

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10315

研究課題名（和文）電気けいれん療法の急性期作用期機序解明に関するマルチモーダルでの縦断的観察研

研究課題名（英文）The mechanisms of electroconvulsive therapy: a multimodal longitudinal study.

研究代表者

平野 仁一（HIRANO, Jinichi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師

研究者番号：60574910

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）：2022年3月31日時点で、25症例が登録された。研究遂行にあたって有意な有害事象は認められなかった。MRIの構造画像解析では従来研究と同様に電気けいれん療法施行前後で海馬を中心として灰白質の容積増大が確認された。他の気分障害に対する治療法と比較して、治療前後での海馬体積増大がECTにおいて特異的であり、これが治療抵抗性うつ病におけるECTの抗うつ効果に関連している可能性が示唆された。また、先行研究と同様に拡散テンソル画像における白質変化、安静時機能的MRIにおける機能的結合性変化が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病は生活の質に与える影響が大きい疾病とされている。うつ病に対しては認知行動療法や薬物療法が行われるが、治療反応が示されなかった症例は治療抵抗性うつ病とされ、電気けいれん療法の適応とされる。電気けいれん療法の作用機序において海馬容積増大の関与が示唆されたことは、難治性うつ病の回復過程の神経学的基盤の解明に寄与したと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Twenty-five cases were registered. No adverse event was admitted. Increasing the hippocampal volume after electroconvulsive therapy might be specific and play a central role in the treatment mechanism of electroconvulsive therapy. Like previous studies, we also identified white matter changes in diffusion tensor imaging and functional connectivity changes on resting-state functional MRI.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 電気けいれん療法 磁気共鳴画像 脳波

### 1. 研究開始当初の背景

電気けいれん療法 (Electroconvulsive Therapy: ECT) の作用機序に関する仮説を概観すると、1960年代に、ECTの治療効果には全般発作の誘発が不可欠であるとする“全般発作仮説”が提唱された。1970～90年代は脳幹及び間脳における血流増加と視床下部-下垂体-副腎系軸を中心とした神経内分泌物質の放出がECTにより引き起こされる等から、“神経内分泌-間脳仮説”が提唱された。2000年代までに行われた Single photon emission computed tomography、Positron Emission Tomography、定量脳波からECTによる Hypofrontality (脳血流低下、代謝低下、定量脳波での低周波数帯の増加) が示され、ECTはけいれん閾値上昇も伴うため“抗けいれん仮説”が提唱された。2000年に動物実験にて電気刺激による海馬での神経新生が報告され、ECTにより海馬と扁桃体容積が10%程度増加することから“神経新生仮説”が提唱された。2010年以降安静時 fMRI 研究が行われ、ECT 施行前後で皮質下・皮質間の機能的結合性が改善していることから“機能的結合性再設定仮説”が提唱された。海外では多くの研究がなされているが、我々の知る限り本邦でECTの作用機序に挑む臨床研究は限られている。このように、ECTの作用機序に関する仮説は多く存在しているが、ECTの作用機序は現在でも明らかにされていない。ECTの作用機序に関する研究ならびに仮説の問題点として、シングルモダリティに依拠して仮説構築がなされる方法論的問題が存在し、神経脳画像と生化学的検査を合わせるといったマルチモダリティで包括的にECTの作用機序解明に挑んだ研究は存在しない。

### 2. 研究の目的

申請者らは先行研究と自験データより「ECTは、神経新生を伴う機能的結合性の変化を主に皮質・皮質間で引き起こし、脳局在に基づく皮質機能を正常化する」という仮説(図1)を着想した。

図1、仮説とその検証方法



各々機能変化をECT前、3回後、シリーズ終了後に継続的に調べ、いずれの指標が先行して改善するかを示すことにより上記仮説を証明する。

この仮説を検証するためには、各機能画像検査の空間分解能、時間分解能等の特性を生かしたマルチモダリティでの研究が必要と考え、Magnet Resonance Imaging (MRI) にて計測される

脳構造、脳波により計測される機能的結合性、Near-infrared spectroscopy(NIRS) にて計測される認知課題下の皮質機能、メタボローム解析により測定される末梢血微量部物質を計測し、ECTにより引き起こされる形態、機能的結合性、皮質機能、物質、症状、各々の変化の時間的空間的関連を明らかにすることにより、上記仮説の検証が本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

慶應義塾大学病院の精神・神経科病棟において抑うつ状態を呈し、ECTを施行される20歳以上の症例を対象とする。同意を得たものに、ECT施行前14日以内、初回ECT施行7日～14日後(3回目ECT終了後)、1クール(通常1クルールの治療終了は2週間から4週間程度)の計3回、(1)MRI撮影(構造、機能的結合性、神経線維走行)、(2)安静時脳波測定、(3)言語流暢性課題下でのNIRS測定、(4)採血(内分泌検査、メタボローム検査)、(5)症状評価(モントゴメリアスベルグうつ病評価尺度)を行う。これらの結果からECTによって引き起こされる形態、結合性、機能、物質の各指標の変化の時間的かつ空間的関連を明らかにし、ECTの効果発現過程を明らかにする。

図2、研究の流れ



### 4. 研究成果

コロナウイルス蔓延に伴い、研究期間延長を行い2021年度まで症例登録ならびに研究を行なった。2022年3月31日時点で、25症例が登録された。研究遂行にあたって有意な有害事象は認められなかった。コロナウイルス蔓延の影響で症例登録全体に支障をきたし、想定された症例数(30例)までには登録が至らなかった。

また、MRIの構造画像解析では従来研究と同様にECT施行前後で海馬を中心として灰白質の容積増大が確認された。本研究と関連して、薬物療法施行前後での構造画像においては海馬体積の増大は認められないことを確認し、治療前後での海馬体積増大がECTにおいて特異的であり、これが治療抵抗性うつ病におけるECTの抗うつ効果に関連している可能性が示唆された。

また、Diffusion Tensor Imagingにおける白質変化、resting functional MRIにおける機能的結

合性変化が確認された。コロナウィルス蔓延に伴う業務負担増加により解析計画にも支障が生じ、現在 NIRS、脳波、MRI 等の異なるモダルのデータを結合し独立成分分析等を用いてデータ駆動的に脳構造と脳機能と ECT の治療効果との関連を現在行なっている。

本研究課題と関連して過去に慶應義塾大学にてうつ病に対して ECT を受療した症例を対象として、以下の研究を実施した。ECT の治療効果に関する麻酔薬の影響を調べ、チオペンタールと比較してセボフルランを麻酔薬として用いた場合には不全発作が増加することを明らかとした(投稿中)。ECT の臨床的特徴を用いて機械学習にて ECT の治療効果を 71.2%の精度で予測するモデルを作成し、エピソード期間が治療効果発現の重要な予測因子となることを明らかとした。ECT に対する同意能力の有無が ECT の治療効果発現には影響しないことを明らかとした。ECT 受療後の長期経過において診断がうつ病から認知症に診断変更がなされた症例の症候学的特徴として、高齢発症、メランコリーの特徴を有さないことを明らかとした(学会発表済み・投稿準備中)。維持 ECT を受療していた症例における臨床症状とシヌクレイン病理との関係について明らかとした(学会発表済み・投稿準備中)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takamiya Akihiro, Bouckaert Filip, Sienaert Pascal, Uchida Takahito, Kudo Shun, Yamagata Bun, Kishimoto Taishiro, Mimura Masaru, Hirano Jinichi	4. 巻 37
2. 論文標題 Electroconvulsive Therapy for Patients With Depression Who Lack Capacity for Consent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of ECT	6. 最初と最後の頁 171-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/YCT.0000000000000764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Akihiro Takamiya, Jinichi Hirano, Bun Yamagata, Shigeki Takei, Taishiro Kishimoto, Masaru Mimura	4. 巻 13
2. 論文標題 Electroconvulsive Therapy Modulates Resting-State EEG Oscillatory Pattern and Phase Synchronization in Nodes of the Default Mode Network in Patients With Depressive Disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in human neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2019.00001. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Tsujii, Takahito Uchida, Takefumi Suzuki, Masaru Mimura, Jinichi Hirano, Hiroyuki Uchida	4. 巻 35
2. 論文標題 Factors Associated With Delirium Following Electroconvulsive Therapy: A Systematic Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of ECT	6. 最初と最後の頁 279-287
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/YCT.0000000000000606.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazuki Nakajima, Akihiro Takamiya, Takahito Uchida, M.D, Shun Kudo, Hana Nishida, Fusaka Minami, Yasuharu Yamamoto, Bun Yamagata, Masaru Mimura, Jinichi Hirano	4. 巻 -
2. 論文標題 Individual prediction of remission following electroconvulsive therapy based on clinical features: a machine learning approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of clinical psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 工藤 駿、内田 貴仁、西田晴菜、高宮彰紘、平野 仁一、菊地 俊暁、三村 將
2. 発表標題 維持電気けいれん療法を導入したうつ病症例の臨床的特徴について
3. 学会等名 第17回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平野仁一
2. 発表標題 老年期うつ病と電気けいれん療法
3. 学会等名 日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野仁一
2. 発表標題 うつ病との鑑別を必要とした認知症の一例
3. 学会等名 日本うつ病学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田 晴菜、高宮 彰紘、工藤 駿、内田 貴仁、山縣 文、三村 將、平野 仁一
2. 発表標題 神経変性疾患の前駆期における難治性老年期うつ病の特徴
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakajima K, Takamiya A, Kudo S, Minami, F, Kuo-ching Liang, Kishimoto T, Kikuchi, T, Yamagata B, Mimura M, Hirano J.
2. 発表標題 Individual prediction for remission following electroconvulsive therapy using machine learning.
3. 学会等名 International Society for Electroconvulsive therapy and Neurostimulation (ISEN)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kudo S, Uchida T, Nishida H, Takamiya A, Hirano J, Kikuchi T, Mimura M.
2. 発表標題 Clinical features of major depressive disorder with maintenance ECT.
3. 学会等名 International Society for Electroconvulsive therapy and Neurostimulation (ISEN).
4. 発表年 2021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
研究分担者	山縣 文 (Yamagata Bun)  (30439476)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・専任講師  (32612)	
研究分担者	杉浦 悠毅 (Sugiura Yuuki)  (30590202)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師  (32612)	
研究分担者	内田 裕之 (Uchida Hiroyuki)  (40327630)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授  (32612)	

#### 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
---------	---------