

2-3 双方向性のニューロモデュレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター病院

水野勝広

1. 研究目的

反復経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)、経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)などのニューロモデュレーション(NM)手法は top-down に行動変化を起こすことが可能であり、うつ病をはじめとする精神疾患や脳卒中、パーキンソン病などの神経疾患治療に応用される。一方、brain-machine interface (BMI)や末梢神経の機能的電気刺激(functional electrical stimulation: FES)、プリズム適応療法など末梢神経への刺激や運動学習により bottom up に脳の可塑性が誘導され、広義の NM と捉えることができる。

本研究では精神疾患に対する rTMS、tDCS、電気痙攣療法(electroconvulsive therapy: ECT)や、神経疾患に対する深部脳刺激(deep brain stimulation: DBS)、DBS,spinal cord stimulation (SCS)、BMI、FES、ボツリヌス療法、プリズム適応療法などによる改善メカニズムの解明や治療技術の向上を目指した研究を行う。研究を通じて病院と研究所との相互連携を促進し、精神・神経疾患の病態・治療メカニズムの解明、新規治療法開発・臨床応用をシームレスに行える研究基盤を整備し、エビデンスの蓄積、ガイドライン収載までを見据える。

2. 研究組織

＜主任研究者＞

水野勝広

国立精神・神経医療研究センター 病院
身体リハビリテーション部

＜分担研究者＞

鬼頭伸輔

国立精神・神経医療研究センター 病院
第一精神診療部

高橋祐二

国立精神・神経医療研究センター 病院
脳神経内科診療部

岩崎真樹

国立精神・神経医療研究センター 病院
脳神経外科診療部

松井彩乃

国立精神・神経医療研究センター 病院
整形外科

住吉太幹

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

関和彦

国立精神・神経医療研究センター 神経
研究所

モデル動物モデル動物開発研究部

阿部十也

国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター先進脳
画像研究部

＜研究協力者＞

花川隆

国立精神・神経医療研究センター

脳病態統合イメージングセンター先進脳
画像研究部

3. 研究成果

1) ニューロモデュレーション手技の神経 疾患リハビリテーション治療への応用に 関する研究

健常者に対して、両側頭頂葉に対して tDCS を施行し、一時的に左半側空間無視様の状態を再現し、その際の機能的 MRI における安静時機能結合の変化と空間的探索課題の変化の相関を解析した。その結果、右背側注意経路の安静時機能結合と探索課題の成績の間に有意な相関を見出した。この結果は、半側空間無視が注意ネットワークの半球間不均衡により生じるという仮説と矛盾しないものであった。

パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィーなどの神経・筋疾患に対するニューロリハビリテーションの効果を詳細に検討するため、動作解析装置 (VICON) の設置、ワイヤレス筋電計による筋シナジー解析などのシステム整備を行った。

2) 気分障害のニューロモデュレーション療法に関する研究

NCNP 病院で、電気けいれん療法 (ECT) を受けた患者を対象とし、当該患者カルテをもとに、その有用性を検証す

る。試験デザインは、単施設後ろ向き観察研究である。ECT の治療効果は、電子カルテから後方視的に確認する。対象患者の年齢、性別、診断、入院期間、重症度、社会生活機能障害度と入院中に実施された ECT の施行回数、治療期間、刺激条件および有害事象の有無について調査する。患者の各臨床特性をもとに、ECT の治療効果に寄与する因子について各種回帰分析を行い、ECT の治療効果、副作用と患者の臨床特性との関連を明らかにする。また、次世代のけいれん療法である磁気けいれん療法 (MST) の探索的試験を行い、予備的知見を得る。

令和 3 年度中にデータ収集、解析を行った。結果は令和 4 年度に学会、論文等で成果を公表する予定である。

3) 難治性不随意運動症に対する脳神経外科ニューロモデュレーションのエビ デンス創出

令和 3 年度中に難治性トゥレット症候群患者に対する DBS 療法を新たに 4 例実施した。これまで、NCNP 病院で難治性トゥレット症候群に対して DBS 療法を行った 36 症例のデータを解析し、Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) が 1 年後に平均 48.7%、術後 3 年時点で 57.6% 低下し、術前と比べて有意な改善であった。一方で、デバイス感染が 11.4% で生じていた。

本研究において、難治性トゥレット症候群患者の疾患レジストリを構築し、リアルワールドデータによるエビデンス構

築を目指す。将来的に、DBS 適応基準の標準化や、治療効果の予測、安全な手術のためのガイドライン策定の基礎とする。同時に DBS を実施しない患者群の長期的経過と比較評価することで、DBS による症状改善寄与の程度や具体的効果、予後予測因子を探る。令和 3 年度までに、組み入れ基準、評価項目、評価時期が決定し、EDC 構築について情報管理室と相談しながら研究計画書を準備している。

4) 脳神経疾患におけるニューロモデュレーションのエビデンス創出

本研究では、パーキンソン病のうつ・不安症状に着目し、ニューロモデュレーションによる治療エビデンスの創出を目指す。本年度は、パーキンソン病のうつ・不安症状の現状分析に基づき、経頭蓋磁気刺激法(TMS)の有効性と安全性の検証を目指したランダム化二重盲検偽刺激対照比較試験(TMS-PD 試験)のプロトコールを作成した。多施設共同研究の研究計画を立案して外部資金獲得を試みた。今後は TMS の効果量推定の為のパイロットスタディを実施する予定である。

5) ニューロモデュレーション治療が運動器に及ぼす影響に関する研究—脊髄刺激療法を中心に—

NCNP病院に通院中のパーキンソン病患者で難治性疼痛に対して脊髄刺激療法(Spinal cord stimulation: SCS)を施

行された 22 例の歩行分析結果を解析した。結果、歩行時のストライド長が有意に増加していた。疼痛に対する SCS 療法がパーキンソン病患者の運動・歩行機能に影響を与える可能性が示唆された。

6) 経頭蓋直流刺激の精神疾患治療における有用性に関する研究

高次な認知機能への tDCS への影響について調べるため、統合失調症における記憶の構造化への tDCS の効果を検討した。対象は当センターで加療中の統合失調症患者 28 名(男/女=16/12)とした。tDCS 施行は既報(Narita et al. Front Psychiatry 2017)に従った。tDCS 施行前に、カテゴリ(動物)流暢性課題(一分間にできるだけ多くの動物名を挙げさせる)を施行した。最終 tDCS 施行から一か月後にカテゴリ流暢性課題を再度施行した。このようにして得た発話データに対しテキストマイニング分析を行った。結果として、動物の生態や属性(捕食性など)に基づくクラスターが、tDCS 施行後に明確となり、tDCS が統合失調症における記憶の構造化を改善する可能性が示唆された。

7) 神経筋疾患患者を対象とした筋シナジー解析の技術支援

本年度は、ヒトトレッドミル歩行時の筋電図測定を支援し、筋電図記録から筋シナジーが抽出できるよう、リハビリテーション科や整形外科の研究を方法論的に支援した。また、筋シナジー脳内表現

に関する外科的手術方法を脳外科と連携して開発した。

8) 精度の高い脳波ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)技術の開発

BMI で利用される運動感覚野近傍のアルファ(8-12Hz)、ベータ(13-30Hz)帯域の自発的な律動と全脳回路との関係を明らかにし、BMI の精度を向上させるため、令和3年度は健常者の安静時脳波において、アルファ帯域とベータ帯域のそれぞれの成分のパワー変化と神経相関する部位を個人レベルで解析した。解析結果をもとに、律動変化の調整に関わる回路を同定し高精度 BMI 技術開発を進める。

3. 研究結果刊行一覧 ＜論文＞

1. Iwata R, Inagawa T, Noda T, Takahashi Y, Kito S: Spinocerebellar ataxia type 6 presenting with hallucination. *Psychogeriatrics* 21: 446, 2021. 2.440
2. Matsuda Y, Terada R, Yamada K, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S: Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in an elderly patient with an unruptured intracranial aneurysm: A case report. *Psychogeriatrics* 21: 681-682, 2021. 2.440
3. Yamazaki R, Ohbe H, Matsuda Y, Kito S, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Early electroconvulsive therapy in patients with major depressive

disorder: A propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan. *J ECT* 37: 176-181, 2021.

4. Matsuda Y, Yamada K, Terada R, Yamazaki R, Nunomura A, Shigeta M, Kito S: A case of treatment-resistant depression with psychogenic movement disorder during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Asian J Psychiatr* 62: 102737, 2021. 3.543

5. Matsuda Y, Yamazaki R, Kishi T, Iwata N, Shigeta M, Kito S: Comparative efficacy and acceptability of 3 repetitive transcranial magnetic stimulation devices for depression: A meta-analysis of randomized, sham-controlled trials. *Neuropsychobiology* (in press). 2.328

6. 鬼頭伸輔: 精神疾患・神経疾患における脳刺激法の現状と期待. *rTMS 療法の現状と開発の動向. 最新精神医学* 26: 379-383, 2021.

7. Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, Kito S: Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: Publication trends from 1985 to 2019. *Neuropsychopharmacol Rep* (in press). 1.797

8. 鬼頭伸輔: うつ病のニューロモデュレーション治療の新展開. うつ病の磁気けいれん療法(MST). *精神医学* (in press).

9. Ota M, Noda T, Sato N, Hidese S, Teraishi T, Matsuda H, Kunugi H, Structural brain network differences in bipolar disorder using with similarity-based approach. *Acta Neuropsychiatr*.

33(3):121–125, 2021.

10. Stickley A, Shirama A, Katamura A, Kamio Y, Takahashi H, Saito A, Haraguchi H, Kumazaki H, Mishima K, Sumiyoshi T. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and sleep problems in preschool children: the role of autistic traits. *Sleep Medicine*, 2021; 83:214–21

11. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Tateno T, Nakajima S, Sasabayashi D, Nishiyama S, Mizukami Y, Takahashi T, Suzuki M.: Prolonged P300 Latency in Antipsychotic-Free Subjects with At-Risk Mental States Who Later Developed Schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine* 2021, 11(5), 327

12. Yamada Y, Inagawa T, Yokoi Y, Shirama A, Sueyoshi K, Wada A, Hirabayashi N, Oi H, Sumiyoshi T. 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. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(4):317.

13. Sumiyoshi T, Hoshino T, Mishiho I, Hammer-Helmich L, Ge H, Moriguchi Y, Fujikawa K, Fernandez J: Prediction of residual cognitive disturbances by early response of depressive symptoms to antidepressant treatments in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2022;296:95–102

14. Yamada Y, Sumiyoshi T. Preclinical evidence for the mechanisms of transcranial direct current stimulation in

the treatment of psychiatric disorders; A systematic review. *Clinical EEG and Neurosciences* (in press)

15. Kyoka Hoshi, Mitsunari Abe (7 番著者), Yasuhiro Hashimoto. Transferrin Biosynthesized in the Brain Is a Novel Biomarker for Alzheimer's Disease. 2021 11(9):616.

16. Tsuyoshi Saito, Naomichi Ogihara*, Tomohiko Takei and Kazuhiko SEKI (2021): Musculoskeletal modeling and inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque, *Frontiers in Systems Neuroscience*, in press. 3.289

17. Moeko Kudo, Sidikejiang Wupuer, Shinji Kubota and Kazuhiko SEKI* (2021): Distribution of large and small dorsal root ganglion neurons in common marmosets, *Frontiers in Systems Neuroscience*, in press.

18. Kudo M, Sidikejiang W, Fujiwara M, Saito Y, Kubota S, Inoue K, Takada M, Seki K (2021). Specific gene expression in unmyelinated dorsal root ganglion neurons in nonhuman primates by intra-nerve injection of adeno-associated virus 6 vector. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. Volume 23, 10 December 2021, Pages 11–22.

19. Vincent C. K. Cheung, Kazuhiko Seki (2021): Approaches to revealing the neural basis of muscle synergies: a review and a critique. *J. Neurophysiol.*, 27 APR, 2021

20. Koizumi M, Nogami N, Owari K,

Kawanobe A, Nakatani T, Seki K (2021): Motility profile of captive-bred marmosets revealed by a long-term in-cage monitoring system. *Front. Syst. Neurosci.* 645308, 15 April 2021.

21. Nishida D, Mizuno K, Yamada E, Tsuji T, Hanakawa T, Liu M. Correlation between the brain activity with gait imagery and gait performance in adults with Parkinson's disease: A data set. *Data Brief.* 2021 Mar 23;36:106993

<著書>

1. Sumiyoshi C, Narita Z, Inagawa T, Yamada Y, Sueyoshi K, Hasegawa Y, Shirama A, Hashimoto R, Sumiyoshi T. Facilitative effects of transcranial direct current stimulation on semantic memory examined by text-mining analysis in patients with schizophrenia. In Catone M, Lanza G, Ranieri F, Opie GM, Lanza CG (Eds). *Non-Invasive Brain Stimulation in the Study and Modulation of Metaplasticity in Neurological Disorders.* Lausanne: Frontiers Media. 2021. pp. 45–53

2. 辻本憲吾, 水野勝広. 【脳血管障害の診断・治療の進歩とリハビリテーション診療】半側空間無視に対する最新のリハビリテーション治療. *MEDICAL REHABILITATION* 264 号 Page35–43, 2021

3. 加藤研太郎. (2021) 脊髄小脳変性症. 諸橋 勇, 有馬 慶美, 加藤 研太郎(編). *神経障害理学療法学* pp196–214

4. 水野勝広. 【神経疾患を克服する-わが国の戦略(2)】研究手法の最新の話

題 ニューロリハビリテーション. *Clinical Neuroscience* 39 巻 10 号 Page1260–1263, 2021

5. 水野勝広. 【空間認知のニューロサイエンス】空間認知障害の治療 半側空間無視のリハビリテーション. *Clinical Neuroscience* 40 巻 1 号 Page111–114, 2022

＜分担研究課題＞ニューロモデレーション手技の神経疾患リハビリテーション治療への応用に関する研究

研究テーマ

健常者に対する両側後部頭頂葉への経頭蓋直流電流刺激が視覚探索課題と安静時機能的結合に与える影響

研究分担者

国立精神・神経医療研究センター病院
身体リハビリテーション部
水野勝広、西田大輔、辻本憲吾

【緒言】

半側空間無視の神経メカニズムとして、注意ネットワークの左右半球間の不均衡が原因であるという説が有力である。これまでの先行研究では、健常者に対して右後部頭頂葉領域に経頭蓋磁気刺激または経頭蓋直流電流刺激により、一過性の無視様症状が誘発されることが示されている。そこで、我々は左右半球間の不均衡を経頭蓋直流電流刺激で生じさせることにより、無視様症状が誘発され、注意ネットワークの安静時機能的結合が変化するかを検討した。

【方法】

本研究は健常成人 19 名（男性 8 名、女性 11 名、平均年齢 28.6 ± 7.3 歳）を対象とした。経頭蓋直流電流刺激の陽極電極は左後部頭頂葉、陰極電極は右後部頭頂葉に配置し、2mA で 20 分間刺激した。刺激前後で、半側空間無視評価で用いられる2種類の視覚探索課題と安静時磁気共鳴画像を測定した。解析は

課題の反応時間と背側および腹側注意経路の安静時機能的結合、課題の反応時間と安静時機能的結合間の相関を算出し、刺激前後で比較を行った。

【結果】

2種類の視覚探索課題において左標的に対する反応時間が刺激後では刺激前と比較して有意に延長した。安静時機能的結合は、刺激後では背側注意経路が有意に増加し、腹側注意経路が有意に減少した。また、背側注意経路と腹側注意経路間の安静時機能的結合に有意な負の相関が認められた。さらに、1種類（選択的注意課題）の左標的に対する反応時間と背側および腹側注意経路の安静時機能的結合間に有意な相関が認められた。

【考察】

両半球の後部頭頂葉領域への経頭蓋直流電流刺激は、電極下の皮質領域の興奮性が変化することにより、注意経路全体の結合性が変化する、無視様症状が誘発されることが示唆された。この結果は、無視の原因が注意経路の半球間不均衡であるという仮説とも一致する。

【結語】

本研究は、健常者において皮質局在刺激が脳局在機能の変化だけでなく、皮質ネットワークの変化も誘発することを示した初めての研究である。この知見は、半側空間無視などの注意障害の神経機構を明らかにし、様々な注意障害のリハビリテーション戦略を開発するために重要である。

令和3年度 分担研究報告

気分障害のニューロモデュレーション療法に関する研究 (ECT)

国立精神・神経医療研究センター病院
精神科 鬼頭伸輔、野田隆政、林大祐

緒言

精神疾患に対する脳刺激療法は、薬物療法と相補的な役割を果たしてきた。中でも電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy, ECT) は、高い治療効果と即効性を有する治療法である。自殺念慮が切迫している症例や薬物療法を行っても改善が得られない症例に対して推奨される。一方、現在までに、ECT の刺激条件に関する報告や少数例の探索的研究は行われているが、包括的観察研究は報告されていない。

本研究では、後ろ向き観察研究を行い、ECT の治療効果、副作用と患者の臨床特性との関連を明らかにする。得られた知見をもとに、関連学会の適正使用指針やガイドラインに反映させ、本邦の政策提言とすることを目的とする。

方法

当院で ECT を受けた患者を対象とし、患者カルテを調査し、その有用性を検証する。試験デザインは、単施設後ろ向き観察研究である。ECT の治療効果は、患者カルテを調査し、研究者が患者の機能障害を ECT 前後で 0～4、計 5 段階でスコアリングする。対象患者の年齢、性別、診断、入院期間、重症度、社会生活機能障害度と入院中に実施された電気けいれん療法の施行回数、治療期間、刺激条件および有害事象の有無について調査する。患者の各臨床特性をもとに、

ECT の治療効果に寄与する因子について各種回帰分析を行い、治療効果、副作用と患者の臨床特性との関連を明らかにする。予定する研究対象者数は 350～400 例である。

結果および結言

研究計画を立案し、令和2年6月倫理委員会の承認を得た。令和2年3Q から令和3年1Q にかけてデータ収集を行い、令和3年2Q～4Q にデータ解析を行う。令和4年に成果発表し、論文作成・投稿を行う予定である。また、鬼頭、野田が、下記の研究成果を発表した。

研究成果 (原著論文、学会発表、政策提言)

1. 野田隆政, 電気けいれん療法, 「標準的医療説明 インフォームド・コンセントの最前線」, 医学書院, 238-242. 2021年8月
2. 野田隆政: 電気けいれん療法 (ECT) の基礎と実践、日本精神神経学会 第15回 ECT 講習会. 2022年2月
3. 野田隆政: 電気けいれん療法 (ECT) の基礎と実践、日本精神神経学会 第14回 ECT 講習会. 2021年8月
4. 鬼頭伸輔: NCNP 病院における包括的うつ病治療の実際. 第117回日本精神神経学会学術総会、2021年9月
5. 鬼頭伸輔: うつ病への維持 rTMS 療法: 再燃・再発を防げるか. 第117回日本精神神経学会学術総会、2021年9月
6. Matsuda Y, et al: Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: Publication trends from 1985 to 2019. Neuropsychopharmacol Rep 41: 538-543, 2021.

脳神経疾患におけるニューロモデュレーションのエビデンス創出

分担研究者：高橋 祐二

国立精神・神経医療研究センター
病院・脳神経内科

研究協力者：雑賀玲子 1)、大庭真梨 2)、
小居秀紀 2)、野田隆政 3)、鬼頭伸輔 3)
1)国立精神・神経医療研究センター・病
院・脳神経内科、2)同臨床研究・教育研修
部門、3)同精神科

緒言

脳神経疾患の治療においては薬物療法が中心であるが、それだけでは十分に解決できない'Unmet needs'が依然数多く存在する。特にパーキンソン病においては、うつ・不安、痛みといった非運動症状に対する治療の患者満足度は運動症状に比して低い。本研究では、ニューロモデュレーションの手法を用いて、これらの Unmet needs を解決し、治療法に関する新たなエビデンスを創出することを目的とする。本研究により、脳神経疾患に対するニューロモデュレーションのエビデンスが創出され、ガイドラインの改訂に貢献し、患者 QOL の向上に資する。将来的には、本研究に立脚した特定臨床研究・医師主導治験を展開することを目標とする。

方法

初年度はパーキンソン病のうつ・不安症状の現状分析を行い、経頭蓋磁気刺激法 (TMS) の治療計画立案のための基盤的情報を収集する。分析に基づき TMS のプロトコールを作成する。2 年目以降は RCT の実施に向けた準備を進める。具体的には、

まずはパイロットスタディを行い、効果判定を行うとともに、最適な刺激条件の探索を行う。最終年度は RCT を実現することを目標とする。

結果

初年度に PD 患者にはうつ・不安症状が高頻度に合併することを明らかにし、不安を呈する症状の多くはうつを合併していないという PD 患者の特性を明らかにした。本年度は、PD のうつ・不安症状に対する TMS の有効性と安全性の検証を目指したランダム化二重盲検偽刺激対照比較試験 (TMS-PD 試験) のプロトコールを作成した。東京大学、東京慈恵会医科大学との多施設共同研究の研究計画を立案して AMED エビデンス創出研究に応募した。書類審査は通過してヒアリングまで進んだものの結果的には不採択であった。

考察

TMS-PD 試験の実施のためには、まずはパイロット試験を実行し、TMS の効果量に関する基礎データを取得することが必要であることを痛感した。そのデータを元に必要症例数試算・パワー計算を行い、TMS-PD 試験のプロトコールを改定して再度外部グラント獲得を試みる。

結論

PD-TMS の治験プロトコールを作成した。今後 RCT の実施に向けて、パイロット試験を行い効果量に関する基礎データを取得する。

参考文献 なし

分担課題名

難治性不随意運動症に対する脳神経外科ニューロモジュレーションのエビデンス創出

研究分担者：

木村唯子，岩崎真樹

国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経外科

【諸言】

脳深部刺激療法（DBS）はパーキンソン病、ジストニア、振戦といった不随意運動症に適応がありその有効性は確立されている。一方、難治性トゥレット症候群に生じる重度チックに対しても DBS の効果が知られているが、その長期的有効性や安全性はまだ十分に明らかになっていない。トゥレット症候群は DSM-V で神経発達症群に分類され、強迫性障害（チック関連）を合併することも多い。自然寛解の可能性や、精神症状への影響などから、手術リスクと効果を十分考慮した慎重な手術適応が求められる。本研究では、難治性トゥレット症候群に対する DBS の効果を明らかにし、その適応基準の標準化を目指す。

重度のトゥレット症候群では、チックや不随意運動症による外傷や、通学就労が妨げられるなど生活に多大な支障をきたしている症例も多い。本研究の成果によって適切な DBS 治療が確立することで、患者の身体損傷のリスクが減り、社会進出が進むなど大きな意義が期待される。また、将来的に精神科領域の疾患に脳神経外科ニューロモジュレーションを導入する際の倫理的課題や実施可能性に対する知見が得られる。

【方法】

重度チックを伴う難治性トゥレット症候群に対して DBS を実施した患者のレジストリを構築し、多施設で前向きに患者登録を進める。学会等を通じてレジストリへの参加を促進することで、DBS の治療効果や安全性を明らかにするとともに、その適応基準を標準化し、ガイドライン等策定に向けたエビデンスを構築する。

DBS 非実施群との比較により自然経過、予後予測因子を探る。精神科との連携を図り、衝動性など精神的要素に対する効果も検討する。また、強迫神経症や重度抑うつに対する脳神経外科ニューロモジュレーション（定位的凝固術、DBS、VNS など）の倫理的課題や実施可能性について調査を行う。

【結果】

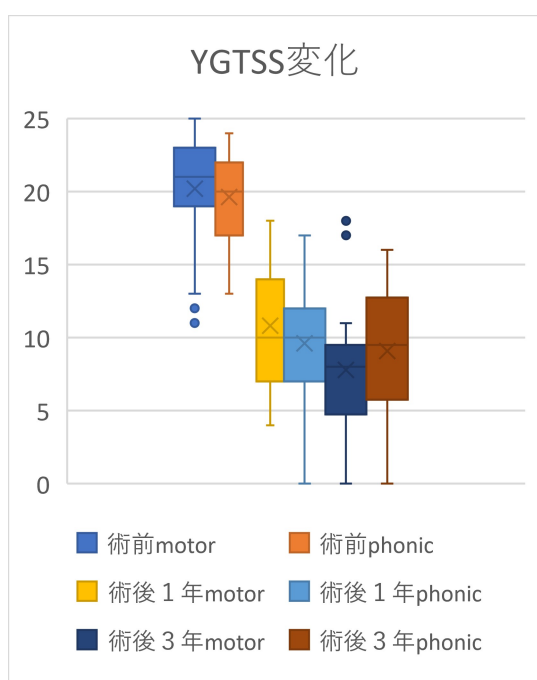
2021 年は、トゥレット症候群に対する DBS が新たに 4 件、パーキンソン病に対する DBS が 2 件実施された。DBS 適応判断には脳神経内科との合同カンファレンスを月 1 回定期開催を行い判断された。

レジストリの対象および登録項目について共同研究者と討議を行っている。DBS 非実施群との比較を想定し、対象者は手術適応に関わらず Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) 35 以上の難治性トゥレット症候群にする方針とした。初回登録時の項目（基本情報）として 15 項目、follow-up 時の登録として 32 項目（任意項目含む）を現時点で定めている。Follow-up は登録後 6 か月、12 か月、以後 1 年毎に 5 年までを予定している。EDC の運用方法

について情報管理室と相談しながら、研究計画書を準備中である。

また、精神科鬼頭伸輔先生と月 2 回定期的なカンファレンスを開催し、強迫性障害（OCD）に対する外科治療の臨床研究の実施に向けて準備を開始した。

これまで連続 36 症例の Tourette 症候群に対して DBS が実施された。DBS によって、YGTSS は 1 年後に平均 48.7%、術後 3 年時点で 57.6% 低下し、術前と比べて有意な改善であった。一方で、デバイス感染が 11.4% で生じていた。



図：術前後におけるチック重症度スコア（YGTSS）の変化

【考察】

難治性トゥレット症候群に対する DBS の効果については既に多数の報告があるものの、長期的な効果と安全性のエビデンスが確立していない。現在、フロリダ大学が

主催する Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Working Group による症例登録が進行しており、これまでに世界中から 350 例を超える症例が蓄積されている。

NCNP も 2017 年から参加し、19 例の登録を行っている。現在、米国では HDE（humanitarian device exemption）を適用する形で限られた施設で本治療が保険適応となっているが、レジストリの成果をもって FDA 承認を得る交渉が続けられている。また、同様の国際グループがトゥレット症候群に対する DBS 実施にかかるガイドラインを論文発表している。

わが国では、平成 30 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業「難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激治療(DBS)のエビデンス創出」によって、多施設の治療成績が後方視的に収集された。登録された 29 例のうち、自傷を伴うチックを有する症例において手術による症状改善率が大きい傾向にあることが明らかとなっている。また今後わが国でも前向きにデータを収集し、本治療の長期的な有効性と安全性を明らかにする必要がある。DBS を実施しない患者も登録するという点は、国際グループとは一線を画すユニークな点である。盲検ではないものの、内科的治療との比較検討が期待される。また、わが国の DBS は全ての施設で現在視床 CM-Pf 核をターゲットにしており、国際グループに比べて治療条件がコントロールされたデータが得られる。

レジストリの成果をもって学会に働きかけ、将来的にはガイドラインへの収載を目指す。保険収載および改正には、新たなエビデンスとともにガイドラインでの位置

づけが重視されるようになっている。

参考文献

1. Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, et al. Deep Brain Stimulation for Refractory Tourette Syndrome: Electrode Position and Clinical Outcome. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 2021;61:33-39.
2. 木村 唯子, 岩崎 真樹: 【精神科領域におけるニューロモデュレーションとその応用】トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の効果と実際. **臨床精神医学** 49: 789-795, 2020
3. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, et al. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. **Mov Disord** 2015;30:448-471.
4. Deeb W, Rossi PJ, Porta M, et al. The International Deep Brain Stimulation Registry and Database for Gilles de la Tourette Syndrome: How Does It Work? **Front Neurosci** 2016;10:170.

ニューロモデュレーション治療が運動器に及ぼす影響に関する研究—脊髄刺激療法を中心に—

松井彩乃

国立精神・神経医療研究センター病院
整形外科

【緒言】精神神経疾患患者に発生する疼痛は、原疾患との鑑別が困難であり、また疾患特異的な疼痛の病態が十分把握されているとは言い難い。当院では全国的にも精神神経疾患の疼痛診療に対する経験が深く、特に脊髄刺激療法では多施設にはない経験を多く有している。当院の診療の現状を明らかにするとともに、アルゴリズムを確立し、将来的な多施設共同研究によるエビデンス構築の準備を行う。

【方法】当院通院中のパーキンソン病患者のうち難治性疼痛を有し脊髄刺激療法を実施した患者に対し、刺激開始前後での床反力による歩行パラメーター分析（アニマ社製 Walkway）を行った22例を対象とした。各パラメーターについて増加量の前後比較をt検定及び95%信頼区間にて行った。

【結果】歩行速度（ $p=0.08$, 0.3-13.1）において有意な傾向、ストライド長（ $p<0.01$, 3.2-12.1）において有意差がみられた。ケイデンス、及び時間因子（立脚期時間、遊脚期時間、両脚支持期時間）には有意差がみられなかった。

【考察】

パーキンソン病では一般に、歩行速度、ケイデンスの低下、ストライド長短縮、両脚支持期時間の延長が起こることが知られている⁽¹⁾。パーキンソン病に対する脊髄刺激

療法では実施前後で歩行速度や姿勢の改善がみられることが知られているが^(2,3)、歩行パラメーターの詳細な分析の報告はない。今回、疼痛に対する脊髄刺激療法により歩行速度及びストライド長の変化に有意差がみられたことは興味深い。

【結論】パーキンソン病の難治性疼痛治療としての脊髄刺激療法により、一部の歩行パラメーターの改善がみられた。

【参考文献】

1. Svehlik M, Zwick EB, Steinwender G, Linhart WE, Schwingenschuh P, Katschnig P, et al. Gait analysis in patients with Parkinson's disease off dopaminergic therapy. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(11):1880-6.
2. Agari T, Date I. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(7):470-4.
3. de Andrade EM, Ghilardi MG, Cury RG, Barbosa ER, Fuentes R, Teixeira MJ, et al. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review. Neurosurg Rev. 2016;39(1):27-35; discussion

2-3「双方向性のニューロモデュレーション 機構の解明と臨床応用の基盤整備」

(分担課題名) 経頭蓋直流刺激の精神疾患 治療における有用性に関する研究

分担研究者

所属 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

職名 部長 氏名 住吉 太幹

【緒言】

経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) とは、頭皮上に置いた電極から 1-2mA 程度の微弱な電流を流すことで脳の神経活動を修飾する、簡便で低侵襲な電気刺激法である。主として左前頭部への陽性刺激でうつ病や統合失調症の幻聴・陰性症状に対する改善効果が報告されている。われわれはこれまで、統合失調症の認知機能障害に対する左前頭部への tDCS が、陽性症状、運動機能、言語記憶、言語流暢性などを改善することを確認した。一方、患者の社会機能に影響を及ぼすとされる社会認知機能（心の理論、表情認知など）への tDCS の影響に関する知見は乏しい。社会認知の神経基盤としては、前頭前野-上側頭回-扁桃体からなる脳内神経ネットワークが注目される。以上の背景より、本研究では、統合失調症患者の社会認知への、左側上側頭回/溝をターゲットとした tDCS の効果を調べる。

【方法】

本研究は NCNP 臨床研究審査委員会の承認を得て行った(「統合失調症の社会認知機能障害に対する経頭蓋直流電気刺激の効果に関するパイロット研究」CR18-003)。対象は国立精神・神経医療研究センター(当センター) 病院を受診した統合失調症患者とした。本研究は当センターなどの倫理委員会で承認され、参加者全員から書面による同意を得て行った。tDCS 施行は、アノード(陽極)電極を F3 に置く手法を用い、5 日間で

10 回の 2 mA 刺激を行った (Yamada et al, 2021)。社会認知の評価には、Social Cognition Screening Questionnaire (SCSQ) (Kanie et al 2014), Facial Emotion Selection Test (FEST)(Hagiya, Sumiyoshi et al 2015)を用いた。

【結果】

2021 年度は目標症例数 15 名の患者からデータ収集を完了した。また、本研究のプロトコル論文を国際誌に公表した (Yamada et al, 2021)。

【結論】

社会認知の脳内基盤に基づく、上側頭回/溝への複数回 tDCS 施行の効果の検討は、国内外で初めての試みである。本研究から得られる知見は、統合失調症患者の社会復帰に向けた tDCS の合理的な運用につながると期待される。

【参考文献】

- 1) Narita Z, Stickley A, DeVlyder J, Yokoi Y, Inagawa T, Yamada Y, Maruo K, Koyanagi A, Oh H, Sawa A, Sumiyoshi T. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 216:367-373, 2020
- 2) Yamada Y, Inagawa T, Yokoi Y, Shirama A, Sueyoshi K, Wada A, Hirabayashi N, Oi H, Sumiyoshi T. 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.* 2021; 11(4):317
- 3) Yamada Y, Sumiyoshi T. Preclinical evidence for the mechanisms of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders; A systematic review. *Clin EEG Neurosci* (in press)

2-3「双方向性のニューロモデレーション機構の解明と臨床応用の基盤整備」

(分担課題名) 神経筋疾患患者を対象とした筋シナジー解析の技術支援

分担研究者 関 和彦

(所属) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所モデル動物開発研究部

緒 言

本研究班の目的は、NCNP 病院において運動異常を呈する異なった疾患患者の筋シナジー解析をおこなうための技術支援を行う。疾患横断的な運動異常の定量評価を確立し、さらに、筋シナジーフィードバックを用いた新たな治療法の開発を支援する。主としてヒトの近縁種であるマカクサルにおける実験結果をヒトに演繹する手法を用いる。

表記疾患における異常運動の評価は定性的に行われる場合が多く、定量的評価が求められている。しかし現実には疾患別に、医師による定性評価に留まる事例が大多数である。運動異常を各種疾患の表現型として捉えた場合、それらの疾患横断的な評価軸の確立は、疾患横断的な病態解明に発展する点で有意義である。

筋シナジーを用いた神経筋疾患の運動異常の評価は近年国内外で始まっているが、数は少ない。また、疾患横断的な評価、また疾患横断的な神経基盤を視野に入れた研究は殆ど報告されていない。

本研究班では、これまでヒトの近縁種であるマカクサルを対象に、各種運動時における筋シナジー解析技術を開発し、その神経基盤について報告してきた。また、文部科学省基盤研究の枠組みで、上記の解析をヒトに応用するための技術や装置の開発を完成した。これらの背景から、昨年度は NCNP リハビリ、整形外科、脳外科と連携し、NCNP 病院にこの解析を導入する準備を進めてきた。

方法と結果

前年度に本研究班も加わって導入した DELSYS 社の筋電計の立ち上げを支援した。その後、まず、ヒトトレッドミル歩行時の筋電図測定を支援した。ヒトの歩行は頑強な数の筋シナジーで構成されているため、典型的な歩行関

連筋群の選択を行った。次に、歩行の周期を計測するためのタイミング信号の取得について開発した。歩行周期は立脚相と遊相相から構成されるが、それらは一ステップごとに異なり、特に片側性の疾患を呈する患者の場合、このステップサイクルがステップごとに大きく異なるので、筋シナジー解析には歩行相の基準化が必要である。そのため、測定部に物理スイッチを有する靴を用いて、歩行周期の計測に成功した。次に、本班で開発した筋シナジー解析装置をリハ室に導入して、リハ PT スタッフに、機器操作方法を指導した。数回のレクチャーを行い、またマニュアルを作成して、自律的にトラブルシューティングできるよう配慮した。その結果、患者を対象とした筋電図計測が開始された。

考察

詳細な解析を行うには、より多チャンネルの筋電電極の購入が必要であるが、通常歩行程度であれば解析に耐えるシステムが構築された。

結論

本年度は、ヒトトレッドミル歩行時の筋電図測定を支援し、筋電図記録から筋シナジーが抽出できるよう、リハビリテーション科や整形外科の研究を方法論的に支援した。

今後の展望

筋電図計測は非侵襲的に運動系神経機能を評価できる有力な指標である。

研究発表

1. Tsuyoshi Saito, Naomichi Ogiwara, Tomohiko Takei and Kazuhiko SEKI (2021): Musculoskeletal modeling and inverse dynamic analysis of precision grip in the Japanese macaque, *Front. Syst. Neurosci.*, <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.774596>,
2. Moeko Kudo, Sidikejiang Wupuer, Shinji Kubota and Kazuhiko SEKI (2021): Distribution of large and small dorsal root ganglion neurons in common marmosets, *Front. Syst. Neurosci.*, 02 December 2021,
3. Koizumi M, Nogami N, Owari K, Kawanobe A, Nakatani T, Seki K (2021): Motility profile of captive-bred marmosets revealed by a long-term in-cage monitoring system. *Front. Syst. Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.645308>.

分担課題名：精度の高い脳波ブレイン・マシン・インターフェース(BMI)技術の開発

研究分担者：IBIC 先進脳画像研究部・

阿部十也

研究概要（和文）

【背景】

頭皮上電極から脳波信号を記録すると、中心溝近傍（電極の C3, C4 に相当）からアルファ（8-12 Hz）、ベータ（13-30 Hz）帯域の自発的な律動を観察する。この律動をミュー波と呼ぶ。この律動は運動想像を行うことで随意的に調整することが可能で BMI の操作に利用されている。この律動変化にどの脳部位が関与するのか未だ理解が乏しい。律動変化に関係する全脳回路を理解することは高精度の BMI 技術開発に役立つ。

【目的】

脳波記録と同時に MRI 神経活動を計測する技術を確立する。脳波・MRI 同時計測系を用いて脳波律動の変化と対応する脳部位を同定する。

【方法】

若年健常者右利き 20 名がこの研究に参加した。運動・認知課題を行わない安静時状態で脳波と MRI 機能画像の同時計測を 10 分間行った。脳波は 5000Hz,

32 チャンネルで計測した。MRI は全脳を繰り返し時間 RT 3 秒で全脳を撮像した。脳波データは中心溝近傍の C3, C4 電極から記録した活動電位を解析した。MRI 撮像一枚一枚に対応した時間帯を一つの bin として区切り、bin ごとに周波数に対応したパワースペクトル密度関数を算出した。アルファ、ベータ帯域の各成分パワーを変数として用いて、パワー変化と相関する脳部位を MRI 機能画像解析で求めた。

【結果および考察】

データ収集 20 例中、アルファ帯域とベータ帯域のそれぞれの成分のパワー変化と神経相関する部位を個人レベルで解析中である。

【結論】

中心溝近傍のアルファ（8-12 Hz）、ベータ（13-30 Hz）帯域の自発的な脳波律動は古くから報告されているが、その脳回路基盤は未だ理解が乏しい。律動変化の調整に関わる回路を同定し、高精度 BMI 技術開発を進める。

2—3 Basic and clinical study for elucidating the mechanism and establishing infrastructure for clinical application of interactive neuromodulation treatments.

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Katsuhiro Mizuno, Shinsuke Kito, Yuji Takahashi, Masaki Iwasaki, Ayano Matsui, Tomiki Sumiyoshi, Kazuhiko Seki, Mitsunari Abe, Takashi Hanakawa

The aim of this study is to investigate the mechanism and the best clinical operation of neuromodulation therapy in patients with neurologic and psychiatric disorders. The achievements of this year are as follows.

1. Research on the application of neuromodulation techniques to rehabilitation treatment of neurological diseases

We performed tDCS on bilateral parietal lobes in healthy subjects to temporarily reproduce a neglect-like effect, and analyzed the correlation between changes in resting-state functional connectivity (rsFC) on functional MRI and changes in a spatial exploratory task during this condition. We found a significant correlation between rsFC in the right dorsal attentional network and performance in the exploratory task. The results were consistent with the hypothesis that unilateral spatial neglect is caused by an interhemispheric imbalance in the attentional network.

In order to investigate the effects of neurorehabilitation on neuromuscular diseases such as Parkinson's disease, spinocerebellar degeneration, and muscular dystrophy, we developed systems for a motion analysis and muscle synergy analysis with wireless electromyography.

2. Study on Neuromodulation Therapy for Mood Disorders

Patients who received electroconvulsive therapy (ECT) at NCNP hospitals will be included in the study, and its usefulness will be verified based on the patients' medical records. The study design is a single-center, retrospective, observational study; the therapeutic efficacy of ECT will be confirmed retrospectively from the electronic medical records. Age, gender, diagnosis, length of hospitalization, severity of illness, and degree of impairment in social functioning of eligible patients and the number of ECT procedures performed during hospitalization, duration of treatment, stimulation

conditions, and presence of adverse events will be investigated. Based on each patient's clinical characteristics, regression analyses will be performed on the factors contributing to the therapeutic efficacy of ECT to determine the association between the therapeutic efficacy and adverse effects of ECT and the patient's clinical characteristics. In addition, an exploratory study of magnetic seizure therapy (MST), the next generation of convulsive therapy, will be conducted to obtain preliminary findings.

3. Establishing evidence of the effectiveness of neuromodulation for neurological disorders.

In this study, we focus on the depression and anxiety symptoms of Parkinson's disease and aim to create therapeutic evidence by neuromodulation. This year, based on the analysis of the current state of depression and anxiety symptoms of Parkinson's disease, a protocol for a randomized, double-blind, sham stimulation-controlled comparative study (TMS-PD) aimed at verifying the efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS) was designed. We made a research plan for multicenter collaborative research and tried to obtain external funding. We are planning to conduct a pilot study to estimate the effect size of TMS.

4. Generating evidence for neuromodulation therapy for intractable movement disorders.

Deep brain stimulation (DBS) is known to be effective in the treatment of severe tics occurring in refractory Tourette syndrome, but its long-term efficacy and safety have not been fully elucidated. In this study, we aim to clarify the efficacy of DBS for refractory Tourette syndrome and to standardize the criteria for its indication. Patient registry for severe Tourette syndrome will be developed in this study. We decided to include patients with severe tics presenting YGTSS score 35 or higher, regardless of the indication of DBS. This enables us to compare the efficacies between DBS and medical therapies. The type of clinical information to be registered and the timing of information collection were discussed and determined. The research plan of the registry is currently in preparation and will be submitted to the Ethics Committee shortly. In our retrospective cohort of 36 patients, DBS reduced the tic severity scale (YGTSS) by an average of 48.7% 1 year later and 57.6% 3 years after surgery, showing

the significant improvement by DBS surgery. Device infections occurred in 11.4% of our cases.

An international registry by the Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Working Group is operated by the University of Florida. In the United States, DBS therapy for Tourette syndrome is only approved in a limited number of centers under the HDE (humanitarian device exemption) pathway. It is expected to gain FDA approval based on the result of the registry. The international group has published guidelines on the indication of DBS for Tourette syndrome.

In Japan, the AMED research project “Evidence Generation of DBS Therapy for Intractable Tourette Syndrome” has collected retrospective multicenter data and the results are scheduled to be published. Our registry is very unique in that patients who do not undergo DBS will also be enrolled. Although it is not a blinded design, we expect to generate an evidence for the efficacy of DBS over medical therapy. DBS is targeted to the thalamic CM-Pf nucleus in all centers in Japan, which provides more controlled data compared to the international groups.

With the result of the registry, we will approach academic societies to develop the guideline for the indication of DBS for the treatment of severe Tourette syndrome.

5. Study on spinal cord stimulation therapy for pain associated with neuropsychiatric disorders.

We performed gait analysis of 22 patients with Parkinson's disease who underwent spinal cord stimulation (SCS) for intractable pain. The results showed a significant increase in step length after SCS. The results suggest that SCS therapy for pain may affect not only pain but also the motor and gait functions in patients with Parkinson's disease.

6. Study on the effectiveness of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a safe, inexpensive, and feasible neuromodulation that modifies nerve activity by providing a weak current of 1–2 mA for about 5–30 min/session. Several domains of neurocognition, such as learning memory, working memory, executive functioning, verbal fluency, and attention/information processing, are known to be impaired in schizophrenia. Likewise, it has been noted in recent years that social cognition, i.e., mental operations underlying

social behavior, is also impaired in schizophrenia. It has been reported that improvement of social cognition is directly linked to improvement of social function.

In the 2021 annual year, we aimed to determine whether multi-session tDCS targeting the superior temporal sulcus (STS), a brain region closely related to social cognition, would improve social cognitive performance in patients with schizophrenia. So far, data from 15 patients have been obtained.

7. Technical assistance for muscle synergy analysis in patients with neuromuscular diseases.

This year, we supported the measurement of EMG while walking on the human treadmill, and methodologically supported the research of rehabilitation department and orthopedics so that EMG synergies could be extracted from the EMG records. We also developed a surgical method for expressing muscle synergies in the brain in collaboration with neurosurgery.

8. Development of high-precision EEG brain-machine interface (BMI) technology.

The sensorimotor mu rhythm has been referred to the synchronized patterns of electrical activity is localized to the central sulcus. The oscillatory patterns repeat at a frequency of 7.5–12.5 Hz (alpha band) in electroencephalogram (EEG), and are most prominent when the body is physically at rest. In this study, we examined the resting networks in the brain underlying modulation of the mu rhythm. We acquired simultaneous recording of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and EEG under a rest condition. We investigated the regions of the brain where activity was correlated with the power of the alpha band frequencies. We have finished individual analyses.