

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860958

研究課題名(和文)アルツハイマー病のうつに対する新治療－経頭蓋直流電気刺激の無作為割付対照試験

研究課題名(英文)Transcranial Direct Current Stimulation for Depression in Alzheimer's Disease Patient

研究代表者

横井 優磨 (Yokoi, Yuma)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医員

研究者番号：40626131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：抑うつ症状のあるアルツハイマー型認知症患者に対し経頭蓋直流電気刺激の効果と安全性を評価する臨床試験を計画し実行した。症例数は4例と少なかったが、無作為割付にて実刺激群、偽刺激群とも安全に施行することができることが分かった。有害事象については頭皮のかゆみ、ひりひり感は実刺激群で偽刺激群より有意に多かったものの、重症度の評価で治療が必要な有害事象はなく、全てのケースで経過観察のみで問題なく研究を遂行することができた。今後は有効性についてサンプル数を引き続き増やしつつ評価を行う。

研究成果の概要(英文)：We investigated safety and effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression among Alzheimer's disease patients. We finished full evaluation of 4 participants and their caregivers, who are randomly allocated to tDCS or sham tDCS. No attrition has occurred due to adverse events. Scalp pain and tingling are more frequent in tDCS group than in sham tDCS group, but their severity is mild and no intervention was required. We found tDCS is safe for these frail patients, though we need more participants to evaluate its potential effectiveness.

研究分野：認知症

キーワード：経頭蓋直流電気刺激 アルツハイマー病 うつ

1. 研究開始当初の背景

認知症は年齢とともにその有病率が上がることが知られており、日本における近年の疫学調査では 65 歳人口の 5.8%、95 歳以上では 77.7%が認知症と診断されている。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) を含め認知症の根治療法は未だ発見されていないため、主な治療の目標となるのは患者及び介護者の生活の質 (Quality of Life: QoL) の維持・向上である。AD 治療の対象となる症状は中核症状である認知機能低下だけではなく、周辺症状と呼ばれる幻覚妄想、徘徊、うつなどの症状もあり、これらも中核症状同様に本人および介護者の QoL を有意に低下させることが分かっている。このうち、AD におけるうつ (depression in AD patients: dAD) は認知症の中でも AD では有病率が高いことが知られており、疫学調査の報告では 36.7%から 47.8%と他の周辺症状と比べても高い有病率を持つ。

このような dAD に対して、無作為割付対照試験 (randomized controlled trial: RCT) での薬物療法は今のところ効果を上げていない。RCT を統計学的に統合したメタアナリシスでは抗うつ薬による dAD への治療反応率、寛解率はいずれも有意差を認めなかった 5。またこの後に出版された最大規模の 3 群比較 (プラセボ・セルトラリン・ミルタザピン) の RCT でも有意な差がなく、薬剤群での有害事象 (Adverse Events: AE) の有意な増加を考慮し抗うつ薬の処方第一選択とすべきでない結論づけた。またうつへの非薬物療法として本邦で保険適応のある電気けいれん療法は、高齢者・AD 患者においては近年のレビューでも有効性を示唆するも

の安全性が担保されず、電気けいれん療法の主な副作用である健忘などの認知機能低下やせん妄は AD の予後に悪影響が懸念される。また保険適応外の非薬物療法 (経頭蓋磁気刺激・迷走神経刺激など) はいずれも dAD への効果はまだ立証されていない。そこで我々は非薬物療法の中でも安全性と効果が期待されるものとして経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) に注目した。

tDCS では頭部または顔面に貼った電極から微弱な電流を流すことによりアノード (陽極) 側で神経の刺激作用、カソード (陰極) 側で神経の抑制作用を示す。うつ病患者では左背外側前頭前野 (DLPFC) の刺激のために左前頭部にアノードを配置し刺激を行う。若年成人のうつ病患者では既に複数の RCT で抑うつ症状の有意な改善を認め、認知機能の AE を認めず、またワーキングメモリの改善を認めた。AD 患者に対する tDCS 試験は主に側頭葉の単発刺激による短期的な認知機能の改善を示唆するが持続的な効果のデータはない。また dAD への効果を調べた試験は世界で未だ発表されていないため、本研究では tDCS の有害事象について報告した研究者と協力し、dAD に対するセルトラリンの RCT を施行した主任研究者の援助を受け、dAD に対する tDCS の効果と忍容性を RCT (用量比較試験および偽刺激比較試験) にて調べ、臨床応用の可能性を探る。

2. 研究の目的

dAD にうつに対する tDCS の効果および安全性を RCT にて確認する。また dAD 患者における認知機能その他の機能への影響も確認する

3. 研究の方法

コンピュータによる無作為割付にて行う RCT を行った。

臨床試験登録は UMIN-CTR (ID: UMIN000014561) および ClinicalTrials.gov (ID: NCT02351388) にて登録し詳細を公開している。

当施設外来通院患者を対象にリクルートメントを行い、選択基準は(1)初回刺激時点で65歳以上90歳以下である者(2)DSM-5におけるMajor Neurocognitive Disorder due to ADの診断基準を満たす者(3)National Institute of Mental HealthによるdADの診断基準を満たす者(4)抗うつ薬をスクリーニング2週間前以降に開始、中止または用量変更を行っていない(5)コリンエステラーゼ阻害薬またはメマンチンをスクリーニング4週間前以降に開始、中止または用量変更を行っていない(6)自立歩行または器具を使った歩行が可能である(7)日常生活について報告をすることができるスタディパートナーがいること(8)家族の代諾が得られること、であり、除外基準は(1)アルツハイマー病以外の認知症と診断される場合(2)抑うつ症状に対してAD以外の器質的疾患が影響していると精神科医が判断した場合(3)抗精神病薬を必要とする著明な精神病症状があると主治医または精神科医が判断した場合(4)うつまたは切迫する希死念慮のために精神科での入院治療が6週間以内に必要と主治医または精神科医が判断した場合(5)以前または現在の抑うつ症状に対しECT、TMSまたはtDCSが有効でなかったと外来主治医または精神科医が判断した場合(6)ECTまたはtDCSが臨床的に禁忌である場合(7)ベースライン評価時点で抗てんかん薬およびベンゾジアゼピン系薬(およびゾルピデム・ゾピクロン・エスゾピクロン)を使用中の場合(8)Mini Mental State Examinationが10点未満、またはClinical Dementia Rating Scaleの総合得点が3以上の高度認知症の場合(9)ベースライン評価時点でGDS(Geriatric Depression Scale)が5点以下の場合(10)評価面接時のビデオ撮影に同意できない場合、とした。

電極設置部位は陽極が左 DLPFC (F3)、陰極が右前頭部。電極サイズはたて5cm×よこ7cm(35cm²)、刺激頻度は週5回、刺激時間は1回30分、期間は15回終了とし、終了後およびその2週間後にフォローアップとした。

電極設置部位は陽極が左 DLPFC (F3)、陰極が右前頭部。電極サイズはたて5cm×よこ7cm(35cm²)、刺激頻度は週5回、刺激時間は1回30分、期間は15回終了とし、終了後およびその2週間後にフォローアップとした。

4. 研究成果

当初の計画では20例の組み入れを予定していたが、4例のみの組み入れに終わった。有害事象はtDCS群で多く(頭痛:0% vs. 11.8%, 首痛:0% vs. 0%, 頭皮痛:0% vs. 35.3%, ヒリヒリ:0% vs. 52.9%, かゆみ:0% vs. 11.8%, 皮膚の焼ける感じ:0% vs. 17.6%, 皮膚発赤:0% vs. 5.9%, 集中困難:5.9% vs. 17.6%, 急激な気分の変化:5.9% vs. 0%, その他:0% vs. 0%)、うち頭皮のかゆみ、ヒリヒリについてはFischerの直接検定法にてtDCS群が偽刺激群に対し有意に多かった。有害事象はいずれも軽微なもので、治療介入を必要とするものはなかった。tDCS群では偽刺激群と比較しMMSE, GDS, NPIでは改善傾向が見られたが、統計学的有意差は見られなかった。またCSDDにおいては偽刺激群で改善傾向が見られた。これらの結果の正しい臨床的解釈のためにはさらなるデータの蓄積が必要と考える。

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4件)

- 1) Yokoi Y, Sumiyoshi T. Application of transcranial direct current stimulation to psychiatric disorders: trends and perspectives. *Neuropsychiatric Electrophysiology*. 2015;1(10):1-11. doi: 10.1186/s40810-015-0012-x
- 2) Narita Z, Yokoi Y. Transcranial direct current stimulation for depression in Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 (in press).
- 3) 横井優磨. 行動心理症状(BPSD)とその対応. *Clinical Neuroscience*. 2016 Sep; 34(9): 1044-1045
- 4) 横井優磨. 認知症における抗認知症薬の減薬, 中止の仕方. *精神科*. 2016 Sep; 29(3): 250-255

(学会発表)(計2件)

- 1) Yokoi Y, Narita Z, Inagawa T, Otsuka M, Shibaoka M, Miyagawa N, Nakagome K. "Transcranial Direct Current Stimulation for Depression in Alzheimer's Disease Patient - preliminary data from the ongoing randomized controlled trial." 2nd International Brain Stimulation Conference. Barcelona. March 7, 2017.
- 2) 横井優磨. 臨床研究の質を高めるための臨床研究教育プログラムの意義と活用. 第45回日本神経精神薬理学会 第36回日本生物学的精神医学会合同年会. 東京. 2015年9月26日.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕研究登録ホームページ

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351388>

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000014458

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横井優磨 (YOKOI Yuma)
国立精神・神経医療研究センター病院・第一精神診療部・医員
研究者番号: 40626131

(2) 研究協力者

・京都大学大学院医学研究科
渡辺範雄 (WATANABE Norio)
・国立精神・神経医療研究センター
住吉太幹 (SUMIYOSHI Tomiki)
中込和幸 (NAKAGOME Kazuyuki)
坂田増弘 (SAKATA Masuhiro)
松田太郎 (MATSUDA Taro)
松田悠 (MATSUDA Haruka)
成田瑞 (NARITA Zui)
稲川拓磨 (TAKUMA Inagawa)
安間尚徳 (YASUMA Naonori)
関谷純平 (SEKIYA Junpei)
宮川希 (MIYAGAWA Nozomi)
山本泰輔 (YAMAMOTO Taisuke)
戸口裕介 (TOGUCHI Yusuke)
中嶋愛一郎 (NAKAJIMA)

Aiichiro)
松井眞琴(MATSUI Makoto)
・その他
柴岡三智(SHIBAOKA Michi)、
川上慎太郎(KAWAKAMI
Shintaro)
大町佳永(OMACHI Yoshie)
矢島新(YAJIMA Arata)