

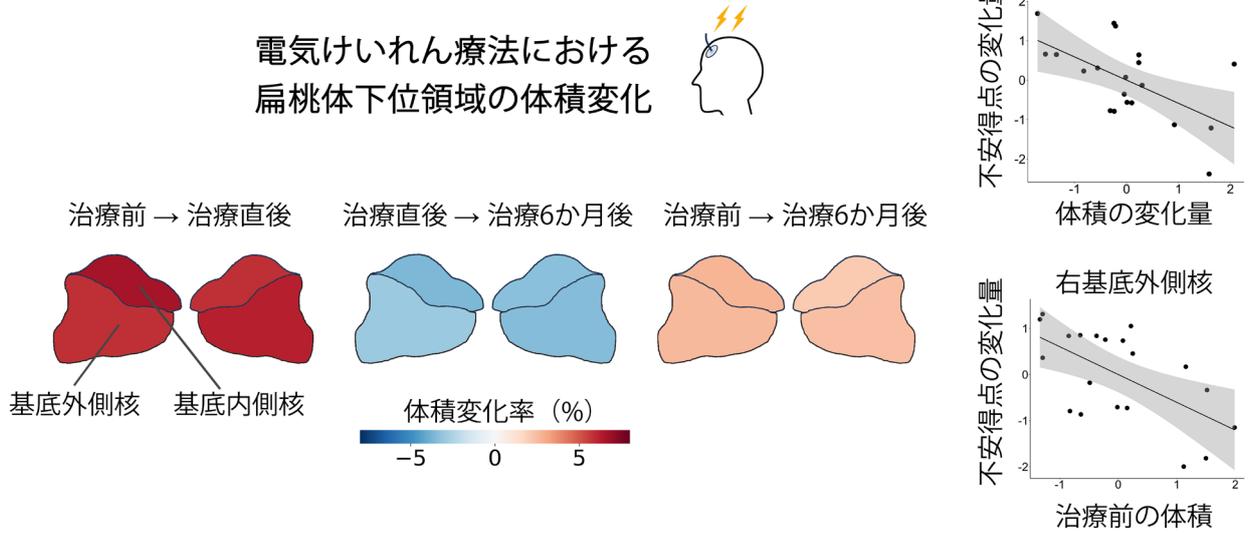
# うつ病治療における扁桃体の体積と不安改善

## 電気けいれん療法に特異的な治療機序の解明につながる成果

### 概要

京都大学大学院 医学研究科 石川柚木 修士課程学生、大石直也 同准教授、諏訪太郎 同講師、村井俊哉 同教授ら京都大学の研究グループは、京都大学、慶應義塾大学、国立精神・神経医療研究センター、東京慈恵会医科大学で取得したうつ病患者 155 名、健康被験者 147 名の構造 MRI 画像を用い、うつ病において構造、機能の異常が報告されている脳構造である扁桃体を下位領域に分け、各領域の体積の縦断的变化を調べました。その結果、治療前のうつ病事例の右扁桃体体積は健康被験者に比べて小さく、薬物療法、認知行動療法、電気けいれん療法 (ECT)、経頭蓋磁気刺激法の 4 種の治療のうち ECT の前後でのみ体積が増大すること、体積増大が治療の 6 ヶ月後にも維持されることを明らかにしました。また、右扁桃体の基底内側核の治療前体積、および同基底外側核の長期的な体積変化が、それぞれ不安症状の改善と関連していることを報告しました。今回の結果は、ECT 後に観察される扁桃体下位領域の構造変化が症状改善と関連することを示唆しており、うつ病治療の作用メカニズムにおける扁桃体の働きの解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2024 年 12 月 16 日に英国の国際学術誌 「*Molecular Psychiatry*」 にオンライン掲載されました。



(左) 電気けいれん療法における扁桃体下位領域の体積変化 (右) 扁桃体下位領域の体積と不安症状の改善との関係

## 1. 背景

うつ病は持続的な悲しみ、興味の喪失などの情動障害によって特徴づけられる精神疾患です。うつ病の特徴として、症状や治療反応性に異質性がみられることが挙げられ、うつ病患者の3人に1人は標準的な抗うつ薬治療に抵抗性があるとされています。このような治療抵抗性を呈する患者は、高い寛解率<sup>注1)</sup>を有する電気けいれん療法 (ECT)<sup>注2)</sup>の適応となります。

神経画像学の知見からは、ECTは不安処理において重要な役割を果たすとされる扁桃体をはじめとする、さまざまな脳構造の体積増大をもたらすことが明らかになっています。しかし、このような扁桃体体積の増大がECTの治療効果に関連しているのかということについては、これまで一貫した知見が得られていませんでした。また、同一のデータ収集・解析手法を用いて、うつ病の他の治療法とECTとで短期・長期的な扁桃体の体積変化を比較した研究はなく、扁桃体の体積増大がECTに特異的であるのか、体積増大がECTの高い寛解率や背後にある治療メカニズムとどのように関連しているのか、ということも明らかになっていませんでした。

## 2. 研究手法・成果

本研究グループは、京都大学、慶應義塾大学、国立精神・神経医療研究センター、東京慈恵会医科大学の4施設において、うつ病患者155名、健康被験者147名の脳構造MRI画像を取得しました。また、うつ病症状については、薬物療法、認知行動療法<sup>注3)</sup>、電気けいれん療法 (ECT)、経頭蓋磁気刺激法<sup>注4)</sup>の4種のうつ病治療それぞれについて、治療後、および治療6か月後の構造MRI画像も取得し、扁桃体体積の縦断的变化を調べました。

本研究グループは、ECTの治療効果と扁桃体の体積増大との関連を調べるにあたり、扁桃体の下位領域、およびうつ病症状の異質性に着目しました。扁桃体は複数の神経核<sup>注5)</sup>から構成され、それぞれが固有の解剖学的結合を有することが知られています。そこで、扁桃体を解剖学的知見に基づき下位領域に分割することで、下位領域に特異的な体積-治療効果の関係を明らかにすることを試みました。また、これまでの研究では、うつ病の重症度の評価にはハミルトンうつ病評価尺度<sup>注6)</sup>などの心理検査の総得点が用いられていましたが、総得点には興味の喪失、不安、睡眠障害などの複数の症状の得点が含まれるため、特定の症状と治療機序との関連を調べるには不向きでした。そこで、本研究グループはハミルトンうつ病評価尺度のうち不安に関する得点のみに着目し、不安処理に関連しているとされる扁桃体の体積と不安症状との関連を調べました。

その結果、治療前のうつ病患者の右扁桃体体積は健康被験者に比べて小さく、4種の治療のうちECTの前後でのみ体積が増大すること、体積増大が治療の6ヶ月後にもある程度維持されることを明らかにしました。また、右扁桃体の基底内側核の治療前体積と同基底外側核の長期的な体積変化が、それぞれ不安症状の改善と関連していることを報告しました。

今回の結果は、ECT後に観察される扁桃体下位領域の構造変化が不安の症状改善と関連することを示唆するとともに、うつ病の治療効果を調べるにあたって、特定の脳構造の下位領域や症状に注目することの重要性を示しています。また、治療前の扁桃体体積から不安症状の改善度を予測できる可能性を示唆しており、扁桃体の体積がバイオマーカー<sup>注7)</sup>として有用である可能性を示唆しています。

## 3. 波及効果、今後の予定

扁桃体はうつ病をはじめとする気分障害の動物モデルで広く研究されている脳構造であり、本研究の成果は、動物モデルとヒト研究との知見の共有・応用に資することが期待されます。また、本研究で用いた構造MRI画像以外にも、精神疾患の病態を反映しているとされる安静時機能的MRI画像などを解析し、さまざまな観点

からうつ病治療のメカニズムを明らかにしていくことを予定しています。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）戦略的国際脳科学研究推進プログラム（Brain/MINDS Beyond）[JP19dm0307102]、日本学術振興会 科学研究費助成事業（科研費）基盤研究 C [24K10808]、科研費基盤研究 B [21H02849]、科研費基盤研究 C [24K10808] の支援を受け、慶應義塾大学医学部 倫理委員会 [20190239]、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会 [C0810]、国立精神・神経医療研究センター 倫理委員会 [A2019-098]、東京慈恵会医科大学 倫理委員会 [32-160(10241)] の承認を得て実施されました。

#### <用語解説>

注1) 寛解

うつ病の診断基準を満たさず、症状が一時的あるいは継続的に軽減、または消失していること。

注2) 電気けいれん療法（Electroconvulsive Therapy; ECT）

頭部に電極を当てて通電することで、人為的にけいれん発作を誘発する治療法。心理療法や薬物療法などで効果がみられない治療抵抗性の症例や、緊急性を有する症例に対してのみ使用される。

注3) 認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy; CBT）

ものの見方（認知）と行動に働きかけることでストレスを軽減する心理療法。

注4) 経頭蓋磁気刺激法（Transcranial Magnetic Stimulation; TMS）

磁場の変化により電流を誘起させることで脳を刺激する治療法。反復経頭蓋磁気刺激法（repetitive TMS; rTMS）とも呼ばれる。

注5) 神経核

脳などの中枢神経系における神経細胞の集まり。

注6) ハミルトンうつ病評価尺度

うつ病の評価尺度の1つ。専門家によりうつ病症状の程度と頻度が17項目に分けて評価される。

注7) バイオマーカー

健康状態や病気の重症度、治療の効果の指標として、客観的に測定される生物学的な特性。

#### <研究者のコメント>

「脳体積の増加は電気けいれん療法以外の治療ではほとんど見られない、とても興味深い現象です。今回、実際に自分の手を動かして MRI 画像を解析し、体積が増加しているという結果を導いたときには感動を覚えました。一方で、研究を終えた直後はその現象を理解した気になっても、次の瞬間にはまた新たな疑問が生まれてきます。次々と生まれてくる問いを1つずつ検証していくことで、うつ病の病態を明らかにしていきたいと思います。」（石川柚木）

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Electroconvulsive therapy-specific volume changes in nuclei of the amygdala and their relationship to long-term anxiety improvement in depression（うつ病における電気けいれん療法特異的な扁桃体神経核の体積変化と長期的な不安症状改善との関係）

著 者 : Yuzuki Ishikawa, Naoya Oishi, Yusuke Kyuragi, Momoko Hatakoshi, Jinichi Hirano, Takamasa Noda, Yujiro Yoshihara, Yuri Ito, Jun Miyata, Kiyotaka Nemoto, Yoshihisa Fujita, Hiroyuki Igarashi, Kento Takahashi, Shingo Murakami, Hiroyuki Kanno, Yudai Izumi, Akihiro Takamiya, Junya Matsumoto, Fumitoshi Kodaka, Kazuyuki Nakagome, Masaru Mimura, Toshiya Murai, Taro Suwa

掲 載 誌 : *Molecular Psychiatry*      DOI : 10.1038/s41380-024-02874-1