

氏 名 栗本 直樹

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士 (論) 第 478 号

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項

学位授与年月日 令和 4 年 3 月 1 0 日

学位論文題目 Factors causing a relapse of major depressive disorders following successful electroconvulsive therapy: A retrospective cohort study  
(電気けいれん療法が成功した後に大うつ病性障害が再燃する要因)

審査委員 主査 教授 西村 正樹

副査 教授 久津見 弘

副査 教授 漆谷 真

## 論 文 内 容 要 旨

*整理番号	<b>483</b>	(ふりがな) 氏 名	くりもと なおき 栗本 直樹
学位論文題目	Factors causing a relapse of major depressive disorders following successful electroconvulsive therapy: A retrospective cohort study. (電気けいれん療法が成功した後に大うつ病性障害が再燃する要因)		
<p>&lt;研究の目的&gt;</p> <p>重症の大うつ病性障害 (以下 MDD と略す) に関する治療選択肢は非常に限られており、電気けいれん療法 (以下 ECT と略す) は最も有効な治療として確立している。その有効性は薬剤治療抵抗性の MDD においても 90%以上と報告されている。しかし、ECT が成功し MDD が寛解した後、MDD に対する標準的な治療である抗うつ薬治療を行ってもその再燃率は約 60%と高く、寛解維持は困難であった。2001 年に ECT 後の MDD の寛解維持薬として抗うつ薬に Lithium を加薬することで、その再燃率が 40%程度に低下することが報告された。しかし、それ以降、新しい知見は得られておらず、再燃予防のためには定期的に ECT を行う維持 ECT の継続が提唱されてきた。</p> <p>申請者は ECT 後に寛解し、その後抗うつ薬を使っても早期に再燃する患者は MDD ではなく、双極性障害のうつ病相ではないかという仮説を持っていて、それが明らかとなれば、MDD と診断され ECT で寛解後に、これまでの標準的な治療を行っても再燃する患者への治療プロトコールに多大な知見を与えろと考え、その仮説を検証した。</p> <p>&lt;方法&gt;</p> <p>滋賀医科大学医学部附属病院精神科において MDD と診断され、ECT により寛解した 85 名の患者の予後について 3 年間の後方視研究を行った。</p> <p>患者カルテから、診断、性別、年齢、うつ病の重症度、ECT の回数、ECT 後の使用薬剤、ECT 後の再燃までの期間、双極性障害 (以下 BP と略す) への診断変更との関係を分析した。</p> <p>MDD から BP への診断変更の有無に基づいて、抑うつ症状の再燃の相対リスクを算出した。</p> <p>ECT の終了時から抑うつ症状の再燃までの期間に基づいて、MDD から BP への診断変更の予測精度を評価するために、ROC (receiver operating characteristic) 曲線を作成した。</p> <p>&lt;結果&gt;</p> <p>3 年間の追跡期間中に当初 MDD と診断されていた患者のうち、32 名の患者が BP に診断変更されていた (37.6%、32/85)。跡期間中に抑うつ症状を再燃した 29 名のうち、21 名が MDD から BP に診断変更されていた (72.4%、21/29)。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

追診断が MDD のままであった患者と比較して、診断が BP に変更されることになった患者はより多く再燃していて、維持 ECT が施行されていた (15.1%対 65.6%、 $P < 0.001$ 、相対リスク = 4.35、95%CI : 2.19-8.63、 $P < 0.001$ )。ECT 終了から再燃までの期間は、BP 患者の方が MDD 患者よりも短く、ほとんどの患者では1カ月未満であった ( $3.38 \pm 3.77$  カ月 vs  $9.63 \pm 10.4$  カ月、 $P = 0.022$ )。診断の変更に基づく抑うつ症状が再燃する相対リスクは 4.35 であり (95%信頼区間 : 2.19-8.63、 $P < 0.001$ )、再燃までの期間に基づいた、診断変更を検出するための ROC 曲線下面積は 0.756 であった (95%CI : 0.562-0.895、 $P = 0.007$ )。

#### <考察>

MDD に対する薬物療法の経過中、BP に診断変更される患者が存在するという先行研究はかつてから存在した。しかし、MDD と診断され、ECT で寛解後に抗うつ薬を使用しても抑うつ症状の再燃を繰り返し、維持 ECT が導入される患者が BP のうつ病相である可能性を指摘した報告はこれまでになかった。

BP のうつ病相の患者であっても、過去に躁状態を呈したことがない患者は MDD と診断され、抗うつ剤のみで治療される。しかし、うつ病相を呈していても MDD でなく BP であれば、抗うつ薬を使用しても抑うつ症状の改善は期待できない。そのため、薬剤治療抵抗性の MDD と判断され ECT が導入されている症例の中にうつ病相の BP が一定数存在すると考えられる。

ECT は BP のうつ病相に対しても有効であり寛解を得られる。しかし、BP であれば ECT で寛解した後の維持薬は、MDD に対して標準的に使用されるような抗うつ薬ではなく、気分安定薬となる。たとえ寛解していても BP に抗うつ薬を使用すると寛解は維持できず、抑うつ症状の再燃を来す。本研究において、ECT 施行中に躁症状が出現したことで診断変更できた BP の患者以外は、ECT 後にうつ病相から回復した時点で MDD の診断のまま抗うつ薬単剤による治療を受けることとなった。その中で、躁症状が出現しなかったか、それに気付かれず BP と診断されなかった患者が抗うつ薬を単剤で使用することで早期に再燃を繰り返し、維持 ECT が導入されていたと考えられる。実際、早期再燃し、維持 ECT が導入されていた患者の診断は BP が多かった (72.4%) ことがこれを説明している。

一方、Lithium は BP の寛解維持、躁症状の予防に有効な薬剤である。薬剤治療抵抗性の MDD と判断されていたうつ病相の BP の患者が ECT で寛解した後、Lithium を併用することより抑うつ症状の再燃が減り、躁症状の予防にもなっていた可能性がある。

抑うつ症状の再燃が早期かつ反復することは、BP を予測し、寛解維持するための治療戦略の変更の機会となると考えられる。

#### <結論>

MDD と診断され ECT 施行後 1 ヶ月以内に再燃した患者は、その後も MDD の治療を繰り返すのではなく、躁症状がなくても BP の治療への変更を検討することが妥当である。今後、躁症状出現の予測方法を開発することで、ECT 後の MDD の寛解を維持するための過剰な治療を防ぐことができると考えられる。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	483	氏名	栗本 直樹
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、滋賀医科大学附属病院精神科を受診し、大うつ病性障害(MDD)の診断のもと電気けいれん療法(ECT)を受けた85症例について、初回ECT後の3年間を後ろ向きに追跡調査し、抑うつ症再燃と双極性障害(BP)への診断変更を検討して、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) MDDの診断にてECTを受けた85症例中32例(37.6%)が追跡調査期間にBPと診断変更されていたのに対し、再燃した29症例中でみると21例(72.4%)と有意に高い率でBPに診断変更されていた。</li><li>2) BPに診断変更された症例では、MDD診断のままの例に比し、再燃率も有意に高く、初回ECTから再燃までの期間も短かった。</li><li>3) 再燃までの期間に基づき診断変更を検出するROC解析曲線下面積は0.75であり、再燃までの期間を1ヶ月未満としたときの検出は感度38.1%、特異度100%であった。</li></ol> <p>本論文は、大うつ病性障害と双極性障害の治療経過と臨床診断についての新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 486字)</p> <p style="text-align: right;">(令和4年1月25日)</p>			