

氏 名（本籍） 金 の 野 倫 子

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 1 3 9 号

学位授与年月日 平 成 10 年 9 月 9 日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴 平 成 2 年 3 月 28 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 治療抵抗性老年期重症うつ病に対する無けいれん
電撃療法の奏効機序
—局所脳血流動態の経時的変化との関連—

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 佐 藤 光 源 教授 糸 山 泰 人

教授 吉 本 高 志

論文内容要旨

【研究目的】

本研究の目的は治療抵抗性と判断され、無けいれん電撃療法 (modified electroconvulsive therapy : m-ECT) を施行した老年期重症うつ病例に対して Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) を用い、治療前、治療後各期の局所脳血流量を測定、分析し、m-ECT 前後の局所脳血流動態の経時的変化を主に臨床経過との関連から検討し、m-ECT の作用機序を考察することにある。さらに老年期うつ病の重症化、難治化と老年期うつ病における局所脳血流異常の意義との関連について検討をくわえた。

【研究方法】

ICD-10 における精神病症状を伴う重症うつ病エピソードの診断基準を満たし、治療抵抗性と判断された老年期重症うつ病 7 例と健常高齢者 7 例を対象とした。全ての患者に対し m-ECT を施行し、施行前、施行 2 週後、施行 3 ヶ月後に臨床症状の重症度と認知機能を評価する目的で 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) と Mini-Mental State Examination (MMSE) を実施し、同時に ^{99m}Tc HMPAO (technetium-99m hexmethylpropyleneamine oxime) をトレーサーとする SPECT により局所脳血流量の測定を行った。その後 m-ECT 施行前後各期の臨床症状評価については群内比較を行い、局所脳血流量については m-ECT 施行各期、正常対照群の比較を行って、経時的変化を検討した。

【研究結果】

m-ECT 施行 2 週後には臨床症状の大幅な改善がみられ、HRSD 上も有意な得点減少を認めた。m-ECT 施行 3 ヶ月後でも有意な得点減少は維持され、臨床症状はさらに改善する傾向が認められた。また m-ECT 施行前には抗うつ薬の少量投与で顕著な副作用が出現していたが、m-ECT 後、維持療法として中等量の抗うつ薬が再投与された際にはごく軽微な副作用しか認められなかったという、抗うつ薬に対する反応性の変化がみられた。

局所脳血流量については、大脳前方領域が後方領域に比べて低く ($p < 0.01$)、同一領域に関しては左側が右側より低い ($p < 0.05$) という血流パターンが m-ECT 前後各期と正常対照群ともに認められた。患者群に関しては m-ECT 施行前には大脳の各領域とも正常対照群に比較して明らかな血流低下 ($p < 0.01$) が認められた。m-ECT 施行 2 週後には臨床症状の改善と並行して大脳各領域の血流増加 ($p < 0.01$) が認められた。この結果から m-ECT は脳血流パターンあるい

は脳の神経活動パターンの広範な正常化という作用をもつことが推測された。

しかし、m-ECT 施行2週後に一旦正常の脳血流パターンを示したものが m-ECT 施行3ヶ月後には、再び血流低下 ($p < 0.05$) が認められている。但しこの時点でも正常対照群と比較した場合は有意差は認められていない。これらの所見は同時期の臨床症状の改善と解離する傾向が認められた。この結果から今まで報告されてきたうつ病患者の局所脳血流低下所見は病期によって異なる意義をもっている可能性が推測されたが、少なくとも一部は治療によって変化する可逆的な所見であることが示された。

【結 論】

m-ECT は治療抵抗性老年期重症うつ病における広範な局所脳血流低下を改善，正常化する。この所見はうつ病の臨床症状の改善に重症化の回避という形で関連する。同時に抗うつ薬の治療反応性に影響を及ぼし，m-ECT 施行後の抗うつ薬維持療法による再発予防に寄与するものと考えられる。また老年期うつ病にみられる局所脳血流低下所見の一部は治療によって改善する可逆性の所見であることが示された。

一方で m-ECT 施行直後一旦正常化した脳血流パターンにその後再び軽度血流低下所見があらわれている。この所見は老年期うつ病における易再発性と関連すると推測される。

審査結果の要旨

人口の高齢化とともに老年期うつ病患者が増加しているが、その中には、難治性で、身体合併症を併発して不良な転帰をたどる一群も存在する。このような重症例では、抗うつ薬の抗コリン副作用によって意識障害や身体合併症の悪化がみられやすく、薬物療法の適応になりにくい。このため、重症の老年期うつ病の病態解明と、有効な治療法を確立することが緊急の課題とされている。薬物療法の適応にならない重症老年期うつ病にも有効性が期待される治療法の候補に、無けいれん電撃療法(mECT)がある。各国で多くの研究が行われているが、その奏効機序はまだ不明である。本研究は、難治性の老年期うつ病における脳血流の異常と、無けいれん電撃療法(mECT)前後における症状改善と脳血流の変化との関係を経時的に調べたものである。mECTの前後に3回のSPECT検査を行い、ハミルトンうつ病症状評価尺度とMMSEを用いて臨床症状を評価検討しており、これほどの重症例で、mECT後の脳血流の変化と臨床症状の改善の相関をみた研究は他にみられない。

具体的には、精神病症状を伴った重症の老年期うつ病患者7名を対象に、mECT前後の3つの時点で症状評価と^{99m}TcHMPAOによるSPECTを行い、SPECT所見については高齢健常対照群7名との比較で結果を解析している。その結果、重症うつ病群にはmECT前に全大脳領域、とくに前脳に優位な血流低下を認めた。mECTはこれらの患者群の全例に速やかな臨床症状の改善をもたらせ、それに一致して脳血流量が増加した。これは、老年期うつ病の病態と治療抵抗性に大脳の血流低下が関係しており、mECTの奏効機序には脳血流の増加が関与することを初めて示した点で高く評価される。重症の老年期うつ病における脳血流の低下がmECTで改善すること、しかしそれは3ヵ月後に再度低下する傾向を認めたことも、臨床的に興味深い所見である。老年期うつ病にはしばしば偽痴呆がみられ、重症の老年期うつ病の長期経過をみると老年痴呆へ移行する症例が目立つことが最近注目されているからである。本研究は、こうした問題に対して、脳循環・代謝の面からアプローチする新たな研究方向を提示している。

以上のことより、本論文は医学博士の学位を授与するに値するものと判定される。