

（様式4）

## 学位論文の内容の要旨

（ 齊藤 良 ） 印

（学位論文のタイトル）

Can We Find Any Sustained Neurofunctional Alteration in Remitted Depressive Patients with a History of Modified Electroconvulsive Therapy?

（修正型電気けいれん療法の治療歴のあるうつ病患者に、持続的な神経機能的な変化を見出すことができるか？）

（学位論文の要旨）2,000字程度、A4判

### 1) 研究の背景と目的

電気けいれん療法（Electroconvulsive Therapy：ECT）は、薬物治療抵抗性うつ病に対する主要な治療法の1つである。しかし、その作用機序は依然、不明なままである。

近年のMRI研究により、うつ病患者のECT施行前後における脳の形態学および神経機能的変化が明らかになってきた。その中でも海馬はECT施行後に灰白質体積の増加を示すことが複数の先行研究で指摘されている。また、安静時機能的MRI（resting-state functional MRI）における研究では、ECT施行後にいくつかの脳領域と海馬の機能的結合（functional connectivity）が変化することが示唆されている。しかし、ECTが施行後数ヶ月以上～年単位に亘って持続するような神経機能的変化を誘発し得るか否か、つまり、ECTが何らかの長期的影響を神経機能に残す可能性の有無についてはまったく検討されていない。

これまでに行われたECT施行後の形態学的または神経機能的変化の研究において、観察期間は1週間から数ヶ月の短期間のものがほとんどであり、うつ病患者の脳へのECTの長期効果に焦点を当てた研究はほんのわずかである。また、これまでの研究で、海馬はうつ病患者の感情調節機能に重要な役割を果たしている部位であるとされている。そこで、本研究ではECT施行後、長期間経過した脳において海馬の形態学および神経機能的な変化を検討した。

### 2) 研究方法

#### 2.1. 対象とMRI撮像方法

寛解状態にあるうつ病患者（14名）を、過去にECT施行歴のある群（ECT群：5名）とECTを施行したことのない群（non-ECT群：9名）に分け、3T MRIを用い、T1強調画像（1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>, no gap）を撮像した。うつ病の診断は、DSM-IV-TR（American Psychiatric Association, 2000）を用いて行った。寛解状態の評価はHamilton depression Rating Scaleを用い、本研究では10点未満を寛解状態とした。

#### 2.2. 解析方法

形態学的変化の解析では、脳全体を1mm<sup>3</sup>のvoxelに分け、voxel-based morphometry（VBM）の手法を用いて、統計解析ソフトSPM8を使用し海馬体積の群間差について統計解析を行った。神経機能的変化の解析では、海馬に加えて、コントロールとして大脳半球を関心領域とした。それぞれ

の関心領域の安静時blood oxygenation level dependent signalを解析ソフトであるAFNI programを用いて、functional connectivityについて解析した。

### 3) 結果

形態学的変化の解析では、ECT群とnon-ECT群の間で海馬灰白質体積に有意差は認めなかった ( $p > 0.05$ , unpaired t-test)。

神経機能的変化の解析では、左右の大脳半球間のfunctional connectivityはECT群とnon-ECT群の間で有意差はなかったが、左右の海馬間のfunctional connectivityはnon-ECT群に比べ、ECT群で有意に低かった ( $p < 0.01$ , unpaired t-test)。

### 4) 考察

寛解したうつ病患者を電気けいれん療法施行の有無で分け、脳の形態学および神経機能的変化を検討した。

形態学的変化に関して、先行研究ではECT施行前後で海馬灰白質体積増大の報告が多かったが、本研究ではECT群とnon-ECT群の間で有意差を認めなかった。海馬灰白質体積の増大を認めた先行研究ではECT試行からMRI施行までの期間が短く（3ヶ月未満(Dukart et al., 2014), 1- 4週 (Jorgensen et al., 2016)、 $9.0 \pm 14.6$ 日(Ota et al., 2015)）、ECT施行からMRI撮像までの期間が長いこと(本研究： $0.86 \pm 1.59$  years)が、本研究で有意差が出なかった理由である可能性がある。6ヶ月以上観察した先行研究(Nordanskog et al., 2014)ではECT施行前と比べ海馬灰白質体積に有意差がないと報告されており、本研究で有意差が出なかったことを支持する。

神経機能的変化に関して、左右の大脳半球間でのfunctional connectivityはECT群とnon-ECT群の間に有意な差はなかったが、左右の海馬間のfunctional connectivityはnon-ECT群と比べ、ECT群のほうが有意に低かった。これは、ECT施行による海馬の神経機能的変化が長期間持続する可能性を示唆している。

本研究は、被験者数が少なく、また横断研究であり限界はあるが、左右の海馬間のfunctional connectivityに長期的な神経機能的変化が起こり得ることを示唆している。ECT施行が脳へ持続的な神経機能的変化を引き起こすかどうかは臨床的に非常に重要な問題であり、被験者数を増やし、長期的な縦断研究を行い、知見が蓄積されることが望まれる。