

研究報告書

うつ病に対する電気けいれん療法の作用機序解明 高宮彰紘 (KU Leuven 大学、精神神経科)

この度は 2022 年度アステラス病態代謝研究会海外留学補助に採択いただき心より感謝申し上げます。2022 年 10 月よりベルギーの KU Leuven 大学に留学し、この 1 年間研究に専念することができました。この 1 年間の研究活動について報告させていただきます。

【研究背景】

うつ病は全世界で約 3 億 5000 万人の患者がおり、頻度が高く生活の質に最も影響を与える精神疾患の 1 つである。うつ病治療の第 1 選択は薬物療法だが約 3 割の患者は薬物療法で改善せず電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) の対象となる。ECT は全身麻酔下で頭部を通電し脳内に全般発作を引き起こす治療であり、1938 年に臨床現場で用いられるようになってから薬物療法で改善しないうつ病の難治例に最も有効かつ即効性のある治療であり続けている。ECT は若年者に比べて高齢者に特に有効だが、高齢者では ECT による一時的な認知機能低下という副作用も出現しやすいという問題点がある。ECT の作用機序解明は、ECT と同等の有効性がありながら副作用を軽減した全く新しい治療開発につながる可能性がある。

人対象の核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) を用いた研究から、ECT はうつ病患者の海馬体積を約 5% 増大させ (Takamiya et al. Br J Psychiatry, 2018)、特に海馬歯状回体積の増大は臨床効果と関連していたが、その体積変化は 3 ヶ月後には元に戻るという一過性の変化であった (Takamiya et al. Neuropsychopharmacology, 2019)。また、ECT による海馬の体積増大は ECT という治療の電気刺激そのものの影響に加え、誘発される発作活動の長さに関連していることがわかった (Takamiya et al. Brain Stimul, 2021)。さらに、ECT は海馬の体積という構造変化のみならず、腹内側前頭前皮質との機能的結合性を上昇させた (Takamiya et al. Psychol Med, 2020)。

すなわち、うつ病で最も再現性のある脳画像所見は脳加齢現象の促進を反映した海馬の体積低下であり、ECT がうつ病の病態に拮抗する作用 (海馬の体積増大) を持つことがわかっている。しかし脳体積変化というマクロな変化の特定だけでは新規治療開発につなげることは難しいため、海馬におけるマイクロなレベルの変化、さらに海馬を中心とした脳内ネットワークの変化を詳細に調べる必要がある。また、うつ病は認知症のリスクだが ECT で治療されたうつ病患者の認知症発症リスクは低いということがデンマークの国民研究からわかっている。臨床的なうつ病への治療効果、認知症への発症抑制効果、過去の研究を総合的に考え、私は「ECT は脳加齢現象に対して抑制的な脳保護作用 (シナプス密度増加、神経突起増加、白質結合性増加) を有し、この作用こそが ECT の治療効果発現の神経基盤である」という仮説を持つに至った。

【研究経過】

(1) 高齢者うつ病における脳微細構造異常の検出と ECT による影響

他の研究者が行う解析プランも含めた L3D (Leuven Late Life Depression) プロジェクト全体的な方法論や仮説などが記載された研究プロトコルはすでに報告されている通りである (Emsell et al. BMJ Psychiatry, 2021)。対象は 60 歳以上の高齢者うつ病、研究デザインは前向き観察研究、評価項目は臨床症状評価・神経心理学的検査、構造・機能 MRI (3D T1, FLAIR, multi-shell diffusion

weighted imaging: DWI, resting-state functional MRI: rs-fMRI)、PET (^{11}C -UCB-J、 ^{18}F -MK-6240、 ^{18}F -flutemetamol) などが含まれ、一部の参加者は ECT 後にも同様の評価を受ける。

留学後の 1 年間は、KU Leuven 大学放射線科の協力を得て multi-shell DWI の解析技術の習得を行い、高齢者うつ病における白質微細構造異常の検出を目的とした研究を進めた。これまでの研究は、白質微細構造の評価として主に拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) を用いているものがほとんどだが、DTI では白質領域の 90% を占める交差線維をモデル化することができず、したがって白質結合性の指標として用いられる FA (fractional anisotropy) 値などの算出に影響を及ぼすことがわかってきた。そのため近年は multi-shell データを用いた diffusion kurtosis imaging (DKI)、neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) などのモデル化の方法や, fixel-based analysis (FBA) という解析のフレームワークが提唱されるに至った。そこで、本研究では L3D プロジェクトで収集された高齢者うつ病 23 名、健常高齢者 30 名の multi-shell DWI データに対して DKI、FBA の解析を行った。その結果、高齢者うつ病は鉤状束 (uncinate fasciculus)、帯状束 (cingulum bundle)、脳弓 (fornix) における白質結合性の低下 (mean kurtosis の低下) を認めたが FBA における fiber density の変化は認めなかった。また、脳弓の mean kurtosis 低下は海馬体積低下と有意な相関を認めた。これらの結果は 2023 年 10 月にスペインのバルセロナで開催された ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) 学会で報告を行った。現在は PET データの解析を進め、これらの DWI データから得られた微細構造異常に影響を与える背景病態について調べている。

(2) ECT に関連したその他の研究

本助成金申請時は、留学先のラボがメインで行なっている(1)の L3D プロジェクトの一部を担うことを想定していたが、現在は並行して複数の ECT 関連の研究にも関わることができている。1 つ目は KU Leuven 大学の PhD 学生が行なっているリチウム内服中の ECT の安全性に関するシステマティックレビューの指導である。ECT が必要な双極症の患者はリチウムや気分安定薬 (抗てんかん薬) の内服を継続したまま ECT に紹介されるケースが多いが、これらの内服薬は ECT 施行中の継続が推奨されていない。しかし実際には重症な患者も多く内服を止めることは難しく、また近年は内服を継続しても ECT を安全に行えるのではないかという意見もある。そのため、本研究では、過去の ECT とリチウムの併用の報告をまとめ、その安全性について現時点での推奨を議論することを目的としている。現在までに full-text のスクリーニングまで終え、今後はその結果をまとめ 2024 年中に publish を目指している。

2 つ目は ECT と ketamine の比較研究に対する opinion paper への参加である。2023 年に New England Journal of Medicine に ECT と ketamine の有効性を比較した RCT の結果が報告された (Anand et al. NEJM, 2023)。この RCT は「ECT と ketamine は同等の有効性である」という結論であったが、この結果は ECT 関連の学会でも対象患者や ECT の施行方法の問題点など様々な角度から議論されることとなった。ECT と ketamine の有効性を比較する RCT の施行経験のある Sweden の Lund 大学 Pouya Movahed Rad を中心に、米国と Sweden で行われた 2 つの RCT の違いについて、ECT の適切な患者と施行方法についての専門家としての意見をまとめた paper に co-first author として参加させていただいた。

3 つ目は国際共同研究におけるプロジェクトの推進である。ECT と MRI 研究に関する GEMRIC (the Global ECT-MRI Research Collaboration: <https://mmiv.no/gemric/>) は世界 25 施設以上が参加している国際コンソーシアムである。2023 年 12 月にこのプロジェクトの PI である Leif Oltedal

(ノルウェーベルゲン大学) を訪問し、GEMRIC 内でのプロジェクトと来年度に開始予定のベルゲン大学との共同研究についての具体的なプランを相談した。

4つ目は留学前に日本で行っていた MRI を用いた人対象の ECT とマウスモデルの ECT 研究である。これらの研究については遠隔ミーティングを行いながら論文としてまとめており、後者のマウスモデルについての original article は現在 under review、マウスモデルの ECT に関する Review を前述のノルウェーのグループと共同執筆しこちらも under review、人対象のデータについては 2024 年の第 2 四半期までに論文投稿を開始予定である。