

令和元年6月27日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19787

研究課題名(和文)非侵襲脳刺激法の統合失調症治療にむけた臨床症状及び客観的指標での検証

研究課題名(英文)Validation of clinical symptoms and objective indicators for non-invasive brain stimulation for schizophrenia

研究代表者

池田 俊一郎 (IKEDA, SHUNICHIRO)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：40772231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)が注目されているが、本研究では統合失調症の認知機能障害、精神病症状に対するtDCSの有効性、安全性を検証し、臨床応用にむけたエビデンスを構築することを目的とした。うつ病患者への研究も行い国内外の学会で発表した。また、Clinical EEG and NeuroscienceとClinical Neurophysiologyなどを中心に筆頭著者として3本、その他、共著者として論文化した。結果としては、tDCSの統合失調症への効果は限定的であり、また、実験的な段階であることがわかり今後もさらに症例・経験を積むことが必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)は注目されているが、その理由は他のニューロモデュレーションと比較して低侵襲であり安全性が高く安価である点である。しかし、うつ病に対してエビデンスは徐々に構築できているものの、統合失調症に対するtDCSの効果の実証については、不十分である。本研究では、統合失調症の認知機能障害、精神病症状に対するtDCSの有効性、安全性の検証を行った。このエビデンスを構築することで臨床応用が可能になる可能性もあり意義深い。

研究成果の概要(英文)：In recent years, transcranial direct current stimulation (tDCS) has attracted attention, and in this study, the purpose was to examine the effectiveness and safety of tDCS for cognitive dysfunction in schizophrenia and psychotic symptoms and to construct the evidence for clinical application.

We also conducted research on patients with depression and presented at domestic and international conferences. I made three papers as a lead author and made a paper as a co-author mainly on Clinical EEG and Neuroscience and Clinical Neurophysiology etc. As a result, the effect of tDCS on schizophrenia is limited, and it has been found that it is an experimental stage, and it is necessary to further accumulate cases and experiences.

研究分野：神経生理学

キーワード：統合失調症 経頭蓋直流電気刺激法 tDCS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症における薬物治療の限界と認知リハビリテーションの重要性

統合失調症の治療においては、薬物療法が非常に発展しており改善する症例が多くあるが、約30%が治療抵抗性を示す。治療抵抗性統合失調症に対して、クロザピンや ECT の適応など治療の選択肢は拡大しつつあるが、それぞれ様々な副作用があり、より低侵襲で簡便な治療方法の導入が望まれている。また、統合失調症においては、日常生活、社会的な活動に困難をもたらす認知機能障害に注目が集まっており、様々な種類の認知リハビリテーションが考案され、実行されている。

経頭蓋直流電気刺激法の臨床応用の可能性

経頭蓋直流電気刺激法 (Transcranial direct current stimulation : tDCS) は、最近、注目されているニューロモジュレーションの一つで、非侵襲であり新しい神経刺激治療として神経学および精神医学的症状に対して用いられるようになってきている。tDCS は、経頭蓋的に 1-2mA 程度の弱い電流を 5-30 分程度、流すことにより脳神経単位の活動を修飾することが可能といわれ、経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial magnetic stimulation : TMS) と相互補完的に使用されている。皮質活動については、陽極付近の活動を増強させ、陰極付近の活動は抑制させるといわれている。tDCS の臨床応用に関しては、うつ病に対するものは一番多くうつ症状の改善なども報告されている。他に、うつ病の改善効果に加え、健常者において tDCS により記憶課題、実行機能、注意機能、言語流暢性課題などの認知機能が改善したとの報告がある。統合失調症に関しては、症例対象研究は少ないが近年、徐々に報告が増えている。現時点では限定的ではあるが、幻聴が減少した、陰性症状が改善したとの報告はあるものの検証があまりされていない。tDCS は、機材が小型、安価で非常に簡便であり、無麻酔で施行が可能である。これまでの報告では非常に安全性は高く、ECT で認められる記憶障害などは認めていない。そのような利点からより多くの臨床現場で広く臨床応用されることを期待されている。

2. 研究の目的

近年、ニューロモジュレーションの一つである経頭蓋直流電気刺激法 (Transcranial direct current stimulation : tDCS) が注目されているが、統合失調症に対する tDCS の効果の実証については、不十分である。本研究では、統合失調症の認知機能障害、精神病症状に対する tDCS の有効性、安全性を検証し、臨床応用にむけたエビデンスを構築することを目的とする。

- (1) tDCS 施行による統合失調症の精神症状、認知機能障害に対する有効性、安全性の評価
- (2) tDCS による前頭葉機能を中心とした脳内神経ネットワーク変化、脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) や BDNF 遺伝子検査などによる客観的指標、根拠に基づく裏付けが出来る。

3. 研究の方法

(1) 対象者

関西医科大学総合医療センターおよび大阪精神医療センターに通院している DSM-5 で統合失調症の診断基準を満たす統合失調症患者 30 名とする。年齢は 18 歳以上 75 歳未満の患者が対象とする。

(2) tDCS 刺激方法

DC Stimulator plus (ミユキ技研) を使用。刺激条件は 2mA で 20 分間とする。生理食塩水で湿らせた 5×7 cm の陽電極を左背外側前頭前野 (Dorsolateral Prefrontal Cortex : DLPFC) (10×20 法 : F3) に装着し、陰極を左側頭頭頂野 (temporoparietal cortex) とする。このプロトコールは、ガイドラインによって安全性を確認されており、他の報告でも効果が認められた刺激部位を選択した。(Dias DR ら、2015)

(3) 評価項目

主要評価項目

tDCS 複数回施行による統合失調症の精神症状、認知機能・社会機能など臨床面での変化
統合失調症患者に対する tDCS 複数回施行の臨床的な効果を検証する。

副次的評価項目

- 1) tDCS による前頭葉機能を中心とした脳内神経ネットワーク変化の解明
統合失調症患者の前頭前野に対し tDCS を施行した際の前頭前野のネットワークの変化を明らかにすることで、tDCS による脳内神経ネットワークの変化を解明する。本研究では、特に神経ネットワークの時間的な変遷に注目しているため、機能的 MRI に比して時間分解能に優れている脳波を利用し、神経生理学的な変化を評価することとした。
- 2) tDCS の統合失調症患者における安全性の検証
tDCS の施行による副作用、有害事象の有無を確認し、統合失調症患者における tDCS の安全性を検証する。

3) 統合失調症の認知機能、幻聴などの精神病症状の病態解明

tDCSによる認知機能検査、精神症状の変化と脳波などの生理学的指標、脳機能画像の関連を明らかにすることで、統合失調症の認知機能障害及び精神症状の病態生理を明らかにする。

4 . 研究成果

現時点で、統合失調症患者対象には10数名程度の施行しかできておらず、プレリミナリーなデータではあるが、現時点では大きな副作用は認めていない。また、統合失調症の中心的な症状である陽性症状に対する有効性は限定的であり、臨床的・統計的有意差は認めなかった。

当センターで同時に施行しているうつ病患者に対しては、抑うつ症状に関しては回数が限定的であり有意差はないが、不安症状に関してはやや効果的な傾向が認められた。

定量脳波解析であるLORETA解析では、左のDLPFC(背外側前頭前野)の帯域の電流源密度が低下しており、逆に右のDLPFC(背外側前頭前野)の帯域の電流源密度が上昇しているとの結果を認めた。うつ病では、帯域のパワーの左右差がうつ病の病理であるという報告もあり、tDCSが前頭葉機能を修飾している可能性が示唆される結果となった。

現時点では、症例数が少なく統合失調症に対しては限定的な結果となったが、さらなる症例を積み重ねることでより臨床的に有効な部位、刺激方法も明らかになる可能性がある。

5 . 主な発表論文等

. Ikeda S, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Canuet L, Yoshimura M, Nishida K, Kitaura Y, Katsura K, Kinoshita T.: Automated Source Estimation of Scalp EEG Epileptic Activity Using eLORETA Kurtosis Analysis. *Neuropsychobiology*. 2019;77(2):101-109. 査読有

. Ikeda S, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD.: Source estimation of epileptic activity using eLORETA kurtosis analysis. *BMJ Case Rep*. 2017 Nov 16;2017. 査読有

〔雑誌論文〕 計10件(うち査読あり10件/うち国際共著6件/うちオープンアクセス4件)

. Yoshimura M, Pascual-Marqui RD, Nishida K, Kitaura Y, Mii H, Saito Y, Ikeda S, Katsura K, Ueda S, Minami S, Isotani T, Kinoshita T.: Hyperactivation of the Frontal Control Network Revealed by Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder Using EEG Microstate and sLORETA Analyses. *Neuropsychobiology*. 2019;77(4):176-185.

. Funada D, Matsumoto T, Tanibuchi Y, Kawasoe Y, Sakakibara S, Naruse N, Ikeda S, Sunami T, Muto T, Cho T.: Changes of clinical symptoms in patients with new psychoactive substance (NPS)-related disorders from fiscal year 2012 to 2014: A study in hospitals specializing in the treatment of addiction. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019 Jun;39(2):119-129. 査読有

. Hata M, Kurimoto R, Kazui H, Ishii R, Canuet L, Aoki Y, Ikeda S, Azuma S, Suehiro T, Sato S, Suzuki Y, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Ikeda M.: Alpha event-related synchronization after eye closing differs in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: a magnetoencephalography study. *Psychogeriatrics*. 2018 May;18(3):202-208. 査読有

. RD Pascual-Marqui, P Faber, S Ikeda, R Ishii, T Kinoshita, Y Kitaura, K Kochi, P Milz, K Nishida, M Yoshimura: The cross-frequency mediation mechanism of intracortical information transactions. *Neurons and Cognition*. 2017 Mar. 査読有

. Kitaura Y, Nishida K, Yoshimura M, Mii H, Katsura K, Ueda S, Ikeda S, Pascual-Marqui RD1,3, Ishii R4, Kinoshita T1.: Functional localization and effective connectivity of cortical theta and alpha oscillatory activity during an attention task. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017 Oct 14;2:193-200. 査読有

. Ishii R, Canuet L, Aoki Y, Hata M, Iwase M, Ikeda S, Nishida K, Ikeda M.: Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional Connectivity, and Signal Complexity. *Neuropsychobiology*. 2017;75(4):151-161. 査読有

. Hata M, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M.: Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. *clin Neurophysiol*. 2016 Feb;127(2):1269-1278. 査読有

. Hata M, Tanaka T, Kazui H, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Sato S, Suzuki Y, Kanemoto H, Yoshiyama K, Iwase M.: Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Correlate With Electroencephalography Parameters Assessed by Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA). Clin EEG Neurosci. 2017 Sep;48(5):338-347. 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)(うち招待講演 1 件 / うち国際学会 1 件)

. 池田俊一郎 (Shunichiro Ikeda), Effective factors of repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: Meta(Regression) analysis., Third International Brain Stimulation Conference (国際学会), 2019 年

. 池田俊一郎, 【臨床神経生理学が精神疾患の治療において果たす役割 update-】精神疾患におけるマイクロステート解析の有用性, 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会(招待講演), 2018 年

. 池田俊一郎, 脳波による情動の脳内処理過程の定量的評価, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2016 年

. 池田俊一郎, eLORETA を用いたてんかん性異常波の発生源推定による脳波検査自動解析機能への展望, 第 19 回薬物脳波学会, 2016 年

〔図書〕(計 1 件)

. 池田俊一郎, 木下利彦, 南江堂, 疾患別各論 E 内科関連の神経疾患 9 心身症 . 神経疾患最新の治療 2018-2020, 2018 年, 376

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等: 特になし

6 . 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 西田 圭一郎

ローマ字氏名: Nishida Keiichiro

研究協力者氏名: 吉村 匡史

ローマ字氏名: Yoshimura Masafumi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。