

京都大学	博士（医学）	氏名	山崎真平
論文題目	Early and late effects of electroconvulsive therapy associated with different temporal lobe structures (側頭葉の異なる構造に関連した電気けいれん療法の早期および晩期の治療効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 電気けいれん療法 (Electroconvulsive therapy (ECT)) は、うつ病の治療法であり、抗うつ効果だけでなく、幻覚や妄想といった精神病症状を改善する効果も認められている。ECT の治療効果は、全身麻酔下で患者の頭部に 5 秒程度通電することで誘発される短時間の発作活動によってもたらされる。通常の治療コースでは改善がみられなくなるまで、週に 2~3 回の頻度で合計およそ 6~12 回の ECT が実施される。</p> <p>ECT が治療効果をもたらす詳細な過程は未だ不明であるが、これまで多くの構造 MRI 画像研究が ECT コース前後の灰白質体積 (以下、体積) を比較検討してきた。それらを統合したメタ解析によれば治療コース後に前頭葉や側頭葉 (特に両側海馬) を中心に広範な領域で体積の増大が認められたが、いずれの領域も体積増大と治療効果との関連は認められなかった。そこで本研究では、治療コースの前後に加え、中間点で構造 MRI 画像を取得することで、縦断的な体積の評価を行い、①体積変化がおこる時期と領域、そして②うつ症状および③精神病症状の改善と関連する領域を調べた。</p> <p>【方法】 うつ病患者 14 名に対して、ECT 前 (Timepoint(Tp) 1)、ECT5 または 6 回目終了後 (Tp2)、全 ECT 終了後 (Tp3) の合計 3 回、構造 MRI 撮像と評価尺度を用いたうつ症状の重症度および精神病症状の有無の評価を行った。Voxel-based Morphometry 法を用いて、①各 Tp 間での体積の変化を測定した。また、②うつ症状が改善した Tp 間においてうつ症状スコアの改善と相関する領域を調べた。さらに③ Tp1 の時点で患者を精神病症状のある群 (7 名) とない群 (7 名) に分け、精神病症状が改善した Tp 間において、両群で体積変化に差がある領域を調べた。</p> <p>【結果】 ① Tp1-Tp3 において両側海馬や左島、梁下野の体積が増大した。②Tp1-Tp2 および Tp2-Tp3 ともうつ症状が改善し、Tp2-Tp3 ではその症状の改善率が、左海馬の一部の体積増大と相関していた。③精神病症状のある群では Tp1-Tp2 において全例で精神病症状が消失するとともに、精神病症状がない群に比べ上側頭回および中側頭回の体積が増大していた。</p> <p>【考察】 先行研究同様、治療コース後に両側海馬を含む 4 領域で体積増大が認められた。治療コース後半の抗うつ効果は、左海馬の一部の体積増大と関連していた。先行研究では、ECT の抗うつ効果は、海馬歯状回の体積増大との関連が認められ、動物モデルでは、抗うつ効果の発現に歯状回の神経新生が必須であるとする報告がある。以上より、ECT の抗うつ効果は海馬歯状回の神経新生を介して発揮されている可能性がある。また治療コース前半では、精神病症状が改善した群において上側頭回および中側頭回の体積増大が示された。精神病性うつ病において同領域の体積減少が報告されており、ECT の抗精神病作用は、同領域の体積の回復を通じて発揮されている可能性がある。</p> <p>【限界】 本研究の限界は、サンプルサイズが小さいこと、コントロール群がないこと、ECT コース中の併用薬の影響を排除できないこと、そして微小構造を同定していないことである。今後は先進的なイメージング技術を用いて、ECT による体積増加をもたらす微小構造を同定することが重要と考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

電気けいれん療法 (Electroconvulsive therapy: ECT) は、精神病症状を伴ううつ病など重症うつ病に対する治療法であるが、治療効果をもたらす機序は未だ不明である。これまで多くの構造 MRI 画像研究が ECT 前後の灰白質体積 (以下、体積) を比較検討してきたが、体積増大と治療反応との関連は認められていない。そこで本研究では、ECT 前後に加え、中間点で構造 MRI 画像を取得することで、ECT 早期及び晩期の治療反応と関連する体積変化を示す領域を調べた。

うつ病患者 14 名に対して、ECT の前、中間点、後の合計 3 回、構造 MRI 撮像とうつ症状と精神病症状の評価を行った。縦断的な体積変化のある領域とその時期、およびうつ症状や精神病症状の改善と関連した体積変化を示す領域をそれぞれ調べた。

ECT 後には両側海馬や左島、梁下野の体積が増大した。また ECT 晩期ではうつ症状の改善と左海馬の体積増大が相関していた。ECT 晩期の抗うつ効果は海馬の体積増大を介して発揮されている可能性がある。さらに ECT 早期では、精神病症状の改善とともに左上側頭回および中側頭回の体積が増大していた。ECT 早期の抗精神病作用は、上側頭回および中側頭回の体積増大を通じて発揮されている可能性がある。

以上の研究は ECT の作用機序の解明に貢献し、ECT の適応であるうつ病や統合失調症など多くの精神疾患の病態理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 1 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。