

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791242

研究課題名(和文) うつ病と統合失調症患者における m - ECT 前後における NIRS 所見に関する研究

研究課題名(英文) A clinical application of Near-Infrared Spectroscopy to Modified Electroconvulsive Therapy

研究代表者

堤 淳(Tsutsumi, Atsushi)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：40388278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000 円、(間接経費) 570,000 円

研究成果の概要(和文)：ECTを施行する際の治療効果判定の生物学的指標にNIRSが臨床検査として活用できるか検討した。うつ病はHAM-D、統合失調症はBPRSを用いて治療効果を評価し、NIRSとの関連をみた。双極型障害のうつ状態や精神病症状、昏迷を伴ううつ病は、臨床症状の改善に伴いNIRSの積分値も有意に増加した。メンテナンスECT中の統合失調症では、NIRSの前頭葉と側頭葉血流量の積分値減少が精神症状の増悪と一致し、メンテナンスECTを行うことで精神症状の変動に伴い積分値の増加を認める群と増加しない群に分かれ、今後メンテナンスECT終了できるか否か生物学的な指標の一つにNIRSが成り得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：One of the controversial points in using ECT is a lack of specific indicator, so biological marker for therapeutic effect which can be applied to ECT is required. As a means of biological indicator, we adopted near-infrared spectroscopy (NIRS) and measured the therapeutic effect of ECT in Depression and Schizophrenia. We completed Hamilton Rating Scale for Depression and Brief Psychiatric Rating Scale for Schizophrenia. Cerebral blood flow was measured by 22-channel NIRS before and after ECT. The correlation between integral value in NIRS and therapeutic effect of ECT was observed in severe endogenous depression and also in schizophrenia underwent maintenance ECT. However, there was no relation observed between the integral value and therapeutic effect in depressive states occurred by secondary disability of other psychiatric disorders.

To demonstrate the consequence of our report, future study employing more sample size should be verified.

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：電気けいれん療法 光トポグラフィー うつ病 統合失調症 言語流暢性課題 治療学的バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy NIRS は、脳研究や脳機能検査の新しい手法として、医学・医療における応用について様々な分野で研究が行なわれてきたが、近年では、研究としてのみでなく臨床医学における応用も始まっている。精神疾患を対象とした NIRS 測定は、研究が増加しているところであり、うつ病・双極性障害・統合失調症・心的外傷後ストレス障害などを対象として最近活発に行われるようになってきている。NIRS の臨床医学への応用は、測定装置の普及に伴って今後急速な拡大と進歩が見込まれている。

これまでに、Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) の治療と NIRS 所見に関しては、Hamilton うつ病評価尺度で評価した抑うつ症状の改善と、治療前の時点での結果で [oxy-Hb] 増加が少ない患者ほど rTMS による改善が大きいと報告されている。本研究においても修正型電気けいれん療法 (m-ECT) の治療と NIRS 所見結果でうつ病患者に関しては rTMS で得られた結果と類似したものが得られると予想した。統合失調症に関しても臨床応用できる NIRS 所見が得られると予想され、我々は更に側頭葉の NIRS 所見も総合して関連をみていくので、より精密な臨床応用できるデータを報告することができると考えた。

## 2. 研究の目的

うつ病、統合失調症ともに中核的な治療方法は薬物療法であり、近年の新たな抗うつ薬や非定型抗精神病薬の登場により実際的な治療アルゴリズムの開発も目覚ましい。一方で m-ECT もうつ病、統合失調症などの治療として最近再び注目されており、その特徴として即効性や薬物治療困難例への有用性そして高い安全性から重要な治療方法として位置付けされている。しかし、m-ECT を行う際にうつ病や統合失調症患者の中でも、どのような臨床像を示す患者に対して治療効果が

より期待できるか、また、実際にどの時点、何回まで急性期 m-ECT を行うことが効果的なのかが明らかになっていない。メンテナンス m-ECT に関してもどの時点、何回まで行うことで症状が安定するかに対して、明確な臨床上の指標はなく、各々の実施者にその判断がゆだねられているのが現状である。

よって、m-ECT を行う際の生物学的指標として NIRS を臨床場面で活用させていくことを目的とした。

## 3. 研究の方法

m-ECT は大阪医科大学付属病院手術室で麻酔科医の身体管理のもと行ない、NIRS 測定は大阪医科大学精神神経科研究室で行った。治療評価の指標は、うつ病では HAM-D、統合失調症では BPRS を用いて評価し、NIRS の治療前後における積分値変化の解析には student's t-test を用いた。大阪医科大学倫理審査委員会において、本研究課題は承認されており、その承認内容に基づき全対象者に、文書による説明を行い、本人の同意署名を得た患者を対象とした。

### (1) 対象

DSM-IV でうつ病または統合失調症と診断され、大阪医科大学神経精神科にて m-ECT を行なう予定があるもののうち、口頭及び文書による説明をし、内容について理解をえることが出来、研究への参加の意思が確認された場合に対象者から文書による同意を得られた患者を対象とした。

### (2) NIRS

測定プローブは22チャンネルで、語流暢課題を用いた。語流暢課題では、たとえば「こ」で始まる言葉」と出題し、なるべく多くの単語を60秒間で口頭で答えることを求めた。その中で波形、積分値、重心値の数値を用いて解析を行った。

### (3) m-ECT の施行方法

手術室で麻酔科医師による適切な身体管理のもとでパルス波治療器サイマトロンを用い

てm-ECTを行った。m-ECTは週に2回の頻度で3週間連続行ない、基本的に合計10回のm-ECTを1クールとした(症状の改善度によって最大15回を1クールとする)。また、メンテナンスm-ECTは、急性期m-ECTとして1クール行った後に再発、再燃を繰り返す患者に対して、再発、再燃予防の目的で4週に1回間隔で行った。

#### 4. 研究成果

(1)症例は大うつ病性障害と双極型障害からなる合計10例で、そのうち3症例は重症のうつ症状を残りの7例は中等度のうつ症状を呈していた。全症例においてECT前後でのHAM-Dの変化をみたところ、有意な改善を認めた。しかし、前頭部と側頭部の積分値の変化をm-ECT前後でみたところ前頭部( $p=0.38$ )と側頭部( $p=0.97$ )といずれにおいても有意な変化(増加)は認められなかった。

そこで、HAM-Dのスコアが25点以上の重度のうつ症状を呈する症例のみをみると、m-ECT施行後うつ症状は顕著に改善し、また前頭部では有意な変化(積分値の増加)は認めなかった( $p=0.097$ )が側頭部では有意な変化( $*p=0.043$ )を認めた。よって、症例数は少ないものの重症のうつ状態(HAM-D(21項目)で25点以上)の患者(双極型障害のうつ状態、精神病症状を伴ううつ病やうつ病性昏迷)ではm-ECTの治療効果判定にNIRSの積分値を活用できる可能性が示唆された。

(2)統合失調症(メンテナンスm-ECT中)の合計3症例は、全例で既に1ヵ月間隔でのメンテナンスECTに移行していた。その中の1症例に関しては合計4回NIRS測定を行い、残りの2症例に関しては合計3回NIRS測定を行った。3症例全てにおいてメンテナンスm-ECT前後における積分値の変化をみたが、前頭部( $p=0.18$ )、側頭部( $p=0.48$ )ともに有意な変化(増加)は認めなかった。

そこで、個々の症例において検討した。症例(1)はメンテナンスm-ECT施行後の4週間で徐々に作為体験や独語が活発となり、再度メ

ンテナンスm-ECTを行うと精神症状(BPRSの改善率)が有意に改善し( $*p=0.046$ )、m-ECT前後でNIRSの積分値でも有意な増加を認めた(前頭部： $*p=0.0032$ 、側頭部： $*p=0.013$ )。一方、残り2症例はそれぞれメンテナンスm-ECT後4週間で精神症状の増悪を認める症例(2)と認めない症例(3)であった。メンテナンスm-ECT前後のBPRSの評価で、それぞれ症例(2)は $p=0.29$ 、症例(3)は $p=0.18$ と共に有意な変化は認めなかった。また、前頭部と側頭部のm-ECT前後におけるNIRSの積分値の変化についてもそれぞれ前頭部で症例(2)は $p=0.63$ 、症例(3)は $p=0.94$ 、そして、側頭部では、症例(2)は $p=0.31$ 、症例(3)は $p=0.66$ とともに有意な変化は認めなかった。

症例(1)のように、メンテナンスm-ECT前後で前頭部、側頭部の積分値が有意に増加するということはm-ECTにより臨床効果が期待でき、引き続きメンテナンスECTを継続する指標の一つになる可能性が考えられた。一方で、メンテナンスm-ECT前後で、前頭部と側頭部の積分値に有意な変化がみられない場合で、精神症状が安定している場合はメンテナンスm-ECTの間隔延長を考慮する指標に、また、精神症状がm-ECT施行も不安定でメンテナンスm-ECTによる治療効果が期待されない場合は、クロザピンなどの他の治療への変更を考える指標に、それぞれNIRSを活用できるのではないかと考えられた。

今回、NIRS検査がm-ECTの治療効果の評価の生物学的な指標となりうるか検討した。m-ECT前後でNIRSの積分値の増減という指標は、うつ病では治療効果判定に、メンテナンスm-ECT中の統合失調症ではメンテナンスm-ECTをそのままの間隔で継続していくのか、施行間隔を延長していくのか、もしくは他の治療への変更を検討すべきなのか、といったことに対して活用できる可能性が示唆された。また、m-ECT前に緊張病症状が強くNIRSを行うことが出来なかった初発の統合失調症が5症例あ

った。これら5症例に関してはm-ECT後で精神症状改善した後に測定したNIRSの前頭葉や側頭葉積分値で、メンテナンスm-ECTを行った統合失調症と比べ有意に高い値を示していた。今後、NIRSを診断・治療の生物学的指標として実用化していくには、さらなる症例の集積が必要である。

#### 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7件)

- 1) 村田恵里奈、井手健太郎、堤淳、康純、米田博(2014). 薬剤性血小板減少症を呈し治療に難渋した双極型障害の1例. 精神神経学雑誌 116, 88 (査読なし)
- 2) 金沢徹文、川野涼、富樫哲也、堤淳、康純、米田博(2013). 【非定型精神病の新しい診断基準】生物学的研究への応用. 最新精神医学 18, 329-334 (査読なし)
- 3) 堤淳、久保洋一郎、山内繁、金沢徹文、康純、米田博(2013). 【非定型精神病の新しい診断基準】非定型精神病の評価者間一致度の向上に向けて. 最新精神医学 18, 317-323 (査読なし)
- 4) 丸山惣一郎、井手健太郎、堤淳、川野涼、康純、米田博(2013). 行動異常を呈した型糖尿病の1例. 精神神経学雑誌 115, 108-109 (査読なし)
- 5) 井手健太郎、久保田裕子、塚本琢磨、久保洋一郎、金沢徹文、堤淳、川野涼、康純、米田博(2013). 抑うつ状態で発症したがECT施行後認知症が顕在化した1例. 精神神経学雑誌 115, 106 (査読なし)
- 6) 今村格、堤淳、西口昌樹、川野涼、康純、米田博(2013). 統合失調症と摂食障害を示した1例. 精神神経学雑誌 115, 103-104 (査読なし)
- 7) Kanazawa T, Ikeda M, Glatt SJ, Tsutsumi A, Kikuyama H, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Hashimoto R, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Koh J, Iwata N, Yoneda H. (2013). Genome-wide association study of atypical psychosis. American Journal of Medical Genetics Part B; Neuropsychiatric Vol 162 Issue 7, 679-86

[学会発表](計3件)

- 1) 日本神経精神医学会 2013年12月16日-17日 大阪  
修正型電気けいれん療法における光トポグラフィ 検査の有用性に関する研究  
堤淳
- 2) 日本精神神経学会 2013年5月22日-23日 福岡  
修正型電気けいれん療法における光トポグラフィ 検査の有用性に関する研究

#### 堤淳

- 3) XXI st World Congress of Psychiatric Genetics October 17-21 2013 BOSTON USA  
Effects of CACNA1C rs1006737 on Schizophrenia with prolonged QTc  
Atsushi Tsutsumi, Takao Kaneko, Hiroyuki Uenishi, Tetsufumi Kanazawa, Jun Koh, Hiroshi Yoneda  
[図書](計0件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

堤淳 (Tsutsumi Atsushi)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：40388278