

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：82611
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26461761
研究課題名(和文) 経頭蓋直流刺激による統合失調症の認知機能の改善：脳機能画像による反応予測法の開発

研究課題名(英文) Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in schizophrenia

研究代表者
住吉 太幹 (Sumiyoshi, Tomiki)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンター・部長

研究者番号：80286062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、経頭蓋直流刺激(tDCS, ニューロモデュレーション)の統合失調症の認知機能に対する効果を調べた。対象は統合失調症患者28名で、本研究の目的、内容を理解し、参加への同意を得た。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。tDCSは、Soterix Medical社製の機種を用い、左側前頭部と右側前頭部に置いた電極を通じ、2 mAの強度を一回20分、一日2回×5日行った。tDCS施行前、および最終刺激終了から1ヵ月後に、認知機能および精神病症状の評価を行った。結果として、tDCS反復施行により、統合失調症患者の認知機能障害が軽減した。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in schizophrenia. Subjects were patients with schizophrenia who consented to participate in the study that was approved by Ethical Committee of NCNP. A tDCS apparatus of Soterix Medical Co.Ltd was used to stimulate the brain through electrodes place on left and right frontal cortex for 20 min, twice daily for 5 days. Cognition and psychotic symptoms were assessed before the stimulation and one month after the last stimulation. Repeated administration of tDCS was found to alleviate cognitive disturbances of patients with schizophrenia.

研究分野：生物学的精神医学

キーワード：ニューロモデュレーション 経頭蓋直流刺激 統合失調症 認知機能障害

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者では、記憶、実行(遂行)機能、語流暢性、注意、処理速度などを反映する神経心理学的検査成績が、健常者と比べ1-2標準偏差程度低下する。この統合失調症の認知機能障害は、社会機能を含む転帰・予後と強く関連し、同疾患の治療における重要なターゲットである。

こうした中、主要な認知機能領域を包括する国際標準レベルの神経認知検査バッテリーが開発された。MATRICS Comprehensive Cognitive Battery (MCCB), CogState Schizophrenia Battery, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)がその代表例で、それらの日本語版(MCCB-J, CSSB-J, BACS-J)を申請者らは開発した(Kaneda, Sumiyoshi et al. Psychiatry Clin Neurosci 2007; Yoshida,...Sumiyoshi et al. PLoS ONE 2011; Kaneda,...Sumiyoshi et al. Psychiatry Clin Neurosci 2013)。

2. 研究の目的

すでに抗精神病薬で治療中の統合失調症患者に tDCS を施行し、その前後で申請者らがこれまで開発してきた神経心理学的バッテリー等を用い、認知機能が改善するか測定する。さらに、統合失調症に特徴的な陽性症状(幻覚、妄想など)や陰性症状(感情の平板化、引きこもりなど)に対する tDCS の効果を調べる。

3. 研究の方法

対象は DSM-TR にて統合失調症と診断された患者 28 名とした。被検者には本試験の目的、内容を説明し、試験への参加の同意を文書で得た。なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。

tDCS 施行

【介入器具】

Soterix Medical 社 1x1 Transcranial Direct Current Low-Intensity Stimulator Model 1300A

【介入方法】

・電極設置部位

アノード：左 DLPFC (F3)

カソード：右前頭部

・電極サイズ

たて 5 cm x 横 7cm (35 cm²)

・刺激強度

2 mA

・刺激頻度

一日 2 回 x 5 日 (連続)

・刺激時間

1 回 20 分

・期間

以下時およびその 1 ヶ月後にフォローアップ

・ベースラインおよびフォローアップ時に以下の評価を行った。

認知機能

・BACS-J

精神病評価尺度

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

4. 研究成果

患者の年齢[平均(標準偏差)]、発症年齢、罹病期間、服薬量(クロルプロマジン換算)は、40.9 (9.8)年、23.6(6.7) 歳、17.3 (9.9)年、889 (587) mg/日であった。

tDCS 施行により、BACS の要約得点 ($p < 0.001$, $ES = 0.49$)、および PANSS の陽性症状尺度 ($p = 0.029$, $ES = 0.48$) および総合病理尺度 ($p = 0.027$, $ES = 0.50$) 得点が有意に改善した。

結論として、統合失調症患者の認知機能障害が、tDCS の反復施行により改善することが示された。

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)

[雑誌論文](計 28 件)

1) Sumiyoshi C., Harvey P.D, Takaki M., Okahisa Y., Sato T, Sora I, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Sumiyoshi T.: Factors predicting work outcome in Japanese patients with schizophrenia; role of multiple functioning levels. *Schizophrenia Research Cognition* 2:105-112, 2015

2) Hagiya K, Sumiyoshi T, Kanie A, Pu S, Kaneko K, Mogami T, Oshima S, Niwa SI, Inagaki A, Ikebuchi E, Kikuchi A, Yamasaki S, Iwata K, Nakagome K. Facial expression perception correlates with verbal working memory function in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 69: 773-781, 2015

3) Yokoi Y. Sumiyoshi T.. Application of transcranial direct current stimulation to psychiatric disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2015 1:10

DOI: 10.1186/s40810-015-0012-x

4) Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T., et al.: Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 245:371-78, 2016

5) Sumiyoshi T., Nishida K, Niimura H, Toyomaki A, Morimoto T, Tani M, Inada K, Ninomiya T, Hori H, Manabe J, Katsuki A, Kubo T, Koshikawa Y, Shirahama M, Kohno K, Kinoshita T, Kusumi I, Iwanami A, Ueno T, Kishimoto T, Terao T, Nakagome K.: Cognitive insight and functional outcome in schizophrenia; A multi-center collaborative study with the Specific Level of Functioning Scale - Japanese version. *Schizophrenia Research Cognition* 6:9-14, 2016

6) Higuchi Y, Sumiyoshi T., et al. Associations between daily living skills, cognition, and real-world functioning across stages of schizophrenia; A study with the Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version. *Schizophrenia Research Cognition*, 7:13-18, 2017.

〔学会発表〕(計 51 件)

1. Sumiyoshi T.: Event-related potentials in early phase schizophrenia; a feasible marker to predict psychosis? In Symposium “Neurobiology of schizophrenia: Electrophysiological indices of symptom dimensions and vulnerability to the syndrome” 16th World Congress of Psychiatry, 2014, 9, 18, Madrid (Invited lecture)
2. Sumiyoshi T., Keynote Speech: Research and Development Direction of Anti Anxiety Drugs and the 5-HT Receptor, 海峡兩岸医薬衛生交流協会, 2014,11, 1, 中国湖南省 (Invited lecture)
3. Sumiyoshi T.: Emotional perception deficits in schizophrenia; Implications for antipsychotic treatments. In Symposium “Negative Emotion in Schizophrenia: From Genes to Neural Signature” WPA International Congress 2015, 2015,11,21 Taipei (Invited lecture)
4. Sumiyoshi T.: Cognitive insight and real-world functional outcome in schizophrenia. In Symposium “Cognitive impairment in psychoses and related conditions; Road to recovery” (Organized by Sumiyoshi T.); Cognition in Schizophrenia 2016: A Satellite Meeting of the Schizophrenia International

Research Society, 2016, 4, 2, Florence, (Invited lecture).

5. 中込和幸, 黒木規臣, 柴岡三智, 住吉太幹, 平林直次, 吉村直記, 野田隆政, 竹田和良, 蟹江絢子, 山之内芳雄, 伊藤弘人: 統合失調症と地域医療連携. シンポジウム「精神疾患の医療計画への追加の意義と効果 地域医療連携の必要性と可能性と効果の観点から考察する」. 第 110 回日本精神神経学会学術総会, 横浜市, 2014.6.26
6. 住吉太幹, 油井邦雄: 統合失調症および自閉症スペクトラム障害における多価不飽和脂肪酸の可能性. シンポジウム「精神と栄養 ~メンタルヘルスの新たな視点」. 第 110 回日本精神神経学会学術総会, 横浜市, 2014.6.26
7. 上原 隆, 住吉太幹, 倉知正佳: 新しい作用機序による統合失調症治療薬の探索. シンポジウム「精神神経疾患の新しい治療薬の展望」. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良市, 2014.10.1
8. 住吉太幹: 認知機能と社会機能の評価尺度. ワークショップ. 第 14 回精神疾患と認知機能研究会, 東京, 2014.11.8
9. 樋口悠子, 住吉太幹, 瀬尾友徳, 宮西知広, 鈴木道雄. 精神病発症リスク状態のミスマッチ陰性電位. シンポジウム「前駆状態・初発統合失調症の神経生理学的研究」. 第 44 回日本神経生理学会学術大会, 福岡市, 2014.11.21(19-21)
10. 中込和幸, 住吉太幹: 臨床試験における認知機能評価. 治験教育セミナー. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋, 2014.11.20
11. 上原 隆, 嶋田貴充, 住吉太幹: 脳エネルギー代謝から見る統合失調症のグルタミン酸伝達異常. シンポジウム「精神疾患における新規シグナル伝達経路と治療的展開」. 第 37 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2015.9.24
12. 住吉太幹: 統合失調症の認知機能評価バッテリー: 臨床研究・開発への応用. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害に対する治療戦略」. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2015.10.30
13. 住吉太幹: 認知機能に対する薬物的介入: 言語記憶への効果を中心に. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害に対する治療戦略」. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2015.10.30
14. 樋口悠子, 住吉太幹, 西山志満子, 瀬尾友

- 徳、鈴木道雄：早期統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の臨床的意義。シンポジウム「ミスマッチ陰性電位による統合失調症研究」。第45回日本臨床神経生理学会、大阪、2015.11.5
15. 住吉太幹、宮西知広、樋口悠子：LORETA current source density for duration mismatch negativity in early schizophrenia and at-risk mental state. シンポジウム「LORETAの最新展開」。第45回日本臨床神経生理学会、大阪、2015.11.5
 16. 住吉太幹、中込和幸、池澤 聡、住吉チカ：精神疾患における認知機能障害の評価：社会機能との関連。シンポジウム「精神・神経疾患における認知機能障害の病態・評価・治療：トランスレーショナルなアプローチ」第46回日本神経精神薬理学会、ソウル、2016.7.2
 17. 住吉太幹、瀬尾友徳、宮西知広、鈴木道雄、樋口悠子：統合失調症の認知機能障害。薬物治療、早期診断との関連。シンポジウム「LORETAの精神医学への応用」。第46回日本臨床神経生理学会、郡山市、2016.10.27(10.27-29)
 18. 樋口悠子、住吉太幹、瀬尾友徳、宮西知広、西山志満子、鈴木道雄：精神病発症リスク状態および早期統合失調症におけるミスマッチ陰性電位の臨床的意義。シンポジウム「統合失調症バイオマーカーとしてのMMN」。第46回日本臨床神経生理学会、郡山市、2016.10.29(10.27-29)
 19. 住吉太幹：認知・社会機能に対する効果：個別化医療に向けて。シンポジウム「統合失調症薬物治療の最新トピック」。第12回日本統合失調症学会、米子市、2017.3.24(3.24-25)
- 〔図書〕(計13件)
1. Sumiyoshi T.: Verbal memory. In Kantak KM I and Wettstein JG (Eds). Handbook of Experimental Pharmacology – Cognitive Enhancement. Springer, 2015, pp. 237-247
 2. Higuchi Y, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M, Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. In Stuchlik, A., Sumiyoshi, T. (Eds). Cognitive Deficits in Schizophrenia and other Neuropsychiatric Disorders: Convergence of Preclinical and Clinical Evidence. Lausanne: Frontiers Media. 2015. pp. 56-65,
 3. Sumiyoshi T, Miyanishi T, Seo T, Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. In Stuchlik, A., Sumiyoshi, T. (Eds). Cognitive Deficits in Schizophrenia and other Neuropsychiatric Disorders: Convergence of Preclinical and Clinical Evidence. Lausanne: Frontiers Media. 2015. pp. 66-71,
 4. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. In Stuchlik, A., Sumiyoshi, T. (Eds). Cognitive Deficits in Schizophrenia and other Neuropsychiatric Disorders: Convergence of Preclinical and Clinical Evidence. Lausanne: Frontiers Media. 2015. pp. 72-79,
 5. Uehara T, Matsuoka T, Sumiyoshi T. Tansospirone, a 5-HT1A partial agonist, ameliorates aberrant lactate production in the prefrontal cortex of rats exposed to blockade of N-methyl-D-aspartate receptors; Toward the therapeutics of cognitive impairment of schizophrenia. In Stuchlik, A., Sumiyoshi, T. (Eds). Cognitive Deficits in Schizophrenia and other Neuropsychiatric Disorders: Convergence of Preclinical and Clinical Evidence. Lausanne: Frontiers Media. 2015. pp. 80-87,
 6. Takeuchi M, Furuta H, Sumiyoshi T, Suzuki M, Ochiai Y, Hosokawa M, Matsui M, Kurachi M.: Does sleep improve memory organization? In Stuchlik, A., Sumiyoshi, T. (Eds). Cognitive Deficits in Schizophrenia and other Neuropsychiatric Disorders: Convergence of Preclinical and Clinical Evidence. Lausanne: Frontiers Media. 2015. pp. 271-79
 7. Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). Encyclopedia of Psychopharmacology, Second Edition. Springer, (in press)
 8. 樋口悠子、住吉太幹：認知機能の改善。大森哲郎 編、「統合失調症ケーススタディー～症例が導く社会復帰・QOL向上への道」、メディカルビュー社、大阪、p.153-155, 2014.
 9. 樋口悠子、住吉太幹。神経生理検査(ERP), 精神疾患で認められる所見, 個別症例における有用性と限界。福田正人 編。中山書店：東京：2014。精神疾患の脳画像ケースカンファレンス：p148-57
 10. 樋口悠子、住吉太幹、鈴木道雄。事象関連電位からみる疾患。福田正人 編。中山書店：東京：2014。精神疾患の脳画像ケースカンファレンス：p325-6,330-2

11. 住吉太幹: 統合失調症の神経認知機能障害: BACSによる評価を中心に. 中村 純 編、「精神疾患のバイオマーカー」、星和書店、東京、p.85-95, 2015.
12. 住吉チカ、住吉太幹: 認知機能検査の方法と評価 -UCSD日常生活技能簡易評価尺度(UPSA-B)-. 「精神科治療学」編集委員会 編、「統合失調症のベストプラクティス」、星和書店、東京、p.53-56, 2016.
13. 末吉一貴、住吉太幹: 双極性障害の認知機能障害. 武田雅俊 編、「精神医学症候群(第2版)」、日本臨床社、東京、p.445-448, 2017.

〔産業財産権〕なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncnp.go.jp/hospital/edics/neuromodulation.html>

<http://www.ncnp.go.jp/hospital/edics/dl/doc-8.pdf>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

住吉 太幹 (SUMIYOSHI Tomiki)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンター・部長

研究者番号：80286062

(2)研究分担者

中込 和幸 (NAKAMOME Kazuyuki)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・所長

研究者番号：30198056

(3)連携研究者

岡崎 光俊 (OKAZAKI Mitsutoshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・診療部長

研究者番号：50568756

野田 隆政 (NODA Takamasa)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医長

研究者番号：50446572

竹田 和良 (TAKAEDA Kazuyoshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医師

研究者番号：00631342