

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17094

研究課題名（和文）神経炎症・酸化ストレスに着目し電気けいれん療法の再発予測因子を探索する前向き研究

研究課題名（英文）Changes of neuroinflammatory and oxidative stress blood markers during ECT in schizophrenia and mood disorders

研究代表者

奥平 和也 (Okuhira, Kazuya)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70644087

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,300,000円

研究成果の概要（和文）：ECTによる末梢血炎症・酸化ストレスマーカーの変化を検討した。ECT前後で炎症マーカーであるsIL-2Rが減少した。ECT前後で抗炎症作用のあるEPAとDHAが増加した。ECT前後で抗酸化ストレスマーカーである25OH-VitDが増加した。これらの結果はECTの抗炎症作用、抗酸化ストレス作用を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果はECTの抗炎症作用、抗酸化ストレス作用を示唆しており、統合失調症と気分障害におけるECTは、生物学的に抗炎症作用、抗酸化ストレス作用を介して、精神症状の影響を与える可能性がある。この研究成果は電気けいれん療法の再発予測因子に至る重要な知見となりうる。

研究成果の概要（英文）：We investigated changes in peripheral blood inflammation and oxidative stress markers during ECT. The inflammatory marker sIL-2R decreased during ECT. Anti-inflammatory EPA and DHA increased during ECT. The antioxidant stress marker 25OH-VitD increased during ECT. These results suggest the anti-inflammatory and antioxidant stress effects of ECT.

研究分野：精神医学

キーワード：電気けいれん療法 再発 気分障害 統合失調症 炎症・酸化ストレスマーカー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに、年齢、罹病期間、薬物治療歴などの臨床項目や電気けいれん療法の治療パラメーターと再発率の関連を検討した研究はいくつか存在するが (Dombrovski 2005, Itagaki 2017 Nordenskjöld 2011, Rosen 2016, Shibasaki 2015)、後方視的研究が多く (Itagaki 2017, Rosen 2016, Shibasaki 2015) 対象者の選択バイアスの存在や再発の有無を調査するための追跡体制が良好にデザインされていない、などの問題がある。加えて、電気けいれん療法の治療効果の生物学的指標の候補として、いくつかの先行研究で末梢血の炎症・酸化ストレスマーカーの変化が検討されているが (van Buel 2015, Yroni 2018) 長期的な追跡体制のもとで炎症・酸化ストレスマーカーと電気けいれん療法後の再発の関連を検討した研究は我々が知る限り存在しない。本研究では、重度の精神症状のために初めて電気けいれん療法が実施される気分障害と統合失調症スペクトラム障害の患者を対象に、術前に発症年齢や自殺企図歴などの臨床背景を評価し、術前、術直後、術後 3 ヶ月、再発時に精神症状と末梢血炎症・酸化ストレスマーカーを測定する。また、実施した電気けいれん療法の詳細な治療パラメーターも記録する。電気けいれん療法後に 12 ヶ月の追跡期間をもって再発の有無を前向きに調査し、術前の精神症状、臨床背景、電気けいれん療法の治療パラメーター、術前、術直後と術後 3 ヶ月、再発時の精神症状と末梢血炎症・酸化ストレスマーカーの変化と再発の関連を検討し、電気けいれん療法の再発予測指標を探索する。

2. 研究の目的

気分障害と統合失調症スペクトラム障害は高い有病率を持ち、患者の生活の質 (QOL) を障害し、社会経済の損失にも大きなインパクトを与える重要な疾患である (Whiteford 2013)。両疾患においては、薬物療法と心理社会療法が治療の中心であるが、昏迷状態、切迫した自殺企図、拒食による身体衰弱などで迅速で確実な症状の改善が必要な場合には電気けいれん療法が適応となる (本橋 2013)。電気けいれん療法は、近年その有効性が科学的に再確認され、重篤な精神症状を持つ患者に有意義な治療法となっているが、施行後 1 年以内に 30~50% の患者において精神症状の再発が認められるという高い再発率が問題となっている (Jelovac 2013, Nordenskjöld 2011)。

本研究の目的は、術前の精神症状、臨床背景、電気けいれん療法の治療パラメーター、術前後の末梢血炎症・酸化ストレスマーカーの変化と電気けいれん療法術後の精神症状の再発の関連を検討し、電気けいれん療法の再発予測指標を明らかにすることである。

良好にデザインされた前向き観察研究によって、電気けいれん療法術後の精神症状の再発を予測する臨床指標、生物学的指標が明らかになれば、同療法の再発予測指標の新たなエビデンスの構築につながる。本研究は、1 年間という追跡機関を設けて前向きに電気けいれん療法の再発と炎症・酸化ストレスマーカーの関連を検討する点で独自性が高い。そして再発予測指標が明らかになることにより、再発のハイリスク患者については重点的なフォローアップ体制をとることが可能となる。また将来的には 3 脂肪酸など炎症・酸化ストレスを制御する治療によって再発を予防する新たな介入方法の確立に発展する可能性がある。よって本研究の結果は気分障害および統合失調症スペクトラム障害患者の治療に直接的に貢献し、その臨床的有用性は非常に高い重要で意義深い研究である。

3. 研究の方法

研究対象は、和歌山県立医科大学附属病院神経精神科に入院し、重度の精神症状のため初めて電気けいれん療法が実施される気分障害 (うつ病・躁うつ病) と統合失調症スペクトラム障害の患者である。精神疾患の診断には「精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版」(DSM-5) の診断基準を用い、Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) を用いて診断する。電気けいれん療法の適応は、電気けいれん療法 (ECT) 推奨事項 改定版 (本橋ら 精神神経誌 第 115 巻 586-600 項, 2013) の「急性期 ECT の適応基準」に従う。除外基準は、医師により対象として不相当と判断された者、とする。

選択基準は「精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版」(DSM-5) の診断基準により、うつ病、躁うつ病、統合失調症スペクトラム障害と診断される者、重度の精神症状のため初めて電気けいれん療法が実施される者、本試験への参加について、登録前に本人あるいは代諾者から署名による同意を得られた者である。

対象者あるいは代諾者から文書による同意を得て症例を登録した後、電気けいれん療法の術前に臨床背景を評価し、電気けいれん療法の治療パラメーターを記録し、術前、術直後、術後 3 ヶ月、再発時に精神症状と末梢血炎症・酸化ストレスマーカーを測定する。測定した各指標と電気けいれん療法術後 12 ヶ月の追跡期間中の精神症状の再発の有無の関連を検討し、電気けいれん療法の再発予測指標を明らかにする。

術前に評価する臨床項目は、年齢、性別、発症年齢、エピソード回数、他の精神疾患の合併の有無、自殺企図歴、入院回数、重症度 (CGI-severity scale)、精神症状尺度 (PANSS、HAM-D、YMARS、

BPRS)、BFCRS、向精神薬(抗精神病薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン薬、気分安定薬)の使用歴、である。

術直後と術後3ヵ月に評価する臨床項目は、改善度(CGI-improvement scale)、重症度(CGI-severity scale)、精神症状尺度(PANSS、HAM-D、YMARS、BPRS)、認知機能検査(BACS)、BFCRS、である。

再発時に評価する臨床項目は、重症度(CGI-severity scale)、精神症状尺度(PANSS、HAM-D、YMARS、BPRS)、BFCRS、である。

電気けいれん療法の治療パラメーターは、刺激強度、刺激回数、有効な発作の割合、を記録する。有効な発作の基準については、上田ら 総合病院精神医学 第22巻 153-161項, 2010に従う。

術前、術直後、術後3ヵ月、再発時の血液検査項目は、血算、CRP、高感度CRP、TNF、IL-6、sIL-2R、BDNF、酸化LDL、25OHビタミンD、TBARS、血中脂肪酸分画、である。血液検体は電気けいれん療法の術前7日以内および術後3日以降7日以内、術後3ヵ月、再発時に和歌山県立医科大学附属病院神経精神科病棟もしくは外来で採取し、血算とCRPは和歌山県立医科大学附属病院中央検査部で測定し、その他の項目の測定は株式会社エスアールエルに外注する。

追跡期間中(電気けいれん療法終了後12ヵ月)は、1ヵ月ごとにCGI-severity scaleを測定する。患者が他院に転医となった場合、追跡期間中は担当医に電話等で問い合わせる病状を確認する。転医のため当院への来院が困難な場合には術後3ヵ月あるいは再発時の臨床評価および血液検査はスキップする。研究期間中における治療は通常診療通り継続する。

再発の定義は、CGI-severity scaleが6点以上になった場合、あるいは再入院が必要となった場合、とする。

統計的評価の方法は電気けいれん療法を実施後12ヵ月の追跡期間中の精神症状の再発の有無をアウトカムとし、術前の精神症状、臨床背景、電気けいれん療法の治療パラメーター、術前、術直後と術後3ヵ月、再発時の末梢血炎症・酸化ストレスマーカーの変化を予測因子としてロジスティック解析を実施する。また、各群内の縦断的变化を対応のあるt検定あるいはWilcoxonの符号順位検定を用いて検討する。

なお、当院でのECT体制はパルス波治療器のみ、週に3日(月・水・金)施行、麻酔科医が静脈麻酔と筋弛緩薬を用い麻酔を管理する、「精神障害の診断と統計マニュアル第5版」(DSM-5)の診断基準で、うつ病あるいは躁うつ病あるいは統合失調症スペクトラム障害と診断、適応となる状況は電気けいれん療法推奨事項改訂版(2013年)に準拠し、精神科専門医を交えたカンファレンス形式により適応を決定する、本人と保護者に文書を用いて十分に説明し、書面による同意を得る、である。

4. 研究成果

対象は精神症状の急性増悪期に初めてECTが実施された統合失調症患者7名、大うつ病患者患者7名、躁うつ病患者2名である。ECT前後で末梢血中の高感度CRP、BDNF、TNF、IL-6、sIL-2R、酸化LDL、25OH-VitD、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、アラキドン酸(AA)、ジホモ-リノレン酸(DHLA)を測定した。各項目の正規性をShapiro-Wilk検定で評価し、正規分布する項目は対応のあるt検定、正規分布しない項目はWilcoxon符号順位検定で変化を検討した。

結果は、炎症マーカーは高感度CRP:ECT前後で16例中8例減少(SCZ:3例, MDD:3例, BP:2例)、TNF:ECT前後で16例中9例減少(SCZ:4例, MDD:3例, BP:2例)、IL-6:ECT前後で16例中10例減少(SCZ:3例, MDD:5例, BP:2例)、sIL-2R:ECT前後で16例中13例減少(SCZ:7例, MDD:4例, BP:2例)、BDNF:ECT前後で16例中10例増加(SCZ:5例, MDD:4例, BP:1例)であった。

酸化ストレスマーカーは酸化LDL:ECT前後で16例中13例減少(SCZ:6例, MDD:5例, BP:2例)、25OH-VitD:ECT前後で16例中13例増加(SCZ:6例, MDD:6例, BP:1例)であった。血中脂肪酸分画はEPA:ECT前後で16例中15例増加(SCZ:6例, MDD:7例, BP:2例)、DHA:ECT前後で16例中12例増加(SCZ:5例, MDD:6例, BP:1例)、DHLA:ECT前後で16例中9例増加(SCZ:3例, MDD:4例, BP:2例)、AA:ECT前後で16例中7例増加(SCZ:1例, MDD:5例, BP:1例)であった。

正規分布しない項目は高感度CRP、TNF、IL-6、sIL-2R、DHLA(Wilcoxon符号順位検定)であり、ECT前後でsIL-2Rは有意に減少した($P = 0.049$)。

正規分布する項目はBDNF、酸化LDL、25OH-VitD、EPA、DHA、AA(対応のあるt検定)であり、25OH-VitD、EPA、DHAが有意に増加した(25OH-VitD: $P = 0.014$ 、EPA: $P < 0.001$ 、DHA: $P = 0.007$)。

ECT前後で炎症マーカーであるsIL-2Rが減少し、抗炎症作用のあるEPAとDHAが増加し、酸化ストレスマーカーである25OH-VitDが増加した。これらの結果はECTの抗炎症作用、抗酸化ストレス作用を示唆している。

統合失調症と気分障害におけるECTは、生物学的に抗炎症作用、抗酸化ストレス作用を介して、精神症状の影響を与える可能性がある。

この研究成果は本研究の目的に至る重要な知見を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥平和也、石山雄大、小川伊勢、奥平この実、小林杏輔、福島嵩士、持田沙織、紀本創兵
2. 発表標題 統合失調症と気分障害における電気けいれん療法による末梢血炎症・酸化ストレスマーカーの変化
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------