

平成21年 5月 22日現在

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2006~2008

課題番号:18591278

研究課題名(和文) 重症うつ病の電気痙攣治療による脳機能画像変化と  
認知機能に関する検討研究課題名(英文) Changes in brain functional images by the electroconvulsive therapy  
on severe depressive patients.

研究代表者

小林 薫 (KOBAYASHI KAORU)

山梨大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:90256933

研究成果の概要:ラットによる実験では、単回の電気けいれん刺激(ECS)直後に脳血流が増加し、反復 ECS 直後に海馬の糖代謝が亢進したが 24 時間後にはその変化は消失した。海馬の変化は、ECT において海馬が重要な役割を有する可能性を示唆する。反復 ECS によるグリア活性上昇からは、代謝酵素の誘導など可塑的变化が示唆された。臨床 SPECT の結果からは、ECT による脳血流の改善は一過性のものでなく病態の改善と相関している事が予想され、脳血流測定が ECT の治療戦略や効果判定に資する可能性が示唆された。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,200,000	0	1,200,000
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	600,000	3,800,000

研究分野: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:うつ病、電気けいれん療法、SPECT、脳血流、ベンゾジアゼピン受容体、  
グリア活性

## 1. 研究開始当初の背景

近年、自殺や休職・失業の増加原因として社会的問題となっている「うつ病」に対して、治療成績の向上が社会的要求となりつつある。中でもうつ病発症者の30%前後が罹患する難治性うつ病の治療については大きな課題であり、電気けいれん療法(ECT)は遷延性の難治例に対し非常に有効な手段として知られている。特に、ここ数年で本国において導入が急速に進んでいるパルス波による修正型 ECT は、旧来のサイン波有痙攣 ECT に比べ、その安全性や認知機能障害などの有害事

象の少なさなど、積極的かつ早期の治療導入が可能である。また一方で増加している高齢者のうつ病に対しても、効果発現の迅速性など治療法として、有利な点も多く適応例が増加してきている。

このような状況の中、すでに半世紀以上の歴史を有する ECT ではあるが、その作用機序については不明な点が多く、また実施に関するプロトコルも経験的に決められていることが多い。特に薬物療法の進歩に伴い、適切な治療戦略や併用薬物療法の最適化を進めることは、難治性うつ病の治療に非常に重

要な効果をもたらすと期待され、そのためには、作用機序や神経科学的な解明が不可欠と考えられる。そこで本研究では、臨床 ECT を想定した動物実験や臨床例における SPECT 研究などを用いて、ECT の作用機序解明に資するための実験・測定を実施した。

## 2. 研究の目的

本研究は、ECT によって生ずる神経系の変化について検討し、適切な ECT の治療戦略や併用薬物療法の最適化に資することを目的とした。

まず、ECT が適応となった重症うつ病症例を対象に、ECT 実施前、ECT 終了後1ヶ月以内と ECT 終了6ヶ月から1年後の時点の3回にわたり SPECT による脳機能画像を測定した。また同時に認知機能の変化についても並行して評価した。脳機能画像に関しては、ECT の治療効果に最も関連の深いといわれている抑制性神経受容体であるベンゾジアゼピン受容体(Bz-R)を対象に、ベンゾダイン(イオマゼニール)を用いた SPECT 測定を行った。また併せて基本的な大脳生理機能指標としてヨードアンフェタミンによる局所脳血流の SPECT 測定も実施した。

また、臨床データを補足する目的で、ラットを用いた動物実験において動物用 ECS 装置を用い臨床例とほぼ同様の麻酔下にて ECS 処置を行い、糖代謝や脳血流の評価に加え、新規放射性トレーサーによるグリア(アストロサイト)の代謝活性についても検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (動物実験)

動物はラット(雄性 Wister 7週)を用いた。放射性トレーサーは、脳血流測定には  $^{14}\text{C}$ -ヨードアンチピリン(IAP) ( $5\mu\text{Ci}/\text{rat}$ )を、糖代謝測定には  $^{14}\text{C}$ -デオキシグルコース(DG) ( $5\mu\text{Ci}/\text{rat}$ )を、またグリア活性測定には  $^{14}\text{C}$ -酢酸(Ac) ( $20\mu\text{Ci}/\text{rat}$ )+酢酸ナトリウム ( $0.8\text{mM}/\text{kg}$ )を用いた。抱水クロラル(250mg/kg ip)麻酔下に UGO 社動物用 ECS 装置にて通電刺激(ECS) ( $90\text{mA}$   $2\text{sec}$   $0.5\text{mS}$   $100\text{Hz}$ )を与え、上下肢の間代痙攣確認後、放射性トレーサーを投与した。 $^{14}\text{C}$ -IAP および  $^{14}\text{C}$ -Acは5分後に、 $^{14}\text{C}$ -DGは45分後に断頭し、脳切片を作成し ARG 法にて脳各部位へのトレーサー集積を確認した。ECS を単回施行した群と1日1回合計4回施行した群それぞれについて、ECS 後15秒後および ECS 後24時間後について検討した。ECS 後24時間については、放射性トレーサー投与前に ECS 施行前と同様の抱水クロラル麻酔を施行した。

### (臨床 SPECT 測定)

対象は難治性の大うつ病性障害又は双極性障害のうつ病エピソード患者とし、学内倫理委員会の承認を得て実施した。ECT はサイ

マトロンによるパルス波修正型 ECT (thiamylal+succinylcholine 麻酔下)とし、ハミルトン抑うつスコア(HAM-D)にて50%以上の改善が確認されるまで複数回(最高12回まで)の施行を行った。ECT 治療前後にヨードアンフェタミン(IMP)又は ECD による脳血流測定およびイオマゼニール(IMZ)によるベンゾジアゼピン(Bz)受容体マッピングを実施した。ECT においては、ECT 終了後半年から1年の時点でも測定を行った。

## 4. 研究成果

### (動物実験の結果)

単回 ECS 直後は、血流が海馬や視床などの脳部位で上昇する(Fig. 1)のに対し、グリアによる酢酸の取り込みはほとんどの脳部位で低下していた。

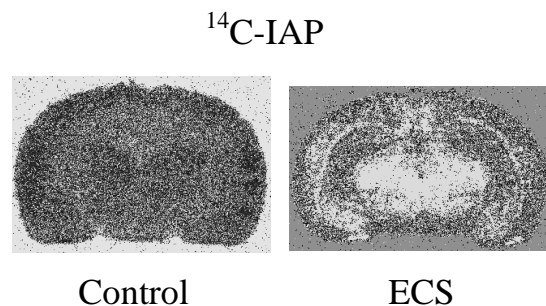


Fig. 1 反復ECS直後の脳血流

糖代謝は海馬以外の部位では低下していたが、複数回 ECS 直後には血流の上昇は消失したにもかかわらず、海馬においてのみ糖代謝が亢進した(Fig. 2)。

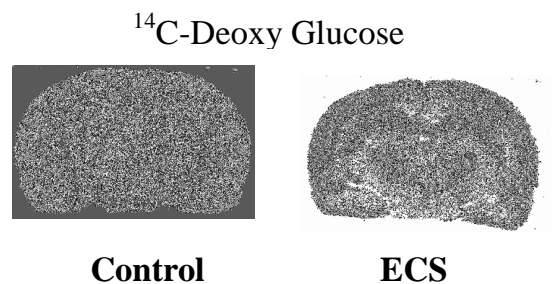


Fig. 2 反復ECS直後の糖代謝

また24時間後には血流・糖代謝ともに対照群と同等に戻っているのに対し、酢酸の取り込みは単回 ECS 後は有意な差はないが10-20%程度の増加を、反復 ECS 後にはさらに20-40%増加しており有意差も認められた(Fig. 3)。

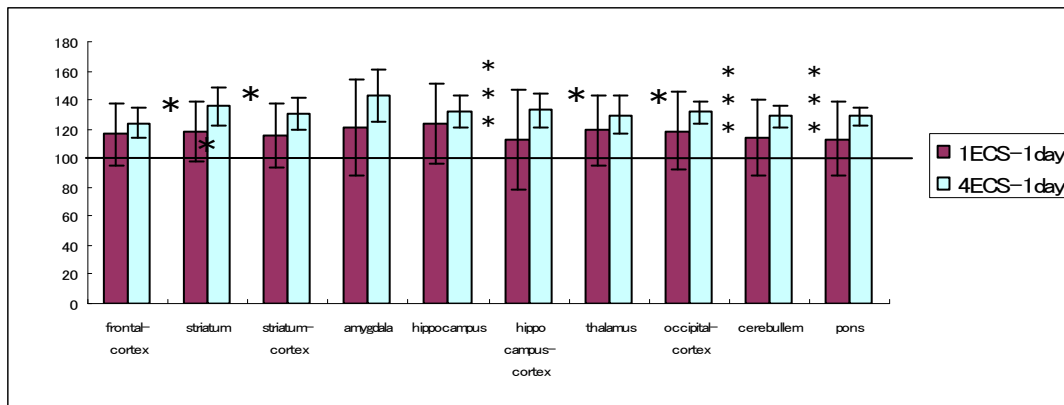


Fig. 3 ECS24時間後の脳各部位への<sup>14</sup>C-酢酸の取り込み

(臨床 ECT の SPECT の結果)

IMP による脳血流が ECT 前には全脳で有意に低下しているのに対し、ECT 後には血流量の改善が見られた。また、寛解維持症例では、ECT 直後に比べその後半年から 1 年でさらに血流量が増加していることが確認された (Fig 4, 5)。一方 IMZ による Bz 受容体マッピングには ECT 前後で有意な差は観察されなかった。

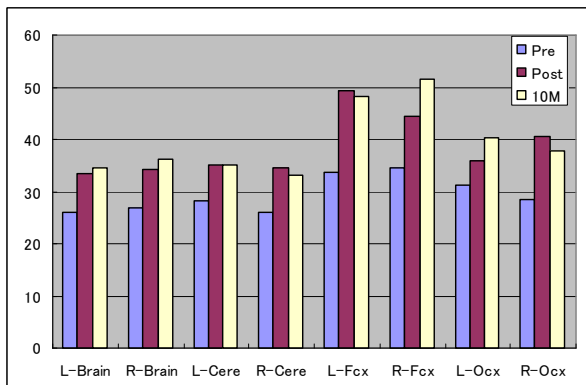


Fig. 4 ECT 前後および10ヶ月後の局所脳血流の変化の1例

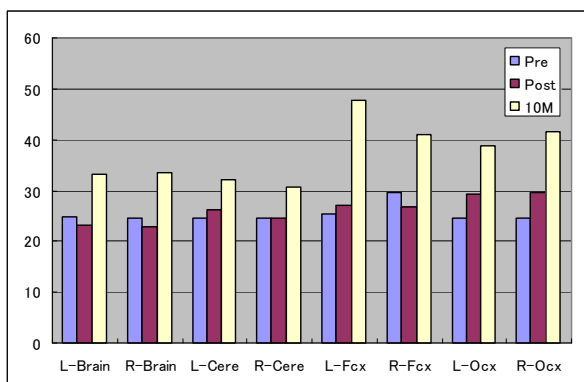


Fig. 5 ECT 前後および10ヶ月後の局所脳血流の変化の1例

(考察)

ラットによる動物実験の結果からは、単回 ECS 刺激は直後に脳血流を増加させるにもかかわらず神経細胞、グリア細胞とも一過性に活性を低下させていることが判明した。また複数回の刺激により逆にグリア活性の上昇が生じる事から、代謝酵素タンパクの誘導など何らかの可塑的变化を生じている可能性が示唆された。また、グリア活性を指標とした動物実験による ECT の効果に関する基礎検討の可能性が示された。

臨床 SPECT の結果からは、ECT による脳血流の改善は、ECT 刺激による一過性の現象ではなく、うつ病の病態改善と関連したものである事などが予想された。このことから脳血流測定が ECT の治療戦略や効果判定に有用であると考えられた。

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)

[学会発表] (計 2 件)

1. 安田和幸、小林薫、細井理恵、井上修、本橋伸高

電気けいれん刺激がラット脳血流・糖代謝・グリア活性に与える影響について

第 31 回日本生物学的精神医学会、平成 21 年 4 月 24 日、京都、国立京都国際会館

2. 小林薫

電気けいれん・反復性経頭蓋磁気刺激療法による脳機能画像変化に関する研究

第 40 回精神神経系薬物治療研究報告会、平成 20 年 12 月 5 日、大阪、千里ライフサイエンスセンター

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 薫(KOBAYASHI KAORU)  
山梨大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：90256933

(2) 研究分担者

本橋 伸高(MOTOHASHI NOBUTAKA)  
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・  
教授  
研究者番号：30166342

玉置 寿男(TAMAOKI TOSHIO)  
山梨大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60345709

梅田 貴子(UMEDA TAKAKO)  
山梨大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：80345719

(3) 連携研究者

井上 修(INOUE OSAMU)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：50159969