

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791321

研究課題名(和文)電気けいれん療法の効果に対する拡散強調画像研究

研究課題名(英文)Diffusion tensor imaging study on effects of electroconvulsive therapy

研究代表者

荻原 朋美 (OGIHARA, Tomomi)

信州大学・医学部・助教

研究者番号：20447783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：当院で初めてECTを受けた4名を対象者とした。電気けいれん療法(ECT)施行前に、精神症状と認知機能の評価を行った。頭部MRIの撮影は、ECT前、ECT終了後8週間目の2回行った。SE-EPI法にて撮像を行い、FA mapを作成した。画像処理は、Voxel Based Morphometry (VBM)を行った。FEW( family-wise error correction)  $p < 0.05$ の場合、術前後でFAが有意な上昇、あるいは低下を来した部位は認められなかった。FEWを用いない場合 $p < 0.001$ でも同様であった。

研究成果の概要(英文)：Study participants were 4 patients who received their first electroconvulsive therapy (ECT) at Shinshu University Hospital. Psychiatric symptoms and cognitive function were assessed prior to ECT. Brain MRI (SE-EPI) was performed before and 8 weeks after ECT, and an FA map was computed. Voxel-based morphometry (VBM) was used for data analysis. No significant change was observed in any of the regions, thresholded at family-wise error corrected  $P < 0.05$  or at nominal  $P < 0.001$ .

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 拡散テンソル

## 1. 研究開始当初の背景

電気けいれん療法は、薬物療法に反応しない難治例に対しても有効であり、精神科臨床では欠かせない治療法である。にもかかわらず、その作用機序については不明な点が多い。生化学的には、神経成長因子が増加するなどの報告もあるが、未だ確たる仮説はない。MRI を用いた評価はこれまであまりなされていない。MRI の核酸強調画像を精査することにより、神経線維を評価することが可能である。

現在、拡散テンソル tractography の臨床応用としては、脳腫瘍、脳梗塞、脱髄・変性疾患などの評価に用いられている。脳腫瘍や脳梗塞では、錐体路などの重要な白質線維と病巣との立体的な関係が明瞭に描出され、圧排による偏位、異方性の変化などの各種の状態が観察される。Waller 変性や脱髄・変性疾患などへの応用では、定量的な評価が可能な fractional anisotropy (FA) との組み合わせが有用になる。

精神科領域の疾患では、統合失調症において、脳弓、帯状束、鉤状束の拡散テンソル tractography を描出し、前部帯状束、脳弓、鉤状束においては、正常との間で有意差があることが報告されている。また、高齢者うつ病においても、拡散テンソル tractography を用いた研究では、正常高齢者と比較して前頭葉や側頭葉での FA の低下が指摘されている。このように、精神科領域の疾患においても、拡散テンソル tractography は応用されてきている。

電気痙攣療法 (ECT) は、臨床的に幅広く行われる治療法の一つであり、その有効性と安全性は高いと認識されている。ECT は精神病像を伴ったり、自殺念慮の強い重症うつ病、緊張病性昏迷などに対しては、第一選択の治療法であり、薬物抵抗性の症例や身体合併症により十分な薬物療法が行えない症例に対しても、治療法の選択肢の一つとなる。しかし、臨床では幅広く施行されている ECT だが、電気生理学、分子生物学、脳循環代謝などさまざまな視点からの検討が試みられているが、作用機序については未だ不明である。

2004 年に高齢者うつ病において、ECT 治療前に観察された脳白質 FA 値の低下が、治療後には改善されたとの報告がなされた。しかし、この後に追試を行った研究は乏しく、この知見に対する議論がなされていない。これまでに指摘されてきた、各疾患における拡散テンソル tractography による変化が、可逆的变化であるのか、症状の重症度と関連するのか、ECT の治療効果と関連するものであるのか、という疑問が生じるが、これに対する知見はこれまでのところは得られていない。そのため、我々は、拡散テンソル tractography における ECT 前後の変化について、という研究テーマを持つに至った。

## 2. 研究の目的

我々の研究仮説は以下の通りである。

a) ECT により拡散テンソル tractography に変化を認めるのか

## 3. 研究の方法

【対象】信州大学医学部附属病院精神科病棟において、新規に修正電気痙攣療法を導入する症例において、DSM-IV-TR による診断基準を用い、統合失調症圏 2 名、気分障害圏 2 名を対象とした。除外診断としては、他の精神疾患、認知症、神経変性疾患、頭部外傷、脳腫瘍、心不全、肝不全、腎不全などの重度身体疾患、認知機能に影響をおよぼす代謝性疾患とした。また、心臓ペースメーカー植込み術後など頭部 MRI が施行できない症例、頭部 MRI により白質に T2 高信号を示す病変が多い症例も解析が行えないため除外した。

【評価方法】ECT 導入前に術前検査として、血液学的検査 (各種代謝性疾患の除外を含む)、心電図、胸部レントゲン、尿検査、頭部 MRI を施行する。また、認知機能の評価については、Minimental State Examination を施行する。精神症状については、臨床全般印象・重症度 (CGI-S) を共通して施行し、統合失調症圏の症例については、陽性・陰性症状尺度 (PANSS)、うつ病の症例に対しては、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) を施行する。拡散テンソルについては、頭部 MRI 施行時に同時に撮影する。ECT 術後の評価としては、MMSE、PANSS、HAM-D を術後 1 週間前後を目安に施行し、同時期に頭部 MRI についても施行した。治療効果の判定には、CGI-S、PANSS、HAM-D の変化、臨床全般印象・改善度 (CGI-I) を用いて評価した。

【ECT プロトコール】ECT は 1 週間に 2~3 回行われる。原則として、1クール 10 回の施行とした。治療機器は、短パルス矩形波のものを用いた。

【MRI プロトコール】

ECT 前に T1 強調像、T2 強調像、FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) を撮像し、上記の除外項目に相当する疾患の有無について確認する。さらに、EPI 法を用い、b factor=0 と b factor=1000 の拡散強調画像 12 軸を撮像し、拡散テンソル画像処理を行う。

ECT の最終治療から 24 時間以内に ECT 後 1 回目の拡散テンソルを施行、最終治療から 8 週間後に 2 回目の拡散テンソルを施行する。MRI 撮像に際して、機器は 3T 高磁場 MRI 撮像装置を用い、32 チャンネルヘッドコイルを用いることで、より精細な画像を得ることが可能である。撮像機器は、3T Trio (Siemens, Erlangen, Germany) を用い、撮像シーケンスは、SE-EPI 法 (Matrix size 128x128, slice thickness/gap=3/0 mm, TR/TE=5300/90msec. b factor=1000s/mm<sup>2</sup>) で行った。

画像処理は、下記の手順で行った。

Voxel Based Morphometry (VBM)

(1) FA map の正規化

SE-EPI で撮像した b factor = 0 の画像 (T2 強調像) を、Statistical Parametric Mapping (SPM) に添付されている EPI template に対して正規化を行った。上記で得られた正規化のパラメータを用い、FA map に対して正規化を行った。

(2)FA template 作成

4 名の被検者から得た、ECT 術前および術後の FA map (8 シリーズ) を加算平均して FA template を作成した。

(3)FA map の再正規化

FA template に対して、個々の FA map を再度正規化した。

(4)Smoothing

上記で得られた再正規化後の FA map を半幅 8 mm で smoothing した。

(5)Estimation

ECT 術前、及び術後の FA map に分類して、Two-sample T-test を行った。

#### 4. 研究成果

FWE (family-wise error correction)  $p < 0.05$  の場合、術前後で FA が有意な上昇、あるいは低下を来した部位は認められなかった (図 1、2)。これは、FWE を用いない場合  $p < 0.001$  でも同様であった (図 3、4)。

FEW なし  $p < 0.05$  で傾向を観察した。有意差は言えないが、術後と比較して術前の FA が高い部位が目立っていた (図 5、6)。

図 1

FWE  $p < 0.05$  「FA : 術前 > 術後」

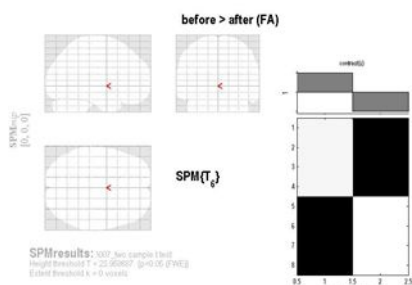


図 2

FWE  $p < 0.05$  「FA : 術前 < 術後」

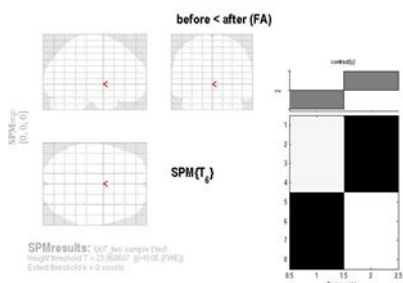


図 3

FWE なし  $p < 0.001$  「FA : 術前 > 術後」

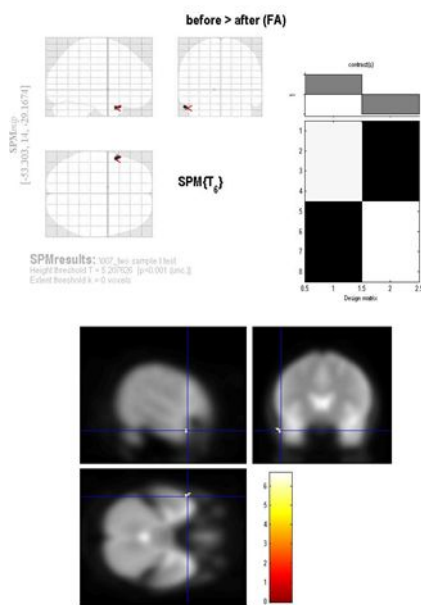


図 4

FWE なし  $p < 0.001$  「FA : 術前 < 術後」

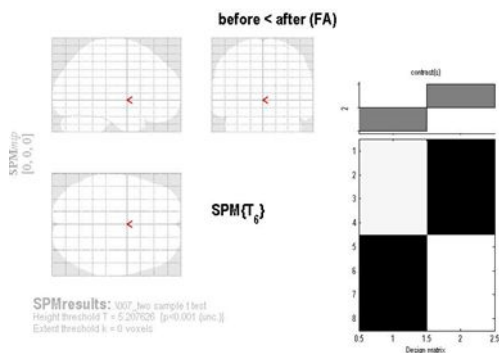


図 5

FWE なし  $p < 0.05$  「FA : 術前 > 術後」

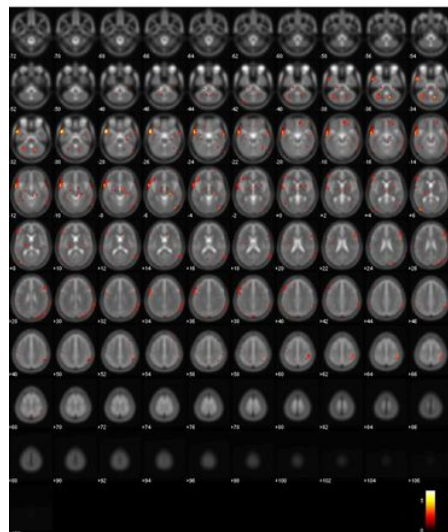
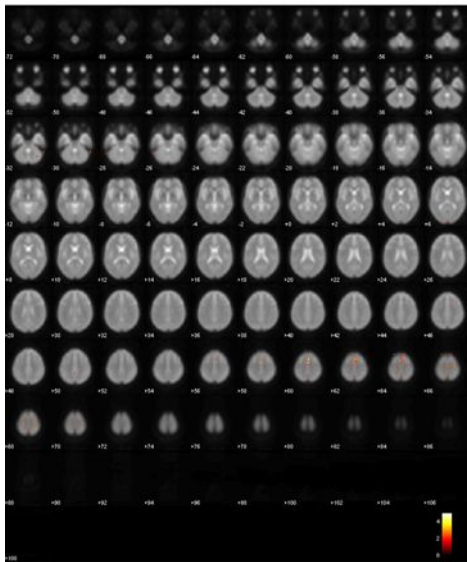


図6  
FWEなし p < 0.05 「FA: 術前 < 術後」



本研究では作業仮説と異なり、電気けいれん療法の前後では、FAの有意な変化を認めなかった。症例が少ないことなどが要因として考えられるため、さらなる症例の蓄積が必要と考える。

#### 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)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

荻原 朋美 (OGIHARA, Tomomi)

信州大学・医学部・助教

研究者番号：20447783

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：