

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07916

研究課題名(和文) デフォルトモードネットワークは経頭蓋直流電気刺激の抗うつ効果を予測するか

研究課題名(英文) Association between default mode network functional connectivity and antidepressive effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of major depressive disorder

研究代表者

大森 一郎 (Omori, Ichiro)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：60836899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：入院中の大うつ病患者に対してtDCSを施行し、その効果と安全性、およびデフォルトモードネットワークの機能的連結の強さが経頭蓋直流電気刺激(tDCS)のうつ病に対する治療効果を予測することが可能かどうかについて検討した。しかし、適応となる患者を1名しかリクルートできなかった。大うつ病に罹患している対象入院患者1名に対し、tDCSを開始したが、5回目の刺激後に刺激部位の皮膚の疼痛を訴えた。同部位に発赤、腫脹はなく、訴えは速やかに改善したが、精神症状の改善はなく、tCSの継続に対する、同意が撤回された。同日、予定していた刺激を中止。その後、患者は電気けいれん療法を受け、大うつ病は改善し、退院した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大うつ病に対する生物学的な治療法として、薬物療法、電気けいれん療法、反復経頭蓋磁気刺激療法がある。しかし、大うつ病に対する抗うつ薬の有効率は59%に過ぎず、ECTは薬物抵抗性のうつ病に対して有効であるが、全身麻酔下で行う必要があり、また、記憶障害などの特異的な副作用が問題となる。rTMSの効果は抗うつ薬と同等だが、費用対効果に劣り、長期的な効果については根拠に乏しい。つまり、既存のうつ病治療の効果は十分ではない。より効果的で、副作用が少なく、簡便な治療が求められている。tDCSの大うつ病に対する効果と安全性、その作用メカニズムが確認できれば、新たな治療選択になりうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effectiveness and safety of transcranial direct current electrical stimulation (tDCS) for patients with major depressive disorder and whether the default mode network's (DMN) strength of functional connectivity could predict the therapeutic efficacy of tDCS.

The tDCS was initiated in one hospitalised patient suffering from major depressive disorder. After the fifth stimulation, however, the patient complained of skin pain at the stimulation sites and withdrew his consent to continue tDCS. The patient then underwent electroconvulsive therapy that improved his major depression and was discharged.

研究分野：精神医学

キーワード：大うつ病 経頭蓋直流電気刺激 デフォルトモードネットワーク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

## 1．研究開始当初の背景

経頭蓋直流電気刺激（Transcranial Direct Current Stimulation、tDCS）は、頭皮上に置いた2つの電極間に微弱な直流電流を流すことで脳神経活動を修飾する治療であり、さまざまな精神疾患に対する治療法として期待されている。tDCSによる刺激は、陰極下のニューロンの静止膜電位を過分極させ、陽極下のニューロンの膜電位を脱分極させる。この結果、陰極刺激が皮質を抑制し、陽極刺激が皮質を興奮させる。これらの変化が神経可塑性を促進させると考えられている。うつ病に対しては、覚醒下、座位で左側の背外側前頭前野に一日一回20分程度の直流（1から2mA）を10回から20回通電することで、同部位の機能変化が起こり、抑うつが改善すると考えられており、その効果はランダム化比較試験で実証されている[1]。装置は小さく（13.5×22.5×5.5cm、重量800g）安価であり、操作も簡便である。電気けいれん療法と比較して、けいれんを伴わないため全身麻酔の必要がなく、副作用も少ない。しかし、現時点では公的医療保険の給付対象ではなく、うつ病に対する治療としては国内では行われていない。

## 2．研究の目的

今回エピソードについて入院薬物療法中の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードにある患者を対象に、tDCSによる治療を行い、その有効性および安全性を評価する。またtDCS治療前後のデフォルトモードネットワークの機能的連結の強さの変化量がtDCS治療の転帰と関連するかを検討する。

## 3．研究の方法

### (1)対象

#### 選択基準

- 1) 福井大学医学部附属病院神経科精神科に入院中の患者である
- 2) 25歳以上65歳以下である。性別は問わない。
- 3) 大うつ病性障害（DSM-5）の診断基準を満たす。
- 4) ハミルトンうつ病評価尺度で17点以上である。
- 5) 書面による説明同意を理解し、署名可能である。

#### 除外基準

- 1) 統合失調症、統合失調感情障害、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害と診断されている、あるいは診断されたことがある。
- 2) 終末期、あるいは重篤な身体疾患を持つ。
- 3) 治療が必要な甲状腺機能異常がある。

- 4) 明らかな脳波異常がある。
- 5) 脳に占拠性病変がある。
- 6) 妊娠中である。
- 7) うつ状態が重度で、食事が取れない、あるいは、著しい希死念慮がある。
- 8) 焦燥が強く、20 分間の電気刺激中、安静を保てない。

## (2)介入

neuroConn GmbH 社の経頭蓋直流電気刺激装置 DC Stimulator MR を用いる。刺激部位は背外側前頭前野、刺激強度は直流 2mA、通電時間は 1 回 20 分とする。週 5 回で 2 週間、合計 10 回の通電を行う。

## (3)評価

ハミルトンうつ病評価尺度、こころとからだの質問票、ベック抑うつ質問票第 2 版により、抑うつ状態の重症度を定量化する。副作用の評価は、Proposal of a questionnaire surveying for tDCS adverse effects を使用する。安静時 fMRI を行い、うつ病の重症度と関連するデフォルトモードネットワークの部位を明らかにし、その機能的連結の強さを定量化し、抑うつの改善との関連を評価する。

## 4 . 研究成果

### (1)

対象となる入院患者をリクルートすることが困難で、tDCS を施行できたのは 1 名だけだった。リクルートが困難だったのは、新型コロナウイルス感染症流行のため入院患者が減少していたこと、対象となりうる患者が少なかったこと、同意が得られなかったことが要因としてあげられる。2023 年 6 月 26 日から、大うつ病に罹患している対象入院患者 1 名に対し、tDCS による大うつ病の治療を開始した。しかし、6 月 30 日、5 回目の刺激後に、刺激部位の皮膚の疼痛を訴えた。同部位に発赤、腫脹はなく、訴えは速やかに改善したが、精神症状の改善はなく、週明けの 7 月 3 日、経頭蓋直流電気刺激の継続に対する、同意が撤回された。同日、予定していた刺激を中止。その後、患者は、電気けいれん療法を受け、大うつ病は改善し、退院した。

### (2)

tDCS や電気けいれん療法などの脳刺激法および薬物療法のうつ病に対する効果を再評価するために、既存のうつ病治療ガイドラインの批判的吟味を行った。日本うつ病学会によるうつ病治療ガイドライン第 2 版[2]については、特に、脳刺激法の適応になると考えられる、中等症・重症うつ病、および精神病性うつ病に関する推奨を記した第 3 章「中等症・重症うつ病」および第 4 章「精神病性うつ病」を精査し、各章で根拠として引用されてい

る文献が、ガイドライン中の推奨にどのように反映されているかを検証した。

第3章「中等症・重症うつ病」では、ガイドライン中の104箇所の推奨に対し、112本の文献が引用されていた。そのすべての組み合わせ(125個)について推奨の内容と引用文献の内容の整合性を検討した。整合性が適切とは考えにくい組み合わせが65個(52%)あった(例えば、推奨の内容を引用文献が扱っていないもの18個、推奨の内容に相当する記載が引用文献中がないもの、あるいはその解釈が不適当と考えられるものが21個など)[3]。また第4章「精神病性うつ病」については、推奨と引用文献の組み合わせ64個のうち、それぞれの内容の整合性が適切とは考えにくいものが26個(41%)あった(例えば、推奨の内容を引用文献が扱っていないもの7個、推奨の内容に相当する記載が引用文献中がないもの、あるいはその解釈が不適当と考えられるものが16個など)[4]。

同ガイドラインでは、推奨の根拠となる文献が適切に引用されていない可能性があり、推奨の信頼性に問題があることは否定できないと考えた。その後、うつ病学会はわれわれの指摘を受け、同ガイドラインの一部を修正した[5]。

(3)

うつ病に対する脳刺激法について文献的レビューを行い、最新の知見をまとめ、電気けいれん療法および反復経頭蓋磁気刺激法について教科書の一部として出版した[6]。うつ病を始めとする各精神疾患に対する薬物療法および身体的検査についても、最新の知見をまとめ、概説として発表した[7,8]。

(4)

自閉症患者や健常対象者に対する脳画像研究を行った。

健常対象者において、拡散テンソル画像から得られる axonal diffusivity (AD)、mean diffusivity (MD) と Adolescent/Adult Sensory Profile (AASP) 質問票の触覚の得点に有意な相関があることを明らかにした[9]。

健康若年成人における DNA メチル化による推定年齢と脳の各領域の表面積、皮質厚、体積との関連を評価し、推定年齢が左側の島皮質の表面積減少と関連していることを明らかにした [10]。

自閉スペクトラム症患者と定型発達者に対し、脳画像解析と感覚プロファイル検査を施行し、脳形態学的変化と感覚特性との関連を検討した。自閉スペクトラム症群では、舌状回の皮質厚、外側眼窩前頭皮質の厚さ、海馬体積と感覚特性との関連が確認された[11]。

引用文献

1. Brunoni et al., Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New Engl J Med*, 2017.
2. 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二版、医学書院、

2019

3. 村島萌子、幅田加以瑛、石橋知明、大森一郎、小坂浩隆:うつ病治療ガイドライン第2版第4章「精神病性うつ病」の批判的吟味. 第20回日本うつ病学会・第39回日本ストレス学会・学術総会合同総会, 仙台、2023
4. 西若奈、幅田加以瑛、石橋知明、大森一郎、小坂浩隆: うつ病治療ガイドライン第3章「中等症・重症うつ病」の批判的吟味. 第119回日本精神神経学会学術総会、横浜、2023
5. 日本うつ病学会: 日本うつ病学会ガイドラインの2024年3月1日改訂(一部修正)について, 2024(<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/toppdf/20240311.pdf>)
6. 幅田加以瑛、大森一郎: 脳刺激法. 精神医学と精神医療、pp.59-63、弘文堂、2023
7. 福岡彩加、大森一郎: 薬物治療. 精神医学と精神医療、pp.118-124、弘文堂、2023
8. 福岡彩加、大森一郎: 身体的検査. 精神医学と精神医療、pp.59-63、弘文堂、2023
9. Nakagawa K, Cheong Y, Lee S, Habata K, Kamiya T, Shiotsu D, Omori IM, Okazawa H, Kosaka H, Jung M. Region-based analysis of sensory processing using diffusion tensor imaging. *PLoS One*. 2023 Apr 10;18(4):e0284250. doi: 10.1371/journal.pone.0284250. PMID: 37036862; PMCID: PMC10085014.
10. Cheong Y, Nishitani S, Yu J, Habata K, Kamiya T, Shiotsu D, Omori IM, Okazawa H, Tomoda A, Kosaka H, Jung M. The effects of epigenetic age and its acceleration on surface area, cortical thickness, and volume in young adults. *Cereb Cortex*. 2022 Dec 8;32(24):5654-5663. doi: 10.1093/cercor/bhac043. PMID: 35196707.
11. Habata K, Cheong Y, Kamiya T, Shiotsu D, Omori IM, Okazawa H, Jung M, Kosaka H. Relationship between sensory characteristics and cortical thickness/volume in autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2021 Dec 6;11(1):616. doi: 10.1038/s41398-021-01743-7. PMID: 34873147; PMCID: PMC8648722.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakagawa Kai, Cheong Yongjeon, Lee Seonkyoung, Habata Kaie, Kamiya Taku, Shiotsu Daichi, Omori Ichiro M., Okazawa Hidehiko, Kosaka Hirotaka, Jung Minyoung	4. 巻 18
2. 論文標題 Region-based analysis of sensory processing using diffusion tensor imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0284250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Cheong Yongjeon, Nishitani Shota, Yu Jinyoung, Habata Kaie, Kamiya Taku, Shiotsu Daichi, Omori Ichiro M., Okazawa Hidehiko, Tomoda Akemi, Kosaka Hirotaka, Jung Minyoung	4. 巻 32
2. 論文標題 The effects of epigenetic age and its acceleration on surface area, cortical thickness, and volume in young adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 5654 ~ 5663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhac043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Habata Kaie, Cheong Yongjeon, Kamiya Taku, Shiotsu Daichi, Omori Ichiro M., Okazawa Hidehiko, Jung Minyoung, Kosaka Hirotaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship between sensory characteristics and cortical thickness/volume in autism spectrum disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-021-01743-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西若奈、幅田加以瑛、石橋知明、大森一郎、小坂浩隆
2. 発表標題 うつ病治療ガイドライン第3章「中等症・重症うつ病」の批判的吟味
3. 学会等名 第119回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村島萌子、幅田加以瑛、石橋知明、大森一郎、小坂浩隆
2. 発表標題 うつ病治療ガイドライン第2版第4章「精神病性うつ病」の批判的吟味
3. 学会等名 第20回日本うつ病学会・第39回日本ストレス学会・学術総会合同総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 高岡健	4. 発行年 2023年
2. 出版社 弘文堂	5. 総ページ数 280
3. 書名 精神医学と精神医療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	丁 ミンヨン (Jung Minyoung)  (10774466)	福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授  (13401)	
研究分担者	小坂 浩隆 (Kosaka Hirotaka)  (70401966)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授  (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------