

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461740

研究課題名(和文) 神経ネットワークに着目した電気けいれん療法の作用機序の解明-脳波の非線形解析-

研究課題名(英文) Assessment of neurophysiological changes with electroconvulsive therapy in mental disorders using nonlinear EEG approach

研究代表者

岡崎 玲子 (Okazaki, Ryoko)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教

研究者番号：90647778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精神疾患患者を対象に施行された電気けいれん療法(ECT)による脳波変化をマルチスケールエントロピー(MSE)解析を用いて評価し、臨床症状変化との関連性を検討することで、ECTの神経生理メカニズムを解明することを目的とした。うつ病症例ではECTによって複雑性の低下が認められ、この変化はうつ症状尺度における改善と関連していた。自閉スペクトラム症例ではECTによって前頭中心部で複雑性が低下、後頭部では複雑性が上昇しこれらの脳波変化は臨床症状尺度及びBDNF値の変化と関連した。MSE解析を用いた脳波の複雑性解析は、ECTの神経生理学的メカニズムを探る上で有用な解析法であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recently developed multiscale entropy analysis, which has underpinned aberrant functional connectivity in mental disorders, was introduced to explore changes in EEG complexity occurring with ECT in mental disorders. Depression patients demonstrated a decrease in EEG complexity, especially at higher frequencies. This decrease was associated with improvement of depressive symptoms. In ASD patient, along with ECT, the frontocentral region showed decreased EEG complexity, whereas the occipital region expressed an increase. Furthermore, these changes were associated with clinical improvement associated with the elevation of BDNF. Multiscale entropy analysis might be a useful analytical method to elucidate neurophysiological mechanisms and evaluate the therapeutic efficacy of ECT in mental disorders.

研究分野：臨床精神医学

 キーワード：電気けいれん療法 神経ネットワーク 脳波 非線形解析 マルチスケールエントロピー解析 うつ病
 自閉スペクトラム症 強迫性障害

1. 研究開始当初の背景

1930年代来、電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) は治療抵抗性の重症うつ病の治療法として幅広く用いられており、その寛解率は70%-90%と高く、薬物療法にも勝ることが示されている¹。その作用機序として、うつ病の発症に関連するモノアミン系や分子生物学的要因などの関連が指摘されているが、未だ不明な点が多く、ECTの効果を反映する実用的な生物学的指標は確立されていない。

精神疾患に共有される神経基盤の有力な候補として“神経ネットワーク障害仮説”が注目されており、うつ病においても様々な脳機能研究によってその存在が明らかとなっている。一方、近年急速に進歩した複雑性理論に基づく非線形解析の脳波活動への応用は、複雑な神経ネットワーク活動の特徴抽出を可能にし、精神疾患における神経基盤の解明に大きく貢献している²。なかでも近年提唱されたマルチスケールエントロピー (multiscale entropy: MSE) 解析は、既存の非線形解析法が有した問題点を克服した新しい非線形解析法であり、加えて多時間軸で解析を行うことから、より幅広い観点からの神経ネットワーク活動の理解を可能にする。申請者は、このMSE解析の精神疾患への適用を世界に先駆けて進め、加齢³、アルツハイマー病⁴、統合失調症⁵での有用性を検証し、本解析の方法論的妥当性を確立してきた。うつ病への適用については先行研究として、うつ病患者3名においてECT前後の脳波変化をMSE解析を用いて捉え、臨床改善度との関連について検討した。結果、ECTによって高周波数帯域における脳波の複雑性が低下し、その低下は臨床症状の改善と関連することが示された。脳波のMSE解析が、病態の把握や治療効果判定を含めた生物学的指標となり得る可能性が指摘された⁶。

2. 研究の目的

本研究ではECTが適応となる患者を対象に、神経ネットワークの観点からECT施行前、施行中、施行後の脳波の複雑性をMSE解析を用いて評価する。さらに発症メカニズムやECTによる変化が報告されている分子生物学的因子として、脳由来神経栄養因子⁷、血管内皮細胞増殖因子⁸および γ -アミノ酪酸⁹を測定し、それらの役割について検討する。これらの結果を、臨床的背景と治療効果を踏まえて統合的に検討することで、精神疾患の神経ネットワーク障害を浮き彫りにし、その発症機序や病態生理、またECTの治療効果メカニズムを解明し、さらにはECTの治療効果判定や治療効果の予測に大きく貢献する。

3. 研究の方法

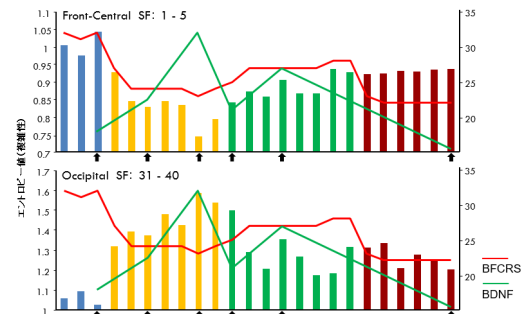
ECTの適応となった精神疾患患者を対象とす

る。ECT前の対象者脳波の複雑性をMSE解析を用いて評価し、臨床的背景を踏まえて比較検討することで、精神疾患における神経ネットワーク障害の病態生理を浮き彫りにする。さらにECT施行前、施行中、施行後における脳波の複雑性変化も評価し、病状改善度や病前プロフィールを踏まえて比較検討する。さらに精神疾患の発症やECTの治療効果のメカニズムに関連する分子生物学的因子との関連性についても言及する。

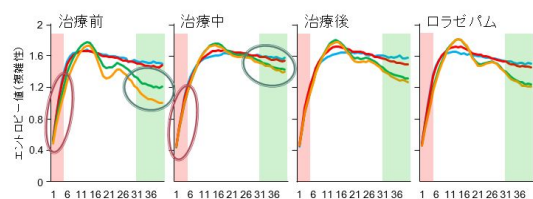
4. 研究成果

うつ病患者では、ECTによって、低いスケールファクター (高周波数帯域) における複雑性 (SampEn) の低下が認められ、この複雑性の低下はうつ症状尺度 (HAM-D) における改善と関連した。

強迫症状に伴いカタトニアを呈したECT治療歴のない自閉スペクトラム症 (ASD) の症例では、ECTの施行に伴って、前頭中心部では低いスケールファクター (高周波数帯域) での複雑性 (SampEn) が低下し、後頭部では高いスケールファクター (低周波数帯域) での複雑性 (SampEn) が上昇した。これらのECTに伴う脳波変化は、臨床症状尺度およびBDNF値の変化と関連した。



さらにこれらの脳波変化は、ECT治療後には治療前のレベルに戻る傾向にあった。



気分障害や発達障害の発症機序、さらにはECTの治療効果メカニズムにおいて、 γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA) が重要な役割を果たし、また脳波の波活動 (高周波数帯域) はGABA神経活動を反映することが知られている。今回、うつ病およびASDで共通して認められた前頭部中心部での高周波数帯域における脳波の複雑性の低下は、GABA神経活動と改善と関連した機能変化であり、ECTの治療効果を反映している可能性がある。一方、ASDの神経基盤として、長距離神経ネットワークの障害が知られ、この

障害は一般的には低周波数帯域における脳波活動により反映されることが示されている。従って、ASD でのみ認められた後頭部での低周波数帯域における脳波の複雑性の低下は、長距離神経ネットワーク障害に関連した ASD 特有の病態メカニズムとその改善を反映している可能性がある。

<参考文献>

1. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet. (2003)
2. Takahashi T. Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. (2013)
3. Takahashi T et al. Age-related variation in EEG complexity to photic stimulation: A multiscale entropy analysis. Clin Neurophysiol. (2009).
4. Mizuno T, Takahashi T et al. Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy. Clin Neurophysiol. (2010)
5. Takahashi T et al. Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: a multiscale entropy analysis. Neuroimage. (2010)
6. Okazaki R et al. Effects of electroconvulsive therapy on neural complexity in patients with depression: Report of three cases. J Affect Disord. (2013)
7. Lin CH et al. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestation with plasma BDNF levels unchanged in treatment-resistant depression patients. Neuropsychobiology. (2013)
8. Minelli A et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr Scand. (2013)
9. Esel E et al. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive

patients. J ECT. (2008)

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 1 件)

Okazaki R, Takahashi T, Ueno K, Takahashi K, Ishitobi M, Kikuchi M, Higashima M, Wada Y. Changes in EEG complexity with electroconvulsive therapy in a patient with autism spectrum disorders: a multiscale entropy approach. Front Hum Neurosci. 9:106, 2015.02; 査読有
doi:10.3389/fnhum.2015.00106.

[学会発表](計 1 件)

Assessment of neurophysiological changes with electroconvulsive therapy in mental disorders using nonlinear approach. World Psychiatric Association (WPA) International Congress. 2015.11.21, 台北(台湾)

[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

岡崎 玲子 (OKAZAKI, Ryoko)
福井大学・学術研究院医学系部門(附属病

院部)・助教

研究者番号： 9064778

(2)研究分担者

高橋 哲也 (TAKAHASHI, Tetsuya)

福井大学・保健管理センター・准教授

研究者番号： 00377459

上野 幹二 (UENO, Kanji)

福井大学・学術研究院医学系部門・特別研究員

研究者番号： 50600152

(3)連携研究者

(4)研究協力者