

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月30日現在

機関番号：13501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659274

研究課題名（和文）経頭蓋直流刺激のうつ病治療の可能性についての研究

研究課題名（英文）transcranial direct current stimulation: a potential treatment of depression

研究代表者

本橋 伸高 (MOTOHASHI NOBUTAKA)

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授

研究者番号：30166342

研究成果の概要（和文）：電気けいれん療法（ECT）に代わる治療法として期待されている左背外側前頭前野に対する反復陽性経頭蓋直流刺激（tDCS）の気分と認知機能に与える影響を検討した。健康男性に対し偽刺激を対照とするクロスオーバー法試験を実施したところ、視覚性再認記憶課題の正答率のみが時間とともに上昇しており、実刺激で開始した群で変化が顕著であった。これらの所見より、tDCSは特に有害な作用を示すことなく、視覚性再認学習機能を高める可能性が示唆され、うつ病の新たな治療法として検討を進める価値があると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The effects of repeated transcranial direct current stimulation (tDCS) on mood and neurocognitive function were investigated by applying anodal stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). We recruited healthy male participants for this single-blind, sham-controlled crossover trial. We used Profile of Mood States, brief-form (POMS) and CogHealth to evaluate the changes in mood and neurocognitive function, respectively, before, and immediately after 4-daily anodal or sham tDCS. While there were no significant changes in six factors of POMS and performance (speed and accuracy) of CogHealth between sham and anodal stimulation, accuracy of a visual recognition memory task was increased at the end of experiment. Furthermore, these changes were pronounced in the group started with anodal stimulation. These results suggest that 4-daily anodal tDCS over left DLPFC might improve visual recognition learning without deleterious effects in healthy subjects and further support the view that tDCS is a potential treatment of depression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	0	1,000,000
2010年度	800,000	0	800,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	270,000	2,970,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

薬物治療抵抗性うつ病に対する治療法の確立は重要な課題である。最近の米国での大規模研究の結果からも、薬物療法を中心とした合理的・段階的治療を行ってもうつ病の寛解率は70%程度であり、忍容性に問題を認めることが決して少なくない。この点、電気けいれん療法(ECT)は確かに有用な治療であるが、麻酔などの手間がかかること、記憶障害を無視できないことなどから原則として入院が必要な治療である。それに対して経頭蓋磁気刺激(TMS)は無麻酔で施行でき、安全性が高い治療法ではあるものの、ECTに匹敵する治療法とは言い難い。また、治療期間も週5日で4~6週間が必要と考えられている。さらに、TMSは治療装置が高価である点からも一般的に用いることは困難である。ECTとTMSの治療装置はいずれも輸入品であることも大きな問題である。したがって、これらに代わる治療法の開発は今後のうつ病治療の大きな課題である。

1960年代にうつ病に対する経頭蓋直流刺激(tDCS)の治療効果が報告されていたが、方法論の問題が解決されないまま用いられなくなってしまった。しかし、1990年代になり、実際に脳機能に影響を与えることが明らかとなり再び注目を集めるようになっていく。tDCSは無麻酔で手軽に施行できる。これまでの研究によると安全性は高く、ECTで問題となっているような記憶障害を認めることはなく、健康成人およびうつ病患者で認知機能を高めることが示されている。抗うつ効果についても、少数例の対象ではあるものの、1日1回20分間の左前頭前野の刺激を10日行うことでsham刺激や後頭部刺激と比較して顕著に認められている。さらに、抗うつ薬より抗うつ効果が早く現れ、その効果は少なくとも1か月程度は持続していたことから、うつ病の新たな治療法として期待されている。

2. 研究の目的

薬物治療に抵抗を示すうつ病はまれではなく、大きな社会的な問題となっている。ECTは有効な治療法であるが、麻酔が必要であり、また副作用としての記憶障害は無視できない。ECTに代わる治療法として期待されたTMSは、安全性が高いものの、ECTに匹敵する治療法とは言い難い。そこで、ECTやTMSの作用機序についての研究を進めるとともに、新たな治療法として研究が始まったtDCSのうつ病治療法としての可能性を調べるのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 反復性tDCSの気分と認知機能に与える影響

① 対象

健常男子大学生12名 22 ± 2.2 (平均 \pm 標準偏差;以下同様)歳を対象とした。全ての対象者は神経疾患や精神疾患の既往が無く、服薬をしていなかった。また、本研究は山梨大学医学部倫理委員会の承認を受け、全参加者からは文書による同意を得た。

② tDCS

ドイツNeuroconn社製の刺激装置を用い、Iyer et al. (2005)に従い刺激条件は1 mAで20分間とした。生食で湿らせた5 cm \times 7 cmの陽電極を左背外側前頭前野(10-20法でF3)に、陰極を右前頭眼窩上部にそれぞれ弾性包帯で固定した。cross-over法を用い、4日間sham(偽)刺激し3日休んだ後4日間実刺激するA群と4日間陽極刺激し3日休んだ後4日間偽刺激するB群に分け、両者の差を比較した。偽刺激は最初の30秒間のみ通電し、その後は通電しなかった。

③ 気分と認知機能の評価

気分の評価には日本版POMS(Profile of Mood States)短縮版を用い、30項目の質問を0~4点の5段階評価し、緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気、疲労、混乱の6つの下位評価尺度の点数を求めた。

認知機能評価にはコンピュータソフトウェアCogHealth(ヘルス・ソリューション社、日本)を用い、Detection Task(DT)、Identification Task(IT)、One Back Task(OBT)、One Card Learning Task(OCLT)およびContinuous Monitoring Task(CMT)の各課題の平均反応速度と正確さ(正答率)を求めた。DTは最初と最後に2回実施した。

以上の評価は刺激開始前、前半の刺激直後、後半の刺激直後の計3回行った。

④ 統計解析

POMSの下位尺度の得点とCogHealth各課題の平均反応速度および正答率を繰り返しのある分散分析で解析し、有意差の出た場合はBonferroniの多重比較を行った。有意水準は0.05とした。

(2) うつ病患者に対する反復性TMSの効果と脳内ドパミン合成能の変化

8名のうつ病患者を対象に、左背外側前頭前野に対する10日間の高頻度反復性磁気刺激を行い、線条体のドパミン合成能をL-[β -11C]DOPAを用いたPositron Emission Tomography(PET)で測定した。

(3) ECT中の脳血流変化から見た発作全般化の機序についての検討

6名のうつ病患者を対象に、初回ECT中の

脳血流変化について、 $H_2^{15}O$ を用いた PET で測定し、発作が全般化した際と不発に終わった際に比較した。

4. 研究成果

(1) 反復性 tDCS の気分と認知機能に与える影響

① 全般的所見

基礎値の POMS 得点の高い 1 名を除いた 11 名を A 群 6 名 (22 ± 1.9 歳) と B 群 5 名 (22 ± 2.6 歳) に割り付けた。全員が最後まで研究に参加できた。これまでの報告同様、刺激開始時に刺激部位のピリピリ感を訴える者が数名いたが、研究遂行に支障はなかった。

② POMS

刺激前後での各下位尺度の得点の変化を以下の表 1 に示す。「活気」については実刺激により低下する傾向を認めたものの、他の下位尺度は刺激の種類による変化は認めなかった。また、時間経過による各下位尺度の得点の変化は認めなかった。

以上のことより、4 日間の反復 tDCS は健康成人の気分に対し大きな影響は与えないと考えられた。

表 1 刺激前後での POMS 得点の変化

	刺激前	偽刺激後	実刺激後
緊張	2.9 (2.3)	1.8 (2.3)	1.8 (1.8)
抑うつ	1.5 (1.6)	0.4 (0.7)	0.7 (1.1)
怒り	1.0 (1.3)	1.2 (2.0)	0.6 (1.8)
活気	6.6 (4.4)	5.8 (5.0)	5.0 (4.8)
疲労	2.9 (2.1)	2.6 (2.4)	2.6 (2.3)
混乱	2.8 (1.7)	2.0 (1.8)	2.3 (2.3)

括弧内は標準偏差を示す。

③ CogHealth

刺激前後での各課題の平均反応時間と正答率に変化はなかった。学習効果との関連を検討するために、時間経過での平均反応時間と正答率を表 2 に示す。平均反応速度には変化をみとめなかったが、視覚性再認記憶課題である OCLT においてのみ正答率が高まり、後半の刺激後には刺激前よりも有意に上昇していた。また、偽刺激から開始した A 群と陽極刺激で開始した B 群で比較をしたところ、B 群での変化が顕著であった (図 1)。したがって、4 日間の陽極刺激は学習能力を高め、その効果が持続した可能性がある。今回前半刺激と後半刺激の間隔を 3 日間しか設けなかったため、陽極刺激の持ち越し効果

を除けなかったと考えられる。

表 2 時間経過での認知機能の変化

	刺激前	前半刺激後	後半刺激後
DT1	291 (45)	292 (55)	276 (28)
	99.8 (0.8)	97.2 (6.6)	99.3 (1.7)
IT	452 (62)	438 (58)	467 (76)
	98.6 (2.9)	96.9 (3.4)	98.3 (2.2)
OB	687 (215)	634 (149)	611 (118)
	96.9 (4.7)	98.8 (2.1)	97.7 (2.5)
OCLT	1155 (312)	1166 (344)	1166 (442)
	71.9 (12.6)	73.8 (8.5)	79.1 (11.5)*
CMT	473(75)	463 (90)	455 (90)
	93.5 (5.0)	94.3 (5.6)	95.9 (4.8)
DT2	277 (42)	288 (53)	277 (26)
	99.8 (0.2)	99.3 (0.4)	100

各課題の上段は平均反応速度 (ms) を、下段は正答率 (%) をそれぞれ示し、括弧内は標準偏差を示す。* $p < 0.05$

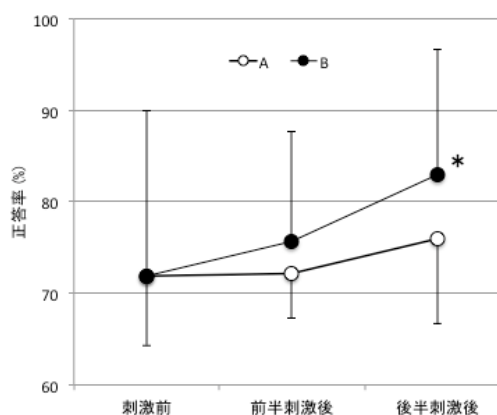


図 1 両群での One Card Learning 課題正答率の時間的変化

B 群では、刺激前と比較し、後半刺激後に正答率が有意に上昇していた (* $p < 0.05$)。

(2) うつ病患者に対する反復性 TMS の効果と脳内ドパミン合成能の変化

TMS により 8 名中 4 名の患者が反応を示したが、左右の尾状核および被殻のドパミン合成能に変化はなく、TMS が線条体のドパミン合成能の与える影響は小さいと考えられた (発表論文⑧)。

(3) ECT 中の脳血流変化から見た発作全般化の機序についての検討

ECT で全般性発作の認められた 6 例と発作が不発であった 4 例を比較したところ、全般化例では大脳基底核、視床、脳幹部を含む「中心脳」で血流増加が顕著であったのに対し、不発例ではこのような変化がなかった。このことより全般性発作では「中心脳」の関与が大きく、ECT の作用機序とこの部位との関連も推定された (発表論文②)。

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8件)

- ① 本橋伸高: パルス波 ECT の現状と導入を振り返って. 総合病院精神医学, 印刷中, 2012. (査読有)
- ② Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, Matsuda H: Differences in cerebral blood flow between missed and generalized seizures with electroconvulsive therapy: A positron emission tomographic study. *Epilepsy Research* 97 (1-2): 225-228, 2011. (査読有)
- ③ 本橋伸高: 難治性気分障害の治療: エビデンスレビュー 難治性うつ病に対する ECT/TMS 治療. *臨床精神医学* 40 (1): 109-115, 2011. (査読有)
- ④ 本橋伸高: 難治性うつ病. 今日精神科治療ガイドライン, *精神科治療学* 25 (増刊): 140-141, 2010. (査読無)
- ⑤ 奥村正紀, 鮫島達夫, 栗田主一, 鹿島晴雄, 本橋伸高, 澤 温, 和田 健, 分島徹, 川寄弘詔, 中村満, 山口成良, 一瀬邦弘, 大久保善朗: 電気けいれん療法 (ECT) のわが国での現況: 全国実態調査の結果から総合病院精神科に求められること. *総合病院精神医学* 22: 105-118, 2010. (査読有)
- ⑥ Schlaepfer T, Mark G, Mayberg H on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation (Schlaepfer, T (chair), Mark G (co-chair), Mayberg H (co-chair), Padberg F (secretary), Andrade C, Conca A, da Costa D, Eschweiler G, Fink M, Fitzgerald P, Gabriels L, Geretsegger C, Greenberg B, Holtzheimer P, Jasulaitis M, Krystal A, Levkovitz Y, Lijtenstein D, Lisanby S, Mitchell P, Motohashi N, Naderi-Heiden A, Otegui J, Sackeim H, Tsukarzi E, Zervas I): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry* 11: 2-18, 2010. (査読有)
- ⑦ 本橋伸高: 難治性うつ病に対する非薬物療法の展望: 生物学的側面. *臨床精神薬理* 12 (5): 859-865, 2009. (査読無)
- ⑧ Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T: Chronic repetitive

transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: Preliminary L-[¹¹C]DOPA PET study in patients with depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64: 659-662, 2009. (査読有)

[学会発表] (計3件)

- ① 本橋伸高: 気分障害の脳刺激療法. 第30回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 京都, 2011.7.16
- ② Motohashi N: ECT practice in Japan. Parallel 7-5 Electroconvulsive Therapy in Asia, 2nd World Congress of Asian Psychiatry, Taipei, 2009.11.9
- ③ 本橋伸高: うつ病治療における磁気刺激: 現状と課題. 第31回日本生物学的精神医学会, シンポジウム2 磁気刺激療法 of 精神疾患への応用, 京都, 2009.4.23

[図書] (計8件)

- ① 本橋伸高: 気分障害の電気刺激療法. 気分障害の薬理と生化学—総括と新たな挑戦—, *医薬ジャーナル*, 東京, pp. 300-309, 2012.
- ② 本橋伸高: 電気けいれん療法 (ECT). 樋口輝彦, 市川宏伸, 神庭重信, 朝田隆, 中込和幸編, 今日精神疾患治療指針, 医学書院, 東京, pp. 778-791, 2012.
- ③ 本橋伸高: 抗うつ薬療法と電気けいれん療法. 樋口輝彦, 石郷岡純編, 専門医のための精神科臨床リュミエール, 25. 向精神薬のリスクとベネフィット, 中山書店, 東京, pp. 224-229, 2011.
- ④ 本橋伸高: ECT の適応と課題. 石郷岡純, 岡崎祐士, 樋口輝彦編, 統合失調症治療の新たなストラテジー 非定型抗精神病薬によるアプローチ, 先端医学社, 東京, pp. 111-115, 2011.
- ⑤ 本橋伸高: 電気けいれん療法. 山内俊雄, 小島卓也, 倉知正佳, 鹿島晴雄編, 専門医をめざす人のための精神医学 改訂第3版, 医学書院, 東京, pp. 668-673, 2011.
- ⑥ 本橋伸高: 電気けいれん療法. 神庭重信, 大森哲郎, 加藤忠史編, 臨床精神薬理ハンドブック第2版, 医学書院, 東京, pp. 240-244, 2009.
- ⑦ 安田和幸, 本橋伸高: 非薬物的生物療法. 三村将, 仲秋秀太郎, 古茶大樹編, 老年期うつ病ハンドブック, 診断と治療社, 東京, pp. 141-147, 2009.
- ⑧ 新垣浩, 本橋伸高: 電気けいれん療法 (ECT). 上島国利編, 最新医学別冊, 新しい診断と治療の ABC9, 気分障害

躁うつ病改訂第 2 版, 最新医学社, 東京, pp. 152-159, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本橋 伸高 (MOTOHASHI NOBUTAKA)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・教授
研究者番号: 30166342

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

北原 裕一 (KITAHARA YUICHI)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教
研究者番号: 00436859

藤井 友和 (FUJII TOMOKAZU)
山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教
研究者番号: 30456454

安田 和幸 (YASUDA KAZUYUKI)
山梨大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90456442

山口 雅靖 (YAMAGUCHI MASAYASU)
山梨大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 90568263