

表 題 大うつ病性障害の再発に対して電気けいれん療法の施行回数
が与える影響について

論文の区分 論文博士

著 者 名 稲川 優多

所 属 自治医科大学精神医学教室

2022年2月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 精神医学
職名・氏名 教授 須田 史朗

目次

I. はじめに	2
II. 文献的展望	4
1. 大うつ病性障害について	
1-a). 大うつ病性障害の歴史	
1-b). 大うつ病性障害に対する治療方法の変遷	
1-c). 現代における電気けいれん療法	
III. 方法	12
1. 研究デザイン	
2. 対象患者と調査項目	
3. ECT 実施方法	
4. 統計的解析	
IV. 結果	14
1. 患者背景	
2. ECT 後 1 年間の生存分析	
V. 考察	17
VI. おわりに	19
VII. 文献	20

I. はじめに

大うつ病性障害(Major Depressive Disorders, 以下 MDD)は、成人の 5%が罹患するいわゆる Common Disease であり、全世界に 2 億 8 千万人の患者がいると推計されている。MDD は自殺の主要な原因であることは良く知られているが、本邦では年間 2 万人、世界では年間 70 万人が自殺し、本邦では 15~39 歳の死因の第 1 位、世界でも 15 歳~29 歳までの死因の第 4 位となっている(World Health Organization., 2021^[1])。他方、死亡による影響だけではなく病的状態により失われた年数を考慮する指数として、早期死亡による損失生存年数と障害による損失生存年数から算出される障害調整生命年(DALY)がある。2019 年における MDD の DALY は、全疾患の中で、本邦では 19 位、世界的には 13 位であり、年々上昇している。(GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators., 2020^[2]; World Health Organization., 2020^[3])。

このような背景の中で、近年ますます MDD の早期発見早期治療が重要視されている。MDD に対する治療としては、抗うつ薬などの薬物療法や認知行動療法などの精神療法がまず行われる。しかし、これらの治療法は即効性に欠け、治療効果も高いとは言い難い。そのため希死念慮が切迫し早急な改善が求められる症例や、妄想などの精神病性の特徴や緊張病を合併した重症例に対しては、即効性と強力な抗うつ効果を有する電気けいれん療法(Electroconvulsive Therapy, 以下 ECT)が、本邦を含む各国のガイドラインで推奨されている。(American Psychiatric Association., 2001^[4]; National Institute for Health and Care Excellence., 2009^[5]; Milev RV et al., 2016^[6]; 日本うつ病学会., 2017^[7])。

ECT は前述したように即効性があり、強力な治療効果を有するが、治療後の高い再発率が臨床での大きな課題となっている。2013 年の ECT 再発率に関するメタ解析では、ECT でうつ病が寛解しても、ECT 後 6 ヶ月で約 38%、1 年間で約 50%が再発すると報告されている(Jelovac A, et al., 2013^[8])。再発を予防するためには、適切な薬物療法の継続、認知行動療法を含む精神療法の実施、認知リハビリテーション、残遺症状や身体疾患への配慮、などが求められる(日本うつ病学会., 2017^[7])。さらに、ECT の技法自体がうつ病の治療効果に影響することが知られている。例えば、刺激量の設定と増量法、刺激電極の位置(両側性または片側性)、パルス幅、ECT 施行回数などである。中でも ECT 施行回数は、英国の Royal College of Psychiatrists' ECT Handbook が計 8~12 回を推奨している (Ferrier IN and Waite J., 2019^[9])。しかし、ECT 施行回数が ECT 後のうつ病再発への影響を明らかにした研究はまだない。同国の National Institute of Health and Care Excellence guideline では、「寛解に至ったか副作用が潜在的な利益を上回ると判断された場合に ECT を終了する」ことを推奨しており、

ECT の中止時期は精神科医の主観に委ねられていると言える(National Institute for Health and Care Excellence., 2009^[5])。さらには、患者や家族の意向により、ECT の回数を少なくすることや中止を求められることも少くない。このような背景からも、ECT 施行回数とうつ病再発の関係を明示し、再発予防効果を含めた適正な ECT 施行回数が明らかになることは臨床上大きな意味を有する。そのため本研究では、ECT 施行回数とうつ病再発との関係について明らかにすることを試みた。

II. 文献的展望

1. 大うつ病性障害について

1-a. 大うつ病性障害の歴史

うつ病はヒポクラテスの時代(BC460-BC370 頃)の時代から、メランコリア(melancholia)という名前で記載されていた。メランコリアとは黒胆汁のことであり、体液のバランスが崩れ、黒胆汁が多くなった状態がうつ病だと考えられていた。1700 年台になってようやく、フランスの Philippe Pinel(1745-1826 年)が *mélancholie* を「理性の働き」の問題として記載し、その弟子の Jean-Étienne Dominique Esquirol(1772-1840 年)はメランコリーという言葉を用いず、憂うつを主体とした *lypémanie* という病名で記載した。その後、J.-P. Falret(1794-1870 年)は抑うつ状態と躁状態が周期的に交代することに着目して、循環性狂気(*folie circulaire*)という概念を提出した。そして、1899 年に Emil Kraepelin がそれらを纏める形で、躁うつ病(*manisch-depressives Irresein*)という疾患単位を提出した(Beauchesne H., 1986^[10]; 松本卓也., 2018^[11])。現在躁うつ病は双極性障害とされうつ病とは区別されるが、Kraepeline の躁うつ病概念は、現在のうつ病相のみを呈する単極性うつ病からうつ病相と躁病相を呈する双極性障害を包括する概念であった(Fig. 1)。

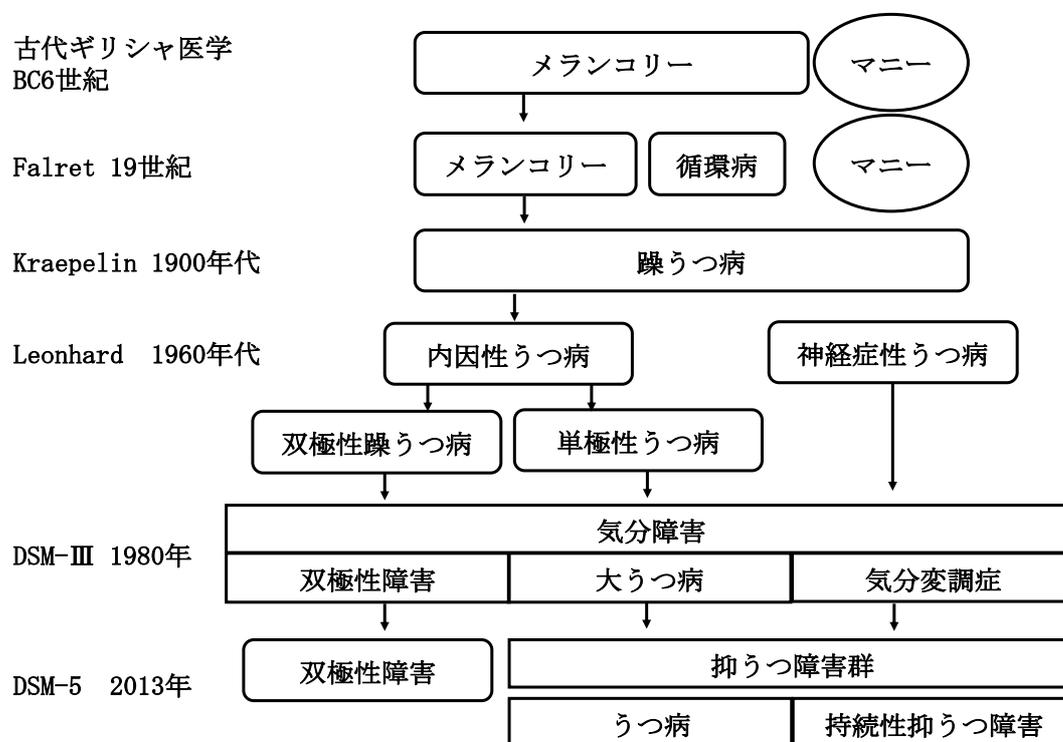


Fig. 1 うつ病概念の歴史と変遷
(野村 総一郎他., 2017^[12]より改変)

その後は長らくクレペリンの概念が受け入れられていたが、1960 年前後に、極性をもとにうつ病相だけを示す単極型と躁うつ両相を示す双極型を分ける単極/双極の 2 分法、つまり感情障害二元論が登場した。Leonhard が先駆となり症候、経過、遺伝学的観点から研究が進み、感情障害二元論が瞬く間に感情障害一元論を駆逐し主流となった(中尾 和久., 2012^[13])。米国精神医学会が作成した診断基準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder(DSM)の第三版、DSM-III が 1980 年に刊行されたが、DSM-III においては感情障害の下位分類にうつ病性障害と双極性障害を導入した(American Psychiatric Association., 1980^[14])。さらに Dunner らは、単極型うつ病から軽躁病を伴ううつ病を分離し双極障害 II 型と命名した。そして、これまでの双極性障害は双極性障害 I 型と呼ばれることになった。1994 年改定の DSM-IV から II 型は導入された(American Psychiatric Association., 1994^[15])。さらに DSM は改訂を重ね、2014 年から現行の DSM-5 が刊行され、DSM-5 では感情障害の括りは排除され、「抑うつ障害群」と「双極性障害および関連障害群」は完全に別項目とされた。つまり単極性うつ病と双極性障害は全く別の疾患であると規定されたのである(American Psychiatric Association., 2013^[16])。抑うつ障害群の中核を成す大うつ病性障害の診断基準は下記の通りである(Table. 1)。

大うつ病性障害(DSM-5)

- A. 以下の症状のうち 5 つ(またはそれ以上)が同じ 2 週間の中に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも 1 つは(1)抑うつ気分、または(2)興味または喜びの喪失である。
- (1)その人自身の言葉(例：悲しみ、空虚感、または絶望を感じる)か、他者の観察(例：涙を流しているように見える)によって示される、ほとんど 1 日中、ほとんど毎日の抑うつ気分
 - (2)ほとんど 1 日中、ほとんど毎日の、すべて、またはほとんどすべての活動における興味または喜びの著しい減退(その人の説明、または他者の観察によって示される)
 - (3)食事療法をしていないのに、有意の体重減少、または体重増加(例：1 ヶ月で体重の 5%以上の変化)、またはほとんど毎日の食欲の減退または増加
 - (4)ほとんど毎日の不眠または過眠
 - (5)ほとんど毎日の精神運動焦燥または制止(他者によって観察可能で、ただ単に落ち着きがないとか、のろくなったという主観的感覚ではないもの)
 - (6)ほとんど毎日の疲労感、または気力の減退
 - (7)ほとんど毎日の無価値観、または過剰であるか不適切な罪悪感(妄想的であることもある。単に自分をとがめること、または病気になったことに対する

る罪悪感ではない)

(8)思考力や集中力の減退、または決断困難がほとんど毎日認められる(その人自身の説明による、または他者によって観察される)

(9)死についての反復思考(死の恐怖だけではない)、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、または自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画

B. その症状は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている

C. そのエピソードは物質の生理学的作用、または他の医学的疾患によるものではない

Table. 1 DSM-5 における大うつ病性障害の診断基準
(American Psychiatric Association., 2013^[16]より転載)

大うつ病性障害の生涯有病率は5%以上と言われ、他のどんな精神疾患よりも高率である。女性は男性に比べ2倍の有病率であることが世界的に認められており、その原因としては性ホルモンの相違や、出産、心理社会的ストレスの違いなど、さまざまな仮説が建てられている。また、併存症の多い疾患であることも知られており、特にアルコール乱用や依存、パニック障害、強迫性障害、不安障害などが有名である。アルコール乱用や不安障害は大うつ病性障害の予後を悪化させ、自殺リスクを上げることも知られている。自殺を図る人の95%には何らかの精神疾患が診断され、そのうちの80%は大うつ病性障害を含む抑うつ障害と言われている(Sadock BJ, et al., 2015^[17])。

厚生労働省自殺対策推進室の報告によれば、昨今は減少傾向だった自殺者数が2020年には増加へ転じ(厚生労働省., 2021^[18])、特に大都市圏で自殺者数及び自殺率が増加している。また通常男性より女性の自殺率が低いことが知られているが、2020年には男性より女性の自殺者数が増加した。女性の自殺者数が増加した背景には、女性はパートタイムで働く人が多く、コロナ禍によって職を失うといった生活環境の悪化から大うつ病性障害を発症して自殺に至った事例も少なくないと予想される。このような社会的背景から大うつ病性障害の予防、早期発見、早期治療、そして効果的な治療法確立が社会的にも強く要請されている。

1-b. 大うつ病性障害に対する治療方法の変遷

1930年頃まで、精神科の治療は、精神療法(精神分析)か身体療法に限られていた。身体療法とは、水浴療法、持続睡眠療法、インスリン昏睡療法、強力シャワー療法などであり、そのほとんどは無効だった。そのため、一般の人々は、

身体療法に対して不信の目を向けていた(Mankad et al., 2010^[19]; Shorter et al., 2007^[20])。

1934年、ハンガリーの神経精神科医 Ladislas Joseph von Meduna は、統合失調症の症状がてんかん発作後に改善することや、てんかん患者の脳にはグリア細胞が多い一方で統合失調症患者では少ないことに着目し、けいれん発作を人工的に誘発することで統合失調症を治療できると考えた。これは、ある疾患を引き起こすことで、他の疾患を治療するという、「生物学的拮抗」と呼ばれる理論に基づいていた。Meduna はけいれん発作を誘発するために薬物を用いた。当初はカンフルを用いたが、痛みを伴い、効果もまちまちだったため、ペンチレンテトラゾールに変更したところ、けいれん発作誘発には効果的だった。しかし、誘発時に恐怖感が伴うなど副作用も強かった。そのため安全にけいれん発作を誘発する治療法が求められていた。

1937年、イタリアの神経精神科医である Ugo Cerletti および Lucio Bini によって、電気を用いてけいれん発作を誘発する電気けいれん療法(ECT)が開発された。この療法は、これまで使用されていた薬物よりも安全かつけいれん誘発効果が高く、統合失調症だけでなくうつ病や緊張病状態など他の精神疾患にも有効なことが判明し、急速に世界中に広まった。本邦でも翌年の1939年にはすでに実施されている。

しかし、1950年代以降、2つの大きな流れの中で、うつ病に対するECTの使用は減少に転じた。1つ目は、薬物療法の台頭である。1944年に神経刺激剤である methylphenidate が、1951年には三環系の抗うつ薬である imipramine が合成された。いずれの薬剤も1950年代中ごろに抗うつ効果を有することが判明し、うつ病に使用されるようになった。本邦でもそれぞれ1957年、1959年にうつ病への適応で導入された(methylphenidate は現在適応外)。その後も様々な抗うつ薬が開発され、うつ病の治療は薬物療法が主流となった(村崎光邦., 2021^[21])。また、2つ目の流れは、メディアの中でのECTに対する否定的な描写である。映画「カッコーの巣の上で」のなかで、行動制限の手段として全身麻酔を用いない有けいれんECTを用いる場面が描かれたり、米国社会の中では電気椅子との混同も起きるなど、否定的なイメージが大きくなったと言われている(Mankad et al., 2010^[19])。



Fig. 1 映画「カッコーの巣の上で」における電気けいれん療法の様子

しかし、1980年代半ば以降は、ECTの使用頻度は緩やかに増加傾向になっていると言われている。主流となった薬物療法でも寛解しない治療抵抗性の患者や、希死念慮が切迫していたり、身体合併症を有する患者などで、早急に改善を要する場合に有効であることが認知され始めている。本邦を含む各国のガイドラインでも、ECTの適応は明確に記載されている。また、後述するように、筋弛緩薬を用いるなどECTの手技自体も改良されており、高齢患者にも実施しやすくなっている背景がある。さらに、本邦では、学会主催の「ECT講習会」が定期的に行われており、ECTに関する知識や技術の標準化が図られている。

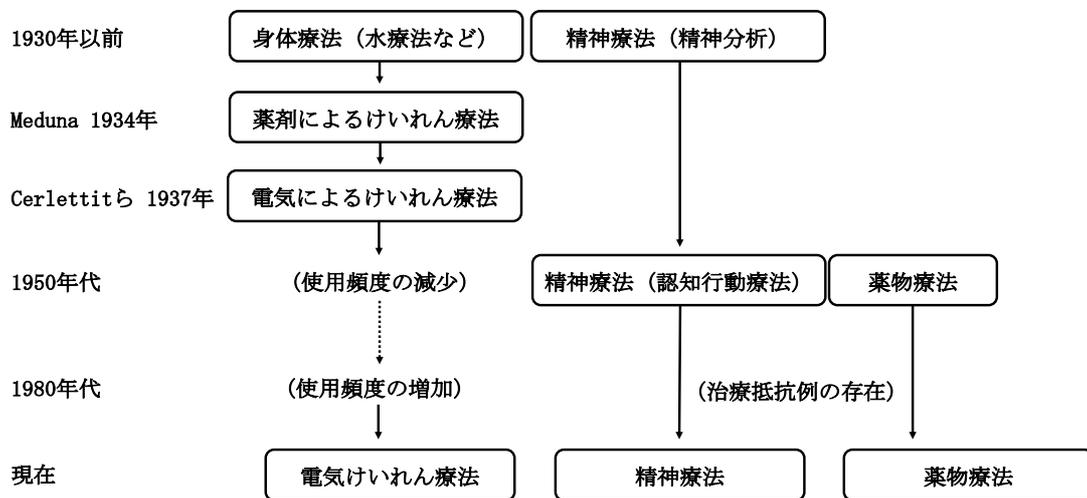


Fig. 2 うつ病治療の歴史と変遷

1-c. 現代における電気けいれん療法

ECTが開発された当初は、全身けいれんに伴う腰椎圧迫骨折や認知障害が課題だった。しかし、1950年代以降、筋弛緩薬を投与して全身麻酔を行うように

なった。これを、修正型 ECT と呼び、骨折のリスクは極めて低くなった(Mankad et al., 2010^[19])。さらに、治療機器の改良もなされた。Cerletti と Beni が開発した当初は、電源を壁のコンセントからとっており、サイン波の電流だった(Fig. 3)。しかし、サイン波は電気量が多いためか、逆行性健忘などの認知機能障害やせん妄を誘発しやすく、高齢患者への実施は困難であった。また、通電時間の長短だけでしか電気量を調節できず、発作を誘発できるか否かという考え方になりがちだった。

一方、刺激電流をパルス波へ変えることで、約 1/3 の電気量でいれん発作を誘発できるようになり、認知障害やせん妄の合併症も減少した。これは、神経細胞が脱分極するためには、急速に電流が増大すること、電流の持続時間は 0.1-0.2ms と短くて済むこと、不応期があるため持続的な刺激は不要であること、などの条件があるため、少ない電気量でも効率的に発作を誘発できるためである。また、短パルス波への改良と同時に、電気量の調整や、脳波と筋電図のモニターも可能となり、目視に頼らないいれん発作の評価が可能となった(Fig. 4)。なお、本邦では、2002 年から、パルス波による ECT が実施されている。

パルス波が主流となった現代においても、ECT 実施後の頭痛や、少なからず認知機能障害やせん妄を呈する例があるものの、一過性の症状であることがほとんどである。また、経過中に一時的な軽躁状態へ移行する症例もあるが、ECT を継続することで軽快することが多い。

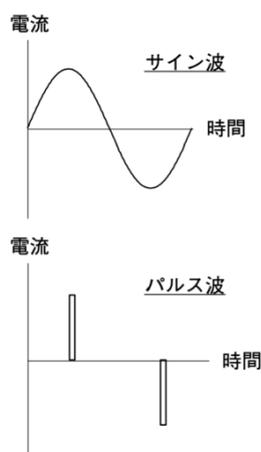


Fig. 3 サイン波とパルス波
(本橋 伸高他., 2013^[22]より転載改変)

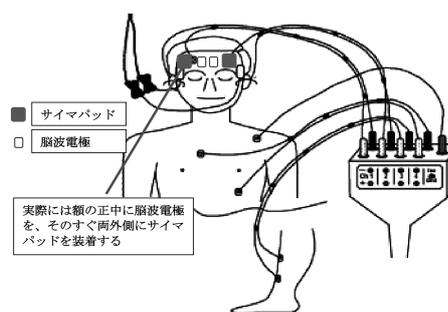


Fig. 4 ECT の電極配置図
(厚生労働省., 2013^[23]より転載改変)

当院では、麻酔科医師との連携のうえ、全身麻酔のうえ筋弛緩薬を使用した後、パルス波による通電を行う。この時の電気量は、「電気量＝電流×パルス幅×2×周波数×パルス列持続時間」となる(Fig. 5)。通常、電流(0.9A)とパルス幅(0.5ms)は固定値である。当院で使用しているソマティックス社製の Thymatron

は、最大電気量が 504 ミリクーロンであり、この割合で電気量を決定する。ECT 初回の電気量は、half-age 法と呼ばれる、年齢の半分の割合として決定する(例：40 歳の患者であれば、最大電気量の 20%を初回電気量とする)。

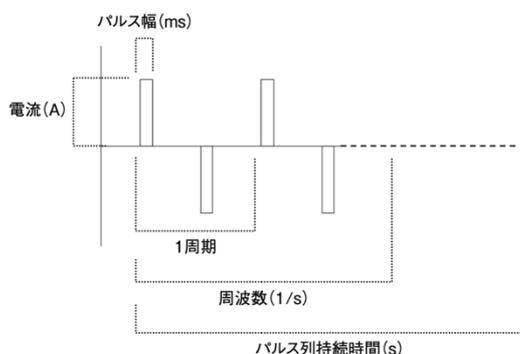


Fig. 5 パルス波の概念図
(本橋 伸高他., 2013[22]より転載改変)

しかし、これが治療閾値を超える刺激になるかどうか、個々人で異なる。その評価のためには、脳波で高振幅徐波があること、交感神経刺激症状があること、発作後抑制が明確であること、発作時間が脳波上で 25 秒以上あること、が挙げられる。これらを満たしていない場合は、有効なわけないと判定されず、次回実施時に電気量を上げる必要がある。電気量を上げる場合は、通常 1.5 倍の割合で上げる必要があるなど、Fig. 6 のようなアルゴリズムが提唱されている。発作の有効性判定を行わず、不十分な電気量で ECT を実施すると、発作時間が遷延して認知機能障害を引き起こしたり、交感神経が十分に優位にならないために徐脈や心停止が起こりうる(上田 諭., 2012[24])。

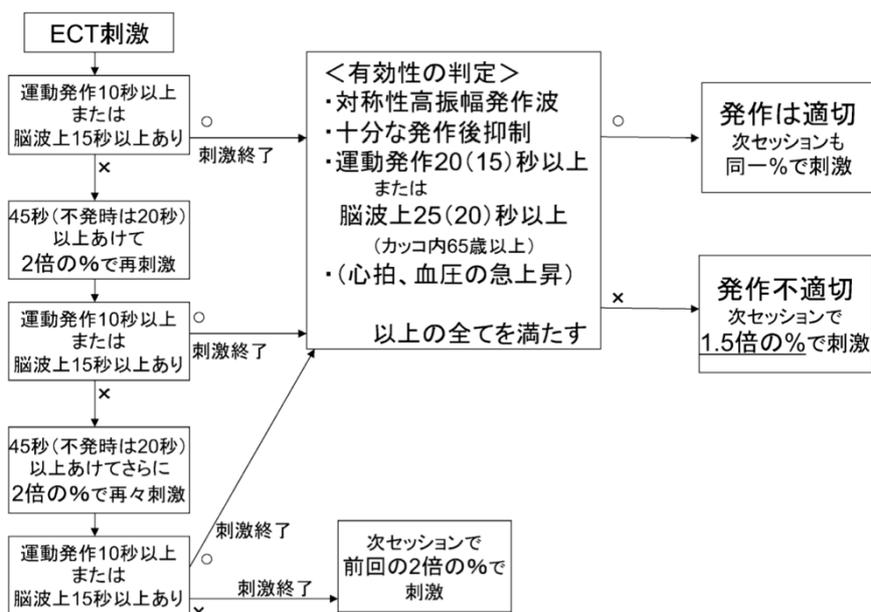


Fig. 6 ECT 施行アルゴリズム(上田 諭., 2012[24]より転載改変)

なお、ECT 以外にも、うつ病に対する脳刺激療法がある。本邦で実施可能なのは、反復性経頭蓋磁気刺激療法（repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, 以下 rTMS）であり、左側の背外側前頭前野に対して高頻度の磁気刺激を行うことで抗うつ効果を得られる治療法である。全身麻酔が不要であり、ECT に比べて侵襲性が少なく、認知機能障害などの副作用は稀である。米国では 2008 年、本邦では 2019 年に認可された。ただし、有効性は抗うつ薬と同等に近く、即効性や効果の大きさは ECT には及ばない。

一部の国では、研究段階ではあるものの、難治性うつ病に対して、迷走神経刺激療法（VNS）や、脳深部刺激療法（DBS）といった、ニューロモデュレーションの応用が模索されている。ニューロモデュレーションとは、体内埋め込み式のデバイスを用いて神経活動を調整する治療方法である。しかし、本邦では、かつて前頭葉切除術（いわゆるロボトミー）によって不可逆的な人格変化をもたらした歴史から、日本精神神経学会が 1975 年に精神外科を否定する決議を出した。それ以降、この立場は変わっておらず、本邦で VNS や DBS を精神疾患に応用するための議論は進んでいない。そのため、本邦におけるうつ病に対する脳刺激療法は、rTMS または ECT に限られるのが現状である。（竹林実., 2021^[25]）

本邦では、児童思春期例と軽症例を除く、中等症から重症のうつ病、または精神病性うつ病に対して ECT が適応となる（日本うつ病学会., 2017^[7]）。ECT は高い反応率や自殺予防効果を持つことが知られているが、一方で再発の多さが課題である。薬物療法では寛解を維持できない場合、双極性障害に用いる気分安定薬のリチウムや、維持 ECT を用いる場合がある（Sackeim et al., 2001^[26]; Youssef NA and McCall WV., 2014^[27]; Hausmann A et al., 2018^[28]）。維持 ECT とは、明確に決められた方法はないものの、ECT のスケジュールを徐々に空けていきながら、半年以上にわたって ECT を継続する方法である。薬物療法だけでは再発を繰り返す症例や、薬物療法の認容性が不良である患者に適応となりうる。しかし、このような治療上の工夫をしても ECT 後の再発を防げない患者は少なからず存在し、臨床における大きな課題となっている。

III. 方法

1. 研究デザイン

ECT 実施回数とその後の再発に対して与える影響を調べるため、ECT 実施後 1 年間にわたってフォローした患者について、後ろ向きカルテ調査を実施した。ECT 実施回数と再発率の関連性についての先行研究はなく、2 群に分けるための指標は乏しいのが現状だった。そのため、RCP Handbook が ECT の実施回数として 8 回以上を推奨していることと、本研究対象患者の ECT 実施回数の中央値が 8 だったことから、8 回以上と 7 回以下の 2 群に分けて、それぞれの群の臨床的特徴と、再発率の違いについて統計学的解析を行なった。

なお、本研究は、自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得たうえで実施した。

2. 対象患者と調査項目

自治医科大学精神科病棟に入院して ECT を実施した MDD 患者を対象とした。導入基準と除外基準は下記の通りである。

・導入基準

- (1) 2006 年 1 月から 2017 年 12 月まで自治医科大学精神科に入院し ECT を行なった
- (2) 少なくとも 2 名以上の精神科医によって、DSM-IV-TR または DSM-5 によって MDD と診断された
- (3) 過去に ECT を行ったことがない

・除外基準

- (1) DSM-IV-TR または DSM-5 によって双極性障害の診断を受けたことがある
- (2) DSM-IV-TR または DSM-5 によって人格障害、認知症、物質使用障害、器質性精神障害を併存していると診断されている
- (3) 維持 ECT のために入院歴がある
- (4) 継続または維持 ECT を実施している
- (5) ECT を実施したが部分寛解または完全寛解に至らなかった

・調査項目

カルテ調査の対象とした項目は次の通りである。DSM-IV-TR または DSM-5 による診断名、性別、精神病性の特徴の有無、教育歴、婚姻歴、リチウムまたは非定型抗精神病薬の使用の有無(観察終了時点)、抗うつ薬の等価換算量(観察終了時点)、ECT 施行時の年齢、発症時年齢、罹病期間、ECT 施行回数、ECT

施行前のうつによる入院回数。非定型抗精神病薬の定義(Tandon et al., 2008^[29])と、抗うつ薬の等価換算式(Inada et al., 2015^[30])は、それぞれ過去の報告に基づいている。

主要評価項目は、ECT 最終実施日から 1 年間の間における生存日数とした。再発例は、ECT 最終実施日から MDD 再発による入院日または自殺既遂日までの日数とし、非再発例については 1 年以上フォローしていれば 365 日とした。なお、身体疾患による死亡、他院への転院は、打ち切りとして解析した。

3. ECT 実施方法

当院麻酔科医師による管理のもと、プロポフォールまたはチオペンタールによって全身麻酔が行われた。筋弛緩薬はロクロニウムまたはスキサメトニウムを使用した。本研究では、全例が両側性の電極配置であり、パルス波治療器 Thymatron(米国、ソマティックス社)を用いて週 2 回または 3 回の頻度で ECT を行なった。初回の電気量は、half-age 法を用いて決定した(Petrides G and Fink M., 1996^[31]; 日本精神神経学会., 2020^[32])。パルス幅は 0.5ms、電流は 0.9A で固定した。Thymatron の最大電気量は 504mC である。

けいれん誘発を阻害しないよう、ECT 施行前までに、ベンゾジアゼピン系薬剤と抗てんかん薬は終了している。ECT 開始後は、DSM-IV-TR または DSM-5 に基づき寛解に至ったと判断された場合、または反応性を示さなくなった時点で、ECT を終了した。また、健忘を含む認知機能障害やせん妄などの副作用を示した場合は、ECT を継続するメリットとデメリットを勘案したうえで、中止または継続を判断した。

4. 統計学的解析

ECT 実施により、部分寛解または完全寛解に達した症例を対象としている。ベースライン時点の対象患者に関する臨床的特徴について、ECT8 回以上施行した群と、7 回以下の群の 2 群に分けた。そのうえで、2 値変数に対しては χ^2 乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を、連続変数に対しては独立した t 検定を行なった。

主要評価項目である生存日数について、生存分析を行なった。まず、 Kaplan-Meier 法により累積生存率を算出し、log-rank 検定で 2 群間の生存率について解析した。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用い、2 群間の生存時間の差についても解析を加えた。

統計解析には、SPSS for Windows ver. 27.0(日本 IBM)を用いた。検定における有意水準は 5%とした。

IV. 結果

1. 患者背景

調査期間に入院のうえ ECT を受けた患者は 185 名であったが、そのうち導入基準と除外基準を満たした MDD 患者は、ベースラインの時点で計 53 名となった(Fig. 7)。

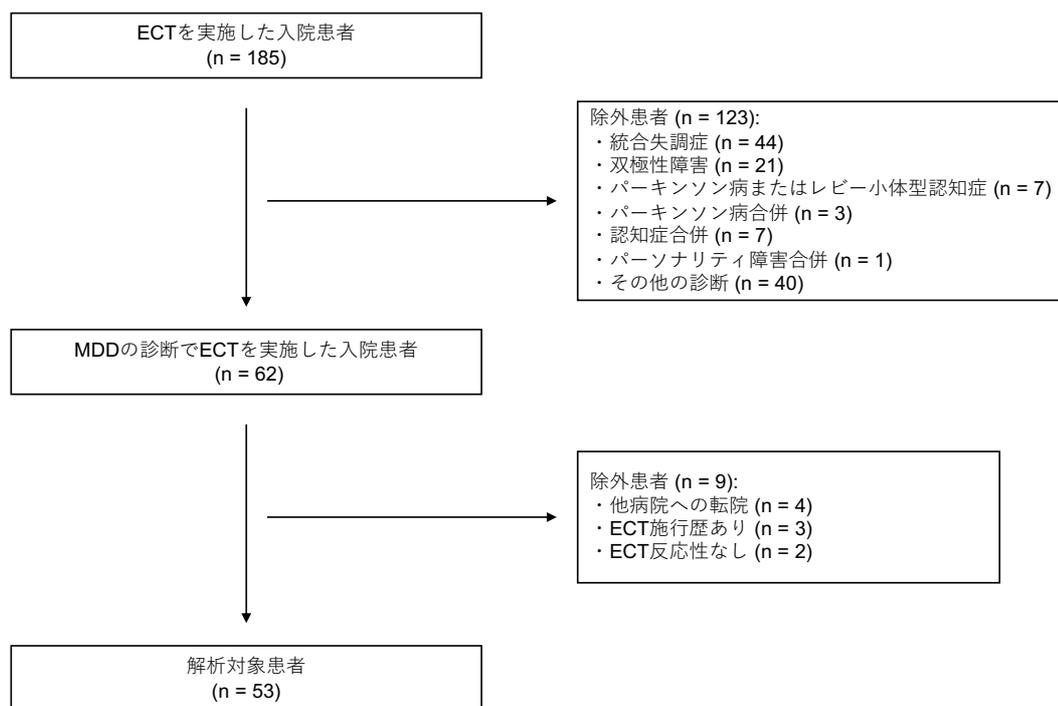


Fig. 7 対象患者選定に関するフローダイアグラム

この 53 名の患者に関する臨床的・社会的特徴は Table. 1 の通りである。8 回以上 ECT を施行した群は平均 10.5 回(SD±3.3)、7 回以下の群では平均 5.5 回(SD±1.1)の ECT を行なっていた。ECT 回数を除き、調査項目全てにおいて、2 群間で有意な差は認めなかった(Table. 1)。外来での薬物療法は、各主治医に委ねられていることから、抗うつ薬投与量を比較するため imipramine 換算を算出した。さらに、認容性が古典的な抗うつ薬よりも良好であると言われる新規抗うつ薬の使用割合も調査したが、いずれも有意差は認めなかった。

脳血管性認知症とそれに伴ううつ病に寄与しうる高血圧症や、うつ病との関連性が報告されている糖尿病の割合も、2 群間での有意差はなかった。その他、明らかにうつ病へ寄与する身体合併症やステロイド使用は認めていない。

それぞれの群で 1 名ずつ副作用により ECT を中止している。8 回以上の群での中止例では、逆行性健忘に対する恐怖感で中止となった。7 回以下の群での中止例では、逆行性健忘と術中の高血圧が強く、中止とした。その他の症例では、

有害事象により ECT を中止した症例は無い。

なお、退院時には全ての患者で部分寛解を達成していた。この寛解基準は DSM に基づいており、抑うつエピソードの症状は存在しても基準を満たさない期間が 2 ヶ月未満のものを部分寛解、症状がない状態が 2 ヶ月以上続いたものを完全寛解と定義している。53 例中 41 例は、ECT 終了後から 2 ヶ月以内に退院していたため、無症状であっても部分寛解と判断された。一方、退院までの期間が 2 ヶ月を超えた患者は 12 例だったが、無症状と言える患者はおらず、部分寛解が持続していたと判断された。

	計 (N=53)	ECT 施行回数		P 値
		8 回以上 (N=33) (10.5 ± 3.3 回)	7 回以下(N=20) (5.5 ± 1.1 回)	
	N (%)	N (%)	N (%)	
性別 (女性)	24 (45)	14 (42)	10 (50)	0.591 ^a
精神病性の特徴を伴う	16 (30)	10 (30)	6 (30)	0.981 ^a
学歴 (高卒以上)	32 (60)	21 (64)	11 (55)	0.533 ^a
婚姻歴 (既婚)	45 (85)	27 (82)	18 (90)	0.349 ^a
糖尿病	5 (9)	5 (15)	0 (0)	0.144 ^a
高血圧症	15 (28)	8 (24)	7 (35)	0.399 ^a
新規抗うつ薬投与	32 (60)	20 (61)	12 (60)	0.965 ^a
リチウム投与	14 (26)	9 (27)	5 (25)	0.856 ^a
バルプロ酸投与	6 (11)	3 (9)	3 (15)	0.661 ^a
非定型抗精神病薬投与	24 (45)	16 (48)	8 (40)	0.547 ^a
有害事象による ECT 中止	2 (4)	1 (3)	1 (5)	0.617 ^a
	平均 (SD)	平均 (SD)	平均 (SD)	P 値
ECT 施行時年齢	59.0 (16.3)	57.3 (16.1)	61.7 (16.6)	0.359 ^b
発症年齢	51.7 (16.9)	49.7 (16.7)	55.1 (17.2)	0.275 ^b
罹病期間 (年)	7.2 (6.4)	7.6 (6.5)	6.6 (6.4)	0.584 ^b
抑うつによる入院回数	0.7 (0.8)	0.7 (0.7)	0.7 (1.0)	0.991 ^b
抗うつ薬の Imipramine 換算	194 (133)	193 (123)	196 (151)	0.957 ^b

Table. 1 解析対象患者の臨床的特徴

a. χ^2 二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定 b. 独立した t 検定

2. ECT 後 1 年間の生存分析

Fig. 8 に Kaplan-Meier 法による生存曲線を示す。1 年間のフォローアップ期間中に、7 名の打ち切りがあった(3 名は治療中断、3 名は転医、1 名は身体疾患による死亡)。8 回以上の群と 7 回以下の群で、累積生存率はそれぞれ 79% と 49% であった。このうち、7 回以下の群において、自殺既遂例が 1 例あった。この自殺既遂例は、抑うつ状態の増悪があったとみられ、MDD 再発と判断した。2 群の生存率を比較するため、log-rank 検定を行なったところ、有意差を認められた($\chi^2 = 4.13$; $P = 0.042$)。なお、Cox 比例ハザードモデルによる生存時間解析も行なったが、こちらは有意差を認めなかった(hazard ratio = 0.364; 95% CI = 0.131-1.007)。

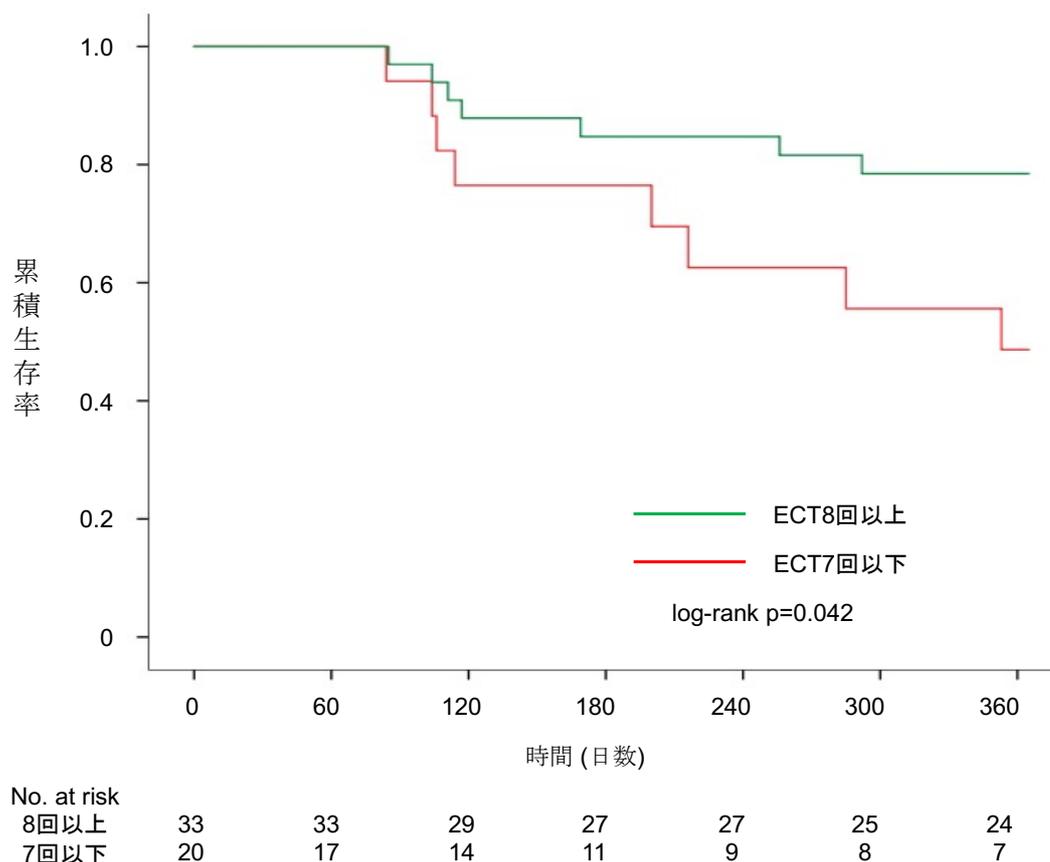


Fig. 8 ECT 施行回数の違いに基づいた生存時間分析

V. 考察

本研究では、MDD 入院患者に対して ECT を行って寛解を得た症例について、ECT の回数が再発に与える影響を検討した。ECT 終了後、1 年間のフォロー中に再発するまでの日数を主要評価項目として、ECT を 8 回以上施行した群と、7 回以下の群に分け、生存分析を行なった。Kaplan-Meiyer 法により累積生存率を算出し、log-rank 検定では 2 群間で有意差を得た。ただし、Cox 比例ハザードモデルでは、生存時間に有意差を認めなかった。

ECT の反応性に関する予測因子は、高齢(Heijnen et al., 2019^[33]; O'Connor et al., 2001^[34]; van Diermen et al., 2018^[35])、精神運動制止(Heijnen et al., 2019^[33])、精神病性の特徴を伴う MDD(Petrides et al., 2001^[36]; van Diermen et al., 2018^[35])、ECT 開始後早期の抑うつ症状改善(Lin et al., 2016^[37]; Martínez-Amorós et al., 2018^[38])、が挙げられていた。他方、ECT 後の再発に関する研究は、バルプロ酸未使用(Itagaki et al., 2017^[39])、リチウム未使用(Brus et al., 2019^[40])、1 剤以上の抗うつ薬での治療歴(Rasmussen et al., 2009^[41])、ECT 前 2 年間の抑うつエピソードの多さ(Martínez-Amorós et al., 2012^[42])などが、再発予測因子として挙げられている。なお、年齢については、高齢者(Tokutsu et al., 2013^[43]; Martínez-Amorós et al., 2012^[42])のほうが有意に再発するという報告もあれば、ECT を行っていない外来患者に限ると若年者のほうが再発しやすいとする報告(Rosen et al., 2016^[44])もあるなど、結果は一定していない。いずれにせよ、これらの先行研究は、薬物治療や過去の病歴について検討したものである。近年のシステマティックレビューでも指摘されている通り、ECT の回数が再発に与える影響についてのコンセンサスは無い(Thirthalli J et al., 2020^[45])。

一般的に、ECT の中止基準は医師の臨床的な判断に委ねられており、寛解に至ったと判断された後、1 回または 2 回の追加を行い病状に変化がなければ終了とする。患者によっては数回の ECT で改善する患者もいるため、RCP handbook が推奨する 8 回以上に到達しないまま ECT を終える患者が多いことが予想される。しかし、8 回時点で寛解に至るのは 53%である一方、11 回を超えると約 75% の患者が寛解に至るという報告もある(Husain MM et al., 2004^[46])。さらに、寛解に至る前の ECT 中断は、再発リスクを増加させることに繋がることも指摘されている(Prudic et al., 2004^[47])。本研究では、ECT で部分寛解または完全寛解に至った MDD 患者を対象とし、ECT を 8 回以上行なった患者の方が、7 回以下の患者に比べ、1 年間の再発率は有意に低い結果となった。このことは、これまでの ECT 終了基準が、ECT 再発予防という観点からは不十分であることが示唆される。

近年、ECT の抑うつに対する効果と、ECT 実施回数との関連性を示す報告がな

されている。MRI を用いた脳形態学的研究によると、5-6 回の ECT は主に精神病性の症状の改善に寄与し、左上・下側頭回の灰白質体積を増加させる。これは、精神病性の特徴が ECT の反応性因子として報告されていることを裏付ける。一方、10-11 回の ECT を行うと、抑うつ症状の改善に寄与し、左海馬の灰白質体積増加と関連していた(Yamasaki et al., 2020^[48])。すなわち、ECT の実施回数が少ない段階では精神病性の症状に対する効果(early antipsychotic effects)が得られるが、抗うつ効果は ECT 実施回数を重ねて初めて得られ(late antidepressant effects)、それぞれ異なった脳部位の構造変化と関連しているということである。本研究の結果とあわせて考えると、脳構造の変化と抗うつ効果が得られるまで ECT を継続することで、再発を予防できる十分な寛解が得られる可能性が示唆される。

また、うつ病の病態仮説として、モノアミン仮説がよく知られているが、確立した仮説は未だない。近年、新たな病態仮説として、脳内炎症が抑うつを引き起こす神経炎症仮説が提唱されている。神経炎症仮説とは、IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインが、神経伝達物質の減少や、グルココルチコイド抵抗性を誘発し、MDD の症状形成に寄与するというものである。この背景を踏まえ、ECT の回数と、免疫機能や炎症の変化と関連づけた先行研究もある。近年のシステマティックレビューによると、少ない回数の ECT は急性のストレス反応を引き起こし、コルチゾールや炎症性サイトカインの上昇を引き起こす。一方、ECT を継続することによって血清中コルチゾールや炎症性サイトカインである TNF- α が減少することが示され、これらの減少がうつ症状改善のメカニズムとして想定されている(Yrondi et al., 2018^[49])。そのため十分な ECT 施行回数によるストレスホルモンの減少効果がうつ病再発予防に貢献している可能性がある。しかし、ほとんどの研究が ECT 終了直後や、長くても 1 ヶ月後までしか研究期間として含めていない。十分な回数の ECT が、長期に渡って脳内炎症を抑制し再発を予防するかどうかは、研究期間を延ばして検討されることが望まれる。

本研究の限界は次の通りである。第一に、本研究は後ろ向き研究であり、評価尺度を用いた MDD の定量的な重症度評価を全ての患者に実施していない。診断や寛解の判断は、DSM-IV-TR または DSM-5 によって行われているが、定量的評価を併用するほうが評価はより頑強となる。第二に、先行研究で示唆されている再発予測因子の中で、本研究で検討できたものはその中の一部である。例えば、ECT 前後の重症度を示す定量的評価尺度、服薬アドヒアランス、ストレス因、抗うつ薬の治療抵抗性などである。今後、前向き研究を実施するには、これらの再発予測因子も含めた研究デザインにすることが望まれる。第三に、本研究における ECT 実施回数の分け方については、先行研究が無く、RCP

Handbookなどを参考にして8回以上と7回以下に設定した。しかし、より妥当な群分けの方法がある可能性はあり、今後の検討課題である。最後に、ECT後の薬物療法が、個々の患者ごとに異なることが挙げられる。後ろ向き研究であるため、ECT後の外来治療は、主治医ごとの裁量に委ねられており、一貫した治療プロトコルとはなっていない。薬物療法はECT後の再発に対して影響を与えうるため、これは本研究の限界の一つとなっている。

なお、本研究はECT施行回数がうつ病再発に影響を与えることを明らかにした世界初の論文である。

VI. おわりに

本研究から、大うつ病性障害患者に対してECTを8回以上行なったほうが、7回以下の場合に比べて、1年間の再発率が有意に低くなることが分かった。ECT実施回数の多さが再発を予防する具体的なメカニズムについては不明であるが、先行研究から推測すると、異なる脳部位の構造変化や、脳内炎症の抑制などが関与している可能性はある。

本研究は後ろ向きカルテ調査によって実施されているため、様々な限界はあるものの、ECT実施回数と再発を関連づけた報告は本研究以外に無く、将来的な議論の端緒になることが期待される。

VII. 文献

- [1] World Health Organization. 2021.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396 : 1204-1222, 2020.
- [3] World Health Organization. 2020.
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
- [4] American Psychiatric Association. The Practice of electroconvulsive therapy: Recommendation for treatment, training, and privileging. 2nd edition. A Task Force Report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, Washington DC, 2001.(日本精神神経学会電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会監訳. 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, 2002)
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management; 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Accessed August 10, 2021.
- [6] Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, Modirrousta M, Patry S, Vila-Rodriguez F, Lam RW, MacQueen GM, Parikh SV, Ravindran AV, the CANMAT Depression Work Group; for CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments. *Can J Psychiatry*, 61 : 561–575, 2016.
- [7] 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会. うつ病治療ガイドライン 第2版. 医学書院, 東京, 2017.
- [Maffioletti] Maffioletti E, Silva RC, Bortolomasi, M, Baune BT, Gennarelli M, Minelli A. Molecular Biomarkers of Electroconvulsive Therapy Effects and Clinical Response: Understanding the Present to Shape the Future. *Brain Sci*, 11, 1120, 2021.
- [8] Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 38 : 2467–2474, 2013.
- [9] Ferrier IN, Waite J, eds. The ECT handbook. 4th ed. Cambridge

University Press, New York, 2019.

[10] Beauchesne H. *Histoire de la psychopathologie*. Presses Universitaires de France, Paris, 1986.(大原 一幸, 高内 茂訳. 精神病理学の歴史 精神医学の大いなる流れ. 星和書店, 東京, 2014.)

[11] 松本 卓也. 症例でわかる精神病理学. 誠信書房, 東京, 2018.

[12] 野村 総一郎, 重村 淳. うつ病概念の変遷と現在. *日本臨牀*, 75 : 1477-1481, 2017.

[13] 中尾 和久. うつ病概念の歴史的変遷. *産業ストレス研究*, 19 : 105-112, 2012.

[14] American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1980.

[15] American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.

[16] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. American Psychiatric Publication, Arlington, 2013.(アメリカ精神医学会 日本精神神経学会 (監修) 高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸, 神庭 重信, 尾崎 紀夫, 三村 将, 村井 俊哉訳. *DSM-5 精神障害の診断・統計マニュアル*. 医学書院, 東京, 2014)

[17] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 11th edition. Wolter Kluwer, Zuid-Holland, 2015.(井上令一監修; 四宮滋子, 田宮聡監訳. *カプラン臨床精神医学テキスト DSM-5 診断基準の臨床への展開 日本語版第3版*. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2016.)

[18] 厚生労働省. 令和2年中における自殺の状況. 2021.

<https://www.mhlw.go.jp/content/R2kakutei-01.pdf>

[19] Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, Krystal AD. *Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy*. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2010(本橋 伸高, 上田 諭監訳 : *パルス波 ECT ハンドブック*. 医学書院, 東京, 2012)

[20] Shorter E, Healy D. *Shock Therapy: A History of Electroconvulsive Treatment in Mental Illness*. Rutgers University Press, New Brunswick, 2007.(川島 啓嗣, 青木 宣篤, 植野 仙経, 諏訪 太郎, 嶽北 佳輝共訳. <電気ショック>の時代 ニューロモデュレーションの系譜. みすず書房, 東京, 2018)

[21] 村崎 光邦. 抗うつ薬の歴史的展開とその薬理特性からみたうつ病を早く

治すための薬物療法. 精神医学, 63 : 620–629, 2021.

[22] 本橋 伸高, 栗田 圭一, 一瀬 邦弘, 上田 諭, 大久保 善朗, 奥村 正紀, 鹿島 晴雄, 川寄 弘詔, 鮫島 達夫, 澤 温, 竹林 実, 八田 耕太郎, 分島 徹, 和田 健, 山口 成良, 米田 博. 電気けいれん療法(ECT)推奨事項 改訂版. 精神神経学雑誌, 115 : 586-600, 2013.

[23] 厚生労働省. 重度慢性統合失調症患者への良質かつ適切な医療についての提言. 添付資料. 2013.

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokus-hougaihokenfukushibu/0000067408.pdf>

[24] 上田 諭. パルス波では適切な刺激設定と発作評価が不可欠. 総合病院精神医学, 24 : 118-126, 2012.

[25] 竹林 実. ニューロモデュレーション総論. 精神医学, 63 : 1761-1765, 2021.

[26] Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase, ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy. *JAMA*, 285 : 1299–1307, 2001.

[27] Youssef NA, McCall WV. Relapse prevention after index electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry*. 26 : 288–296, 2014.

[28] Hausmann A, Post T, Post F, Dehning J, Kemmler G, Grunze H. Efficacy of continuation/maintenance electroconvulsive therapy in the treatment of patients with mood disorders. *J ECT*. 35 : 122–126, 2018.

[29] Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, Lopez-Ibor JJ, Okasha A, Singh B, Stein DJ, Olie JP, Fleischhacker WW, Moeller HJ. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 100 : 20–38, 2008.

[30] Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 69 : 440–447, 2015.

[31] Petrides G, Fink M. The, “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther*. 12 : 138–146, 1996.

[32] 日本精神神経学会 ECT・rTMS 等検討委員会編集. 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, 2020.

[33] Heijnen WTCJ, Kamperman AM, Tjokrodipo LD, Hoogendijk WJG, van den Broek WW, Birkenhager TK. Influence of age on ECT efficacy in depression and the mediating role of psychomotor retardation and psychotic

- features. *J Psychiatr Res.* 109 : 41–47, 2019.
- [34] O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, Mueller M, Snyder K, Bernstein H, Rush AJ, Fink M, Kellner C. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: A C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry.* 9 : 382–390, 2001.
- [35] van Diermen L, van den Aamele S, Kamperman AM, Sabbe, BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, Birkenhäger TK. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 212 : 71–80, 2018.
- [36] Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rummans TA, O'Connor KM, Rasmussen KG, Bernstein HJ, Biggs, M, Bailine SH, Kellner CH. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: A report from CORE. *J ECT,* 17 : 244–253 2001.
- [37] Lin CH, Chen MC, Yang WC, Lane HY. Early improvement predicts outcome of major depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 26 : 225–233, 2016.
- [38] Martínez-Amorós E, Goldberg X, Gálvez V, de Arriba- Arnau, A, Soria V, Menchón JM, Palao DJ, Urretavizcaya M, Cardoner N. Early improvement as a predictor of final remission in major depressive disorder: New insights in electroconvulsive therapy. *J Affect Disord,* 235 : 169–175, 2018.
- [39] Itagaki K, Takebayashi M, Shibasaki C, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Yamawaki S. Factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in unipolar versus bipolar depression. *J Affect Disord,* 208 : 113–119, 2017.
- [40] Brus O, Cao Y, Hammar Å, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, Nordenskjöld A. Lithium for suicide and readmission prevention after electroconvulsive therapy for unipolar depression: Population-based register study. *BJPsych Open.* 5:e46, 2019.
- [41] Rasmussen KG, Mueller M, Rummans TA, Husain MM, Petrides G, Knapp RG, Fink M, Sampson SM, Bailine SH, Kellner CH. Is baseline medication resistance associated with potential for relapse after successful remission of a depressive episode with ECT? Data from the Consortium for Research on Electroconvulsive Therapy (CORE). *J Clin Psychiatry.* 70 : 232-237, 2007.
- [42] Martínez-Amorós E, Cardoner N, Soria V, Gálvez V, Menchón JM,

- Urretavizcaya M. Long-Term Treatment Strategies in Major Depression. A 2-Year Prospective Naturalistic Follow-Up After Successful Electroconvulsive Therapy. *J ECT*, 28 : 92-97, 2012.
- [43] Tokutsu Y, Umene-Nakano W, Shinkai T, Yoshimura R, Okamoto T, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Hayashi K, Atake K, Nakamura J. Follow-up Study on Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depressed Patients after Remission: A Chart Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11 : 34-38, 2013.
- [44] Rosen BH, Kung S, Lapid MI. Effect of Age on Psychiatric Rehospitalization Rates After Electroconvulsive Therapy for Patients With Depression. *J ECT*. 32 : 93-98, 2016.
- [45] Thirthalli J, Naik SS, Kunigiri G. Frequency and Duration of course of ECT Sessions: An appraisal of recent evidence. *Indian J Psychol Med*. 42 : 207–218, 2020.
- [46] Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Litle M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 65 : 485-491, 2004.
- [47] Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry*, 55 : 301–312, 2004.
- [48] Yamasaki S, Aso T, Miyata J, Sugihara G, Hazama M, Nemoto K, Yoshihara Y, Matsumoto Y, Okada T, Togashi K, Murai T, Takahashi H, Suwa T. Early and late effects of electroconvulsive therapy associated with different temporal lobe structures. *Transl Psychiatry*. 10, 334, 2020.
- [49] Yroni A, Sporer M, Péran P, Schmitt L, Arbus C, Sauvaget A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimul*. 11 : 29–51, 2018.