

令和元年9月4日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15430

研究課題名(和文)血清NMRデータを用いた電気けいれん療法の効果予測

研究課題名(英文) Prediction of the response for electroconvulsive therapy using NMR data of serum

研究代表者

村井 俊哉 (Murai, Toshiya)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30335286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：電気けいれん療法(ECT)を受けたうつ病エピソード11例において、ハミルトンうつ病評価尺度で7点以下かつ全般改善印象度(CGI)で2以下を寛解と定義したところ寛解5例、非寛解6例であった。同様に統合失調症9例ではBush・Francisカタトニア評価尺度(BFCRS)で0点かつCGIで2以下を寛解と定義したところ寛解4例、非寛解5例であった。

患者の治療前の血清から得られたNMR信号のパターンを用いた部分的最小二乗判別分析(PLS-DA)を用いたプロットで治療後の寛解9例(うつ病5例、統合失調症4例)と非寛解11例(うつ病6例、統合失調症5例)を識別することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は、従来困難であるとされている電気けいれん療法の治療予測が血清から可能となる可能性を示した貴重なものである。今後症例数を増やしての結果の検討を行い、続いて今回の研究で得られたパラメータを他の医療機関の患者など、別コホートの検体にも用いることで結果の妥当性を検証する予定である。

研究成果の概要(英文)：We collected specimens from 11 depressive patients and 9 catatonic schizophrenia patients treated with electroconvulsive therapy (ECT). Depressive patients, with 7 points or less in the Hamilton Depression Rating Scale and 1 or 2 in the Clinical Global Impressions (CGI) on post-ECT period, were defined as remitters. Catatonic patients with schizophrenia, with 0 points in the Bush-Francis Catatonia Rating Scale and 1 or 2 in CGI on post-ECT period, were defined as remitters.

It's enabled to distinguish between remitters (5 depressive patients and 4 with schizophrenia) and non-remitters (6 depressive patients and 5 with schizophrenia), based on plotted partial least square discriminant analysis (PLS-DA) score of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) signals of pre-ECT patient's serum.

研究分野：精神医学

キーワード：電気けいれん療法 ECT 核磁気共鳴 NMR 気分障害 統合失調症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

治療抵抗性の統合失調症・気分障害症例に対する電気けいれん療法(ECT)の有効性は確立され、臨床で広く用いられている。しかし、ECT に対する不応性や ECT 後の病状再燃についての信頼できる予測指標はない。我々は、これまでに臨床研究を通じて、ECT に特異的な生理的变化について報告した(J Affect Disord 2012, 136(3))。ECT の前後では、脳局所活動、内分泌、神経伝達物質、神経栄養因子などに幅広い生理的变化が観察されるが、その多様さが ECT に関連する生物学的指標の検出を困難にしている。

共同研究者の平川・小池らはこれまでに、生体試料の計測値を「ひとつのデータとして一括処理する」解析技術を開発した。本技術では、従来のように検体中の個々の物質を同定・定量するのではなく計測値全体を単一データとして診断指標とするため、検体から得られるすべての情報を活用できる。彼らはこの手法を用いて、早期の鑑別がむずかしい急性脳症と熱性けいれん(複雑型)において、発症直後に採取した患児の髄液を本手法を用いて解析し、両者の識別に成功している(Pediatr Res. 2014 Sep 30. doi: 10.1038/pr.2014.141.)

## 2. 研究の目的

ECT 前、治療中、治療後の3点の血清を「NMR 計測とパターン認識によるデータ解析」を行い、症例毎に ECT 開始前、5 回目後、ECT 終了時の血清データの推移を観察する。また、1) ECT 不応群、2) ECT に反応し6ヶ月以内に再燃した群、3) ECT に反応し6ヶ月後まで改善を維持していた群、4) 健常群、の4群が識別可能かを検討する。

## 3. 研究の方法

### 対象・検体採取

[ECT 群] 当機関で ECT の適応となった統合失調症・うつ病患者のうち、16 歳以上 80 歳未満で本人もしくは代諾者の書面による同意が得られた 20 症例を対象とした。血清採取は、1) ECT 前、2) ECT 5 回目後、3) ECT 終了後の計 3 回行った。

[健常対照群] 疾患群に年齢と性別、教育年数をマッチさせた健常者を対象として、血清採取を 1 回行う予定であったが、本研究中には実施できなかった。

### 精神症状評価

統合失調症症例には簡易精神症状評価尺度(BPRS)、うつ病エピソード症例にはハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を用いる。診断をとわず、臨床全般改善度(CGI)による評価も行った。評価は、3 回の検体採取日(ECT 前、ECT 5 回目後、ECT 終了後) ならびに ECT 終了から 6 ヶ月後の計 4 回行った。

評価尺度から治療反応性を評価し、ECT 群をさらに、1) ECT 不応群、2) ECT 再燃群(ECT に反応し 6 ヶ月以内に再燃した群) 3) ECT 反応群(ECT に反応し 6 ヶ月後まで改善を維持していた群) の 3 群に分けた。

### 検体の前処理・保存など

被験者より採取した血清は、遠心分離により細胞成分等の不溶成分を除去し、-80 に保存した。NMR 計測時に解凍して使用した。

### NMR 計測試料の調整

解凍した血清に、内部ロック用重水を加え、ガラス性 NMR 試料管に入れた。

## NMR 計測およびデータ収集

- NMR 装置は 7 テスラ (300MHz) FT-NMR 装置 (JEOL) にて行なった。
- 測定は、核種はプロトン ( $^1\text{H}$ ) について行なった。
- 多検体の連続自動測定が可能な自動測定プログラムを用いて、軽水信号消去 1 次元測定を行った。積算回数は 400 回とした。

## 数値化処理および解析

NMR 装置本体の PC より raw データ (FID データ) を数値化処理専用の PC に転送し、ASCII format で出力した。平川らが作成したプログラム (Lab-VIEW 2015 (National Instruments, USA) 上で稼動) を用いて、時間周波数解析 (STFT) を実施、spectrogram データを数値列として出力し、Wide Kernal PLS algorithm に基づく解析 (PLS-DA : partial least squares discriminant analysis) (Unscrambler X ver.10.5 (Camo, Norway) を使用) を行った。

## 4 . 研究成果

### **治療前の血清 NMR 信号を用いた ECT の効果予測(うつ症状の寛解・カタトニア消失)**

当院で ECT を行った 20 症例についての結果を示す。

診断の内訳はうつ病エピソード 11 症例、統合失調症症例 9 例であった。うつ病症例の治療前の重症度はハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)で平均 25 点、治療後の平均は 11.3 点であった。統合失調症症例は全例カタトニア症状を呈していた。

うつ病エピソードにおいてはハミルトンうつ病評価尺度で 7 点以下かつ CGI-I による改善度評価で 1 もしくは 2 を寛解と定義したところ、寛解は 5 例、非寛解は 6 例であった。

うつ病患者の治療前の血清から得られた NMR 信号のパターンを用いて、部分的最小二乗判別分析(PLS-DA)をもちいたプロットにより、治療後の寛解の有無を識別することが可能であった。

統合失調症例では Bush・Francis カタトニア評価尺度(BFCRS)で 0 点 (カタトニア消失) かつ CGI-I による改善度評価で 1 もしくは 2 を寛解と定義したところ、寛解は 4 例、非寛解は 5 例であった。

統合失調症患者の治療前の血清から得られた NMR 信号のパターンを用いた PLS-DA を用いたプロットで治療後の寛解の有無を識別することが可能であった。

また、診断を問わず全 20 症例において効果予測を試みたところ、治療前の血清 NMR 信号を用いて ECT 治療後の寛解群 9 例と非寛解群 11 例を識別することが可能であった。

今後、新たに検体を収集しテストデータとすることで、当研究で得られた NMR 信号の識別アルゴリズムの妥当性・有用性について検証を行う。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hirakawa K, Koike K, Kanawaku Y, Moriyama T, Sato N, Suzuki T, Furihata K, Ohno Y. Short-time Fourier Transform of Free Induction Decays for the Analysis of Serum Using Proton Nuclear Magnetic Resonance. J Oleo Sci. 2019 Apr 1;68(4):369-378.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 1 件）

名称：混合物試料の特性を表現する方法、混合物試料の特性を評価する方法、混合物試料の属性を識別する方法、及び混合物試料に由来する電磁波信号を処理する方法

発明者：小池 薫、平川 慶子、大野 曜吉、森山 剛、森川 秀行、村木 秀樹

権利者：京都大学、日本医科大学、東京工芸大学、（株）ユニフローズ

種類：特許

番号：第 6281973 号

取得年月日：2013 年 12 月 10 日

国内外の別：国内

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：諏訪 太郎

ローマ字氏名：SUWA, Taro

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：助教

研究者番号（8 桁）：10518153

研究分担者氏名：平川 慶子

ローマ字氏名：HIRAKAWA, Keiko

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号（8 桁）：30165162

研究分担者氏名：小池 薫

ローマ字氏名：KOIKE, Kaoru

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：教授

研究者番号（8 桁）：10267164

研究分担者氏名：柚木 知之

ローマ字氏名：YUNOKI, Tomoyuki

所属研究機関名：京都大学

部局名：医学研究科

職名：助教

研究者番号（8 桁）：50639094

(2)研究協力者

研究協力者氏名：孫 樹洛

ローマ字氏名：SON, Syuraku

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、研究者個人に帰属されます。