

World Psychiatry 日本語翻訳のご紹介

Volume 22, Number 1, February 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ありません。

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. TOROUS, K. MYRICK, A. AGUILERA. The need for a new generation of digital mental health tools to support more accessible, effective and equitable care. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 1–2.

[The need for a new generation of digital mental health tools to support more accessible, effective and equitable care](#)

効果的で隔たりのない治療を補助し容易に使用できうる新世代のデジタルメンタルヘルスツールの必要性について

<要旨>

デジタルメンタルヘルスは、スマートフォンの台頭とともに支持を集め、COVID-19 の流行時には遠隔医療の普及とともに普及しつつある。しかし、有効性については限られたエビデンスしかないのが現状である。より適切かつ有効にデジタルメンタルヘルスツールの活用するためには、デジタルリテラシーを支援し、最もニーズの高い人々に役立つ新たなヘルスケアサービスを創出することが優先事項である。

<全文>

デジタルメンタルヘルスがケアへのアクセスと質を高める可能性は、スマートフォンの台頭とともに支持を集め、COVID-19 の流行時には遠隔医療の普及とともに加速した。現在、世界人口の少なくとも 80% が、デジタルに表現される信号を取り込み、データを分析し、メンタルヘルス・アプリを実行できるデバイスを所有しており、個別化、予防、精密精神医学の到来が間近に迫っている。

しかし、ほぼすべてのアウトカム指標において、デジタルメンタルヘルスはケアを変革していない 1。自殺による死亡の世界各国での傾向や、特にデジタルツールを最初に使用することが多い若年層におけるうつ病発症率の上昇をみても、宣言されたパラダイムシフトが一時停止していることは明らかである 2。メ

ンタルヘルス・ケアを最も必要とする人々、つまり十分なサービスを受けていない人々は、アクセスも成果も向上しておらず、中低所得国における精神疾患の負担は相変わらず高いままである。

何十億ドルものリソースが健康アプリやアルゴリズム、デバイスに注ぎ込まれ、後に簡単なステップを踏めば、すべての人々がデジタルデバイドを「越える」、あるいは「なぞるように」越え、追いつくことができると想定されてきた。しかし、現在、さまざまなデジタル格差が顕在化しており、それは厄介なことではあるが、おそらく対処可能なことでもある。デジタルリテラシーの支援、これらのツールのプライバシーとエビデンスの改善、臨床的なつながりの構築などに重点を置くことで、より公平でインパクトのあるデジタル・メンタルヘルスのための具体的な一歩を踏み出すことができる。

世界中の国々でスマートフォンの普及が加速するにつれ、デジタルデバイドをデバイスへのアクセス不足のせいにするのは通用しなくなってきた。この物語は今や、特に農村部におけるインターネットへのアクセス不足を対象としている。これは確かに、現在も取り組む必要のある障壁³ではあるが、おそらくすぐに解決できる問題である。しかし、インターネットへのアクセスの背後には、より困難な第一の不公平が横たわっている。

自己決定理論が心理的繁栄のために自律性、能力、つながりの必要性を強調しているように、スマートフォンのアプリからバーチャルリアリティヘッドセットまで、あらゆるデジタルメンタルヘルスツールにも同じことが必要である。このトピックはまだ十分に調査されていないため、データは曖昧なままだが、デジタル自己決定とそれに関連するデジタルリテラシーの下位要素は、メンタルヘルスのニーズが最も高い集団で未発達のままである⁴。

今日、人々はスマートフォンを持っているかもしれないが、デジタルメンタルヘルスツールに公平に参加し、その恩恵を受けられるようにするための、人々自身への投資は行われていない。高齢者がデジタルヘルスツールをより困難と感じたり、十分なサービスを受けていない背景を持つ人々がより確実にデジタルヘルスツールを利用できないという証拠は、テクノロジーの設計上の欠陥やコミュニティへの関与の欠如の問題を反映しているが、今日のデジタルメンタルヘルスアプローチがまだ対処していない、教育機会をめぐる深い不公平を反映している可能性もある⁵。

デジタル自己決定とは、人々が自分のメンタルヘルスのためにテクノロジーを使うことに「ノー」と言うかもしれないということでもあり、私たちは彼らの選択と声を尊重すべきである。人々がしばしば「ノー」と言う主な理由は、今日のデジタル・メンタルヘルス・ツールには、有効性のエビデンスが限られていることに加え、プライバシーに関する問題がある。不公平の最も明確な例の一つは、ほとんどのメンタルヘルスアプリでみられるプライバシーの欠如である。2022年3月のMozilla Foundationによる報告書は、有名なメンタルヘルスアプリの間でみられるプライバシーリスクを指摘した。2022年の同じ頃、自殺ホットラインサービス「クライシス・テキストライン」は、世論の反発を受け、ユーザーのテキストメッセージを外部企業と共有しないことに合意した。

米国と英国では、匿名化された個人健康情報を医療改善の目的で企業と共有することに前向きな人は15%未満であることがわかり、具体的な改善目標が示された⁶。ヘルスケア・テクノロジーに対する信頼の欠如は改められなければならないが、それはアプリ開発者によるより良い実践、患者と臨床医によるプライバシーの要求、そして政府による規制によってもたらされる。信頼なくして健康もメンタルヘルスもなく、人々が今日のデジタル・メンタルヘルスのエコシステムにおいて、最もプライベートで脆弱な情報の共有を望まないのは理解できる。

さらに、ウェブサイトでは効能を大胆に謳っているにもかかわらず、メンタルヘルスの分野では、ヘルスケアのニーズが最も満たされていない患者の募集やサンプリングを行っていない研究がほとんどである⁷。このような明らかな代表性の欠如は、多くのデジタル技術が、臨床試験以外の条件下で展開された場合、印象的な結果を実社会には適用できない理由を説明しているかもしれない。デジタルメンタルヘルスツールは、臨床医がいないときに利用する二流の治療法として認識される必要はなく、現在の標準治療を超える卓越性を目指すべきである。機械学習や人工知能のアルゴリズムが、代表的でない集団で訓練された場合、現在の不平等を拡大することに、より微妙だが同様に陰湿な偏りがある。不公平を逆転させることができる次世代の研究を考えると、デジタル介入は何もしないよりはましだという仮定で、質の低い研究を正当化しないことが重要である。人々が携帯電話を持っていれば、有効性の実際の評価を可能にする能動的対照条件(またはデジタルプラセボ)として機能できる、無料で効果的な介入がたくさんある。

3 つ目の不公平については、つながりが重要である。孤立と孤独が公衆衛生の脅威として認識される中、デジタルヘルスツールは、人々が内向きに集中し続けるよう動機付けるのではなく、強い社会的つながりを形成する手助けをするときに、最も大きな影響を与えるだろう。デジタル的な表現やウェアラブルセンサーなどの遠隔モニタリングの革新や、デジタル行動介入は、これらがケアや治療計画にうまく統合されて初めて、その可能性をフルに発揮することができる。つまり、アプリ、デバイス、プログラムは、電子カルテとの間でデータを転送できなければならないし、医療従事者とそのワークフローが設計プロセスの一部とされなければならない。

しかし、今日のアプリのうち、このような相互運用が可能なのは 25%未満であり⁸、ある主要な大学病院でサポートを受けたところ、アプリを電子カルテにリンクさせることを選択した人はわずか 1%であった⁹。これに関連して言えば、臨床医はこのような新しいデジタルヘルスツールを取り入れるためのトレーニングとサポートを必要としている。新しい働き手が必要であり、中でも、テクノロジーへのアクセス不足や使いにくさによって最も影響を受けている人々の声を反映し、デジタルスキルのトレーニングやサポートを提供できるピアサポートワーカーに焦点が当てられるだろう。

メンタルヘルスを含む最適な健康の達成は、健康の社会的／政治的決定要因に対処しなければならないことを意味する。今やテクノロジー・リテラシーは、健康の社会的決定要因のひとつと考えられ、また COVID-19 の大流行で明らかになったように、競争力のある雇用や教育、さらには住居や人とのつながりといった支援サービスへのアクセスなど、人々の生活の重要な側面にも影響を与える。これらの側面はすべてメンタルヘルスに直接影響し、臨床に焦点を当てた利用と同様に決定的に重要である。このような社会的決定要因を認識、統合することで、デジタルツールは、それを最も必要としているより広い範囲の人々にとって、より適切で有用なものとなる。

したがって、新たなプライバシー保護に対する需要を生み出し、次世代のエビデンスがどのように最高品質の代表的な研究を生み出すかを知らせ、最もニーズの高い人々に役立つ新たなヘルスケアサービスが創出されることを確実にするため、デジタルの自己決定への支援は、最優先事項であるべきである。よりアクセスしやすく、効果的で公平なケアをサポートする新世代のデジタルメンタルヘルスツール／サービスを開発することは、メンタルヘルステクノロジーに接続し、設定し、関与し、開始／停止し、より多くを要求する権限を与えられた一人一人によって、今すぐにも進めることができる真のイノベーションである。

■O.D. HOWES, L. BAXTER. The drug treatment deadlock in psychiatry and the route forward. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 2–3.

[The drug treatment deadlock in psychiatry and the route forward](#)

精神科における新薬開発の行き詰まりとこれから

<要旨>

2011年から2021年の10年間に、精神医学領域で米国食品医薬品局(FDA)に承認された新薬はわずか12例であった。この背景には精神医学領域において臨床試験が非常に困難であることと、新規化合物が殆ど開発されていないことがある。これらに対処するには短期的には臨床試験のデザインを改善するための戦略を実施する必要があり、根本的には精神疾患の神経生物学に関するメカニズムを解明するための更なる研究が必要であると述べている。

<全文>

米国食品医薬品局(FDA)は、2011年から2021年の10年間に、精神医学領域で12件の新薬を承認した(www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases)。これに対し、同期間に神経学領域では50の新薬が、腫瘍学領域では135の新薬が承認された。FDAは直近の審査期間(2015-2021年)において、精神科では2つの新薬(ロフェキシジンとブレキサロン)をファースト・イン・クラスに指定したが、神経科では13、腫瘍科では31であった(www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs)。これらのデータは、絶対的な意味でも比較の意味でも、精神医学全体において新薬治療や新規のメカニズム的アプローチが乏しいことを浮き彫りにしている。これらのデータは、精神医学が新薬開発の行き詰まりに直面していることを示している。

この行き詰まりの理由のひとつは、精神医学における臨床試験の難しさにある。本号でCorrellら¹がレビューしているように、疾患によってはプラセボ反応率が高いなどの要因がある。このような課題は、臨床試験が大規模になり、その結果、費用が高つくことを意味する。大規模試験は一般に多くの試験施設を必要とするが、試験施設が多いほどプラセボ反応率が高くなる¹。もう一つの要因は、ファイザー、イーライリリー、グラクソ・スミスクライン、アストラ・ゼネカなど、多くの製薬会社が精神科治療薬の開発をほぼ中止していることである。そのため、精神科領域で承認に至る新規化合物の数が少なくなっていることは驚くべきことではない。最後に、驚くべきことであるが、現在開発中の精神科治療薬の多くが、すでに承認されている治療薬と同じメカニズムを標的としていて、新しいクラスの薬がほとんど開発されていない。

このような状況において、まず必要なステップは、精神医学における臨床試験の実施におけるいくつかの課題に対処することである。試験実施施設を増やす代わりに、より少ない、より質の高い試験実施施設を使って、ノイズを最小化し、プラセボ反応率を低下させるという解決策が考えられる。もうひとつは、デジタル技術を利用することで、より良い標準化とより多くのデータを提供することである。スマートデザインは、臨床試験をより効率的で有益なものにする可能性もある。

しかし、これらの課題に取り組んでも、試験する新薬がなければほとんど意味がない。新しい治療法の開発を見るためには、精神医学に企業が参入する必要がある。いくつかの分野、特に大うつ病やその関連疾患に対するシロシビンのようなセロトニン 2A 受容体作動薬の開発において、新しい企業が精神医学に参入している。この分野への投資は、20212 年に 5 億米ドルを超えた。これは心強いことではあるが、全体的な進歩を見るためには、精神医学の他の分野でも同様のことが行われる必要がある。

セロトニン 2A 受容体作動薬への投資は、学術グループによるこれらの化合物の使用に関する 10 年以上にわたる研究の後に行われたという点でも注目に値する³。このことは、学術研究と医薬品開発の相乗効果を浮き彫りにしている。医薬品開発者は、障害のメカニズムや臨床的な理解からアイデアを育む。また、将来の医薬品開発の種をまくために、精神医学におけるトランスレーショナルリサーチへの持続的な投資の必要性も示している。そのためには、政府や助成団体の関与が必要である。この点で、神経学と腫瘍学の両分野では、がん研究 UK やマイケル・J・フォックス財団のような助成団体から大規模かつ長期的な研究投資が行われているが、精神医学では行われていないことは注目に値する。

もう一つの可能性のある戦略は、将来の医薬品開発の指針となるような臨床エビデンスを創出するために、企業とアカデミアの間でプレコンペティティブなパートナーシップを形成することである。政府や規制当局も、精神医学における課題や満たされていないニーズを考慮し、例えば税制優遇や特許の認定期間を延長することで、企業が精神科の医薬品開発に投資するインセンティブを与えることができる。

精神科治療薬の開発の多くは、鋭い臨床観察と経験的研究に基づいており、その後、関連化合物を開発するための広範な努力が続けられてきた。その結果、いくつかの疾患に対する薬剤の選択肢は広がったが、メカニズム的に明確な治療法はほとんどなかった。私たちは何十年にもわたって偶然の恵みを収穫してきた。

精神疾患の病態生理と精神症状との関連について、まだ確立されていないことがいかに多いかは驚くべきことである。メカニズムに基づいた新しい治療法を開発するためには、精神疾患の根底にある神経生物学、特に分子プロセスと症状の関連についての理解を進め、薬剤の新たな分子標的を同定できるようにする必要がある。また、精神疾患は通常、複数の脳システムに関与し、臨床的に異質性を示すことを認識する必要がある。したがって、将来、成功する治療アプローチは、標的を多様なものとする必要があるかもしれないし、より選択的な薬剤が標的とすることができるような特定のシステムに疾患を分類するなどして、臨床的異質性に対処する必要があるかもしれない^{5, 6}。そのためには、例えば死後研究や分子イメージング研究などの神経生物学や、心理学的プロセスや社会的要因との関連性についての研究に投資する必要がある。

また、既存の治療に対する反応不良の根底にある神経生物学を理解する必要もある。これは従来、研究の焦点とはなっていなかったが、例えば統合失調症^{6,8}において、治療反応性の悪さに関連する神経生物学的差異があることを示す証拠が得られ始めており、新たな治療標的が特定されつつある⁷。

精神症状の根底にある神経生物学がより深く理解されれば、ある薬物を試験するのに適した患者を同定し、その薬物の効果を評価するために使用できるバイオマーカーの開発が支援される。さらに、患者で見られる神経生物学を再現する前臨床モデルが必要である。統合失調症でみられる線条体ドーパミン合成能の上昇⁹のように、患者の所見から逆翻訳することも一つのアプローチである。もうひとつは、患者由来のニューロンを用いて薬剤を試験できる幹細胞技術の利用である。全体として、短期的には臨床試験のデザインを改善するための戦略を実施することができるが、最終的には、神経学や腫瘍学

で観察されているような治療アプローチの段階的変化を見るためには、精神疾患の神経生物学に関するより多くの研究が必要となるであろう。

[翻訳: 俊野 尚彦]

SPECIAL ARTICLES

■O.A. ANDREASSEN, G.F.L. HINDLEY, O. FREI ET AL. New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 4–24.

[New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications](#)

過去 10 年間の精神科遺伝学研究から得られた新たな知見: 発見、課題、臨床的意義

<要旨>

精神科遺伝学は過去 10 年で進歩し、精神疾患の遺伝的原因に新たな知見が提供され、遺伝的プロフィールを利用してリスク評価を個別化する精密精神医療の可能性が開かれた。精神疾患は何千もの遺伝的変異が相互に影響し合って引き起こされ、一般的な変異も含めると誰もが精神疾患の遺伝的リスクを持っている。大規模な遺伝学的研究により、主要な精神疾患と関連する遺伝子変異が発見されている。これらの知見は精神疾患分類の再解釈を促し、将来的には精神疾患の遺伝学的リスクスコアツールが臨床診療の一部として利用される可能性がある。

<抄録>

精神科遺伝学はこの 10 年で大きな進歩を遂げ、精神疾患の遺伝的病因に関する新たな知見を提供した。それによって、個人の遺伝的プロフィールを用いてリスク評価を個別化し、臨床的意思決定に役立つ精密な精神医療への道が開かれた。長い間、精神疾患は遺伝すると認識されてきたが、最近の証拠から、何千もの遺伝的変異が互いに作用し合って影響を及ぼしていることが明らかになっている。これらの変異体のほとんどは一般的にみられるものであり、すべての人が、低いものから高いものまで、それぞれの精神疾患に対する遺伝的リスクを持っていることを意味している。一連の大規模遺伝学的研究により、主要な精神疾患と強固に関連するコモンバリエント(高頻度な遺伝子変異)やレアバリエント(希少な遺伝子変異)が発見されつつある。遺伝学的知見による最も説得力のある生物学的解釈は、シナプス機能の変化が自閉症スペクトラム障害や統合失調症に関与しているというものである。しかし、そのメカニズムはまだ完全には解明されていない。精神疾患は異なる疾患であっても、それぞれ臨床的・疫学的に重なる部分が多いことから、遺伝的連続性の上に存在し、互いに遺伝的リスクを大きく共有している可能性が高い。このことは、現在の精神疾患分類が別個の病因を示すものではないという考え方をさらに支持するものであり、現在進行中の精神疾患の再分類の試みにも有用だろう。精神疾患はまた、脳の構造、認知機能、免疫学的表現型、心血管疾患など、さまざまな行動的・身体的特徴や疾患と遺伝的影響

響を共有しており、臨床的に重要な遺伝的病因を共有している可能性を示唆している。病気に対する個人の遺伝的脆弱性を予測する現在の多遺伝子リスクスコアツールは、まだ臨床的に実用的な情報を提供していない。しかし、その精度は今後数年で向上し、最終的には臨床診療の一部となる可能性がある。その活用と誤用の可能性について臨床医と患者を教育する必要性が強調されている。この総説では、精神科遺伝学から得られた最近の重要な知見とその臨床応用の可能性について述べ、今後の方向性を提示する。

〔翻訳:篠原 陸斗〕

■B.E. WAMPOLD, C. FLÜCKIGER. The alliance in mental health care: conceptualization, evidence and clinical applications. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 25–41.

[The alliance in mental health care: conceptualization, evidence and clinical applications](#)

メンタルヘルスケアにおけるアライアンス:概念化、エビデンス、臨床応用

<要旨>

治療目標の合意、課題についての合意、つながりの構築から定義されるアライアンスという概念は、心理療法の領域から生まれ、臨床家と患者の協力関係を反映したものである。この概念は助けを求める人と社会的に承認された治療者が関わるあらゆる行為に適応可能である。研究や臨床の関心は、対面での臨床医と患者との間のアライアンスに集中しているが、患者と医療スタッフ、ケアシステム、あるいはインターネットを介したサービスについては予備的なエビデンスにとどまっている。これらの新しい研究分野は、更なる発展が必要である。

<抄録>

アライアンスの概念は、臨床家と患者の協力関係を反映したものであり、次の 3 つの要素から構成されると定義されている: a)治療目標についての合意、b)1つの課題または一連の課題についての合意、c)つながりの構築。

アライアンスに関する理論や研究の多くは心理療法の領域から生まれたものだが、この概念は、助けを求める人と社会的に承認された治療者が関わるあらゆる実践に適用可能である。

アライアンス(通常、3 回目または 4 回目のセッションで測定される)は、先行する症状の改善やその他の要因を考慮した場合でも、さまざまな形態の心理療法の転帰を確実に予測する要因であることが、広範な研究エビデンスによって示唆されている。

臨床家も患者も、アライアンスを形成するためにさまざまな能力をセラピーの場にもたらしめている。患者に関する要因としては、特に診断、これまでの愛着形成とそのスタイル、動機づけ、所属に対するニーズなどが挙げられる。

しかし、セラピストの貢献、特に、言語的流暢さ、希望と前向きな期待の伝達、説得力、感情表現、温かさ、受容と理解、共感、アライアンスの断絶と修復への対応など、セラピストの促進的な対人関係スキルが、アライアンスの利点に大きく寄与していることが判明している

プラセボ研究は、心理療法以外の文脈で、セラピストと患者の関係の側面を実験的に操作することを可

能にした。

このような場面では、関係性を構成する 2 つの要素、すなわち感情的な要素(臨床医に配慮され、理解されること)と認知的な要素(効果的な治療法を選択し、実施するセラピストの能力を信じること)が浮かび上がってくる。

ここでは、CARE(思いやり、気配り、本音、共感)、EXPECTANCY(期待)、SPECIFIC(具体的)と名付けられた、アライアンスが利益を生み出す 3 つの経路を説明するモデルを提案する。

研究や臨床の関心は、対面での臨床医と患者との間のアライアンスに集中しているが、インターネットを介したサービスにおける患者と他の診療所スタッフ、ケアシステム、あるいはプログラムとの間のアライアンスについては、予備的なエビデンスがある。

これらの新しい研究分野は、明らかにさらなる発展を必要としている。

[翻訳:新福 伸久]

PERSPECTIVES

■L.S. BRADY, C.A. LARRAURI, AMP SCZ STEERING COMMITTEE. Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP®SCZ): developing tools to enable early intervention in the psychosis high risk state. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 42–43.

[Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia \(AMP®SCZ\): developing tools to enable early intervention in the psychosis high risk state](#)

精神病のハイリスク状態における早期介入を可能にするツールの開発

<要旨>

精神病ハイリスク状態(CHR)は、精神病の発症を減らし、長期的な機能的転帰を改善することを目的とした介入を開始するにあたり重要な時期である。本研究では 14 カ国 42 施設のネットワークを用いて CHR 患者のデジタルデータを収集し、24 ヶ月後までの主要評価項目として精神病への転換、副次評価項目として CHR 状態の寛解または回復、および非転帰/非寛解、臨床的転帰として陽性症状の減弱、気分や不安、心理社会的機能、陰性症状の持続など、複数の領域について評価した。研究の最終的な目的は、どのような患者が寛解する可能性が高いのか、急性精神病エピソードを経験する可能性が高いのか、あるいは機能障害とともに持続的に減弱した精神病症状や気分症状を特徴とする中間的な転帰をたどる可能性が高いのかを正確に予測することであると著者らは述べている。

<全文>

統合失調症は、陽性症状、陰性症状、認知症状を呈する重篤な精神疾患であり、世界的に障害原因の上位 15 位に入っている。この病気を発症する危険性の兆候は、診断の数ヶ月から数年前に現れる。精神病の臨床的ハイリスク(CHR)状態と呼ばれるこの初期の時期は、精神症状の減弱、社会的・役割的機能の著しい低下、助けを求める行動、非精神病性の併存が認められる時期を反映している。CHR の

状態に介入することで、将来の疾病関連障害を予防することができる。

CHR 患者の縦断的研究によると、2 年後の追跡調査では、約 20%が精神病に移行し、41%が寛解するが、残りの多くは重大な症状や機能上の問題を経験する。精神病に移行する可能性が最も高い CHR 患者を同定するのに役立つリスクカリキュレーターやバイオマーカーを確立するための研究が進行中であるが、精神病以外の臨床的転帰の予測によって CHR 患者集団を層別化するためのメカニズム的インプットを用いたツールを開発するためには、さらなる研究が必要である。

精神病への転換を減らし、長期的な機能的転帰を改善することに焦点を当てた、そのようなツールに導かれた介入を開発するために、CHR の段階はまたとない機会である。

Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ)は、この機会を活用することを目的とした大規模な国際共同研究であり、CHR 患者の経過と転帰を予測し、必要とされる CHR 患者に対する薬理的介入の試験を進めるために使用できる、一連の臨床的・認知的評価、マルチモーダルバイオマーカー、臨床エンドポイントを用いたアルゴリズムを開発することを目的としている。その目標は、どのような患者が寛解する可能性が高いのか、急性精神病エピソードを経験する可能性が高いのか、あるいは機能障害とともに持続的に減弱した精神病症状や気分症状を特徴とする中間的な転帰をたどる可能性が高いのかを正確に予測することである。このアルゴリズムは、CHR 患者の治療効果の早期指標となる可能性がある。

AMP SCZ パートナーシップは、米国国立衛生研究所財団 (FNIH)により運営され、パートナーから科学的、規制に関する幅広い専門知識と生活経験が結集されている：米国国立精神衛生研究所 (NIMH)、米国食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA)、民間企業 (ベリンガーインゲルハイム、ヤンセン研究開発、大塚製薬開発・商業化)、非営利・患者擁護団体 (米国精神医学会財団、全米精神疾患同盟、One Mind、統合失調症・精神病行動同盟)、慈善財団 (Wellcome) である。

パートナーシップは、プログラムの実施を支援するため、5 年間で 1 億 1770 万ドル (NIMH から 9940 万ドル、産業界から 750 万ドル、非営利団体から 1080 万ドル)を拠出する。

AMP SCZ プログラムは、2 つの研究ネットワークから構成されている。

エール大学の PsychosisRisk Outcomes Network (ProNET)と、CHR for Psychosis Population (Trajectories and Predictors in the CHR for Psychosis Population)の 2 つの研究ネットワークで構成されている： Prediction Scientific Global Consortium (PRESCIENT) at University of Melbourne/Orygen - and a Data Processing, Analysis and Coordination Center (DPACC) at Harvard Medical School⁶。ProNET と PRESCIENT は、CHR 患者に焦点を当てた研究ネットワークを形成しており、このグループの疾患経過と転帰を予測する生物学的マーカー、臨床エンドポイント、その他の指標を同定した。DPACC は、AMP SCZ データの管理、処理、普及、保存、解析を担当し、これらのデータは NIMH Data Archive⁷ 内で迅速に普及され、すべての適格な研究者や一般市民がアクセスできる。

AMP SCZ 研究ネットワークは、14 カ国 42 施設 (米国、カナダ、英国、スペイン、イタリア、スイス、オランダ、ドイツ、デンマーク、オーストラリア、シンガポール、韓国、チリ、中国)において、CHR 基準 (CHR を定義するための新しい心理測定尺度である PSYCHS (Positive SYmptoms for CAARMS Harmonized with SIPS)面接に基づく)を満たす 12~30 歳の大規模コホート (N=1,977 人)と健常対照者 (N=640 人)を募集した。CHR 参加者はスクリーニング、ベースライン評価、24 ヶ月にわたるフォローアップ評価を受けた。健常対照者はスクリーニングとベースライン評価を完了し、サブセット (各施設約

5名)が2ヵ月目、12ヵ月目、24ヵ月目の受診を完了した。

CHR コホートと健常対照者は、ベースラインとベースライン後 2 ヶ月に主要な評価項目を評価し、その他の時点で追加評価が行われた。CHR 対象者は最長 2 年間縦断的に評価された。

試験参加期間中に精神病の初回エピソードを発症した被験者(「転換症例」)は、予定通り追跡調査および評価を継続する。測定には、臨床的および認知的評価、神経生理学、神経老化、遺伝学および体液バイオマーカー、発話および表情(音声/ビデオ記録)、デジタル評価 8 が含まれる。

デジタル評価では、能動的データ(例えば、社会的相互作用やつながりの感情に関する毎日の調査)および受動的データ(例えば、睡眠時間、メールや電話の送受信回数、緑地、自宅、学校、運動、セラピー受診、社会的関係)に加え、全地球測位システム(GPS)データから社会的・地域的機能の自動評価も収集する。AMP SCZ は、このデジタル測定を通じて、CHR 患者の生物心理社会的データを評価し、心理社会的介入の対象となりうる軌跡に影響を与えるその役割を明らかにすることができる。

主要評価項目は、PSYCHS の精神病閾値基準で定義された 24 ヶ月後までの精神病への転換である。副次的な臨床的エンドポイントとしては、CHR 状態の寛解または回復、および非転帰/非寛解がある。臨床的転帰には、陽性症状の減弱、気分や不安、心理社会的機能、陰性症状の持続など、複数の領域が含まれる。ProNET と PRESCIENT によって収集されたバイオマーカーデータは、DPACC によって解析され、最近の理論的・方法論的進歩(動的予測、確率的マルチモーダルモデリングなど)を利用して、マルチモーダル予測モデルとリスク計算にかけられる。

これらのモデルは、この分野における既存の予測モデルを活用し、主要なエンドポイントに基づいて、将来の臨床試験における CHR 参加者の選択と層別化を導く。

開発されたツールは、経時的なリスク評価(臨床的軌跡、治療反応)に応じて、また今後発表されるバイオマーカー情報に応じて、介入を段階的に増減させる意思決定において臨床的に有用であろう。リスクカリキュレーターのようないくつかのツールは、より侵襲性が低く、容易に入手可能なバイオマーカーを優先的に予測し、地域社会に根ざした環境で使用でき、被験者がより許容しやすい臨床ツールであるといえる。

AMP SCZ データセットのために生成された新しい予測モデルは、他の CHR コホートに対するアルゴリズムの汎用性を向上させるために設計されたクロスバリデーションアプローチを用いてテストされる。

AMP SCZ プログラムの目標は、複数の国際的な関係者の強みを統合し、発見をオープンに共有し、将来の研究の呼び水とすることにより、CHR 集団に関する知識の進歩を触媒し、統合失調症の初期段階での介入を可能にし、CHR 患者の機能的転帰を最大限改善することである。

[翻訳:城谷 麻衣子]

■F. LEICHSENTRING, C. STEINERT, F. ROST ET AL. A critical assessment of NICE guidelines for treatment of depression. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 43–45.

[A critical assessment of NICE guidelines for treatment of depression](#)

うつ病治療に関する NICE ガイドラインに対する批判的評価

<要旨>

イギリス国立保健医療品質向上機構(NICE)が最近更新したうつ病のガイドラインを筆者らは批評している。まず、評価法が正式な外部審査を受けておらず、信頼性が担保されてない。また、参考にしている研究の質は低く、除外されている研究があり、その妥当性は検討されていない。最後に、ガイドラインの推奨事項とエビデンスの関連が不明瞭である。

<全文>

英国国立医療技術評価機構(NICE)は最近、うつ病治療に関する推奨事項を更新した¹。この取り組みには、プロセスの綿密な文書化、システマティック・レビュー、メタアナリシス、費用対効果分析、ガイドラインに反映される関係者のコメントの取り込みなど、多くの長所がある。ここでは、うつ病の精神療法に特に焦点を当て、このガイドラインだけでなく、他の同様の取り組みについても将来的な改善が可能な領域について、建設的な批判的評価を試みる。

まず、NICEガイドラインの方法と分析が、取り上げているどの質問についても正式な外部査読を受けていないことがあげられる。関係者にコメントを求めることは歓迎されるが、これらのコメントがどのように考慮されるかはガイドライン委員会に委ねられており、考慮の厳密さが同じである可能性は低い。外部査読は、治療ガイドラインのデフォルトの品質基準として推奨されている²。

さらに、研究プロトコールはいくつかの病態(例えば、うつ病の新エピソードや治療抵抗性うつ病)でのみ事前登録されていたが、他の病態(慢性うつ病、人格障害を伴ううつ病、精神病性うつ病など)では事前登録されていなかった。事前登録は、すべての検討された病態のガイドラインにおいて、デフォルトの標準として確立されるべきである。

うつ病の新規エピソードに関する一次解析には、ネットワークメタ解析(NMA)が選択されている¹。NMAには、直接的証拠と間接的証拠の両方を組み入れることができるという利点があるが、複雑な仮定を満たす必要があり、提供される証拠のレベルについてはまだ議論がある³。これらの理由から、NMAの結果とそこから導かれる推論には特に注意が必要である。

治療法の順位付けについて、ガイドライン委員会は、主にNMAによるプラセボまたは通常治療との治療比較から得られた効果量に注目し、これらの効果量を治療法間で比較している。これらの比較から、委員会はいくつかの治療法は他の治療法よりも「より効果的」であると結論づけている¹。しかし、ほとんどの治療において、治療と対照の効果量の差は、委員会が定義した臨床的に有意な最小差(標準化平均差、SMD>0.5 または<-0.5)以下であった¹。これは、個人の認知療法または認知行動療法(CT/CBT)、個人の対人関係療法(IPT)、個人の問題解決、個人の短期精神力動的心理療法(STPP)、集団行動活性化の比較に当てはまる。このように、効果量にわずかな差があるだけで、治療の順位付けには大きな不確実性が伴う。さらに、2つの治療法を直接比較することなく、一方が他方よりも対照条件と比較して記述的に大きな効果量を示した場合に、2つの治療法の間には差があると仮定することは避けるべきである⁴。

本ガイドライン委員会は、補足としてのみ、積極的治療法の直接比較を報告している。これらの比較によると、より重症のうつ病では、個人行動療法、個人CBT、個人IPT、個人STPPの間の差は統計的にも臨床的にも有意ではない(SMD<0.50)¹。より重症度の低いうつ病では、臨床的に有意な差はわずかであった。例えば、一対一比較では、STPPはカウンセリングよりも統計的・臨床的に有意に優れていたが(SMD=-0.61、95%CI:-1.05~-0.17)、カウンセリングよりも下位にランクされていた。

このように、積極的治療間の有効性の差に関する委員会の結論は、委員会自身の直接比較と一致していない。また、精神療法間の有効性に実質的な差がないという独立した査読済みの証拠⁵とも一致しない。しかし、委員会は、この独立した証拠⁵を誤って解釈し、自らの治療法の順位付けを裏付けるものとした^{1, B, p.165}。要約すると、治療の順位付けの手順は事前に定義される必要があり、臨床的に意味のある値の閾値以下の微妙な差は誇張されるべきではない。

例えば、研究方法の専門家、患者、異分野の専門家を参加させる、異分野の専門家の参加を相談役に限定するなどである⁶。また、スタッキング(積み重ね)の回避も不可欠であり、ガイドライン作成者がどちらかの治療法の信者とならないようにする必要がある⁶。

ガイドライン委員会は、有効性と費用対効果の両方に基づく治療推奨の階層を設定したが、これは有病率の高い疾患に対する治療の最適化を図る上で有用である¹。しかし、費用対効果については、ピアレビューと事前登録が欠落している。さらに、費用対効果の文献にはバイアスが多いことも知られている。このことは、うつ病のように一次試験にもバイアスがかかることが多い分野では、さらに問題を複雑にしている(例えば、薬物療法試験におけるスポンサーバイアスや、心理療法試験における忠誠バイアスなど)。さらに、委員会が費用対効果分析に用いた研究は、関連するすべての治療タイプを網羅しているわけではない。カバーされていないものについては、費用対効果の推定が妥当かどうかは明らかではない。委員会が委託した追加の費用対効果分析は、上記の NMA の治療・対照効果量に疑問があることに基づいており、そのため、導き出された治療ランキングの意義がさらに制限されている。

もう 1 つの問題は、新規うつ病のエピソードから他の疾患への推測が有効かどうかということである。例えば、人格障害を伴ううつ病では、委員会は抗うつ薬と精神療法の併用を推奨している。精神療法の選択については、新規うつ病エピソードに対する治療法を参照するよう勧められている。そして、薬物療法だけでは十分な効果が得られない患者に対しては、より重症の新規エピソードのうつ病に記載されている精神療法に切り替えることが 1 つの選択肢として推奨されている。しかし、新規エピソードの検討において、委員会は人格障害を伴ううつ病と治療抵抗性うつ病を除外している。したがって、新規エピソードのうつ病に対する精神療法の委員会の順位付けは、これらの他の病態に対しては妥当ではないかもしれない。最後に、慢性うつ病と人格障害を伴ううつ病の費用対効果についても、委員会は新規エピソードうつ病の経済データを用いている。

もう一つの問題点として、ガイドライン委員会が研究の質をかなり低いと判断していることがあげられる。この問題点について、委員会は結果の偏りを調整しようとしたが、推奨の信頼性を評価するための事前登録された閾値分析は実施されなかった。エビデンスの質は GRADE システムを用いて叙述的に評価されたが、信頼性の評価は行われていない。エビデンスの信頼性を評価することは、ガイドラインにとって不可欠である⁶。

委員会はまた、より複雑なうつ病の形態を恣意的に区別しているが、これは臨床への汎用性を低下させるだけでなく、関連する研究を除外することにつながっているようである。現在知られているランダム化比較試験は、慢性うつ病と治療抵抗性うつ病を明確に区別していない。慢性うつ病に対して、委員会は CBT、抗うつ薬、またはそれらの併用を推奨している¹。しかし、これらの推奨は、治療抵抗性うつ病や人格障害を伴ううつ病^{7, 8}における STPP や長期精神力動療法のエビデンスを考慮していない。ガイドラインでは、障害の恣意的な区別を避ける必要がある。

さらに、委員会は利用可能なエビデンスの限界²、特に短期精神療法(4~20 セッション)の寛解率が限定的(約 30%)であり、SMD が 0.309 であることを十分に考慮していない。この問題をさらに悪化させて

いるのは、短期治療の効果量のほとんどが追跡調査時に安定していないことである¹。特に慢性うつ病の場合、成功率はより長期の治療で改善する可能性がある⁹。しかし、委員会は、長期治療を、人格障害を伴ううつ病の選択肢としてのみ考慮している。

最後に、エビデンスと推奨の間の明確なリンクが欠けている²。この分野のエビデンスが不確実であることが知られており、これが委員会が「推奨を NMA の結果に直接結びつけることは...困難である」^{1,B, pp.48,66}と判断し、最終的に「臨床経験」^{1,B, p.66}に基づいて推奨を行った理由であろう。しかし、治療法の違いが緩やかで、不確実性が高く、バイアスが大きい場合、臨床経験が確かな指針を提供できるかどうかは不明である。ガイドラインは、この不確実性を十分に認め、過度に単純化され、自信過剰な推奨を避けるべきである⁶。

〔翻訳:宮野 史也〕

■E. ABOUJAOUDE, M.W. SAVAGE. Cyberbullying: next - generation research. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 45–46.

[Cyberbullying: next - generation research](#)

ネットいじめ:次世代研究

<要旨>

本稿では、ネットいじめに関して、自分ネットいじめ、いじめられっ子現象、傍観者の役割、年齢によるデジタルデバイドの解消、ネットいじめの種類とテクノロジーによる進化、ネットいじめの文化的特質、ネットいじめの管理方法について各々論じられている。そして、特にネットいじめの管理に焦点を当て、多くの若者が被害にあっていいる現状から、ネットいじめの管理者が違法行為に対してどのように立法プロセスや法執行機関と連携していくかをはじめとした、効果的な管理方法について正確に理解するために不可欠な分野を早急に調査するべきであると結論づけている。

<全文>

ネットいじめ、すなわち、電子プラットフォーム上で害意を持って行われる反復的な攻撃は、おそらくインターネットそのものと同じくらい古いものである。この行動に対する研究の関心も比較的早く、1999 年に PubMed データベースで「サイバーストーカー」に関する最初の論文が発表されている。

それから 20 年以上が経過し、この問題の現象、疫学、メンタルヘルス上の側面、自殺傾向との関連、マイノリティや発達障害のある人への大きな影響など、その大枠は概ねよく理解されるようになった。しかし、まだ多くのことが未解決のままである。ここでは、自分ネットいじめ、いじめられっ子現象、傍観者の役割、年齢によるデジタルデバイドの解消、ネットいじめの種類とテクノロジーによる進化、ネットいじめの文化的特質、特にこの行動の管理など、重要な知識のギャップに取り組む「次世代」研究を呼びかける。

自分自身を傷つける内容を匿名でオンライン上に投稿、送信、または共有することを指す「自分ネットいじめ」または「デジタル自傷行為」は、ネットいじめの新しい厄介な形態として現れている。自己ネットいじめの被害者は、中高生の 6%にのぼると言われている。これは、緊急に治療を受けなければ、「本当の」自傷行為や自殺を試みるかもしれない人物の助けを求めるといわれる。注目されることが難しく、

「いいね！」が自己価値を表す通貨であるソーシャルメディアが非常に混雑している中で、インターネット上のアクセスを増やすための「注目集め」なのだろうか？うつ病やオフラインでの自傷行為や自殺との関連も含め、自己いじめの特徴をより明確にするための研究が必要である。

いじめられっ子現象とは、いじめっ子といじめられっ子の役割の境界が浸透しているため、ネットいじめの被害者が比較的容易にネットいじめを行うことができ、その逆もまた然りであることを指す。従来のいじめとは異なり、ネットいじめでは、目に見える強さの印は必要条件ではない。いじめっ子の身元がわかっていれば、被害者がいじめっ子になるために必要なのは、デジタルプラットフォームと基本的なデジタルノウハウだけである。いじめの被害者は、臨床の場で表現されるように、この浸透性によって何らかの「力」を感じているのだろうか。また、加害者が反撃される可能性があるという知識は、被害者に何らかの抑止効果をもたらすのだろうか。あるいは、双方向の暴力が生じる可能性は、幸福をさらに損なう底辺への救いようのない競争なのだろうか。

傍観者の役割とは？プラットフォームによっては、ネットいじめを目撃する観客は無限に広がる可能性がある。このことは、被害者に与えられる屈辱を大きくする可能性がある一方で、被害者を保護し、加害者に対抗するために傍観者を活用できる可能性も意味している。いじめ防止対策の一環として、傍観者を活用する方法を検討する研究は、運営管理や公衆衛生に大きな効果をもたらすだろう。

最近の研究により、ネットいじめは若年層以外にも注目されるようになった。「デジタルデバインド」と呼ばれる、子どもや青少年ほどオンラインに積極的であるためリスクが高いという考え方は、現在では大学生やおそらく大人全体にもネットいじめの大きなリスクが存在すると思われるまでに狭まっている。国連が主催した30カ国の調査で、24歳までの若者約17万人を対象にしたところ、その33%がいじめの被害を受けたことがあるという結果が出たことから、いじめはもはや中高生だけの問題ではないことがわかる。ネットいじめからよりよく保護し、年齢に応じた介入を実施するために、新しい研究では、リスクの高いネットいじめの年齢層の上限が存在するのであれば、それをより明確にする必要がある。

また、いじめの文化的側面に関する研究も不十分である。共著者による分析では、最も影響力のあるネットいじめの研究は米国から発信されており、出版生産性の高い上位5大学は欧州連合にあることが明らかになっている。文化によって暴力との関係が異なり、トラウマの定義や反応も世界的に異なることから、いじめの世界的な影響をより深く理解するためには、より広い文化中心の研究視点が不可欠である。

文化圏を越えて「ズームアウト」して調査する際には、特定のいじめ行為について「ズームイン」する必要もある。すべてのネットいじめの攻撃は、流行、加害者と被害者のプロフィール、短期的・長期的な結果、管理戦略の点で類似しているのだろうか。ネットいじめのいくつかの形態が確認されているが、特に技術が変化し続け、新しい形態が出現する中で、それらの類似点と相違点の解明が必要である。したがって、今後の研究では、サイバーストーカー、「エクスクルーディング（誰かを意図的に外す）」、「ドッキング」（被害者の機密情報を暴露する）、「フラッピング」（被害者のソーシャルメディアアカウントを使って被害者の名前で不適切なコンテンツを投稿する）、「マスカレーディング（被害者を攻撃するための偽のIDを作る）」、「フラミング」（被害者を侮辱する投稿）、性的テキストメッセージや画像の非合意送信による性に基づくネットいじめといった、多様な行動に関して比較すべきである。ネットいじめをよりよく理解し、対処するためには、ブログでしか紹介されていないような既存のサブタイプや、テクノロジーの進化に伴って新たに登場した形態を探る必要がある。

最も緊急なのは、ネットいじめの管理に関する「ベストプラクティス」についての合意の欠如を是正するこ

とである。ネットいじめの精神的な側面を考慮すると、精神科や心理学的なケアへのアクセスを拡大することが必要であり、最も一般的な管理アプローチである学校ベースの介入について理解を深めることが必要である。

学校ベースの研究データから、学校全体の風土に対する広範で生態学的なアプローチを採用し、生徒、教師、家族レベルでの具体的な行動を含むプログラムは、教室でのカリキュラムやソーシャルスキルトレーニングのみによって提供されるプログラムよりも効果的であることが示唆されている。しかし、学校ベースのプログラムに関する最も優れたメタ分析の証拠は、ほとんどが短期の効果を示し、長期のデータでは小さな効果が示唆される。さらに、一般的な暴力防止ではなく、ネットいじめに特化したプログラムや、教師ではなくテクノロジーに精通したコンテンツ専門家が提供するプログラムの方が、成功しやすいようである。また、双方向の方法(例:ピアチューター、ロールプレイ、グループディスカッション)を通じて情報支援を提供し、関係者の主体性を育む(例:質の高い教員研修プログラムの提供、プログラム実施への親の関与)と、プログラムが最も成功することを示す証拠がある。

今後、ネットいじめの管理に関する研究は、これらの結果を発展させ、プライバシー侵害や深刻な脅威を含む違法行為に関して、管理者が立法プロセスや法執行機関とどのように調整しているかを検証する必要がある。

ネットいじめについては、多くのことが解明されている一方で、解明されていないこともまだ多く残っている。インターネットに関連する技術は、猛烈なスピードで進化し、新たな脆弱性が発見されるため、知識のギャップはより一層大きなものとなっている。世界の若者の33%が被害に遭っているという統計もあり、このことは、ネットいじめとその効果的な管理についてのより正確な理解に不可欠な、研究されていない分野を調査し「追いつく」ことの緊急性を高めるものである。

[翻訳:北岡 淳子]

■T. FLEMING, M. POPPELAARS, H. THABREW. The role of gamification in digital mental health. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 46–47.

[The role of gamification in digital mental health](#)

デジタルメンタルヘルスにおけるゲーミフィケーションの役割

<要旨>

スマートフォンアプリやe-セラピーのようなデジタル技術を用いた介入は、満たされていないメンタルヘルスのニーズや、過重な負担を強いられているメンタルヘルシステムを改善する可能性を秘めているが、しばしば期待外れに終わっている。ゲーミフィケーションは、非ゲームの文脈でゲーム機能を使用することであり、デジタルメンタルヘルツールの魅力と粘着性を高める可能性がある。ゲーミフィケーションはメンタルヘルス介入を改善する上で有望であるが、現時点では精神医学におけるエビデンスは限定的であり、他の手段と並行してさらに追求されるべきである。

<全文>

満たされていないメンタルヘルスのニーズが高く、メンタルヘルスシステムに過剰な負担がかかる中、科学的根拠に基づいた介入の利用を増やすための拡張可能なアプローチが不可欠である。スマートフォンアプリ、e-セラピー、その他のデジタル介入は、この点で有望である。

デジタル介入は、さまざまな臨床疾患に有効である。これらのツールは、特別な臨床的支援なしに使用できるものであり、多大な効果が期待できる¹。しかし、これらのツールがオンライン上に配置され、それを必要とする人々によって最適に利用され、それによって人々のメンタルヘルスが改善されるという初期の楽観論は、実現されていない。ツールの普及も、持続的な利用も、しばしば期待外れであった^{1, 2}。

デジタル介入を取り巻くシステムとデジタルツール自体の機能の両方において、より洗練された取り組みが求められている。ツール周辺のシステムで有望な分野としては、一般へのメッセージの改善、臨床医へのトレーニング、臨床・教育・職場環境へのツールの組み込みなどがある¹。デジタル介入自体の改善という点では、訴求力をさらに高め（人々がツールを試したくなるように）、ユーザビリティを改善し（こうしてアプリの早期離脱の主な理由に対処する）、「粘着性」を高める可能性がある。「粘着性」とは、ユーザーのアドヒアランスやエンゲージメントが、個人の努力や外部からのサポートに頼るのではなく、介入自体の側面によってサポートされる度合いを意味する。訴求力と粘着性の両方にとって重要な機会は、ゲーミフィケーションの利用拡大である。

ゲーミフィケーションとは、ゲーム自体ではない文脈でゲームの機能を使用することを指す^{3, 4}。よく使われる特徴としては、達成可能な小さな課題（多くの場合、より大きな目標に向かって発展する）、迅速なフィードバックや報酬、個別化などがある。その他にも、予測不可能性、複雑さの増加、物語性、テーマや想像上の設定、選択と探索の機会、社会的相互交流や競争などがある^{3, 4}。

ゲーミフィケーションは、ユーザーが安全でありながら反応の良い環境でスキルを試したり、予行演習を行ったり、外的動機付けを提供したり、内的動機付け（例えば気づきを提供するなど）をサポートしたりすることができる。しばしば利用者自身が行動を選択する要素が含まれるため、自律感が保たれ、流れに乗っているような、はたまた没入しているような感覚を与えることで、利用者は楽しいと感じ、注意力が持続する。歩数カウンターからスーパーマーケットのロイヤルティ制度まで、ゲーミフィケーションはデジタル技術の発展とともに急成長してきた。

デジタル精神医学の分野において、ゲーミフィケーションは3つの潜在的な可能性を提供している³。第一に、魅力的または魅惑的な可能性である。ゲームは世界的に最も人気のあるエンターテインメントのひとつであり、非常に多様なユーザーに利用されている。ゲームは10代の男性のものという一般的なステレオタイプとはほど遠く、平均的なゲーマーは30歳以上で、45%が女性である。ゲーム化された介入は、従来のモデルよりも楽しい要素があるため、一部のユーザーにとって魅力的かもしれない。また、ゲーミフィケーションは、スティグマや支援への拒否といった治療への障壁を軽減する可能性がある⁴。第二に、ゲーミフィケーションは、より伝統的なアプローチで強調される変化のメカニズムとは別の可能性を提供するかもしれない。例えば、否定的な考えなどの複雑な考えを視覚化しやすくし、そのようなイメージを操作できるようにする。第三に、ゲーミフィケーションはエンゲージメントの可能性を提供し、報酬や楽しさ、その他の機能の使用により、ユーザーを他の方法よりも長くツールに関与させ、ユーザーが介入をより「多量に使用」することを意味する³。

ゲーミフィケーションは様々な分野で利用されているが、精神医学におけるエビデンスはほとんどない。メタアナリシスでは、うつ病において、ゲーム化されていないアプリと比較して、ゲーム化されたアプリでより高いアドヒアランスや効果が確認されておらず⁶、最近の評価レビューも乏しい⁴。レビューは、ゲー

ミフィケーションのプロセスに関する異質性や特異性の欠如、急速に変化するデジタルアプローチと臨床試験の発表の間の時間的な遅れによって妨げられている。しかし、ゲーミフィケーションによるメンタルヘルス・オプションは、一部の利用者にとって魅力的であることが報告されている。内在化症状を持つ若年成人は、娯楽ゲームよりもメンタルヘルス介入として宣伝されたゲームを選択し 7、コミュニティサンプルでは、多くの青少年がゲーミフィケーションによる介入を魅力的だと考えていた 8。とはいえ、後者の研究では両極端な見解が報告されている。一部の青少年は、ゲーミフィケーションは苦痛を矮小化するかもしれないと述べ、デジタルアプローチにおける選択の必要性を強調した 8。

関心が高いが評価文献は限られている中で、例示的な事例を検討することは有益である。ゲーミフィケーションの技法は、メンタルヘルスのツールに広く使われている。ここでは、対照的な 2 つの例について概説する：最も人気のあるメンタルヘルスアプリの 1 つである Headspace と、思春期のうつ病に対する認知行動療法 (CBT) に基づいた治療法である SPARX である。

Headspace は数千万ダウンロードを誇る瞑想アプリだ。ゲームのように見えないが、複数のゲーミフィケーション機能が使われている 5。コンテンツは短いチャンクで構成され、そのチャンクを積み重ねることで、より大きな成果を得ることができる。目標と進捗状況は明確に表示され、アクティビティに対する「バッジ」は即座に付与される。ゲーミフィケーションに共通するその他の特徴としては、カラフルな美的感覚、任意の通知、最小限のテキスト、アニメーション、社会的影響力などがある。ゲーミフィケーションの重要な特徴としてあまり認識されていないが、Headspace はユーザーコントロールのための広範かつシンプルな選択肢と機会を提供している 5。精神疾患に対する Headspace の臨床試験はほとんど行われていないが、世界で最もダウンロードされているメンタルウェルビーイングアプリの 1 つであり 2、これらのアプリの中で最も高い継続率を誇っており 8、驚異的な魅力と優れた「定着性」の両方を実証している。これらがゲーミフィケーションによるものであるかを検討するための直接的な比較はなく、Headspace は大規模な 広告予算など他の機能も活用している。しかし、ゲーミフィケーション機能はこのアプリに不可欠である。

SPARX は、ゲームのような形式で提供されている、ガイドなしのコンピュータによる CBT プログラムである。比喩やストーリーを多用し、ユーザーが遊び感覚で治療内容を発見し、リハーサルを行い、アニメーション化されたバーチャルセラピストと一緒にスキルや実生活での使用について考えることができる。ゲーミフィケーションの特徴としては、物語、想像上の設定、探索の機会、パズル、報酬の「ミニゲーム」、遊び心のあるクイズなどがある。SPARX は、大規模な臨床試験において、抑うつ症状に対して通常治療より劣っていなかった 9。研究の継続率は良好で、青少年はゲーム機能が参加に役立ったと報告している 9。しかし、ニュージーランドの研究環境以外で実施されると、継続率は低下し、青少年は市販のゲームの期待に沿ったアップデートが必要だとコメントしている 9。興味深いことに、ニュージーランドの青少年は SPARX を 10 代の若い世代に適しているとアドバイスしているが、SPARX の日本語版は成人男性に最も広く利用されている 9。

これらの例は、ゲーミフィケーションによる介入は、若者だけのものでも、非臨床的な用途のものでもなく、成人が参加し、エビデンスに基づいた治療を提供できることを示している。これらの例だけでなく、デジタルメンタルヘルスにおけるゲーミフィケーションの例は他にもたくさんある 3, 4, 7。精神医学におけるゲーミフィケーションが大きな影響を与えるか、あるいは失敗したと主張するのは時期尚早であろう。また、多くのコンピューターゲームに関わる高額な予算に従い、ゲームへの期待が高いことや、一方で深刻なニーズに対する遊びではない介入への期待など、特有の課題もある。ゲーミフィケーションが動機づけを

サポートする可能性があることは述べたが、注意深く使用しなければ、外的報酬が内的動機づけを損なう可能性もある 4。今後の研究では、これらの疑問を探り、特定のゲーミフィケーション機能の影響を検証し、ゲーミフィケーション理論をより強力に活用し、オーディエンスセグメンテーションとユーザー嗜好の重要性を検討すべきである 3, 4, 9。

メンタルヘルスを改善するためには、拡張性のあるアプローチを拡大していくことが重要である。デジタルツールは、そのための大きな可能性を秘めている。しかし、デジタルツールの魅力と粘着性に対処しなければならない。ゲーミフィケーションは、魅力と関心を高めるために有望であり、他の機会とともに追求されるべきである。

〔翻訳:山口 博行〕

FORUM – THE FUTURE OF PSYCHOPHARMACOLOGY: NEW PROMISING TARGETS AND CURRENT TRENDS IN CLINICAL TRIALS

■C.U. CORRELL, M. SOLMI, S. CORTESE ET AL. The future of psychopharmacology: a critical appraisal of ongoing phase 2/3 trials, and of some current trends aiming to de - risk trial programmes of novel agents. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 48–74.

[The future of psychopharmacology: a critical appraisal of ongoing phase 2/3 trials, and of some current trends aiming to de - risk trial programmes of novel agents](#)

精神薬理の未来: 進行中の第 2/3 相試験の批判的評価と、新規薬剤の臨床試験プログラムのリスク軽減を目的とした最近の傾向について

<要旨>

精神科領域では疾患の病態生理や生物学的マーカーについて未だ不明点が多いが、本論文で示した具体例のように、新規の作用機序を持つ精神科治療薬として臨床試験中の薬剤もかなり出てきている。しかし、新規薬剤の開発や既にある薬剤の適応拡大のために臨床試験をデザインする際には、精神疾患に関する臨床試験に特有の問題が障壁となり、本来あるはずの効果を適切に検出できないことがある。本論文ではそうした問題を解決できる適切な臨床試験デザインのための具体的な方策について述べている。

<抄録>

過去 70 年間に薬物療法がかなり進歩したにもかかわらず、十分に治療されていない精神疾患は依然として多いままである。このような状況はこれらの疾患の病態生理に関する知識が限られていること、患者選択を層別化し個別化するための生物学的マーカーが不足していることが一因である。また、単剤療法

や多剤併用療法、治療増強で考慮される標的作用機序の選択肢が限られていることや、新規治療薬開発までにさまざまな課題があることも原因である。

本論文では、まず、第 2、3 相臨床試験が行われていて最も有望で革新的な作用機序を持つ薬剤について、その概要を示す。対象疾患は、統合失調症、双極性障害、うつ病、不安障害、心的外傷関連障害、物質使用障害、認知症などである。加えて、その他の有望な選択肢として、既存薬の新規適応疾患への再利用や、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン受容体機能の様々な調節薬についても考察する。そして、精神疾患の新規薬剤を開発し、臨床試験を行う際に、深く考慮しなければならない臨床試験パラメータについて批判的に論じる。

新薬の開発と試験の成功におけるハードルとして、不相当で不正確な組み入れ・除外基準や評価、最適とは言えない参加者特性、プラセボ効果を増大させる複数の要因、統計学的解析の問題などがある。これらの情報は、新規薬剤や既知薬剤の新規適応を調べる臨床試験の計画において、失敗のリスクを軽減するために考慮されるべきであり、成功の可能性を高めることができる。

[翻訳: 可児 涼真]

■L.N. YATHAM. All levels of the translational spectrum must be targeted to advance psychopharmacology and improve patient outcomes. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 75–76.

[All levels of the translational spectrum must be targeted to advance psychopharmacology and improve patient outcomes](#)

精神薬理学を発展させ、患者の転帰を改善するためには、あらゆるレベルのトランスレーショナルリサーチを対象としなければならない

<要旨>

精神薬理学の進歩にもかかわらず、多くの精神疾患の治療は不十分である。改善するために、がん治療プロトコルと同様に、承認された治療法を実臨床のプロトコルやアルゴリズムに組み込みエビデンスを創出すること、臨床現場において学習型医療システムを利用し、各治療に対する反応を予測するバイオマーカーを発見するために分析可能なデータを収集することなどが考慮される。生物学的基盤から、臨床応用、公衆衛生と連続したトランスレーショナルリサーチでイノベーションを起こす必要があると筆者は述べている。

<全文>

Correll ら 1 は、精神薬理学の進歩にもかかわらず、多くの精神疾患の治療が不十分なままであることを正しく述べており、その原因として、これらの疾患の病態生理に関する知識が乏しいこと、オーダーメイドの治療選択を可能にする生物学的マーカーがないこと、治療法開発のためのメカニズム的標的が少ないこと、臨床試験のデザインと実施に課題があることを挙げている。ここでは、精神薬理学を発展させ、患者の転帰を改善するために、イノベーションを通じてターゲットとすべき、トランスレーショナルスペクトルの様々なレベルにおける溝について述べる。

精神医学における創薬は、そのほとんどが製薬企業によって推進されてきた。1980年代から1990年代にかけて、選択的セロトニン再取り込み阻害薬や第二世代抗精神病薬が発見され、精神薬理学の「新時代」が到来した。しかし、これらの薬物やその改良型は、安全性と忍容性の向上を謳いながら、三環系抗うつ薬や第一世代抗精神病薬と同様に、主にモノアミン系を標的としていた。メタボトロピックグルタミン酸受容体、CRF1受容体、タッキキニン NK1受容体などの新規標的を用いた新薬開発の試みは失敗に終わった。

精神医学における新薬開発のパイプラインが枯渇するなか、多くの大手製薬会社は「成功の可能性は極めて低く、成功に見合わないほど高いコスト」を理由に、この分野へのさらなる投資の中止を発表した²。実際、向精神薬が上市されるまでには9年近くかかり、精神科領域における医薬品承認の可能性（薬事承認に至るすべての開発段階での成功を含む）はわずか6.2%で、非腫瘍性疾患の中で最も低い³。従って、精神医学における創薬の成功を高めるための新たな戦略が早急に必要とされている。

抗うつ薬や抗精神病薬の活性を予測するための薬剤のスクリーニングには、強制水泳試験や慢性軽度ストレス、覚せい剤による運動誘発や前パルス抑制の低下といった前臨床試験が用いられてきた。また、治療効果を得るための適切な投与量を決定するために、受容体の占有率を推定するためのヒトでのPET（陽電子放射断層撮影）試験も行われてきた。これらの戦略は、モノアミン系を標的とする薬物では一般的にうまく機能してきた。しかし、新規ターゲット（NK1受容体、CRF1受容体、グルタミン酸作動性受容体など）に作用する薬剤は、前臨床試験で活性を示したものの、第3相臨床試験では成功しなかった。より優れた構成概念妥当性と予測妥当性を有する新しい前臨床試験が早急に必要であるということが、広く合意されている。

統合失調症に関与する遺伝子をノックアウトしたマウスモデルを開発することで構成概念の妥当性を向上させる試みは、抗精神病活性を有する薬剤を一貫して検出するのに有用であることが証明されていない⁴。CRISPRを用いた遺伝子編集によってノックアウト動物モデルを作製することが、より有用であるかどうかはまだわからない。同様に、ヒトの人工多能性幹細胞や脳オルガノイドは、疾患に関連した細胞における薬物の効果をスクリーニングするために使用されているが、その可能性はまだ十分に証明されていない。

表現型スクリーニングは、中枢神経疾患における薬剤開発において、標的ベースのアプローチよりも成功している。このため、PsychoGenics社はSmartCubeと呼ばれる表現型創薬プラットフォームを開発し、標的を問わないアプローチで化合物をスクリーニングしている。この自動試験プラットフォームは、カスタマイズされたハードウェアを通じて、マウスに一連の課題を与え、大量のデータポイントを収集し、独自の機械学習アルゴリズムを用いて化合物の有効性の可能性を検出する。SEP-363856（ウロタロント）は、このプラットフォームを利用して開発された。微量アミン関連受容体1（TAAR-1）とセロトニン5-HT_{1A}受容体アゴニスト特性を有し、統合失調症を対象とした第2相臨床試験で有効性を示した⁵。この薬剤の第3相臨床試験の結果や、このプラットフォームを使って同定された他の適応症の化合物の有効性によって、この薬剤が従来のモデルより大きく進歩しているかどうかを示されるであろう。

精神疾患で試験された薬剤の第2相臨床試験の成功率はわずか24%で、これは14の疾患領域の中で最低である³。さらに、第2相試験で成功した向精神薬の多くは、第3相試験で失敗している。Correllら¹は、このような結果のさまざまな理由を概説し、失敗のリスクを減らすために適応試験デザインとプラセボ反応を最小化する戦略の使用を提案している。

プラセボ反応が高いことが試験失敗の主な要因であることを考えると、プラセボ反応がありえない施設

からすべての患者を除外する閾値を先験的に設定することは、検討に値するかもしれない。加えて、学術界は産業界と緊密に協力し、試験デザインにおけるイノベーションを開発し、失敗した試験からさらなる医薬品開発に役立つ教訓を得るために詳細な分析を行う必要がある。例えば、双極性うつ病を対象としたカリプラジンの最初の臨床試験 6 は、プラセボ反応率が 60%と高かったために失敗に終わった。この試験や他の試験から得られた知見は、その後の第 2/3 相試験のデザインに活かされ、そのすべてが良好な結果を示したため、カリプラジンは米国食品医薬品局 (FDA) に承認された。双極性うつ病の試験でプラセボ反応率が 60%であったアゴメラチンについては、事後解析で有効性のシグナルが得られたにもかかわらず、同様の戦略はとられなかった。このことは、精神医学における医薬品開発に対する業界の経営判断の影響を物語っている。

新規の作用機序を持つ新薬の開発は、治療の武器として歓迎されるものであるが、無作為プラセボ対照試験から得られたデータの一般化には限界がある。治療の有効性を理解し、各個人のニーズに合わせるためには、さまざまな情報源から得られる実世界のデータを収集しなければならない。様々な精神医学的適応症に対して現在承認されている治療法のほとんどは、約 50%の患者に有効であるが、どの患者にどの治療法が最も有効である可能性が高いか、また最初の治療が無効であった場合、次に最も適切な介入は何かについて、臨床家の指針となる情報はほとんどない。

従って、承認された治療法を、がん治療プロトコルと同様に、実臨床のプロトコルやアルゴリズムに組み込み、エビデンスを創出し、この分野を精密精神医学へと前進させることが急務である。このような努力は、臨床現場において学習型医療システムを利用し、各治療に対する反応を予測するバイオマーカーを発見するために分析可能なデータを収集することによって、さらに強化されるであろう。

トランスレーショナルスペクトルに沿って話を進めると、患者はケアにアクセスする必要があり、エビデンスに基づいた治療法が臨床医によって適切に使用される必要がある。大うつ病性障害など、いくつかの精神疾患にはエビデンスに基づいた治療法が存在するが、残念ながらこの疾患の患者の 8%から 33%しかメンタルヘルスサービスを利用しておらず、3%から 23%しか最低限適切な治療を受けていない⁹。さらに、英国のような先進国でさえ、うつ病治療のためのエビデンスに基づいたケアパスの遵守率は低く、多くの患者はガイドラインに沿ったケアを受けていない。このトランスレーショナルな隔たりに対処するためには、政府はメンタルヘルスサービスを強化するための資金を投入し、スティグマに対処するための教育を支援しなければならない。さらに、医療機関は、転帰を最適化するために、エビデンスに基づいた診療を推進・支援するインフラを確立するためにあらゆる努力を払わなければならない。

結論として、精神薬理学を発展させ、患者の転帰を改善するためには、トランスレーショナルスペクトルのあらゆるレベルでイノベーションを起こす必要がある。

[翻訳:新福 伸久]

■C.A. ZARATE JR. Key considerations for clinical trials in psychopharmacology. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 76–77.

[Key considerations for clinical trials in psychopharmacology](#)

精神薬理学の臨床試験における重要な検討事項

<要旨>

Correllらによるレビューは、新しい作用機序の向精神薬の開発状況や開発における障壁について述べている。特筆すべきは、臨床試験の方法学と設計と実践における発展についての議論である。その中で、第2相概念実証試験の重要性と治療薬の正確な作用機序の同定についての指摘は、現在の薬理的治療法の開発に伴った落とし穴と解決策を提示している。数十年間進展のない向精神薬の開発に繋がる可能性があるとして筆者らは述べている。

<全文>

Correllら1による入念な総説は、現在試験中の新しい作用機序を有する精神障害治療薬の現状を調査し、そのような治療薬の開発における障害について詳述している。著者らは、確立された臨床登録を調査し、「プラセボに対する優越性の証明、観察された効果の大きさ、安全性と忍容性の要件の実証から」最も有望な薬剤の現在進行中の臨床試験を特定した。これらの薬剤のリストを総合すると、非常に有望である。しかし、この論文では否定的な試験については触れていない。プラセボより優れた結果が出せなかった場合であっても、きちんと実施された試験であれば、この分野は多くのことを学ぶことができる。このような試験から、特定のターゲットを除外することができ、それによって、実りがなさそうな経路を不必要に追求せずに済む可能性がある。

この論文の最も有益な部分は、精神障害の治療薬として薬理的製剤を開発・試験する際に注意深く考慮すべき、臨床試験の方法論、デザイン、実施における現在進行中の発展について、著名な研究者グループが論じていることである。これらの提言は、新規薬剤や再利用薬剤の臨床試験プログラムのリスクを軽減するために利用できるものであり、最先端のものであり、可能であれば、将来計画される臨床試験にできる限り取り入れるべきである。これらの提言はいずれも非常に思慮深いものであるが、私は特に次の2点について述べたい。すなわち、早期第2相概念実証試験の重要性と、治療薬の正確な作用機序の同定である。

臨床試験における重要かつほとんど未解決の問題は、プラセボ反応率が増加の一途をたどり、その結果、薬剤とプラセボの有効性の差が時間の経過とともに減少していることである。Correllらが指摘するように、サンプルサイズを大きくしたり、試験施設を増やしたりするような解決策は、そのような試験を実施するコストを増加させたものの、薬剤の有効性をプラセボと比較する能力を向上させるものではなかった。

このような観点からすると、十分な実力を備えた第2相および第3相試験は、ある時点では確かに必要であるが、小規模で、十分にコントロールされ、十分に実施された第2A相試験の重要性を最小化すべきではない。このような試験は、重要な有効性のシグナルを同定する可能性があり、それによって研究者は、より大規模で費用のかかる第2相試験をより自信を持って進めることができるようになる。重要な例として、米国食品医薬品局(FDA)が躁病に対するバルプロ酸塩を承認した際の重要な試験の1つには、36人の参加者(N=17バルプロ酸塩、N=19プラセボ)が含まれていた²。より最近の例では、産後うつ病に対するプレキサロンの承認がある。最初の報告の1つは、わずか4人の女性のケースシリーズであり³、その後の小規模ランダム化試験では、産後うつ病の参加者はわずか21人(N=10プレキサロン、N=11プラセボ)であった⁴。ケタミンはもう1つの重要な例である。レース=ミック型ケタミンの抗うつ効果を検討した最初の試験は、大うつ病の参加者7人を対象とした小規模対照試験であり、その後、治療抵抗性うつ病の参加者17人を対象とした2番目の試験が行われた^{5,6}。規模は小さいものの、こ

れら 2 つの研究は、治療抵抗性うつ病に対するエスケタミンの開発と最終的な FDA 承認に影響を与えた。

これらの例は、新規薬剤が承認されるまでの道のりをいかにリスク回避するために、鋭い臨床観察と、小規模で、十分に署名された、概念実証試験がいかに有用な戦略であるかを強調している。小規模の初期臨床試験から得られた知見は、実験的設定から実臨床試験への移行に伴うプラセボ率の上昇に耐えうる十分なエフェクトサイズを有する、より大規模で十分なパワーのある第 2 相試験を進めるか否かに関する GO/NO GO の判断材料となる。このアプローチは、第 2 相および第 3 相試験で発生する失敗のリスクを回避しようとする臨床神経科学業界にとって、非常に興味深いものである。さらに、初期の概念実証試験は、より大規模でコストのかかる第 2 相、第 3 相試験に移行する前に、重要な機能性、安全性、デザイン上の問題を特定するのに役立つ。

Correll らは、適応症に基づく命名法と向精神薬の臨床使用との間に相当な乖離があることを正しく指摘している。彼らはさらに、薬理学的命名法は難解であり、作用機序と完全には関連していないと指摘している。最近の重要な努力により、向精神薬の神経科学に基づいた命名法が作成された⁸。複数の国際的な学会や科学団体がこうした取り組みに参加している。同様に、学術雑誌、書籍出版社、教育カリキュラムも、向精神薬の作用機序を推定して言及し始めている。このような重要な努力は、科学的コミュニケーションを促進し、医薬品開発を前進させるであろう。とはいえ、薬物の作用機序に関する知識はまだ未熟であり、新たな知見や発見があれば命名法も変わる可能性がある。言い換えれば、どのような薬物であっても、その作用機序は急速に進化する概念なのである。

その顕著な例がケタミンである。具体的には、ケタミンは N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) 拮抗薬である。この機序はケタミンの麻酔作用に関係するが、抗うつ作用の根底にどの程度関係しているかについては、賛否両論があり、多くの議論がある。というのも、NMDAR 拮抗作用がケタミンの抗うつ作用の根底にないのであれば、ケタミンに代わるより安全な薬物を開発しようとするこの分野は、関連しそうな標的を追い求めるのをやめるべきであるからである。

実際、複数の NMDAR 拮抗薬が治療抵抗性うつ病において抗うつ効果を示さなかった⁹が、最近承認された AXS-05 (デキストロメトルファン+ブプロピオン) を含め、そのような薬剤はまだいくつか残っている。メーカーは AXS-05 の主な作用機序として NMDAR 拮抗作用を挙げているが、この薬剤はシグマ 1 アゴニスト、ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬、セロトニン/ノルアドレナリン/ドパミン再取り込み阻害薬でもあることに留意すべきである。これまでのところ、これらのメカニズムのうち、どれが最も関連性が高いかを検討した重要な研究はない。AXS-05 は、現在市販されている抗うつ薬のほとんどと異なるため、関連する作用機序を探索することで、臨床試験で追求すべき新たな標的が得られる可能性がある。

しかし、この分野の進歩にとって重要な限界は、現在いくつかの有望なバイオマーカーが研究されているものの、この分野には、より正確でメカニズムに関連したバイオマーカーを同定する方法がほとんどないことである。今日まで、われわれが提案してきた治療標的の多くは、in vitro あるいは in vivo の非ヒトアッセイによって同定されたものであるため、疑われる作用機序が関連するかどうかを評価する能力は依然として限られている。例えば、2 つの NMDAR 拮抗薬であるエスケタミンと AXS-05 がうつ病の治療薬として FDA に承認されているにもかかわらず、潜在的な NMDAR 拮抗薬を研究するのに適したポジトロン断層法 (PET) リガンドはまだない。

結論として、Correllらの総説は、新規の作用機序を有する薬理学的治療法を開発するための現在の方法にまつわる落とし穴のいくつかを、思慮深く取り上げている。著者らが提案する解決策は、患者にとって新規の治療法の利用可能性を増大させる可能性が高く、そのうちのいくつかは利用可能な治療法よりも有効であることが期待される。とはいえ、パイプラインに新しい標的があるにもかかわらず、いくつかの重要な例外(ケタミン、プレキサノロン)を除けば、過去数十年間に開発された精神疾患に対する新しい治療法の中で、疾患修飾性という意味で既存の治療法より有意に優れていることが証明されたものはないことに留意すべきである。このような状況において、ケタミンのようなある側面においてユニークであることが確認された新しい治療法をリバース・エンジニアリングすること、すなわち、研究中的特定の障害の細胞および分子メカニズムをよりよく理解するためのツールとして使用することは、より効果的な次世代治療法を開発する機会を提供するかもしれない。実際、そのような研究はすでに進行中である。

〔翻訳:宮野 史也〕

■W.Z. POTTER. Real changes can enhance information yield on novel psychopharmacologic agents. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 77–79.

[Real changes can enhance information yield on novel psychopharmacologic agents](#)

真の変化は新規精神薬理学的薬剤に関する情報収量を向上させる

<要旨>

Correll らによる精神薬理学の現在の取り組みと問題点に関するレビューは、情報の制約から懐疑的な意思決定者を納得させる難しさがある。臨床試験のデザインや化合物の選択、新技術の活用についても議論されており、肯定的な第 2 相試験が有望な化合物の特定に役立つことが示されている。近い将来、脳機能測定や新しい評価方法、多能性細胞の利用、関連データの共有が、精神薬理学の進展に寄与する可能性がある

<全文>

Correll ら 1 によって作成された、精神薬理学分野における現在の取り組みと問題点に関する優れた総説は、残念ながら、懐疑的な意思決定者を納得させるような、精神薬理学の将来が過去とそれほど変わらないと思わせるような多くの情報を提供していない。私は、産業界と米国国立精神衛生研究所 (NIMH) の両方の立場から、臨床開発のための化合物やメカニズムの選択、および第 1-3 相にわたる臨床研究の実施という観点から執筆している。過去の意思決定者として、また現在のアドバイザーとして、今後 5~10 年間の精神薬理学の将来にとって最も有望と思われることに焦点を当てる。

Correll らのレビューには 3 つのテーマが含まれている: a) より良い未来を予感させる臨床試験のデザインと実施において、最も有用なことは何か? b) 臨床試験において、化合物の選択と投与量の設定の両面でリスクを回避し、化合物の進歩だけでなく得られる知識の生産性を向上させるためには何をすべきか? c) Brain Initiative² などの米国国立衛生研究所 (NIH) が資金を提供する取り組みや、試験参加者を受動的・能動的にモニターするための遠隔技術の活用によってもたらされる新たな技術から、どのような影響が考えられるか?

このレビューでは、有望な化合物を特定する根拠として、肯定的な第 2 相試験があることが挙げられている。肯定的な第 2 相試験が第 3 相開発の成功に結びつかなかった歴史を考えると、ほとんどの意思決定者は、これらの試験が過去に失敗した試験よりも有望であるとは思わないだろう。より説得力があるのは、将来の第 2 相試験をより有益で予測可能なものにするために、我々が学んだことの証拠であろう。例えば、アダプティブデザインの使用が、より効率的で成功した医薬品開発プログラムをもたらしたことを示す分析、あるいは、失敗した第 3 相プログラムに共通するいくつかの欠陥を示す事後分析であっても、よりよく管理できる 1 つまたは限られた数の変数に焦点を当てることができる。

1994 年までさかのぼり、最近確認された試験のメタアナリシスに基づいて、効果がないことが示されたとして引用された試験デザイン要素の一つである単盲検リードインは、データが共有されることでどのように進歩がもたらされるかの優れた例を示している。米国食品医薬品局 (FDA) の承認に至ったか否かにかかわらず、過去 10 年間に実施されたできるだけ多くの十分な実力のある臨床試験の関連データを共有する何らかの方法があれば、この分野は他の無駄な慣行を排除することで足並みをそろえることができるかもしれない。このような取り組みには、NIH が資金提供した試験も含まれる。このようなデータ共有への支持を得るための現在の努力の一つは、国際中枢神経系臨床試験・方法学会 (International Society for CNS Clinical Trials and Methodology) の次回の会合で予定されているこのテーマに関するパネルである。

無作為化比較試験 (RCT) の根拠が強固であればあるほど、試験のリスクは軽減される¹ というレビューの指摘は、アルツハイマー病におけるアミロイドを標的とした試験のように、何十億ドルもの累積投資を行っても根拠が得られなかった歴史を考えると、何が強固な根拠となるのかという疑問を投げかけるものである。

疑問は残るが、潜在的な新薬の投与量と、その新薬が脳内の主要作用部位とどの程度相互作用し、脳機能の下流の変化とどの程度関連づけられるかについての確かな情報があれば、将来の臨床試験をより適切に解釈できるようになると私は考えている。PK/PD (薬物動態学的・ファーマコダイナミクス) 的脳効果に関する確固としたデータがない化合物を避けることで、失敗のリスクを下げることができる。実際、最近行われた業界内の分析によると、各皮質のターゲットに完全に参与した化合物の成功率は、14 化合物中 12 化合物で良好な概念実証試験が行われ、8 化合物が第 3 相試験に進んだのに対し、ターゲットに参与した証拠が弱いか欠落していた 12 化合物は皆無であったことが報告されている³。

従って、将来的には、広範に定義された症候性障害や機能領域について、ヒトに応用できる可能性のある動物実験におけるいくつかの領域に対する効果の証拠を、メカニズムや化合物を進歩させる根拠を構築するための核心部分として用いることになるだろう。このようなことが、Research Domain Criteria アプローチを構築することの潜在的な利点である⁴。

その一例として、NIMH⁵ が試験的に導入した、いわゆる Fast-Fail というアプローチは、統合失調症における認知機能障害などの治療法を追求するための合理的根拠を得るために、産業界で行われているアプローチに類似したものであり、有望視されている。脳内受容体占有率のデータが得られている特定の Kappa オピオイド受容体拮抗薬が、無気力に関する領域への可能性について研究された。この薬剤は、報酬課題に関連した機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) シグナルにプラスの影響を与え、DSM うつ病と不安スペクトラム障害の患者群において、特に無気力の重症度を改善することが示された⁶。この発見は、今後の研究のリスク回避につながると見なされ、第 2 相試験に続いて第 3 相試験 (NCT03559192 および NCT05518149) が開始されたところである。

このアプローチは、標準治療が奏効しないなど、DSM 診断群の下位群を選択する例や、統合失調症におけるウロタロントの第 2 相試験で認められたように、被験者を一定の年齢以下で入院回数の少ないものに限定する例を超えるものである。新規機序については、リスク回避戦略の一環として、まず何らかの機能領域で効果が検出されるかどうかを示すべきである。次に、その化合物が最も有効な症候性疾患を決定すべきである。

この領域別アプローチは、ヒトで影響を受ける可能性のある薬理学的機序が 3 つ以上ある化合物のリスク回避にも役立つだろう。動物からヒトに変換できる脳機能指標、あるいはヒトである程度 "face validity" のある脳機能指標は、既知のメカニズムの組み合わせ、あるいは当初は未知のメカニズムであっても、どのような分子にも適用できる。表現型アッセイバッテリー(スマートキューブ)7 を用いて発見された有望な抗精神病薬であるウロタロントのような化合物では、分子メカニズムの同定や特定の標的関与ツールの開発に先立って、ヒトでの投与量を設定するために脳機能測定が利用できる可能性がある。臨床試験前の脳機能評価は、今後ますます精神薬理学の一部になっていくだろう。

個人から採取した多能性細胞を神経細胞型に分化させ、化合物を投与する前に試験し、試験管内で検出可能な何らかの機能的効果がヒトでの活性を予測できるかどうかを確認するといった新しい方法の有用性は、まだ実証されていない。とはいえ、双極性障害患者 8 から採取した細胞でリチウム反応の局面を予測したという初期の報告が、薬物反応の予測に一般化されれば、このアプローチは精神薬理学の将来にとって重要な足がかりとなるかもしれない。

同様に、その時までには、装置で受動的に収集できる遠隔測定や、エコロジカル・モーメンタリー・アセスメントのようなアプローチから得られる測定が、従来の臨床的測定よりも系統的な薬物効果を検出する感度が高いかどうかを知るのに十分な経験が積まれているはずである。これらの評価の少なくともいくつかは、既存の方法では現在把握できていない、ある変数または別の変数に対する薬効を明らかにする可能性が高いと思われる。

まとめると、Correll らの総説で推奨されていること以上に、精神薬理学の近い将来には、動物からヒトに移行可能な標的関与 PK/PD 試験がより重視され、メカニズムや化合物を進歩させる根拠を構築する中核的な部分として機能的ドメインに焦点が当てられ、臨床試験におけるシグナル検出に影響するデザイン要素を決定するために、すべての利害関係者が関連データにアクセスできる手段の開発が含まれると予測される。

[翻訳: 河岸 嶺将]

■T. KISHIMOTO. Will digital technology address the challenges of drug development in psychiatry? World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 79–80.

[Will digital technology address the challenges of drug development in psychiatry?](#)

デジタル技術は精神医学における医薬品開発の課題を解決するか？

<要旨>

薬物療法は寛解や回復を達成できる患者は一定の割合にすぎず、症状の完全な消失は依然として遠い目標である。新しい作用機序を持つ薬剤の開発とともに病態生理の理解を深めた上で患者を最適な

治療選択肢に的確に割り当てることが求められている。そのためには、現在の問題点を解決してより良い臨床試験を実施し、新薬をより早く患者に届けることが重要である。「測定に基づく精神医学」は、デジタル技術を用いれば、より容易に提供できるだろう。結論としてデジタル技術を利用することで精神薬理学の進歩を促進できる。

<全文>

薬物療法は多くの精神疾患に対する治療の主流であり続けるであろう。過去 70 年間に向精神薬について多くのことが解明され、治療効果は著しく向上した。しかし、薬物療法は一般に症状の緩和に限られており、治癒をもたらすことはできない。さらに、寛解や回復を達成できる患者は一定の割合にすぎず、症状の完全な消失は依然として遠い目標である。

新しい作用機序を持つ薬剤の開発とともに、病態生理の理解を深めた上で、患者を最適な治療選択肢に的確に割り当てることが今求められている。すなわち、精神医学における「プレシジョン・メディシン(精密医療)」の実現である。そのためには、現在の問題点を解決してより良い臨床試験を実施し、新薬をより早く患者に届けることが重要である。Correll ら 1 による広範な総説は、上記の問題に関して非常に広範かつ詳細な情報を提供し、前進するために何が必要かを丁寧に説明している。

彼らが言及しているように、臨床試験におけるサンプルの代表性の欠如、強い(そして年々増加する)プラセボ反応、高い脱落率、様々な重症度評価の信頼性が特に懸念される。パーソナル・デジタル・デバイスから得られるデジタル表現型には、これらの問題を解決する十分な可能性があるように思われる。この可能性は、遠隔医療のような通信技術を用いた新しい医療提供方法をうまく組み合わせることによって、さらに高まる可能性がある。

臨床試験では、患者が長距離を移動したり、頻繁に通院したりする必要があることが多く、臨床試験の成功の可能性が低くなる可能性がある。分散型臨床試験、すなわち、患者が必ずしも来院することなく臨床試験に参加できるシステムを促進することは、患者の募集を容易にし、脱落を防ぐであろう。症状の重症度を客観的な方法で定量化するデジタルデータの使用は、臨床施設ごとの評価のばらつきを減少させる可能性もある。頻繁な評価は患者にとって大きな負担であるが、パッシブモニタリングによる生態学的な瞬間的評価の利用が広がっており、以前には把握が困難であった治療効果が測定できるようになる可能性がある。このようなデジタル技術の可能性を考えると、現在満たされていないニーズの多くが解決される可能性が高いように見えるかもしれない。しかし、話はそう単純ではないし、一朝一夕に完了する課題でもない。

デジタルツールを使用する上で重要な問題となりうるのは、熟練した評価者が患者に直接会い、時間をかけて精神病理学を評価するのと同じレベルで患者を評価できるかどうかということである。デジタル表現型には、患者が自分の状態について積極的に入力するもの(能動的データと呼ばれる)から、患者の積極的な関与を必要としないセンサーデータのような受動的データまで、さまざまな種類がある。後者は、地理的な行動範囲、通話ログ、テキスト入力、検索ログなどスマートフォンから収集できるデータや、活動量に変換可能な加速度、睡眠リズム、心拍数(または脈拍数)、皮膚コンダクタンスなどウェアラブルデバイスから収集できるデータなど、幅広い情報を提供する。さらに、スマートスピーカー、カメラ、その他のデバイスを通じて、例えば自然言語処理によって定量化された患者の言語、発話速度、発話の音響、顔の表情、姿勢、体の動きなどのパッシブデータを得ることができる。

これらのデータが患者の行動や自律神経系活動を客観的に定量化できたとしても、患者の考えや気分を引き出すことはできず、代替マーカーとしての役割しか果たせない。多くの研究が、これらのデータから比較的高い精度で精神障害患者と健常ボランティアを区別したり、再発の初期徴候を検出したりすることが可能であると報告しているが、まだ改善の余地は大きい。病的特徴が同定できたとしても、それが状態マーカーなのか特性マーカーなのかが不明確なことも多い。

これらの予測モデルの多くは機械学習を利用しているが、この手法はデータが得られた特定の集団には適合するかもしれないが、所見の一般化可能性は必ずしも高くないことに注意すべきである。加えて、患者のライフスタイルの違いにどのように対応するかを決定することが特に重要である：文化の違いを超えて患者に共通するデジタル表現型を同定することは難しいかもしれない。

とはいえ、上記の技術が進歩し、関連する知識が蓄積されれば、臨床試験だけでなく、実臨床にも役立つ可能性がある。時間に制約のある臨床現場では、完璧に標準化された評価を行うことは難しいかもしれないが、これらの技術を用いれば、「測定に基づく精神医学」をより容易に提供できるだろう。実際、市販されているウェアラブルデバイスはすでに睡眠や活動を定量化することが可能であり、一部の開業医はそうしたデータを患者の治療に利用しているかもしれない。特に、個々の患者に関する縦断的なデータの蓄積は、経時的な変化を特定するのに有用であろう。デジタルデータを収集する大規模コホート研究は、どのデジタル表現型を持つ患者がどの治療に反応するかを特定することを可能にする。その結果、個々の患者に有効な可能性が最も高い薬剤の選択が可能になるかもしれない。

臨床におけるデジタルツールの使用に関する懸念も考慮されるべきである。対面での治療が、情報通信技術やデジタルツールの使用に取って代わられることで、どのような長期的な変化が起こりうるかということである。よく議論される問題のひとつに、デジタルデバイド、すなわちデジタルツールをうまく使いこなせない人々が医療から取り残されるリスクがある。COVID-19 の大流行以来、一部の国では精神科医療がほとんど遠隔で提供されているが、これが対面医療と同じ治療効果をもたらすかどうかを調査する必要がある。遠隔診療が対面診療に劣らない効果があることは、すでに多くのエビデンスが示しているが、複数年にわたる長期治療においてもそうであるかどうかは未解決のままである。さらに、人間ではなくデジタルの表現型を使って治療効果を評価した場合、実際の患者の回復よりも、デジタル機器由来のアウトカムの改善に焦点が移る可能性もある。

今後、デジタル表現型データが蓄積されるにつれて、これらのデータが病態生理とどのように関連しているかを研究することが重要になるだろう。例えば、脳の機能的結合とデジタル表現型の関係を探る研究は有用であろう。機能的結合の特定のパターンに有効な治療法が特定された場合、デジタル表現型解析によって、その治療法に最適な患者を特定できるかもしれない。

上記のハードルを乗り越え、規制当局が認めるデジタル手法が開発されたとしても、その手法が長期にわたって精神障害の症状を定量化する最良の方法であるという保証はない。センシング技術や分析手法は常に進化しており、すぐに陳腐化する可能性がある。一方、一度確立された標準を長年使い続けることは、デジタル技術の利点を無効にするかもしれない。

結論として、精神薬理学の進歩を促進するためにデジタル技術を利用することで、大きな可能性が生まれたように思われる。精神障害者の予後を実際に改善することを目的とした、学際的な研究開発が今求められている。

〔翻訳：畠田 順一〕

■M.E. THASE. Ongoing phase 2/3 trials of psychotropic drugs: is help finally on the way?
World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 80–82.

[Ongoing phase 2/3 trials of psychotropic drugs: is help finally on the way?](#)

進行中の向精神薬の第 2/3 相臨床試験: ついに救いの手が差し伸べられるのか?

<要旨>

Correll らの総説は、精神障害の治療における課題を指摘している。疾患の病態生理の限られた理解、バイオマーカー不足、作用機序制約、RCT の問題を包括的に扱う。有望な薬剤研究と臨床改善策に焦点を置いた 2 つのセグメントから成り、新たな治療法の発見と、GABA ニューロンや幻覚剤に関する研究による新アプローチが注目されている。

<全文>

Correllら 1 は、その包括的な総説の中で、統合失調症、大うつ病性障害、双極性障害などの重篤な精神障害を患う人々に対するより良い薬理的治療の開発を遅らせている 4 つの重要な問題点を指摘している。これらの障害には、これらの疾患の病態生理に関する知識が限られていること、患者群を層別化し治療法の選択を個別化するための生物学的マーカーが不足していること、新薬開発に関連する作用機序の数が限られていること、ランダム化比較試験 (RCT) におけるシグナル検出を損なう様々な方法論的問題があること、などが含まれる。

この総説は 2 つのセグメントに分かれており、1 つは第 2 相または第 3 相試験で研究されている有望な薬剤に関する現在の研究を要約したもので、もう 1 つは臨床研究の妥当性と効率を改善する可能性のある方法論的改良をレビューしたものである。本稿では、筆者が最もよく知る分野に焦点を当てるが、認知症治療における最近の進展に関する著者のレビューは、どれほど多くの研究が必要であるかということとを冷静に要約している。

著者らは、統合失調症精神分裂病とその関連疾患の急性期治療について、主に非ドパミン作動性機序を標的とした多様な化合物群の 176 の臨床試験を同定した。著者らは、これらの RCT のうち結果が報告されているのは 4 分の 1 程度であり、その中で主要な従属尺度で有効性が示されたのは 4 分の 1 程度であることを見出した。さらに、これらの薬剤のうち第 3 相試験まで進行したものはほんの一握りであった。

フェーズ 3 に移行した薬剤の中で最も興味深いのは、KarXT2 (ムスカリン系 M1/M4 アゴニストであるキサノメリンと末梢作用性抗コリン薬である塩化トロスピウム) の固定配合剤)、およびウロタロント (プラセボ対照試験で有効性を示した最初の微量アミン関連受容体 1 (TAAR-1) アゴニスト) の 2 つである 3。

両薬剤には大きな違いがあるが、錐体外路系および代謝系の副作用がないことが特に注目される。次の段階の大規模試験で有効性と安全性が確認されれば、これらの化合物は、新規の作用機序とより良好な忍容性プロファイルを有することから、重要なアンメット・ニーズへの対応に向けて大きく前進する可能性がある。残念なことに、このレビューでは、この治療分野におけるもう一つの重要なアンメット・ニーズ、すなわち陰性症状の治療については、真に新規で有望な開発はあまり得られていないことも記録されている。

大うつ病性障害の治療薬として真に新規な薬剤が発見されるまでの過程において、理論的に妥当な作用機序を持つ薬剤が次々と臨床効果を上げられず、徒労に終わるかのようになっていたのは、それほど昔のことではない⁴。しかし、10年という歳月はなんとという違いを生むのだろうか！著者らは、180近くの臨床試験を同定し、43のRCTのうち19で有意な効果が報告されていることを発見した。

ケタミンの静脈内投与(麻酔下用量)が迅速かつ大きな抗うつ効果をもたらすという偶然の観察は、グルタミン酸作動性神経伝達に焦点を当てた薬剤開発の波を刺激した。ケタミン静注療法のパラダイムを変える性質は、その投与方法や効果の速さだけにとどまらなかった。これは規制薬物でありながら、その抗うつ効果は通常3~5日間持続し、酩酊効果が消失した後も長く持続する。

また、ケタミン静注の解離作用および陶酔作用が症状改善の可能性と密接に関連していないことも注目され、薬物の誤用や乱用につながる特性が抗うつ効果に不可欠ではないことがさらに示唆された⁴。とはいえ、この治療法の潜在的な危険性についてはかなりの注意が払われており、抗うつ効果の最初の観察から、この一連の研究から直接生まれた最初の治療法が米国食品医薬品局(FDA)によって承認されるまでに20年近くが経過した。

ケタミンの他の投与方法やその立体異性体(S-ケタミンとR-ケタミン)の商品化といった「低空飛行の果実」を収穫するだけでなく、古くから咳止め薬として使われてきたデキストロメトルファンとブプロピオンの独自の組み合わせ⁵など、グルタミン酸作動性神経伝達を調節する他の分子にも研究は集中している。この薬は最近、大うつ病性障害の治療薬としてFDAに承認され、この治療薬では初の経口投与薬となった。第二の経口投与薬であるエスマタドン⁶が現在第3相段階にある。興味深いことに、この最後の薬剤は、その系統性にかかわらず、本質的にオピオイド活性がない。

もう一つの研究は、GABAニューロンがグルタミン酸作動性神経伝達を調節するという観察の治療的意味を探求したものである。GABA-Aのアロステリックモジュレーターである神経ステロイド・ブレキサロンによる短期間の静脈内治療が、産後うつ病の女性に迅速な抗うつ効果をもたらすことが実証され、経口投与に適した近縁化合物であるズラロンがすぐに同定された。重要なことは、これらの化合物の当初の発見計画は産後うつ病に向けられたものであったが、この作用機序が男女両方のうつ病治療に関連することがすぐに認識されたことである⁷。さらに興味深いのは、これらの治療薬が間欠的あるいは周期的な治療に適している可能性である。

興味深いことに、上記で検討した治療法の抗うつ効果は、潜在的な中毒作用や精神誘発作用とは無関係であるように思われるが、ケタミンが規制薬物であるという事実が、シロシビンのような幻覚剤の治療可能性を再検討する扉を開く一助となった可能性がある⁸。この場合、「サイケデリック」な体験の強さが抗うつ効果に不可欠であると考えられており、臨床的／経験的根拠から、臨床的利益を最大化するためには「トリップ」を注意深く導くべきであるという信念がある。現在までのところ、シロシビンの第2相および初期の第3相試験から安全性に関する懸念はほとんど出ていないため、この分野では、最適な結果を得るために必要な補助的精神療法的支援の量と内容を検討するため、市販後までより厳密な研究を待つ必要があるかもしれない。

統合失調症や大うつ病性障害における開発とは対照的に、著者らは躁病の急性期治療薬や双極性障害の予防薬として現在開発中の薬剤を確認することができなかった。もちろん、ある化合物が急性統合失調症の治療に有効であることが証明されれば、その化合物の躁病への応用が注目されることは自明の理である。さらに、双極性うつ病の治療薬としてフェーズ3段階にある化合物は確認されていない。と

はいえ、ルラシドンや最近ではルメタペロンの規制経路は、KarXT や ulotaront のような薬剤が双極性うつ病患者に有望であることを示しており、zuranolone や esmethadone のような薬剤も有望である。Correllらの論文の第2章では、臨床試験におけるシグナル検出を改善するために使用されている最新の戦略のいくつかを見事に要約している。診断の不均一性、測定的不正確さ、RCTの結果に対するプラセボ-期待効果の影響を増大させる様々な要因は、当分の間、研究者の活動にまわり続けるであろうから、次世代の研究において、著者らの提言をできるだけ多く取り入れることが賢明である。シグナル検出を改善するための最善の望みは、過去数十年間、がん治療に携わる同業者たちが協力してきた方法と同じように、厳密に訓練され、監視された研究者たちのネットワークを確立し、「実世界の患者」集団にアクセスできるようにすることだと私は信じている。

〔翻訳:河岸 嶺将〕

■R. EMSLEY. The future of psychopharmacology: challenges beyond efficacy and tolerability. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 82–83.

[The future of psychopharmacology: challenges beyond efficacy and tolerability](#)

精神薬理学の未来:有効性と忍容性を越えた課題

<要旨>

現在ではほとんどの精神疾患に対して何らかの有益な効果を持つ薬剤が存在するまでになった。新規のメカニズムをターゲットにし、有効性の優位性を実証しやすいように臨床試験をデザインする、というアプローチを再考させることにもなった。疾患や治療の理解ができず服薬アドヒアランスが低下する患者について一部の製薬会社も認識しており、経口薬よりも確実で中断のない投与が可能な治療方法の開発に、多くの労力を費やされている。新しくより良い薬剤を探し続ける人々を励ますと同時に、必要としている人々がより多くの薬剤を利用できるように保証するべきである。

<全文>

Correllらの論文は、精神薬理学の最近の発展について包括的かつタイムリーな概観を提供し、この分野の停滞期を経て、大いに必要とされるブレイクスルーへの希望を提示している。また、精神疾患の神経生物学的基盤に関する我々の限られた理解や、思考、感情、行動に対する治療効果を適切に評価することができる試験を計画・実施する際に遭遇する困難など、さらなる進歩を妨げている主要な課題についても考察している。

向精神作用を持つ化合物の最初の偶然の発見から現代の標的薬開発まで、長年にわたる進歩はかなりのもので、現在ではほとんどの精神疾患に対して少なくとも何らかの有益な効果を持つ薬剤が存在するまでになった。特に、30年以上前のフルオキセチンの登場は、特定の神経伝達経路を標的とした薬物設計の時代の到来を告げるものであり、製薬業界、臨床医、一般市民の精神薬理学への関心が高まった。数多くの新薬が登場し、その治療適応は拡大した。

これらの新しい治療法は、臨床医の武器を強化しただけでなく、精神疾患の概念を根本的に変えた。その結果、精神科医の役割は変化し、薬物療法は臨床ケアの中心的な機能となった。そのため、精神薬

理学の広範な知識は、精神科医の必須条件となっている。もちろん、ここで危険なのは、臨床ケアに不可欠な他の要素が軽視され、私たちが「薬の押し売り」に過ぎないとみなされるようになることである。多忙な臨床現場では、可能な限り最善の治療同盟を確立し、ひいては治療への関与と服薬アドヒアランスを高めるために、薬物管理と患者中心のケアアプローチとのバランスをとることが、特に課題である。プロザック時代に伴う最初の幸福感の後、私たちの期待は非現実的であったという現実が訪れた。新世代の向精神薬は、先行薬と比較してせいぜいわずかな有効性の優位性を示すにすぎず、新規の薬理学的プロファイルが旧薬の副作用に効果的に対処する一方で、忍容性と安全性に関する新たな懸念が浮上した。過去 20 年間、新しい向精神薬の数は着実に減少してきたが、その主な理由は市場の飽和、コストの上昇、ジェネリック医薬品の流入である。

私たちは、向精神薬開発への熱意が大幅に冷め、多くの製薬会社が向精神薬開発から撤退したことを目の当たりにしている。しかし、このことは同時に、この分野の研究者たちに、新規のメカニズムをターゲットにし、有効性の優位性を実証しやすいように臨床試験をデザインする、というアプローチを再考させることにもなった。その結果、Correllらの論文で強調されているように、いくつかの有望な新薬が臨床開発の段階に進んだ。願わくば、近い将来、これらの薬剤のいくつかが臨床に導入され、患者を治療するためのより良い選択肢が増えるだけでなく、これらの疾患の病態生理の理解が進むことを期待したい。精神疾患の薬理学的治療には、化合物の有効性や忍容性にとどまらない重要な考慮点がある。精神疾患に対する薬理学的介入を効果的に行うためには、長期にわたる継続的な治療が必要である。すべての慢性治療がそうであるように、服薬アドヒアランスの低下は大きな問題である。しかし、多くの精神疾患では、洞察力の障害が問題をさらに複雑にしている。特に精神病性障害や認知障害ではそうである。精神病の場合、洞察力の障害は病気に対する無自覚と治療の必要性を認識できないことを特徴とする。このような特徴は、治療の選択肢を検討したり、意思決定のプロセスを共有したりする際に大きな意味を持つ。このような場合、治療の遵守を確実にする責任を患者に負わせるべきではない。この点は、一部の製薬会社も認識しており、経口薬よりも確実に中断のない投与が可能な治療方法の開発に多くの労力が費やされている。この点で、長時間作用型の注射剤が最も注目されている。

新しい精神薬理学的薬剤の開発には、倫理的・哲学的な考慮も必要である。より優れた新薬の開発にかかる費用は、その使用によって恩恵を受けるであろう大多数の人々が利用できないのであれば、正当化されないと主張することができる。中低所得国だけでなく、このようなケースはますます増えている。先進国においてさえ、一部の新しい向精神薬には法外な費用がかかるため、多くの人々には手が届かないものとなっている。

一方、別の倫理的な議論として、利用可能な最善の治療法は、すべての人が利用できるようにすべきであるというものがある。実際、世界保健機関(WHO)の憲章に規定されているように、到達可能な最高水準の医療を受けることは、すべての人間の基本的権利のひとつである。残念なことに、現実の世界では、特にメンタルヘルスに関しては、そうっていない。膨大な人口において、メンタルヘルスのリテラシーは初歩的であり、医療サービスにはアクセスできない。このような環境における大きな治療格差は、現代のグローバル・ヘルスケアに対する非難であることは間違いない。よって、向精神薬開発の必要性を疑問視するのではなく、新しくより良い薬剤を探し続ける人々を励ますと同時に、必要としている人々がより多くの薬剤を利用できるように保証するべきである。

[翻訳: 畠田 順一]

■B.A. FISCHER, T.R. FARCHIONE. Clinical trials of novel psychotropic agents: some caveats. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 83–84.

Clinical trials of novel psychotropic agents: some caveats

新規向精神薬の臨床試験:いくつかの注意点

<要旨>

Correll らは新しい向精神薬の臨床試験に関する提案とその批評について述べており、リスク回避の戦略や適応試験の問題点に焦点を当てている。提案の中での医薬品の承認要件が無視される可能性や、臨床試験のデザイン修正の重要性、精密医療と一般化可能性の意義が強調されている。また、サブグループ効果の生物学的妥当性や新しい統計的アプローチの導入に際しては、スポンサーは規制当局との協議が推奨される。

<全文>

Correll ら 1 はその論文の中で、新規向精神薬の臨床試験を "リスク回避" するための戦略を提案している。しかし、彼らの提案のいくつかは、特に医薬品の承認要件を考慮する場合、臨床試験が有益でなくなるリスクを不注意に増大させる可能性がある。ここでは、彼らの助言に対する我々の見解を述べる。著者はまず、妥当性、検出力、アプリアリな仮説の立て方に関する基本的な概念から「リスクを取り除く」アドバイスを始める。続いて、ランダム化比較試験における「臨床的等質性」の重要性について論じている。この強調は妥当である。臨床的等質性がなければ、試験はバイアスの影響を受けやすく、解釈も難しくなる。例えば、一般紙や研究者のサイケデリック薬開発に対する熱意は、薬効と期待バイアスの分離を困難にする一因となるかもしれない。

続いて Correll らは、失敗した試験を避けるために、試験デザインを修正するための提案を行っている。一つの推奨は、適応試験デザインを検討することであり、それによって試験の初期段階が後期段階に反映される。米国食品医薬品局 (FDA) は、適応試験の使用に関する産業界向けのガイダンスを発表している 2。従来の臨床試験と比較すると、適応臨床試験の開始時に登録された患者は、試験の後期に登録された患者と同じ経験 (例えば、可能な投与量) を持たない可能性がある。このことは、試験結果の解釈に困難をもたらす可能性がある。さらに、適応試験は、限られた登録数で効能を迅速に検出する可能性を最大化するようにデザインされるかもしれないが、安全性を評価するためには、より多くの被験者数が必要である。より大規模または長期間の試験で検討しなければならない安全性シグナルが存在する場合、適応試験が肯定的であっても承認に結びつかない可能性がある。第 3 相試験で適応試験を検討しているスポンサーは、実施前に規制当局とその計画について話し合うべきである。

第 2 相試験は用量探索の重要な部分である。Correll らは、最大耐容量 (MTD) を決定し、「高価でパワー不足の多群試験」を防ぐために適応試験を使用することを提案している。しかし、彼らが後に認めているように、用量範囲が必要な場合に MTD を用いることには課題がある。試験の初期に決定された MTD が、試験進行後の、ベネフィットとリスクを考慮した最適な用量に変換されるとは限らない。

第 1 相データ (例えば、受容体結合、忍容性) に基づき複数の用量を検討する第 2 相プログラムは、第 3 相プログラムに情報を提供するためのものであり、各群の安全性と有効性を証明するために十分な検

出力を必要としない。スポンサーは、適切でよくコントロールされた試験の特徴を持つ第 2 相試験を、承認された試験が販売申請をサポートするために使用されることを期待して計画することがある。しかし、投与量、エンドポイント、母集団、安全性に問題がある場合、この方法は最終的にコストが高くつく可能性がある。

精密医療と一般化可能性の議論は重要である。我々は、特定の作用機序が部分集団に特に適用可能な利益をもたらす可能性があること、また、エンリッチ試験が有効性のシグナルを検出する確率を向上させる可能性があることを認める。しかし、開発プログラムは、人為的に絞り込まれた集団ではなく、恩恵を受けそうな人々を広く含む集団に焦点を当てるべきである。

有望なサブグループ効果を事後的な作為から分離するための合理的な出発点は、生物学的妥当性である。臨床的特徴の集まりが生物学的構成要素を代表している可能性もあるが、その根本的構成要素が何であるかを決定することは公衆衛生上の関心事である。著者らは、広い母集団から得られた肯定的な研究が、部分母集団における薬剤の使用の承認につながり、より広範な母集団の研究は承認後に延期される可能性を示唆している。しかし、強い科学的理解に裏付けられた生物学的に妥当なサブグループの定義がない場合、我々はこの方法を支持しない。スポンサーは、第 2 相試験において科学的に正当化されるサブグループの可能性を検討し、適切なガイダンス³を参照し、規制当局と計画を協議すべきである。

精神疾患では、プラセボ・リードイン試験はしばしば期待に応えていない。伝統的なプラセボ・リードイン戦略に代わるものとして、逐次並行計画はまだ証明されていない。一般的な適応試験と同様に、このような試験結果の解釈には大きな課題がある。逐次並行計画試験の結果を分析するための標準的な方法はなく、第 3 相試験でこのような計画を採用することは、スポンサー側にリスクを伴う。逐次並行計画を検討しているスポンサーは、規制当局と協議すべきである。

Correll らは、「FDA は... (中略) 多くの精神疾患に対する新しい治療法の有効性を評価するためには、プラセボ対照デザインなしには不可能であるという立場をとっている」と述べている。これは正確ではない^{4, 5}。連邦規則集第 21 編(314.126 項)⁶には、適切かつ十分に対照された臨床試験の特徴が記載されており、プラセボ対照だけでなく、積極的治療同時対照や無治療同時対照など、他の種類の対照についても特に言及されている。プラセボ対照試験がスポンサーに好まれ、選択されることが多いのは、一般的に最も解釈しやすい結果が得られるためである。

臨床試験結果の一般化可能性に関して、Correll らは、多くの "実世界の "患者が併存疾患のために医薬試験を受ける資格がないと指摘している。スポンサーは、試験の解釈を複雑にしたり、効果を検出する可能性を低下させると予想される併存疾患(例えば、活動性の薬物使用障害)に焦点を当て、除外基準を正当化する準備をすべきである。この論文では、"実世界の"患者における薬効を検討するために市販後試験を要求することを提案しているが、FDA にはそのような試験を要求する法的権限はない⁷。Correll らは、迅速なリクルートが試験の質に影響を与える可能性のあるシナリオについて述べている。ベースラインの症状インフレや診断の不正確さは、リクルートを早めるかもしれないが、有効性の実証を困難にする。小規模施設は不均一性の原因となる可能性があるが、単に慎重に募集を行っているだけかもしれない。従って、試験の初期段階で採用率の低い施設を除外するという提案には注意を要する。しかし、新規の評価(例えば、デジタルエンドポイント)を取り入れる前に、その技術が目的に適合しているという裏付けとなる証拠を提出するよう、スポンサーに推奨する。例えば、患者の発話を評価するコンピュータ化されたシステムは、確立された臨床医の主観的評価を改善するよう見えるかもしれない。し

かし、機能障害や予後と結びついているのは、主観的な臨床評価である。コンピュータ化されたシステムが機能障害や予後も反映しない限り、目的に適合しない可能性がある。さらに、スポンサーは、この技術を導入することで、特定のグループの登録が阻害されたり、妨げられたり、予期せぬバイアスが生じたりしないことを確認すべきである。

スポンサーは、臨床試験を開始する前に、新しい統計的アプローチについて規制当局と話し合うべきである。(個別の時点ではなく)経時的な症状の経過を反映したエンドポイントを用いるという提案については、ある試験において受け入れられる場合もあれば、受け入れられない場合もある。そのような平均化されたエンドポイントは、試験開始時の改善を反映し、試験が進行するにつれて失われる可能性があり、効果の持続性について疑問が生じる。

スポンサーは、開発プログラムで斬新なことを試みる前に、規制当局と面談すべきである。規制当局は、多くの場合、関連する公表されたガイドラインを企業に紹介し、規制要件について考える手助けをし、他のプログラムでの経験を用いて推奨事項を提示することができる。

[翻訳:河岸 嶺将]

■E. VIETA. Tough times never last too long: the future of psychopharmacology. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 84–85.

[Tough times never last too long: the future of psychopharmacology](#)

厳しい時代は長く続かない:精神薬理学の未来

<要旨>

精神薬理学は 70 年の進歩を経て、個別化された治療法への移行が進んでいる。ビジネスの変革により代替の標的や新たな治療法の探求が増え、中小企業やバイオテクノロジー企業による新薬の開発が進行中である。統合失調症やうつ病の治療の進展と同時に、精密医療と新たなバイオマーカーの導入も進行中であるが、プラセボ対照試験の困難さや規制の違いも課題として浮上している。精密精神医学は医療アクセス問題や費用増加の問題にも影響を及ぼし、精神障害患者の健康と公平性の向上に向けた進展が期待されている。

<全文>

精神薬理学の進歩は、過去 70 年の間に実にさまざまなシナリオを目撃してきた。最も大きな影響を与えたのは、クロルプロマジン、イミプラミン、リチウム、ベンゾジアゼピンといった最初の有効な薬物の登場であった¹。これらの偶然の発見の背後にある薬理学的メカニズムのより深い理解に基づくさらなる改良は、忍容性の点でより親しみやすい薬物へとつながった。そして今、より革新的で個別化された治療法が登場し、新たな時代を迎えている。

30年にわたる "me-too" 医薬品の後、そのような医薬品開発モデルによるビジネス利益は今や枯渇し、実質的にすべての医薬品がジェネリック医薬品となった。このため、代替の標的や作用機序の探索がかつてないほど推進されている。逆説的なのは、大手製薬会社の神経科学への投資が最近削減されてい

る中で、このようなことが起きているということだ。しかし、中小企業やバイオテクノロジー企業がそれを引き継ぎ、統合失調症、うつ病、ストレス関連疾患の治療薬として有望な新薬が続々と登場している。双極性障害や依存症については、状況はやや楽観的ではなく、適用拡大の試みが例外ではなく、定例となっている。これらの適応症で有望な薬剤の中には、例えば統合失調症のように、主適応症で成功した場合にのみ承認されるものもある³。しかし、多くの国では副適応症に対するインセンティブがないことを考慮しなければならない(副適応症には臨床試験へのさらなる投資が必要であり、時には企業が避けたい価格や保険支払いの引き下げを意味する)。

開発後期にある新薬のうち、どれだけが市場に出回るかは現時点では誰にもわからないが、少なくともいくつかは市場に出回り、近いうちに精神障害患者が利用できるようになるかもしれないと楽観視できる十分な理由がある。統合失調症では、ドパミン拮抗作用や調節作用を伴わない新しいメカニズムが、従来の治療法に反応しなかった患者や、陰性症状などほかの症状から隔たった症状に取り組む機会を提供するかもしれない。うつ病では、すべての新規治療薬に実質的に共通するのは、作用の発現が速いことである。このことは、自殺のリスクを減らすことによって命を救い、従来の治療がうまくいかなかった患者において、特に、治療開始後の患者の QOL を改善する可能性がある。新薬といくつかの特殊な補助的精神療法を組み合わせることで、心的外傷後ストレス障害に苦しむ人々に変化をもたらせるかもしれない。

さらに、精神薬理作用のある薬剤の分類⁴や、感情調節障害や認知機能障害など、診断の枠を超えたターゲット⁵が注目されていることも、楽観的な見方を助けるかもしれない。最後に、精密精神医学の進展⁶により、従来の臨床的エンドポイントではなく、バイオマーカーに基づく標的を探索する機会がさらに増えるかもしれない。

とはいえ、いくつかのハードルはまだ存在している。明らかなのは、プラセボ対照試験⁷でのシグナル検出がますます困難になっていること、プラセボ対照試験のデザインに代わるものが限られていること⁸、また、試験に登録された患者の代表性や所見の一般化可能性に関する問題⁹である。医薬品の販売承認に必要な要件について、規制機関は世界的に一貫しておらず、このことがコストと不平等を増大させている。精神疾患の有病率は非常に高いにもかかわらず、精神疾患にまつわるスティグマは、他の医学分野と比較して、研究への投資不足の主な原因となっている。

精密精神医学は、この 10 年間で発展していくことが期待されるが、おそらく新たな課題を突きつけることになるだろう。医療へのアクセスは世界の多くの地域で依然として問題であり、これは特に精神疾患において顕著である。精密精神医学や新しい治療がもたらす利益は、それに伴う費用の増加もあり、すべての人が享受できるわけではなく、さらなる不公平を引き起こすかもしれない。精神疾患の有病率が高いことを考えると、診断や治療の進歩によって精神疾患患者のケアにかかる費用がますます高額になるにつれ、政府は予算や診療報酬の面で大きな課題に直面する可能性が高い。

大規模な患者サンプルで精神病理学的評価を徹底的に行い、遺伝学(例えば、Psychiatric Genetics Consortium)や神経画像学(例えば、ENIGMA)の大規模なコンソーシアムによる情報を、現在の貧困な臨床的データセットに含めるといった改善の余地は十分にあるが、バイオマーカーが深い臨床的機能と完全に相関するかについては、自信が持てない。しかし、いわゆる "分子精神病理学" があまりに特異性に欠けるものに終わったとしても、将来のバイオマーカーが機能とよりよく相関し、有意義な治療目標とできる希望はある。デジタルツールの台頭はこの点で、個人化された転帰の評価とモニタリングのため

の客観的な行動データをもたらすかもしれない。これは臨床試験のデザインだけでなく、臨床実践にも関与するだろう。

精神薬理学の未来は、神経調節や先進的な精神療法といった他の治療法との相乗効果を確立できるかどうかにかかっている。したがって、精神医学とその関連分野には、公的予算か助成事業予算、理想的にはその両方からの投資が緊急に必要である。世界的な専門家のコンセンサスによって定義された、利用可能なすべての関連ツールや技術を用いて、全生涯をカバーする大規模な集団データセットを深く研究する必要がある。今こそ真の一步を踏み出し、Correll ら² が述べたギャップを埋め、精神障害者のより良い健康と正義を追求する時である。

精神疾患のより良い診断と治療を模索する努力は、より良い医療へのアクセス、早期介入の取り組み、予防、そして一般住民の精神的健康の増進と密接に関係しているはずである。精神薬理学の将来は、学問分野としての精神医学の将来と明確に結びついている。精神障害や脳の障害に対する薬理学的手段にまつわるスティグマは、おそらくこの厳しい時代を克服するための最大の障壁であり、長く続くべきものではない。

[翻訳:河岸 嶺将]

RESEARCH REPORTS

■E. DRAGIOTI, J. RADUA, M. SOLMI ET AL. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 86–104.

[Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction](#)

精神障害が身体疾患の臨床転帰に与える影響: 集団寄与危険率および一般化影響率を評価したアンブレラレビュー

<要旨>

本稿では、任意の精神障害と身体疾患の臨床転帰との前向きな関連性についてのアンブレラレビューについて論じられている。精神障害が身体疾患の臨床転帰に与える影響は、Population attributable fraction および Generalized impact fraction によって評価され、特にアルコール使用障害やうつ病性障害、統合失調症はいくつかの身体疾患において臨床転帰を悪化させるリスクがあり、これらの疾患を予防することで転帰を改善できる可能性がある。

<抄録>

精神疾患と身体疾患の間には有意な双方向の関連があることは経験的に示されているが、精神疾患が身体疾患の臨床転帰に及ぼす前向きな影響については包括的に概説されてはいない。この PRISMA および COSMOS-E に準拠したアンブレラレビューでは、PubMed、PsycINFO、Embase、

Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Implementation Reports を 2022 年 3 月 15 日までの期間で検索し、任意の精神障害と身体疾患の臨床転帰との前向きな関連性を検討したメタアナリシスを含む系統的レビューを特定した。主要アウトカムは、疾患特異的死亡率および全死亡率とした。副次アウトカムは、疾患特異的発症率、機能および/または障害、症状の重症度、QOL、再発または進行、主要な心血管イベント、および治療関連アウトカムとした。一次研究については、さらに追加的な組み入れ基準が適用された。I² 統計量、95%予測区間、小規模研究効果試験、過剰有意性バイアステスト、バイアスリスク(ROBIS)評価とともに、ランダム効果モデルが採用された。関連性は、確立された基準に従って、エビデンスの 5 つの信頼性クラス(I~IV および有意でない)に分類され、主要解析の確実性を調べるために感度解析とサブグループ解析によって補完された。統計解析は、アンブレラレビューを実施するための新しいソフトウェアパッケージ(<https://metaumbrella.org>)を用いて実施された。そして、クラス I~III の関連について、集団寄与危険率(Population attributable fraction: PAF)および一般化影響率(Generalized impact fraction: GIF)が算出された。251 の重複しない主要研究を含み、74 の関連性を報告する、メタ分析を伴う 47 のシステマティックレビューが含まれた(68% は ROBIS 評価でバイアスのリスクが低いものだった)。合計で 43 の主要アウトカム(疾患特異的死亡率:n=17、全死亡率:n=26)と 31 の副次アウトカムが調査された。72%は統計的に有意であったが(p<0.05)、信頼できるエビデンス(クラス I)を有したのは、心不全患者におけるうつ病性障害と全死亡率の関連(HR(ハザード比)=1.44、95%CI: 1.26-1.65)、心疾患患者における統合失調症と心血管死亡率の関連(RR(リスク比)=1.54、95%CI: 1.36-1.75)の 2 例だけだった。次の 6 つの関係は、非常に示唆的なエビデンス(クラス II)を示した。糖尿病患者(HR=2.84、95%CI: 2.00-4.03)および腎不全患者(HR=1.41、95%CI: 1.31-1.51)におけるうつ病性障害と全死亡率の関連、心筋梗塞患者におけるうつ病性障害と主要な心血管イベントの関連(OR(オッズ比)=1.52、95%CI: 1.36-1.75)の関連、糖尿病患者におけるうつ病性障害と認知症の関連(HR=2.11、95%CI: 1.77-2.52)、C 型肝炎患者におけるアルコール使用障害と代償性肝硬変の関連(RR=3.15、95%CI: 2.87-3.46)、がん患者における統合失調症とがん死亡率の関連(SMR(標準化死亡比)=1.74、95%CI: 1.41-2.15)である。感度/サブグループ解析でもこれらの結果は裏付けられた。最大の PAF は、C 型肝炎患者のアルコール使用障害と代償性肝硬変の 30.56%(95%CI: 27.67-33.49)、糖尿病患者のうつ病性障害と全死亡率の 26.81%(95%CI: 16.61-37.67)、心筋梗塞患者におけるうつ病性障害と主要な心イベントの 13.68%(95%CI: 9.87-17.58)、心血管疾患患者における統合失調症と心血管死亡率の 11.99%(95%CI: 8.29-15.84)、腎不全患者におけるうつ病性障害と全死亡率の 11.59%(95%CI: 9.09-14.14)であった。GIF では、これらの関連性の予防効果が確認された。このアンブレラレビューでは、精神障害がいくつかの身体疾患において臨床転帰を悪化させるリスクを高めることが実証されている。精神障害、特にアルコール使用障害、うつ病性障害、統合失調症を対象とした予防は、身体疾患を持つ人々の有害な臨床転帰の発生率を低下させることができる。これらの知見は、精神医学と身体医学を横断する臨床診療や専門を超えた予防的アプローチに役立つものである。

[翻訳:北岡 淳子]

■P. CUIJPERS, C. MIGUEL, M. HARRER ET AL. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression:

a comprehensive meta - analysis including 409 trials with 52,702 patients. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 105–115.

[Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta - analysis including 409 trials with 52,702 patients](#)

うつ病に対する認知行動療法 vs. 対照群、ほかの心理療法、薬物療法、組み合わせ治療:52702 人の患者に対する 409 の研究に関する包括的メタアナリシス

<要旨>

本稿は、うつ病に対する認知行動療法の短期および長期の効果を検証する無作為化試験の新たな包括的なメタ分析を、すべての治療形式(個人、グループ、グループ、研究)で実施し、また、対照条件(待機リスト、通常通りのケア)および他の有効な治療(他の心理療法、抗うつ薬、併用療法)に関する比較をおこなったものである。結果として、認知行動療法はうつ病の治療に有効であり、その効果は 12 ヶ月まで優位に持続し、長期的には薬物療法よりも優れた効果があり、併用療法は薬物療法に比べ長期的には効果があるものと考えられた。

<抄録>

認知行動療法(CBT)は、うつ病の心理療法として圧倒的に検討されており、ほとんどの治療指針で推奨されている。しかし、その効果を検証した無作為化試験の結果を統合したメタアナリシスは最近なく、他の心理療法、薬物療法、うつ病の複合治療との比較において、その有効性は依然として不明である。我々は、PubMed、PsycINFO、Embase、Cochrane Libraryを検索してCBTに関する研究を特定し、含まれる試験をいくつかのサブセットに分離してランダム効果メタ分析を実施した。409 試験(518 比較)、52,702 人の患者を対象とし、精神障害に対する特定のタイプの心理療法について過去最大のメタ分析を行った。試験の質は、時間の経過とともに著しく向上していることがわかった(バイアスリスクの低い試験の数が増え、待機的対照群の数が減り、サンプルサイズが大きくなっている)。CBT は、care as usual や waitlist などの対照条件と比較して、中程度から大きな効果を示した($g=0.79$; 95% CI: 0.700.89) が、感度分析でも同様で、612 ヶ月フォローアップ時点でも有意であった。出版年によるCBTの効果量の減少は見られなかった(<2001 vs. 20012010 vs. >2011)。CBTは他の心理療法よりも有意に有効であったが、その差は小さく($g=0.06$; 95% CI: 0.00.12)、ほとんどの感度分析で有意でなくなった。CBTの効果は、短期的には薬物療法と有意な差はなかったが、612 ヶ月の追跡調査では有意に大きかった($g=0.34$; 95% CI: 0.090.58)が、試験数が少なく、すべての感度分析で有意な差は出なかった。併用療法は、短期($g=0.51$; 95% CI: 0.190.84)および長期($g=0.32$; 95% CI: 0.090.55)で薬物療法単独よりも有効だったが、いずれの時点でもCBT単独より有効ではなかった。CBTは、ガイドなしの自助努力による介入($g=0.45$; 95% CI: 0.310.60)、施設での介入($g=0.65$; 95% CI: 0.211.08)および児童・青年での介入($g=0.41$; 95% CI: 0.250.57)としても有効だった。うつ病におけるCBTの有効性は、異なる形式、年齢、対象グループ、設定にわたって報告されていると結論づけることができる。しかし、うつ病に対するCBTの他の心理療法に対する優位性は、このメタアナリシスからは明確に浮か

び上がってはいない。CBT は、短期的には薬物療法と同程度の効果があり、長期的にはより効果的であるようである。

うつ病は非常に一般的な精神疾患であり、世界中で約 2 億 8000 万人がこの病気に苦しんでいる。

この疾患は、患者さんとそのご家族の QOL を著しく低下させ、身体的罹患率や早期死亡率の増加、人口レベルでの大きな疾病負担 1、莫大な経済コストと関連している。うつ病の治療には、薬物療法や精神療法など、エビデンスに基づいたいくつかの介入が可能となっている。

認知行動療法(CBT)は、うつ病の心理療法として最もよく検討されており、ほとんどの治療ガイドラインで推奨されている。数百のランダム化比較試験で CBT の効果が検証されている。これまでのメタ分析では、CBT は様々な対照条件よりもうつ病の治療に有意に有効であることが判明している。

しかし、他の心理療法、薬物療法、複合治療との比較における短期および長期の有効性や、特定の患者集団や異なるフォーマットにおける影響については、依然として不明である。

うつ病に対する CBT の最後の包括的なメタアナリシスは 2013 年 8 月に発表されたが、試験の数は年々飛躍的に増加し、それ以降も多くの新しい試験が発表されている。さらに、そのメタアナリシスには、小児・思春期や入院患者における試験、薬物療法や併用療法との比較、他の心理療法との比較、ガイドのないデジタル介入との比較は含まれていなかった。最近のメタアナリシスでは、CBT6,7を含む心理学的介入全般に焦点が当てられているが、結果の予測因子としての参加者、治療、研究の特定の特性は検討されていない。

そこで、我々は、うつ病における CBT の短期および長期の効果を検証する無作為化試験の新たな包括的なメタ分析を、すべての治療形式(すなわち、個人、グループ、グループ、研究)で実施することにした。また、対照条件(例:待機リスト、通常通りのケア)および他の有効な治療(例:他の心理療法、抗うつ薬、併用療法)に対して比較したものである。

[翻訳:城谷 麻衣子]

■A. BURSCHINSKI, J. SCHNEIDER-THOMA, V. CHIOCCHIA ET AL. Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid - to long - term treatment with antipsychotics: a network meta - analysis of randomized controlled trials. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 116–128.

[Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid - to long - term treatment with antipsychotics: a network meta - analysis of randomized controlled trials](#)

抗精神病薬による中長期治療中の統合失調症患者の代謝副作用:ランダム化比較試験のネットワークメタ分析

<要旨>

統合失調症患者は、何年もあるいは生涯にわたって抗精神病薬を服用しているが、これらの薬剤は代謝系副作用により深刻な健康への影響をもたらす平均寿命を短縮させる可能性が指摘されている。本研究は、ランダム効果ベイズネットワークメタ解析を用いて、31 種類の抗精神病薬の中長期的な代謝系への作用を評価した。その結果、クロルプロマジン、クロザピン、オランザピン、ゾテピンが体重増加と最

も関連していることが明らかになり、統合失調症患者に対する抗精神病薬の選択において、代謝系副作用に関する長期的なデータを考慮する重要性が強調された。

<抄録>

抗精神病薬の代謝系副作用は健康に重大な影響を及ぼし、死亡率を高める可能性がある。統合失調症患者はこれらの薬剤を長期間使用することが多いが、中長期的な代謝系への影響についてはこれまでほとんど研究されていない。本研究の目的は、ランダム効果ベイズネットワークメタ解析を行って、統合失調症患者を対象として 31 種類の抗精神病薬の中長期的な代謝系副作用を評価することである。私たちは The Cochrane Schizophrenia Group's Study-Based Register of Trials (2020 年 4 月 27 日まで) と PubMed (2021 年 6 月 14 日まで) を検索した。発表、未発表問わず、統合失調症患者を対象とし、試験期間が 13 週間以上の、薬剤はオープンラベルまたは盲検化された、抗精神病薬の投与形態を問わず、他の抗精神病薬またはプラセボと比較したランダム化比較試験を対象とした。主要アウトカムは体重増加(kg)であった。副次アウトカムは、「体重増加を認めた参加者数」、空腹時血糖、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドなどであった。その結果、31 の抗精神病薬に関する 137 の適格な試験(35,007 人の参加者)が同定され、追跡期間中央値は 45 週間であった。クロルプロマジンによる体重増加が最も大きく(プラセボとの平均差: 5.13kg、95%信頼区間、CrI: 1.98~8.30)、次いでクロザピン(4.21kg、95%CrI: 3.03~5.42)、オランザピン(3.82kg、95%CrI: 3.15~4.50)、ゾテピン(3.87kg、95%CrI: 2.14~5.58)であった。エンリッチメントデザイン、製薬会社のスポンサーシップ、intention-to-treat データではなく観察症例データの使用により、体重増加の平均値の差はある程度修正されたが、感度分析およびネットワークメタ回帰分析においても結果は大きく変わらなかった。大きな体重増加をもたらす抗精神病薬は、空腹時血糖や脂質パラメーターのアウトカムもしばしば劣っていた。エビデンスの信頼度は低いものから中等度のものまでであった。結論として、抗精神病薬は中長期的な治療において代謝系副作用を誘発する傾向が異なる。統合失調症がしばしば慢性の経過を辿る疾患であることを考えると、これらの知見は薬剤選択において短期的なデータ以上に考慮されるべきである。

[翻訳: 山口 博行]

■S. CORTESE, M. SOLMI, G. MICHELINI ET AL. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 129–149.

[Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review](#)

小児・思春期の神経発達症の診断バイオマーカー候補: システマティックレビュー

<要旨>

本システマティックレビューでは、神経発達症の診断に有効なバイオマーカーを見つけることを目的に、主に GWAS・神経画像研究・神経生理学研究の解析を行っている。残念ながら、複数の研究で同方向

の変化を示し、特異度・感度が 80%を上回るバイオマーカーは見つからなかったが、現在の研究の限界並びに、将来の展望として多変量解析の重要性について言及している。

<抄録>

注意欠如・多動性症(ADHD)、自閉症スペクトラム症、コミュニケーション障害、知的能力障害、運動障害、限局性学習症、チック症などの神経発達症は、発達の初期に現れる。妥当性・信頼性が高く、幅広く使用可能な、これらの疾患の適切な診断をサポートするバイオマーカーは、臨床および公衆衛生の観点から非常に重要である。そこで、2022年4月6日までの期間を対象に、MedlineとEmbase + Embase Classic上でバイオマーカーに関連する用語で検索をかけ、さらにゲノムワイド関連研究(GWAS)と国際コンソーシアムによる神経画像または神経生理学的研究を対象に検索を行った。少なくとも2つの独立した研究で報告され、感度および特異度が80%以上であることが証明されたものを有望なバイオマーカー候補とした。10,625件の文献をスクリーニングした結果、780件の研究(生化学的研究374件、神経画像研究203件、神経生理学研究133件、神経心理学研究65件、GWAS5件)が抽出され、それらには合計およそ120,000の患者群と176,000の対照群が含まれていた。大半の研究は単に関連性に焦点を当てたものであったが、我々は、独立した研究グループによる2つ以上の研究から、結果が同じ方向に向かい、特異度と感度が少なくとも80%以上であるというエビデンスがあるバイオマーカーを見つけることができなかった。また、陽性適中率や陰性適中率など、バイオマーカー候補の妥当性を評価するためのその他の重要な指標は、ほとんど報告されていない。現在利用可能な研究の限界としては、サンプルサイズが非常に小さいこと、アプローチやバイオマーカー候補が不均一であること、バイオマーカーシグネチャが共通しているものではなく単一であること、潜在的交絡因子の考慮が不完全であることなどが挙げられる。将来的には、多変量解析や複数レベルのアプローチによって、有効なバイオマーカー候補を見つけるのが最適であろう。これらのバイオマーカーは、外部の独立したサンプルで検証される必要があり、さらに重要なこととして、日常臨床に導入される前に、実現可能性と費用対効果の面で検証される必要がある。

[翻訳:九野(川竹) 絢子]

INSIGHTS

■A.S. MORRIS, J. HAYS-GRUDO. Protective and compensatory childhood experiences and their impact on adult mental health. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 150–151.

[Protective and compensatory childhood experiences and their impact on adult mental health](#)

幼少期の保護的・補償的体験、その成人期メンタルヘルスへの影響

<要旨>

保護的・補償的体験(PACEs)は、まだしばしば見逃されがちであるが、レジリエンスを育み、逆境体験の影響をも軽減する。PACEsは「サポートティブな関係」と「豊かな資源」の2つの領域に分類され、その

促進によって幼少期の健康的な発達成長を促すだけでなく、成人期において精神疾患の発症予防因子として働くことが示された。本論文では、成人に対する PACEs Heart モデルによる保護的・補償的体験に注目した治療の効果についても述べられている。

<全文>

成人のメンタルヘルスは、幼少期に経験した逆境と保護的な体験の両方によって影響を受ける。画期的な Adverse Childhood Experiences (ACE) 研究により、出生から 18 歳までに経験した 10 種類の逆境と、その後の身体的・精神的健康問題との関連性が支持された。これらの 10 種類の逆境(身体的、精神的、性的虐待、身体的、精神的ネグレクト、親の離婚、家庭内暴力、アルコール・薬物依存、精神疾患、犯罪を持つ家庭の一員との同居)は共通しており、少なくとも 1 つを報告した人が 3 分の 2 以上いることが判明している。さらに、ACE は健康や幸福の複数の尺度に累積的または用量反応的に影響を及ぼしていた。

世界中の多くの集団で行われた研究により、生まれてから 18 歳までの間に ACE にさらされると、ストレスに対する神経生物学的適応が変化し、感情の調節、衝動の制御、注意、社会的愛着など、メンタルヘルス上の問題の原因となるすべての障害が起こりやすくなることが一貫して知見として得られている。ACE スコアの累積値が 4 以上であれば、パニック再行動の可能性が 2.5 倍、うつ病が 3.6 倍、不安が 2.4 倍、幻覚が 2.7 倍となる(調整オッズ比を使用)。

トラウマや逆境は精神疾患のリスク要因として確立されているが、レジリエンスを促進する保護要因についてはあまり知られていない。レジリエンスに関する研究は、当初、幼少期の貧困や虐待、ネグレクトにもかかわらず、大人になってから成功した子どもたちの資質を明らかにすることに焦点が当てられていた。最近では、子どもたちの環境におけるレジリエンスを促進する資質を明らかにし、ACE の影響を軽減するような支援的な関係や資源の種類を特定することが行われるようになった。

ACE が累積的な悪影響を及ぼすように、保護的な経験もまた、成人の機能に累積的な影響を及ぼし、悪影響を軽減するよう見える。例えば、アメリカ中西部の大規模なサンプルでは、ACE への曝露を考慮した後も、幼少期のポジティブな体験は、成人のうつ病の減少や精神的健康の向上を予測した。肯定的な経験に関する研究の多くは、支持的な関係の存在に限定されており、ACEs に関連するストレスの感情に対抗するものとして、子どもが支持と安全を感じることの重要性が強調されている。

多くの研究が、幼少期のポジティブな体験が、成人後の精神的健康の基礎を築くことを示している。私たちは、逆境に直面してもポジティブな結果をもたらす、全体的に健康的な発達を促進する 10 の特定の保護・代償体験(PACEs)を特定し、ACEs と同様に、我々は PACEs を 18 歳以前に起こった経験として評価した。

PACE は、「サポーターな関係」と「豊かな資源」の 2 つの領域に分類される。サポーターな関係とは、介護者からの無条件の愛、親友の存在、コミュニティでのボランティア活動、グループの一員であること、そしてメンターの存在、などである。ポジティブな子育て、社会的支援、帰属意識は、子どものエンパシー、自己調整、社会的スキルの発達を促進することが示されている。

第二の領域である豊かな資源とは、ニーズが満たされた安全な家庭で暮らすこと、質の高い教育を受けること、趣味を持つこと、身体を動かすこと、規則や日課を持つことなどが挙げられる。動物や人間の研究でも、学習、ストレス管理、危険な行動の回避には豊かな環境が重要であることが指摘されている。

PACEsに関する研究では、特に、PACEsを多く報告する成人は一般的にACEsを少なく報告しており、家族の機能不全や虐待を経験した子どもたちの間では、保護的な関係や資源があまり存在しないことが示唆された。PACEsが多いほど、うつ病、不安、薬物使用、感情調節の困難さ、生活ストレスが少ないことに関連している。さらに、PACEが多いほど、ACEとうつ病の関連性が弱まり、成人後の予防因子として作用するため、PACEはうつ病症状を軽減する。

また、PACEが子育ての態度や行動に影響を与えるという証拠もある。例えば、PACEは否定的な養育行動と不利な幼少期の経験の間の緩衝材として機能することが判明している^{2,8}。同様に、PACEはレジリエンスの向上や妊娠中のストレスの軽減(例:子育てに関する将来の不安⁹)とも関連している。これらの知見を総合すると、PACEはACEが成人の機能や精神的健康に及ぼす悪影響を緩和することが示唆される。

私たちは、異なる年齢層(乳幼児、10代と20代の若者、学齢期の子ども²)に対する特定のPACEを特定した。しかし、PACEの基盤である「関係性と資源」は変わらず、各PACEの基本的な考え方は似ている。例えば、幼児期に親友を持つことは、同じような年齢の子どもや兄弟と一緒に遊ぶ機会を持つことである。

PACEは、子どものストレス対処を大人が助けるためのツールとして活用することが可能であり、COVID-19のパンデミックのような慢性的で極端なストレスがかかる時期には特に重要だと思われる。一方、親のストレスや精神的健康は、子どもの幸福や精神的健康に大きく影響され、最適な子育てを促進する戦略は、親自身の機能にも大きな影響を与える可能性がある²。

PACEs Heartモデルは、ACEsピラミッドモデルに対応しており、ACEsは神経発達の障害、社会的、神経学的、認知的障害、健康リスク行動の採用、病気、障害、社会問題、早期死亡につながると仮定している¹。PACEs Heartモデルは、支援的な関係やリソースが、最適な神経発達、社会的・感情的・認知的機能、健康的な行動、発達のマイルストーンの達成、健康と長寿につながると仮定している⁸。これらのモデルは、幼少期の体験に起因するライフコースの軌跡を詳述し、発達科学、臨床心理学、心身の健康研究を統合している。

世界中のおとぎ話や民話、神話には、逆境や絶望から勝利や成功へと向かう若いヒーローやヒロインの旅の例がたくさんあり、レジリエンスへの道は保護的な関係や資源によって導かれているという経験則を裏付けている。多くのトラウマに焦点化した介入の欠けているのは、PACEが日常生活の強力な要素であり、すでに存在しているか、日常的かつ頻繁に発生するように設計することができ、治療の目標や活動を支援するために活用することができることを認めることである。

今回の研究結果から我々は、成人は現在のPACEsだけでなく、幼少期の過去の経験からも恩恵を受けることができると考えている。私たちは、成人が毎月1つまたは2つのPACEを選んで、成人のグループと一緒に取り組むことを奨励する「成人のPACEsプラン」を作成した。さまざまな年齢の子ども向けのPACEと同様に、大人のPACEは人間関係と豊かな経験に重点を置いている²。私たちは、人間関係を強化し、構造や習慣を与えるシンプルな活動に集中することで、個人が恩恵を受けることを明らかにした。

まとめると、PACEs=幼少期の保護的・補償的体験は、しばしば見逃されがちであるがとても有力なツールであり、治療的介入と全ての人生段階を通じたメンタルヘルスに有効に働く要因となる。

[翻訳:城谷 麻衣子]

■J. FIRTH, R.E. WOOTTON, C. SAWYER ET AL. Clearing the air: clarifying the causal role of smoking in mental illness. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 151–152.

Clearing the air: clarifying the causal role of smoking in mental illness

精神疾患における喫煙との因果関係を明らかにする

<要旨>

様々な研究デザインや集団から、喫煙が精神疾患のリスクを高め、診断の有無にかかわらず精神症状を増加させるという点で、メンタルヘルスに悪影響を及ぼすというエビデンスが増えている。研究の優先性は、その影響の原因メカニズムを解明することにあるが、臨床的には、精神疾患で治療を受けている喫煙者の身体的・精神的健康の両方を守るために精神医療における効果的な禁煙介入を確立し、普及させることが、優先される。

<全文>

数十年にわたる観察研究により、さまざまな精神疾患の発症に関与する可能性のある危険因子が数多く特定されている。本誌に掲載された最近の総説 1 では、このトピックに関する 380 のメタアナリシスのデータがまとめられており、精神障害のリスクに影響を及ぼす可能性のある遺伝的要因以外のものだけでも 1,000 を超える関連性が見つかっている。確立された危険因子の例としては、小児期の逆境や虐待、成人期のストレスの多い雇用環境などがある。さらに最近の研究では、糖尿病、運動不足、肥満など、さまざまな身体的健康状態や行動が、精神疾患のリスク上昇に関係していることが強く示唆されている。このような枠組みの中で、喫煙は精神疾患の発症と特に強い関連があることが明らかになってきた。縦断的研究のメタアナリシスでは、喫煙と精神障害、特に大うつ病、精神病性障害、オピオイド使用障害との間に前向きな関連があることを示す強い証拠が見つかっている。しかしながら、このような伝統的な観察研究から得られた知見は、逆因果（例えば、測定されていない前駆症状が喫煙を開始させるなど）や残余交絡（例えば、喫煙とメンタルヘルスの両方に影響を及ぼす他の測定されていない行動など）によるバイアスの影響を受けている可能性がある。

メンデルランダム化 (MR) は、特定の行動や結果（例えば、喫煙の開始や喫煙量の多さ）になりやすいことが知られている遺伝的変異体を用い、他の結果（例えば、メンタルヘルス診断）との関連を調べることで、このようなバイアスに対処することができる疫学的方法論である。MR では、遺伝子変異は道具変数として作用し、ランダムに遺伝し、受胎時に固定されるため、交絡や逆因果によるバイアスを減らすことができる。喫煙とメンタルヘルスに関する MR 研究は、因果関係を検討するためにすでに数多く実施されており、この文献の最近の系統的レビューでは、喫煙がうつ病、統合失調症、双極性障害に影響を及ぼすという質の高いエビデンスが確認された。

しかし、これらの研究には考慮すべきいくつかの限界がある。第一に、MR 研究は、喫煙行動がいくつかのメンタルヘルス上の結果と因果関係があることを示唆しているが、うつ病や統合失調症についても逆効果を示す強い証拠があり、高度な双方向性がある。このことは、精神疾患の症状が喫煙と依存を増加させ、喫煙が精神疾患のリスクと重症度を増加させるという悪循環の可能性を示している。第二に、MR 分析に用いられている喫煙遺伝学的手法の大半の根底にある生物学的メカニズムが、まだ十分に理解

されていない。したがって、精神疾患に対する喫煙の因果関係を示す最も有力な証拠は、最終的には、異なる研究方法論にまたがって結果を三角測量することから得られるであろう。

因果関係を決定するための最も標準的なアプローチは、ランダム化比較試験(RCT)を実施することであろうが、このような方法で実験的曝露としてのタバコ喫煙の影響を直接検証することは倫理的に問題がある(中毒性の可能性があり、身体的健康への影響が知られているため)。それにもかかわらず、RCTにおける禁煙介入のメンタルヘルスアウトカムは、代わりに因果関係を推論するために使用することができる。実際、このテーマに関する102の研究を対象とした2021年のコクラン・レビューでは、禁煙した人は平均して、調査されたすべてのメンタルヘルスアウトカムにおいて改善を経験していることが一貫して示されている。

重要なことは、観察された効果が、a)複数の感度分析に対して頑健であったこと、b)広範な社会人口統計学的、行動学的、臨床的共変量で調整しても持続したこと、c)56のRCT全体にわたって明らかであり、禁煙介入と対照介入にランダム化される前に禁煙を決意した参加者において、禁煙によるメンタルヘルスアウトカムの改善をまとめて示したことである(したがって、逆因果の可能性は排除された)。

因果関係を示す証拠は増えてきているが、喫煙がメンタルヘルスに悪影響を及ぼす神経生物学的経路はまだ明らかになっていない。可能性が高いメカニズムのひとつは、抑うつ気分、焦燥、不安といった心理的な禁断症状に関連する脳内ニコチン経路の神経適応に関連している。禁断症状は喫煙によって緩和されるが、喫煙後20分前後でニコチンの血中濃度が低下すると再発するため、喫煙者の心理状態は1日中繰り返し変化するようになる。喫煙者が経験する気分状態の変動は、時間の経過とともにメンタルヘルスを悪化させる可能性があり、離脱によって誘発される精神症状が関連する生物学的影響は、精神疾患の発症リスクを高める可能性がある。

もう一つの生物学的経路は、炎症と酸化ストレスに関するもので、どちらもさまざまな精神疾患に関与している。2021年に行われた大規模コホート研究では、現在の喫煙が酸化ストレスバイオマーカの増加と用量反応的に関連していることが確認された。これと並行して、10年以上禁煙している人の酸化ストレスバイオマーカレベルが喫煙歴のない人と同程度であるという観察結果は、メンタルヘルスに関連する生物学的影響が可逆的であることを示しており、これは禁煙が喫煙者のメンタルヘルス状態を改善することを示す前述のRCTのエビデンスとも一致している。

喫煙がメンタルヘルスに及ぼす影響に関与するメカニズム的経路に関する研究を継続することは、示された因果関係の性質を確認し、禁煙やその他の戦略が喫煙者(診断された精神疾患の有無にかかわらず)の神経学的・心理学的転帰をどのように改善することができるかについての理解を深めるのに役立つであろう。関連して、最近、電子タバコが社会全体に普及していることから、その使用がメンタルヘルスにどのような影響を与えるかについて、より多くの研究が求められている。

精神医学的環境における研究では、電子タバコは精神疾患を持つ人々がタバコの使用を減らし、喫煙による身体的・精神的健康への悪影響を減らすのに有益なツールである可能性が示唆されているが、一般人口を対象とした他の研究では、電子タバコの形態でのニコチン摂取が依然として心理的幸福に悪影響を及ぼす可能性が指摘されている。精神医学的環境だけでなく、一般集団においても、メンタルヘルスに関する電子タバコの使用に関する明確なエビデンスベースとコンセンサスを確立するためには、さらなる研究が必要である。

一方、ニコチンやタバコの喫煙による精神医学的影響の大きさやメカニズムに関する文献が進化を続ける中、精神疾患を有する集団やそのリスクを有する集団における禁煙の促進は、いずれにせよ緊急の

優先事項として考慮されるべきである。ここ数十年、欧米の多くの社会では公衆衛生の取り組みにより、一般集団の喫煙を減らすことに成功している。しかし、こうした取り組みが社会的に最も弱い立場にある人々に行き届かず、その結果、精神疾患患者集団におけるタバコ喫煙の格差がこれまで以上に顕在化している。精神疾患を持つ人々は現在、販売されているタバコの 40%以上を喫煙しており、全人口の喫煙関連死亡の約半分を占めているため、このたった一つの健康行動が、重度の精神疾患を持つ人々に見られる早期死亡の重要な原因となっている。

まとめると、様々な研究デザインや集団から、喫煙が精神疾患のリスクを高め、診断された疾患の有無にかかわらず精神症状を増加させるという点で、メンタルヘルスに悪影響を及ぼすという強力なエビデンスがますます増えてきている。研究の優先性は、その影響の原因メカニズムを解明することにあるが、臨床的には、精神疾患で治療を受けている喫煙者の身体的・精神的健康の両方を守るために、精神医療における効果的な禁煙介入を確立し、普及させることが、即座に優先される。

〔翻訳：畠田 順一〕

■C.J. HOPWOOD, A.L. PINCUS, A.G.C. WRIGHT. A clinically useful model of psychopathology must account for interpersonal dynamics. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 152–154.

[A clinically useful model of psychopathology must account for interpersonal dynamics](#)

臨床的に有用な精神病理学モデルは、対人関係のダイナミクスを説明しなければならない

<要旨>

精神病理の有用な分類法は、それらがどのように発生するかを説明し、治療的解決策を指し示すものでなければならない。現代統合的対人関係理論(CIIT)は人々が生活する文脈の中でどのように機能するかに関心を寄せている。このモデルの第一前提として、パーソナリティと精神病理の基本的に重要な機能的表現は、対人関係の中で起こるということがある。個人差の構造モデルと人と環境の相互作用の機能モデルを結びつけることによって、CIIT はパーソナリティ、精神病理学、介入に関する完全な理解を支援し、HiTOP や RDoC のような個人ベースのモデルを関係的かつダイナミックに補完する。

<全文>

精神病理学の有用な分類法は、精神障害のバリエーションを記述するだけでなく、それらがどのように発生するかを説明し、治療的解決策を指し示すものでなければならない。多義的な障害カテゴリーに基づく現代の診断モデルは、障害の併存性と異質性の両方をもたらす、障害の全体像と症状の相互作用を正しく捉えていない。その結果、精神病理学の個別のカテゴリーを説明したり、障害に特化した治療法を導き出したりする上で、大きな進歩は得られていない。

このような失敗から、研究領域基準(RDoC)や精神病理学階層分類法(HiTOP)などの精神医学分類学への新たなアプローチが生まれた。これらの分類体系では、症状や障害を階層的に配置できる次元として概念化しており、狭義の症状はより広い領域と相互に作用し合う。メンタルヘルス変数を再構成することにより、HiTOP と RDoC は、人々が平均的に互いにどのように異なるかについての証拠に基づくモ

デルを提供し、人々がどのような種類の機能障害を経験しやすいかについて、より信頼性の高い予測を可能にする。

しかし、これらのモデルには、メンタルヘルスの問題を説明し、治療法を生み出すために重要な2つの要素が欠けている。第一に、HiTOP や RDoC が精神病理を、本人の中のある特定の徴候や症状のレベルの上昇という観点からのみ説明するのに対し、精神病理は、実際には、人と環境との間のダイナミックな取引のパターンとして現れる。精神病症状のある人は、周囲の世界に関する情報を誤認し、不安症状のある人は、穏やかな状況を脅威として経験し、反社会的特徴のある人は、危険な状況を刺激的なものとして経験し、多くの場合、自己と他者へのリスクを増大させる。

第二に、RDoC も HiTOP も、人が人生を通じてどのようにダイナミックに動くかを概念化していない。メンタルヘルスの問題や関連する機能障害は、一般的に一定ではない。それらは特定の状況的文脈の中で誘発され、顕在化することが多い。精神病の人はある種の物事を誤解し、不安症の人は通常ある種の問題を心配し、反社会的な人はある種のスリルを求める。HiTOP と RDoC は、どのような人がメンタルヘルス上の問題を経験しやすいか、あるいは経験しにくいかにについて抽象的な予測をすることはできるが、これらの問題がいつ、どこで、どのように生活の中で遭遇する状況で現れるかについては予測できない。

現代統合的対人関係理論(CIIT)は、人が互いにどのように異なり(人はどのようなものであるか)、環境的文脈の中でどのように機能するか(人は何をするか)に関する 70 年にわたる証拠に基づいて構築されたパーソナリティと精神病理学のモデルである。HiTOP や RDoC と同様に、パーソナリティと精神病理学の個人差を評価するための分類モデルと、十分に検証されたツール群を提供している。しかし、HiTOP や RDoC とは対照的に、CIIT は基本的に、人々が生活する文脈の中でどのように機能するかに関心を寄せている。このモデルには、診断への新しいアプローチを補完する 2 つの重要な特徴がある。第一に、CIIT は本質的に相互作用的である。個人を空白の中で理解することから、人々を文脈の中で理解することへと移行することは、学問的な追求の足がかりとなってきた。哲学は、実存主義者たちがデカルトが何かを考えているはずだと理解したときに、主観的なものとなった。周期表は、電子が元素同士を結びつける機能を果たすという原理から導き出された。原子力発電は、エネルギーと時間のつながりに関するアインシュタインの洞察によって可能になった。精神病理学の主要なモデルは、精神障害は真空の中で起こるものとして理解できるという仮定のもとに、いまだに運営されている。対照的に、CIIT の第一の前提は、パーソナリティと精神病理学の基本的に重要な機能的表現は、対人関係の中で起こることである。

CIIT では、対人的状況・環境内の対象、とりわけ他者との直接的な対人的相互作用、および回想と想像の両方による相互作用の心的表象が、パーソナリティと精神病理学の基本単位と考えられている。対人関係において、自己と他者は、社会情動機能と機能障害の重要な特徴を説明する 4 つの相互浸透システムを通して相互作用する。各システムは、経験的に支持されている対人機能や感情の主要な次元を反映する 2 次元の円形(circumplex)平面によって表されている。自己システムは、個人の主体的動機と共同体的動機によって構成されている。情動システムは、その人の感情的覚醒と価値のレベルを中心に構成される。行動システムには、各人の行動の優位性と暖かさが含まれる。知覚システムは、自分自身と他者における主体性と共同性についての各人の認識を反映する。これらのシステム間の相互作用は、自己と他者が連続的なトランザクションをダイナミックに循環する中で、対人状況を動かす過程の重要な構成要素を示している。

第二に、CIIT は基本的に動的である。主体性(権力、地位)と共同性(つながり、愛)を求める動機の充足が対人行動を促すと考えられている。このことは、感情、行動、知覚のプロセスを通じて、人が他者とのように取引する傾向があるのか、またそれがどのようにうまくいかないのかについて、具体的に確率的な予測につながる。適応機能は、それ自体が素質のレベルで定義されるのではなく、むしろ、発達の、社会文化的、状況的な要求の中で、自己と他者の動機を安定的かつ柔軟に調整し、満足させる能力によって定義される。したがって、機能障害は、自己、情動および／または対人行動の柔軟で安定した効果的な調節を支え、維持するプロセスのいずれかに持続的な破綻があることを反映している。

自己、感情、行動システムのばらつきを捉えるために、複合的な測定ツールが開発されており、知覚のばらつきを捉えるために多視点評価を用いることができる。このようなツールには、自己報告や情報提供による質問票や評価尺度、モバイル機器による経験サンプリング、コンピュータを利用した継続的観察評価法などがある。CIIT の次元とそれに関連する評価方法は、平均として、HiTOP や RDoC のように人々を区別するために使用することができるが、時間や状況によって人々がどのように自分自身と異なるかを記述するために使用することもできる。これらの方法によって、集団ベースの研究や個々の臨床例において、ダイナミクスに関する仮説を実証的に検証することができる。有効な動的対人関係評価尺度のパラメーターは、機能障害や心理療法プロセスと経験的に関連している。

CIIT は、人々が平均的に互いにどのように異なり、その違いがどのように症状のリスクとなるかを説明するモデルを超えて、それらの症状が現れる文脈や、どのような種類の環境的な取引が症状を悪化させたり緩和させたりするかをも説明するものである。個人差の構造モデルと人と環境の相互作用の機能モデルを結びつけることによって、CIIT はパーソナリティ、精神病理、介入、に関する完全な理解を支援し、HiTOP や RDoC のような個人ベースのモデルを关系的かつダイナミックに補完する。

〔翻訳:清水 直樹〕

■P. ZACHAR. Non - specific psychopathology: a once and future concept. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 154–155.

[Non - specific psychopathology: a once and future concept](#)

非特異的精神病理学:これまでとこれからの概念

<要旨>

本稿では、現在主流となっている操作的診断では症状像を十分に捉えられておらず内的妥当性を欠いていることを指摘し、その課題への提案として非特異的精神病理学を取り上げている。精神疾患の構成概念はその性質からして常に不完全であり、操作的定義は新しい知識や概念によって修正や拡張される。精神医学的問題がときに非特異的な症状から始まり、変幻自在であり、ある場合には特定の症候群に収束することを説明することが重要であると筆者は述べている。

<全文>

2 人の人が同じ障害の基準を満たしながら、共通する症状がほとんどない、あるいは全くないことは、精神医学におけるカテゴリー診断に対する批判としてよく指摘される。例えば、2 人の人が大うつ病性障害

の診断基準を満たしながら、1 つの症状しか共有していないことがある。心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の場合、2 人の人が診断基準を満たしても、何の症状も共有しないことがある。

また、診断基準を満たすのに何通りも列挙される点を指摘する批評家もいる。例を挙げると、DSM のうつ病の 9 つの基準を組み合わせて、診断基準の 5 つを満たす方法は 126 通りある。すべての組み合わせを考慮すると、DSM によるうつ病の診断基準を満たす方法は 227 通りある。これは 227 種類のうつ病に相当するのだろうか？

操作的定義の概念を導入する際、ブリッジマンは「もし操作的定義のセットが 2 つ以上あれば、概念も 2 つ以上あることになり、厳密には、それぞれの異なる操作的定義のセットに対応する個別の名称が存在するはずだ」と述べている。確かに、同じ診断概念の中の異なる操作的定義が持つ意味を理解しようと試みるべきだが、科学哲学者の中には、ブリッジマンの提案を過剰であると考えるものもある。

心理テストの例を見てみよう。各 0 点か 1 点の 57 項目のミネソタ多面人格目録-2 (MMPI-2) うつ病尺度では、うつ病の閾値を超えるには 26 点以上でなければならない。計算すると、26 点を取るだけで 12 兆通り以上の方法があることになる。MMPI-2 で 12 兆以上のうつ病の種類を挙げようと主張するのは非現実的であり、少なくとも、うつ病には 227 の種類があるという主張も不合理になりうる。

2 人の人が同じ診断基準を満たしながら、1 つの症状しか共有していないことがある理由の 1 つは、操作化された診断概念が一般的に症状像を十分に表していないこと、すなわち、内容的妥当性を欠いていることである。これは、多くの診断学者が鑑別診断に関する慣例を採用しているためであり、その慣例とは、理想的には、診断基準のセットは、ある疾患が存在するかどうかを示し、その疾患を非疾患から区別し、その疾患を他の疾患から区別すべきであるというものである。専門的な言い方をすれば、診断基準は疾患の存在に敏感であると同時に、その疾患に特異的でなければならない。

非特異的な症状が重視されない場合、うつ病の症状を 1 つだけ共有している 2 人の患者であっても、過剰に特異化した診断基準セットには含まれない疾患の他の共通の特徴、において類似していることがありうる。うつ病の場合、共通するが非特異的な症状には、例えば、怒り、不安、離人感、胃腸障害、頭痛、反芻思考などがある。

症状像を十分に表しきれない一方、操作的定義はオープン・コンセプトであり、新たな情報や概念の新たな使い方によってその概念を修正し、さまざまな方向に拡張させることができる。オープン・コンセプトの理論によれば、精神医学の現象には不確定性が内在しており、したがって精神医学の概念を完全に確立することはできない。つまり、これまで後景に追いやられていた非特異的な症状が前景に登場することもあれば、その逆もあり得る。古典的なヒステリーから身体症状障害や PTSD への歴史的変遷は、背景と前景の変化の一例と考えることもできる。

精神疾患の変幻自在な性質は新しい発見ではない。17 世紀にヒステリーについて書いたシデナムは、その症状が非常に多様で不規則であるため、この疾患を正確に記述することは困難であると述べている。最近では、精神病理学者が非特異的精神病理学の重要性を再認識している。

その一例が、McGorry らによって報告された多能性リスク症候群である。この症候群は表現型が幅広く、サブタイプ分けが困難であるが、症状が機能低下に関連していることから「症候群」と名付けられた。これらの症状には、心配や怒りなどの正常な特徴の強まりや、過敏や強迫性などの新しい特徴の出現が含まれる。また、症状は "ヘテロ型" に波がある。ヘテロ型とは、同じリスクが広範な結果を持つこと（「多型性」）と、一人の個人が時間とともに変化する症状像を示すこと（「発散軌跡」）の両方を指す。症状の波は一過性で減退するものかもしれない。あるいは、気分障害や精神病のような幅広いカテゴリー

のより特異的なリスク症候群に発展することもある。これに前駆期が続き、最終的に大うつ病性障害などの特定カテゴリーに分類されることもあるが、このような直線的な経過が一般的という訳ではない。

第二の例は、因子分析心理学からのものである。一般的な精神病理学因子“p”は、あらゆる形態の精神病理学に共通する原因や脆弱性を表している。“p”の得点が高いほど、多様で重篤な症状像と関連している。疾患特異的な病因を検証することが困難であった理由のひとつは、多くの危険因子や原因がそれ自体一般的な因子と関連している(すなわち、非特異的である)ためであろう。

因子 p は精神病理学の階層的分類法の中に組み込まれ、階層の頂点に置かれている。“p”の下には、内面化、外面化、思考障害などの広範な次元がある。大うつ病やパニック障害のような特定のカテゴリーがその次元の下に入れ子になっているが、より具体的な構成要素まで掘り下げることが必ずしも有用であるとは言えない。例えるなら、誰かが鎮痛剤に対してアレルギー反応を起こしている場合、その人が非ステロイド性抗炎症薬を服用したかどうかを知りたいと思うかもしれないが、それが具体的にイブプロフェンであったかアスピリンであったかは関係ない。

Berrios は、精神病理学を説明するための症状のリストは 19 世紀に早々に完結したものであり、精神科医が疾患の診断ではなく症状の記述に力を注がない限り、発展することはないだろうと論じている。Maj らは、診断基準リストに含まれるもの以外にも、うつ病の症状全体を評価する尺度があれば有用であると主張している。

症状のリストの発展に対する潜在的な障壁は、うつ病のような概念は、その馴染み深さにもよって、かなりの表面的妥当性を持っているということである。この定着は、人々が親しみのある概念に適合すると思われる症状をより重視し、そうでない症状を軽視する場合、先験的な制約となる可能性がある。

伝統的な診断カテゴリーを横断するような非特異的な症状の研究へのシフトに対する一つの警告は、19 世紀のヨーロッパの思想家が「病型」と呼んだものに関するものである。パルナスとソーントンは、症状が非特異的に見えるのは、しばしば強迫観念や快感消失のような非文脈的で抽象的な概念に言及しているからであると論じている。彼らの見解では、症状は統合失調症のような構成概念に代表されるゲシュタルトの中で、より特異性を持ちうる。例えば、強迫観念と強迫行為は、表面的には診断の枠を越えているように見えるが、診断の文脈が異なれば質的に異なる。例えるなら、精神病のスペクトラムでは、強迫観念や強迫行為の内容はより性的で攻撃的である傾向があり、その症状は妄想的な性格を持っており、不安障害とは異なり、強迫観念や脅迫行為を非合理的だと捉えない。

重要な科学的目標は、なぜ精神医学的問題がしばしば、波のある非特異的な症状の強まりから始まり、ある場合には変幻自在であり、ある場合には特定の症候群に落ち着くのかを説明することである。オープン・コンセプトの理論は、知識不足や運用上の問題、あるいは病因論的ではなく記述的なものであるということを置いておいても、精神疾患の構成概念は、これまでも、そしてこれからも「不完全」であることを示唆している。複雑でノイズの多い現象を概念化するには、本質的かつ必然的な限界があるため、不完全なのである。

[翻訳: 田鎖 遥]

LETTERS TO THE EDITOR

■Raquelle I. Mesholam - Gately, Dan Johnston, Matcheri S. Keshavan. What's in the name "schizophrenia"? A clinical, research and lived experience perspective. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 156–157.

What's in the name "schizophrenia"? A clinical, research and lived experience perspective

「Schizophrenia」の名称に何が含まれるか？臨床、研究そして生活体験の視点

<要旨>

「Schizophrenia」という単語は 1908 年に考案されて以来、現在に至るまで差別、スティグマ、誤解を含みながら使い続けられてきている。「Schizophrenia」の名称変更は、ただ言葉を変更するだけでなく、精神疾患やその他の精神疾患を持つ人々の幸福と希望を支援するために、パーソンセンタード、回復志向、経験に基づいた言葉を使おうという大きな動きの一部である。患者の大多数が馴染めず、汚名を着せられ差別されていると感じ、治療を求める意欲を失わせるような病名の変更が、精神病を患う人々の生活改善につながる一部となるのであれば、その価値はあるのではないかと筆者は結んでいる。

<全文>

「名称に何がある？バラを他の名称で呼んでも、同じように甘い香りがするだろう」。「Schizophrenia」の名称変更を求める国際的な機運の高まりに対して、一部の人々は、「ロミオとジュリエット」の有名なシェイクスピアの台詞を引き合いに出し、言葉を変えることは、その言葉にまつわる不正確さやスティグマに対処する努力とは無関係であると示唆する。しかし、研究、生活、臨床、そして／またはピアサポートの経験を持つ者として、私たちは、敬意は払うが、同意はしない。

名称に何が含まれるかは、名称がどのように使われるかである。名称に害があってはならない。しかし、「Schizophrenia」という名称は、1 世紀以上前に考案されて以来、差別、スティグマ、誤解を伴ってきた。この用語は 1908 年に E.ブロイラーによって初めて考案され、「分裂した精神」を意味するギリシャ語に由来している。この考え方は、この用語が表す体験に関する現代の科学的・口語的理解や、治療の進歩とは乖離している。マサチューセッツ精神保健センター消費者諮問委員会の同僚である L.ラーソンは、「Schizophrenia」という用語は治療とともに進化してきたわけではない」と述べている。

この用語は抑圧のためにも使われてきた。J.メツルは、その著書『The Protest Psychosis: How Schizophrenia Became a Black Disease (抗議精神病: Schizophrenia はいかにして黒人の病気になったか)』3 の中で、この病名が「人種的攻撃性」を意味するように歪曲され、米国の公民権デモに参加した後に投獄された黒人男性を診断し、施設に収容するために使われたことを示唆している。社会内の緊張が、少なくとも 1960 年代には、「Schizophrenia」をアメリカ黒人を抑圧する制度的人種差別の道具へと変化させたのかもしれない。

「Schizophrenia」という用語にまつわる問題に対処しようとする試みは、世界中でいくつか行われている。その中には、偏見やスティグマが減少し、診断を患者に積極的に開示する臨床医が増え、治療を受けようとする患者が増加するなどの効果が証明されているアジア諸国での名称変更も含まれる。この分野では、専門機関、専門誌、DSM-5 が、この疾患のスペクトラム性を反映するように用語を改訂している。新しい用語の擁護者は、多重人格障害から解離性同一性障害へ、躁うつ病から双極性障害へと、

他の精神疾患の名称変更が成功したことも指摘している。さらに、より広範な社会的背景として、言葉や言葉の選択の重要性に対する関心が高まっている。

さらに、イタリアと米国で最近行われた 2 つの調査を含め、いくつかの調査研究が「Schizophrenia」の名称変更を強く支持している。米国の調査では、生活体験者、家族、精神科医、研究者、政府関係者、一般市民など複数のステークホルダーが参加し、最大かつ最も多様なサンプルで構成されている。この調査では、プロジェクトのすべての側面において、精神病の実体験を持つ人々と協力することで、重要な専門知識や、あまり知られていない視点を得ることができた。最も人気のある別称は「知覚変化症候群」であり、「精神病スペクトラム症候群」と「神経情動統合障害」がそれに続いた。特筆すべきこととして、この調査において、文献や諸外国では使われていない Altered Perception Syndrome という用語が、Schizophrenia の代替名称として、Schizophrenia の実体験者によって造語された。この用語の人気は、すべての呼称変更構想に実体験者の考えや意見を取り入れることが不可欠であることを裏付けている。

しかし、「Schizophrenia」の呼称変更という取り組みは、一つの言葉で始まり、一つの言葉で終わるということをはるかに超えて、この分野に対する行動への呼びかけであり、この精神疾患やその他の精神疾患を持つ人々の幸福と希望を支援するために、パーソンセンタード、回復志向、経験に基づいた言葉を使おうという大きな動きの一部である。言語によって、私たちは他者とつながり、自分自身を理解することができる。それは定義に基づくだけでなく、私たちがとる行動と絡み合っており、私たちを取り巻く世界の影響を受けている。「Schizophrenia」という言葉は、社会の見方やアイデンティティの内面において、言葉が人々に与える影響を特に痛感させる例である。E. サックスは最近の論評の中で、Schizophrenia は生涯付き合っていくものであり、その病名や病像が「あまりに硬化している」と書いている。彼女が指摘するように、「病名の変更は、社会の概念を不安定にするために何よりも必要なことかもしれない」。

症状や体験につけられたレッテルによって、自己や世間のスティグマ、偏見、差別はさらに悪化する。「Schizophrenia」のようなレッテルが持つ否定的な意味合いを取り除きながら、治療の進歩や体験の受容を強調することで、より多くの人々が早期に支援を求め、自分自身の心の健康を擁護するようになるかもしれない。実際、臨床医が精神病の診断を本人やその家族と共有する際のガイダンスが最近発表され、INSPIRES の頭文字が用いられている。このアプローチは、「単に症状や予後を知らせるのではなく、回復への希望を抱かせることに重点を置く」ことに役立つ。「Schizophrenia」という名称を変更することは、回復への希望を示す言語を用いて、私たちがサービスを提供する人々への支援を改善するための、いくつかの足がかりのひとつである。

名称の変更は容易ではなく、時間がかかることを私たちは理解している。新たな科学的知見が得られるまで、名称の変更を検討すべきではないと主張する人々がいることも承知している。しかし、私たちが問いたいのは、適切な時期とは一体いつなのかということだ。「Schizophrenia」という用語が作られてから 100 年以上が経過している。名称変更を正当化できるほど研究や治療が進歩するのはいつになるのだろうか？すでに病名が変更された他の精神疾患に対する理解や治療には、長い道のりがかかったし、これからもかかるであろう。

名称変更は「Schizophrenia」という用語にまつわる問題を解決する万能薬ではなく、一般市民への教育や法整備など、他のイニシアチブを伴う必要がある。複雑な問題の多くと同様に、解決策も戦略的、協動的、多面的である必要がある。また、新しい名称に関するコンセンサスは、理想的には、関係するすべ

ての関係者からなる大規模で多様なサンプルと、厳密な科学的コンセンサスから得られるべきであるため、さらなる研究が不可欠である。特に、社会から疎外され、不公平に苦しむことの多い精神病を抱える人々の声を取り入れ続けることが極めて重要であり、この点は、精神病の生活体験を記述した本誌の最近の論文 9 によって、説得力があり雄弁に示されている。

言葉は重要である。呼称変更が、精神病を患う人々の生活改善につながる一部となるのであれば、その価値はあるのではないか？精神病患者の大多数が馴染めず、汚名を着せられ差別されていると感じ、ケアを求める意欲を失わせるような名称を、なぜそのままにしておくか。これで、十分な理由ではないのか？

名称には何があるのか？名称は変容を反映するように変化し、新しい名称は変化のきっかけとなる。E・ディキンソンが書いたように、「この世で言葉ほど大きな力を持つものを私は知らない」。

〔翻訳:新福 伸久〕

■Carla Agurto, Raquel Norel, Bo Wen, Yanyan Wei, Dan Zhang, Zarina Bilgrami, Xiaolu Hsi, Tianhong Zhang, Ofer Pasternak, Huijun Li, Matcheri Keshavan, Larry J. Seidman, Susan Whitfield - Gabrieli, Martha E. Shenton, Margaret A. Niznikiewicz, Jijun Wang, Guillermo Cecchi, Cheryl Corcoran, William S. Stone. Are language features associated with psychosis risk universal? A study in Mandarin - speaking youths at clinical high risk for psychosis. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 157–158.

[Are language features associated with psychosis risk universal? A study in Mandarin - speaking youths at clinical high risk for psychosis](#)

精神病リスクと関連する言語の特徴は普遍的か？CHR 状態の 北京語を話す青年を対象とした研究

<要旨>

統合失調症や精神病の臨床的ハイリスク(CHR)状態で会話の一貫性と複雑性が低下することが欧米圏の自然言語処理(NLP)分析により解明されている。筆者たちは、英語と文法的差異の大きい言語でも共通の発見があるか調査するため、北京語を話す CHR 状態の青年 20 人と健常対照者 25 人を対象とした 30 分ずつのインタビューを行い、中国語、Google 英語翻訳、音響で機械学習にかけて分析した。CHR には国際的に共通する言語障害があるという考えを支持する結果となった。

<全文>

自然言語処理(NLP)分析により、統合失調症や精神病の臨床的ハイリスク(CHR)状態では、一貫性(接続性、脱線性)と複雑性(内容の貧困)が低下していることが示されている。我々は以前、本ジャーナルで次のことを報告した。1 において、一貫性と複雑性の尺度を含む NLP 機械学習分類器が、英語を話す 2 つの独立した CHR サンプルにおいて精神病の発症を予測したことを報告した。さらに、複雑性の低下は、リスクのある青少年における思考途絶や陰性症状の増加と関連している。2。

統合失調症と CHR コホートを対象とした複数の最近の NLP 研究では、異なる方法を用いて、言語と発話の構造にこれとほぼ同じパターンの障害があることを見だしている。3.これらの研究のほとんどは英

語で行われているが、オランダ語、ポルトガル語、スペイン語などの特筆すべき例外もある。4.しかし、英語や他のインド・ヨーロッパ諸語で得られた NLP の知見が、文法や韻律規則が大きく異なる北京語など、類似性の低い言語に一般化されるかどうかは不明である。

この研究は、米国国立精神衛生研究所 (NIMH) が資金を提供した上海精神衛生センター (Shanghai Mental Health Center) における上海精神病リスク (SHARP) 研究の一環として募集された、助けを求める CHR 青年 20 名と健常対照者 25 名を対象とし、施設審査委員会の承認を得た。罹患率と症状の判定には、Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS) を用いた。5.被験者は漢民族で中国語を流暢に話し、インフォームド・コンセントを得た。男女比は CHR 群と対照群でほぼ同じであったが (女性 55% 対女性 48%)、CHR 群の方が若く (19.6 ± 6.4 歳 対 24.9 ± 1.9 歳)、学歴も低かった (11.4 ± 4.0 歳 対 16.7 ± 1.4 歳)。

インタビューは約 30 分で、以前に説明した定性的な手法に基づいて行われた。6.インタビューは中国語で逐語的に書き起こし、Google 翻訳を使って英語に翻訳した。音声記録は、被験者の発話を音響分析できるように、日記化された (書き起こしのタイムスタンプを用いて話者ごとにセグメント化された)。

英語と中国語の両方で分析された自然言語処理機能には、首尾一貫性、複雑さ、感情 (すなわち、肯定的、否定的、中立的などの感情の価) が含まれる。1, 7.英語だけの NLP では、感情には怒り、恐れ、悲しみ、喜び、嫌悪も含まれ、wh-words (例: "which") の頻度も評価された。北京語 NLP のみ、測定語、所有格、定位語 (例: gongzuo-shang 「仕事中」、liangge-ren-zhijian 「二人の間」) の頻度も計算された。8.標準中国語で分析された音響的特徴には、奇妙な間、平坦なイントネーション、声の切れ目、ピッチの変化など、英語を話す被験者の統合失調症や CHR 状態に特徴的なものが含まれた。7.

すべての特徴量は、健常対照者の回帰係数を適用して年齢と学歴で補正され、相関の高い特徴量は分析から除外された。機械学習による分類は、ランダムフォレストとサポートベクターマシン (SVM) を用いて、北京語 NLP、英語 NLP、音響について行われ、各実験は 20 回繰り返され、各モデルの上位 5 つの特徴が特定された。言語的特徴間の関連 (言語間分析) および症状との関連 (症状推論) もテストされた (補足情報も参照)。

3 種類の SVM 機械学習分類器は、いずれも CHR 被験者の音声言語を健常対照者の音声言語と高い精度で識別した: 英語固有 NLP (95%)、北京語固有 NLP (94%)、音響分析 (88%) であり、ランダムフォレストでも同様の結果が得られた。英語固有 NLP 機械学習の上位特徴量は、wh 単語と名詞の使用 (CHR で多い)、首尾一貫性、形容詞の使用、副詞の使用 (いずれも CHR で少ない) であった。中国語固有の NLP 機械学習では、ローライザーの使用 (CHR で増加)、肯定的なセンチメント、コヒーレンスの 2 つの指標、形容詞の使用 (すべて CHR で減少) が上位の特徴であった。注目すべきは、両言語の NLP 機械学習に共通する特徴は高い相関があり、特にコヒーレンス ($r=.70$) と形容詞の使用 ($r=.60$) であった。

音響については、機械学習分類器における上位の特徴は、2 つのポーズメトリクスと、音質の 3 つの指標であるクロマ#11 (音色/音質)、帯域幅フォルマント#1 (発声障害/嚔声)、スペクトルの広がり (エネルギー-デシベル/周波数) であった。注目すべきは、音響的特徴のみが症状と有意に関連していたことである (陰性: $r=0.69$, $p=8E-4$ 、陽性: $r=0.49$, $p=3E-2$) (補足情報も参照)。

この原理実証研究から、いくつかの重要な知見が得られた。第一に、標準中国語では、話し言葉は、言語的特徴または音響的特徴のいずれかを用いて、CHR 被験者と健常対照者を高い精度で区別できる。第二に、英語固有の NLP と標準中国語固有の NLP の両方で同等の精度が得られたことから、標準中

国語から翻訳されたトランスクリプトに英語固有の NLP を適用することは有用である。さらに、2 つの NLP 分類器の主要な特徴には重複があり、特に形容詞の使用と一貫性の減少が顕著で、これらの特徴は 2 つの言語間で高い相関があり、これらの主要な指標は翻訳に耐えることが示唆された。それにもかかわらず、標準中国語固有の NLP を適用することで、他の方法では捉えられないような重要な言語的特徴 (CHR の被験者ではローカライザーの使用が増加している) を特定することができた。これは、具体性やイディオムの使用の増加を反映している可能性がある。最後に、音響分類器は高い精度に加え、英語を話す CHR や統合失調症のコホートで見られた特徴に類似しており、異常なポーズ動作、声質やエネルギーの指標などが確認された。先行研究と同様に、音響的特徴は症状、特に陰性症状と関連していた。

本研究は、自然言語処理と音響分析を用いて、精神病の臨床的ハイリスク状態にあると同定された中国の標準中国語母語話者の話し言葉の特徴を明らかにした初めての研究である。本研究で得られた知見は、精神病とそのリスク状態における話し言葉の障害には普遍的な特徴があり、特にコヒーレンスの低下、また複雑性の低下を示す単語の用法や間の取り方にも普遍的な特徴があるという考えを支持するものである。しかし、本研究は、精神病リスクに特徴的な言語特有の特徴があることも示しており、言語特有の NLP 手法を用いて話し言葉を分析することも不可欠であることを示唆している。

この研究は、年齢や学歴という潜在的な交絡因子を伴う小規模な実証研究であり、生成された分類法のいずれも、2 つ目のコホートで相互検証されていない。したがって、これらの知見は、より人口統計学的に類似した、北京語を話す CHR 被験者と健常対照者の大規模コホートで調査し、再現されるべきである。

より広い意味では、今後の研究では、英語ベースと言語固有の NLP アプローチの両方、および音響分析を用いて、精神病の臨床的リスクに特徴的な言語障害の普遍的な特徴と言語固有の特徴の両方を決定するために、Accelerating Medicines Partnership® Program - Schizophrenia で計画されているように、世界中の CHR コホート (英語、北京語、広東語、韓国語、スペイン語、ドイツ語、ポルトガル語、デンマーク語、フランス語、イタリア語など) の話し言葉を評価する同様のヒューリスティックを含めるべきである。

[翻訳: 武藤 健太郎]

■ Marco Colizzi, Alexis E. Cullen, Natasha Martland, Marta Di Forti, Robin Murray, Tabea Schoeler, Sagnik Bhattacharyya. Association between stressful life events and psychosis relapse: a 2 - year prospective study in first - episode psychosis. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 159–160.

[Association between stressful life events and psychosis relapse: a 2 - year prospective study in first - episode psychosis](#)

ストレスフルライフイベントと精神病再発との関連: 初回エピソード精神病に関する 2 年間の前向き研究

<要旨>

精神病発症後に発生するストレスフルライフイベントは、長期的な転帰の悪化と関連している。しかし、

既存のエビデンスには方法論的な問題があり、これらの出来事が精神病の前駆的役割を果たすことを証明することは困難であった。本検討では、前向きコホート研究として、初回エピソード非器質性精神病患者を対象に、精神病発症後 2 年間の入院を指標とした再発リスクに対するストレスフルライフイベントの影響を調査した。結果は、ストレスフルライフイベントを経験した患者は再発リスクが有意に高かった。この結果は、ストレスフルライフイベントが精神病再発の危険因子になることを示した。精神病的再発予防において、患者が経験するライフイベントを観察し、適時的な介入を行うことは臨床的・公衆衛生的な意味を持つ可能性がある。

<全文>

精神病発症後に発生するストレスフルライフイベントは、長期的転帰の悪化と関連している。しかし、病期や社会人口統計学的・臨床的変数の交絡効果について十分に考慮されていないなど、既存のエビデンスには方法論的な問題があり、この知見の意味するところを明確に理解することはできない。さらに、利用可能なエビデンスのほとんどが、想起バイアスの影響を受けやすいレトロスペクティブ研究に基づくものであるため、これらの出来事が精神病の前駆的な役割を担っているかもしれないという考えを支持するためには、ライフイベントが精神病の再発に先行し、時間的に妥当な近さであったというプロスペクティブなエビデンスが必要である。

患者の約 2 人に 1 人は、精神病的初回エピソードから 2 年以内に再入院を必要とするほど重篤な再発を呈する。再発は本人や家族に大きな苦痛を与えるだけでなく、医療資源の利用にも影響を及ぼす。ここでは、前向きコホートアプローチを用いて、精神病発症後 2 年間の入院を指標とした再発リスクに対するストレスフルライフイベントの影響を調査した。

南ロンドンの集住地域の精神科サービスに入院した 18~65 歳の初回エピソード非器質性精神病患者 (ICD10:F20 F29 および F30F33) を前向きに募集し、少なくとも 2 年間追跡調査した。追跡期間中に発生したストレスフルライフイベントについては、BLEQ (Brief Life Events Questionnaire: 簡易ライフイベント質問票) を用いて評価した。治療歴は、世界保健機関 (WHO) の Life Chart Schedule によって記録された。再発とは、初めて精神科を受診し精神病的診断を受けてから 2 年以内に精神病的症状が増悪し、精神科的入院施設に入院したと定義した。

潜在的交絡因子 (性別、人種、交際状況、精神病発症年齢、発症時のケア強度、発症時の診断、服薬アドヒアランス、アルコール使用、タバコ使用、その他の違法薬物使用) の影響を制御する多変量モデルにおいて、Cox 比例ハザード回帰を用いて、あらゆるライフイベントと (精神病発症後 2 年以内に発生した) ライフイベントの総数が初回再発までの期間に及ぼす影響を調査するために、別の生存分析が実施された。大麻使用のレベルが異なると比例ハザードの仮定に反するため、その変数でモデルを層別化した。KaplanMeier プロット (R の 'survminer' パッケージを使用して作成) は、未調整生存データを描写するために使用された。

初回エピソードの精神病患者 256 人がこの研究に集められた。そのほとんどが男性 (61%)、非白人 (66%)、交際相手なし (74%) であった。タバコの使用率は 57%、問題のあるアルコールの使用率は 14%、大麻の使用率は 39%、その他の違法薬物の使用率は 18% であった。精神病発症時の平均年齢は 28.06±8.03 歳であった。ほとんどの患者が非感情性精神病を呈し (82%)、精神病発症間近に入院し (78%)、強制入院の状況で入院した (60%)。

精神病の発症から2年以内に、入院を必要とする精神病の再発を少なくとも1回経験した患者は36%であった。研究期間中に記録された再発の最多は3回で、入院期間は最長で14.8カ月であった。

精神病発症後に何らかのストレスフルイベントを経験した患者(42%)は、ストレスフルイベントを経験しなかった患者(95%信頼区間:1.112.64、 $p=0.016$)と比較して、上記の社会人口統計学的因子および臨床的因子をコントロールした上で、再発リスクが有意に高かった(ハザード比:HR=1.71、95%信頼区間:1.112.64、 $p=0.016$)。

社会人口統計学的因子と臨床的因子をコントロールしながら、服薬アドヒアランスをモデルに含めても、結果は大きく変わらなかった(HR=1.77、95%CI:1.132.79、 $p=0.013$)。より高い再発リスクは、経験したストレスフルイベントの数の関数として観察されたが、これは服薬アドヒアランスと上記の社会人口統計学的因子および臨床的因子で調整した後でのみ統計的に有意であった(HR=1.23、95%CI:1.011.50、 $p=0.037$)。

対照とした社会人口統計学的および臨床的因子のうち、アフリカ系民族であること、交際関係にないこと、タバコ常用者であること、発症時に高い治療強度(すなわち入院)を受けていること、服薬アドヒアランスが不良であることは、生存分析においてすべて再発リスクの増加と有意に関連していた(補足情報参照)。

本研究では、先行研究の限界のほとんどを解決しようと試みた。特に、後ろ向き研究につきものの想起バイアスを避けるため、前向き縦断的デザインを用いた。したがって、本研究の結果は、精神病の「引き金」仮説に沿って、ストレスフルイベントへの曝露とその後の精神病再発との間に時間的關係があることを支持する証拠を提供するものである。さらに、対象者を初回エピソード患者に限定することで、特に長期にわたる精神病性障害に罹患している患者に関連する、非常に変動しやすい精神病の臨床経過による潜在的な交絡効果を軽減することができた。

精神病患者において、発症時の臨床的重症度の高さと服薬アドヒアランスの悪さは、その後の入院や転帰不良の強固な指標であることが判明している。また、白人以外の民族出身の精神病患者やタバコ常用者では、転帰不良のオッズが高いことが、収束しつつあるエビデンスによって裏付けられている。これらの予測因子をモデルに含めることで、われわれの結果はこれまでの研究と一致することがわかったが、強固なエビデンスによって支持されている精神病再発の危険因子のリストにストレスフルイベントを加えることができた。

ストレスフルなイベントが精神病の再発に重要な役割を果たしうるという考え方が支持されたことで、今回の結果は精神病の予防と治療において臨床的・公衆衛生的な意味を持つ可能性がある。特に、臨床の場においてイベントをリアルタイムで測定し、潜在的な悪影響を未然に防ぐための適時な介入を実施できるようにするアプローチが求められている。

[翻訳:篠原 陸斗]

■Inka Weissbecker, Caoimhe Nic A. Bhaird, Vania Alves, Peter Ventevogel, Ann Willhoite, Zeinab Hijazi, Fahmy Hanna, Prudence Atukunda Friberg, Henia Dakkak, Mark van Ommeren. A Minimum Service Package (MSP) to improve response to mental health and psychosocial needs in emergency situations. *World Psychiatry*. 2023 Feb; 22(1): 161–162.

A Minimum Service Package (MSP) to improve response to mental health and psychosocial needs in emergency situations

緊急事態におけるメンタルヘルスと心理社会的ニーズへの対応を改善するためのミニマム・サービス・パッケージ(MSP)

<要旨>

紛争や災害などの緊急事態は、メンタルヘルスに多大な影響を与えるものの、現場におけるメンタルヘルスの優先順位は依然として低い。メンタルヘルスおよび心理社会的支援のミニマム・サービス・パッケージ(MHPSS MSP)は、メンタルヘルス支援を人道支援活動に組み込むことを目的にし、緊急事態に見舞われた人々の緊急かつ重要なメンタルヘルス・ニーズを満たすために優先すべき活動の概要を示している。MSP を活用することで、限られた資源を有効に活用していく計画を立てられるようになると筆者は論じている。

<全文>

武力紛争、自然災害、伝染病、飢饉などの緊急事態は、人々のメンタルヘルスと心理社会的幸福に深く影響する。世界全体では、過去 10 年間に紛争の影響を受けた地域に住む人々の 5 人に 1 人(22.1%)が、うつ病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、双極性障害、統合失調症などの精神障害を患っている。1.子どもたちにとって、緊急事態における逆境体験は、認知的、感情的、社会的、身体的な発達を阻害し、永続的な影響をもたらす可能性がある。2, 3.緊急事態は、すでに乏しい精神保健サービスの利用可能性に影響を及ぼし、家族、介護者、地域社会が互いに支え合う能力を損なう可能性がある。ここ数年、緊急事態におけるメンタルヘルスと心理社会的支援への注目は目覚ましく高まっている。4.現在、メンタルヘルスは、人道的環境におけるプライマリー・ヘルスケアの日常的な一部となっている。5.緊急事態の影響を受けている人々のニーズに合わせた、簡単に拡張可能な一連の心理的介入に関するエビデンスの蓄積は、比較的ささやかな 手段で、一般的なメンタルヘルスの状態を効果的に治療できるという楽観的な考えを支持している。6, 7.

しかし、自己満足に陥っている理由はない。人道的な環境において、メンタルヘルスと心理社会的支援の優先順位は依然として不十分であり、プログラムは断片的で一貫性がなく、不平等であることが多いという厳しい現実がある。8.メンタルヘルスと心理社会的支援を、保健、保護、教育、ジェンダーに基づく暴力、栄養、シェルター、キャンプ調整・管理などの様々なセクターに統合し、統一された対応を促進することによって、集団的な人道的行動を強化する、使いやすい単一のパッケージの必要性が認識されている。

新しい『メンタルヘルスおよび心理社会的支援 ミニマム・サービス・パッケージ(MHPSS MSP)』が、世界保健機関(WHO)、国連国際児童緊急基金(UNICEF)、国連難民高等弁務官事務所(UNHCR)、国連人口基金(UNFPA)によって主導されている。人道活動を計画、支援、調整、実施、資金提供、評価する組織のためのリソースである。これには、政府、国内外の非政府組織、市民社会、赤十字・赤新月社ネットワーク、国連機関、資金提供者などが含まれる。そして、既存のガイドライン、エビデンス、研究、専門家のコンセンサスに基づき、緊急事態に見舞われた人々の緊急かつ重要なメンタルヘルス・ニーズを満たすために最優先されるべき一連の活動の概要を示している。

MSP の各活動は、なぜその活動が重要なのかを説明する簡単なイントロダクション、その活動を安全かつ効果的に実施するために必要な行動のチェックリスト、実施を支援する関連ガイドラインのリスト、考慮すべき関連費用(例えば、スタッフの給与)で示されている。例えば、「一般的な保健サービスの一環としてメンタルヘルスケアを提供する」の項では、なぜこの活動が必要なのか(例:アクセスの改善、スティグマの軽減)を簡潔に説明し、推奨される行動(例:トレーニング教材の適合、監督の確保)を明記し、関連する最新のガイダンス(例:WHO mhGAP 人道的介入ガイド、mhGAP-HIG)をリストアップしている。プログラム提案書を作成する人道援助関係者は、各活動の内容や必要な予算を簡単に確認できる。資金提供者は、資源配分を決定する際に MSP を利用できる。人道的対応を調整する担当者は、さまざまなセクター(保健、教育など)のどこにギャップがあるのか、被災者のメンタルヘルス・ニーズを満たすにはどのような追加活動が必要なのかを知ることができる。

MSP は、世界、地域、第一線の主要なステークホルダーによる文献調査、協議、ピアレビューに基づき、3 年かけて策定された。最初の草案は、コロンビア、イラク、ナイジェリア北東部、南スーダン、ウクライナの実証現場において、グローバルにフィールドテストされた。セクターや地域を問わず、何百人もの人道支援関係者からフィードバックが寄せられた。最終版は、人道支援の主要な調整機関である機関間常設委員会(IASC)によって発表される予定である。

MSP がウクライナの戦争への緊急対応にどのように役立っているか、すでに予備的なフィードバックをいくつか受け取っている。地域精神保健対応戦略を策定しているある団体のスタッフは、MSP のおかげでより迅速かつ効果的に対応できたと述べている。ウクライナの精神科病院を支援するための提案書を審査したある支援者は、MSP が提案書の理解と評価に役立ったと述べた。MSP は、ウクライナのファーストレディが支援する、戦略的なメンタルヘルス・フレームワークの開発にも役立っている。

MSP は、国際的な協調対応を必要とする人道的緊急事態に関連する。しかし、小規模な緊急事態、災害リスク軽減(特に気候危機のため)、長期的な開発プログラミングにも関連する。人道危機はメンタル・ヘルスに長期的な影響を及ぼすため、長期的に持続可能なメンタル・ヘルスと社会的ケア・システムに向けて、初期段階から取り組むことが不可欠である。9。

MSP を活用することで、限られた資源を有効に活用し、プログラミングの規模と質を向上させるため、よりよく調整され、より予測可能で、タイムリーで、エビデンスに基づいた対応につながると期待される。MSP は、活動の優先順位をつけ、アドボカシーと計画立案のための共通言語を提供し、調整された活動の実施を支援することによって、変革をもたらし、大きな後押しとなる可能性を秘めている。これは最終的に、注目や投資が低くなりがちな脆弱なグループを含む、多数の緊急被災者のメンタルヘルスの成果を向上させることにつながるはずである。

[翻訳: 武藤 健太郎]

WPA NEWS

■Danuta Wasserman, Helen Herrman, Afzal Javed, Roger M.K. Ng, Peter Falkai, Jerzy Samochowiec, Jonas Eberhard, Norman Sartorius. WPA's humanitarian actions for

Ukrainian psychiatrists and psychiatric patients. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 166–167.

[WPA's humanitarian actions for Ukrainian psychiatrists and psychiatric patients](#)

ウクライナの精神科医と精神科患者に対する WPA による人道的活動

<要旨>

WPA は、2020 年 5 月に緊急事態への対応のための諮問委員会 (ACRE) を設置しており、2022 年 2 月ロシアがウクライナに侵攻したことを受け、ウクライナの精神科医と精神医学会に人道的・医療的支援を提供するための小委員会が設置され、WPA 加盟学会を通じて人道的・医療的援助を計画・実施している。本稿においては、紛争中にウクライナ人が直面したメンタルヘルス上の課題に対応できるよう、トラウマを抱えた人を助ける方法について一般の人々に知識を提供する目的で WPA が設立したオンライン・トラウマ・リソース・センターや、WPA 加盟協会を通して行われている様々な支援について紹介している。

<全文>

2020 年 5 月、WPA は緊急事態への対応のための諮問委員会 (ACRE) を設立し、より大規模に加盟団体のリーダーを集めて、援助を必要とする加盟団体に实际的で具体的な援助を提供することにした。このグループは、教育、情報収集、緊急事態がメンタルヘルスに及ぼす影響に対処するための地域的、国内的、国際的な戦略の開発を促進することを目的としていた。援助は、アジア、アメリカ、その他の地域を含む世界各地で行われた 1-4。

2022 年 2 月にロシアがウクライナに侵攻した後、ウクライナの人々、特に精神科の患者や精神科医療従事者のウェルビーイングに対する重大な懸念から、ACRE は WPA 次期会長を委員長とする小委員会を設置し、WPA 加盟学会を通じて人道的・医療的援助を積極的に提供することで、ウクライナの精神科医とウクライナ精神医学会への支援を計画・実施した 5。現在、ウクライナ国内には約 660 万人の避難民がおり、ヨーロッパにもほぼ同数の難民がおり、その一部は他の大陸に到達している 6。

WPA と欧州精神医学会 (EPA) の指導部 (会長: P. Falkai、次期会長: G. Dom 事務局長: J. Beezhold) および EPA 全国精神医学会評議会 (議長: J. Samochowiec) 7 との間に緊密な協力関係が築かれた。

ウクライナの戦争は、ウクライナの人々の身体的健康とメンタルヘルスの両方に影響を及ぼしている。住民の精神的健康を支えるだけでなく、精神的な不健康を抱える人々への支援を提供することが重要である。そのため、ACRE 小委員会の主な目標のひとつは、R. Ng (WPA 暫定事務局長兼 WPA 教育担当役員) のリーダーシップの下、WPA オンライン・トラウマ・リソース・センターを設立することであった。各国の精神医学協会が WPA の加盟協会でもある EPA は、トラウマを持つ人々の治療に関する文献のリポジトリを利用できるようにした。さらに、メンタルヘルスの専門家によって、戦時下で働く人々のために特別に企画された一連のウェブセミナー「Help for Helpers」が作成された。その目的は、トラウマを抱えた家族、友人、隣人を助ける方法について、一般の人々に知識を提供することであった。

WPA オンライン・トラウマ・リソース・センターは、ウクライナの人々が現在直面しているメンタルヘルスの課題に精神科医やその他の人々が対応できるよう、エビデンスに基づいた資料や資料をウクライナ語、

ロシア語、その他の言語で収集し、提供するための中心的な拠点として設立された。

このリソースセンターの設立にあたり、WPA とその科学部門は、EPA に加えて、欧州神経精神薬理学会(ENCNP)⁸ やメンタルヘルス・ファーストエイド(MHFA)^{9,10} を含む多くの専門機関と協力関係を築き、必要な人々を支援するために関連するセルフヘルプ資料を集めた。

WPA 教育的トラウマ・リソース・センターは www.wpanet.org/ukraine-resources。このセンターでは、各団体が提供する既存の教育資料の概要をワンストップで見ることができる。関連するリンクをクリックすると、各団体のウェブページにある教材にジャンプすることができる。教材には、難民や避難民に心理的支援や危機介入を提供するための、文書によるガイドライン、リソースパッケージ、ビデオ、メンタルヘルス専門家向けのウェビナーなどがある。また、戦争被害者、難民、その介護者のためのセルフヘルプオンライン教材もある。

トラウマ・リソース・センターのオンライン・リソースを補足するために、WPA のウェブサイトには教育ポータルも用意されており、戦争被害者、難民、避難民を支援するメンタルヘルス専門家がすぐにアクセスできるよう、メンタルヘルスに関するさまざまなトピックを網羅した 20 以上の無料ウェビナーや学習モジュールが用意されている。最後に、困っているウクライナの人々に無料でオンライン相談や支援を提供しているヨーロッパのボランティア団体のリストがある。

WPA 教育的トラウマ・リソース・センターは、より多くの新しい情報を受け取り次第更新される。各団体が開発した関連リソースの提供を希望される場合は、WPA 事務局(wpasecretariat@wpanet.org)まで連絡してほしい。

WPA 加盟協会は、ウクライナにも直接的な支援を提供している。さらに、受け入れ国の難民を精神科医療で支援してきた。ウクライナの家族に焦点を当てた、女性と子どものための専門的な精神科サービスも設立されている。多くの加盟学会は、多くの政府機関や非政府組織、製薬会社に対し、向精神薬の需要も含め、ウクライナの精神科患者のニーズに対する認識を高めるよう訴えてきた。ヨーロッパのほぼすべての国の精神医学会が、多くの関連した活動を行っている^{11, 12}。

EPA とポーランド精神医学会は、ウクライナの 2 つの精神医学会や近隣のヨーロッパ諸国の精神医学会との会合に WPA を定期的に招待し、ウクライナにおける人道的・医療的援助に関するニーズについて継続的に議論している。向精神薬を含むいくつかの医薬品をウクライナに輸送したのは、WPA の働きかけにより、欧州のルンドベック中央オフィスから提供されたものである。ウクライナの精神科協会から提供されたリストに基づいて、ルンドベックの現地法人がウクライナの病院への一連の医薬品輸送を組織した。主なニーズは、短時間作用型の筋肉内注射薬と長時間作用型の注射薬の抗精神病薬である。ポーランド精神医学会は発電機を購入し、リヴィウに届けた。その後、オデッサ、チェルニヒフ、ミコライフ、ザポリツィア、イヴァノ・フランクフスク地方など、ウクライナの他の精神科病院に移送された。リヴィウ地方では、地域精神医療のための救急車の移送が進行中である。さらに当協会は、基本的な備品、スリーピングマット、寝具、マットレス、リュックサック、清掃用品、個人衛生用品、改築や建設のための道具、精神科の薬などを、ポーランドの物資・戦略的備蓄機関を通じて送った。

WPA ACRE 小委員会のもう一つの主な目的は、WPA 加盟協会からの寄付を通じて経済的支援を提供することである。EPA のウクライナ基金は、ウクライナの精神科病棟と患者を支援し、薬や機器、その他の必要な資材の購入を支援している。WPA は独自の基金を用いて、ウクライナの精神科医が戦時中および戦後に行っていたサービスの再建を支援することを計画している。

アメリカ精神医学会、オーストラリア・ニュージーランド王立精神医学会、日本精神神経学会、メキシコ精

神医学会、ドイツ精神医学・精神療法・精神医療学会、クロアチア精神医学会、ハンガリー精神医学会、フィンランド精神医学会、イタリア精神医学会、フランス精神医学会、ポーランド精神医学会からも寛大な寄付が寄せられている。また、世界中の精神科医個人からも寄付が寄せられている。

この目的のために WPA 基金への寄付をお考えの方は以下のリンクへ

www.wpanet.org/post/call-for-donations-to-supply-medications-for-mentally-ill-patients-in-ukraine

[翻訳:清水 俊宏]

■Marco O. Bertelli, Annamaria Bianco, Luis Salvador - Carulla, Afzal Javed. WPA Working Group on Defining and Managing Autism Spectrum Disorder: spreading knowledge for the next generations of psychiatrists. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 168–169.

[WPA Working Group on Defining and Managing Autism Spectrum Disorder: spreading knowledge for the next generations of psychiatrists](#)

自閉症スペクトラムの定義と治療に関する WPA 作業部会:次世代の精神科医のために知識を広める

<要旨>

ASD を持つ人が他の神経発達障害やメンタルヘルス上の問題を経験することが多い一方で、ASD に関する専門的なトレーニングやケアへのアクセスには大きな課題がある。本稿では、WPA の ASD の定義と治療に関する作業部会が、次世代を担う精神科医やその他の精神保健専門家に知識を広めるために出版した教科書や開発した教材について紹介している。

<全文>

自閉症スペクトラム障害(ASD)は、民族や社会経済的カテゴリーを問わず、地球上のおよそ 100 人に 1 人が罹患していると考えられているが 1、低・中所得国からの情報は非常に少ない。実際、アメリカの若者の 2.3%が自閉症と診断されており 2、この数は過去 20 年間で 3 倍近くに増加している。

ASD 患者は、他の神経発達障害や付随するメンタルヘルス上の問題を多く併発している。知的能力障害は症例の 35.2%、境界知能は 23.1%で報告されているが、IQ スコアが平均以上の範囲にあるのは 41.7%に過ぎない 2。注意欠陥・多動性障害(ADHD)もかなり多く、多い報告では 50%に達する 3。併発する精神医学的問題は、一般人口の最大 6 倍も多く、特に言語によるコミュニケーション能力が、乏しいかあるいは全くなく、行動によってしか苦痛を伝えられない患者では、異なった症状を呈することが観察されている 4。

このような患者の多くは、必要な診断やケアを受けることができないため、過剰な薬物療法を受けている。

ASD 患者の約半数、特に低機能の患者は向精神薬を投与されている 4。約 3 分の 1 の状況では、精神医学的診断がないまま、攻撃的行動や自傷行為などの問題行動を治療する目的で、そして/または適切なフォローアップや可能な場合の漸減がないまま、薬が投与されている 5。

この分野では、知識、計画、サービス提供の課題に加え、臨床教育システムのあらゆるレベルにおいて、精神科医やその他の精神保健専門家に対する重大な研修格差が指摘されている 4。

科学界が低機能 ASD および/または知的能力障害を持つ者のメンタルヘルスを軽視してきたことは、不公平であっただけでなく、不適切であった。なぜなら、この分野における科学的知識の進歩は、神経科学分野全体にとって重要な意味を持つかもしれないからである。

例えば、ベースラインからの観察可能な行動の変化に基づいて、認知やコミュニケーションに制限のある患者の精神症状を認識する能力、早期の特有の認知障害と精神病理学的脆弱性との関係の理解、精神病理学的状態の併発に伴う補助的機能障害と臨床的苦痛の等級の定義である。

当初 ASD/知的能力障害の分野で開発されたケアモデルや社会的健康問題(スティグマやレッテル貼りなど)に対処するためのモデルも、現在では一般精神医学や他の神経科学分野にも関連する可能性がある。

ASD の定義と治療に関する WPA ワーキンググループのアクションプラン 2020-2023 では、ASD に関する専門的トレーニングのギャップやその他の満たされていないメンタルヘルスニーズが注目されている。このワーキンググループの主な目的は、低機能 ASD および/または知的能力障害を持つ者の精神疾患に関する包括的な教科書を出版することであり、その中には、有病率、危険因子、病因因子、臨床的特徴、評価手順とツール、診断基準、治療と予後に関する最新の研究知識が含まれている 6。

「知的能力障害と自閉症スペクトラムの精神医学の教科書」と題された本書は、WPA の支援のもとに作成され、この分野で最も権威のある専門家 116 名によって執筆され、43 章で構成されている。編集は、知的発達障害における精神医学に関する WPA 部門の M.ベルテッリ、S.デブ、K.ムニール、そして ASD と知的障害に関連する WPA 活動の優れた貢献者である A.ハシオティス、L.サルバドール＝カルーラによって行われた。

本書は、知識を共有し、仲間、特に若い仲間や未来の仲間に情熱を伝えたいという意志から生まれた。実際、本書は、大学学部大学院生や研修生、臨床分野の実務家、あるいは発達障害サービスや教育において管理的な役割を担っている人々、また、学部生、保護者、弁護士、支援団体など、それほどではないが、多くの人々に利用してもらうことを意図している。

この教科書は、臨床医が診断上の課題を克服し、ASD および/または知的障害者の特定のニーズに合わせた、より効果的なケアを提供することを助けるだろう。研究者にとっては、自分にとって新しい精神医学の分野、あるいは神経発達障害という広い分野の中で自分の専門分野と交差する分野についての多くの最新の知識の要約を見つけることができる。

ASD の定義と治療に関する WPA 作業部会は、教科書の制作の他に、知的発達障害に関する WPA 作業部会 8 が行っている同様の取り組みと関連して、WPA 教育ポータル 7 用に、ASD の主な診断上の特徴や併発するメンタルヘルス上の問題に関する教材の開発を開始した。WPA 全体の行動計画 2020-2023 9, 10 に従って、学際的なアプローチのための戦略を提供すること、そして医学生 11、若手精神科医、関連専門家の能力開発における共同作業のためのパートナーシップを促進することに、多くの注意が払われている。

世界保健機関(WHO)の ASD 患者のためのリハビリテーション介入パッケージの開発に参加することで、この分野におけるトレーニングと実践の改善にさらに貢献している。

次世代を担う精神科医やその他の精神保健専門家に知識を広めることの重要性は、今年の WPA 世界大会でも、ワーキンググループが主催した会長講演や特別シンポジウムで数多く発表され、今後も WPA のイベントで強調され続けるだろう。

■Andrea Fiorillo, Giovanni de Girolamo, Ivona Filipcic Simunovic, Oye Gureje, Mohan Isaac, Cathy Lloyd, Jair Mari, Vikram Patel, Andreas Reif, Elena Starostina, Paul Summergrad, Norman Sartorius. The relationship between physical and mental health: an update from the WPA Working Group on Managing Comorbidity of Mental and Physical Health. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 169–170.

[The relationship between physical and mental health: an update from the WPA Working Group on Managing Comorbidity of Mental and Physical Health](#)

身体的健康と精神的健康の関係: 精神的健康と身体的健康の併存症の管理に関する WPA 作業部会からの最新情報

<要旨>

重度の精神障害を持つ患者の平均余命は 10~25 年ほど短い。その要因として、身体疾患の合併、精神科診療における身体的加療の限界、精神科と他の診療科との連携の不足などが挙げられる。世界精神医学会 (WPA) によって「精神疾患と身体疾患の合併症の管理に関するワーキンググループ」は、合併症に関する研究、教育、サービスを強化するために設立された。このグループは、身体疾患と精神疾患の合併に対処するためのシンポジウム、ウェビナー、共同研究を開催し、さまざまな合併症に関する教材を提供している。

<全文>

一般人口に比べ、重度の精神障害を患う患者の平均余命は 10~25 年短い。1, 2.この高い死亡率に関連する要因は、患者自身に関連するもの、精神科医に関連するもの、他の医療専門家に関連するもの、そして医療システム全体に関連するものに分類することができる。

精神障害者に関連する要因の中で、心血管疾患、呼吸器疾患、代謝性疾患、感染性疾患、がんなど、通常の精神科診療ではあまり注目されない身体疾患の併存が重要な役割を果たしている。3, 4.

精神障害者の身体合併症の割合が高く、それが死亡率に寄与している理由のひとつに、精神医学が他の医学分野から長年にわたって切り離されてきたこと、また一部の精神科医が患者の身体的健康に注意を払ってこなかったことが挙げられる。5-8.さらに、精神科医とプライマリ・ケア医や他の臨床医との連携はしばしば不十分であり、他の医療専門家はしばしば精神障害者に対して否定的な態度をとり、身体的不定愁訴の深刻さを過小評価している。

近年、世界保健機関 (WHO)、WPA、欧州精神医学会、英国王立精神医学会、英国王立開業医学会など、いくつかの国際機関や団体が、重度精神障害者の身体的健康管理を改善するために行動を起こしている。これらの活動の中で、医療従事者のための教育カリキュラムの改訂が提案されている。9.2017 年、WPA は併存症に関する科学部会を創設し、2021 年 1 月には N.サルトリウスを議長とする「精神障害と身体障害の併存症の管理に関する作業部会」を設置した。このグループには、高・中・低所得国から様々な背景を持つこの分野の専門家が参加している。10-12.

本作業部会は以下のことを要請されている: a) 精神障害と身体障害の併存に関連する有望な研究分

野を特定し、その併存に関連する問題に関する研究、教育、サービス開発に WPA が関与するための勧告を作成すること;c) 他の WPA 作業部会と連絡を取り、それらの作業部会の作業において併存症の問題が確実に考慮されるようにすること。d) 精神障害と身体障害の併存症に関連する問題を扱うシンポジウム、ワークショップ、その他の種類の会議の開催を提案すること <https://www.wpanet.org/wg-on-comorbidity> を参照)。

これらの課題は、以下のような形で取り組まれている:a)世界精神医学会や WPA テーマ別・地域会議の期間中における共同・部門間シンポジウムやワークショップの開催、b)さまざまな録画講義、ライブおよび録画ウェビナー、資料文書の作成、c)影響力の高い活動や地域協力の促進を通じた、低資源環境における国内能力開発の支援、d)科学雑誌への論文掲載や主要教科書の章立ての支援:e) WHO、国連国際児童緊急基金(UNICEF)、米国国立衛生研究所(NIH)、ウエルカム・トラスト、国際障害者リーダーシップ・イニシアティブなどの国内・国際機関とのパートナーシップ;h) 低資源地域におけるサービス提供基盤に適切な、エビデンスに基づく介入策の選択肢の提供 i) 関連する介入策を実施するために利用可能な訓練と資源のリストの作成。

2022年3月、作業部会は「重症精神障害患者における身体疾患: 専門家にとっての現在の課題と実践的意味合い」と題したウェビナーを開催し、500人以上の医療従事者、精神科研修生、医学生が参加し、身体疾患と精神疾患の複雑な相互作用に焦点を当てた。第22回世界精神医学会議の期間中、ワーキンググループは同じテーマでコースを開催し、非常に多くの参加者があった。併存症というトピックは、世界精神医学会の本会議や最先端のシンポジウムでも取り上げられた。

当グループは、うつ病性障害と糖尿病、うつ病とがん、うつ病と心血管疾患の併存性に関する教材を作成し、WPAのウェブサイトで公開している(<https://www.wpanet.org/>)。

当グループは現在、精神障害と感染症(HIV、結核、COVID-19など)の併存症に関する一連の無料WPA ウェビナーの開催に取り組んでおり、重症精神障害者の依存症や併存する身体疾患の管理に関する教育活動を開催するため、国際アディクション医学会との協力を開始した。

[翻訳: 武藤 健太郎]

■Matteo Di Vincenzo. New research on validity and clinical utility of ICD - 11 vs. ICD - 10 and DSM - 5 diagnostic categories. World Psychiatry. 2023 Feb; 22(1): 171–172.

[New research on validity and clinical utility of ICD - 11 vs. ICD - 10 and DSM - 5 diagnostic categories](#)

ICD-11 と ICD-10 および DSM-5 の診断カテゴリーの妥当性と臨床的有用性に関する新たな研究

<要旨>

本稿では、ICD-11 に新たに組み込まれた診断カテゴリー(複雑性心的外傷後ストレス障害、遷延性悲嘆障害、ゲーム障害、強迫性性行動症)、並びに ICD-11 で変更が加えられた診断カテゴリー(気分障害、知的発達症、性別不合、反抗挑発症)の妥当性や臨床的有用性を、ICD-10 や DSM-5 との比較を通して検証したエビデンスについて要約している。

<全文>

World Psychiatry 誌の最近の論文では、ICD-11 の精神障害の章に導入された 4 つの新しいカテゴリー(複雑性心的外傷後ストレス障害、遷延性悲嘆障害、ゲーム障害、強迫性性行動障害)の妥当性と臨床的有用性に関する最新の文献が要約されている。レビューされたエビデンスによると、新しい分類は、これまで ICD の分類では認識されていなかった臨床的に重要な特徴を持つ集団を記述しており、これらの集団には、新しい障害を分類に含めなければ満たされないであろう特定の治療ニーズがあることが示唆されている。さらに、新しい分類が追加されたことで、健康報告や新しい介入の開発・試験という点で、ポジティブな影響がもたらされた(2-4)。

過去 2 年間に、ICD-11 の他のカテゴリーに焦点を当てた研究がさらに行われ、ICD-10 や DSM-5 の対応するカテゴリーと比較して、その妥当性、臨床的有用性、相互信頼性が検証されている。a) ICD-11 と ICD-10 の臨床記述および診断ガイドラインを対比させながら症例報告として描かれた気分障害の診断の正確さ 6; b) 知的発達症を持つ個人の同定と治療を改善するために ICD-11 に導入された行動指標の評価者間信頼性、同時妥当性、臨床的有用性 7; c) ICD-11 と DSM-5 の性同一性に関連するカテゴリーの感度、特異度、性自認のための医療処置の使用を予測する能力。d) ICD-11 が提唱している青少年における過敏性と反抗性の定式化の臨床的有用性を、対応する ICD-10 と DSM-5 のモデルの比較 9。

上記の研究のうち最初のものでは、ICD-11 ガイドラインの使用は、ICD-10 ガイドラインの使用と比較して、再発性うつ病性障害の文脈の中でのうつ病エピソードのより正確な検出とを可能にした。妥当でないのに気分障害と診断される適用する割合を低め、うつ病エピソードをうつ病性障害と不安障害の混合や遷延性悲嘆障害と誤診される頻度を少なくすることに関連していると報告されている。しかし、ICD-11 の双極性障害 I 型と II 型の区別(ICD-10 にはない区別)には困難があり、ICD-11 と ICD-10 を比較すると、ICD-11 を用いたうつ病の重症度指定の精度は低かった(この知見は、ICD-11 のうつ病エピソードの重症度指定の改訂につながった)。

知的発達症の行動指標に焦点を当てた研究では、これらの指標は、研究が実施された 4 つの施設において、優れた評価者間信頼性(クラス内相関 0.91~0.97)、良好~優れた同時妥当性(クラス内相関 0.66~0.82)を有することが明らかになった。さらに、これらの指標は、迅速で使いやすく、重症度レベルを超えて適用可能であり、治療法の選択、予後の評価、医療従事者間のコミュニケーション、教育活動に有用であると評価された。最後にこの指標は、標準化された測定法と比較して、知的機能と適応機能の診断上の重複を示した。

性同一性に関連するカテゴリーの妥当性に関する研究では、診断要件の感度は ICD-11(これらのカテゴリーが精神障害の章に含まれていない)と DSM-5 で同等であったが、DSM-5 に苦痛および/または機能不全の診断再要件が含まれていることは、性同一性を肯定する医療処置(すなわち、ホルモン使用歴および/または手術歴)の使用に関して低い予測力と関連していることがわかった。さらに、ICD-11 の診断の定式化は、DSM-5 のモデルよりもより簡略化されており、事例性に関するより多くの情報を含んでいることがわかった。

48 カ国 196 人の臨床医を対象に実施された、青少年における過敏性と反抗的態度の診断分類に関するインターネットベースの実地調査の結果、ICD-11 で提案された定式化(反抗挑発症の診断のための修飾語として慢性の易刺激性を用いる)は、DSM-5 モデル(崩壊性気分調節障害という新しいカテゴリーを導入)や ICD-10 分類(反抗挑発症を、易刺激性に注目することなく、いくつかの行為障害の 1 つと

して列挙する)と比較して、重度の易刺激性をより正確に同定し、境界型症状とのよりよい鑑別をもたらすことがわかった。DSM-5 を使用している参加者は、適切な場合に崩壊性気分調節障害の診断を適用しないことが多く、発達の正常な過敏性に対して精神病理学的診断を適用することが多かった。世界保健機関(WHO)のグローバル・クリニカル・プラクティス・ネットワーク(現在 160 カ国以上から 17,800 人以上の臨床医が参加している)(<https://gcp.network>)から募集したサンプルにおける症例報告の使用に基づいたさらなる研究が現在進行中である。これらの研究は、ICD-11 の世界的な使用経験と臨床現場で実施された他の調査とともに、今後数年間で、ICD-11 ガイドラインを改良する際の指針となるであろう。

[翻訳:九野(川竹) 絢子]

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	千葉県精神科医療センター
	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
	清水 直樹	埼玉医科大学病院 神経精神科・心療内科
	城谷 麻衣子	城谷病院
	新福 伸久	北海道大学 精神神経科
	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	東松山病院
	宮野 史也	北海道立向陽ヶ丘病院
	武藤 健太郎	東京医科大学病院メンタルヘルス科
	山口 博行	国立精神・神経医療研究センター