

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23700624

研究課題名（和文） 経頭蓋直流電気刺激による脳卒中患者への脳可塑性の誘導

研究課題名（英文） Brain plasticity induced by transcranial direct current stimulation

研究代表者

新藤 恵一郎 (SHINDO KEIICHIRO)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70338177

研究成果の概要（和文）：大脳皮質興奮性を向上させる効果のある経頭蓋直流電気刺激の陽極刺激中に運動課題を実施し、機能的 MRI による脳活動評価を行った。陽極刺激前に比し、刺激後には、運動課題時の一次感覚運動野の脳活動が小さくなるという結果を得た。本研究の結果は、運動学習中に陽極刺激を実施すると、陽極刺激だけよりも、運動学習が促進されるという報告を裏付けるものと考えられた。以上より、陽極刺激中に運動課題を実施する有効性が、機能的 MRI による脳活動評価により明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：We investigated how anodal transcranial direct current stimulation (AtDCS) in combination with a motor task modulated the brain activity as measured with fMRI. After AtDCS with the motor task, brain activities in the contralateral primary sensorimotor cortex during the motor task were smaller than those at the baseline. There was no significant change after sham stimulation. This finding supports that AtDCS during motor learning is more effective to facilitate motor learning rather than AtDCS alone. This study clarified the effect of AtDCS in combination with the motor task as measured with functional MRI.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：経頭蓋直流電気刺激、機能的 MRI、随意運動

## 1. 研究開始当初の背景

近年、脳卒中後の運動障害に対して、さまざまな介入が試みられ、麻痺側上肢機能が改善するという報告が増えてきているが、重度の運動麻痺に対しては有効な介入手段に乏しい (Oujamaa L, et al. 2009)。伝統的なリハビリテーション手法によって、非麻痺側上肢を使用して日常生活動作が自立することは1つの大きな目標であるが、その一方で、麻痺側上肢機能の改善を期待する声は非常

に大きい。

経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation; 以下、tDCS) は、5cm × 7cm 程度大きさのパッド電極を用いて、頭皮上運動野直上と対側眼窩上に置き、1～2mA の直流電流を 5～20 分通電する電気刺激である。この電気刺激は、運動野上に陽極を置くと運動野の興奮性を向上させ、陰極を置くと逆に低下させることが可能で、非侵襲的に脳の興奮性を変化させる、すなわち脳可塑性を

誘導することが可能である。しかも、脳の興奮性を修飾可能な反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation; repetitive TMS）よりも簡便に施行できる利点がある。そのため、脳卒中による片麻痺（Hummel F, et al. 2005, Fregni F, et al. 2005）、ジストニア（宮田ら 2008）、高次脳機能障害（Monti A, et al. 2008, Baker JM, et al. 2010）などの障害に対する治療的な応用が試みられてきている。

先行研究として、脳卒中による運動障害に対して、損傷半球に対する興奮性の tDCS（Hummel F, et al. 2005）、非損傷半球に対する抑制性の tDCS（Fregni F, et al. 2005）によって、麻痺側上肢機能の改善が報告されているが、いずれも軽度の運動麻痺で、運動パフォーマンスの向上などの臨床的な効果が示されているにすぎない。運動麻痺がより重度であるほど治療的介入手段が少ない今日、より重度の運動麻痺に対する tDCS の治療効果が期待される。一方で、健常者において、tDCS の与える影響が、機能的 MRI（functional MRI ; 以下 fMRI）によって脳機能画像的に評価されている（Jang SH, et al. 2009）が、脳卒中患者では報告がみられない。今後、脳機能画像や神経生理学的な手法を用いて、tDCS の効果を明らかにすることは、効率的なリハビリテーションアプローチを検討する上で、大きなエビデンスとなることが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究は、非侵襲的に脳の興奮性を変化させ、脳可塑性を誘導することが可能な tDCS の効果を、fMRI を用いて明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

研究期間中、慶應月が瀬リハビリテーションセンターの突然の閉院により、脳卒中患者のリクルートが困難となったため、健常者での検討を行うにとどまった。明らかな神経学的異常を認めない健常成人 11 名（平均 29.3 歳±4.2 歳）から説明と同意を得た。右利き 10 名、左利き 1 名であった。

### (2) 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS)

経頭蓋直流電気刺激装置 (DC-Stimulator M, neuroCohn 社製) を用いた。被験者は、以下の 2 種類の刺激を、1 週間の間隔をあけて、無作為な順序で実施した (図 1)。各刺激中に、被験者は、非利き手による指タッピング課題を 1 秒間に 1 回の頻度で実施した。

陽極電極を設置する場所は、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いて、被験者の非利き手の第一背側骨間筋を標的筋とし、その対側運動野で最も誘発電位が得られる場所とした。

Anodal tDCS ; 以下 AtDCS) は、陽極電極 (5 × 7cm) を右半球 (左利きの場合は左半球) 運動野直上、陰極電極 (5 × 7cm) をその対側の眼窩上に置き、1mA の強度で 10 分間刺激した。一方、sham 刺激は、AtDCS と同様に電極を設置したが、最初の 15 秒間のみ刺激し、その効果の期待できない偽刺激とした。

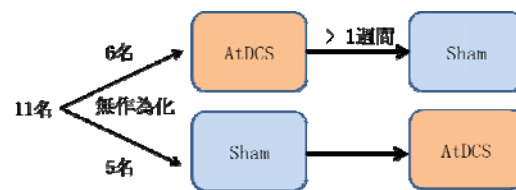


図 1 : 被験者の無作為化

### (3) fMRI

MRI 装置は GE SIGNA EXCITE II 1.5T スキャナー (GE ヘルスケア・ジャパン社製、東京) を使用した。fMRI 初回に T1 強調画像を撮影し、さらに、AtDCS または sham 刺激+運動課題の前および 10 分後に fMRI を実施した。

fMRI は、T2\* 強調グラディエントエコー・エコープラナーイメージング (GE-EPI) 法を用いた。画像は、小脳を除いた全脳を撮像範囲とし、撮影条件は、繰り返し時間 (repetition time: TR) 4000ms、エコー時間 (echo time) 40ms、フリップ角 90°、スライス数 16 枚、スライス厚 5mm、スライス間隔 1mm、撮像マトリクス 64 × 64、撮像面範囲 (field of view: FOV) 240 × 240mm とした。

課題は、開眼安静と、非利き手の指タッピング課題 (1 秒間に 1 回の頻度、音によるキューあり) を、24 秒間ずつ、5 セット繰り返すブロックデザインとした。

### (4) fMRI データ解析

測定データは Matlab R2012a (Math Works, Natick, MA、米国) 上の統計処理ソフトウェア SPMS (Wellcome Department of Cognitive Neurology, ロンドン、英国) を用いて解析を行った。左利きの被験者のデータは、左右反転して処理した。解析はまず被験者の体動による位置補正、各被験者のタライラッハ空間への脳の標準化、ガウシアンフィルタによる平滑化 (FWHM: 8 mm) を実施した。その後、被験者全員 (11 人) の集団解析にて、MR 信

号強度がボクセル毎で uncorrected で有意水準 ( $p < 0.001$ ) をこえる部位を求めた。

関心領域は、一次運動野、一次体性感覚野を含む、ブロードマン 1 から 4 野とし、WFU PickAtlas (Wake Forest University School of Medicine、ノースカロライナ、米国) を用いて抽出した。刺激 (AtDCS または sham) および時間 (刺激前および後) の 2 要因による要因試験として交互作用の検定をし、さらに、各刺激前後で t 検定を行った。また、各被験者の、関心領域における脳血流の%信号変化 (%signal change) を MarsBar

(<http://marsbar.sourceforge.net/>) を用いて算出し、ボクセル数とともに、統計ソフト SPSS 17.0J を用いて 2 元配置分散分析および t 検定を行った (有意水準  $p < 0.05$ )。

#### 4. 研究成果

(1) 本研究期間中、明らかな有害事象を認めず、全員が本研究を終えた。

(2) 非利き手の指タッピング課題中は、安静時に比し、対側の一次感覚運動野に広範な活動領域を認めた (図 2、表 1)。AtDCS 後に、その脳活動は著明に縮小した。しかし、sham 刺激後には明らかな変化を認めなかった。

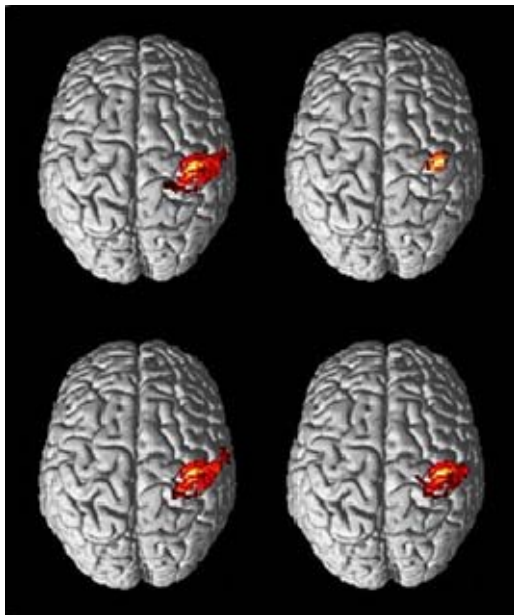


図 2：指タッピング課題時の脳活動領域

左上：AtDCS 前、右上：AtDCS 後、左下：sham 前、右下：sham 後。図の右側が右脳、上が前方とした。

表 1：各条件のピークおよびボクセル数

条件	ボクセル数	T 値	座標
AtDCS 前	917	7.40	38, -22, 56
AtDCS 後	139	4.68	38, -22, 56
sham 前	950	7.97	38, -22, 58
sham 後	743	7.87	38, -22, 58

※座標は、MNI (Montreal Neurological Institute) 座標で表示。

(3) 刺激と時間の交互作用は、(AtDCS 後) - (AtDCS 前) - (sham 後) + (sham 前) および (AtDCS 前) - (AtDCS 後) - (sham 前) + (sham 後) の両コントラストいずれにおいても、有意な活動領域を認めなかった。各刺激の前後の比較では、AtDCS 後に、一次運動野および一次体性感覚野での反応が減少 (図 3) したが、sham 刺激後には有意な変化を認めなかった。

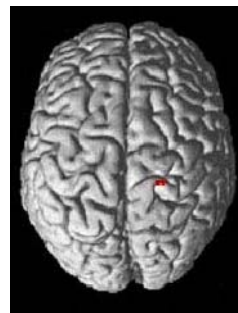


図 3：AtDCS 後に減少した脳活動領域

9 ボクセル、座標 24, -34, 76、T 値 3.75。

(4) 表 2 に、各条件の平均ボクセル数および%信号変化を示す。ボクセル数では、刺激と時間に交互作用を認めなかった。刺激前後の比較では、AtDCS 後の方が、より減少する傾向にあったが有意差はみられなかった。

( $p > 0.05$ )。一方、%信号変化は、刺激と時間に交互作用を認めなかった ( $p = 0.059$ ) が、AtDCS 後に有意に低下していた ( $p = 0.018$ )。

表 2：各条件の被験者の平均値

条件	ボクセル数	%信号変化
AtDCS 前	249.2 ± 359.4	0.27 ± 0.17
AtDCS 後	149.9 ± 214.8	0.10 ± 0.21*
sham 前	185.4 ± 220.0	0.26 ± 0.09
sham 後	158.9 ± 156.2	0.24 ± 0.12

\* $p < 0.05$  (AtDCS 前に比し)

(5)考察 : AtDCS のみを行った 20 分後に、運動課題中の一次感覚運動野の脳活動は増加すると報告されているが (Jang SH, et al. 2009)、本研究によって、AtDCS 中に運動課題を実施すると、脳活動はむしろ縮小するという結果を得た。この結果は、AtDCS 中に運動課題を実施した 10 分後に、経頭蓋磁気刺激による皮質興奮性が減少したという報告 (Antal A, et al. 2007) を支持するものと考えられた。

また、運動学習中に AtDCS を実施すると、運動学習が促進されることが知られており (Reis J and Fritsch B, 2011)、本研究の結果は、これを裏付けるものと考えられた。以上より、AtDCS 中に運動課題を実施する有効性が、fMRI による脳活動評価により明らかとなった。今後、この結果をまとめ、国際学会での発表および論文投稿を検討したい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

なし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

新藤恵一郎 (SHINDO KEIICHIRO)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号 : 70338177