

スティグマ

[英] stigma

社会の正常な構成員とは異なっていること、そしてその相違が否定的で著しい価値下げの対象となることを意味する特徴や性質である。偏見や差別、社会的排除などとも関連が深い。スティグマは、その対象に内在する特性そのものではなく、社会的文脈において意味をもつことを強調する必要がある。肥満などはその好例で、アメリカなどでは強いスティグマの対象となる。Goffman E の 'Stigma' [1963] がこの分野の古典的な業績である。精神障害はスティグマの最も典型的な例である。精神障害にとってスティグマが重要であるのは、その精神障害者が人間関係、教育、雇用などさまざまな社会場面で不利な状況におかれること、また社会のもつ否定的イメージを取り入れることで、自己評価が低下することなどにより、不良な経過をたどる点にある。スティグマの軽減は困難であるが、教育やスティグマの対象と慣れ親しむことなどが有効であると報告されている [Corrigan PW 2005]。なお、スティグマは聖痕を意味する。他に、精神医学的にはヒステリーの身体症状（失立、失歩、失声、けいれん等）も意味する。

(野口正行)

⇒社会的不利 [ハンディキャップ]

[文献] Corrigan PW, ed. (2005), Goffman E (1963)

STEP-BD ステップビーディー

[英] systematic treatment enhancement program for bipolar disorder

米国 NIMH (National Institute of Mental Health) により 1998 年 9 月より 2005 年 9 月まで行われた、多施設共同による双極性障害を対象とした薬物療法および心理社会的治療を含む長期的治療効果の検証を目的とする縦断的治療研究である。本研究により、双極性障害の患者群を用いた種々のコホート研究、再発に関する前方視的研究、合併する他の精

神医学的問題についての研究、長期的な薬物療法や社会的介入の効果についてなど、多量的かつ膨大なデータが現在までに報告されている。

本研究では、米国多施設において、総計 4360 人の双極性障害患者を対象とし、双極性障害のすべての臨床的治療において最良の選択を評価する目的で、長期のフォローを行い、どの治療法あるいは治療法の組み合わせが、患者のうつ病相・躁病相の治療や、再発予防に対して最も有効なのかについて検討された。評価の対象となった治療は、薬物療法から、認知行動療法、家族指向療法、社会リズム療法および心理教育などの心理社会的治療までと、多岐にわたっている。(川野弘昭)

⇒双極性障害、CATIE 研究

[文献] Sachs GS (2004), Sachs GS, Thase ME, Otto MW, et al. (2003), 織部直弥, 三浦智史, 川野弘昭 (2006)

すてばちユーモア

[英] gallows humor

[独] Galgenhumor

不安と多幸がいきり混じった独特な気分状態のもとで、絶望しているようにみえながら冗談をとばし、自分を嘲笑するなど、滑稽な振る舞いを示す症状。「すてばち諧謔」とも訳される。gallows, Galgen は絞首台を意味し、Galgenhumor の原意は「引かれ者の小唄」である。アルコール性の振戦せん妄でしばしばみられる。Kraepelin E によれば、躁うつ病の混合状態においても、気分爽快と悲観不安が混じりあうと、患者は絶望と自己嘲笑に興ずる態度が合成された Galgenhumor を示す。

(中谷隆二)

⇒混合状態、振戦せん妄

[文献] Kraepelin E (1913d)

⇒前駆期統合失調症, 絵画療法

リンケージ解析 (連鎖解析)

[英] linkage analysis

同一染色体上で隣接して座位する遺伝子群は、おのおのの遺伝子が独立して遺伝するより、高い頻度で結びついて遺伝するが、これを連鎖という。連鎖解析とは、メンデルの独立の法則の例外である「遺伝子の連鎖」を応用した技術で、遺伝病における原因遺伝子が座位する遺伝子座を決めるための最も一般的なスクリーニング法。大きく、ノンパラメトリック連鎖解析とパラメトリック連鎖解析に分かれる。連鎖解析は、遺伝性疾患の患者の家系の成員を対象とする。世代間の動き(相同染色体の減数分裂における組み換え、具体的には、DNA マーカーおよび疾患という表現型)に着目し、これらの実測されたデータの尤度(θ : 組み換え割合)を計算し、この値が高くなる場所を検索する。組み換え割合(θ)は、0と0.5の間をとり、0ではDNA マーカー(遺伝子多型)と同一であり、0.5では完全に独立(連鎖が全くない)ことを意味する。マーカーには、制限酵素断片多型(restriction fragment length polymorphism; RFLP)とマイクロサテライト多型(short tandem repeat polymorphism 座位; STRP 座位)などがある。

パラメトリック連鎖解析は原因遺伝子が一つであり(単一遺伝子病)、浸透率が1に近いメンデル型の遺伝形式のときに有効である。パラメトリック連鎖解析では単点解析(二点解析)と多点解析があり、単点解析の場合のパラメータは、減数分裂時の疾患原因遺伝子座とマーカー遺伝子座との組み換え割合 θ (0~0.5)である。尤度比($L(\theta)/L(0)$)の常用対数をとったものをロッド値(lod score; $Z(\theta) = \log_{10} [L(\theta)/L(0)]$)といい、連鎖についての評価の指標となる(ロッド値 >3 が有意水準として推奨される)。この手

法により、ハンチントン病の原因遺伝子座位がん抑制遺伝子 Rb の座位が決定された。

ノンパラメトリック連鎖解析は、遺伝形式を仮定しない解析であり、頻度の高い疾患(common disease)、多遺伝子疾患が対象となり、罹患同胞対解析(affected sib-pair analysis)が代表例である。

⇒関連解析(遺伝子関連解析)、感受性遺伝子

[参考] 形質マッピング HP

<http://www.genstat.net/parametric/index.html>

[文献] 鎌谷直之 編(2001), 緒方宣邦, 野島博(2000), 鎌谷直之 (2007)

臨死患者

[英] dying patient

医学的に治る見込みがないと診断され、死を間近にした臨死患者の肉体的精神的苦痛に対して、近代医学の力を借りながらも精神的援助を重視し、終末期患者のQOL(quality of life)をより良くし、人生の最後の日々を人間らしい尊厳を維持し安らかな死を迎えられるようケアするターミナルケア(terminal care)が注目されている。臨死患者の苦痛を軽減することが要請され、死を予感した患者の不安、焦燥、易怒、拒絶、抑うつを緩和する必要がある。Kubler-Ross E (1969)の著した「死の五段階説」の概略は、致命的疾患にかかったことを知ると衝撃を受け、第1段階では現実を「否認」し、第2段階で「怒り」が生じ、第3段階で運命と「取り引き」をしようとし、第4段階で「抑うつ」となり、第5段階では静かな気持ちで死を「受容」するというものである。家族に対しては、臨死患者の死を宣告されたショック、患者への医療的介入費用などの負担、さらに患者の苦痛、悪感や対象喪失による抑うつ反応に注意する必要がある。臨死患者への対応は臨死患者の問題だけでなく、リエゾン精神医学の一環としても重要である。ターミナルケアを行う施設はホスピスと呼ばれる。

座 談 会

双極性障害における新たな治療選択肢

—Lamotrigine の適応拡大を前に—

尾崎紀夫 坂元 薫 川寄弘詔 加藤正樹

臨床精神薬理

第14巻9号 2011年9月 別刷

Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology

Vol.14, No.9 Sep. 2011

Published by Seiwa Shoten, Co., Ltd.

星和書店

双極性障害における新たな治療選択肢

— Lamotrigine の適応拡大を前に —

尾崎 紀夫
(司会 名古屋大学)坂元 薫
(東京女子医科大学)川寄 弘詔
(九州大学)加藤 正樹
(関西医科大学)

尾崎 双極性障害は近年、啓発活動がかなり進んできたとはいえ、うつ病に比べると十分な知識が医師の間でも行きわたっていないように思われます。その結果、患者さんはかなり苦労しています。双極性障害そのものがよくわからなかったり、うつ病と間違われたり、また家族に理解してもらえず困っている患者さんは多いと思います。本座談会ではこうした背景を踏まえつつ、双極性障害の疾患イメージを再確認していきます。

I. 双極性障害の患者さんの実情

尾崎 私が顧問をしている患者会「ノーチラスの会」や私の患者さんからの生の言葉を紹介します。患者さんが言われて困る言葉として、「元気そうだね」「気のもちようだよ」「治す気があるのか」「自己管理がなってない」「病気を自慢するな、人生の言い訳にするな」などが挙げられています。「元気そうだね」というのは、元気な状態のときもあるからでしょうか。また、「気のもちよう」というのは、疾患に関して正しく理解されていないことを表しています。「きっと薬のせいだ」というものもあります。薬を飲んでいるからかえって落ち込む、逆に元気になりすぎるということです。

また、向精神薬に対する誤解と関係して維持療

法についてもわかりにくいようです。毎日親から電話があって「いつになったら治るの」「いつまで薬を飲み続けているの」「薬に頼るな」「病気に甘えている」と言われたりしています。医療者側から再発予防の重要性を説明しても、周囲はそう思ってくれません。もちろん、維持療法（再発予防療法）で長い期間服薬すれば、当然薬の副作用が気になります。体重増加にはかなりの患者さんが悩んでいます。また、理解を示してくれていた夫がふともらした「この薬を飲んでいたら子どもはつくれるね」という言葉にショックを受けて薬をやめてしまい再入院になった、という女性患者さんのケースもあります。

治療が功を奏して正社員として就労した患者さんから、「自分は何年間もうつ病として治療されたがよくなり、苦しくて死にたいと思った。他の双極性障害の患者さんが自分と同じような苦しさを味わわないためにも、診断法を早く開発してください」と言われたことがあります。この患者さんは、抗うつ薬と抗不安薬主体の治療を受け、混合状態のときには焦燥感が強く自殺企図を起こし、軽躁病相時には多幸感が乏しく不機嫌で易怒的になり、前主治医から境界例パーソナリティとみなされ、関係がきわめて悪くなって転院して来ました。患者さん自身とご家族に生活歴と病歴を尋ね、過去の軽躁病相や混合状態の存在を確認して、双極性障害の診断に至りました。過去にうつ病相の回数が多かったことから双極性障害を念頭

平成 23 年 3 月 4 日、新横浜プリンスホテルにて収録。



尾崎紀夫氏

におくべき症例であり、前主治医が生活歴、病歴を丁寧に聴取していれば診断に至ったのではないかと思います。しかしながら、もし患者さんの期待に沿える補助診断の手立てがあれば、診断から治療に至る期間を短くできた可能性もあるでしょう。

また、母親が双極性障害のある女性は、「母は、私を産んだ直後に双極性障害を発病しました。私も同じ病気になるかと思うととても出産できません」と述べます。母親は産後のうつ病相が初発で、重篤な躁病相もまじえて再発をくり返しています。娘さんが出産した場合に母親と同じ双極性障害を発症するのかを予測できればよいのですが、それは今のところ不可能です。もし予測できて、発症の可能性があれば、予防法が提示できればよいとは思いますが。何より、患者さんである母親の再発を防止できるようにしたいのですが、いまだ成功していません。

II. 双極性障害の疾患概念の再確認

坂元 双極性障害の有病率についてはいろいろな報告があり、最近では1~2%とされています。海外のデータでは双極I型障害は0~2.4%、双極II型障害は0.3~4.8%、気分循環性障害は0.5~6.3%、双極スペクトラムは何と0.8~13.5%です。13.5%といえは100人中13~14人になり、決して少ない数値ではありません。

ここ数年、双極スペクトラム概念が注目を浴びています。しかし、双極スペクトラムとは何を意味するのか、気分障害のどこからどこまでを意味するのか、概念に若干の混乱があります。

双極スペクトラムというと、双極性障害と単極うつ病の間の微細な領域が注目されることが多いようですが、本来は、そうした狭義の双極スペクトラムだけでなく、双極I型、双極II型、さらにはそれらを超えた、満田先生の非定型精神病あるいはICD-10の急性一過性精神病性障害までも含む広大な領域です。その中で、単極性と双極性の間の領域が改めて注目されているわけです。診断基準を満たす明らかな躁病エピソードあるいは軽躁病エピソードはないが何らかの双極性があるという気分障害、これをGhaemiは双極スペクトラム障害と呼びました。

問題は、「双極性 bipolarity とは何か」ということです。双極性という言葉は気軽に使われていますが、具体的に定義せよと言われたときに答えられる人はそう多くないでしょう。その答えの1つは、GhaemiあるいはKiejnaのいう双極スペクトラム障害の診断基準に含まれています。双極性障害の遺伝歴があること、1~3日の短い軽躁が存在すること、発揚気質あるいは循環気質、うつ病のエピソードが多いこと、過眠や過食などの非定型うつ症状、精神病症状あるいはパニック発作などが潜在する双極性障害の兆候、これがすなわち bipolarity とされています。

図1は有名な研究ですが、双極性障害の患者さんの苦しみは実はうつ病であると指摘しています。まわりの人は患者さんの躁病で苦労しますが、躁の時期はそれほど長く続きません。双極I型では躁・軽躁は12.8年のうち9.3%ですから約1年です。しかしうつ病は31.9%、4年に及びます。双極II型にいたっては、何と13.4年のうち半分(50.3%)ですから、7年近くもうつ病で苦しんでいることになります。

躁病の治療は、難しい反面、意外とそうでもない面もあります。というのは、躁病は治療導入までが非常に難しく、病識のない人をいかに治療の場に持ち込むかが大変なのですが、一旦入院治療に入れば治療はそれほど困難ではありません。

双極性障害の大きな問題点は再発率が非常に高いことです。単極うつ病も再発率は高いのですが、双極性障害はもっと高く、5年間で90%と、ほとんどの患者が再発すると言えます。再発するたびに社会機能は落ちていき、社会的信用も失ってしまいます。対人関係も再発のたびに破壊され、まわりの人が去り、社会的地位も落ち、QOLはどんどん低下します。ですから、双極性障害の場合、躁病相、うつ病相の治療もきわめて重要ですが、それよりもさらに重要なのはいかに再発を食い止めるかにあります。また再発の回数が増えるにしたがって再発周期が短くなると、Angstは述べています。



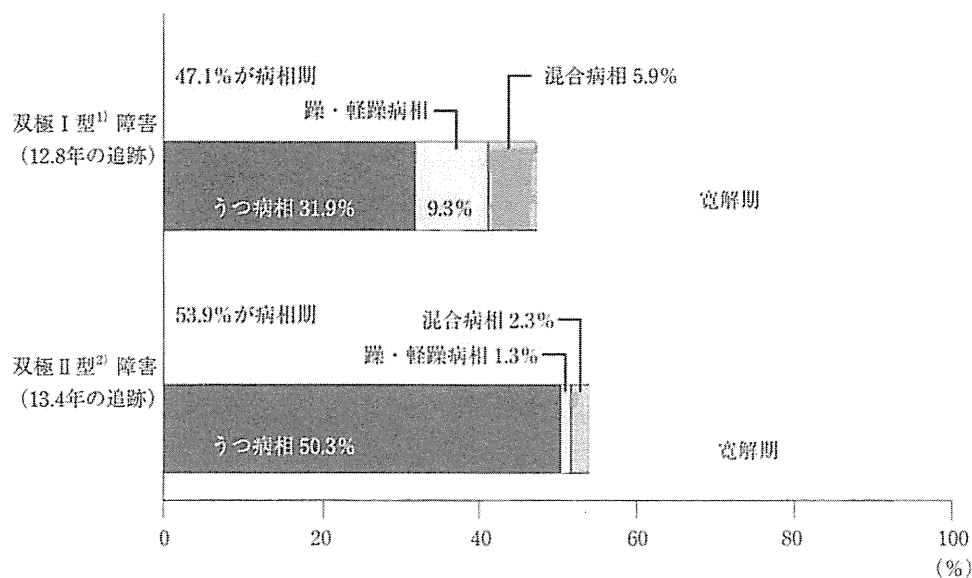
坂元 薫氏

Ⅲ. 双極性障害の治療と lamotrigine

加藤 躁病相よりうつ病相が長いということで、躁病相の治療ももちろんですが、うつ病相の治療、うつ病相の予防が大事になってきます。急性期においては、躁病相のときは社会機能が低下するし、うつ病相では自殺の危険性があるので、どちらも早目にコントロールしないといけません

ん。

表1は、双極性障害の治療に用いられる気分安定薬を基本とした薬剤の一覧です。副作用が出たとき、また薬剤が効かなかったときなど、いろいろな方向から攻めていこうとする場合に用います。Lamotrigine を気分安定薬として考えた場合、再発予防という側面で治療からの脱落を防ぐということでは、バルプロ酸、lithium と同等の効果が



1) Judd, L. L. : Arch. Gen. Psychiatry, 59(6) : 530-537, 2002.

2) Judd, L. L. : Arch. Gen. Psychiatry, 60(3) : 261-269, 2003.

図1 双極性障害の各病相期の占める比率

表1 双極性障害の治療に用いられる薬剤

区分	一般名	双極性障害に関する適応	双極性障害以外の適応	
気分安定薬	Lithium	躁病および躁うつ病の躁状態		
	バルプロ酸	躁病および躁うつ病の躁状態	各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。	
	Carbamazepine	躁病、躁うつ病の躁状態	精神運動発作、てんかん性格およびてんかんに伴う精神障害、てんかんのけいれん発作：強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）、統合失調症の興奮状態、三叉神経痛	
抗精神病薬	定型	Haloperidol	躁病	統合失調症
		Chlorpromazine	躁病	統合失調症、神経症における不安・緊張・抑うつ、悪心・嘔吐、吃逆、破傷風に伴うけいれん、麻酔前投薬、人工冬眠、催眠・鎮静・鎮痛剤の効力増強
	非定型	Risperidone		統合失調症
		Quetiapine		統合失調症
		Olanzapine	双極性障害における躁症状の改善	統合失調症
		Aripiprazole		統合失調症
抗うつ薬	SSRI	Paroxetine		うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社交不安障害
		Fluvoxamine		うつ病・うつ状態、強迫性障害、社交不安障害
		Sertraline		うつ病・うつ状態、パニック障害
	SNRI	Milnacipran		うつ病・うつ状態
		Duloxetine		うつ病・うつ状態
	三環系	Imipramine		精神科領域におけるうつ病・うつ状態、遺尿症（昼・夜）
	四環系	Maprotiline		うつ病・うつ状態
	NaSSA	Mirtazapine		うつ病・うつ状態

あります。再発による脱落率を見ても同様です。

CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) の維持療法ガイドラインでは、lamotrigine は双極 I 型、II 型の第一選択薬として推奨されています。

本邦では、双極 I 型障害の患者を対象に臨床試験を行っています。第 1 期に lamotrigine を漸増し、第 2 期には 26 週間、プラセボまたは lamotrigine に無作為に割りつけ、試験からの脱落率を見えています。

主要評価項目は、試験を中止・脱落に至るまでの期間です。また副次評価項目としては、1) 気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間、2) 躁病・軽躁病または混合性エ

ピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間、3) 大うつ病エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間を挙げています。

主要評価項目である、試験を中止・脱落するまでの期間の中央値（50%の人が脱落するまでの日数）は、lamotrigine 群で 169 日、プラセボ群で 67.5 日となっており、Log-rank 検定を行うと、lamotrigine 群で有意な脱落の予防ができたという結果が出ています。

さらに、副次評価項目である気分エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間においても、lamotrigine 群で有意な延長効果が出ています。また、躁病・軽躁病および混合性エ

ソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間では、lamotrigine 群で有意な延長効果は出ていませんが、大うつ病エピソードの再発・再燃のために治療が行われるまでの期間では、lamotrigine 群に有意な延長効果が認められました。

海外では、2004年に Goodwin が、Bowden と Calabrese が行った試験を併合解析した結果を報告しています。この試験は、lamotrigine と lithium とプラセボの3群間で18ヵ月の間気分エピソードの再発抑制効果を比較検討しています。

主要評価項目は、気分エピソードの再発による治療介入までの期間です。気分エピソードに対する治療介入までに必要とした日数に関しては、プラセボ群86日、lamotrigine 群197日、lithium 群187日と、プラセボ群に比し lamotrigine 群と lithium 群で優位性が認められ、lamotrigine 群と lithium 群に有意差はありませんでした。

躁状態の再発のために新たな治療介入が必要となるまでの期間の比較でも、lamotrigine 群、lithium 群共にプラセボ群より有意な再発抑制効果がありました。しかし、lithium 群と lamotrigine 群では、lithium 群が有効であったという結果が出ています。

一方、うつ状態の再発のために治療を要するまでの時間に関しては、lamotrigine 群はプラセボ群に比して有意に抑制効果がありましたが、lithium 群に関しては、プラセボ群と有意差は認められませんでした。

図2は、lamotrigine と lithium の再発予防効果を比較したものです。最初の薬剤を限定せず、lamotrigine もしくは lithium を開始して6ヵ月で単剤化を目指し、単剤化ができなければその時点で脱落とみなし、単剤化ができた人が脱落するまでの日数を比較します。このような試験では、何らかの気分障害により脱落しなかったことを主要エンドポイントに置きますが、その期間は、lamotrigine、lithium 両群に差はありませんでした。試験から脱落しなかった患者においても、lamotrigine、lithium 両群に差は認められませんでした。

表2は、国内・海外のデータをもとに lamotrigine の有効性をまとめたものです。気分エピソードの再燃・再発抑制、特にうつ病相の再燃・再発



川崎弘昭氏

の抑制に効果があり、うつ病相に苦しむ期間が長い双極性障害において、lamotrigine は期待できる薬剤の1つになるのではないかと考えられます。

尾崎 双極性障害の治療、特に lamotrigine の再発予防効果を中心に紹介いただきました。

IV. Lamotrigine の安全性

川崎 国内臨床試験で報告されている有害事象に関しては、維持療法期ではプラセボと lamotrigine ではあまり大きな差はありません(表3)。

海外臨床試験において10%以上発現した有害事象については、プラセボ、lithium、lamotrigine の3群で、頭痛、悪心、感染症、皮疹が多いようです(表4)。

皮膚症状に重篤なものが出ることが知られていますが、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)/中毒性表皮壊死融解症(TEN)の発生頻度は、lamotrigine の新規使用者55,154例中14例(0.03%)です。また、皮疹発現が多いのは投与初期8週までという報告や、バルプロ酸との併用例で皮疹の発現が多い傾向があるという報告があります。海外では1999年に、lamotrigine の投与方法を変更して初期用量を減量した場合、重篤な皮疹の発現頻度が減少したと報告されています。

このような知見より、lamotrigine の投与については、1)バルプロ酸との併用、2)phenytoin、carbamazepine、phenobarbital、その他、lamotri-

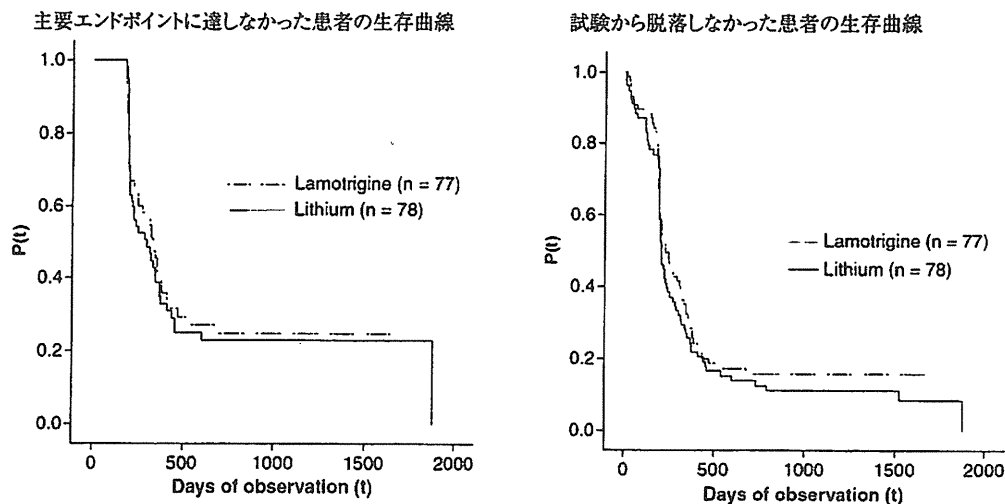
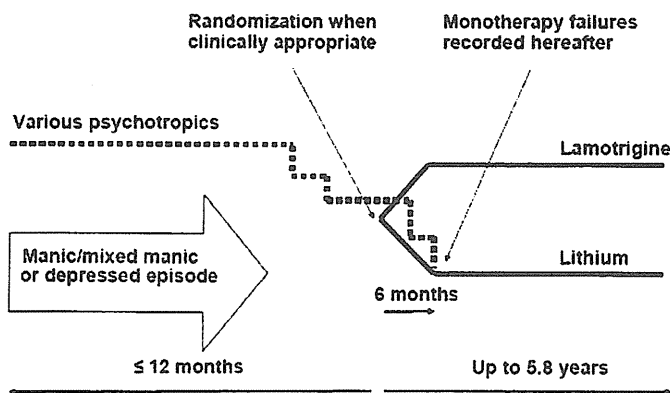


図2 Lamotrigine と lithium における再発予防効果の比較 (DUAG-6)
(Bipolar Disorders, 12 : 483-493, 2010)

gine のグルクロン酸抱合を誘導するような薬剤との併用、3) グルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤の併用、あるいは lamotrigine 単剤、と、併用薬に応じて3パターンの投与方法を使い分ける必要があります。

海外での報告によると、維持療法において、lamotrigine は lithium やバルプロ酸に比べ体重増加の影響が少ないとされています (図3)。

また、抗てんかん薬は先天性の奇形の発生率が非常に問題となります。先ほど尾崎先生が妊娠について言及されていましたが、これについての有害事象発生率を見ますと、lamotrigine は3.2%と、他剤に比べてそれほど多くはありません。Lamotrigine における奇形の発生率を非てんかん女性

群と lamotrigine 単剤治療群で比較してみますと、同程度と言えるでしょう。

また、lamotrigine は FDA の pregnancy category ではクラス C に分類されています。2009年の「The New England Journal of Medicine」での報告では、抗てんかん薬に子宮内曝露した3歳児のIQを調べたところ、lamotrigine は対象児の平均と有意差がありませんでした。

Lamotrigine の安全性については、表5をご覧ください。

尾崎 今のお話を聞いて、何かございますか。

加藤 双極性障害は生涯にわたって治療を必要とする疾患なので、効果だけでなく副作用の問題が大変重要です。若い方の場合は、体重増加もも

もちろんですが、今後妊娠できるかどうかとも非常に気になるので、より危険性が低い薬剤というのはとてもありがたいと思います。

「The New England Journal of Medicine」でIQを比較した報告を紹介したグループはその後、「The Lancet」「Neurology」にも、lamotrigineをはじめ抗てんかん薬を服用した母親を母乳栄養と人工栄養の2群に分けてIQを比較した結果を報告していますが、そこでも両群に差はなく、バルプロ酸でIQが低かったようです。

尾崎 双極性障害の発症年齢は低く、若い患者さんも多いので、女性は特に肥満の問題や妊娠・出産に対する影響を非常に悩むことが必ずあります。北欧のデータでは、精神疾患をもつ女性が出産後に再発するのは、他の精神疾患に比べて双極性障害が圧倒的に多いということです。その理由の1つとして、妊娠・出産を控えて気分安定薬をやめてしまうことが挙げられており、そのあたりを考えた治療が必要と思われる。

また、皮疹のリスクを低減するために投与初期は漸増が必要ですので、維持療法ということを考えると、維持期に入る前ぐらいから少しずつ加えていくということになるわけです。

川崎 そうですね。切れ目のない速やかな維持療法への移行を考えると、できるだけ早い段階からの投与開始といった工夫が必要ですね。



加藤正樹氏

尾崎 したがって、病相に対する効果というより、維持に対する下準備として徐々に加えていくという感じでしょうね。

坂元 Lamotrigineの発疹が以前に言われていたのは、おそらく使用方法に問題があったのでしょうか。今から思うと慎重性にやや欠けていて、高用量を投与したことが影響したということです。漸増するという方法をとればリスクをかなり下げることが期待できるということですね。

Lamotrigineの場合、気分安定薬に比較して奇形発生率が低いということですが、これは妊娠の可能性のある双極性障害の女性には朗報だと思います。

表2 Lamotrigineの有効性

- 1) 気分エピソードの再燃・再発を抑制する。
 - 国内データ・海外データにおいて、lamotrigine群はプラセボ群に比べ、気分エピソードの再燃・再発を有意に抑制した。
 - 海外データ(DUAG-6)において、lamotrigine群はlithium群に比べ、気分エピソードの再燃・再発に有意な差は認められなかった。
- 2) うつ病エピソードの再燃・再発を抑制する。
 - 国内データ・海外データにおいて、lamotrigine群はプラセボ群に比べ、うつ病エピソードの再燃・再発を有意に抑制した。
- 3) 躁病エピソードの再燃・再発を抑制する。
 - 海外データにおいて、lamotrigine群はプラセボ群に比べ、躁病エピソードの再燃・再発を有意に抑制した。
- 4) 双極性うつ病エピソードに対しての有効性が示唆される。
 - 海外データにおいて、lamotrigine群はプラセボ群に比べ、HDRS(Hamilton Rating Scale for Depression) 24点以上の中等症～重症例に対して有効性が認められた。

表3 国内臨床試験において報告された有害事象

	漸増期 N=215 (%)	維持療法期	
		プラセボ群 N=58 (%)	Lamotrigine 群 N=45 (%)
有害事象発現患者	163 (76)	30 (52)	29 (64)
鼻咽頭炎	49 (23)	13 (22)	11 (24)
頭痛	22 (10)	—	—
悪心	17 (8)	—	—
めまい	16 (7)	—	—
便秘	11 (5)	3 (5)	2 (4)
下痢	11 (5)	—	—
口腔咽頭炎	—	0	3 (7)

GSK Clinical Study Register (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

表4 海外臨床試験において10%以上発現した有害事象 (%)

有害事象	漸増期 N=1305	維持療法期		
		プラセボ群 N=190	Lithium 群 N=166	Lamotrigine 群 N=227
頭痛	25	19	15	19
悪心	12	11	20 ^a	14
感染症	11	13	13	13
皮疹	11	5	5	7
めまい	10	9	8	7
眠気	9	7	13 ^a	9
下痢	8	8	19 ^{ab}	7
不眠	8	6	10	10
振戦	4	5	15 ^{ab}	4

^a: p<0.05 Lithium vs. プラセボ ^b: p<0.05 Lithium vs. lamotrigine
(Goodwin et al. : J. Clin. Psychiatry, 65 : 432-441, 2004)

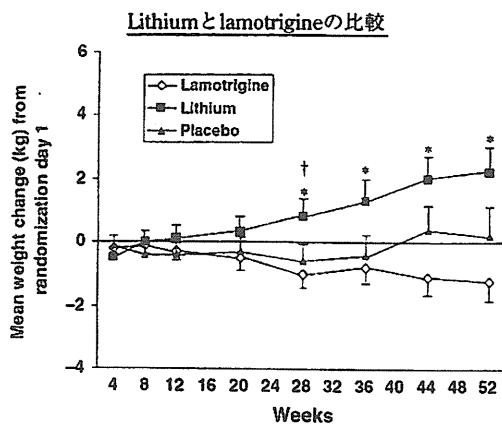
ます。現時点で使うとしたら第二世代（非定型）抗精神病薬でしょうが、これはまだ日本では再発予防の適応がとれていません。ですから、lamotrigineが再発予防に関しての適応がとれれば、双極性障害の女性には朗報になると考えています。

尾崎 そうですね。先ほどのデータにあった、バルプロ酸との併用のときにlamotrigineの血中濃度が相互作用で上昇し皮疹が起こりやすいということを、精神科医はよく知っておかないといけません。

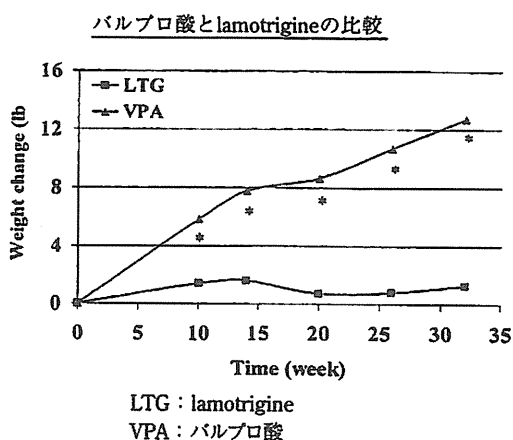
V. ま と め

川崎 Lamotrigineは有害事象も非常に少なく、維持療法で長く使えるというエビデンスが出ています。双極性障害の過剰診断、過少診断も含めて、まだ不十分なところがあるので、日本での発売の機会に議論を継続させていくことが望ましいと思います。

坂元 Lamotrigineの適応が追加されれば、双極性障害の治療の選択肢が増え、さらにこの病気への理解も進み臨床の幅が広がるだろうと、大変期待しています。臨床家としては、手詰まりな感



*p < 0.05 lithium versus lamotrigine
†p < 0.05 lithium versus placebo



LTG : lamotrigine
VPA : バルプロ酸

(Neurology, 56 : 172-177, 2001)

(Bipolar Disorders, 8 : 175-181, 2006)

図3 Lamotrigine は lithium, バルプロ酸よりも体重増加への影響が少ない

表5 Lamotrigine の安全性

- 1) 安全性
 - 国内臨床試験での主な有害事象として、鼻咽頭炎、頭痛、悪心が報告されている。
 - 海外臨床試験での主な有害事象として、頭痛、悪心が報告されている。
- 2) 皮膚障害
 - Lamotrigine による SJS/TEN の発生頻度は0.03%だった。
 - 投与初期8週までに皮疹の発現が多い傾向がある。
 - バルプロ酸との併用で皮疹の発現が多い傾向がある。
 - 漸増することにより、重篤な皮膚障害の発生率が有意に減少した。
- 3) 体重
 - Lamotrigine は、lithium よりも体重増加への影響が少ない。
 - Lamotrigine は、バルプロ酸よりも体重増加への影響が少ない。
- 4) 妊婦
 - Lamotrigine は FDA pregnancy category 「C」である。
 - Lamotrigine による奇形の発生率は非てんかん女性と同程度だった。

じのある症例についても新しい武器を手に入れたと強く感じています。

尾崎 そのとおりですね。先ほど不安定な双極性障害の患者を母親にもつ娘さんの話をしましたが、la-motrigine が適用になったらお母さんに使おうと思っています。あるいは太って困るという人、妊娠したいのに夫の一言で服薬をやめてし

まって入院になった患者さんにも使いたいですね。

こういった選択肢が増えて、ああ、よかったという患者さんやご家族に1人でも多く出会いたいと思っております。本日はありがとうございます。

The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Psychophysiological Assessment for the Secondary Prevention of Posttraumatic Stress Disorder: An Open-Label Pilot Study

Kenta Matsumura

National Institute of Mental Health, National Centre of Neurology and Psychiatry
4-1-1Ogawa-Higashi, Kodaira 187-8553, Japan
Tel: 81-42-346-1986 E-mail: kenta16moon@se.kanazawa-u.ac.jp

Hiroko Noguchi

National Institute of Mental Health, National Centre of Neurology and Psychiatry
4-1-1Ogawa-Higashi, Kodaira 187-8553, Japan
Tel: 81-42-346-1986 E-mail: hi-ro.n@eagle.ocn.ne.jp

Daisuke Nishi

Department of Psychiatry and Clinical Research Institute, National Disaster Medical Centre
3256 Midori-cho, Tachikawa, Tokyo 190-0014, Japan
Tel: 81-42-526-5511(2309) E-mail: d-nishi@umin.ac.jp

Yutaka Matsuoka (Corresponding author)

Department of Psychiatry and Clinical Research Institute, National Disaster Medical Centre
3256 Midori-cho, Tachikawa, Tokyo 190-0014, Japan
Tel: 81-42-526-5511(2309) E-mail: yutaka@ncnp.go.jp

The research is financed by JST, CREST

Received: July 13, 2011 Accepted: August 4, 2011 Published: January 1, 2012

doi:10.5539/gjhs.v4n1p3 URL: <http://dx.doi.org/10.5539/gjhs.v4n1p3>

Abstract

Our recent pilot study has shown that the supplementation of omega-3 fatty acids (fish oil) immediately after a traumatic event may be effective toward the secondary prevention of post-traumatic disorder (PTSD). To lay the groundwork for addressing the mechanism by which omega-3 fatty acids can prevent PTSD, we analyzed its psychophysiological data. The psychophysiological data included heart rate, skin conductance, and continuous blood pressure during patient subjection to startling tones and idiographic trauma-related cues. Of the 8 patients, 1 met the diagnostic criteria for PTSD. Compared to the seven patients without PTSD, one patient with PTSD showed relatively large reactivity to the startle tones. In contrast, this patient did not show large reactivity to the trauma-related cue during script-driven imagery. The combination of psychophysiological measurements in our randomized control trial should shed light on the underlying mechanisms by which omega-3 fatty acids can prevent PTSD.

Keywords: Post-traumatic disorder, Fish oil, Fear memory, Script-driven imagery, Startle responses

1. Introduction

We have recently reported that dietary supplementation with omega-3 fatty acids (otherwise known as fish oil) immediately after the occurrence of a traumatic event could be effective in the secondary prevention of post-traumatic disorder (Matsuoka *et al.*, 2010). In this open-label pilot study, the scores of the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) derived from patients who underwent 12-weeks of omega-3 fatty acids supplementation were significantly lower than their historical scores (Matsuoka *et al.*, 2009).

Although the exact mechanisms by which omega-3 fatty acids can prevent PTSD are not known, we can posit some reasonable hypotheses. One possibility is that the effect is mediated by the omega-3-related facilitation of the clearance of fear memories from the hippocampus (Matsuoka, 2011). Supporting this hypothesis, emerging evidence suggests that omega-3 fatty acids facilitate neurogenesis in the hippocampus (Beltz, Tlusty, Benton, & Sandeman, 2007; Calderon & Kim, 2004) and that such neurogenesis facilitates the clearance of fear memories (Kitamura *et al.*, 2009). Besides this mechanism, a more recent study has revealed that deficits in omega-3 fatty acids can abolish endocannabinoid-mediated neuronal functions (Lafourcade *et al.*, 2011) that facilitate the extinction of fear memories (Marsicano *et al.*, 2002). It is also possible that omega-3 fatty acids are beneficial because of their ability to mediate a reduction of sympathetic activity. A generally accepted notion is that exaggerated and prolonged sympathetic activity contributes to the development of PTSD (Charney, Deutch, Krystal, Southwick, & Davis, 1993); omega-3 fatty acids have been shown to lower this activity (Delarue *et al.*, 2003; Hamazaki *et al.*, 2005; Spence, Thornton, Muir, & Westcott, 2003). However, in any of these cases, a single assessment of CAPS is not sufficient to provide new insights into these potential mechanisms.

In order to lay the groundwork for addressing the mechanism of the effects of omega-3 fatty acids on PTSD, we analyzed psychophysiological data in above-mentioned open-label pilot study. Physiological measurements included heart rate, skin conductance, and blood pressure. The measurement paradigms included assaying patients' responses to a startling sound and to a trauma-related cue, otherwise known as script-driven imagery. These paradigms are the same as those used to measure autonomic functions, but they quantify different psychophysiological attributes. The indices derived from the first paradigm reflect a mixture of the hyperarousal symptoms (Griffin, 2008; Shalev *et al.*, 2000) and vulnerability (Guthrie & Bryant, 2005; Orr *et al.*, 2003) common to PTSD, while those derived from the second paradigm reflect an inner expression of aversive emotions caused by the recollection of a traumatic event—that is, fear memory (Pitman, Orr, Fergue, de Jong, & Claiborn, 1987). In this study, we report the results of these psychophysiological assessments.

2. Methods

2.1 Participants

This study was conducted as a part of the Tachikawa Project for Prevention of Post-traumatic Stress Disorder with Polyunsaturated Fatty Acid (registered as NCT00671489 at <http://clinicaltrials.gov>). All participants were selected from 122 consecutive Japanese patients who were injured and hospitalized into the intensive care unit of the National Disaster Medical Center, Tokyo between May 2008 and October 2008 (see Figure 1). The inclusion criteria were (a) ≥ 18 years of age, (b) native Japanese-speaking ability, (c) our ability to contact patients within 240 h of injury, and dosing in oral use, and (d) physical and mental ability to understand the scope of the study and to consent to participating in the trial. The exclusion criteria were (a) clearly irretrievable acute brain parenchyma damage and subdural or subarachnoidal bleeding, as detected by computed tomography and/or magnetic resonance imaging, (b) cognitive impairment: mini-mental state examination score < 24 , (c) heavy alcohol use or $100 \text{ IU/L} \leq \gamma \text{GTP}$ in administration, (d) heavy tobacco use (> 40 cigarettes per day), (e) history or current diagnostic suspicion of psychosis or bipolar I disorder, (f) diagnostic suspicion of alcoholic or substance-related disorders or eating disorders, (g) existence of serious symptoms, such as suicidal ideation, self-harm behavior, dissociation, or other status necessitating rapid psychiatric treatment, (h) use of anti-epilepsy drugs, lithium, ethyl icosapentate, or anti-coagulant drugs (for example, aspirin, warfarin) at regular intervals within 3 months of injury, (i) regular use of polyunsaturated fatty acids supplements within 3 months of injury, and (j) a habit of eating fish > 4 times a week. Of 27 candidates, 15 agreed to participate in the whole study, but eventually only 8 male patients participated in this psychophysiological study. The reasons for nonparticipation were refusal ($n = 1$), inability to attend due to poor physical condition ($n = 2$), and non-attendance ($n = 4$). The mean age of the participants was 36.6 ± 17.6 years; their accident types were motor vehicle accidents ($n = 4$), fall from a height ($n = 2$), and work-place accidents ($n = 2$). The patients who participated in this study did not differ significantly in age or severity of injury from nonparticipants, but participants tended to be male. Written informed consent was obtained from every participant after providing a complete description of the study. This study was approved by the Institutional Review Board of National Disaster Medical Center.

All participants took a dietary supplement of omega-3 fatty acids containing 1470 mg docosahexaenoic acid and 147 mg eicosapentaenoic acid per day for 12 weeks.

A diagnosis of PTSD was made by the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS; Asukai, Hirohata, Kato, & Konishi, 2003; Blake *et al.*, 1995) at 12 weeks after participation.

2.2 Stimuli

The startling tones used in this study were essentially the same as those described in previous studies (Orr, Lasko, Shalev, & Pitman, 1995). Stimuli consisted of 15 sudden, 95 dB(A), 1000 Hz, 500 ms pure tones, with 0 ms rise and fall times. Inter-stimulus intervals were randomly ranged from 27 to 52 s.

Idiographic trauma-related cues used in the study were essentially the same as those described in previous studies (Pitman, *et al.*, 1987), except for language. On the basis of a prior interview by the clinical psychologist, each patient's experience of their accident was recorded as a traumatic injury script. The script was digitally recorded with a loud, slow, and tense voice by an independent experimenter who had never met the patients before the experiment. The length was approximately 30 s, which corresponds to approximately 160 letters in Japanese.

2.3 Apparatus and Physiological measures

A 3 × 3-m, sound-attenuated, temperature-controlled experimental room was used. Stimuli were presented through binaural headphones (Sony, MDR-CD900ST) plugged into USB audio interface (digidesign Mbox2), controlled by Mac OS X computers (Apple, Mac Pro, MA970J/A, Mac OS X 10.5.5). In developing these applications, we included much of the software code utilized in previous studies (Matsumura, Yamakoshi, & Ida, 2009).

Heart rate (HR) was obtained from electrocardiogram (ECG) readings that were recorded through disposable electrodes placed bilaterally on the arms and connected to a bioamplifier (Monte system, ECG100C). Skin conductance (SC) was obtained from the index and middle finger of the left hand through an Ag/AgCl transducer that was filled with isotonic electrode paste and attached to a bioamplifier (Monte system, GSR100C). Mean blood pressure (MBP) was derived from a blood pressure contour. Blood pressure was measured noninvasively through a finger cuff that was attached to the annular finger of the left hand and connected to a continuous blood pressure monitor (MEDi SENS, MUB101). Analog output was sampled at 16 bit, 1000 Hz by an integrated bioamplifier system (Monte system, BIOPAC MP150 system). Output was then transferred and stored digitally on a Mac Pro computer using AcqKnowledge software (Monte system). Software was run in a virtual Windows XP environment (Parallels, Parallels Desktop 4.0) constructed on a Mac Pro.

2.4 Procedure

This experiment was conducted after the patients' diets were supplemented with omega-3 fatty acids for 12-weeks after injury. After administration of initial instructions and setup of instruments, the participants sat in a reclining chair in the experimental room. A 5-min adaptation period was followed by a 10-min startle period. Participants were told to sit quietly and listen to the tones until the experimenter informs them that they are finished.

After a short break, and a second round of instruction, a 3-min adaptation period was followed by a 2-min script period. The script period consisted of 4 continuous 30 s periods, namely: baseline, read, imagery, and recovery. Participants were asked to sit quietly, listen to the script, imagine it as realistically as possible, and relax. To prevent mistakes, short instruction was given to patients immediately before each period, except pre-baseline.

2.5 Data Reduction

Startle responses of HR, SC, and MBP were calculated by subtracting the mean HR and SC levels 1 s immediately preceding tone onset from the maximum levels 1 to 4 s after tone onset. Initial MPB levels were similarly subtracted from the MBP maxima that occurred 5 to 8 s after tone onset. These values, except for those from the first trial (Lykken, Iacono, Haroian, McGue, & Bouchard, 1988), were averaged to give a mean response score.

HR, SC, and MBP values during script-driven imagery were averaged over each 30 s period. Then, reactivity during script delivery was calculated by subtracting the baseline level from the imagery level.

3. Results

On the basis of CAPS at a 12-weeks-post-injury follow-up examination — that is, immediately after the experiment — 1 patient was diagnosed as having PTSD with a total CAPS score of 76.

3.1 Startling tones

Reactivity values of the patient with PTSD and seven patients without PTSD are presented together in Figure 2. Overall, the reactivity of the patient with PTSD was high.

3.2 Script-driven imagery

In Figure 3, the reactivity values during imagery of idiographic trauma-cues are presented together with their empirical cut-offs for PTSD for both the patient with PTSD and for the 7 patients without PTSD. The sensitivity and specificity of these cut-offs for PTSD are 69% and 89%, respectively. (Orr, Metzger, & Pitman, 2002) No HR responses exceeded the cut-off (1.9 beats per minutes^{1/2}). Additional 1-sample *t*-tests indicated that mean HR^{1/2} reactivity (-0.35 ± 1.69) was significantly below the PTSD cut-off ($t(7) = 3.77, p = .007, d = 1.33$). Overall, the reactivity of the patient with PTSD was not high.

4. Discussion

To begin probing the mechanisms that underlie the prevention of PTSD by omega-3 fatty acids, we conducted a psychophysiological assessment. To our knowledge, no studies have examined the psychophysiology of PTSD in injured Japanese patients. The experimental and measurement procedures were finished without serious difficulty and the raw data obtained had few noticeable artifacts (not shown). It should be noted that, because our laboratory was not barrier-free, patients in wheel chairs or using crutches had some difficulty participating in the experiment.

Reactivity varied according to the measurement paradigm and indices used. The reactivity of the patient with PTSD in the startle tone paradigm (see, Figure 2) was generally large. This tendency is consistent with the previously mentioned notion that startle reactivity reflects a mixture of the hyper-arousal symptoms (Griffin, 2008; Shalev, *et al.*, 2000) and vulnerability (Guthrie & Bryant, 2005; Orr, *et al.*, 2003) often found in PTSD. In contrast, the reactivity in script-driven imagery in the patient with PTSD was not large at all. Considering that reactivity during script-driven imagery reflects inner expression of aversive emotions caused by the recall of traumatic event (Pitman, *et al.*, 1987), this data might suggest that clearance of traumatic event memory—that is, fear memory—from the hippocampus has been facilitated.

We show here the potential usefulness of psychophysiological assessment in examining the underlying mechanisms by which omega-3 fatty acids may prevent PTSD. However, our conclusions are based solely on one patient with PTSD. Therefore, it is currently unknown if such reactivity patterns are representative of PTSD patients in general, or if they are specific to those who have undergone 12 weeks of omega-3 fatty acids supplementation. To examine these questions, we have begun a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (registered as NCT00671099 at <http://clinicaltrials.gov>).

We measured MBP throughout the experiment. To our knowledge, no studies have reported PTSD-related MBP reactivity in a startle paradigm. Because BP increase is observed regardless of patients' responder type (that is, their tendency to have cardiac or vascular responses; Gregg, Matyas, & James, 2002; Julius, 1988) BP measurements are considered to be one of the most robust indices among all psychophysiological measures. In fact, BP has begun to be regarded as a potentially useful index (Pole, 2007; Tucker *et al.*, 2007). In future studies, BP will be more closely monitored, in addition to the classical measurements of HR and SC.

We confirmed the feasibility of carrying out psychophysiological assessments in patients who have taken omega-3 fatty acids supplements immediately after traumatic events. Psychophysiological assessment appears to be useful in the examination of the mechanisms by which omega-3 fatty acids prevent PTSD.

References

- Asukai, N., Hirohata, S., Kato, H., *et al.* (2003). Psychometric properties of the Japanese-language version of the Clinical-Administered PTSD Scale for DSM-IV. *Japanese Journal of Traumatic Stress, 1*, 47-53.
- Beltz, B. S., Tlusty, M. F., Benton, J. L., *et al.* (2007). Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neuroscience Letters, 415* (2), 154-158. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.010>
- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., *et al.* (1995). The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *Journal of Traumatic Stress, 8* (1), 75-90. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02105408>
- Calderon, F. & Kim, H. Y. (2004). Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons.

Journal of Neurochemistry, 90 (4), 979-988. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x>

Charney, D. S., Deutch, A. Y., Krystal, J. H., *et al.* (1993). Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50 (4), 295-305.

Delarue, J., Matzinger, O., Binnert, C., *et al.* (2003). Fish oil prevents the adrenal activation elicited by mental stress in healthy men. *Diabetes & Metabolism*, 29 (3), 289-295. [http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70039-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70039-3)

Gregg, M. E., Matyas, T. A., & James, J. E. (2002). A new model of individual differences in hemodynamic profile and blood pressure reactivity. *Psychophysiology*, 39 (1), 64-72. <http://dx.doi.org/10.1017/S0048577202001154>

Griffin, M. G. (2008). A prospective assessment of auditory startle alterations in rape and physical assault survivors. *Journal of Traumatic Stress*, 21 (1), 91-99. <http://dx.doi.org/10.1002/jts.20300>

Guthrie, R. M. & Bryant, R. A. (2005). Auditory startle response in firefighters before and after trauma exposure. *The American Journal of Psychiatry*, 162 (2), 283-290. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.283>

Hamazaki, K., Itomura, M., Huan, M., *et al.* (2005). Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition*, 21 (6), 705-710. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2004.07.020>

Julius, S. (1988). The blood pressure seeking properties of the central nervous system. *Journal of Hypertension*, 6 (3), 177-185. <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-198803000-00001>

Kitamura, T., Saitoh, Y., Takashima, N., *et al.* (2009). Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell*, 139 (4), 814-827. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.020>

Lafourcade, M., Larrieu, T., Mato, S., *et al.* (2011). Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nature Neuroscience*, 14 (3), 345-350. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2736>

Lykken, D. T., Iacono, W. G., Haroian, K., *et al.* (1988). Habituation of the skin conductance response to strong stimuli: a twin study. *Psychophysiology*, 25 (1), 4-15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.1988.tb00949.x>

Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., *et al.* (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418 (6897), 530-534. <http://dx.doi.org/10.1038/nature00839>

Matsumura, K., Yamakoshi, T., & Ida, T. (2009). Performance measures of alcohol-induced impairment: towards a practical ignition-interlock system for motor vehicles. *Perceptual and Motor Skills*, 109 (3), 841-850. <http://dx.doi.org/10.2466/pms.109.3.841-850>

Matsuoka, Y. (2011). Clearance of fear memory from the hippocampus through neurogenesis by omega-3 fatty acids: a novel preventive strategy for posttraumatic stress disorder? *BioPsychoSocial Medicine*, 5, 3. <http://dx.doi.org/10.1186/1751-0759-5-3>

Matsuoka, Y., Nishi, D., Nakajima, S., *et al.* (2009). The Tachikawa cohort of motor vehicle accident study investigating psychological distress: design, methods and cohort profiles. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 44 (4), 333-340. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-008-0438-6>

Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., *et al.* (2010). Omega-3 fatty acids for secondary prevention of posttraumatic stress disorder after accidental injury: an open-label pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30 (2), 217-219. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181d48830>

Orr, S. P., Lasko, N. B., Shalev, A. Y., *et al.* (1995). Physiologic responses to loud tones in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 104 (1), 75-82. <http://dx.doi.org/10.1037//0021-843X.104.1.75>

Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., *et al.* (2003). Physiologic responses to sudden, loud tones in monozygotic twins discordant for combat exposure: association with posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60 (3), 283-288. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.283>

Orr, S. P., Metzger, L. J., & Pitman, R. K. (2002). Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 25 (2), 271-293. [http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X\(01\)00007-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X(01)00007-7)

Pitman, R. K., Orr, S. P., Foa, D. F., *et al.* (1987). Psychophysiological assessment of posttraumatic stress disorder imagery in Vietnam combat veterans. *Archives of General Psychiatry*, 44 (11), 970-975

Pole, N. (2007). The psychophysiology of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*,

133 (5), 725-746. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.725>

Shalev, A. Y., Peri, T., Brandes, D., *et al.* (2000). Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. *The American Journal of Psychiatry*, 157 (2), 255-261. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.255>

Spence, J. D., Thornton, T., Muir, A. D., *et al.* (2003). The effect of flax seed cultivars with differing content of alpha-linolenic acid and lignans on responses to mental stress. *Journal of the American College of Nutrition*, 22 (6), 494-501

Tucker, P. M., Pfefferbaum, B., North, C. S., *et al.* (2007). Physiologic reactivity despite emotional resilience several years after direct exposure to terrorism. *The American Journal of Psychiatry*, 164 (2), 230-235. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.164.2.230>

Note

Note 1. Kenta Matsumura is now at School of Mechanical Engineering, College of Science and Engineering, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan (Tel: 81-76-264-6467 E-mail: kental6moon@se.kanazawa-u.ac.jp)

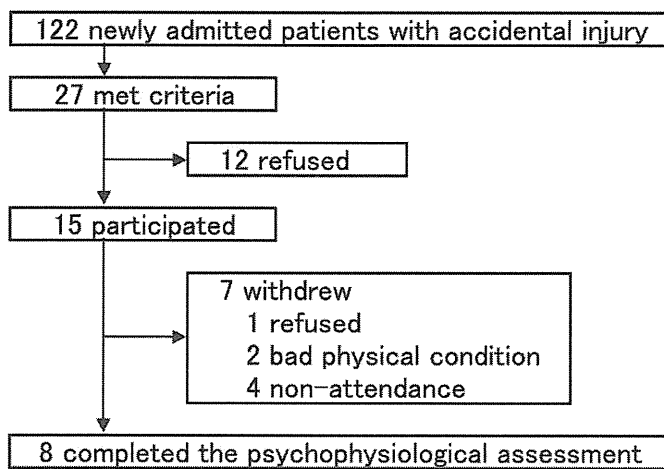


Figure 1. Flowchart of patients

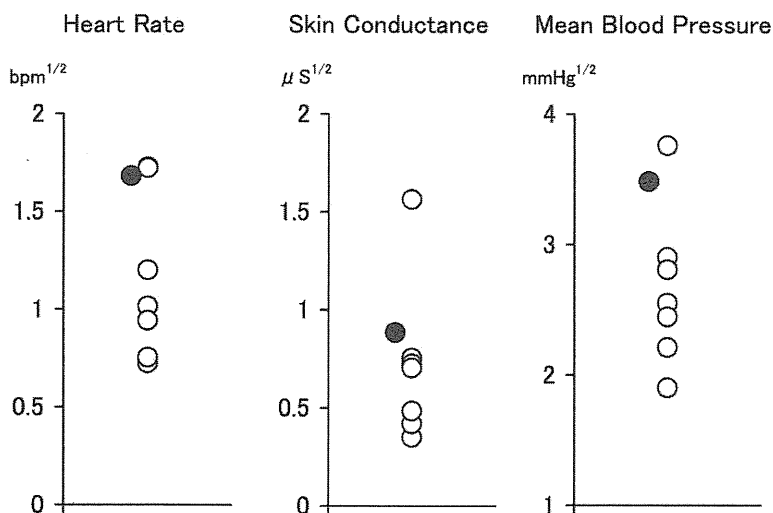


Figure 2. Physiological reactivity to startle sounds in patients with (filled circles) and without (open circles) PTSD after 12-weeks supplementation with omega-3 fatty acids

Note. BPM = beat per minutes; μS=μSiemens.

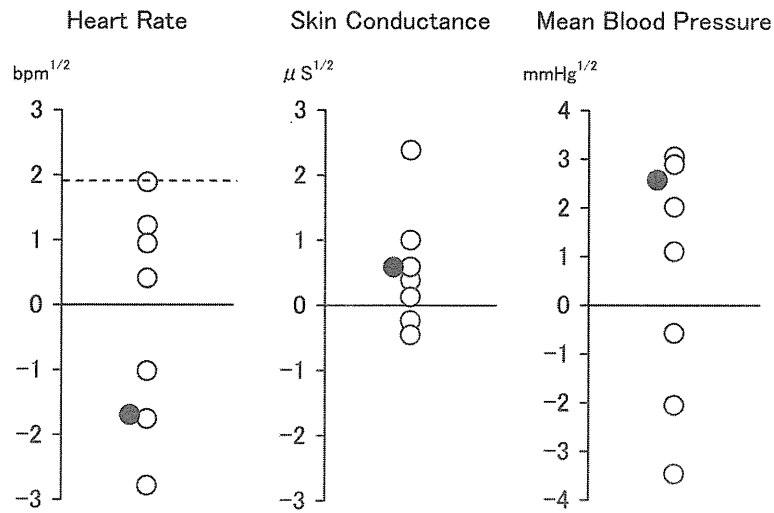


Figure 3. Physiological reactivity during imagery of idiographic trauma-cues in patients with (filled circles) and without (open circles) PTSD after 12-weeks supplementation with omega-3 fatty acids

Note. Dashed lines represent empirical cut-offs for PTSD.

BPM = beat per minutes; $\mu S = \mu$ Siemens.



Attenuating posttraumatic distress with omega-3 polyunsaturated fatty acids among disaster medical assistance team members after the Great East Japan Earthquake: The APOP randomized controlled trial

Matsuoka *et al.*