

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09803

研究課題名(和文) うつ病に対するECTの改善効果：MRSとPETによるエネルギー代謝の検討

研究課題名(英文) Effect of electro-convulsive therapy on depression: MRS and PET study

研究代表者

竹林 淳和 (Takebayashi, Kiyokazu)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50397428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： うつ病に対する電気けいれん療法(ECT)の効果を明らかにするため、脳内の活性化ミクログリアの測定した。ECTによる治療効果と脳内の免疫機構の変化との関係について明らかにすることを目的とした。ECTによる治療前後で治療抵抗性のうつ病患者に対して第二世代のtranslocator protein (TSPO) tracer である[11C]DPA7の結合能を測定した。ECT施行前のHDS-R 16点、MADRS 24点、施行後のHDS-R 7点、MADRS 11点であった。施行前後で脳幹・視床および大脳皮質領域に点在して[11C]DPA7の結合能(BP)の上昇が見られた。

研究成果の概要(英文)： To elucidate the the effect of Electric Convulsive Therapy (ECT) on the depression, alteration of microglial activation in the brain of depressive patient were examined. Binding potential (BPND) of 2nd-generation translocator protein (TSPO) tracer [11C]DPA713 were measured before and after ECT in the brain of patient with treatment-resistant depression. Hamilton Rating Scale for Depression (HDS-R) score and Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) were 16 and 24 before the ECT treatment, and 7 and 11 after treatment, respectively. [11C]DPA713 BPND in several brain regions, such as brain stem, thalamus, and several cortical areas are elevated. Because of the limited number of subject examined, we fail to find alteration of [11C]DPA713 BPND, microglial activation, before and after ECT, nor correlation between psychometric scores and [11C]DPA713 BPND. Further research is needed to elucidate the mechanism of remedial effect of ECT in the treatment of depression.

研究分野：神経画像

キーワード：うつ病 電気けいれん療法 脳内ミクログリア

1. 研究開始当初の背景

近年、うつ病患者は増加の一途をたどり、厚生労働省の調査では平成 20 年に 100 万人を超えたことが明らかとなった。うつ病に対して認知行動療法や薬物療法が 60 ~ 80% に有効とされるが、40% の患者が治療抵抗性である (Lang & Borgwardt, 2013)。このため、うつ病に起因する社会経済的影響は甚大である。難治性のうつに対して、電気けいれん療法 (electro-convulsive therapy: ECT) が最も有効な治療法であり (Payne and Prudic, 2009)、抗うつ薬以上の治療効果を発揮する。ECT の効果発現までの時間は薬物治療に比べるとかなり早いことから、ECT は薬物療法とは異なる治療メカニズムを持つと考えられるがうつ病に対する ECT の作用機序は未だによくわかっていない。

2. 研究の目的

本研究では、当初、うつ病に対する ECT の治療前後における糖代謝と乳酸産生量の関係について比較検討することを目的とし、

PET により脳内ブドウ糖代謝を、¹H-MRSI により脳内乳酸産生量を計測することとした。しかしながら、うつ病の脳内において、乳酸の動態の変化を ¹H-MRSI で検出することが困難であることが明らかとなった。このため、うつ病に対する ECT の治療前後における脳内の免疫機構の変化と治療効果との関係に着目し、PET による脳内の活性化ミクログリアの測定し、ECT の治療メカニズムを解明することで、うつ病の病態メカニズムや治療メカニズムを明らかにすることとした。

3. 研究の方法

[1] 対象

本研究の対象は、浜松医科大学附属病院精神科神経科において精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) により大うつ病性

障害と診断される患者。

導入基準: 年齢: 18 歳 ~ 60 歳で過去 6 か月以上の治療歴があり、治療抵抗性として下記の基準を満たすものを対象とする。

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score \geq 16 点

global assessment of function (GAF) \geq 60

除外項目: 以下のいずれかに該当するものは除外する。

糖尿病をはじめとする一般身体疾患を有し、現在治療中である者。

脳血管障害、頭部外傷、てんかんや多発性硬化症などの神経疾患、自己免疫疾患がある者。

双極性障害 (躁状態) を含む、精神障害を合併、あるいは、既往がある者。

除外診断には Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorder (SCID-1) を DSM-5 用に改編したものを使用する。

[2] 電気けいれん療法 (ECT)

ECT はパルス波治療器サイマトロン (米国ソマティックス社製) を使用し、『米国精神医学会タスクフォース - ECT 実践ガイド』 (医学書院) に準じて施行する。静脈麻酔薬はプロポフォール、筋弛緩薬はスキサメトニウムまたはベクロニウムを使用し、電極配置は両側性とする。初回の刺激用量は half-age 法に従って決定し、発作波の発現により刺激用量を増加する。ECT の施行は週 3 回の頻度で最大 12 回施行する。担当医により抑うつ症状の十分な改善が得られたと判断された時点で施行を終了する。ECT 試行前 (T_0)、ECT の最終施行 2 週間後 (T_1) に以下の症状評価と脳画像検査を行った。

[3] 症状評価、心理検査

Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-R)

Montgomery-Asberg Depression Scale

(MADRS)

□ global assessment of function(GAF)

[4] 脳画像検査

PET スキャンには、浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナ SHR-12000 を用いる。PET 計測に先立ち、サーモプラスチックで頭部を固定し MRI を撮像する。PET 計測にあたっては、MRI 撮像時の頭部の位置情報をもとに、PET ガントリーを AC-PC ラインを中心に平行になるよう設定し、同じサーモプラスチックで頭部を固定する。血漿検査のための静脈血 10 ml を採取した後、ミクログリア活性化の計測を行う。^{[11C]DPA713} トレーサーを 3.5 MBq/kg[体重]の用量で静脈内投与し、62 分間の連続撮像を施行する。

4 . 研究成果

対象者は 57 歳女性、9 カ月の治療歴があり、抗うつ薬 4 剤に対する反応性が乏しく、ECT 施行前の HDS-R 16 点、MADRS 24 点、GAF 50 点であった。ECT 施行 2 週後の HDS-R 7 点、MADRS 11 点、GAF 62 点で ECT による抑うつ症状の改善が見られた。施行前後の PET 所見で脳幹・視床において DPA の集積の上昇が見られ、大脳皮質領域でも点在して上昇が見られた。

近年、脳内神経免疫因子と気分障害との関連が注目を浴びており (Bhattacharya et al., 2016; Brisch et al., 2017)、脳内の炎症反応や老化によって引き起こされるミクログリアの構造や機能変化がうつ病を引き起こし、神経可塑性 neuroplasticity や神経新生 neurogenesis の傷害との関連が指摘されている (Yirmiya et al., 2015)。これらの病態仮説を基にうつ病、あるいは抑うつ状態の治療において、ミクログリアの活性を抑制し、脳内の神経炎症や酸化ストレスを軽減する薬剤を使用する試みが進められている (Soczynska et al., 2017; Dean et al., 2017)

本研究ではうつ病に対する ECT の治療前後における脳内の免疫機構の変化と治療効果との関係について、PET による脳内の活性化ミクログリアの発現量の変化から、ECT の治療メカニズムを検討した。本研究は被験者が少ないこともあり preliminary な結果にとどまった。今後、さらに被験者を増やし、うつ病の病態におけるミクログリアが果たす役割を明らかにすることは大変重要であると考えられる。

引用文献

- Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract.* 15(5):346-68, 2009
- Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem.* 31(6):761-77, 2013
- Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology.* 233(9):1623-36, 2016
- Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci.* 38(10):637-658. 2015.
- Brisch R, Steiner J, Mawrin C, Krzyzanowska M, Jankowski Z, Gos T. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol.* 31(9):1149-1165, 2017
- Soczynska JK, Kennedy SH, Alsuwaidan M, Mansur RB, Li M, McAndrews MP, Brietzke E, Woldeyohannes HO, Taylor VH, McIntyre RS. A pilot, open-label, 8-week study evaluating the efficacy, safety and

tolerability of adjunctive minocycline for the treatment of bipolar I/II depression. *Bipolar Disord.* 19(3):198-213, 2017

Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M, Mohebbi M, Ng CH, Maes M, Berk L, Sughondhabiroom A, Tangwongchai S, Singh AB1, McKenzie H, Smith DJ, Malhi GS, Dowling N, Berk M. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: A proof of concept trial. *Aust N Z J Psychiatry.* 51(8):829-840, 2017

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

竹林 淳和 (TAKEBAYASHI, Kiyokazu)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 50397428

(2)研究分担者

横倉 正倫 (YOKOKURA, Masamichi)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00529399

(3) 研究分担者

亀野 陽亮 (KAMENO, Yosuke)
浜松医科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 40537255