

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591700

研究課題名(和文) 経頭蓋直流刺激の臨床応用についての研究

研究課題名(英文) Clinical application of transcranial direct current stimulation

## 研究代表者

本橋 伸高 (MOTOHASHI, Nobutaka)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号：30166342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：新たな脳刺激法として期待されている経頭蓋直流刺激(tDCS)の臨床応用の可能性を検討した。健康成人の左背外側前頭前野に反復性tDCSを与えたところ、視覚再認記憶検査の成績が向上した。信号検出理論に基づく解析により信号の正答率と信号とノイズの弁別能力が変化していたが、偽刺激と陽極刺激の差は明らかではなかった。急性のtDCSでは言語流暢性課題に変化がなかった。tDCSは安全性に問題ないものの、臨床応用するに際しては倫理的な問題を含めての検討がさらに必要である。また、既に臨床で用いられている脳刺激法である電気けいれん療法(ECT)の標準的な方法を提唱し、刺激量決定についての参考事項を報告した。

研究成果の概要(英文)：Clinical application of transcranial direct current stimulation (tDCS), a new method of non-invasive brain stimulation, has been examined. Repeated tDCS to the left dorsolateral prefrontal cortex improved performance of a visual recognition and memory task in healthy volunteers. Signal detection analyses revealed that both hit rate and discriminability were improved in this task, but there were no significant differences between sham and stimulation. Acute anodal tDCS did not change performance of verbal fluency task, which is thought to reflect the function prefrontal cortex. These results suggest that tDCS is safe treatment but that more studies with ethical consideration are required to apply tDCS to clinical trials. Furthermore, because electroconvulsive therapy (ECT) is a widely used brain stimulation method without standardization, recommendations of its clinical practice have been published and some results on stimulus determination of ECT have been reported.

研究分野：精神神経科学

キーワード：経頭蓋直流刺激 認知機能 脳刺激法 電気けいれん療法 背外側前頭前野

## 1. 研究開始当初の背景

精神疾患の治療には薬物が中心的に用いられているが、治療に抵抗を示す例は少なくない。そのような治療抵抗例に対しては、電気けいれん療法(electroconvulsive therapy: ECT)が安全性を高める形で用いられている。しかし、ECTには麻酔を要し、多くの場合入院を必要とする。また、副作用としての記憶障害を無視できない。けいれんを誘発せずに脳を非侵襲的に刺激する治療法として開発された経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: TMS)は麻酔が不要であり、また、記憶障害を主とする認知機能障害を引き起こさないことから、米国を中心に薬物治療抵抗性のうつ病に用いられ始めている。われわれも TMS が治療抵抗性うつ病患者の一部に有効であり、副作用は少なく、言語性記憶をむしろ高める可能性を報告した(Kuroda et al. 2006; 本橋ほか 2007)。米国ではうつ病患者の治療に用いられているものの、TMS は ECT に匹敵するほどの有効性はないことが示されており、装置も非常に大がかりなものである。そこで、再び注目をされているのが経頭蓋直流刺激法(transcranial direct current stimulation: tDCS)である。1960年代に頭皮上から少量の直流電流を流すことで脳を分極(polarization)する試みは行われており、精神機能に影響を与えることや抗うつ効果が報告されていた。刺激方法などの問題から効果を疑問視する報告もあり、1970年代以降検討がほとんど行われていなかった。しかし、近年頭皮上の直流が脳に到達し、脳機能に影響することが多くの研究により示されるようになった。陽極刺激では脳膜電位は興奮し、陰極刺激では膜電位は抑制される。前頭葉を陽極刺激することにより認知機能が上がることを示されており、臨床応用として、頭痛やてんかんに対する有効性がいくつか報告されている。また、うつ病患者に対する tDCS の有効性についても少数例を対象として報告された。さらには、治療抵抗性の統合失調症に対する有効性も報告され始めている。したがって、比較的簡単な脳刺激法が精神疾患の治療を変える可能性が期待されている。

tDCS はこれまで 1 mA または 2 mA の電流を左の背外側前頭前野(DLPFC)に 20 分程度適用することにより認知機能を高めることが報告されてきた。また、うつ病に対する治療効果が検討されているが、必ずしも結果は一定していない。その理由の一つとして、刺激条件が施設により異なることが考えられる。この方法を今後臨床応用するためには、刺激に際しての至適条件を決定する必要がある。

## 2. 研究の目的

薬物治療抵抗性精神障害に対する治療法の確立は重要な課題であるため、tDCS を臨床応用するための基礎的な実験を行い、安全性を確認するとともに、認知機能に与える影響を健常対象者で検討する。この際、できるだけバイアスのない評価をするために、成績の解析には信号検出理論を利用する。また、これまでのうつ病に対する臨床研究をまとめ、問題点を明らかにする。

現在でも難治性の精神障害の治療に用いられている脳刺激法である ECT については、手法の標準化を図るとともに、初回刺激時の発作閾値を調査し、それに影響を与える因子を検討する。

さらには、迷走神経刺激(vagus nerve stimulation: VNS)や脳深部刺激(deep brain stimulation: DBS)を含めた脳刺激療法についての現状を概観し、その問題点を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 反復性 tDCS の認知機能に与える影響

健常男子 11 名を対象とした。全ての対象者は神経疾患や精神疾患の既往がなく、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。

ドイツ Neuroconn 社製の刺激装置を用い、刺激条件は 1 mA で 20 分間とした。生食で湿らせた 5 cm×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 6 名と 4 日間陽極刺激し 3 日休んだ後 4 日間偽刺激する B 群 5 名に分け、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。

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、視覚注意課題 Identification Task (IT)、作業記憶課題 One Back Task (OBT)と視覚再認学習課題 One Card Learning Task (OCLT)を用いた。

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。

統計解析としては、信号検出理論に基づき以下の 3 項目を比較した。

$hit\ rate$  (the probability of correct answer to the signal) =  $P(\text{correct answer}/\text{total number of correct answers})$

$discriminability$  (the distance between signal and the noise means in standard deviation unit:  $d'$ ) =  $z\text{-score}(P(\text{hit})) - z\text{-score}(P(\text{false alarm}))$

$response\ criterion$  (the distance between the criterion and the neutral point:  $ROC$ ) =  $-(z\text{-score}(P(\text{hit})) + z\text{-score}(P(\text{false alarm}))) / 2$

これらの値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) 急性 tDCS の言語流暢性課題に与える影響

健常成人を対象とし、左背外側前頭前野に対する 1 mA、20 分間の陽極刺激の影響を偽刺激と同一人で比較した。各刺激の間隔は 2 週間以上あげた。言語流暢性課題は 20 秒間ずつ 3 回の成績を合計し、刺激前後の変化を比較した。本研究も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。

#### (3) ECT の標準化と発作閾値の検討

欧米のガイドラインを参考にして、わが国における ECT の推奨事項の改訂版を日本精神神経学会および日本総合病院精神医学会の ECT 委員会の協力のもとで作成した。

当院入院中の患者 54 名を対象に初回 ECT 実施時の発作閾値を検討した。治療器は短パルス矩形波刺激装置サイマトロンを使用し、麻酔薬は thiamylal と suxamethonium を用いた。発作閾値に与える諸因子の影響を重回帰分析で解析した。

#### (4) 脳刺激法の問題点についての検討

ECT に代わる治療法として期待されている経頭蓋磁気刺激、迷走神経刺激、脳深部刺激、経頭蓋直流刺激の問題点を文献的に検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 反復性 tDCS の認知機能に与える影響 (雑誌論文)

IT と OBT では時間経過による *hit rate*, *d'* および *RC* の変化を認めなかったが、OCLT においては時間とともに *hit rate* と *d'* が増加した ( $F_{2,18} = 6.442$  および  $4.689$ )。さらに、後半刺激後には刺激前に比べてどちらの値も増加していた。これに対し、*RC* の変化はなかった(表 1)。しかし、刺激の順番と時間との間には相互作用がなかったため ( $F_{2,18} = 1.858$  および  $1.460$ )、陽極刺激と偽刺激の間に差を認めることはなかった。

次に、A 群と B 群を分けて検討を加えたところ、B 群でのみ変化を認めた(表 2)。このことは、陽極刺激から始めた場合に持ち越し効果を示す可能性を示しているものの、対象数を増やし、前半刺激と後半刺激の間に十分な期間を設けての検討が必要である。

以上より、反復性 tDCS は視覚再認学習課題の成績を向上させる可能性が示されたものの、学習効果との関連が推定される。信号検出理論での *hit rate* や *d'* と学習効果との関連については検討課題である。

表 1 認知機能の時間的变化

	刺激前	前半刺激後	後半刺激後
IT			
<i>hit rate</i> (%)	99.4(1.9)	95.3(5.5)	98.2(3.1)
<i>d'</i>	3.57(0.19)	3.39(0.28)	3.49(0.20)
<i>RC</i>	-0.01(0.07)	0.11(0.19)	0.03(0.11)
OBT			
<i>hit rate</i> (%)	99.0(2.3)	98.1(3.4)	97.7(3.9)
<i>d'</i>	3.45(0.25)	3.53(0.20)	3.46(0.25)
<i>RC</i>	0.00(0.12)	0.05(0.13)	0.05(0.13)
OCLT			
<i>hit rate</i> (%)	65.5(12.4)	68.4(10.6)	74.4(13.9)*
<i>d'</i>	1.38(0.85)	1.36(0.54)	1.82(0.91)*
<i>RC</i>	0.27(0.21)	0.19(0.10)	0.17(0.13)

括弧内は標準偏差を表す。\* $p < 0.05$  (刺激前との比較)

表 2 One Card Learning Task の各群での時間的变化

	刺激前	前半刺激後	後半刺激後
<i>hit rate</i> (%)			
A	65.0(9.2)	66.5(7.7)	69.4(10.2)
B	66.1(16.7)	70.6(13.9)	80.5(16.4)*
<i>d'</i>			
A	1.39(0.62)	1.25(0.22)	1.55(0.60)
B	1.38 (1.15)	1.49(0.79)	2.15(1.17)*
<i>RC</i>			
A	0.30(0.25)	0.19(0.12)	0.25(0.09)
B	0.25(0.17)	0.16(0.08)	0.08(0.13)

括弧内は標準偏差を表す。\* $p < 0.05$  (刺激前との比較)

#### (2) 急性 tDCS の言語流暢性課題に与える影響

予備的な検討を 3 名の被験者に対して行ったところ、偽刺激前後の変化が 1.7 (標準偏差 1.5)であったのに対して、陽極刺激前後の変化は 0.3 (標準偏差 2.1)となり、両者に差を認めなかった。言語流暢性課題は前頭前野機能を反映すると考えられているものの、今回の刺激条件では tDCS の影響を確認することはできなかった。なお、安全性については、特に問題すべき点はなかった。

#### (3) ECT の標準化と発作閾値の検討 (雑誌論文)

初回 ECT 実施時の発作閾値の平均は 136 mC であり、同じ治療器を用いた米国での報告と同様の値であった。年齢 (高齢)、性差 (男性)、ベンゾジアゼピンの併用が発作閾値を高くすることが示されたので、ECT 実施時にはこれらを考慮する必要がある。

#### (4) 脳刺激法の問題点についての検討 (雑誌論文)

脳刺激法として臨床応用が既に行われている経頭蓋磁気刺激 (TMS) については、安全性は高いものの有効性は ECT に及ばないと考えられている。しかし、薬物治療抵抗うつ病の治療法の選択肢の一つとして考える

べき段階に来ている。

難治性のてんかん治療に用いられている迷経刺激 (VNS) については、米国で難治性うつ病に認可されているが、長期間の使用により効果を示すと考えられているため、慢性のうつ病に対しては適応になり得る。

わが国でも難治性のパーキンソン病の治療などに広く用いられている脳深部刺激 (DBS) は、難治性強迫性障害の治療法として人道的な配慮から米国で認められているが、難治性うつ病に対する治療法としては刺激部位が定まっておらず、まだまだ研究が必要である。また、電極を取り出すことは可能ではあるものの、脳に電極を埋め込むことについての倫理的な問題をどう考えるかについての議論が求められている。

tDCS については、抗うつ薬と併用することにより抗うつ効果が増強される可能性が示されており、今後のさらなる検討が必要である。ただし、容易に認知機能改善可能であるとの期待から、簡易装置が市販されているという現状があるので、安全性についての研究をさらに進める必要があるとともに、規制についての議論を開始すべき段階にきている。

#### 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 14 件)

本橋伸高: 電気けいれん療法の歴史とこれから。臨床精神医学, 印刷中, 2015. (査読無)

本橋伸高: 難治性うつ病の治療の将来。精神科治療学 30 (1): 57-61, 2015. (査読無)

林大祐, 大槻正孝, 本橋伸高: 修正型電気けいれん療法。内科 115 (2): 271-273, 2015. (査読無)

Yasuda K, Kobayashi K, Yamaguchi M, Tanaka K, Fujii T, Kitahara Y, Tamaoki T, Matsushita Y, Nunomura A, Motohashi N: Seizure threshold and the half-age method in bilateral electroconvulsive therapy in Japanese patients. Psychiatry and Clinical Neurosciences 69 (1): 49-54, 2015. (査読有) doi:10.1111/pcn.12225

本橋伸高: 難治性うつ病-ECT の効果- カレントセラピー 32 (6): 586, 2014. (査読無)

Motohashi N, Yamaguchi M, Fujii T, Kitahara Y: Mood and cognitive function following repeated transcranial direct current stimulation in healthy volunteers: A preliminary report. Neuroscience Reserch 77:64-69, 2013. (査読有) doi: 10.1016/j.neures.2013.06.001

本橋伸高, 粟田主一, 一瀬邦弘, 上田 諭, 大久保善朗, 奥村正紀, 鹿島晴雄, 川崎弘詔, 鮫島達夫, 澤 温, 竹林 実, 八田耕太郎, 分島 徹, 和田 健, 山口成良, 米田 博: 電気けいれん療法 (ECT) 推奨事項 改訂版。精神神経学雑誌 115 (6): 586-600, 2013. (査読有)

本橋伸高: 新しい脳刺激法。(うつ病-治療・研究の最前線) 医学のあゆみ 244 (5): 407-410, 2013. (査読無)

一瀬邦弘, 鮫島達夫, 奥村正紀, 中村 満,

本橋伸高, 大久保善朗, 粟田主一, 鹿島晴雄, 澤 温, 和田 健, 分島 徹, 川崎弘詔, 山口成良: 電気けいれん療法 (ECT) の現況-全国実態調査を踏まえて-。臨床精神医学 42 (4): 405-413, 2013. (査読無)

高野晴成, 本橋伸高: 電気けいれん療法 (ECT) の作用機序の解明。臨床精神医学 42 (4): 459-465, 2013. (査読無)

本橋伸高: 修正型電気けいれん療法 (神経・精神疾患診療マニュアル) 日本医師会雑誌 142 (特別号 2): S352-S353, 2013. (査読無)

山口雅靖, 本橋伸高: 電気けいれん療法。気分障害の治療ガイドライン 新訂版, 精神科治療学 27 (増刊): 182-185, 2012. (査読無)

本橋伸高: 電気けいれん療法のゆくえ。精神神経学雑誌 114 (10): 1208-1215, 2012. (査読有)

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 24 (2): 106-109, 2012. (査読有)

[学会発表](計 2 件)

小林慶太, 安田和幸, 上村拓治, 林大祐, 玉井健一, 安田あやの, 大槻正孝, 山口雅靖, 藤井友和, 玉置寿男, 松下裕, 石黒浩毅, 篠原学, 布村明彦, 本橋伸高: 電気けいれん療法における高用量パルス波治療器の有用性の検討。第 110 回日本精神神経学会学術総会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014. 6. 27

本橋伸高: 電気けいれん療法のゆくえ。第 108 回日本精神神経学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市), 2012. 5. 25

[図書](計 6 件)

本橋伸高: 電気けいれん療法。八木剛平, 渡邊衛一郎編, レジリアンス-症候学・脳科学・治療学-, 金原出版, 東京, pp. 189-194, 2014.

本橋伸高: 難治性うつ病に対する ECT/TMS 治療。神庭重信監・編集, エビデンスレビュー 2013 難治性気分障害の治療, アークメディア, 東京, pp. 121-129, 2013.

本橋伸高: 薬物療法と電気けいれん療法

(ECT). 中谷陽二,岡田幸之編,シリーズ生命倫理学第9巻:精神科医療,丸善出版,東京,pp. 85-100, 2013.  
日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会編:大うつ病性障害・双極性障害治療ガイドライン.医学書院,東京, 2013, 144.  
本橋伸高,上田諭監訳:パルス波 ECTハンドブック.医学書院,東京,2012,203.  
本橋伸高:電気けいれん療法(ECT).山崎晃資,牛島定信,栗田広,青木省三編,現代児童青年精神医学改訂第2版,永井書店,東京,pp. 673-676, 2012.

〔その他〕

ホームページ等

[http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A\\_DisInfo.Scholar?ID=43B8560E4968342C](http://erdb.yamanashi.ac.jp/rdb/A_DisInfo.Scholar?ID=43B8560E4968342C)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

本橋 伸高 (MOTOHASHI, Nobutaka)

山梨大学・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・総合研究部・助教

研究者番号: 00436859

藤井 友和 (FUJII, Tomokazu)

山梨大学・総合研究部・助教

研究者番号: 30456454