

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10321

研究課題名(和文) 経頭蓋直流刺激による統合失調症患者の社会機能的能力の改善に関する無作為化統制試験

研究課題名(英文) A randomized study on the effect of tDCS 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・精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部・部長

研究者番号：80286062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者の社会復帰には、認知機能および社会機能的能力を改善する必要がある。本研究は、ニューロモデュレーションのひとつである経頭蓋直流電気刺激(tDCS)の、統合失調症患者の認知機能および社会機能的能力に対する効果を調べる無作為割付け盲検試験(RCT)を構築した(jRCTs 032180064)。また、tDCSによる統合失調症の陽性症状あるいは陰性症状の改善の程度が、1)患者によりばらつくこと、2)近赤外線光トポグラフィー(NIRS)により示されるtDCS施行前の大脳皮質の血流量と相関することを見出した。この所見は、tDCSの効果の程度が客観的な生体指標から予測できることを示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、統合失調症患者の認知機能および社会機能的能力をtDCSが改善することが、客観的かつ精緻に示されると予想された。以上より、精神疾患を有する患者の社会復帰に向けた、従来のアプローチとは異なる新たな治療法の創出につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：We sought to determine whether oxy-hemoglobin ([oxy-Hb]), measured by near-infrared spectroscopy (NIRS), is associated with effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on psychotic symptoms of schizophrenia. Significant negative correlation was demonstrated between [oxy-Hb] concentrations of left temporoparietal regions throughout verbal fluency tasks vs. changes of the Positive and Negative Syndrome Scale - Positive and Negative subscale scores. This is the first study to demonstrate the correlation between the response of neural activity to cognitive tasks at baseline and the ability of tDCS to improve positive and negative psychotic symptoms. Our observations suggest that NIRS provides a marker to predict the response to treatment with tDCS in schizophrenia.

研究分野：生物学的精神医学

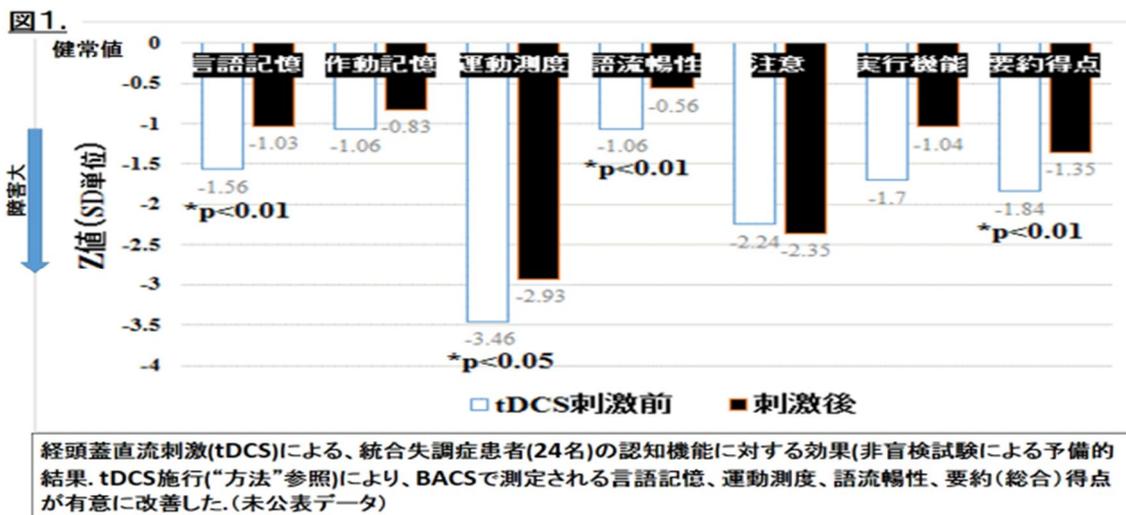
キーワード：統合失調症 経頭蓋直流刺激 認知機能 日常生活技能 社会機能 近赤外線光トポグラフィー

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。

1. 研究開始当初の背景

統合失調症などの精神疾患を有する患者の、社会への適応・復帰が求められている。特に統合失調症患者におけるこれらの社会機能の障害は、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の低下(=神経認知機能障害)と強く関連する。その測定には、国際標準レベルの神経認知検査バッテリーである Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)などが頻用されている(Lin, 住吉 精神医学 2015)。

このような統合失調症患者における神経認知機能障害を改善すべく、申請者が世界にさきがけて考案した薬物による増強療法 (Sumiyoshi et al. Am J Psychiatry 2001; 米国神経精神薬理学会 2001 Memorial Award 受賞)は、国内外で広く試みられてきた(Harvey Neuropsychol Rev 2009)。また、認知リハビリテーションなどの心理社会的治療法の有効性も報告されている(福島、住吉 Pharma Medica 2016)。しかし現時点では、明らかに有効な治療法は見つかっておらず、新たなパラダイムによる治療法の探索が行われつつある。この点について申請者は、統合失調症患者の神経認知機能を、経頭蓋直流刺激(tDCS)が改善するという予備的データを、非盲検(オープン)試験から得た(図1)。



一方、日常生活技能などに直結する認知機能(社会機能的能力)の障害に焦点を当てた研究は乏しく、その改善法の開発が望まれる。

tDCSとは、ニューロモデュレーション、すなわち、「可能な限り低侵襲的に神経活動を調整し、神経可塑性などを誘導することによって個体の回復力を高め、慢性的な精神症状を緩和する方法論」(中村, 日本生物学的精神医学会誌 2012)の一つである。頭皮上に置いた電極から1-2 mA程度の弱い直流電流を5-30分程度流すことで、脳の神経活動を修飾する侵襲性の低い電気刺激法である(Yokoi and Sumiyoshi Neuropsychiatr Electrophysiol 2015)。

2. 研究の目的

統合失調症患者を対象として、tDCSの社会機能的能力に対する有用性を調べる。測定には、申請者が開発し妥当性を確認した神経心理学的バッテリーであるBACS日本語版(Kaneda, Sumiyoshiら Psychiatry Clin Neurosci 2007)、およびロールプレイによる日常生活技能評価バッテリー(Sumiyoshiら Schizophr Res Cogn 2014)などの客観的評価法を用いる。また、脳機能検査として、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)測定をtDCS施行前後に行う。これにより、tDCSの治療反応性を予測する神経生物学的指標を探索する。

3. 研究の方法

国立精神・神経医療研究センター病院(当施設)に外来通院中あるいは入院中の統合失調症患者のうち、本研究への参加に対する同意が得られた者を対象とした。

1) 臨床評価

- A) 社会機能的な能力: ロールプレイを用いる UPSA-B-日本語版(Sumiyoshi et al. Schizophr Res Cogn 2014)により、日常生活技能を客観的に評価。
- B) 神経認知機能: BACS-J (Kaneda, Sumiyoshi et al. Psychiatry Clin Neurosci 2007)により、情報処理/速度、注意/覚醒、作動記憶、言語(学習)記憶、視覚(学習)記憶、推論/問題解決、社会認知などの認知機能領域を測定。
- C) 精神症状評価:
- ・精神病症状の重症度; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale: 面接による評価法)
 - ・うつ症状; MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: 面接による評価法)。
BDI-II (Beck Depression Inventory: 自記式評価法)。
 - ・不安症状; STAI (State-Trait Anxiety Inventory: 自記式評価法)。
 - ・満足/不満足度; BPNSFS (Basic Psychological need satisfaction, need frustration, and need strength) 自立性、関係性、能力の3領域における満足度、不満足に関する自記式評価法。

2) NIRS 測定

NIRS は頭蓋骨を透過する波長が 800nm 付近の異なる波長の 2 種類の近赤外光を用いた際の脳血液中の酸素化ヘモグロビン(Hb)と還元 Hb の吸光度の違いを利用し、反射光から両者を測定する非侵襲的な検査法である。測定時の認知的負荷としては語流暢性課題および 2-back 課題を使用し、酸素化 Hb 濃度のベースライン値や変化値が、精神病症状および社会機能的な能力などの回復と相関するか調べた。NIRS 測定装置は、当施設に現有の 52 チャンネルを有するものを用いた。

3) tDCS 施行

tDCS 装置 (Soterix Medical 社; 今回 1 台購入) による刺激は予備研究に準じ、2 mA x 20 分間を 1 日 2 回、連続 5 日間施行した (図 3)。tDCS 施行前 (ベースライン) および tDCS 最終施行から 1 ヶ月後に、前期の臨床評価および NIRS 測定を行った。

(<https://npejournal.biomedcentral.com/>)

4) 無作為割付け盲検試験(RCT)の構築

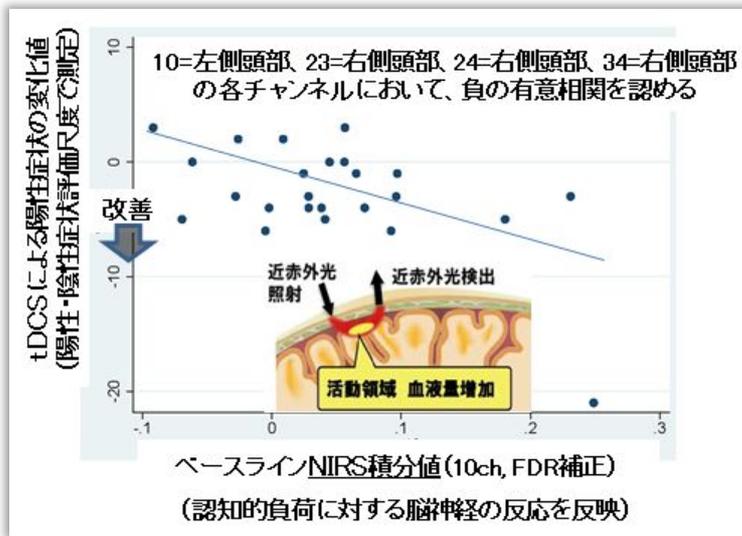
tDCS の、統合失調症患者の認知機能および社会機能的な能力に対する効果を調べる無作為割付け盲検試験 (RCT) に関する研究計画プロトコールを作成し、当施設の臨床研究倫理委員会から承認を得た。

4. 研究成果

NIRS により測定される言語流暢性課題遂行中の脳内酸素化ヘモグロビン濃度と

PANSS で測定される精神病症状の変化値との相関を、統合失調症患者 26 名のデータについて解析を行った。この結果、左頭頂側頭部に該当する ch10 の酸素化ヘモグロビン積分値と、陽性症状および陰性症状の変化値との間に、有意な負の相関が示された (次項図)。





すなわち、脳の神経活動が大きいほど、tDCSの治療効果も大きかった。この所見は、tDCSの効果の程度が客観的な生体指標から予測できること示す (*J Psychiatr Res* 2018)。

RCT については特定臨床研究として登録を行った (jRCTs 032180064)。同研究の内容は、プロトコール論文として発信した (Narita..Sumiyoshi et al. *Front Psychiatry* 2017)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Narita Z, Noda T, Setoyama S, Sueyoshi K, Inagawa T, Sumiyoshi T.	4. 巻 103
2. 論文標題 The effect of transcranial direct current stimulation on psychotic symptoms of schizophrenia is associated with oxy-hemoglobin concentrations in the brain as measured by near-infrared spectroscopy: A pilot study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Psychiatr Res.	6. 最初と最後の頁 5-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2018.05.004	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 Sumiyoshi Tomiki, Toyomaki Atsuhito, Kawano Naoko, Kitajima Tomoko, Kusumi Ichiro, Ozaki Norio, Iwata Nakao, Nakagome Kazuyuki	4. 巻 71
2. 論文標題 Reliability and validity of the California Verbal Learning Test-II - Japanese version	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 417 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12525	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 -
1. 著者名 Sumiyoshi Tomiki, Toyomaki Atsuhito, Kawano Naoko, Kitajima Tomoko, Kusumi Ichiro, Ozaki Norio, Iwata Nakao, Sueyoshi Kazuki, Nakagome Kazuyuki	4. 巻 71
2. 論文標題 Verbal memory impairments in bipolar disorder: Effect of type of word learning tasks	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 570 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12536	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 -
1. 著者名 Narita Zui, Inagawa Takuma, Maruo Kazushi, Sueyoshi Kazuki, Sumiyoshi Tomiki	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Capacity in Schizophrenia: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyty.2017.00233	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 -

1. 著者名 Takahashi T., Higuchi Y., Komori Y., Nishiyama S., Nakamura M., Sasabayashi D., Nishikawa Y., Sumiyoshi T., Suzuki M	4. 巻 257
2. 論文標題 Quality of life in individuals with attenuated psychotic symptoms: Possible role of anxiety, depressive symptoms, and socio-cognitive impairments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 431-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Narita Zui, Inagawa Takuma, Sueyoshi Kazuki, Lin Crystal, Sumiyoshi Tomiki	4. 巻 8
2. 論文標題 Possible Facilitative Effects of Repeated Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Outcome 1 Month Later in Schizophrenia: An Open Trial	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2017.00184	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 -

1. 著者名 Inagawa T, Narita Z, Sugawara N, Maruo K, Stickley A, Yokoi Y, Sumiyoshi T.	4. 巻 50
2. 論文標題 A Meta-Analysis of the Effect of Multisession Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition in Dementia and Mild Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin EEG Neurosci	6. 最初と最後の頁 273-282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1550059418800889	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Sumiyoshi T. and Higuchi Y
2. 発表標題 EEG and neurocognitive markers of psychosis vulnerability
3. 学会等名 WPA XVII World Congress of Psychiatry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sumiyoshi T
2. 発表標題 Real-world functional outcome in schizophrenia: clinical features mediating its heterogeneity
3. 学会等名 WPA XVII World Congress of Psychiatry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sumiyoshi T.
2. 発表標題 Disturbances of memory organization in schizophrenia; a cohort study
3. 学会等名 9th WPA World Congress of Psychiatry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 末吉一貴、住吉太幹	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 627
3. 書名 精神医学症候群(第2版)	

1. 著者名 Sumiyoshi T, Toyomaki A, Kawano N, Kitajima T, Kusumi I, Ozaki N, Iwata N, Sueyoshi K, Nakagome K.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Frontiers Media	5. 総ページ数 260
3. 書名 Cognitive Enhancement in Psychiatric Disorders.	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----