

論文内容の要旨

Electroconvulsive Therapy Decreases Striatal Dopamine Transporter Binding in
Patients with Depression: A Positron Emission Tomography Study with [¹⁸F]FE-PE2I

電気けいれん療法はうつ病患者の線条体ドーパミントランスポーターの結合能を
低下させる : [¹⁸F]FE-PE2I を用いた PET 研究

日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学分野

大学院生 増岡 孝浩

Psychiatry Research: Neuroimaging 2020年 掲載

【背景】電気けいれん療法（ECT）はうつ病に対し有効な治療法の一つである。しかし ECT の治療効果のメカニズムはいまだ明らかとなっておらず、様々な仮説が述べられている。過去の研究から ECT はドーパミン神経系に作用している可能性が示唆されており、我々もこれまでとうつ病に対して ECT を施行した患者の positron emission tomography（PET）研究で、ドーパミン D2 受容体の変化を報告している。細胞外のドーパミン濃度はドーパミントランスポーター（以下、DAT）が調節していることから、これまで様々な DAT に関する研究がなされているが、ECT が DAT に与える影響については一致した見解は得られていない。本研究では、ECT 前後で $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ を用いた PET 検査により DAT を測定し、ECT の作用機序をドーパミン機能の変化という観点から明らかにすることを目的とした。

【方法】本研究は、日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会の承認を得て、すべての参加者から文書による同意を得た上で行われた。対象は、日本医科大学付属病院精神神経科の入院患者で、ECT 適応となった 8 名（年齢：23 歳から 76 歳、平均年齢 64.4 ± 17.2 歳、男：女 = 2：6）であった。診断は大うつ病エピソード 7 名（うち 1 名にパーキンソン病の合併）、双極性感情障害うつ病相 1 名であった。ECT は、Thymatron DGX System IV を用いた標準的な両側短パルス刺激により、全 7~15 (11.3 ± 5.2) 回を 2-3 回/週の頻度で施行した。またハミルトンうつ病評価尺度（HDRS）、および臨床全般重症度評価尺度（CGI-S）を用いて ECT の前後で臨床症状を評価した。ECT 施行前後に $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ を用いた PET 検査を行った。線条体に関心領域、小脳を参照領域として、得られた時間放射能曲線から、参照領域法により線条体 DAT 結合能（DAT-BP_{ND}）を求め、その変化を調べた。ECT を 15 回施行した 2 名では、ECT10 回施行後にも PET を施行した。

【結果】ECT を施行した全ての患者において臨床症状の改善が得られた。うつ病評価尺度では ECT 施行前後で 25.2 ± 2.62 から 9.13 ± 3.36 、全般重症度でも 5.25 ± 0.46 から 2.63 ± 0.52 と有意な改善が認められた。そして、ECT 施行前後で DAT 結合能は 2.35 ± 0.84 から 2.03 ± 0.72 と有意に減少し、DAT 結合能の平均変化量は $-13.1 \pm 5.6\%$ であった。さらに 2 名の患者の ECT15 回施行後の DAT 結合能については、ECT10 回施行後と比べてさらに減少しており、回数依存性を認めた。しかしながら、DAT 結合能の変化は、うつ病評価尺度または全般重症度の変化と有意な相関を示さなかった。副作用については、2 名にせん妄、1 名に頭痛を認めたが、副作用により ECT を中止した症例はなかった。

【考察】本研究によって ECT は線条体の DAT 結合能を平均 13.1%減少させることが明らかとなった。今回の研究で用いた $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ は、DAT に対する選択性・親和性に優れた PET 放射性リガンドであり、先行研究と比較しても、信頼性が高い結果と考えられる。これまでの研究から、ECT によりドーパミンの放出レベルが増加し、D2 受容体のダウンレギ

ユレーションが引き起こされると考えられている。DAT はシナプス間隙におけるドーパミンのクリアランスに重要な役割を果たしており、我々の結果は、DAT 密度の低下がシナプスにおけるドーパミンの増加を引き起こしている可能性を示していると考えられる。また DAT 減少のメカニズムは明らかではないが、これまでの研究から ECT によるカルシウムイオンの増加が PKC の活性化をもたらし、その結果として DAT が内在化する可能性が考えられた。

【結論】 うつ病に対する ECT 施行によりうつ病症状の改善とともに線条体 DAT 結合能が低下することが明らかになった。この結果は、うつ病治療の ECT の作用機序の一部に、DAT を介したドーパミン神経系の関与があることを示している。