

5-2 心的外傷後ストレス障害に対するメマンチンの有効性・安全性の検証

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 行動医学研究部
堀 弘明

1. 研究目的

PTSD は生涯有病率が 1%を超えるありふれた疾患であるにもかかわらず、保険適用を有する薬剤はパロキセチンとセルトラリンの 2 剤のみであり、治療選択肢は乏しい。加えて、これらは抗うつ薬として開発された選択的セロトニン再取り込み阻害薬であり、PTSD の病因・病態に対応した薬剤ではなく、実際、効果は限定的である。これらの状況もあり、PTSD を有する者のうち医療機関で治療を受けている患者は少数に留まり、大部分は受診にも至っていない。したがって PTSD の病態に基づく新規治療薬の開発は喫緊の課題である。N-methyl-D-aspartate 受容体拮抗薬であるメマンチンは、マウスにおいて恐怖記憶の顕著な忘却効果が見出されている。この基礎研究の知見に基づき我々が実施したオープン臨床試験の結果、長年にわたって様々な治療が試みられたものの症状が改善せず遷延している PTSD 患者に対してメマンチンが著効すること、また忍容性も概して良好であることが見出された。

本研究では、無作為化二重盲検プラセボ対照デザインによる RCT を行い、PTSD に対するメマンチンの有効性・安全性を検証する。この RCT では、PTSD 患者 40 名を実薬群とプラセボ群にランダムに割付けて 17 週間の試験を行う。さらに、治療前後での認知心理評価、血液採取、脳 MRI 撮像を行い、メマンチンの効果の評価・予測に役立つ

バイオマーカーを探索する。血液マーカーについては、治療研究と並行して当研究部で実施中の PTSD レジストリ研究から特定されてきた分子に着目し、メマンチン治療との関連で詳細な検討を行う。レジストリ研究も引き続き行い、新たに着目すべき分子・遺伝子が見出された場合、メマンチン RCT のバイオマーカー候補として検討する。並行して、複雑性 PTSD に対する心理療法である STAIR Narrative Therapy の治療研究を実施する。

本 RCT によって PTSD に対するメマンチンの有効性・安全性が明らかになれば、PTSD に苦しむ多くの患者にとって非常に有益な成果となる。加えて本研究では、治療との関連でバイオマーカーを検討することにより PTSD の異種性や亜型を考慮した分析も行い、各患者の病因・病態に即した個別化医療に役立つバイオマーカーの開発を目指す。さらに、複雑性 PTSD 患者に対する STAIR Narrative Therapy によって、薬物療法より心理療法の方が適した患者に対しても有益となるエビデンスを創出する。

2. 研究組織

主任研究者：堀 弘明（国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部）

分担研究者：

金 吉晴（国立精神・神経医療研究センター 精神

保健研究所)

成田 瑞 (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部)

丹羽 まどか (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部)

研究協力者：

小川眞太郎¹⁾，井野敬子¹⁾，成田恵¹⁾，中野稚子¹⁾，吉田冬子¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 行動医学研究部

3. 研究成果

RCT については、R6 年 5 月現在までに PTSD 患者を 14 名組み入れ、継続している。脳 MRI は、3 テスラ MRI 装置を用い、脳形態画像として 3 次元収集 T1 強調像、拡散テンソル画像、T2 強調画像、FLAIR 画像を撮像し、脳機能画像として安静時脳活動を撮像している。一方で、メマンチンの服用を希望して研究参加を検討する患者が多数存在することが予想され、本 RCT でプラセボ群に割り付けられる確率が 50% 存在する点は参加の障壁となる可能性が想定された。したがって、確実に実薬を服用できる機会を担保することにより被験者リクルートを促進するために、RCT の参加を完了した患者を対象にしたメマンチン単群の長期 (1 年間) オープン試験のプロトコルを作成し、R5 年 11 月に NCNP の CRB 承認を受け、開始している。この試験は、1 年間にわたってメマンチンの有効性と安全性を検討することも目的としている。

病因・病態研究からは、血中炎症物質の濃度に影響する CRP 遺伝子・IL6 遺伝子の多型が PTSD 患者の自殺リスクに関連することを見出し、炎症に関与するこれらの遺伝子多型によって PTSD 患者の自殺予防に繋がる可能性が示唆さ

れた (Kawanishi et al., Brain Behav Immun. 2023)。さらに、東京大学農学部・喜田聡教授グループと基礎-臨床連携研究を行い、ヒト血液とマウス海馬のトランスクリプトーム比較解析およびヒト血液 DNA メチル化解析により、PTSD の鍵分子として cyclic AMP の分解酵素である PDE4B を見出した (Hori et al., Mol Psychiatry. in press)。

STAIR Narrative Therapy については、オープン臨床試験は 15 名のフォローアップが終わり、最初に参加した 10 名についての論文 (Niwa et al., 2022) と同様に大きな効果が確認された。また治療前後で認知機能、特に記憶機能の改善が認められ、この結果について現在論文投稿準備中である。

4. 研究成果刊行一覧

Hori H, Fukushima H, Nagayoshi T, Ishikawa R, Zhuo M, Yoshida F, Kunugi H, Okamoto K, Kim Y, Kida S. Fear memory regulation by the cAMP signaling pathway as an index of reexperiencing symptoms in posttraumatic stress disorder. Mol Psychiatry. 2024 Online ahead of print.

Hori H, Yoshida F, Ishida I, Matsuo J, Ogawa S, Hattori K, Kim Y, Kunugi H. Blood mRNA expression levels of glucocorticoid receptors and FKBP5 are associated with depressive disorder and altered HPA axis. J Affect Disord. 2024; 349: 244-253.

Kawanishi H, Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Narita M, Otsuka T, Ino K, Imai R, Fukudo S, Kamo T, Kunugi H, Kim Y. Suicidality in civilian women with PTSD: Possible link to childhood maltreatment, proinflammatory molecules, and their genetic variations. Brain Behav Immun Health. 2023; 30: 100650.

- Hakamata Y, Hori H, Mizukami S, Izawa S, Yoshida F, Moriguchi Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Blunted diurnal interleukin-6 rhythm is associated with amygdala emotional hyporeactivity and depression: a modulating role of gene-stressor interactions. *Front Psychiatry*. 2023; 14: 1196235.
- Narita Z, Oh H, Koyanagi A, Wilcox HC, DeVlyder J. Association of a history of incarceration and solitary confinement with suicide-related outcomes in a general population sample from two U.S. cities. *Arch Suicide Res*. Online ahead of print.
- Hori H, Hakamata Y. "Chapter 8. Inflammation and traumatic stress." *Stress: Immunology and Inflammation: Handbook of Stress Series Volume 5*, Fink G (Editor), Academic Press, London, 2023 Sep, pp 65-75.
- 堀 弘明: 複雑性 PTSD の神経生物学 -逆境的小児期体験(ACEs)と心的外傷後ストレス症(PTSD)の研究からの考察-. *精神医学* 2023; 65: 1172-1182.
- 堀 弘明: PTSD への薬物療法. *精神科* 2023; 43: 209-217.
- 堀 弘明: 心的外傷後ストレス障害 (PTSD) における環境要因と遺伝-環境相互作用—逆境的小児期体験に着目した検討. *医学のあゆみ* 2024; 288 : 577-582.
- 堀 弘明: 心的外傷後ストレス症における栄養学的問題. *精神医学* 2024; 66: 295-301.
- 丹羽 まどか, 加藤知子, 大友理恵子, 須賀楓介, 大滝涼子, 金 吉晴: STAIR Narrative Therapy 実践の勘所. *トラウマティック・ストレス* 2023 ; 21: 22-28.
- 丹羽 まどか: 複雑性 PTSD に対する STAIR Narrative Therapy. *精神医学* 2023 ; 65: 1138-1143.
- 丹羽 まどか, 金 吉晴: 複雑性 PTSD に対する認知行動療法. *臨床精神薬理* 2024; 27: 53-58.

分担研究課題名：統括、メマンチン RCT 実施、 遺伝子発現・バイオマーカー解析

分担研究者：堀 弘明

所属施設： 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 行動医学研究部

緒言

PTSD は生涯有病率が 1%を超えるありふれた疾患であるにもかかわらず、治療選択肢は乏しい。そういった状況もあり、PTSD を有する者のうち医療機関で治療を受けている患者は少数に留まる。したがって PTSD の病態に基づく新規治療薬の開発は喫緊の課題であり、PTSD の中核症状の軽減がモデルマウスの基礎研究と患者のオープン臨床試験で示されたメマンチンは、そのような治療薬の有力候補である。本研究では、無作為化二重盲検プラセボ対照デザインによる RCT を行い、PTSD に対するメマンチンの有効性・安全性を検証する。並行して PTSD の病因・病態解明を目指したレジストリ研究を実施し、バイオマーカー候補を探索するとともに、治療との関連で遺伝子発現やタンパク濃度の変化を調べることで、メマンチンの効果メカニズムを検討するとともに、効果予測や個別化医療に役立つバイオマーカーの開発を目指す。

方法

RCT は、PTSD 患者 40 名をメマンチン群とプラセボ群に 20 名ずつランダムに割付けて 17 週間の介入を行う。メマンチンの用量設定は、アルツハイマー型認知症の治療基準に則る。主要評価項目は、構造化面接 CAPS-5 を用いて評価する PTSD 診断および重症度である。有害事象については UKU を用いて調査する。治療開始前ベースライン時点および治療終了時点で、これらの臨床評価に加え、認知機能検査、採血を行う。血液を

用いて候補分子のタンパク濃度および mRNA 発現を測定する。ベースライン時点での血液所見が症状改善効果を予測するか、また、血液所見の治療前後での変化が症状改善効果と相関するかを解析する。これらの検討により、メマンチンの有効性・安全性を検証するとともに、効果メカニズムの探索、治療効果の予測・客観的代理マーカーの同定を試みる。同時にレジストリ研究において候補分子を探索する。

結果

RCT については、R6 年 5 月現在までに PTSD 患者を 14 名組み入れ、継続している。レジストリ研究からは、血中炎症物質の濃度に影響する CRP 遺伝子・IL6 遺伝子の多型が PTSD 患者の自殺リスクに関連することを見出し、炎症に関与するこれらの遺伝子多型によって PTSD 患者の自殺予防に繋がる可能性が示唆された (Kawanishi et al., Brain Behav Immun. 2023)。さらに、東京大学農学部・喜田聡教授グループと基礎-臨床連携研究を行い、ヒト血液とマウス海馬のトランスクリプトーム比較解析およびヒト血液 DNA メチル化解析により、PTSD の鍵分子として cyclic AMP の分解酵素である PDE4B を見出した (Hori et al., Mol Psychiatry. in press)。

考察

RCT は順調に進行しており、病態研究からはバイオマーカー候補が見出されてきた。引き続きメマンチン RCT の被験者組み入れを行っていく。治療に関連するバイオマーカーについては、メマンチン投与前後の十分なサンプル・データが収集された段階で解析を行う。

結論

被験者リクルートを継続し、早期に RCT を完

了させるとともに、バイオマーカー開発を進め、将来的なメマンチン治療の実装普及を目指していく。

参考文献

1. Ishikawa R, Fukushima H, Frankland PW, Kida S. Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *Elife*. 2016; 5: e17464.
2. Hori H, Itoh M, Matsui M, Kamo T, Saito T, Nishimatsu Y, Kito S, Kida S, Kim Y. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Eur J Psychotraumatol*. 2021; 12: 1859821.
3. Kawanishi H, Hori H, Yoshida F, Itoh M, Lin M, Niwa M, Narita M, Otsuka T, Ino K, Imai R, Fukudo S, Kamo T, Kunugi H, Kim Y. Suicidality in civilian women with PTSD: Possible link to childhood maltreatment, proinflammatory molecules, and their genetic variations. *Brain Behav Immun Health*. 2023; 30: 100650.
4. Hori H, Fukushima H, Nagayoshi T, Ishikawa R, Zhuo M, Yoshida F, Kunugi H, Okamoto K, Kim Y, Kida S. Fear memory regulation by the cAMP signaling pathway as an index of reexperiencing symptoms in posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2024 Online ahead of print.

分担研究課題名:PTSD に対するメマンチン RCT の実施

分担研究者：金 吉晴

所属施設：国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

緒言

PTSD には心理療法である持続エクスポージャー療法の有効性が確立されているが、実施に大きな労力を要するため十分に普及していない。薬物療法については選択肢が乏しく、効果も限定的である。これらの状況もあり、PTSD を有する者のうち医療機関で治療を受けている患者は少数に留まる。したがって PTSD の病態に基づく新規治療薬の開発は喫緊の課題である。NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンは、モデルマウスの基礎研究と患者のオープン臨床試験により、PTSD の中核症状を軽減させる可能性が示されており、新規治療薬の有力候補である。

本研究では無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施し、PTSD に対するメマンチンの有効性および安全性を検証する。

方法

PTSD 患者 40 名をメマンチン群とプラセボ群に 20 名ずつランダムに割付けて 17 週間の介入を行い、メマンチンの有効性と忍容性を評価する。メマンチンの用量設定は、アルツハイマー型認知症の治療基準に則り、1 日 5mg から投与開始し、その後は、有害事象によって増量が困難なケースを除き、毎週 5mg ずつ、20mg まで増量し、以降は同用量で維持する。メマンチンは、各被験者が研究参加時点ですでに服用している薬剤に追加する形で用い、それらの併用薬は 17 週間の試験期間を通じて原則変更しない。主要評価項目は、PTSD に対する構造化面接の gold standard であ

る CAPS-5 を用いて評価する PTSD 診断および重症度である。副次評価項目は、抑うつ (BDI-II) や不安 (STAI)、認知機能 (RBANS) などである。有害事象については、確立された評価尺度である UKU を用いて調査する。すでに被験者リクルートを開始しており、引き続き目標症例数に到達するまでデータ収集を継続する。

一方で、メマンチンの服用を希望して研究参加を検討する患者が多数存在することが予想され、本 RCT でプラセボ群に割り付けられる確率が 50% 存在する点は参加の障壁となる可能性が想定された。したがって、確実に実薬を服用できる機会を担保することにより被験者リクルートを促進するために、RCT の参加を完了した患者を対象にしたメマンチン単群の長期 (1 年間) オープン試験のプロトコルを作成し、R5 年 11 月に NCNP の CRB 承認を受け、開始している。この試験は、1 年間にわたってメマンチンの有効性と安全性を検討することも目的としている。

結果

RCT は、R6 年 5 月現在までに PTSD 患者を 14 名組み入れ、継続している。現在までのところ特段の問題や重篤な有害事象が生じることなく、被験者リクルート、データ収集は順調に進んでいる。

考察

民間人 PTSD に対するメマンチン RCT の報告は存在せず、我々が世界初となる RCT を計画・実施している。PTSD へのメマンチンの有効性・安全性が確立されることで、既存の治療法で改善が得られない患者への治療選択肢が増えることや、患者が医療機関を受診しやすくなる効果も期待される。とくに本邦では東日本大震災、熊本地震、能登半島地震など大規模災害が頻繁に発生するため、多くの被災者が同時にトラウマを体験し

PTSD を発症する可能性があるが、効果的で安全な薬剤が開発されれば多くの患者に対する同時の治療が可能になる。

結論

現在のペースで被験者リクルートを継続し、早期に RCT を完了させ、将来的な治療の実装普及を目指していく。

参考文献

1. Ishikawa R, Fukushima H, Frankland PW, Kida S. Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *Elife*. 2016; 5: e17464.
2. Hori H, Itoh M, Matsui M, Kamo T, Saito T, Nishimatsu Y, Kito S, Kida S, Kim Y. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. 2021; *European Journal of Psychotraumatology* 12 (1): 1859821.

分担研究課題名：心的外傷後ストレス障害に対するメマンチンの効果と脳 MRI の関連についての研究

分担研究者：成田 瑞

所属施設： 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 行動医学研究部

緒言

PTSD は社会的・職業的・または他の重要な領域における機能の障害を引き起こし、社会経済的損失も非常に大きい。しかし治療の選択肢は限られており、特に薬物療法の選択肢は非常に限られている。これを受けて当研究部はメマンチン PTSD への効果検証をオープン試験で探索し、結果大きな効果が認められた (Hori et al. 2021)。この結果をさらに検証するため、同薬のランダム化比較試験を開始している。このような知見は当事者にとって大きな利益になり得る一方で、その治療マーカーに関する知見はほとんど存在しない。本研究ではメマンチンが PTSD 症状を改善する分子機序に海馬を基軸とした脳回路変化が関与する可能性を想定し、ランダム化された被検者を対象に脳 MRI 撮像を行い、治療マーカーの開発を目指す。

方法

治療群とプラセボ群に PTSD 患者 20 名ずつ割り付け、治療群にはメマンチン 5-20mg/を 17 週まで投与し、介入前後の脳 MRI を撮像する。これにより両群の治療過程と生理的な回復過程を比較する。

脳 MRI 検査においては、当センター内の脳病態統合イメージングセンター (IBIC) に設置されている、3 テスラ MRI 装置 (Siemens 社 Skyrafit) を用いる。脳形態画像として 3 次元収集 T1 強調画像、拡散テンソル画像、T2 強調画像、FLAIR 画

像を撮像し、脳機能画像として安静時脳活動を撮像する。これらに加えて利き手テスト、スタンフォード眠気尺度の測定を行う。

結果

これまで 6 名の被検者がランダム化試験に参加しており、順次 MRI を撮像している。ただし 17 週間という長期の介入試験であるため、現状は介入前の脳 MRI 撮像のみが完了している。本分担研究はこのランダム化比較試験に紐づいたデザインであり、こちらの試験が終了後にキーオープンされるまでは治療者および被検者の盲検化は継続される。したがって、現時点で脳 MRI のデータを解析することは研究計画上、許されていない。一方で、これまで脳 MRI 検査を受けた被検者については全例において問題なく施行を終えており、ランダム化比較試験に伴う治療マーカー検査としての負担は被検者の許容範囲であると考えられる。

考察

PTSD は社会的経済的損失が非常に大きい疾患であるが、治療メカニズムや治療指標に関する脳 MRI の知見はほとんど存在していない。とりわけランダム化比較試験を用いた、バイアスの少ない治療効果に対するマーカーの知見は乏しいためこのような問題点をクリアすることで、PTSD の生物学的なメカニズムを理解する上で重要な知見が得られると考えられる。

また上述の研究デザインによって、バイアスの影響を最小限にすることで、生物学的なメカニズムのみならず、当事者にとって実際に意義のある治療マーカーとしての情報を加えることができると期待される。

結論

本分担研究はメマンチンのランダム化比較試験に紐づいた治療マーカーの研究であるが、脳MRI検査の施行は順調に進捗しており、またその負担も被検者の許容範囲内だと考えられた。現状のペースで同様のリクルーティングと検査を継続していく。

参考文献

- 1) Hiroaki Hori, Mariko Itoh, Mie Matsui, Toshiko Kamo, Takuya Saito, Yoshiko Nishimatsu, Satoshi Kito, Satoshi Kida, and Yoshiharu Kim. 2021. “The Efficacy of Memantine in the Treatment of Civilian Posttraumatic Stress Disorder: An Open-Label Trial.” *European Journal of Psychotraumatology* 12 (1): 1859821.
- 2) American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- 3) Etkin, Amit, and Tor D. Wager. 2007. “Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia.” *The American Journal of Psychiatry* 164 (10): 1476–88.
- Francati, V., E. Vermetten, and J. D. Bremner. 2007. “Functional Neuroimaging Studies in Posttraumatic Stress Disorder: Review of Current Methods and Findings.” *Depression and Anxiety* 24 (3): 202–18.
- 4) Greenberg, P. E., T. Sisitsky, R. C. Kessler, S. N. Finkelstein, E. R. Berndt, J. R. Davidson, J. C. Ballenger, and A. J. Fyer. 1999. “The Economic Burden of Anxiety Disorders in the 1990s.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 60 (7): 427–35.
- 5) Hernán, M., and J. Robins. 2020. *Causal Inference: What If*. Edited by Raton Boca. Chapman & Hall/CRC.
- 6) Kawakami, Norito, Masao Tsuchiya, Maki Umeda, Karestan C. Koenen, Ronald C. Kessler, and World Mental Health Survey Japan. 2014. “Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Japan: Results from the World Mental Health Japan Survey.” *Journal of Psychiatric Research* 53 (June): 157–65.
- 7) Kessler, R. C., A. Sonnega, E. Bromet, M. Hughes, and C. B. Nelson. 1995. “Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey.” *Archives of General Psychiatry* 52 (12): 1048–60.
- 8) Lanius, R. A., R. Bluhm, U. Lanius, and C. Pain. 2006. “A Review of Neuroimaging Studies in PTSD: Heterogeneity of Response to Symptom Provocation.” *Journal of Psychiatric Research* 40 (8): 709–29.
- 9) New, Antonia S., Jin Fan, James W. Murrough, Xun Liu, Rachel E. Liebman, Kevin G. Guise, Cheuk Y. Tang, and Dennis S. Charney. 2009. “A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Deliberate Emotion Regulation in Resilience and Posttraumatic Stress Disorder.” *Biological Psychiatry* 66 (7): 656–64.

分担研究課題名：複雑性 PTSD に対する STAIR Narrative Therapy の無作為化比較試験

分担研究者：丹羽まどか

所属施設： 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 行動医学研究部

緒言

複雑性心的外傷後ストレス症 (Complex Posttraumatic Stress Disorder: CPTSD) は、2018 年に公表された国際疾病分類の第 11 回改訂版 (ICD-11) で、新たに採用された診断項目であり、CPTSD に対してどのような治療が有効かを明らかにすることは国際的にも喫緊の課題となっている。これまでの関連する研究の積み重ねにより、トラウマ焦点化治療の中でも CPTSD の多様な症状に対応した治療が有望であることが報告されている (Coventry et al., 2020)。該当する治療として、STAIR Narrative Therapy が米国で開発されており、虐待関連の PTSD に対する複数の無作為化比較試験でその有効性が確認されている (Cloitre et al., 2002; 2010, Oprel et al., 2021)。ただしこれらの研究では ICD-11 の CPTSD を対象としているわけではない。

我々は STAIR Narrative Therapy を日本に導入し、ICD-11 の CPTSD 診断を満たす成人患者を対象とした前後比較試験を実施した。その結果、この治療の実施可能性、安全性、潜在的有効性が確認された (Niwa et al., 2022)。ただし、この研究は少数例でのパイロット試験であり、有効性の検証においては無作為化比較試験による厳格な検証が必要である。そこで本研究では、CPTSD に対する STAIR Narrative Therapy の有効性と安全性を無作為化比較試験によって検証することを目的とする。

方法

CPTSD に対する STAIR Narrative Therapy の潜在的有効性を検討するオープン臨床試験を完了させ、得られた効果量に基づいて無作為比較試験を計画、開始する。

それに先立って、主要評価項目である国際トラウマ面接 (International Trauma Interview; Roberts et al., 2019) および国際トラウマ質問票 (International Trauma Questionnaire; Cloitre et al., 2018) の日本語版の妥当性検証を遂行する。並行して、当該治療の開発者 (Marylene Cloitre 博士) および STAIR Institute の指導者 (Christie Jackson 博士) との連携のもと、日本で STAIR Narrative Therapy の治療者および指導者育成を進め、無作為化比較試験の実施体制を整備するとともに、将来的な治療の実装普及を目指す。

結果

オープン臨床試験は 15 名のフォローアップが終わり、最初に参加した 10 名についての論文 (Niwa et al., 2022) と同様に、STAIR Narrative Therapy の治療前後で大きな効果量が確認された。また治療前後で認知機能、特に記憶機能の改善が認められ、この結果について現在論文投稿を準備中である。

また、本研究の主要評価項目である国際トラウマ面接および国際トラウマ質問票について日本語版の妥当性検証を進めている。令和 5 年度までにトラウマ体験を持つ臨床群 53 名の面接調査が完了し、リクルートを継続中である。53 名のうち、PTSD の診断基準を全て満たした者は 31 名、そのうち CPTSD に特有の自己組織化の障害 (Disturbance in self-organization : DSO) の基準も全て満たし、CPTSD 診断に該当した者は 21 名であった。国際トラウマ面接については、ICD-11 の記載整備に伴う改訂が行われ、リリースバージョンが作成されたため、リリースバージョンの翻

訳と逆翻訳を行い、開発者（Neil Roberts 博士）の承認を得て、日本語版を整備した。

加えて、令和 5 年度は、当該治療の指導者育成のためのトレーニングに継続的に参加し、現在までに分担研究者（丹羽）を含む 2 名が指導者認定を受け、さらに 3 名が今後数ヶ月で認定を受ける見込みである。同時に STAIR Narrative Therapy を実施する治療者へのコンサルテーションを通して、新たに 10 名ほどの認定治療者の育成も進めた。

考察

国際トラウマ面接の日本語版の妥当性研究により日本で標準的に使用できるツールが整備されることが期待される。なお、今年度作成したリリースバージョンの日本語版については、研究者や臨床家が訓練を受けた上で使用できるように、公開準備中である。

また国内での STAIR Narrative Therapy の指導者が誕生したことで、今後国内での治療者育成を進めていくことが可能となった。このため、無作為化比較試験の介入におけるスーパービジョン体制や治療者の確保という面においても前進している。

結論

本研究により、CPTSD の診断評価ツールの整備や、将来的な日本での治療（STAIR Narrative Therapy）の実装普及につながる成果を得つつある。引き続き本研究を継続・発展させることで、CPTSD に罹患した患者に対する、適切な診断評価や有効な治療が整備されることが最終目標である。

参考文献

- 1) Coventry PA, Meader N, Melton H, et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17(8): e1003262.
- 2) Cloitre M, Koenen KC, Cohen LR, et al. Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(5): 1067.
- 3) Cloitre M, Stovall-McClough KC, Nooner K, et al. Treatment for PTSD related to childhood abuse: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2010; 167(8): 915-924.
- 4) Oprel DA, Hoeboer CM, Schoorl M, et al. Effect of prolonged exposure, intensified prolonged exposure and STAIR+ prolonged exposure in patients with PTSD related to childhood abuse: a randomized controlled trial. *Eur J Psychotraumatol* 2021; 12(1): 1851511.
- 5) Niwa M, Kato T, Narita-Ohtaki R, et al. Skills Training in Affective and Interpersonal Regulation Narrative Therapy for women with ICD-11 complex PTSD related to childhood abuse in Japan: a pilot study. *Eur J Psychotraumatol* 2022; 13(1): 2080933.
- 6) Roberts NP, Cloitre M, Bisson J, et al. International Trauma Interview (ITI) for ICD-11 PTSD and complex PTSD, test version 3.2 [Unpublished measure] 2019.
- 7) Cloitre M, Shevlin M, Brewin CR, et al. The International Trauma Questionnaire: Development of a self-report measure of ICD-11 PTSD and complex PTSD. *Acta Psychiat Scand* 2018;138(6): 536–546.

5-2 Verification of the efficacy and safety of memantine for post-traumatic stress disorder

Hiroaki Hori

Department of Behavioral Medicine, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry

Although PTSD is a common disease with a lifetime prevalence of over 1%, treatment options are limited, with only two drugs, paroxetine and sertraline, covered by insurance. In addition, these are selective serotonin reuptake inhibitors developed as antidepressants, and are not drugs that address the etiology or pathology of PTSD, and in fact, their effectiveness is limited. Due to these circumstances, only a small number of people with PTSD receive treatment at medical institutions, and the majority do not even seek medical attention. Therefore, the development of new therapeutic agents based on the pathology of PTSD is an urgent issue. Memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, has been found to have a significant effect of forgetting fear memory in mice. Results of an open-label clinical trial that we conducted based on the findings of this basic research showed that memantine is highly effective for PTSD patients whose symptoms persisted despite various treatments attempted over many years, and that memantine is well tolerated.

In this study, we conduct an RCT with a randomized, double-blind, placebo-controlled design to verify the efficacy and safety of memantine for PTSD. The RCT is a 17-week study in which 40 patients with PTSD are randomly assigned to the active drug group or the placebo group. Furthermore, we conduct detailed psychological and cognitive evaluations, blood sampling, and brain MRI imaging before and after the treatment in order to search for biomarkers that will be useful in evaluating and predicting the effect of memantine. Regarding blood markers, we will focus on molecules that have been identified from our PTSD registry research, and will investigate them in relation to memantine treatment. We will continue to conduct the registry research, and if new molecules or genes of interest are identified, they will be considered as biomarker candidates for memantine. In parallel, we conduct a treatment study on the STAIR Narrative Therapy, a psychological therapy for complex PTSD.

If this RCT reveals the effectiveness and safety of memantine for PTSD, it will be very beneficial for many patients suffering from PTSD. In this study we will also perform analyses that consider the heterogeneity and subtypes of PTSD by examining biomarkers in relation to treatment, and aim to develop biomarkers that will be useful for personalized medicine based on the etiology and pathology of each patient. Furthermore, STAIR Narrative Therapy for patients with complex PTSD will generate evidence that can help identify patients for whom psychotherapy is more suitable than

pharmacotherapy.

As of May 2024, the RCT has enrolled 14 patients with PTSD and is continuing. Brain MRI uses a 3-Tesla device to capture three-dimensionally collected T1-weighted images, diffusion tensor images, T2-weighted images, and FLAIR images as brain morphological images, and resting-state functional brain images. On the other hand, it is expected that there will be many patients who wish to take memantine when considering the participation in the study, and the fact that there is a 50% probability of being assigned to the placebo group in this RCT can be a barrier to participation. Therefore, to promote participant recruitment by ensuring the opportunity to take the active drug, we created a protocol for a long-term (1 year) open-label study of memantine for patients who completed the RCT participation. This open-label trial has been started after receiving NCNP's CRB approval in November 2023. The trial also aimed to examine the efficacy and safety of memantine over a one-year period.

The registry research has found that polymorphisms in the CRP gene and IL6 gene, which affect the concentrations of CRP and IL-6 (respectively) in the blood, are associated with suicide risk in PTSD patients (Kawanishi et al., *Brain Behav Immun.* 2023). Further, we conducted basic-clinical collaborative research with Professor Satoshi Kida's group at the University of Tokyo, and through comparative transcriptome analysis of human blood and mouse hippocampus and through human blood DNA methylation analysis, we found that PDE4B, a cyclic AMP degrading enzyme, is a key molecule in PTSD (Hori et al., *Mol Psychiatry.* in press). Regarding STAIR Narrative Therapy, the follow-up of 15 participants in the open clinical trial has been completed, and similar to the paper on the original 10 participants (Niwa et al., *Eur J Psychotraumatol.* 2022), a large effect was confirmed. In addition, improvements in cognitive function, especially memory function, were observed after the treatment, and the manuscript is currently being prepared for submission.