

advanced ECT techniques

Hiroaki Inomata

memo

2012/10/12

- ・和訳とりあえず終了。

2012/10/08

- ・某英文査読誌に case report が載っかかりましたので、これも加えました。和訳が進行中です。投稿する際の紆余曲折諸々も書き留めておきました。

2012/02/11

- ・要望が多かった長パルス波症例の和文プロシーディングのみが現在のコンテンツです。

長パルス波ECTが奏効した統合失調症の1例

猪股弘明

松沢病院 精神科

A case of schizophrenia successfully treated by m-ECT using 'long' brief pulse

Hiroaki Inomata

Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

Abstract: Modified-Electroconvulsive Therapy (m-ECT) is administered for the treatment of various psychiatric disorders. The Seizure Generalization Hypothesis holds that propagation of the induced seizure throughout the whole brain is essential for the effective ECT intervention. However, we encounter many clinical cases where, due to high thresholds, seizure is not induced by the maximum dose of electric charge. Some studies have indicated that the ultrabrief pulse method, in which pulse width is less than 0.3millisecond (ms), is more effective at inducing seizure than conventional brief pulse (0.5ms-2.0ms). Contrary to the studies, we experienced a case of schizophrenia in which m-ECT with 1.0 and 1.5 ms width pulse (referred to as 'long' brief pulse as 0.5ms width pulse is the default in Japan) succeeded in inducing seizure, whereas ultrabrief pulse failed to induce seizure. This case is described in detail. Moreover, we discuss requirement specification of a next generation ECT system.

Keywords: ECT, pulse width, schizophrenia

1. Introduction

修正型電気けいれん療法（modified-Electroconvulsive Therapy以下m-ECT）は様々な精神疾患に用いられている。作用機序として発作全般化仮説[1]が考えられており、m-ECTが効果を奏するためには、けいれん発作波が誘発され、脳全体に伝播することが必須だとされている。しかしながら、けいれん閾値が高く、装置に許された最大電気量を用いてもけいれん波が誘発されないケースに臨床上しばしば遭遇する。このような場合、加える電気波形をパルス波からサイン波に切り替える、患者をhyperventilationの状態におく、麻酔薬を変更するなどの処置によりけいれん波誘発を期待することもあるが、副作用の増大、麻酔環境の変化によるリスクの増大の可能性があり、一般的に確立した対処法とはいい難い。

その一方、近年、諸外国では、パルス波の幅に注目したRCTがおこなわれるようになった。Sackeim[2]は、うつ病患者では通常のパルス幅（1.5ms。ただし本邦で使用されるパルス波治療器サイマトロンのデフォルトは0.5ms）より短い超短パルス波（0.3ms）を用いることで、治療効果が向上し副作用が減少することを示し、また、けいれん波誘発に必要な電気量が1/2程度に抑えられることを報告している。

従って、超短パルス波がけいれん波誘発に有利であることが予想できるが、この予想に反し、超短パルス波でけいれん波が誘発されず、通常より長いパルス幅を持つ長パルス波（デフォルトより長いパルス波を用いたECTをここでは長パルス波と呼ぶことにする）でけいれん波が誘発された症例を経験したので報告する。さらに、この現象のメカニズムを推定し、次世代型のECT治療器に求められる仕様に関して考察する。

なお、個人情報は患者が特定されないように一部変更し、発表に際しては患者から書面で同意を得た。

2. Case presentation

症例：35歳 男性 診断：統合失調症

生活歴：2人同胞中第2子。東京にて生育。父、母、姉と暮らしていたが、幼少期に父親が事業に失敗し行方不明となって以降は、養育困難となり施設に預けられていた。中学卒業後、施設・職を転々としていたが、20歳時に統合失調症発症。家族と連絡が取れないため福祉が介入し生活保

護受給、都内アパートで一人暮らしするようになった。1~3年毎に精神状態が急性増悪しその都度精神科救急入院となっていた。

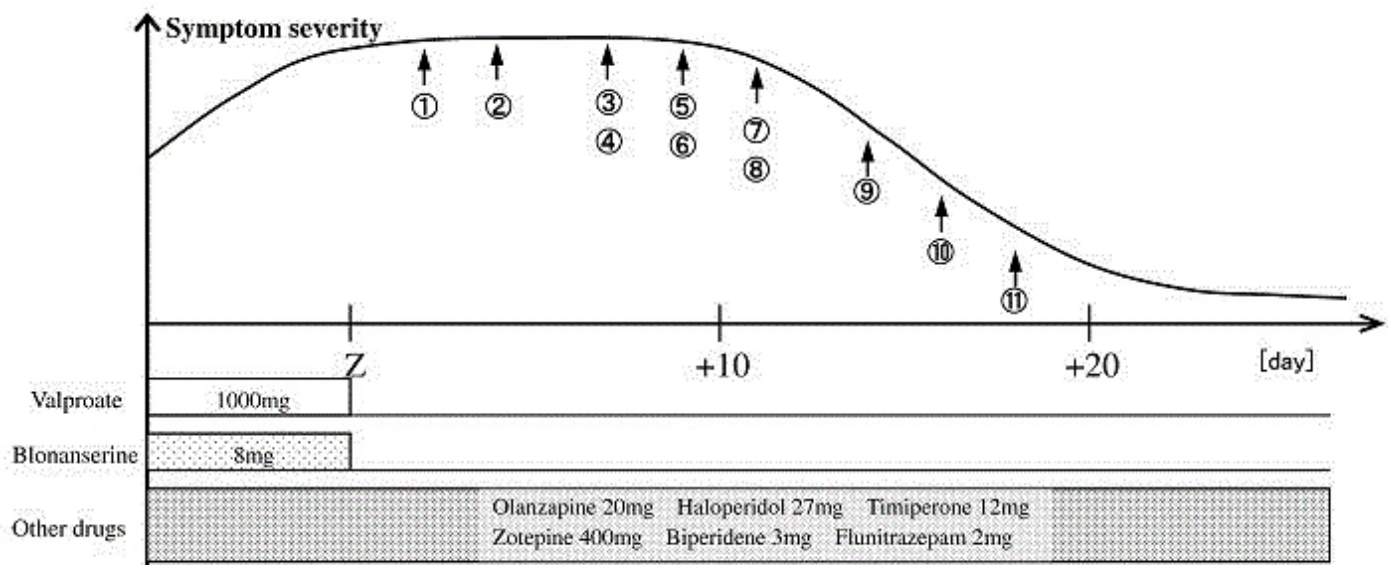
現病歴：X-3年より退院したA病院に外来通院していたが、X年Y-1月、「誰かに見張られている」という注察妄想が出現。主治医に訴えたところ新規に非定型抗精神病薬blonanserineと気分安定薬valproateが増薬されたが、これが「主治医が俺を人体実験に使おうとしている」という被害妄想に発展。Y月Z日、外来受診時に主治医を威嚇。入院必要と判断されたがA病院満床のため、福祉職員の協力を得て当院受診、同日入院となった。

入院後経過：入院時、「誰かがお前を陥れようとしている」という幻聴に加え、易怒性が強く精神運動興奮もみられたため拘束処遇とした。拒薬傾向もあったが「元の処方に戻したから」と説明すると納得、服薬はスムーズとなった。しかし、幻聴、医療者に対する被害妄想、それに伴う易刺激性は残存していた。前医に問い合わせたところ「急性増悪時には薬剤はあまり効果がなく、ECTにて対応していた。しかし、けいれん閾値は高く、パルス波治療器ではなくサイン波を用いていた」とのことであった。

以上のような経過のため増薬もしにくく、頭部CTにて器質性疾患を除外後、Z+2日よりECT施行に踏み切った。ECTは電極を両側頭性に置きパルス波治療器サイマトロンを用いておこなった。経過をFig 1に示す。

試行①~③では、パルス幅が0.5msに固定されたサイマトロンのデフォルトプログラム'LOW 0.5'を用いたがけいれん波は誘発されなかった。そのため試行③直後の試行④ではマニュアルにてパルス幅0.25msの超短パルス波に変更、刺激を加えたが、予想に反しけいれん波は誘発されなかった。Z+9日、'LOW 0.5'にて刺激したところ、脳波・筋電図上9secのけいれん波が得られたが、持続時間が短く効果不十分と判断し、続けてパルス幅1.0msに設定を変更し試行⑥をおこなった。この試行では、両側で同期する振幅の大きな良質のけいれん波が得られた (Fig 2)。

以降のECTでは患者の負担の軽減のため電気投与量を下げながら施行を続けた。パルス幅1.0msでは投与量60% (投与量は慣例的に装置の最大可能投与量504mCの百分率で指定する) で良質なけいれん波が得られた。パルス幅1.5msでは、けいれん波の質に難はあるものの投与量40%でも十分な持続時間のけいれん波が得られた。精神症状は、Z+12日頃より著明に改善、計11回の試行でECTを終了した。その後も精神症状安定していたため、慢性期病棟に転棟させ、現在は退院調整中である。



Trial	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪
Date	Z+2	Z+4	Z+7	Z+7	Z+9	Z+9	Z+11	Z+11	Z+14	Z+16	Z+18
Energy set[%]	100	100	100	100	100	100	100	80	60	60	40
Pulse width[msec]	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	1.0	0.25	1.0	1.0	1.5	1.5
Frequency[Hz]	70	70	70	140	70	70	140	60	70	70	70
Stimulus duration[sec]	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	4.0	8.0	3.7	2.4	1.6	1.1
EEG seizure duration[sec]	0	0	0	0	9	36	0	46	20	36	28
EMG seizure duration[sec]	0	0	0	0	9	31	0	46	16	26	0

Fig 1 経過図

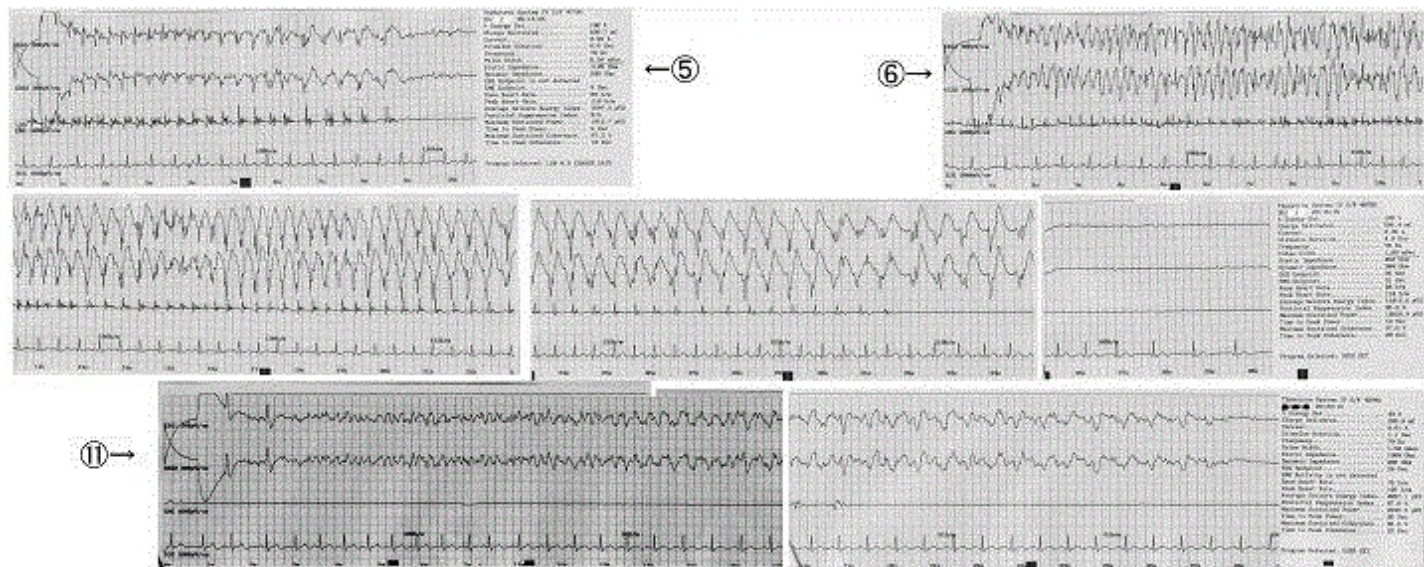


Fig 2 施行時脳波・筋電図

3. Discussion

3-1 けいれん波誘発のパルス幅依存性

本症例では一連のECT施行結果より、

- ・パルス幅0.25msではけいれん波は誘発されない
- ・0.5msでは条件により（おそらくはvalproateの血中濃度の低下により）けいれん波が誘発される
- ・1.0msでは治療に効果的な良質なけいれん波が誘発される
- ・1.5msでは治療効果は不明ながらけいれん波は誘発される

ことがわかる。従って、けいれん波誘発には明確なパルス幅依存性があるといえる。長パルス波が超短パルス波よりもけいれん波誘発に有利であるという結果は、上記 Sackeim 論文の結果と矛盾するように見えるが、Fig 3 に示すように本患では strength-duration curve が右方に偏位していると考えると矛盾なく説明できる。

ただし、この現象が本患だけに特異的なものであるのか、統合失調症患者において一定の頻度で見られるものであるかは不明である。今後の研究の発展が期待される。

3-2 次世代型 ECT に向けて

本症例および最近の研究結果が示すのは、けいれん閾値にはパルス幅依存性が存在するということである。個々の患者に最適化された条件で ECT を施行するためには、まず至適パルス幅を探索同定し、次に投与電気量を調整するというプロセスが合理的である。しかし、現行のパルス波治療器でこのようなプロセスを実行するには操作性の点でやや難がある。これは、けいれん誘発を決定する主要なファクターは投与電気量と考えられていた時代があり、その時代に装置の設計がなされたためであろう。

ECTは完成された治療法ではない。緩徐ではあるが着実に手技的な改善がなされている。この分野に関連する基礎的・臨床的な研究の隆盛はもちろん、それに伴った装置の改善も期待される。

。

STRENGTH-DURATION PROPERTIES OF CENTRAL AXONS

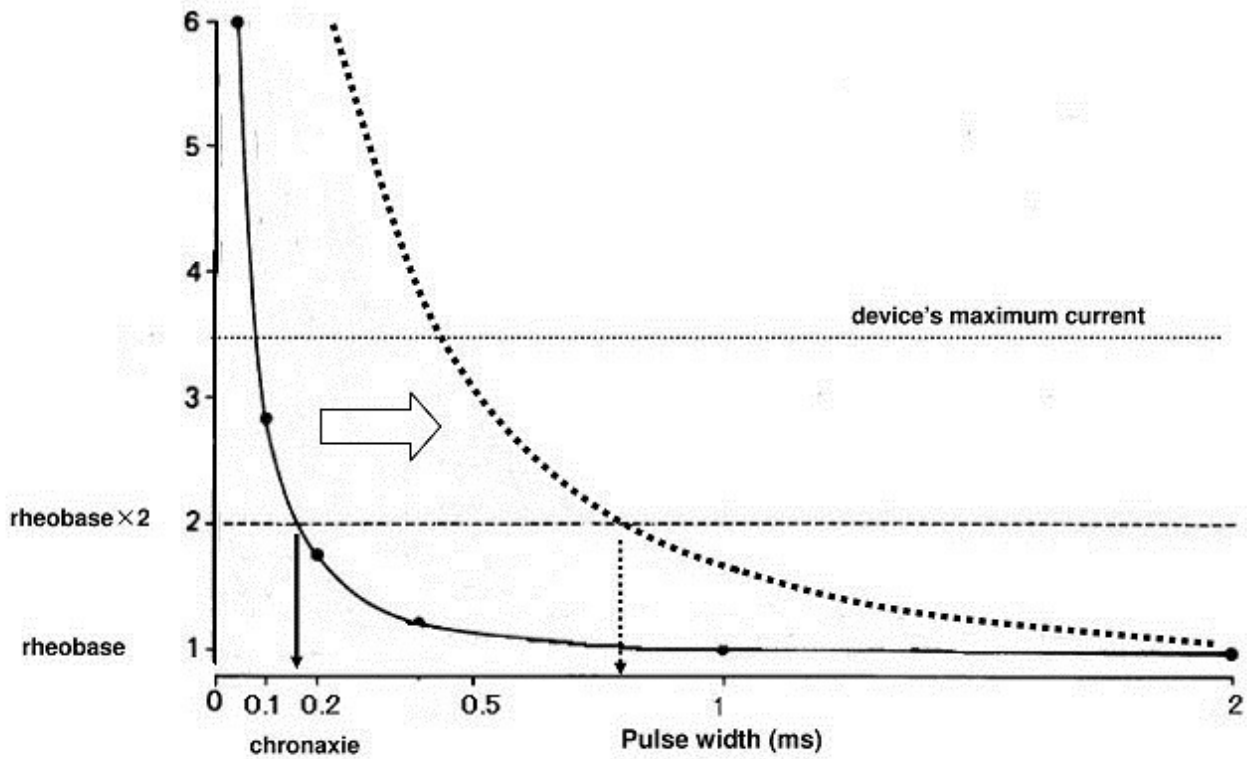


Fig 3 West et al [3] から改変。
もし strength-duration curve が右方にシフトしてい
れば、chronaxie は 1.0ms 付近に近づくはずである。

Reference

- 1) Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th ed. Oxford University Press, NY, 2002
- 2) Sackeim HA et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *BRAIN STIMULATION*, 1; 71-83, 2008
- 3) West DC et al. Strength-duration characteristics of myelinated and non-myelinated bulbospinal axon in the cat spinal cord. *J Physiol*, 337; 37-50, 1983

以下は、

Inomata H, Harima H, Itokawa M. A case of schizophrenia successfully treated by m-ECT using 'long' brief pulse. International Journal of Case Reports and Images 2012;3(7):30–34.

の全文です。

もともとは、日本生体医工学会・日本精神神経学会で口頭発表したものですが、関連する文献などを読んでみるとどうもこの領域のトレンドが変な方向にいつているような気がして（特に欧州）、これはおかしいと case report にまとめてジャーナルに投稿したものです。この感慨はけっこう関係者には共有されているようで、ジャーナルからはかなり好意的な評価をもらいあっさりパブリッシュされました。（ただし、欧州系のジャーナルからはけちょんけちょんにけなされ有難くリジェクトくらいましたが（笑）。ここいら辺の経緯も余裕があれば、追加で書いていく予定です）

リビジョンの際に英文の質が落ちたような気がするので、筆頭著者（私）自身の日本語訳も追加していきます。

A case of schizophrenia successfully treated by m-ECT using 'long' brief pulse

Hiroaki Inomata, Hirohiko Harima, Masanari Itokawa

Abstract

Introduction:

Modified-Electroconvulsive Therapy (m-ECT) is administered for the treatment of various psychiatric disorders. The Seizure Generalization Hypothesis holds that propagation of the induced seizure throughout the entire brain is essential for effective ECT intervention. However, there are many clinical cases where, due to high thresholds, seizure is not induced by the maximum dose of electrical charge. Several studies have indicated that the ultrabrief pulse method, in which the pulse width is less than 0.5 millisecond (ms), is more effective for inducing seizures than the conventional brief pulse (0.5-2.0 ms).

Case Report:

A 35-year-old Japanese male schizophrenic with psychomotor excitement was admitted to our hospital. In a series of m-ECT interventions, trials with 1.0 and 1.5 ms width pulses (referred to as 'long' brief pulse as 0.5 ms width pulse is the default in Japan) succeeded in inducing seizures,

whereas the ultrabrief pulse failed.

Conclusion:

This case suggests that seizure threshold depends on pulse width. We speculate that in our patient the strength-duration curve involved in ECT-induced seizures might be right-shifted resulting in prolonged chronaxie to about 1.0 ms. Therefore, in cases where neither the default width pulse nor the ultrabrief pulse induces seizures, patients should be considered for treatment using a wider width pulse.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Electroconvulsive therapy (ECT) is a psychiatric therapeutic procedure by the use of electricity-induced seizures. It was started in the 1930s and had been a main therapeutic technique in the psychiatric field until antipsychotic drugs emerged. In addition to the advent of drug therapy, a major problem in the appearance and the side-effects, which include bone fracture by the convulsion and memory-loss by the over-dosed electricity, reduced the administrations of this therapy. In the famous movie "One Flew Over the Cuckoo's Nest", ECT is described as a torture device for patients. However, ECT has been revalued by the introduction of anesthetic techniques, for example, induction drugs to relieve the patient's scared feelings and muscle relaxants for preventing the limbs and body convulsions and the development of pulse-wave ECT device that can control the dose of charge to be given to the patients. Specifically, this new modality using a muscle relaxant is referred to as 'modified' ECT (m-ECT).

Nowadays, m-ECT is administered for the treatment of various psychiatric disorders, especially, drug-resistant severe depression and schizophrenia with abrupt onset of psychotic symptoms [1]. Many studies in literature and clinical observations suggest that propagation of induced seizure through the entire brain and the seizure lasting for enough time (25 seconds at minimum as is often recommended) is essential for effective ECT intervention. This evidence is summarized into 'The Seizure Generalization Hypothesis' [2]. However, there are many clinical cases where, due to high thresholds, seizure is not induced by the maximum dose of electrical charge. In these cases, the following procedures are considered options for inducing seizure; (i) using the older method of sine-wave ECT (ii) promoting hyperventilation in patients [3] (iii) using anesthetic agents such as ketamine with ECT [3]. However, these are not standard methods as sine-wave ECT induces more severe side effects than pulse-wave ECT, and not all anesthesiologists are fully trained in the latter two procedures.

Recently randomized control trials focusing on pulse width have been conducted [4, 5]. Sackeim *et al* [4] reported that the ultrabrief pulse method, in which pulse width is less than 0.3 millisecond (ms), induces more therapeutic effects and fewer side effects and requires less electrical charge to induce seizure compared to conventional brief pulse (1.5ms).

It could be predicted then that the ultrabrief pulse would be more effective in inducing seizure in patients with high thresholds. Contrary to this, we experienced a case of schizophrenia in which m-ECT with 1.0 and 1.5ms width pulse (referred to as 'long' brief pulses as 0.5ms width pulse is the default in Japan) succeeded in inducing seizure, whereas ultrabrief pulse failed. We present this case in detail and discuss the possible underlying mechanisms.

Written informed consent was obtained from the patient and his wife (legal guardian). All personal information has been anonymized.

CASE REPORT

CASE REPORT

The patient is a 35-year-old schizophrenic Japanese male. His history of illness started at age 23 with symptoms of auditory hallucinations, persecutory delusions and psychomotor excitement. Subsequently these symptoms relapsed every one to three years. He was discharged from hospital three years ago and was being followed as an outpatient. One month ago, he complained to his doctor that he was 'being watched by strangers'. The atypical antipsychotic blonanserine and the mood stabilizer valproate were added to his medication but these produced the persecutory delusion that the new therapy was part of an experiment instigated by his doctor. He became aggressive with verbal threats and was admitted to our hospital due to a lack of available beds in his regular treating hospital.

On admission, he was psychotic and extremely agitated, and needed to be restrained. He initially refused treatment but eventually agreed to his old treatment regime excluding blonanserine and valproate. His medical history revealed that medication was of little effect for his relapsed symptoms while m-ECT was effective, although sine-wave ECT was necessary due to his high threshold.

The presence of brain disease such as tumours was excluded after review of Computed-Tomography images. ECT treatment was instigated three days post admission. For the ECT interventions, we used a Somatic Thymatron ECT device, placing electrodes in a bitemporal configuration and administering propofol at 1.0mg/kg as an anesthetic induction and succinylcholin at 1.0 mg/kg as a muscle relaxant.

Figure 1 shows the clinical course of this patient. In trials 1 to 3, we used a 'LOW 0.5' setting, in which the pulse width is fixed at 0.5ms, but this failed to induce seizure at the maximum dose of electrical charge (504 millicoulomb). We then changed the Thymatron setting from 'LOW 0.5' to 'LOW 0.25', with pulse width fixed at 0.25 ms, for trial 4, performed immediately after trial 3. Contrary to expectations, this did not induce seizure. In trial 5, a setting of 'LOW 0.5' succeeded in inducing 9-second seizure, recognized by EEG and EMG charts. This seizure, however, was deemed insufficient due to its short duration time. We then changed pulse width settings to 1.0ms and administered trial 6. This setting successfully induced seizure with the desirable waveform and of sufficient duration (Fig 2).

For the remainder of the treatment we administered ECT, decreasing the electrical charge to avoid side effects. At the 1.0ms pulse width, we achieved desirable seizures with 60 percent of the maximal charge. At the 1.5ms pulse width, we succeeded in inducing seizure at 40 percent of the maximal charge. We stopped ECT treatment after 11 trials as his psychiatric condition had improved considerably from the day of admission. He was then transferred to a chronic ward and prepared for discharge.

Fig1

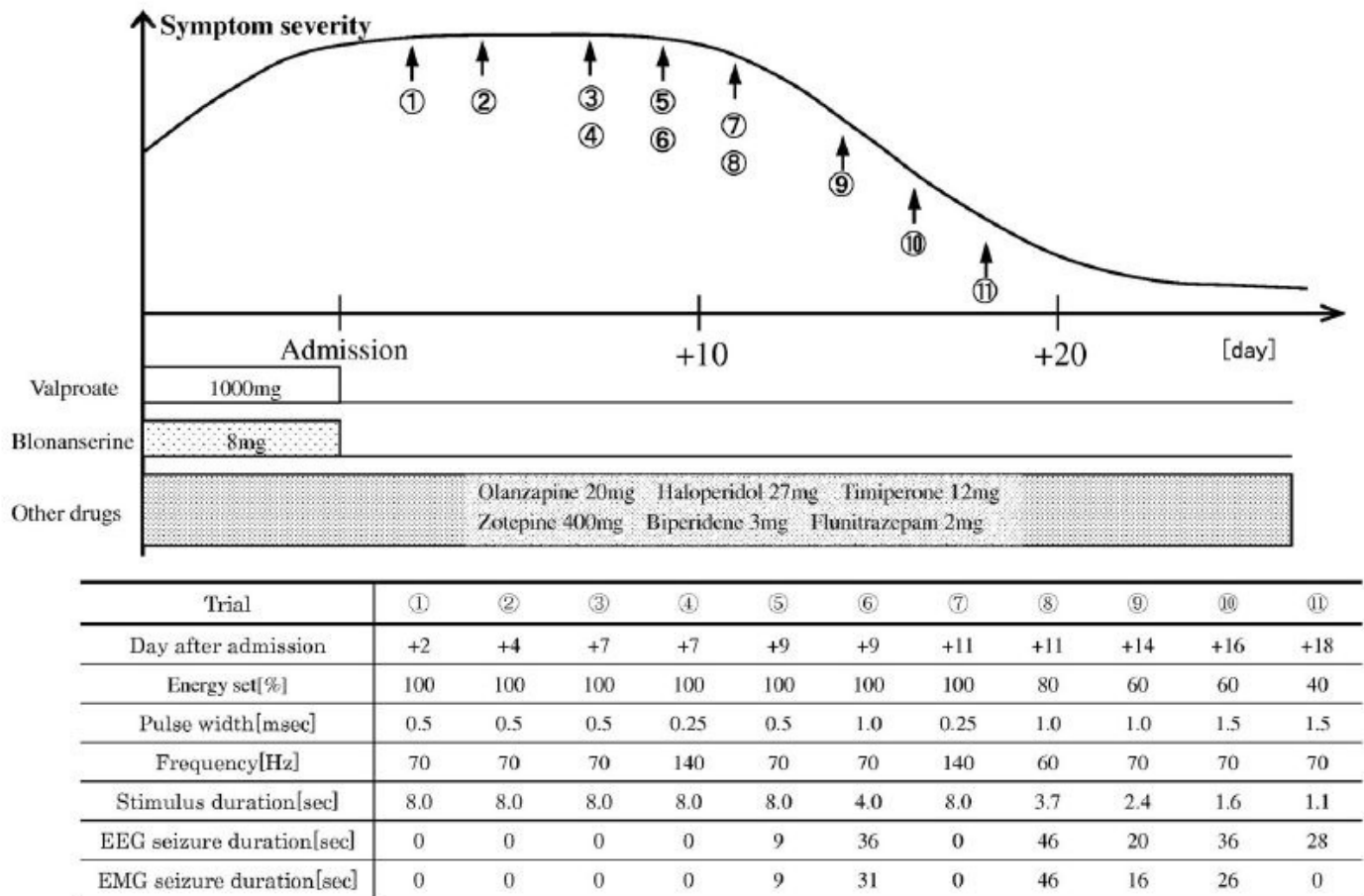


Figure 1: Clinical course.

Fig2

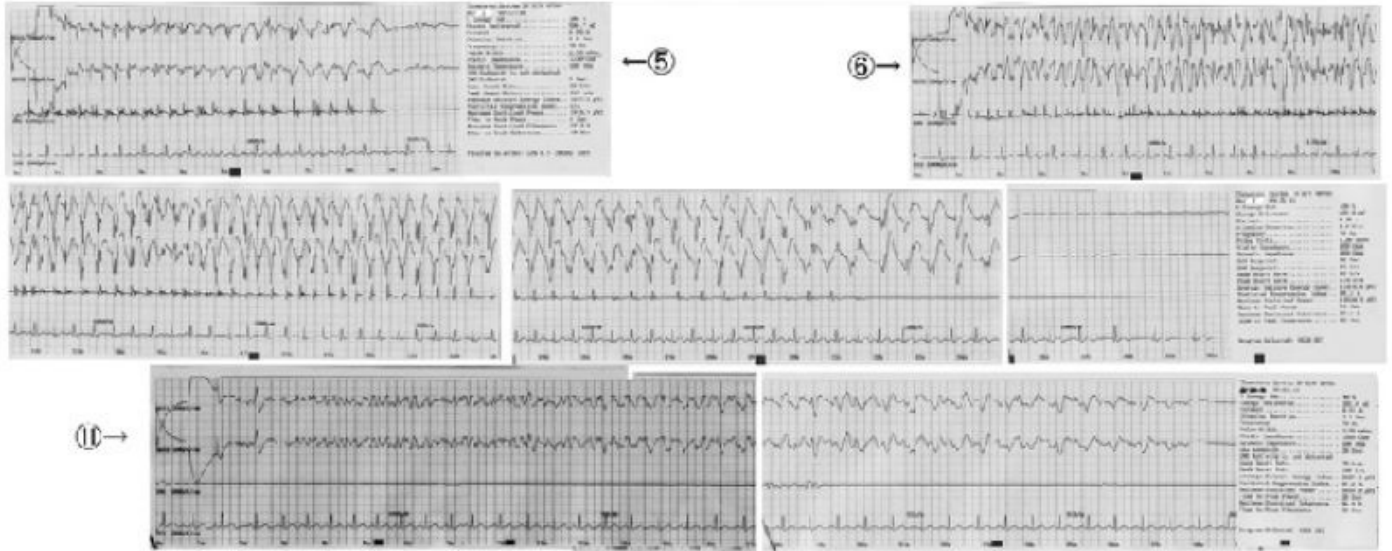


Figure 2: EEG and EMG charts of the 5th, 6th and 11th trials.

DISCUSSION

DISCUSSION

For this patient, all trials at .25ms width pulse failed to induce seizures while 0.5 ms width pulse was successful only once (in trial 5). It was likely that falling serum valproate concentrations enabled seizure induction in trial 5 whereas the same pulse width failed to induce convulsion in the earlier trials (1 through 3). The 1.0 ms width pulse succeeded in therapeutic seizure with desirable waveform, while the 1.5 ms width pulse trials induced seizure of unknown clinical effect.

In summary, long brief pulse was more effective for inducing seizure than ultrabrief pulse for this patient. Taken together with recent RCT studies, this case suggests that seizure threshold depends on pulse width. However, results are contradictory. In the RCT studies, ultrabrief pulse was more effective than long brief pulse for inducing seizures but, in this case, the reverse was true.

Recent RCT studies of ultrabrief pulses are based on the electrophysiological fact that the chronaxie (the most effective pulse width in firing neuron) of neurons in the mammalian central nervous system lies within 0.1-0.3ms [6]. However, West *et al* reported that the strength-duration curve of one-third of neurons is right-shifted, even in normal subjects, so that their chronaxie is prolonged [7]. We speculate that in our patient the strength-duration curve involved in ECT-induced seizures might be right-shifted resulting in prolonged chronaxie through to about 1.0ms. Figure 3 shows a possible mechanistic explanation for this apparent contradiction. Moreover, this view accords well with the fact that there is little clinical difference between a 0.25ms and 0.5ms width pulse [8]. If the strength-duration curve is not right-shifted (in an individual, or where sample size is such that this can be assumed), then the difference in electrophysiological response produced by a pulse width of a 0.25ms compared to 0.50ms is negligible relative to the difference in response between 0.30ms compared to 1.5ms.

Although our hypothesis is likely to bridge clinical usage of ECT and relevant fundamental research, it is first necessary to confirm whether our observations are limited to this case or are applicable to a wider group of patients with careful ECT treatment.

Fig3

STRENGTH-DURATION PROPERTIES OF CENTRAL AXONS

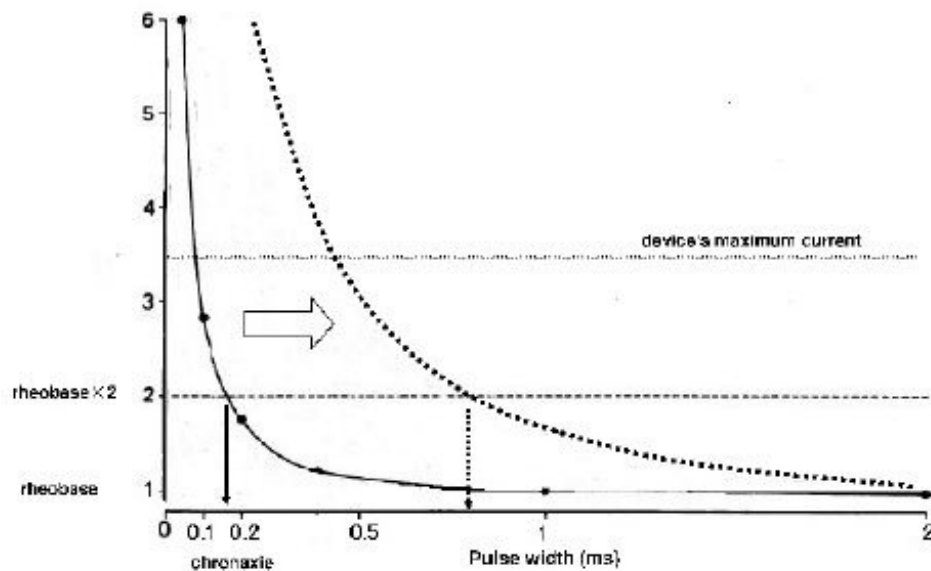


Figure 3: Strength duration curve. Strength duration curve is a graphic representation of the relationship between the minimal intensity of an electric pulse for the firing a neuron and the pulse width. As the pulse width is longer, the intensity is decreasing and closer to a certain value. The value is referred to as rheobase. Chronaxie is defined as a specific pulse width when the intensity is double of rheobase on the graph. It is known that the pulse train with chronaxie width stimulates a neuron most effectively. If the curve is right-shifted (dotted line), the chronaxie necessarily become prolonged. (This graph is modified from West et al. [7]).

CONCLUSION

CONCLUSION

This case and recent studies suggest that seizure threshold in pulse-wave ECT depends on the pulse width. In cases where default conditions fail to induce seizures, consideration should be given to the use of long brief pulse as well as ultrabrief pulse.

REFERENCES

REFERENCES

- 1 APA. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report) 2001:2nd ed. American Psychiatric Publishing.
- 2 Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4th ed. Oxford University Press, NY, 2002
- 3 Loo C et al. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy. J ECT, 26; 202-207, 2010
- 4 Sackeim HA et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. BRAIN STIMULATION, 1; 71-83, 2008
- 5 Loo C et al. A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3ms) ECT and standard RUL ECT. Int J Neuropsychopharmacol, 11; 883-890, 2008
- 6 Peterchev AV et al. ECT Stimulus Parameters: Rethinking dosage. J ECT, 26; 159-174, 2010
- 7 West DC et al. Strength-duration characteristics of myelinated and non-myelinated bulbospinal axon in the cat spinal cord. J Physiol, 337; 37-50, 1983
- 8 Niemantsverdriet L et al. The efficacy of ultrabrief-pulse (0.25ms) versus brief-pulse (0.50ms) bilateral electroconvulsive therapy in major depression. J ECT, 27; 55-58, 2011

長パルス波が奏効した統合失調症の一例

猪股弘明、針間博彦、糸川昌成

(猪股弘明 訳)

アブストラクト

背景 修整型電気けいれん療法 (modified-ElectroConvulsive Therapy; m-ECT) はいろいろな精神疾患に対して使われている。発作全般化仮説によれば、誘発されたけいれん波が脳全体に波及することが効果的だとされている。しかしながら、高いけいれん閾値のために最大の電気量を用いてもけいれんが誘発されないケースがしばしばある。いくつかの研究によれば、超短パルス波 (パルス幅が 0.5ms 以下のものをこういふ) も使うと従来の短パルス (0.5-2.0ms) に比べより効率的にけいれん波の誘発がひきおこされることが示唆されていた。

症例 精神運動興奮状態にある35歳の日本人男性の統合失調症患者が入院してきた。超短パルスではけいれんが誘発されなかったが、1.0ms と 1.5ms のパルス幅 (日本では 0.5ms がデフォルトなのでここでは長パルス波とよぶ) ではけいれん波が誘発された。

結論 本症例からけいれん閾値はパルス幅に依存することが示唆される。本症例の患者では、けいれんに関与している神経細胞の strength-curve 曲線が右方にシフトしていて、その結果クロナキシーが 1.0ms 付近に延長しえいることが推測される。それゆえ、デフォルトのパルスや超短パルスを使ってもけいれんが誘発されない場合には、より長い幅のパルス波を使うことが考慮されるべきである。

はじめに

電気けいれん療法（ECT）は、電氣的にひきおこされたけいれんを用いることによる精神科領域での治療手段である。1930年代に始められ、向精神薬が現れるまでは精神科領域において主要な治療方法であった。投薬療法の出現に加え、見た目上の倫理的問題や副作用（けいれんによる骨折や過量の電気による記憶障害）によってこの治療法は廃れていった。有名な『カッコーの巣の上で』という映画では、ECTは患者に対する拷問器具のように描かれている。しかしながら、現在においてはECTは新たに導入された二つの技術によって再評価されてきている。一つは麻酔技術。例えば、麻酔導入剤は患者の怖れを和らげてくれるし、筋弛緩剤は四肢や体幹のけいれんをおさえてくれる。もう一つは、パルス波装置の開発。これによって患者に投与する電気量をコントロールできるようになった。特に、筋弛緩剤を使う新しいモダリティは「修整型 modified」電気けいれん療法（m-ECT）と呼ばれている。

現在では m-ECT は様々な精神疾患に使われている。特に薬剤抵抗性の重症なうつ病や急激に精神症状が悪化した統合失調症はよい適応である[1]。ECTは再び広く使われるようになったわけであるが、その正確な作用機序はいまだ不明である。多くの文献上の研究や臨床的な観察結果から、誘起されたけいれん波が脳全体に伝播すること、そしてそれが十分な時間続くこと（しばしば脳波上25秒以上続くことが推奨されている）が、効果的なECT治療には必要だとされている。この事実は、「発作全般化仮説」としてまとめられている[2]。しかしながら、高いけいれん閾値のため、装置の許す最大の電気量を投与してもけいれん波が誘発されない症例に臨床ではしばしば遭遇する。このような場合、次のような方法が考慮される。

- (1) サイン波 ECT を用いる
- (2) 患者を過換気状態におく
- (3) ケタミンなどけいれん閾値を上げない麻酔薬を使う

しかしながら、これらの手段は標準的なものとは言い難い。サイン波 ECT は副作用が強いし、後二者はすべての麻酔科医が習熟しているものではないからだ。

最近になって、パルス波 ECT に関してパルス幅に注目した盲検試験がおこなわれるようになった[4, 5]。Sackeim らは、超短パルス波（0.5ms 以下のパルス波）を用いると、従来のパルス波（パルス幅 1.5ms）に比べ、より効果的な治療結果が得られ、より副作用が少なく、より少ない電気量でけいれん波がひきおこされることを示した。

このことから、けいれん閾値の高い患者でも超短パルスを用いればけいれん波を誘発できることが予想できる。しかしながら、この予想に反し、われわれは超短パルスではけいれん波が誘発されず、1.0ms と 1.5ms でけいれん波が誘発された統合失調症患者の一例を経験した（日本では 0.5ms のパルス幅がデフォルトなので、これ以上の長さのパルスをここでは「長」パルス波と呼ぶことにする）。この症例の詳細を報告するとともにこの現象のメカニズムを考察する。

なお、発表に際し、患者とその妻（保護者）からの同意を書面でとった。また個人情報に関しては、個人が特定されないよう一部改変し配慮した。

症例

患者は統合失調症の35歳日本人男性であった。彼の病気は、幻聴、被害妄想そして精神運動興奮をともなうと23歳で始まった。その後、病状は1-3年毎に再燃した。彼は3年前にある病院から退院し、外来患者としてフォローされていた。一月前に彼は主治医に「見知らぬ人に見られている」と訴えた。主治医は非定型向精神薬（ブロナンセリン）と気分安定薬（バルプロ酸）を投薬内容に加えたが、これが主治医によっておこなわれている実験に参加させられているという被害妄想につながった。彼は逆上し主治医を恫喝した。彼の病院には空いているベッドがなかったためわれわれの病院に入院することになった。

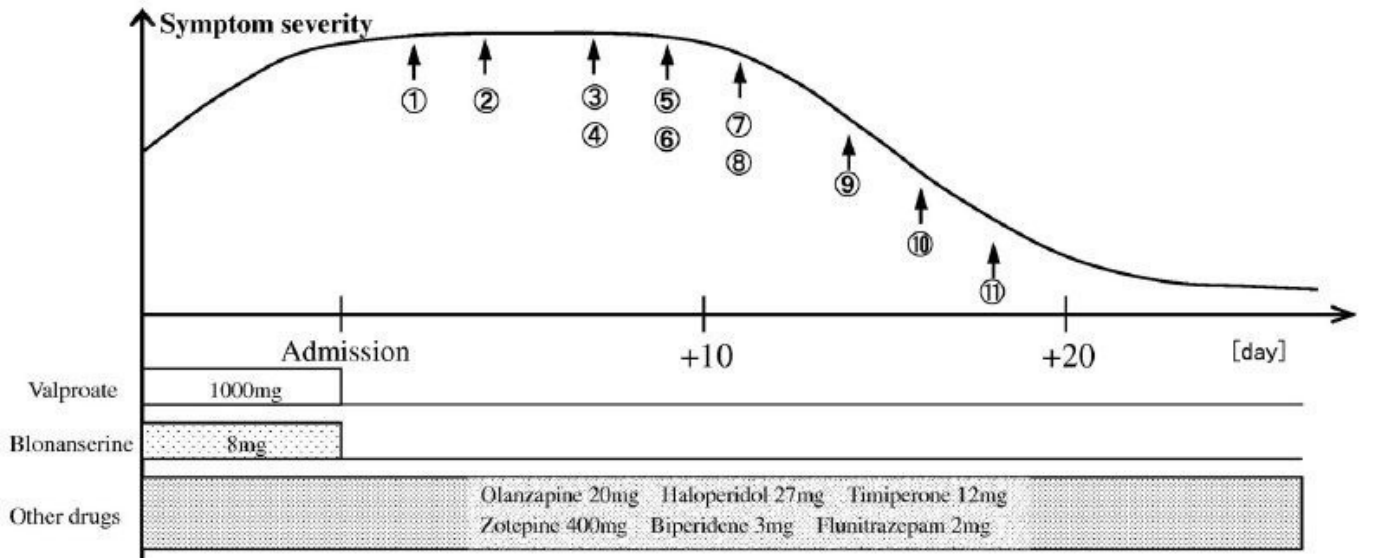
入院時、患者は精神病的であり極めて感情が昂っていたため拘束する必要があった。当初、彼は服薬を嫌っていたが、前医によって加えられたブロナンセリンとバルプロ酸を取り除き元の処方に戻すという服薬に同意した。しかし、彼の病歴を調べると、症状再燃時には投薬療法はほとんど効果がなく、m-ECTの方が効果的であった。ただし、彼のけいれん閾値は高いため、サイン波 ECT が必要であった。

CT が撮像され、腫瘍のような器質的な疾患が除外された。第3病日より ECT の治療を開始した。治療にあたっては、ソマティック社製のパルス波装置（サイマトロン）を用い、電極は両側頭性に置いた。麻酔導入薬としてプロポファル 1.0mg/kg を用い、筋弛緩剤としてサクシニルコリン 1.0mg/kg を使用した。

経過を図 1 に示す。初回から第3施行まではサイマトロンのデフォルト設定の『LOW 0.5（パルス幅は 0.5ms に固定されている）』を用い装置の最大投与電気量（504mC）で施行したが、けいれん波は誘発されなかった。そのため第3施行の直後におこなわれた第4施行では『LOW 0.25（パルス幅 0.25ms）』に設定を変更したが、予想に反し、けいれん波は誘発されなかった。第9病日におこなわれた5回目の施行では、『LOW 0.5』設定で脳波上・筋電図上、9秒間のけいれん波の誘発を認めたが、これはけいれん誘発持続時間が短いと考え、直後の第6施行ではパルス幅を 1.0ms に変更して施行した。この設定変更はうまくいき、十分なけいれん誘発持続時間を持った望ましい波形のけいれん波の誘発に成功した（図2）。

その後の治療では、副作用を避けるため投与電気量を下げながら施行した。パルス幅 1.0ms では、（最大投与量の）60%の電気量で望ましいけいれん波の誘発が得られた。パルス幅 1.5ms では、（最大投与量の）40%の電気量でけいれん波の誘発が得られた（図3）。

彼の精神症状は著しく改善されたので、われわれは11回目の施行で ECT の治療を終了した。その後、患者は退院準備のため慢性期病棟に移動となった。



Trial	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪
Day after admission	+2	+4	+7	+7	+9	+9	+11	+11	+14	+16	+18
Energy set[%]	100	100	100	100	100	100	100	80	60	60	40
Pulse width[msec]	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	1.0	0.25	1.0	1.0	1.5	1.5
Frequency[Hz]	70	70	70	140	70	70	140	60	70	70	70
Stimulus duration[sec]	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	4.0	8.0	3.7	2.4	1.6	1.1
EEG seizure duration[sec]	0	0	0	0	9	36	0	46	20	36	28
EMG seizure duration[sec]	0	0	0	0	9	31	0	46	16	26	0

図 1 経過

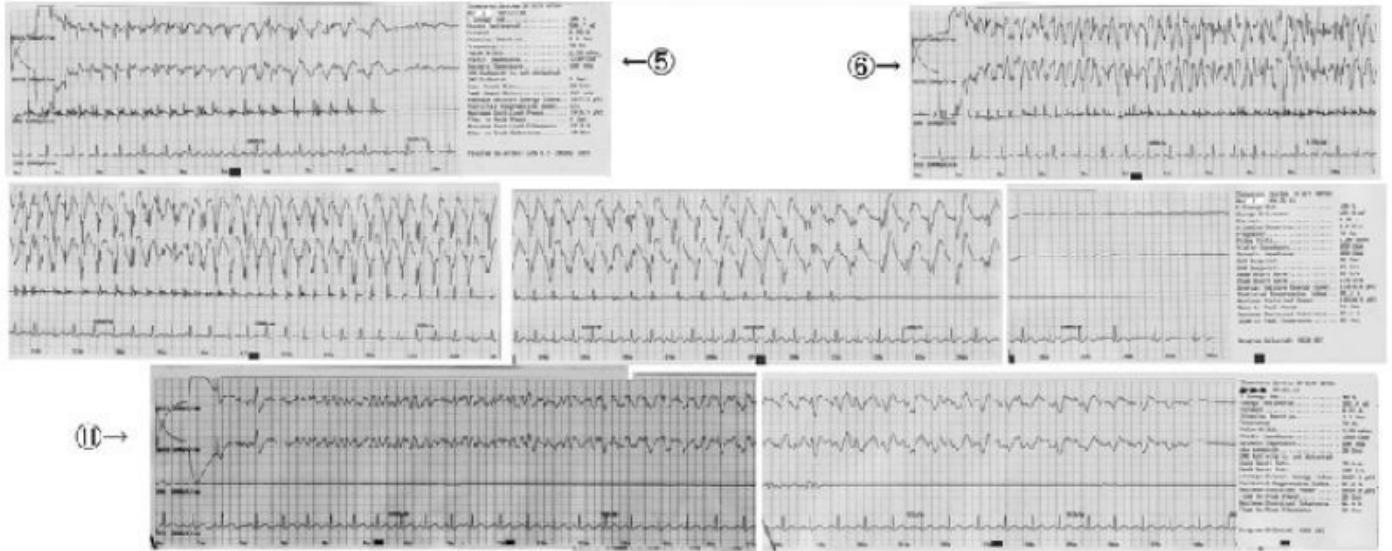


図 2 筋電図・脳波計 (5,6,11 回目)

考察

われわれの症例の患者は、薬剤抵抗性であり、急激に精神病状態におちいていた。しかも、われわれ治療者は、彼が ECT にきわめてよい反応を示すことを知っていた。だから、このケースでは治療法として m-ECT を選択したことは妥当であったと考えている。

本症例においては

- ・ 0.25ms のパルス幅ではけいれん波は誘発されない
- ・ 0.5ms では1回（第5施行）だけけいれん波は誘発された

（これは、1~3 回目まではけいれん波の誘発に失敗しているため、血液中のバルプロ酸の低下によるものだろう）

- ・ 1.0ms では望ましい波形でけいれん波の誘発に成功している
- ・ 1.5ms では、（望ましい波形ではないため）効果が不明だがけいれん波は誘発されていることがわかる。

まとめると、本症例では、超短パルス波よりも長パルス波の方がけいれん誘発には効果的であった。最近の盲検試験の結果も考慮すると、けいれん閾値はパルス幅に依存していることが推測される。しかしながら、盲検試験では長パルス波よりも超短パルス波の方がけいれん波誘発に有利であることが示されているが、本症例では、その逆の結果になっている。

最近の盲検試験で超短パルス波が使用されている根拠は、哺乳類の中樞神経細胞のクロナキシー（細胞を発火させるのに最も効率的なパルス幅）が 0.1~0.3ms にあるという事実による[6]。しかしながら、West らは、正常な個体であっても、神経細胞の 1/3 は strength-duration 曲線が右方に偏位しており、そのためクロナキシーが長い側に延びていることを報告している[7]。われわれは、本症例の患者は ECT のけいれん波誘発に関与した神経細胞の strength-duration 曲線が右方に偏位しており、その結果、クロナキシーが 1.0ms 付近にあったのではないかと予想している。盲検試験と本症例で生じた明らかな矛盾は、図3で示したように考えるとうまく説明できる。さらに、この考え方は、パルス幅 0.25ms と 0.5ms では治療結果にほとんど差がないというエビデンスとも矛盾しない[8]。もし strength-duration 曲線が右方に偏位していないならば（ある個体であっても、あるいは、そのように仮定できるほどサンプル数が十分ならば）、0.25ms に対する 0.5ms の電気生理学的な応答の差は 0.3ms に対する 1.5ms のそれと比べ無視できるからだ。

われわれの仮説は臨床的な ECT の使用と関連する基礎研究を橋渡しするようなものに思えるが、まず第一にやらなければならないことは、われわれの発見がこの患者に限られるものなのかそれともより多くの患者に適用できるものなのか確かめることだ。注意深い ECT の施行を心がけながら。

STRENGTH-DURATION PROPERTIES OF CENTRAL AXONS

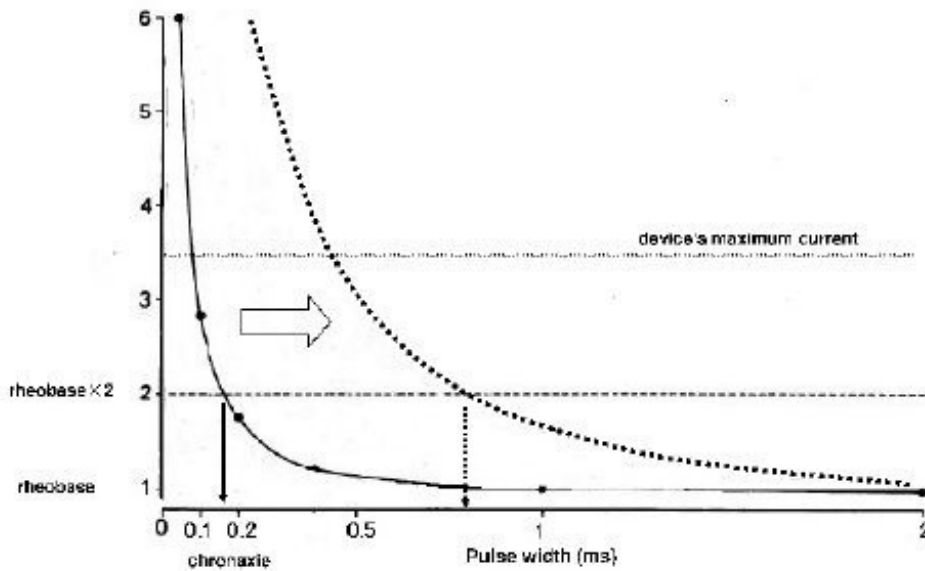


図 3 strength-duration curve : strength-duration curve は神経細胞を発火させるのに必要な最低量の電氣的強さとそのときのパルス幅の関係をグラフに現したものである。パルス幅が長くなればなるほど、強さは減衰していきある値に近づいていく。この値をレオベースという。レオベースの2倍の強さのときのグラフ曲線上のパルス幅がクロナキシーである。クロナキシーの幅を持つパルス列が最も効率的に神経細胞を発火させることが知られている。もし曲線が右方へ偏位していたら(レオベースは不変として)、クロナキシーは長い側にシフトするはずである。(このグラフは West et al [7] を改変した)

結論

本症例や最近の研究は、パルス波 ECT においてけいれん閾値がパルス幅に依存することを示唆している。デフォルトでけいれん波が誘発されなかった場合には、超短パルス波に加え長パルス波の使用も考慮されるべきである。

近年、本邦の臨床的な研究が下火になっていると聞く。臨床現場の多忙ぶりは報道などで示されているようにかなりのところまできており、研究どころではないというのが一因であろう。本研究もとても理想的とは言い難い環境で、間歇的になされたものであり、紆余曲折がかなりある。書き留めておきたいことは様々あるので、最後に順不同で思いつくまま記しておく。

- ・まず、'long' brief pulse の訳であるが、従来から brief pulse を短パルス（波）と訳するのが慣例となっており、外国では流行の ultrabrief pulse は超短パルスと訳される場合が多い。long brief pulse を直訳すると「長短パルス」となるが、これだと発音的に超短パルス（ちょうたんぱるす）と区別がつかなくなり、ここでは「長パルス（波）」とした。

- ・神経細胞の平均的なクロナキシーが 0.5ms 付近にあるのだから、これより短いパルス幅を「短短パルス」、これより長いものを「長短パルス」と呼んだほうがすっきりするであろう。

- ・