

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860950

研究課題名(和文) うつ病治療応用のための神経回路変化に着目した経頭蓋直流電気刺激の最適化と臨床検証

研究課題名(英文) Investigating the optimization for using translated Direct Current Stimulation in patients with depression.

研究代表者

西田 圭一郎 (NISHIDA, Keiichiro)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：40567567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者における左背外側前頭前野(F5)への陽極単回刺激で、The Positive and negative affect scheduleの陰性感情は、内側前頭前野(AFz)への刺激と比較して、有意に減少した。次にtDCSによるF5部位刺激前の健常者安静時脳波をもとに、関心領域における電流密度を計算し、それらの値が不安の評価尺度であるState-Trait Anxiety Inventoryの変化を説明可能であるか検討したところ、左DLPFC刺激時の状態不安の変化では、2帯域における左下側頭における電流密度で予測されることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We found IDLPFC stimulation significantly decreased negative affect in the depressive patients, compared with mPFC stimulation. Next, we examined the relationship between resting EEG before tDCS and changes in anxiety before and after tDCS. The current densities in the region of interests were calculated in healthy volunteers before F5 site stimulation by tDCS. The changing of state-Trait Anxiety Inventory which is the evaluation scale of anxiety, could be predicted by the current density at the lower left temporal region in the beta 2 band.

研究分野：ニューロモデュレーション

キーワード：tDCS 経頭蓋直流刺激 うつ病 内側前頭前野 左背外側前頭前野

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋直流電気刺激法 (transcranial direct current stimulation: tDCS) は、頭皮上から数 mA の弱い直流電流を流すことで脳に変化を及ぼす脳刺激法である。器材自体シンプルで、基礎、臨床を問わず、関連の研究論文数は急速に増加している。そのような状況のなか、うつ病を対象とした最近の臨床研究では、優れた試験デザインによる検証でも治療効果を認めた論文がでてきている。しかし、効果に関して否定的な報告も散見されており、これらの原因としては、被験者個人の気分を含めた状態の違いや、脳機能レベルでの個体の多様性によるものが考えられる。そのため今後の tDCS のうつ病治療を目的とした研究の課題としては、モンタージュのパersonalizedされた最適化の検討が上げられる。

2. 研究の目的

- (1) 異なる部位への tDCS 刺激によるうつ病患者の感情への影響を検討した。
- (2) 次に tDCS 施行前の脳波を元に、tDCS による不安の変化が予測できるか検討した。

3. 研究の方法

(1) 今回我々は、まず、1mA の陽極刺激を内側前頭前野 (EEG10-10 法で AFz、Figure 1) にうつ病患者 9 名と健常対照者 12 名を対象に、同様の陽極刺激を左背外側前頭前野 (F5、Figure 2) にうつ病患者 9 名と健常対照者 8 名を対象に 20 分行った。陰極電極は左肩鎖骨付近に貼布した。

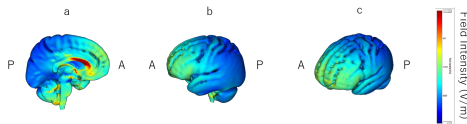


Figure 1: Modelling of electric field distribution for the montage of AFz stimulation. Modeled electric field distribution given stimulation electrodes centered on AFz and on the neck (approximating the shoulder placement of the cathode electrode). a: sagittal view (left hemisphere), b: side view (left hemisphere), c: above view (left hemisphere) A: anterior, P: posterior

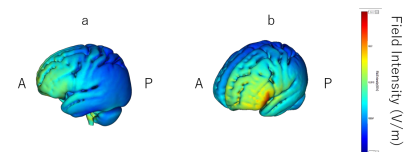


Figure 2: Modelling of electric field distribution for the montage of F5 stimulation. Modeled electric field distribution given stimulation electrodes centered on F5 and on the neck (approximating the shoulder placement of the cathode electrode). a: side view (left hemisphere), b: above view (left hemisphere) A: anterior, P: posterior

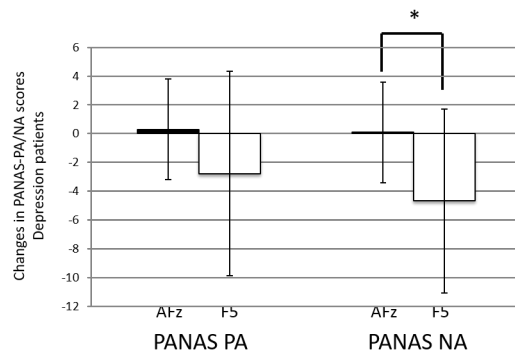
刺激前後にその瞬間の気分を評価する The Positive and negative affect schedule (PANAS) を施行し、刺激前後における変化を調べた。また刺激前に State-Trait Anxiety Inventory (STAI) を施行し、本研究を受ける際の被験者の不安感を評価した。これらをもとに、共分散分析を用いて PANAS のポジティブな感情、ネガティブな感情の変化の刺激部位における違いを調べた。

(2) 次に健常者を対象に 1mA の陽極刺激を F5 もしくは AFz に施行し、一週間以上の間隔を開けて、クロスオーバーデザインで、前回と異なった部位への刺激を 20 分行い、38 ケースのデータを集めた。刺激前後に不安を評価する STAI を施行し、刺激前後における変化を調べた。tDCS 施行前の安静時脳波を LORETA を用いて、先行文献より設定された 10ヶ所の関心領域 (ROIs) における電流密度を計算した。重回帰分析を用いて、F5 刺激時、AFz 刺激時における状態不安 (STAI-SI) の差分 (tDCS 後マイナス tDCS 前) を従属変数とし、各周波数帯域における ROI における電流密度を独立変数として、その予測因子を検討した。

4. 研究成果

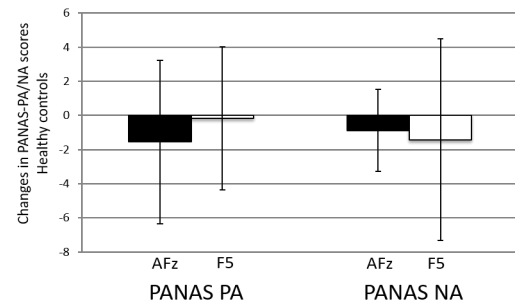
(1) うつ病患者群における F5 刺激で、tDCS 施行後に AFz 刺激と較べて、PANAS のネガティブな感情が減少した (Figure 3)。一方健常者群では tDCS 前後で F5 刺激、AFz 間に有意差を認めなかった (Figure 4)。

Figure 3



Changes in PANAS-PA/NA scores in Depression patients. PANAS-PA: the positive affect part of the Positive and Negative Affect Scale. PANAS-NA: the negative affect part of the Positive and Negative Affect Scale. The change in PANAS-PA score is defined as PANAS-PA score at post-tDCS minus PANAS-PA score at pre-tDCS. The change in PANAS-NA score is defined as PANAS-NA score at post-tDCS minus PANAS-NA score at pre-tDCS. Significant change *** was observed in Depression patients in PANAS-NA scores.

Figure 4



Changes in PANAS-PA/NA scores in Healthy controls. PANAS-PA: the positive affect part of the Positive and Negative Affect Scale. PANAS-NA: the negative affect part of the Positive and Negative Affect Scale. The change in PANAS-PA score is defined as PANAS-PA score at post-tDCS minus PANAS-PA score at pre-tDCS. The change in PANAS-NA score is defined as PANAS-NA score at post-tDCS minus PANAS-NA score at pre-tDCS. No significant changes were observed in Healthy controls.

(2) STAI-SI では左 DLPFC 刺激においては 帯域における left Parietal、2 帯域にお

る left inferior temporal で改善度が予測された。mPFC 刺激では 1 帯域における Anterior Cingulate Cortex など改善度が予測された。

現在同様の方法で集められたうつ病患者のデータに関して結果が解析中であるが興味深い結果が認められている。

(まとめ)

最近の tDCS の研究は、優れた試験デザインによる有効性の検証など、全体的にうつ病治療に前向きな報告が多いが、同時に否定的な研究も少なからず認めている。効果発現の違いは、各被験者の個人差、例えば頭蓋骨の厚さ、髪、皮膚といったものから、tDCS のパラメーターの設定の違いなどに起因する可能性が高く、今後も引き続き検証しなければならない点は多岐にわたる。このような事実を踏まえると tDCS のうつ病への治療方法の確立への道のりは、未だ始まったばかりであると言える。今後より質の高い科学のおよび、適切な診断に基づいた研究の推進が必要であろう。また、実際の臨床応用においては、安全性を考慮する必要があるが、中、長期的な作用・副作用の解明は今後の大きな課題である。tDCS が確立された新たな治療方法となるには、引き続きエビデンスの蓄積が必要な段階であるが、今後が期待される脳刺激法であろう。

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 3 件)

西田 圭一郎, 吉村 匡史, 三井 浩, 北浦 祐一, 池田 俊一郎, 越川 陽介, 斧原 藍, 上田 紗津貴, 石井 良平, 木下 利彦; うつ病における tDCS(経頭蓋直流電気刺激)の効果. 最新精神医学; 21(2):111-116, 2016 (査読なし)

Grieder, M., Koenig, T., Kinoshita, T., Utsunomiya, K., Wahlund, L. O., Dierks, T., & Nishida, K. Discovering EEG resting state alterations of semantic dementia. Clinical neurophysiology, 127(5), 2175-2181. 2016. (査読あり)

Nishida K, Razavi N, Jann K, Yoshimura M, Dierks T, Kinoshita T, Koenig T; Integrating Different Aspects of Resting Brain Activity: A Review of Electroencephalographic Signatures in Resting State Networks Derived from Functional Magnetic Resonance Imaging. Neuropsychobiology; 71(1):6-16, 2015 (査読あり)

[学会発表](計 7 件)

桂 功土, 西田 圭一郎, 森島 陽介, 吉村 匡史, 池田 俊一郎, 越川 陽介, 上田 紗津貴, 斧原 藍, 北浦 祐一, 諏訪 梓, 石井 良平, 木下 利彦

うつ病患者における左背外側前頭前野への経頭蓋直流刺激によってもたらされる感情変化 会議名第 47 回日本臨床神経生理学学会 2017/12/01(横浜)

西田 圭一郎, 森島 陽介, 越川 陽介, 桂 功土, 吉村 匡史, 上田 紗津貴, 諏訪 梓, 斧原 藍, 石井 良平, 木下 利彦

「精神疾患とニューロモデュレーション」経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation:tDCS)による気分・感情への効果に関する検討 うつ病を中心に

会議名 第 47 回日本臨床神経生理学学会 学術大会 2017/11/29 (横浜)

西田 圭一郎: 経頭蓋直流刺激 F5 単回刺激によるうつ病患者の感情の変化 会議名 第 20 回日本薬物脳波学会 2017/09/22 (福島)

Keiichiro Nishida, Yosuke Morishima, Masafumi Yosimura, Koji Katsura, Satsuki Ueda, Shunichiro Ikeda, Yousuke Koshikawa, Azusa Suwa, Shota Minami, Ryouhei Ishii, Roberto Pascual-Marqui, Toshihiko Kinoshita Decreased negative emotion after single-session tDCS on F5 in patients suffering with depression 会議名 3rd International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging 2017/08 ベルン(スイス)

西田 圭一郎; うつ病における tDCS (transcranial direct current stimulation) の治療効果. 第 113 回精神神経学会学術総会 シンポジウム: 脳刺激療法の未来と可能性: 臨床研究からベッドサイドへ; 2017.6 (名古屋)

西田 圭一郎; 神経生理学的空間解析法における関心領域の設定について LORETA 解析を用いての考察. 第 46 回日本臨床神経生理学学会 シンポジウム: LORETA の精神医学への応用; 2016.10 (郡山)

西田 圭一郎; 精神疾患における tDCS(transcranial direct current stimulation) の効果 うつ病を中心に. 第 46 回日本臨床神経生理学学会 エキスパートレクチャー; 2016.10 (郡山)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

西田 圭一郎 (NISHIDA, Keiichiro)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：40567567