

特集 2 精神疾患治療におけるニューロモジュレーションの現状と開発の動向

4. 経頭蓋直流電気刺激の統合失調症治療への応用；
認知機能の向上をめざして

末吉 一貴*, 住吉 太幹*

抄録：統合失調症では、記憶、遂行（実行）機能、流暢性、注意、処理速度など認知機能の低下を認める。このような統合失調症の認知機能障害（cognitive impairment of schizophrenia : CIS）は、動機づけや全般的な知的能力からは説明のできない特異的な能力低下であり、患者の機能的予後を大きく左右する。CIS の改善に向けて薬物療法や心理社会的治療法などが試みられているが、それらの効果は限定的であり、副作用や人的資源の負担などの課題もある。こうしたなか、簡便かつ安全に実施可能な低侵襲脳刺激法である経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct current stimulation : tDCS）が注目されている。本稿では tDCS の紹介および CIS 改善効果について述べる。

日本生物学的精神医学会誌 33 (2) : 82-86, 2022

Key words : neuromodulation, tDCS, psychosis, cognition

はじめに

統合失調症の症状には陽性症状（幻覚や妄想など）、陰性症状（感情の平板化や社会的引きこもりなど）に加え、認知機能障害（cognitive impairment of schizophrenia : CIS）がみられる。CIS は患者の就労や日常生活技能といった機能的転帰を予測することから、治療のターゲットとして重要視されている¹⁾。しかし、未だ CIS の有効な治療は確立されていない。抗精神病薬による CIS 治療に関しては、副作用の予測がしにくいことなどの問題点もあり、従来とは異なる治療法の開発が求められている。本稿では、CIS 含む統合失調症の症状改善に向け有力視されている、低侵襲脳刺激法である経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct current stimulation : tDCS）について紹介する。

1. tDCS とは

tDCS は 1～2mA 程度の微弱な直流電流を、スポンジ電極などを通じて直接頭皮上から頭蓋内へ流すことによる脳刺激法である。副作用が少なく簡便に実施できるという特徴がある。刺激装置の構造が単純

であることから、安価で小型のものが多い。さらに、スポンジ電極はバンドで容易に固定でき、刺激実施中でも多少の体の動きが許容できることも大きな特徴といえる。

実施方法については、単回～複数回、刺激時間の長さなどさまざまである。Brunoni ら³⁾によると、もっとも一般的な電極サイズは 23～35cm² であり、電流については 1～2mA、刺激時間は 20～40 分のものであるとされている³⁾。例えば、Bruner ら²⁾の臨床試験においては 2mA の電流を用い、1 日 2 回、5 日間連続で実施している²⁾。

神経活動は電流流入部（アノード）では促進され、電流流出部（カソード）では抑制される。統合失調症を対象とする臨床試験においてはアノードを左前部側頭部に配置する場合が多い⁴⁾。tDCS による頭蓋内の電界の強さの上昇は 0.2V/m 程度であり、活動電位を引き起こすほどの強さには至らない¹⁴⁾。tDCS は、活動電位の閾値に至らない内因性の神経活動を、神経細胞の膜電位を変化させることで閾値上に後押しし、活動電位を引き起こす¹⁰⁾。こうした神経活動の活性化は一時的なものであるが、特に複数回施行の tDCS においてはシナプス伝達の長期増強に関与する分子・細胞メカニズムを調整すること

Application of transcranial direct current stimulation in the treatment of schizophrenia for improvement of cognitive function

*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（〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1）Kazuki Sueyoshi, Tomiki Sumiyoshi : Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry. 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

【末吉 一貴 E-mail : sueyosi@ncnp.go.jp】

で持続的治療効果が得られると考えられる¹⁶⁾。ほかにも、アノード至近にある頭皮においては活動電位をもたらすほどの電圧が生じることから、皮膚の末梢神経から青斑核を通じて脳皮質の神経活動を修飾するという経路も考えられている¹⁴⁾。

tDCSによる副作用については、Brunoniら³⁾のレビューによると、皮膚のヒリヒリ感や、かゆみ、倦怠感、頭痛が一般的であるとされている³⁾。このような症状は通常の使用法の範囲では一時的で軽微なものがほとんどである³⁾。臨床神経生理学会の委員会報告では、3mA以下電流による30分以内の刺激で、十分な電極面積(35cm²程度)が皮膚に接していれば、臨床上ほぼ問題は無いとされている¹⁸⁾。

2. 統合失調症への治療効果

a. 精神症状

統合失調症の精神症状に対する臨床試験は2010年代から盛んになってきており、特に幻聴や陰性症状への効果を示すものが多い。Kimら⁴⁾はランダム化比較試験を対象とした系統的レビューを行い、幻聴を対象とした論文7本、陽性症状を対象とした論文9本、陰性症状を対象とした論文9本について検討した⁴⁾。同レビューにおいてメタアナリシスも実施されている。該当した研究すべてを対象とした解析ではいずれの症状においても統計学的に有意な効果は認められなかったが、10セッション以上の刺激を実施した研究に限った場合、幻聴と陰性症状の有意な改善を認めた⁴⁾。この結果から、tDCSは幻聴や陰性症状の有力な治療法のひとつであり、適用する場合は一定回数以上の刺激を実施することが望ましいことがわかる。

b. 認知機能障害 (CIS)

CISは検査への動機づけや全般的な知的能力からは説明のできない特異的な症状であり、IQが平均的な水準にある患者においても障害が示される。統合失調症において障害される認知ドメインには、言語記憶、言語流暢性、注意力、遂行(実行)機能などが含まれる。統合失調症患者においては健常者と比較して1~2標準偏差ほどの低下がみられる¹⁷⁾。

Naritaら⁷⁾はCISを治療の標的としたランダム化比較試験について、メタアナリシスを実施している⁷⁾。アウトカムとして用いられたテストバッテリーがさまざまであるため、認知ドメインによって該当する論文数が異なるが、ワーキングメモリーの測度を含む論文がもっとも多く9本が該当した。そ

の結果、ワーキングメモリーにおいて有意な改善が示された⁷⁾。情報処理速度や言語記憶学習など、そのほかの認知機能領域については有意な効果に至らなかったが、対象となった研究が少なかったためと考えられる。この結果から、tDCSはCISをターゲットとした介入においても効果を発揮しうると考えられ、今後も臨床試験を重ねていくことが望まれる。

認知機能を標的とした臨床試験は、標準化された評価尺度の成績に基づく、定量的に測定される能力を対象とするものが多い。一方で、回答内容に基づく質的な側面の変化も検討されている。Sumiyoshiら¹³⁾は、語流暢性課題に対する回答の順序や内容といった質的側面をテキストマイニングにより解析し、tDCS前後における意味記憶構造の変化を検討した¹³⁾。その結果、動物名を次々と思いついた順に回答させた場合、回答内容はペットや草食動物、肉食動物に大別でき、統合失調症患者はこうした意味分類による組織化が健常者に比べ弱いことがわかった。さらに、この意味記憶の構造がtDCSにより改善することが示された¹³⁾。このことから、tDCSはより複雑な高次の認知機能にも作用しうることが示唆される。

c. 機能的転帰

これまで述べてきた認知機能は日常生活上の文脈から切り離されて測定されるものであり、生活上の困難を直接反映するものではない。日常生活と認知機能の間にはさまざまな介在因子があると予想されることから、両者の中間の水準として機能的能力(functional capacity)が設定されている¹⁷⁾。機能的能力はロールプレイによる生活場面の再現や、本人および周囲の人物による観察・報告により評価されるもので、患者が備えている認知機能がどの程度日常場面で発揮されうるかを示すものである。

筆者らの研究グループは、左前頭部を刺激部位としたtDCSによる、統合失調症の機能的能力への効果を非盲検試験により予備的に検討した。その結果、UCSD日常生活技能簡易評価尺度により測定される、金銭出納技能やコミュニケーション技能からなる機能的能力の改善効果が示唆された⁵⁾。今後も、ランダム化比較試験を展開し、認知機能のみならず機能的能力ならびに社会機能的転帰への効果を検証することが期待される。

3. 治療効果の予測

tDCSの治療効果には個人差があることから、治

療反応性を予測する指標の探索が求められる。このような背景から近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) による治療効果の予測が試みられている。NIRS とは生体組織に対して透過性の高い近赤外線を頭部に照射し、反射光から血中の酸素化ヘモグロビン量を調べ、脳活動を定量的に測定する検査法である。安価かつ低侵襲に脳活動を測定することが可能で、これまで統合失調症の精神病症状などとの関連が示唆されてきた。筆者らの研究グループは、治療前における左頭頂側頭部の酸素化ヘモグロビン量の積分値 (認知課題中にどの程度酸素化ヘモグロビンが増加したか) が、治療前後の陰性症状の変化量と相関することを報告した⁶⁾。このように tDCS は非侵襲的な方法で効果が予測しうることから、効果の予測因子を精緻に明らかにしていくことで、合理的な運用が期待できる。

4. tDCS の発展的使用法

tDCS の特徴として、刺激部位の固定の容易さや装置が小型で軽量という、取り回しの良さが挙げられる。刺激実施中は、電極や配線が外れない範囲での動作が許容できるため、tDCS は他のモダリティの治療法との組み合わせも容易である。現在までのところ、統合失調症患者を対象として刺激実施中に認知トレーニングを行うことによる効果を検証した、少数サンプルのランダム化比較試験が 3 件報告されている。ひとつめは 10 名の患者に対してワーキングメモリーのトレーニングを週 3 回、16 週間にわたって実施し、一部のトレーニング実施中に同時に tDCS を施行した⁸⁾。その結果、認知トレーニングと実刺激を組み合わせた群は偽刺激を組み合わせた群と比較して認知機能が有意に大きな改善を示した⁸⁾。一方で Shiozawa ら¹²⁾の 10 名を対象としたランダム化比較試験においては、tDCS と認知トレーニングを組み合わせることによる効果はみられなかった¹²⁾。よりサンプル数の大きなランダム化比較試験として、Orlov ら⁹⁾は 49 例の患者を対象に認知トレーニングと実刺激もしくは偽刺激を組み合わせた場合を比較している⁹⁾。その結果、実刺激群は偽刺激群と比較して、ワーキングメモリーの有意な改善を示した⁹⁾。以上のように認知トレーニングとの組み合わせの効果については未だ論文が少なく、サンプル数の小ささから一貫した結果が得られていない。

次に、tDCS は安全性や可搬性の高さから医療機関以外の場所での治療への応用も将来期待できるかもしれない。例えば、統合失調症患者自身による

tDCS について、Andrade¹⁾は、1 日に 1 ~ 2 回の刺激を 3 年間にわたり実施し、社会機能の大幅な改善を報告している¹⁾。また、Schwippel ら¹¹⁾は患者の幻覚が刺激中のみ消退したことから、患者自身による自宅治療を 1 年半ほど継続している¹¹⁾。その間、有害事象は認められず、社会機能的転帰の改善が報告されている¹¹⁾。以上の報告では、患者のコンプライアンスが良い (過度の使用がない) ため、副作用はみられなかった。在宅での利用は、来院回数や病院滞在時間を減らすことで、患者の負担を低減することも推測される。一方、広く用いることを想定した場合、副作用を生じさせるような使用が起こらないよう配慮や工夫が必要であり、安全性に課題が残る。

最後に、統合失調症を対象とした臨床試験では左前頭部にアノードを配置するケースが多いが、ターゲットとなる症状に合わせて刺激部位を変えようという考え方もある。例えば、統合失調症患者の心の理論や表情認知を含む社会認知の改善をめざし、左上側頭溝を刺激部位とする試みもなされている¹⁵⁾。

まとめ

tDCS は精神症状のみならず認知機能ならびに機能的な能力を改善することで、患者のリハビリ促進に貢献しうると考えられる。tDCS は安価かつ簡便に実施できる脳刺激法であり、その効果が認められれば実臨床に広く普及することが予想される。さらには、副作用が少なく装置の可搬性が高いという特徴を活かした柔軟な運用も期待できる。さらに刺激部位による効果の異同が明らかとなれば、患者の症状に合わせた個別化医療にも応用されよう。tDCS は、試み自体は従来からあるものの、さまざまな運用が期待できる治療法であり今後の研究の発展が望まれる。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Andrade C (2013) Once-to twice-daily, 3-year domiciliary maintenance transcranial direct current stimulation for severe, disabling, clozapine-refractory continuous auditory hallucinations in schizophrenia. J ECT, 29 : 239-242.

- 2) Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al (2012) Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169 : 719-724.
- 3) Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al (2012) Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS) : challenges and future directions. *Brain Stimul*, 5 : 175-195.
- 4) Kim J, Iwata Y, Plitman E, et al (2019) A meta-analysis of transcranial direct current stimulation for schizophrenia : "Is more better?" *J Psychiatr Res*, 110 : 117-126.
- 5) Narita Z, Inagawa T, Sueyoshi K, et al (2017) Possible facilitative effects of repeated anodal transcranial direct current stimulation on functional outcome 1 month later in schizophrenia : An open trial. *Front psychiatry*, 8 : 184.
- 6) Narita Z, Noda T, Setoyama S, et al (2018) 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. *J Psychiatr Res*, 103 : 5-9.
- 7) Narita Z, Stickley A, DeVlyder J, et al (2020) Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 216 : 367-373.
- 8) Nienow TM, MacDonald AW 3rd and Lim KO (2016) TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia : A proof of concept pilot study. *Schizophr Res*, 172 : 218-219.
- 9) Orlov ND, Tracy DK, Joyce D, et al (2017) Stimulating cognition in schizophrenia : A controlled pilot study of the effects of prefrontal transcranial direct current stimulation upon memory and learning. *Brain Stimul*, 10 : 560-566.
- 10) Philip NS, Nelson BG, Frohlich F, et al (2017) : Low-intensity transcranial current stimulation in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 174 : 628-639.
- 11) Schwippel T, Wasserka B, Fallgatter AJ, et al (2017) Safety and efficacy of long-term home treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS) in a case of multimodal hallucinations. *Brain Stimul*, 10 : 873-874.
- 12) Shiozawa P, Gomes JS, Ducos DV, et al (2016) Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the prefrontal cortex combined with cognitive training for treating schizophrenia : a sham-controlled randomized clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother*, 38 : 175-177.
- 13) Sumiyoshi C, Narita Z, Inagawa T, et al (2021) Facilitative effects of transcranial direct current stimulation on semantic memory examined by text-mining analysis in patients with schizophrenia. *Front Neurol*, 12 : 583027.
- 14) van Boekholdt L, Kerstens S, Khatoun A, et al (2021) tDCS peripheral nerve stimulation : a neglected mode of action? *Mol Psychiatry*, 26 : 456-461.
- 15) Yamada Y, Inagawa T, Yokoi Y, et al (2021) Efficacy and safety of multi-session transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia : A study protocol for an open-label, single-arm trial. *J Pers Med*, 11 : 317.
- 16) Yamada Y and Sumiyoshi T (2021) Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders ; Neurophysiological, chemical, and anatomical considerations. *Front Hum Neurosci*, 15 : 631838.
- 17) 住吉太幹 (2015) 精神疾患における認知機能障害 : 機能的転帰との関連 (特集 日常診療に活かす認知機能障害の病態・評価・治療). *精神科治療学*, 30 : 1411-1418.
- 18) 臨床神経生理学会脳刺激法に関する委員会 (2011) 経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) の安全性について. *臨床神経生理学*, 39 : 59-60.

■ ABSTRACT

Application of transcranial direct current stimulation in the treatment of schizophrenia for improvement of cognitive function

Kazuki Sueyoshi, Tomiki Sumiyoshi

*Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders, National Institute of Mental Health,
National Center of Neurology and Psychiatry*

Patients with schizophrenia present cognitive impairment in addition to positive and negative symptoms. Cognitive impairment of schizophrenia (CIS) is a distinct symptom, and is independent of motivation or general intelligence. Cognitive domains affected in schizophrenia include verbal learning memory, verbal fluency, attention, and executive function. Since CIS influences functional outcomes, pharmacotherapy and psychosocial approaches have been tested to enhance cognition. However, the effect sizes of these treatments have been small, and side effects and/or the need of considerable human resources poses major challenges. For these reasons, non-invasive brain stimulation methods, e. g., transcranial direct current stimulation (tDCS), are attracting interest as a feasible and safe treatment. In this paper, we provide an overview of tDCS and its ability to alleviate CIS.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (2) : 82-86, 2022)
