

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16656

研究課題名（和文）PETを用いたうつ病のECT後の効果維持に関する予測因子の解明

研究課題名（英文）Elucidation of predictive factors for the maintenance effect of depression after ECT using PET

研究代表者

野上 毅（Nogami, Tsuyoshi）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30701940

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：女性のうつ病患者4名、平均年齢75歳が対象となった。被検者の内訳は、ECT施行後7.8カ月、37.1カ月、53.3カ月後、ECT施行後46.9カ月であるが、うつ病の再発によりECTを予定している患者、ECT施行後10.7カ月であるが、うつ病の再発によりECTを予定している患者、過去にECT施行歴がないが、ECTを予定しているうつ病患者であった。
線条体におけるドーパミントランスポーター結合能は、それぞれ1.41、1.53、1.65（HDRS：19点、20点、18点）、1.41（HDRS：23点）、0.82（HDRS：20点）、0.72（HDRS：20点）であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々が過去に行った研究では、ECT施行前後でDAT結合能は有意に減少することを示しているが、今回の結果では、ECTを行ってから時間が経過するに伴い、DAT結合能が増加することが示唆された。一方で、ECT未施行や1年未満のうつ病患者のDAT結合能は低かった。我々が行った別の研究では重度のうつ病患者では健常者と比較しDAT結合能が低下することを報告しており、このことから、ECT未施行または1年未満と経過時間が短い場合はDATの低下が持続している可能性が考えられた。今後のうつ病に対するECT治療に対する病態や治療経過を予測するうえで貴重な所見であると思われる。

研究成果の概要（英文）：Four female patients (average age was 75 years old) with depression participated in the study. Details of the subjects were (1)7.8 months,37.1 months, and 53.3 months after ECT, (2) 46.9 months after ECT, scheduled for ECT due to recurrence of depression, (3) 10.7 months after ECT, scheduled for ECT due to recurrence of depression, and (4) patient with depression scheduled for ECT who had never done ECT before.
The dopamine transporter binding potential in striatum were (1)1.41,1.53, 1.65 (HDRS:19, 20, 18), (2) 1.41 (HDRS:23), (3) 0.82 (HDRS:20), and(4) 0.72 (HDRS:20).

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 ECT ドーパミントランスポーター PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

平成 29 年度の患者調査によれば、我が国の気分障害の患者は 127.6 万人であり増加傾向にある。うつ病による社会的損失はアメリカでは心血管疾患などほかの重大な疾患の疾病費用に匹敵することが明らかになっているが (Greenberg et al., 1993)、日本においてもうつ病の総費用が年間 2 兆円であるとの研究もある (Sado., 2014)。

電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) は、様々な精神疾患に対して施行されており、気分障害の治療法においてもその有効性と安全性が確認されている。ECT は、即効性と高い反応率や寛解率が期待できる治療法であり、気分障害患者では、特に自殺の危険性が極めて高い場合や薬物治療へ抵抗性を認める場合等に施行されている。一方で ECT 終了後に何も治療を行わないと 6 割以上が 3 か月以内に増悪するといわれている (Jelovac et al., 2013)。ECT の作用機序については様々な研究されているが未だ十分な解明には至っていない。

我々の過去のうつ病患者における PET 研究では、 $[^{11}\text{C}]$ FLB457 を用いたドーパミン D2 受容体の結合能は ECT 前と最終治療の 1 日後で前帯状回において 25.2% 低下していることを報告している (Saijo et al., 2010)。このことはドーパミン神経伝達系が ECT において重要な役割を示していることを示唆している。ECT によるドーパミン D2 受容体結合能の減少はシナプス間隙のドーパミンレベルの増加に適応するメカニズムに起因している可能性があり、シナプス間隙の細胞外ドーパミン濃度はドーパミントランスポーター (DAT) により調整されているため、DAT の変化は ECT の作用機序として重要であると考えられる。

PET リガンドである $[^{18}\text{F}]$ FE-PE2I は、DAT に高い親和性 ($K_D=4\text{nM}$) を示し、加えて選択性の点からも DAT に対して最も特異性が高く、脳内動態も定量測定に適しており、その集積は、DAT およびドーパミン神経終末の数を反映することが示されている。すでにわれわれは、同リガンドが線条体の被殻および尾状核で高い結合能値を示すこと、簡便な動態解析により高い精度で結合能が求められることを確認し、妄想を伴う認知症、うつ病を対象とした撮像を行っている。

前述のように、ECT はうつ病に対する最も効果のある治療法の 1 つであるが、その作用機序は明らかではない。また効果についても、寛解を維持できる患者がいる一方で、少ない割合でその効果が持続せずに ECT 終了後半年以内に症状が再燃するなど長期維持できない患者がいるといった課題がある。我々はすでに延べ 8 例のうつ病患者の ECT 前と ECT1 クール直後の $[^{18}\text{F}]$ FE-PE2I による DAT 機能の評価を行い、ECT 後に線条体の DAT 結合能が減少することを報告しているが (Masuoka et al., 2020)、ECT の治療後の DAT 機能の長期的な経時変化をとらえた研究は今のところ報告されていない。分子イメージングを用いて ECT 後の脳機能の経時的な変化をとらえることで、うつ病治療における、ECT 後の DAT の役割を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

我々は定量性に優れた $[^{18}\text{F}]$ FE-PE2I を用いた ECT 前と直後の DAT 機能の評価は行っているものの、ECT 終了後の DAT 機能を経時的に調べた研究はない。

うつ病患者の ECT 終了後一定期間経過した時点での DAT 機能を測定し、また心理検査においてうつ病の症状の変化を評価することで、ECT による経時的な DAT 機能の変化およびうつ病症状との相関を明らかにすることで、ECT の作用機序の解明やうつ病の治療効果に対する病態解明や治療選択の指標となる可能性を検討する。

3. 研究の方法

本研究は、日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会の承認を得て、すべての参加者から文書による同意を得たうえで行われた。うつ病患者4名を対象とした。被検者は全て女性で年齢の平均±標準偏差は75.3±3.0歳であった。被検者の内訳としては、ECT施行後7.8カ月、37.1カ月、53.3カ月後、ECT施行後46.9カ月であるが、うつ病の再発によりECTを予定している患者、ECT施行後10.7カ月であるが、うつ病の再発によりECTを予定している患者、過去にECT施行歴がないが、ECTを予定しているうつ病患者であった。

各被検者に対し、PET検査の前にハミルトンうつ病評価尺度(HDRS)を用いてうつ状態の評価をおこなった。また、頭部MRI検査により形態画像を撮像し、構造的異常がないことを確認した。

データの解析は解析ソフト(PMOD)を用いておこなった。それぞれのPET画像は対応する被検者のMRI画像と位置合わせを行い、そのMRI画像をもとに関心領域は線条体、参照領域はDAT密度がほとんどない小脳とした。得られた時間放射曲線から、参照領域法により線条体DAT結合能をもとめた。

4. 研究成果

のECT施行後7.8カ月、37.1カ月、53.3カ月のDAT結合能はそれぞれ1.41、1.53、1.65であった。また、それぞれの時期に行われたHDRSは、19点、20点、18点であった。のECT施行後46.9カ月後のDAT結合能は1.41であり、HDRSは23点であった。のECT施行後10.7カ月後のDAT結合能は0.82であり、HDRSは20点であった。のDAT結合能は0.72であり、HDRSは20点であった。

我々が過去に行った研究では、ECT施行前後でDAT結合能は有意に減少することを示しているが(Masuoka et al., 2020)、今回の結果では、ECTを行ってから時間が経過するに伴い、DAT結合能が増加することが示唆された。一方で、過去にECTを行ったことがないうつ病患者やECT施行後10.7カ月後のうつ病患者のDAT結合能は低かった。我々が行った別の研究では重度のうつ病患者では健常者と比較しDAT結合能が低下することを報告しており(Moriya et al., 2020)、このことから、ECT未施行または1年未満と経過時間が短い場合はDATの低下が持続している可能性が考えられた。

本研究では症例数も少なく、それぞれのPETを行った期間も異なるなどの制限があり、ECTによるDAT機能の変化を明らかにするためには症例を増やすことが必要と考える。

<引用文献>

Greenberg P. E., Stiglin L. E., Finkelstein S. N., et al.: Depression: a neglected major illness. *J Clin Psychiatry*, 54; 419-424, 1993

佐渡充洋、うつ病による社会的損失はどの程度になるのか? - うつ病の疾病費用研究 -、*精神神経学雑誌*、第116巻、第2号、107-115、2014

Jelovac A, Kolshus E, et al.: Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 38(12): 2467-74, 2013

Saijo T, Takano A, Suhara T, et al.: Electroconvulsive therapy decreases dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: A controlled study using positron emission tomography with radioligand [¹¹C]FLB 457. *J. Clin. Psychiatry*, 71(6), 793-799, 2010

Masuoka T, Tateno A, Sakayori T, et al: Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with [¹⁸F]FE-PE2I. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 301, 111086, 2020

Moriya H, Tiger M, Tateno A, et al.: Low dopamine transporter binding in the nucleus accumbens in geriatric patients with severe depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74(8), 424-430, 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------