

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591388

研究課題名(和文) 局所脳血流量解析による ECT 後易再燃性うつ病の病態及び再燃予測因子の解明

研究課題名(英文) Is anterior cerebral hypoperfusion after response to acute ECT a predictor of relapse tendency in depression?

研究代表者

鈴木 一正 (SUZUKI KAZUMASA)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：20312572

研究成果の概要(和文)：

電気けいれん療法(ECT)に反応したうつ病患者を6カ月間追跡し、再燃群と非再燃群に分類した。2群においてECT反応直後の脳血流(SPECT)画像をSnPM解析にて比較したところ、再燃群では非再燃群に比べて前頭葉内側面、両側前頭前野、眼窩回での血流が低下していた。これらの局所脳血流低下とECT後易再燃性が強く関連している可能性が示唆され、再燃防止の維持ECTの導入の指標の一つとなることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：

We studied relationship relapse-tendency after response to acute ECT and cerebral perfusion detected by SPECT in depression. We followed 22 depressive patients who responded to acute ECT for 6 months. Six patients relapsed and the other 16 patients kept remission. We analyzed cerebral perfusion(SPECT)with SnPM. We found that relapsed patients group indicated sufficiently anterior cerebral hypoperfusion after response to acute ECT compared to non-relapsed patients group. We speculate that the persistent anterior hypoperfusion may underlie relapse tendency in depression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：生物系医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：ECT, SPECT, うつ病

1. 研究開始当初の背景

電気けいれん療法(ECT)は、人工的にてんかん発作を誘発させることで、主に薬物治療難治性の重症の精神障害(気分障害、統合失

調症、カタトニア)を治療する方法である。なかでも、大うつ病性障害でのECTの反応率は80%以上とされて、薬物治療難治性うつ病の患者さんにとっては唯一の有効な治療

となっている。しかし、ECTに反応し、その後再燃予防の継続薬物治療を施行しても、約50%が6ヶ月以内に再燃してしまうことがわかっている(Awata, 2002a)。急性期 ECT 反応後に再燃してしまった症例に対しては、継続・維持 ECT の有効性が実証されている(高野, 2006)。急性期 ECT に反応した時に、易再燃性の予測が立てられれば、その時点で継続・維持 ECT を導入し、より強固な寛解維持治療を患者本人に推薦することができる。現在までに、ECT 以前の薬物治療抵抗性や急性期 ECT 後の残遺症状の高さが臨床指標変数による予測因子として指摘されているが、決定的なものはない。

我々はすでに、ECT 前後での SPECT による脳血流変化を解析し、平均脳血流量は改善するが、前部の大脳辺縁系では ECT に反応しても血流低下が持続することを見出し、これが薬物治療抵抗性や易再燃性と関連するのではないかと仮説を提示した(Awata, 2002b)。実際に、うつ病の一例において、前部辺縁系の脳血流低下が易再燃性に影響することを証明し、症例報告として発表した(Suzuki, 2006)。しかし、現在まで、我々の仮説を検証する多数例研究はなされていない。今回の研究により、再燃群と非再燃群での局所脳血流分布の特徴が明示されれば、易再燃性うつ病の病態解明の一助となる可能性があり、それと伴に SPECT による脳血流分布が易再燃性の臨床指標変数以外の予測因子になりうると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の主題は、ECT 反応後易再燃性うつ病患者を非再燃患者と比較し、易再燃群に特異的な脳血流分布と臨床的特徴を明らかにし、易再燃性うつ病の病態及び再燃予測因子を解明することである。

そのために、以下の2点が具体的研究目的と

なる。

(1) ECT 前の SPECT 検査による局所脳血流量を再燃群と非再燃群で比較し、同様に ECT 反応 2 週後の局所脳血流量も 2 群間で比較することで、易再燃群に特異的な局所脳血流分布を検証

(2) 再燃群と非再燃群の臨床特徴の比較検討

3. 研究の方法

(1) 対象の選択 東北大学病院で初めて急性期 ECT を施行された連続症例を対象に以下の基準にて選択する

① 参入基準：以下の2条件すべてを満たす
・DSM-IV での大うつ病性障害の基準に合致し、かつ以下に述べる“難治性”の定義に合致している。

・本人の同意能力がある場合は本人より当研究参加の文書による同意が得られている。本人の同意能力がない場合は保護者1名による文書による同意が得られている。

② 除外基準：認知症及び物質関連障害の既往及び併存。

難治性の定義：薬物治療抵抗性（少なくとも2種類のイミプラミン換算で150mg以上の抗うつ薬を各々4週間以上投与してもハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)で12点以下が1週間持続しない。)または、薬物治療不耐性（十分な薬物治療に耐えられない）。

(2) 治療計画 本研究での ECT はすべて、定電流短パルス矩形波刺激装置を使用し、筋弛緩薬を使うなど安全性を十分考慮した修正型 ECT で行う。急性期 ECT は、週に2-3回の頻度で、合計8-20回施行される。ECT 反応後は抗うつ薬である paroxetine 40 mg/day の継続薬物治療を行う。

(3) 研究の評価と解析

① ECT 反応・再燃の評価：2名の治療評価精

神科医により、ECT2 週後にハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) を測定し、1) ECT 前の HAM-D の 50%以下、かつ 2) HAM-D が 12 点以下を ECT 反応基準とした。反応症例を 2 週毎に再燃するか 6 ヶ月反応を維持するかを追跡する。HAM-D が 18 点以上を再燃基準とした。

②SPECT 検査・解析：ECT 施行前、ECT 反応 2 週後に SPECT 検査 (Tc-99m-ECD) を施行する。ECT 反応群をその後の追跡調査の結果により、再燃群と非再燃群の 2 群に分ける。ECT 施行前の局所脳血流の再燃群と非再燃群における比較、同様に ECT 反応後の局所脳血流の 2 群間比較を、SPM または SnPM を用いて解析する。その際、再燃群と非再燃群の 2 群間での年齢、性別、HAM-D スコアなどの臨床変数を交絡因子に入れる。

③予想される問題点：SPECT 検査で再燃群、非再燃群で有意差がでない可能性もある。その場合の原因の一つとしてサンプル数が少ないことが考えられ、研究をもう 1 年継続してサンプルを集め再度解析する。

4. 研究成果

(1)平成 17 年 1 月から平成 19 年 12 月までに ECT を施行した 65 名中、上記の ECT に反応したうつ病の 22 症例 (M:F, 6:16) (平均年齢 59 歳) を 6 カ月追跡し、再燃群と非再燃群を判定した。その結果 7 例 (M:F, 0:7) が再燃し、15 例 (M:F, 6:9) が非再燃であった (再燃率 31.8%)。

(2)SPECT の解析結果

①ECT 前後の SPECT 画像の比較

paired t-test で比較したが、ECT 前後で有意さはみられなかった

②寛解 vs 非再燃の SPECT 画像の比較

1. ECT 治療前の SPECT を用いて寛解群と寛解維持期間が有限群の群間比較 (two-sample-t-positive) を行い、寛解群では前頭葉無側面に有意に血流が高かった (SPM 解析)。

2. ECT 治療後の SPECT を用いて、寛解/再燃を主たる効果とし、性別、年齢、HAM-D スコアを交絡因子として群間比較 (two-sample-t-test) を行った。これは n が小さいことも考慮して SPM ではなく、SnPM で解析した。これを nonparametric な permutation で計算 (並び替え回数 10,000 回) すると、前頭葉内側面、両側前頭前野、眼窩回において有意に寛解群で血流が高かった。

今回の結果により、ECT 治療で反応したうつ病のうち 6 カ月以内に約 3 割が薬物治療にも関わらず再燃していることが分かった。ECT 反応直後の SPECT を再燃群と寛解維持群で比較すると前頭葉の局所脳血流量が寛解維持群で有意に高く、これが易再発性とかかわっていることが示唆された。今後、より多くの症例でこの結果が支持されれば、ECT 反応後の SPECT での前頭葉の局所血流がより強力な再発予防治療である維持 ECT を使う予測因子になりうると考えられた。

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 10 件)

1) 鈴木一正 : [ECT における地域連携] 米国における ECT ユニットと地域連携. 総合病院精神医学 22(2): 137-141, 2010 査読有

2) Francis A, Fink M, Appiani F, Bertelsen A, Bolwig TG, Bräunig P, Caroff SN, Carroll BT, Cavanna AE, Cohen D, Cottencin O, Cuesta MJ, Daniels J, Dhossche D, Fricchione GL, Gazdag G, Ghaziuddin N, Healy D, Klein D, Krüger S, Lee JW, Mann SC, Mazurek M, McCall WV, McDaniel WW, Northoff G, Peralta V, Petrides G, Rosebush P, Rummans TA, Shorter E, Suzuki K, Thomas P, Vaiva G, Wachtel L. Catatonia in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. J ECT. 26(4):246-7, 2010 査読有

3) 鈴木一正 : [今日の精神科治療ガイドライン] 統合失調症圏 緊張病 (カタトニア). 精神科治療学 22 巻増刊: 90-91, 2010 査読無

4) Suzuki H, Takano T, Tominaga M, Suzuki K, Kagaya Y. Acute embolic stroke in a patient with atrial fibrillation after

electroconvulsive therapy, Journal of Cardiology Cases 2, e12-e14, 2010. 査読有

5) Ito F, Kondo N, Fukushima S, Suzuki K, Awata S, Matsuoka H. Catatonia induced by idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Gen Hosp Psychiatry. 32(4): 447. e7-447. e10, 2009. 査読有

6) 鈴木一正: カタトニア概念の再検討. 臨床精神医学 38(6): 783-790, 2009 査読無

7) Suzuki K, Takano T, Fujiyama K, Tanabe Y, Matsuoka H. Panic Attack Associated With Flumazenil at Electroconvulsive Therapy Session. JECT. 25(2), 145, 2009 査読有

8) Suzuki K, Takamatsu K, Takano T, Tanabe Y, Matsuoka H: Should we convert demand mode to fixed mode when ECT is administered to patients with pacemakers?. J ECT 25(1) 76, 2009 査読有

9) Suzuki K, Ebina Y, T Shindo, Takano T, Awata S, Matsuoka H: Repeated Electroconvulsive Therapy Courses Improved Chronic Regional Pain with Depression Caused by Failed Back Syndrome. Med Sci Monit. 2009 Apr;15(4):CS77-9 査読有

10) Suzuki K, Takamatsu K, Takano T, Tanabe Y, Fujiyama K, Matsuoka H: Safety of Electroconvulsive Therapy in Psychiatric Patients Shortly after the Occurrence of Pulmonary Embolism. J ECT. 24(4):286-288, December 2008. 査読有

[学会発表] (計7件)

1) 鈴木一正. シンポジウム「ECTにおける医療連携」: アメリカにおける ECT ユニットと地域連携. 第22回総合病院精神医学会. 大阪. 2009. 11. 27

2) 鈴木一正. ECT のピットフォール. カタトニア: 身体合併症を併発しているカタトニアでの ECT. 首都圏 ECT ネットワーク第2回研究会. 東京. 2009. 10. 3

3) 鈴木一正, 高野毅久, 栗田主一, 松岡洋夫. 中高齢期のうつ病性障害・カタトニアに対する ECT の効果. 第31回日本生物学的精神医学会. 京都. 2009 04. 24

4) 田邊陽一郎, 鈴木一正, 高野毅久. 橋中心及び橋外髄鞘崩壊後、緊張病性昏迷に至り ECT が有効だった一例. 第21回日本総合病院精神医学会. 千葉. 2008. 11. 28

5) 高野毅久, 鈴木一正, 松岡洋夫. 下肢静脈血栓症を合併した緊張病性昏迷のうつ病に ECT を施行した一例. 第23回日本老年精神医学会. 神戸. 2008. 06. 27

6) 鈴木一正, 高松幸生, 高野毅久, 田邊陽一郎, 松岡洋夫: 電気けいれん療法が安全に施行できたペースメーカーを埋め込まれた老年期うつ病の一例: ペーシングの変更は必要か? 第23回日本老年精神医学会. 神戸. 2008. 06. 27

7) 鈴木一正, 高野毅久, 栗田主一, 松岡洋夫: シンポジウム ECT の標準化—ECT の安全な環境作りを目指して—ECT の適応と身体合併症を持つ精神科患者への ECT. 第104回日本精神神経学会. 東京. 2008. 05. 29

[図書] (計2件)

1) 鈴木一正, 松下正明監修, 栗田主一編集. 「日常診療で出会う—高齢者精神障害の診かた」高齢者の緊張病症候群, 8-2 脳器質性疾患と緊張病症候群, 中外医学社, 2011(印刷中)

2) Max Fink (著), 鈴木一正 (翻訳), 上田諭 (翻訳), 松木秀幸 (翻訳), 松木麻妃 (翻訳): 電気けいれん療法—医師と患者のためのガイド [単行本], 新興医学出版社 1-160P 2010/10

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木一正 (SUZUKI KAZUMASA)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 20312572

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 木之村重男 (KINOMURA SHIGEO)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70281996