

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07914

研究課題名(和文) 注意欠如・多動症のワーキングメモリ向上を目指したtDCS治療可能性の検証

研究課題名(英文) Feasibility of tDCS treatment to improve working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder

研究代表者

松澤 大輔 (Matsuzawa, Daisuke)

千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・客員教授

研究者番号：10447302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：注意欠如・多動症(ADHD)はワーキングメモリ(WM)の障害が大きい。WMは認知的課題の遂行中に一時的に情報を課題終了まで保持する能力である。ADHDでは薬が有効だが、服薬困難患者も多く存在する。申請者は薬以外の1手段として経頭蓋直流電気刺激(以下tDCS)を以前より考え、WM向上を健常者で確認した。tDCSは頭皮を通して大脳皮質に加える微弱電流が神経可塑性を誘導し、脳活動の増強が可能な非侵襲的装置である。本研究では単回使用でADHDに対してのtDCS効果を検証し、健常人と同様のWM向上効果を示した。その後複数回使用を患者自宅で研究者の指導の元に行き、より高い治療効果を目的に検証を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内外で現在tDCSはますます注目され精神疾患領域でも注目を集めている一方で現在の臨床試験では大半が健常者を中心としており、精神疾患ではうつ病対象が最も多いが、今回申請者が対象とするADHDを含めた発達障害への臨床試験は数少ない。tDCSを発達障害への応用という観点から考えたときには多くの課題があるが、本申請研究は、対象(ADHD)と標的症候(ワーキングメモリ)が依然として新規性が高く、またtDCSの遠隔指導を介した複数回反復刺激による効果を狙う点で、先駆けとしての独自の意義は国際的にも非常に高いと考えている。WMに対する効果が期待通り得られれば、他の疾患応用範囲も飛躍的に広がる筈である。

研究成果の概要(英文)：Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by significant impairments in working memory (WM). Working memory is the ability to temporarily hold information until the completion of a cognitive task. While medication is effective for ADHD, many patients struggle with medication adherence. We have previously considered transcranial direct current stimulation (tDCS) as a non-pharmacological intervention and confirmed its effectiveness in enhancing WM in healthy individuals. tDCS is a non-invasive device that induces neuroplasticity by applying a weak current to the cerebral cortex through the scalp, potentially enhancing brain activity. In this study, the effects of single-use tDCS on ADHD were investigated, showing a similar WM improvement as seen in healthy individuals. Subsequently, we began to investigate the potential for enhanced therapeutic effects through multiple applications of tDCS at patient homes under the remote guidance of the researcher.

研究分野：精神医学

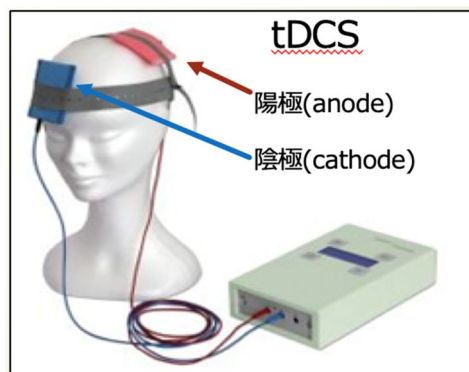
キーワード：注意欠如多動性障害 経頭蓋直流電気刺激 ADHD tDCS ワーキングメモリ 作業記憶

1. 研究開始当初の背景

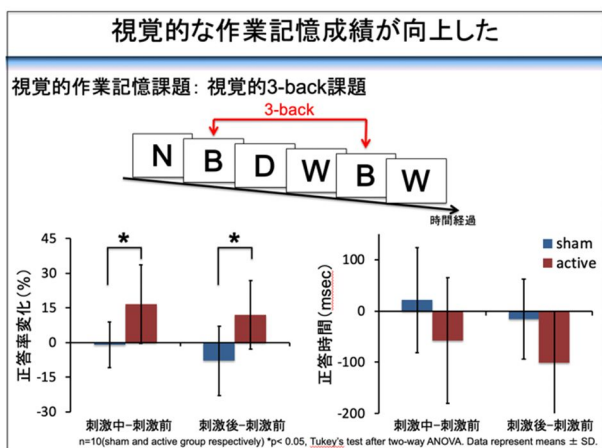
WM(WM)とは実行機能の一つであり、理論・学習・推論など認知的課題の遂行中に一時的に情報を課題終了まで保持する能力である。長期記憶の蓄積や再生などの静的な記憶の側面ではなく、情報処理の中で動的に処理される側面に注目している点が特徴である。サルでもヒトでも前頭連合野、特に背外側前頭前野の関与が強く指摘されており、実際同部位が外傷や脳卒中により障害を受けると作業記憶課題の実行に著しい困難を生ずる。日常生活においては、広く情報処理や複数課題の同時遂行に関わっており、WMの低さは日常生活のみならず学習や複雑な職務遂行にあたって大きな影響を及ぼす。精神疾患の中では、うつ病では抑うつ状態に伴って、統合失調症やADHDでは中核症状の1つとしてWMが低いことが知られている(Dedoncker et al., 2016)。

経頭蓋直流電気刺激法(以下 tDCS)は頭表に置いた電極から微弱な電流(0.5~2mA)を脳実質に流すことで神経細胞膜の膜電位変化を一定時間誘導し、標的部位への刺激によって特定の脳活動を増強ないしは低下させることのできる手法である。tDCSは実施中に、実施開始直後は軽い痒みを感じることもあるが、電流を流していても数十秒で自覚が消えていくことがほとんどであり、基本的には非侵襲的、簡便・安価で装置も持ち運び容易な特徴を持つ。

tDCSは頭皮上から与える電流刺激が+(プラス)電流(Anode 刺激)、-(マイナス)電流(Cathode 刺激)であるか脳機能への影響が異なることが知られている。Anode 刺激は刺激直下の脳皮質を興奮性に、Cathode 刺激は抑制性に誘導することが動物実験で示されている。ヒトでも一次運動野に対するtDCSのAnode刺激により、その後同部位への磁気刺激(経頭蓋磁気刺激:TMS)による手指の筋電位が増幅されることが知られており、刺激直下の脳皮質活動を興奮性に誘導すると考えられている。前頭連合野へのtDCS刺激でも多くの研究で、Anode刺激は前頭連合野利用の課題遂行能力を上げ、Cathode刺激では下げ、電流なしの条件(Sham刺激)では課題遂行能力への影響が無いことが確認されている。尚、この刺激による影響は我々の用いる電極配置、電極サイズでは刺激直後に最も大きく、2時間経過するとほぼ消失することが一次運動野への刺激で示されており、影響はごく一時的なものである(Kuo et al., 2013)。



申請者らの以前の研究(Naka et al., 2018)では、tDCSを健常者の左背外側前頭前野に対し行い、WMを反映するテストの結果(聴覚/視覚的 3-back 課題)が、Anode 刺激条件でSham 刺激条件に比較し、有意に向上することを報告した。tDCSのWMに対する効果は他の研究でも今回我々が使用した3-back課題以外の課題を用いてもエビデンスが蓄積されつつある。その一方で、申請者の過去の研究を含め、既出の研究では圧倒的多数の被検者が健常者である。tDCSの効果を考えてときに、効果に対する期待は当然ながら疾患による脳の低機能を向上させることに対して大きい。とりわけそれは、WMが主要な障害となる統合失調症、うつ病、そしてADHDや学習障害においてtDCSが効果を持ちうるのか、持つのならばどのようなプロトコルが適切なのか、が臨床的疑問となる。



2. 研究の目的

tDCSが疾患応用を考慮した際に応用に向けた現在の課題は以下であると考えられる。

- 1)これまで被検者の圧倒的多数が健常者であり精神疾患への効果検証はこれからである。
- 2)tDCSの1回刺激による効果は持続時間が長くて1時間程と短い。疾患応用を考えたときにはtDCS反復使用による持続的刺激の効果を探る必要性がある。
- 3)tDCSの装置的長所はその高い安全性、容易な操作と可搬性である。その点を考えたとき、適切な指導のもと、患者が自宅で操作することが可能であれば、持続的刺激効果を期待することが容易となり、より多くの患者に恩恵をもたらすことが出来ると考えられる。

上記課題に応えるため、本研究では課題申請期間を2期に分け、それぞれの期の目的を以下のように設定した。第1期でADHD患者を対象としてWM向上を目的としたtDCSの施行を、申請者の行った、健常者でWM向上が見られた(Naka et al., 2018)ものと同じ課題を用いて行う。第2期は、第1期に参加した被検者の一部を対象に、申請者の遠隔指導のもと自宅でtDCSを利用可能かを検証した。

3. 研究の方法

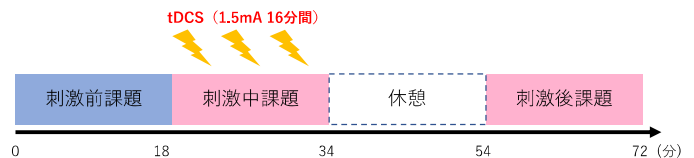
3-1. 第1期 ADHD を対象に WM 向上を目的とした tDCS の施行

- 1) 被検者は WM を中核兆候の1つでもある ADHD とした。
- 2) 被検者属性は 16 歳以上 50 歳未満、IQ80 以上で ADHD 診断が下っている者で、自閉症スペクトラム障害を含む他の精神疾患の合併は無いものとした。
- 3) 9 人の ADHD 被検者を対象にしたシングルブラインド試験として行った。被検者は 2 回ずつ WM 関連の試験と、tDCS の陽極 (Anode) 刺激と Sham (偽) 刺激を受ける (tDCS は刺激が軽微で Sham 刺激でも最初の 30 秒ほどを通電すればその後は実刺激との区別はつかない)。
- 4) tDCS の強度は 1.5mA、刺激時間は 16 分間とする。認知機能課題は以下の 3 種類からなり、刺激前、刺激中及び刺激後の計 3 回同じものを行った。視覚的作業記憶課題(視覚的 3-back 課題)、

聴覚的作業記憶課題(聴覚的 3-back 課題)、持続的注意課題(修正型高速視覚情報処理課題)、は WM 課題、は持続的注意課題である。

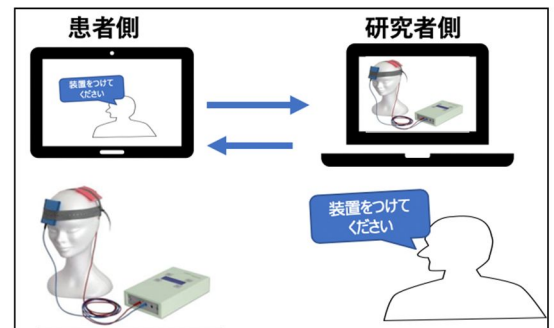
5) 主要評価項目は認知機能課題(視覚的 3-back 課題、聴覚的 3-back 課題、修正型高速視覚情報処理課題)の成績について、刺激前後での変化率(刺激中と刺激前の差、刺激後と刺激前の差)を、実刺激-偽刺激間で比較し、tDCS の WM への効果を検証した。

実験手順



3-2. 第2期 遠隔指導による tDCS 実施可能性の検証

第1期被検者の中から、引き続き tDCS を受けることを希望し、実際遂行可能な被検者を選抜し(今回は 2 人)、右図の示すように、申請者(研究者)側と被検者側を遠隔にて tDCS 施行を指導可能な体制を整備した。被検者側では週に 2 回合計 8 回(4 週間)を目標に第1期と同様のプロトコルにて(但し刺激は全て Sham 刺激)を行う。



4. 研究成果

4-1 ADHD を対象に WM 向上を目的とした tDCS の施行

被検者属性: 右利きの参加者 9 名(平均年齢 32.8 歳 ± 10.4、女性 5 名)を対象とした。全員がプラセボと有効な条件下で、セッション間に十分な間隔 (>2 週間) をおいて、実験を 2 回完了した。9 名の ADHD 患者全員が DSM-5 の基準により診断され、7 名が ADHD 治療薬(メチルフェニデート OROS: 5 名、アトモキセチン: 1 名、グアンファシン: 1 名)を服薬していた。WAIS-III により測定された全スケール IQ の平均は 112 ± 4.9 と非常に IQ の高い被検者グループとなった。

結果: 視覚的 3-back 課題では、Sham 刺激と実刺激間で有意な主効果が観察された [$F(1, 16) = 7.27, p = 0.016, p_2 = 0.312$]。その後のボンフェローニ検定では、実刺激群での刺激後 - 刺激前セッションのヒット率 (H) の増加が、Sham 群よりも有意に高かったことが示された ($p < 0.05$)。しかし、刺激中-刺激前セッションでは、有効群とプラセボ群のいずれでもこのような有意な増加は観察されなかった。前頭前野の tDCS は、聴覚的 3-back 課題や修正型高速視覚情報処理課題のいずれの指標にも影響を及ぼさなかった。結果のまとめは以下の Table に示す。

Table. 1 Outcome measures of all the tasks conducted in the present study.

Task	outcome measures	Online-Pre			Post-Pre		
		Sham	Active	Partial η^2	Sham	Active	Partial η^2
Visual 3-back task	Change in H (%)	2.51 ± 14.8	8.84 ± 30.5	0.019	-5.43 ± 16.7	12.4 ± 17.6	0.232
	Change in F (%)	-6.93 ± 99.9	-20.9 ± 38.5	0.01	21.2 ± 108.2	-26.3 ± 40.5	0.087
	Change in RT (ms)	-36.7 ± 88.5	-41.7 ± 78.7	0.001	-39.5 ± 85.7	-73.1 ± 126.2	0.027
	Change in A	2.71 ± 14.6	7.93 ± 18.9	0.011	-0.22 ± 10.5	10.1 ± 15.9	0.141
Auditory 3-back task	Change in H (%)	6.52 ± 19.3	19.5 ± 21.8	0.1	4.16 ± 15.1	22.2 ± 32.6	0.124
	Change in F (%)	-44.9 ± 52.4	-42.6 ± 50.0	0.001	-8.20 ± 65.1	-39.3 ± 51.8	0.073
	Change in RT (ms)	-70.2 ± 62.2	-47.9 ± 71.1	0.03	-99.2 ± 91.5	-120.0 ± 158.2	0.007
Modified Version of RVP task	Change in A	7.19 ± 14.2	12.8 ± 11.4	0.037	5.57 ± 11.3	11.9 ± 11.8	0.077
	Change in H (%)	23.0 ± 79.4	13.9 ± 24.1	0.007	39.8 ± 88.5	22.8 ± 33.3	0.09
	Change in RT (ms)	21.5 ± 39.0	-6.23 ± 32.8	0.143	-5.11 ± 89.8	5.28 ± 64.5	0.007

Significant difference was observed in the post-pre sessions of ADHD patients between the sham and active conditions (in bold).

考察: 本研究では ADHD 患者の視覚および聴覚による言語性ワーキングメモリ (WM) に対する tDCS 効果を初めて検証した。ADHD 患者に対する左 DLPFC への tDCS 施行が視覚的言語性 WM を改善したことは、以前の健常者に対する研究結果と一致するものであった。持続的注意力は変化せず、視覚的言語性 WM の向上は持続的注意力の変化によるものではないと示唆された。視覚と聴覚の

言語性 WM のモダリティについて、視覚課題だけで有意な差が観察されたことも先の我々の研究結果(Naka et al., 2019)と一致した。この結果を実生活に敷衍すると、ADHD 患者は WM 能力を発揮する際に聴覚刺激など外部刺激に影響を受けやすいことが知られているが、そのような聴覚的な邪魔を受けやすい場合に、左 DLPFC への tDCS 後には課題をこなすことが容易になることが示唆されると考える。また、そもそも ADHD 患者は DLPFC 活性化が低下しているため、健常者よりも WM の容量が低いと考えられる。DLPFC への陽極性 tDCS 刺激が ADHD 患者の課題処理により大きな効果をもたらす可能性はあると考えている。一方、今回の研究の限界としては、対象人数が少ない、陰極刺激条件群が欠けている、被験者だけが刺激に対してブラインドである一方で実験者はブラインドでないなどである。また、ADHD 患者に対して行った今回の研究は、健常者に対して行った以前の研究を部分的に再現したものであり、今後より今回の実験を踏まえて両者を対象に直接比較する研究を行いたい。尚、現在この結果を論文投稿中である。

4-2 遠隔指導による tDCS 実施可能性の検証

第 1 期被検者の中から、引き続き tDCS を受けることを希望し、実際遂行可能な被検者を 2 名選抜した。申請者(研究者)側と被検者側を遠隔指導に関しては、両者とも PC と Zoom アプリを利用した。被検者側では週に 2 回合計 8 回(4 週間)を目標に第 1 期と同様のプロトコルにて(但し刺激は全て Sham 刺激)を行った。被検者には tDCS 装置を手元に置いてもらい、Zoom を通じた指導で tDCS 刺激を実際に行った。結果として、被検者は tDCS を非常に上手に使いこなすことができ、今後の遠隔指導による tDCS 実施は十分に可能であることが示された。将来的には tDCS 刺激を複数回、一定の期間今回の第 1 期試験と同様の刺激を行うことで被検者の WM 向上効果をより広範囲に期待できるのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------