。また、大人が子どもの精神的健康問題について持っている知識や信念（MHLSC）と、子どもが自分自身の精神的健康について持っている知識や信念（すなわち「子どものメンタルヘルス・リテラシー」）を区別することが重要であると考える。認知、治療、管理戦略のゲートキーパーである大人の知識と信念は、間違いなく子ども自身の知識と信念よりも重要である。加えて、MHLSC はメンタルヘルス促進とは異なるものであると考える。なぜなら、小児期の良好なメンタルヘルスを促進するために必要な知識、態度、スキルは、（密接に関連しているとはいえ）メンタル不調の認識、予防、管理に必要なものとは根本的に異なるからである。

1990 年代に概念化されて以来、MHL 研究はその規模と影響力を拡大してきた。2000 年代後半には、大人が自分自身のメンタルヘルスに関して持っている知識や信念から、青少年のメンタルヘルスに対するリテラシーへと焦点が移った。やがて世界中の一般人口を対象とする調査が、青少年が自分のメンタルヘルスをどのように理解し、助けを求めているのか、そしてどのように介入すれば彼らの MHL を改善できるのかを調査するようになった。MHL は現在、精神疾患の予防、早期発見、介入、継続的ケアの「基盤」と考えられている。実際、適切な援助要請、メンタルヘルス問題の管理、予防を促進する上で MHL が必要であることを考えると、メンタルヘルスに関する国家戦略が MHL を省くことは、今では考えられない。

しかし、精神的不健康は、青少年や成人だけによく見られるものではない。12 ヵ月間に診断可能な病気を経験した子どもは約 13%である。最近の世界的な推計によると、精神疾患の 35%は 14 歳以前に発症している。しかし、「小児」、「児童・思春期」、「青少年」の精神保健に関する文献に見られる以前から続いている問題は、サンプル年齢が定義されていない傾向があることである。ある研究では、乳児から 18 歳までをサンプルとしているが、ある研究では、就学前から青年期（25 歳）までをサンプルとしている。しかし、MHL 研究の歴史が示しているのは、正確な概念化によって、知識のギャップを特定し、態度を理解し、ヘルプシーキング（支援希求）の障壁を浮き彫りにすることができるということである。しかし、MHL 研究が 5 歳から 12 歳の子どもたちに必要な焦点を当てることを示すことができるまで、子どものメンタルヘルスにおける成果を改善するための政策や資金提供の前進は、実現されないであろう。

私たちは、MHLSC の新しい研究分野の範囲と必要性を明確にすることで、世界的に成人や思春期の精神保健がそうであったように、新しい質の高い尺度、代表的な集団レベルの調査、効果的な介入、そしてエビデンスに基づいた政策目標が導き出されると確信している。歴史が繰り返されるのであれば、この新たな研究努力は、未来の子どもたちの精神的健康の成果を向上させる助けとなるだろう。

〔翻訳：畠田 順一〕

翻訳協力者一覧；

| | | |
|---|---|---|
| 【監訳】 | 秋山　剛 | NTT 東日本関東病院 |
| 【翻訳】 | 認定 NPO 法人　日本若手精神科医の会(JYPO)会員　https://jypo.or.jp/ | |
| | 可児 涼真 | 亀田総合病院 |
| | 河岸 嶺将 | 千葉県総合救急災害医療センター |
| | 北岡 淳子 | 垂水病院 |
| | 九野（川竹） 絢子 | マウントサイナイ医科大学 |
| | 篠原 陸斗 | 市立釧路総合病院精神神経科 |
| | 清水 俊宏 | 埼玉県立精神医療センター |
| | 城谷 麻衣子 | 城谷病院 |
| | 田鎖 遥 | 神奈川県立精神医療センター |
| | 俊野 尚彦 | 高岡病院 /神戸海星女子学院大学 現代人間科学部 |
| | 畠田 順一 | 医療法人緑光会　東松山病院 |
| | 武藤 健太郎 | 東京医科大学病院 |