

特集 2 ニューロモデュレーションの最前線

2. ECT の実践と基礎研究における最近の話題

朴 秀賢*, 都 剛太郎*, 梶谷 直人*,
古賀 裕作*, 新井 脩泰*, 今井 智之*, 竹林 実*

抄録: パルス波治療器の導入により電気けいれん療法 (ECT) は広く施行されるようになり, その安全性の高さから高齢者にも汎用されている。しかし, パルス波治療器の出力が低く, 発作閾値が高い高齢者への ECT 施行が増えたことから, 発作不発例が増加しており, 臨床現場で大きな課題となっている。また, ECT の優れた即効性・有効性のメカニズムを解明すべく多くの基礎研究が行われてきているが, 未だに ECT の作用機序は解明されていない。近年, 発作不発例への対応に関するエビデンスが蓄積されている。また, 筆者らはアストロサイトに着目した ECT の作用機序研究を行い, 大変興味深い結果を得た。そこで本稿では, まず ECT の発作不発への現時点でもっとも望ましい対応について議論を行う。続いて, 筆者らが行ったアストロサイトに着目した ECT の作用機序研究を紹介し, ECT の優れた即効性・有効性を模倣可能な新規治療薬開発の可能性について議論を行う。

日本生物学的精神医学会誌 35 (4) : 179-183, 2024

Key words : ECT, major depression, hippocampus, astrocyte, corticosterone, SGK1

はじめに

脳が有するあらゆる機能は電気で作動するニューロンが担っていることから, 電気・磁気刺激により脳機能を調節するニューロモデュレーション療法が開発され, 精神医療の現場で大きな役割を果たしている。ニューロモデュレーション療法は薬物治療の効果が無効または不十分な症例に対して有効であることが多く, 薬物療法を補完する治療として今後ますます発展することが期待される。

ニューロモデュレーション療法の代表的なものは電気けいれん療法 (ECT) であり, その優れた即効性・有効性から, 薬物治療抵抗性の症例および自殺のリスクが切迫している症例や緊張病の症例の治療において不可欠な存在である。しかし, 副作用の少ないパルス波治療器の普及やそれに伴う高齢患者への施行の増加に伴い発作不発例が増加しており, 臨床の現場で大きな問題となっている。また, ECT の作用機序を解明することを目的に数々の研究が長年にわたって行われてきているが, 残念ながら未だに解明されていない。ECT の作用機序の解明は,

ECT の優れた即効性・有効性を模倣する薬物の開発に貢献すると期待される。

本稿では, まず, 筆者らが所属している熊本大学病院神経精神科 (当科) での ECT の発作不発への対応を紹介し, 発作不発への望ましい対応について検討する。次に, アストロサイトに着目した新たな視点からの ECT の作用機序解明をめざして筆者らが行った研究について紹介し, ECT の優れた即効性・有効性を模倣する薬物の開発の可能性について検討する。

1. ECT の発作不発への対応

かつてのサイン波治療器による ECT では, 同治療器が高出力であったことから発作不発となることはまれであったが, 健忘や血圧上昇などの副作用のために高齢患者に用いられることは少なかった。一方, 現在のパルス波治療器による ECT はサイン波治療器に比べて低出力であるため, 発作不発例が増加している。さらに, パルス波治療器は健忘や血圧上昇などの副作用がサイン波治療器より少ない

Recent topics in practice and basic research of ECT

*熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学講座 (〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1) Shuken Boku, Kotaro Miyako, Naoto Kajitani, Yusaku Koga, Naohiro Arai, Tomoyuki Imai, Minoru Takebayashi : Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University. Honjo 1-1-1, Chuo-ku, Kumamoto City, Kumamoto 860-8556, Japan

【朴 秀賢 E-mail : boku.shuken@kuh.kumamoto-u.ac.jp】

め、高齢患者に用いられることが多くなっている。低出力であることと発作閾値が高い高齢患者への使用が増加しているため、パルス波治療器による ECT では発作不発例が増加していると考えられる。そのため、発作不発例への対策は、今後ますます増加するであろうパルス波治療器を用いた高齢患者への ECT を適切に施行するためにきわめて重要である。

発作不発への対応として最初に考えるべきものは、単純に刺激電気量を上げることである。日本精神神経学会が発行した「ECT グッドプラクティス」⁶⁾において、パルス波治療器を用いた ECT において発作不発時の刺激電気量を上げる方法が示されており、これに基づいて刺激電気量を上げるのが原則である。しかし、わが国で使用されているパルス波治療器 Thymatron[®] の最大刺激電気量がそもそも低いいため、特に高齢患者においてはすぐに最大刺激電気量に達してしまうことが多い。また、ECT は 10 ～ 12 回ほど反復して施行するが、反復施行自体で発作閾値が上昇してしまう。したがって、最大電気刺激量でも発作不発となってしまう場合の対処がきわめて重要であると考えられる。

最大刺激電気量でも発作不発となった場合の対処としては、表 1 に挙げたものが代表的である。これらのうち、当科では主に 1. ～ 5. を施行している。まず、もっとも手軽な対処としては、2. 麻酔薬投与一刺激間時間の確保と 3. 過換気が挙げられる。2. は、静脈麻酔薬は一般的に抗けいれん作用を有するため、静脈麻酔薬を投与後すぐに ECT を施行するのではなく、投与後少し時間を空けて静脈麻酔薬の血中濃度が下がったところに ECT を施行すると、発作不発を防げるのではないかという考えに由来している。安全性が高く手軽であるため、当科では発作不発予防のために全例で施行している。長く間隔を空けすぎると覚醒するリスクがあり間隔は 6 分以内が推奨されているため、当科では静脈麻酔薬投与後 4 分で ECT を施行している。十分なエビデンスはまだないが、有効であるという症例報告は複数なされている。3. は、日本精神神経学会の「ECT グッドプラクティス」でもアメリカ精神医学会の「ECT タスクフォースレポート」¹⁾でも推奨されている。ただ、過換気と発作閾値の関係は未だ不明であり、エビデンスも不十分である。とはいえ、安全性が高いので、気軽に施行してよいと思われる。当科では発作不発予防のため全例において施行している。これらを全例で施行するようにして以来、発作不発例が減少している印象なので、2. と 3. は一定の効

表 1 最大刺激電気量でも発作不発となった場合の対処

1. フルマゼニル使用
2. 麻酔薬投与一刺激間時間の確保
3. 過換気
4. BIS モニター使用
5. 右片側刺激への変更
6. ケタミン使用
7. レミフェンタニル使用
8. キサンチン類の前投薬
9. パルス幅・周波数の変更

果があると思われる。2. と 3. を施行したうえで発作が不発であった場合は、当科ではまず 4. を試みる。静脈麻酔薬は一般的に抗けいれん作用を有するため、発作不発例では静脈麻酔薬が過剰に使用されている可能性がある。そのため、静脈麻酔薬の減量は発作を得るためには有効であるのは確かであるが、減量しすぎると ECT 施行中に覚醒するリスクがあり、麻酔科医は減量に消極的であることが少なくない。そこで、麻酔深度のモニタリングに汎用されている bispectral index (BIS) モニターを用いて、BIS 値が 50 ～ 60 程度 (覚醒が 100, 平坦脳波が 0) になるように静脈麻酔薬を投与すると、麻酔科医も安心して静脈麻酔薬を減量することが可能となり、実際に発作も得られやすくなる。当科で施行した経験からは、かなり有効であるという印象を受けている。おおむねここまでで大部分の発作不発例に対応可能であるが、BIS モニターによる静脈麻酔薬減量でも発作不発となる場合は、次に 1. を行う。フルマゼニルは GABA-A 受容体のベンゾジアゼピン (BDZ) 結合部位に結合する BDZ 系薬物の拮抗薬であり、もともと、ECT では BDZ 系薬物を ECT 施行中に中止・減量することができない場合に汎用されている。しかし、BDZ 系薬物を用いていない場合でも発作閾値を下げるため、発作不発時に使用されることがある。エビデンスは不十分であるが、ECT の効果に影響を与えず安全であるという報告が複数なされている。一方で、発作の重積化や遷延を引き起こすリスクも指摘されている。当科での使用経験からは確かに有効であると思われ、幸い、発作の重積化や遷延は生じていないが、使用に際しては十分な注意が必要であろう。フルマゼニルを使用しても発作が不発である場合は、最後の手段として 5. を行う。わが国で通常行われる両側刺激に比べて右片側刺激のほうが、発作閾値が低いからである。また、発作閾値上昇が生じやすい高齢者では、右片側刺激のほうが両側刺激よりも認知機能への影響が

少ないため、より適切であると思われる。しかし、両側刺激の場合は発作閾値の 1.5 ~ 2.5 倍程度の刺激電気量で治療効果が得られるが、右片側刺激では発作閾値の 2.5 ~ 6 倍の刺激電気量が必要となるため、必ずしも両側刺激で発作不発の場合に右片側刺激で治療効果が得られる発作が得られるわけではないと思われる。当科での施行経験では、有効な場合も無効な場合もあり、ケースバイケースという印象を受けている。ただ、安全性は高いので、試みる価値はあると思われる。

ここまで取り上げた 1. ~ 5. 以外の方法の中では、8. が以前から汎用されてきている。しかし、当科での施行経験からは、効果があまりない印象である。うえに、時に不整脈を誘発するので、現在では当科では行っていない。また、筆者がかつて勤務していた北海道大学病院と国立病院機構帯広病院では発作不発時に 6. をよく行っており、きわめて有効性が高かった印象である。また、ケタミンの発作不発時の有効性に関する報告は多数なされている。したがって、本来は当科でも行いたいところであるが、ケタミンがわが国で麻薬指定を受けている現在、麻酔科医が非常に消極的であり使用が困難な状況である。何とか麻酔科医と適切に情報交換して、いずれ使用できるようにできればと個人的には考えている。

以上をまとめると、まず発作不発を予防するために安全性が高く気軽に施行可能な 2. と 3. を全例で行いつつ、それでも発作不発となった場合は 4. を行うのが、現時点では適切な発作不発例への対応ではないかと思われる。そのうえで、必要に応じて 1. や 5. を試みるべきであろう。幸い、Thymatron® の最大刺激電気量が現在の 2 倍になる治療器がわが国でも近々使用可能となるので、これにより発作不発例が減少することを期待したい。

2. アストロサイトに着目した ECT の作用機序解明

筆者らはうつ病の神経細胞新生仮説³⁾に基づき、成体海馬神経細胞新生やアストロサイトに着目した抗うつ薬の作用機序解明を行ってきている。そのなかで、抗うつ薬は成体海馬神経細胞新生の担い手である神経幹細胞に直接効果を有さず、アストロサイトに作用して成長因子・塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor : FGF2) の発現を増加させることにより神経細胞新生を促進することを示した²⁾。続いて、ECT も抗うつ薬と同様にアスト

ロサイトを介して効果を発現させる可能性を考え、海馬アストロサイトの初代培養系を用いて、ニューロン-アストロサイト間の情報伝達の重要な媒介物質である ATP が、成体海馬神経細胞新生の促進因子の 1 つである白血病阻止因子 (leukemia inhibitory factor : LIF) を、P2X2 受容体を介して急速に著しく増加させることを見いだした⁴⁾。しかし、この研究は *in vitro* 研究であるため、うつ病モデル動物で検討する必要がある。また、脳組織の中にはニューロンやアストロサイトなど互いにまったく性質・機能が異なる複数の細胞種が含まれているにもかかわらず、従来の研究ではこれらの細胞種が混在したままの脳組織が用いられた結果、個々の細胞種で生じている変化を捉えることができず、ECT の作用機序が未だに解明されていない可能性がある。さらに、ECT はあくまで患者に施行するものであるにもかかわらず、従来の研究ではうつ病モデル動物ではなく野生型動物に electroconvulsive stimulation (ECS) (ECT の動物モデル) を施行しているため、ECT の作用機序が未だに解明されていない可能性がある。そこで、これらの問題点を克服し、真に ECT のアストロサイトを介した効果発現に関与する分子を同定することを目的に、筆者らは今回、うつ病様行動変化が ECS で回復するモデルマウスをまず確立したうえで、このモデルマウスの海馬からアストロサイトを単離することにより、ECS によるうつ病様行動変化の回復効果にアストロサイトに関与する遺伝子の同定を試みた⁵⁾。

まず、うつ病モデルマウスとしてもっとも古典的で再現性が高いコルチコステロン (CORT) 投与モデルに対して ECS を施行し、ショ糖嗜好性試験 (SPT) と新奇環境下摂食抑制試験 (NSFT) によりうつ病様行動変化を評価した。SPT・NSFT の両方において CORT によりうつ病様行動変化が出現し、これらは ECS により改善したため、CORT 投与によるうつ病様行動変化が ECS で改善するモデルマウスが確立された。続いて、モデルマウスの海馬を用いて抗 GFAP 抗体 (アストロサイトのマーカー) による免疫染色を行った結果、海馬内の各領域で有意に GFAP 陽性細胞数が減少し、ECS により回復した。次に、モデルマウスの海馬から抗 ACSA-2 抗体 (アストロサイトのマーカー) と抗 O1 抗体 (オリゴデンドロサイトのマーカー) を用いたセルソーティングにより ACSA-2 陽性・O1 陰性の細胞を分取したところ、RT-PCR でアストロサイトのマーカーの発現のみが確認され、アストロサイトが分離できた。この海馬アストロサイトを用いて RNA-

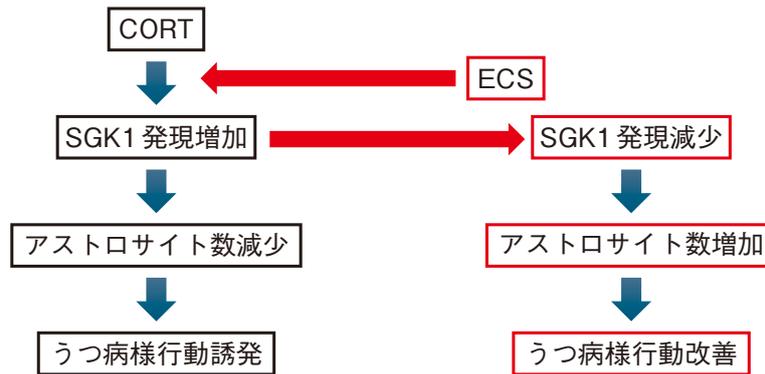


図1 筆者らの研究結果から考えられる ECT の作用機序仮説

seq を行い、その結果を用いて各種 *in silico* 解析を行った。まず、CORTのみ投与した群と CORT と ECS 施行を共に行った群で逆方向に発現が変化する遺伝子群の生物学的機能の検討を目的に、gene ontology (GO) 解析を行った。その結果、うつ病モデルで減少し ECS により増加する遺伝子群に関連した生物学的機能として細胞分裂に関連する複数の現象が見いだされた。次に、CORTのみ投与した群と CORT と ECS 施行を共に行った群で逆方向に発現が変化する個々の遺伝子を探索したところ、serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) が該当した。モデルマウスの海馬の RNA を用いた定量 RT-PCR で確認したところ、確かに SGK1 の発現は CORT のみ投与した群の海馬アストロサイトで増加し、CORT と ECS 施行を共に行った群で減少していた。

筆者らは今回、うつ病様行動変化が ECS で改善するモデルマウスを確立し、CORT によるうつ病様行動変化と海馬アストロサイトの減少が共に ECS により回復することを見いだした。続いて、このモデルマウスの海馬からアストロサイトを単離して網羅的遺伝子発現解析を行い、CORT による減少が ECS により回復する遺伝子群が主に細胞分裂に関連することを明らかにし、CORT による増加が ECS により回復する個別の遺伝子として SGK1 を同定した。SGK1 は細胞内のさまざまな現象に関与しているが、CORT により増加することがよく知られており、細胞増殖に関与するという報告もなされている。中枢神経系での SGK1 の機能はあまり知られていないが、うつ病様行動・海馬アストロサイトの数・SGK1 の発現量がパラレルに変化していることから (図 1)、SGK1 の発現量変化によるアストロサイトの増殖の変化がうつ病様行動に関与している可能性が示唆される。しかし、本研究ではこれらの間の因果関係を示すには至っておらず、今後の

課題である。SGK1 はさまざまな細胞の増殖を調節するキナーゼ・GSK3 β を抑制して細胞増殖を増加させることが知られている。しかし、本研究の結果は SGK1 の増加が海馬アストロサイトの増殖を減少させることを示しているため、従来のほかの細胞系から得られた結果とは逆である。したがって、CORT と ECS がアストロサイトの増殖を調節するメカニズムはまったく未知のものである可能性が高く、今後検討していく価値が十分にあると思われる。また、SGK1 の阻害薬や SGK1 の発現を抑制する薬物は、ECT の優れた即効性と効果を模倣する優れた新規抗うつ薬になる可能性がある。このように、本研究で見いだされた SGK1 に焦点を当てた研究は、ECT の作用機序解明と ECT の優れた効果を模倣する新規抗うつ薬の開発につながる可能性が期待される。

倫理規定

本論文に記載した筆者らの研究に関して、すべて倫理的配慮を行っている。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) 米国精神医学会 (2002) 米国精神医学会タスクフォースレポート ECT 実践ガイド. 医学書院, 東京
- 2) Boku S, Hisaoka-Nakashima K, Nakagawa S, et al (2013) Tricyclic antidepressant amitriptyline indirectly increases the proliferation of adult dentate gyrus-derived neural precursors: an involvement of astrocytes. PLoS One, 8: e79371.
- 3) 朴秀賢 (2024) うつ病の神経細胞新生仮説を再考する. 日本生物学的精神医学会誌, 35: 10-14.
- 4) Maruyama S, Boku S, Okazaki S, et al (2020) ATP and repetitive electric stimulation increases leukemia

inhibitory factor expression in astrocytes : a potential role for astrocytes in the action mechanism of electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 : 311-317.

5) Miyako K, Kajitani N, Koga Y, et al (2024) Identification of the antidepressant effect of electroconvul-

sive stimulation-related genes in hippocampal astrocyte. *J Psychiatr Res*, 170 : 318-327.

6) 日本精神神経学会 ECT・rTMS 等検討委員会 (2020) ECT グッドプラクティス 安全で効果的な治療を目指して. 新興医学出版社, 東京

■ ABSTRACT

Recent topics in practice and basic research of ECT

Shuken Boku, Kotaro Miyako, Naoto Kajitani,
Yusaku Koga, Naohiro Arai, Tomoyuki Imai, Minoru Takebayashi

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

With the introduction of pulsed-wave therapy devices, electroconvulsive therapy (ECT) has become widely practised and is now widely used in the elderly due to its high safety profile. However, the increased use of ECT in elderly patients with low pulsed-wave therapy output and high seizure thresholds has led to an increase in the number of non-seizure cases, which poses a major challenge in clinical practice. In addition, although many basic studies have been conducted to elucidate the mechanism of ECT's superior immediate efficacy and effectiveness, the action mechanism of ECT remains to be elucidated. In recent years, evidence on the response to non-seizure cases has been accumulating. We have also conducted a mechanistic study of the mechanism of action of ECT focusing on astrocytes and obtained very interesting results. In this paper, we first discuss the current most desirable response to ECT for seizure failure. We then introduce our astrocyte-focused mechanistic studies of ECT and discuss the possibility of developing new therapeutic agents that can mimic the excellent rapid and effective effects of ECT.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (4) : 179-183, 2024)
