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(transranial 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(funcional 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
＜研究協力者＞
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
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） ECT の有用性と適正使用に関する調査研究

2014 年 4 月～2020 年 3 月に NCNP 病院で ECT を行った約 350 症例を対象とし、対象患者の年齢、性別、診断、入院期間、重症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し、ECT の治療効果に寄与する因子を探索する後ろ向き調査研究の計画を立案し倫理承認手続きを終えた。

2） 精神科疾患に対する経頭蓋直流刺激の効果に関する研究

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。

3） 難治性トゥレット症候群に対する DBS 療法の効果に関する研究

難治性トゥレット症候群患者に対する DBS 療法を2例実施した。また昨年度に DBS を行われた患者に対して術後1年時評価を行い、その効果と副作用、神経心理検査への影響などを評価中である。今後、さらに手術患者の術前データを集めるとともに、手術適応にならない患者についても画像評価、神経心理検査結果などを適切に行いそのデータの蓄積を行う。本研究において、DBS 治療を行うトゥレット症候群患者の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。

4） パーキンソン病の運動症状・非運動症状に対するニューロモデュレーション治療効果に関する研究

パーキンソン病の非運動症状・運動症状に対する rTMS の効果を検証するための臨床研究(rTMS-PD)の準備を開始した。本研究班を中心に研究グループを構成し、臨床試験の立案　に向けた検討を行った。パーキンソン病におけるうつ・不安症状の現状を把握するために、当科のパーキンソン病ブラッシュアップ入院 67 例のデータを後方視的に分析した。48 例において状態不安が強い、45

例において特性不安が強いという結果であり、既報と比較して不安の有病率が高かった。一方 15 例が中等度以上のうつ状態であり、うつの有病率は既報と同程度であった。これらの分析結果を基に、rTMS の効果検証のための適切な患者・対照群の設定及び評価項目の原案を作成した。対象としてはうつ症状だけではなく不安も加えるべきと考えられた。

整形外科領域では、他施設と共同して SCS のパーキンソン病に対する治療成績についてケースレポートを報告した. この中で DBS との相乗効果についての可能性が示唆された。

パーキンソン病の歩行障害に対してリズム刺激により改善がみられることが知られている。我々は、歩行イメージ中の脳活動をリズム刺激あり、なしで比較した。結果、パーキンソン病患者ではリズム刺激により左頭頂弁外部の活動が低下しており、リズム刺激により歩行中の同部位の負荷が軽減されることが歩行機能の改善に関係していることが示唆された。

パーキンソン病の運動症状に対する rTMS や DBS 治療の効果を定量化するため、多チャンネルワイヤレス筋電図を導入し、歩行や立ち上がり動作など複数の筋の協調運動のパターンを解析する手法である筋シナジー解析を行う準備を整えた。

5) 半側空間無視に対するニューロモデュレーション治療の神経基盤解明

tDCS を用いて健常者で一時的に疑似的な半側空間無視状態を再現し、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。

半側空間無視患者に対するプリズム適応療法の効果メカニズムの解明のため、プリズム適応療法前後に安静時脳機能結合を測定する臨床研究を計画し、倫理承認手続きを終えた。

3. 研究結果刊行一覧

＜論文＞

1. Narita Z, Stickley A, DeVylder 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. Schizophrenia Research. 216:367-373

2. Sugawara N , Yasui-Furukori N, Maruo K, Shimoda K, Sumiyoshi . Working status of caregivers for people with dementia: Analysis data from a Japanese Nationwide Survey. PLOS One 2020 May 29;15(5):e0232787.

3. Stickley A, Sumiyoshi T, Narita Z, Oh H, DeVylder JE, Jacob L, Koyanagi A. Physical injury and psychotic experiences in 48 low- and middle-income countries. Psychol Med. 2020 Dec;50(16):2751-2758.

4. 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. Front Neurology. 2021;12:583027

5. Yuiko Kimura, Keiya Iijima, Yutaro Takayama, Suguru Yokosako, Yuu Kaneko, Mayu Omori, Takanobu Kaido, Yukiko Kano, Masaki Iwasaki. Deep Brain Stimulation for Refractory Tourette Syndrome: Electrode Position and Clinical Outcome. Neurologia medico-chirurgica 2021;61(1):33-39.

6. Yoshida T, Mizuno K, Miyamoto A, Kondo, K, Liu M. Influence of right versus left unilateral spatial neglect on the functional recovery after rehabilitation in sub-acute stroke patients. Neuropsychol Rehabil, 2020, 1-22, Online ahead of print.

7. Nishida D, Mizuno K*, Tahara M, Shindo S, Watanabe Y, Ebata H, Tsuji T. Behavioral Assessment of Unilateral Spatial Neglect with the Catherine Bergego Scale (CBS) Using the Kessler Foundation Neglect Assessment Process (KF-NAP) in Patients with Subacute Stroke during Rehabilitation in Japan. Behav Neurol. 2021:8825192.

8. Nishida D, Mizuno K*, Yamada E, Hanakawa T, Liu M, Tsuji T. The neural correlates of gait improvement by rhythmic sound stimulation in adults with Parkinson's disease - A functional magnetic resonance imaging study. Parkinsonism Relat Disord. 2021; 84(4): 91-97.

9. Mizuno K, Tsujimoto K, Tsuji T. Effect of Prism Adaptation Therapy on the Activities of Daily Living and Awareness for Spatial Neglect: A Secondary Analysis of the Randomized, Controlled Trial. Brain Sci. 2021;11(3):347.

10. 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 in Brief. 36(12): 106993

＜著書＞

1. 鬼頭伸輔. 日本うつ病学会の高齢者のうつ病治療ガイドライン

2. 野田隆政. 日本精神神経学会のECT グッドプラクティス

3. 木村唯子、岩崎真樹. 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(6): 789-795, 2020

<分担研究課題＞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

研究テーマ
パーキンソン患者の音リズム刺激による歩行改善に関連した神経活動 ―機能的磁気共鳴画像法を用いた研究―

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
西田大輔
水野勝広
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
花川隆

背景
パーキンソン病(Parkinson’s disease: PD)患者の歩行障害に対して音などの外部刺激を与えると歩行障害が改善することが知られており、音リズム刺激を用いたリハビリテーションが実施されている。しかし、その脳内メカニズムはまだ十分に解明されていない。そこで、音リズム刺激に合わせて歩行イメージを行うPD 患者の脳活動を機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) により解析し、その脳活動パターンを明らかにすることを目的として研究を行った。
方法
本研究では PD 患者群として Hoehn and Yahr 分類が 2 から 3、独歩可能で、音リズム刺激によって歩行がより円滑に行える PD 患者 27 名(77.0±7.2 歳、男性 11 名:女性 16 名)、対照群として神経疾患の既往のない健常高齢者 25 名(72.0±5.3 歳、男性 13 名:女性 12 名)を対象とした。歩行能力を Timed up and go test、10 m 歩行テストで評価し、歩行イメージの練習を廊下歩行の写真や動画を用いて行なった。fMRI 撮像は 1.5T の MRI を使用し、タスクは音リズム刺激の有・無と被験者の運動イメージ有・無の 2×2 の合計 4 条件をランダムに組み合わせて提示するブロックデザインを用いた。具体的には被験者は MRI チェンバーの中に開眼した状態で仰臥位となり、ヘッドフォンから音リズム刺激(100 回/分のビープ音)もしくはホワイトノイズを聞きながら、歩行イメージもしくはイメージしない安静状態をとった。fMRI 画像解析は PD 患者群、対照群における音リズム刺激有・無の条件の歩行イメージ時の脳活動を評価するとともに、PD 患者群と対照群の間の歩行イメージ時の脳活動の群間比較を行なった。

結果
PD 患者群において音リズム刺激条件下の歩行イメージでは両側補足運動野を含む皮質運動領域、右小脳の脳活動が賦活され、ホワイトノイズ条件下の歩行イメージではそれに加えて左頭頂弁蓋部が賦活されていた。一方、対照群において音リズム刺激、ホワイトノイズ条件下の歩行イメージではともに両側補足運動野、中心前回、右小脳の脳活動が賦活されていたが、音リズム刺激、ホワイトノイズ条件の間には差を認めなかった。群間比較では PD 患者群は対照群

に比してホワイトノイズ条件下で左頭頂弁蓋部の脳内活動が賦活していた。先行研究では頭頂弁蓋部は感覚運動ネットワークの中核領域であると報告され、PD 患者では器質的には構造画像で容量が低下し、機能的には運動感覚領域との機能的結合の低下が認められると報告されている。本研究では PD 患者群のみで音リズム刺激により歩行イメージ時の頭頂弁蓋部の過活動が抑制されることを示した。この結果により、PD 患者では感覚運動ネットワーク機能低下により歩行イメージ中に弁蓋部が過活動を呈するが、音リズム刺激はネットワーク機能を補完し、弁蓋部の負荷を軽減している可能性が示唆された。

参考文献

1. D.Nishida KM, E.Yamada, T.Hanakawa, M. Liu, T.Tsuji. The neural correlates of gait improvement by rhythmic sound stimulation in adults with Parkinson's disease – A functional magnetic resonance imaging study In Press.in press

2. Nishida D, Mizuno K, Yamada E, et al. Correlation between the brain activity with gait imagery and gait performance in adults with Parkinson's disease: A data set. Data in Brief 2021;36 doi: 10.1016/j.dib.2021.106993

令和 2 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. 鬼頭伸輔．ニューロモデュレーション療法の現状と展望．第 2 回日本スティミュレーションセラピー学会学術大会、2020 年 8 月.
2. 鬼頭伸輔. うつ病治療の最前線：ニューロモデュレーション療法．スマートテクノロジーフォーラム（STF）2020、2020 年 9 月.
3. 野田隆政．精神科地域連携における ECT の役割. 第 116 回日本精神神経学会学術総会、2020 年 9 月.
4. Yamazaki et al. Early electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A propensity score-matched analysis using a nationwide inpatient database in Japan. J ECT (in press).
5. 日本うつ病学会の高齢者のうつ病治療ガイドライン
6. 日本精神神経学会の ECT グッドプラクティス

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

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、rTMS 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 rTMS 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、パーキンソン病に合併するうつ症状に対して、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

当院に入院したパーキンソン病(PD)135 例を後方視的に分析した、鬱の評価については BDI-II、不安については STAI-Y を用いて評価した。BDI-II は PD 患者 14.2±9.0、正常対照 6.4± 5.8 と明らかに PD 患者で高値を示しており、既報告と同様の値であった。うつの有病率は 21.5%であった。一方、STAI においては、状態不安が PD 患者 45.1±9.9、正常対照 39.2±6.0、特性不安が PD 患者 47.1±11.2、正常対照 42.9±8.2 と PD 患者で高い傾向が見られ、既報告と同様の傾向であった。不安の有病率は状態不安あり 67.4%、特性不安あり 64.4%と高い値を示した。鬱を呈した症例の中で状態不安・特性不安を示さなかった症例は 29 例中それぞれ 3 例、1 例であった一方で、状態不安・特性不安を呈した症例の中で鬱を呈しなかった症例はそれぞれ 91 例中 65 例、87 例中 59 例であった。

考察

鬱を呈した症例はほとんど不安を合併する一方で、不安を呈する症例の多くは鬱を合併していなかったことは、不安・鬱の局在とシヌクレイノパチーの進展との関連を検討する上で興味深い所見であると考えられた。

結論

PD におけるうつ・不安症状の現状を明らかにした。今後 rTMS の治療効果を検討する上で、鬱だけではなく不安症状の評価も重要であると考えられた。

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

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対する効果が知られている。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が患者の生活の質に与える影響は深刻である。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。

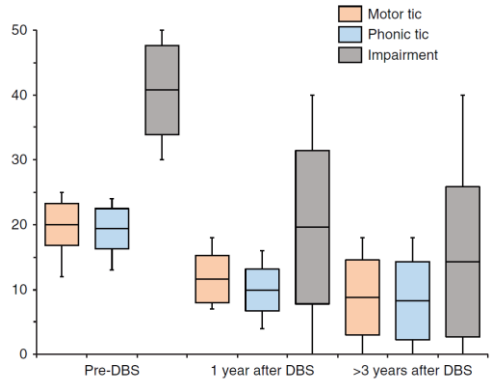
【結果】

2020 年度は、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 3 件実施された。DBS の適応について、脳神経内科との合同カンファランスを月 1 回定期開催するようにした。

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た。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 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。

当院で過去に DBS を実施した連続 25 症例について、臨床成績をまとめた。DBS

によって、チック重症度スケール（YGTSS）は 1 年後に平均 45.2%、最終経過観察時に 56.6%低下しており、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 12%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（文献 1 より転載）

【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、NCNP も 2017 年から参加している。現時点でこれまでに 270 例を超える症例が蓄積されている。現在、米国では HDE（humanitarian device expemtion）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、その成果発表を予定している。わが国でもレジストリを構築することによって、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.

精神神経疾患に伴う疼痛に対する脊髄刺激療法のレジストリ構築に関する研究

松井彩乃　総合外科部整形外科

【緒言】

脊髄刺激療法は，脊髄硬膜外に電極を留置し，パルス発生器から後索刺激を行い除痛を図る治療法である．国際的に脊椎手術後症候群または複合性局所疼痛症候群に適応され，本邦では難治性疼痛全般に適応が可能である．

パーキンソン病を始めとする精神神経疾患では，難治性疼痛を併発することが少なくなく，著しく日常生活動作を障害する．当院当科ではこのような症例に脊髄刺激療法を実施して疼痛の軽減を図っている．

精神神経疾患における脊髄刺激療法の効果について，複数の症例報告がなされているがエビデンスに乏しく，今後の研究が期待される領域である．当院症例のデータ蓄積を基盤として今後症例登録システムの構築が期待される．

【方法】

当院で実施されたパーキンソン病の疼痛に対する脊髄刺激療法の５症例で実施前後の評価を行った観察的データを検討した．

【結果】

有意差のみられた項目は，VAS（Visual Analogue Scale），SFMPQ2（Short-Form McGill Pain Questionnaire-2），TUG（Timed Up and Go Test），UPDRS(Unified Parkinson’s Disease Rating Score) Part3，２MWT（２minutes walk test）であった．UPDRS では lower limb akinesia(item7-8)及び gait(item10)であった．PCS（Pain Catastrophic Scale)，SF36 (Short Form 36)，床反力計を用いた歩行パラメータ計測では有意差がみられなかった．

【考察】

多施設共同研究を念頭に置いたパーキンソン病の疼痛に対する脊髄刺激療法症例登録システム構築においては，疼痛スコアとして VAS,SFMPQ2, 運動スコアとして TUG, ２MWT，総合的評価として UPDRSPart3 が有用と考えられる．文献上は歩行速度や姿勢の改善が得られたとする報告が多く，これらの評価項目を加えたデータ蓄積によりエビデンス構築が期待される．

【結論】

引き続き症例登録システムの構築を検討していく．

【参考文献】

Furusawa Y, Matsui A, Kobayashi K-N, Kojima Y, Tsubouchi A, Todoroki D, Abe K, Ishihara T, Nishikawa N, Sakamoto T, Takahashi Y. Burst spinal cord stimulation for pain and motor function in Parkinson’s disease: A case series null. Clinical Parkinsonism & Related Disorders vol.3, page100043, 2020

Garcia BB, Junior ER, Araujo MFP, Simplicio H. History of and Insights Into Spinal Cord Stimulation in Parkinson Disease. Neurorehabil Neural Repair. 2020;34(11):967-78.

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、より高次な認知機能への tDCS の影響に関する知見は乏しい。

以上の背景により、2020 年度は、簡便に測定できる語流暢性課題における発話データを解析し、統合失調症患者の記憶の組織化への tDCS の効果を検討した。

【方法】

国立精神・神経医療研究所センター（当センター）病院を受診した統合失調症患者 28 名、および健常者 335 名を対象とした。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 施行は既報（Narita et al, 2017）に準じた。認知機能の評価は、分担研究者らが日本語版を作成した Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia を用い、同バッテリーに含まれるカテゴリ（動物）流暢性課題のデータを得た。そして、これらの発話データに対し特異値分解法を用い、コサイン値(項目間類似度の指標)を算出し、そのプロファイルを視覚化した。以上により得られた記憶の組織化（意味記憶構造）について、患者における tDCS 施行前後の比較(縦断比較)、および tDCS 施行前後（患者）における健常者との相関の比較(横断比較)を行った。

【結果】

カテゴリ流暢性課題施行により、健常者および患者（tDCS 施行前後）に共通して多く産生された動物名 12 項目（イヌ、ネコ、ライオン、キリン、トラ、ゾウ、サル、ネズミ、ウサギ、クマ、トリ、パンダ）を分析の対象とした。
(縦断比較):tDCS 施行により、コサイン値プロフィールに意味のあるクラスター（ペット、草食、肉食）が出現した。
(横断比較):上記の動物名のうち 6 項目（イヌ、ネコ、ライオン、キリン、トラ、ゾウ）間のコサイン値について、健常群 vs. 患者群（tDCS 施行前）および健常群 vs.患者群(tDCS 施行後)の相関の強さ(ピアソン相関係数)は 0.41 および 0.75 であり、後者が有意に大きかった（z=-1.90, p=0.028）。

【考察】

患者群における縦断比較（tDCS 施行前後）から、動物名のクラスタ毎のまとまりが tDCS 施行により改善することが示唆された。このことは、tDCS 施行後の患者群における項目間の類似度が、tDCS 施行前よりも健常者に近づくという横断比較の結果からも支持される。

【結論】

統合失調症患者の意味記憶構造が tDCS により改善する可能性が、初めて示された。今後は、無作為割付法など洗練化された研究デザインによる臨床試験での追試や、社会機能など機能的転帰との関連の検討などが期待される。

【参考文献】

1) Narita Z, Inagawa T., Sueyoshi K., Lin C, Sumiyoshi T. Possible Facilitative Effects of

Repeated Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Outcome 1 Month Later in Schizophrenia: An Open Trial. *Front Psychiatry.* 2017 Sep 29;8:184. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00184.

2) Narita Z, Stickley A, DeVylder 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

3) 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. *Front Neurology*. 2021 Feb 11;12:583027.doi: 10.3389/fneur.2021.583027

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, 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 the first year are as follows.

1. The physiological mechanism of gait improvement with rhythmic sound stimulation in patients with Parkinson's disease -fMRI study

Patients with Parkinson’s disease (PD) suffer from gait disturbance, which, in some patients, can be improved with rhythmic stimulation. This effect is useful for rehabilitation treatment. We investigate brain activation patterns with functional magnetic resonance imaging (fMRI) in patients with PD while they are imaging gait with rhythmic sound stimulation (RS).

During gait imagery in patients with PD, the left parietal operculum was less activated with rhythmic sound stimulation than with white noise, while no change was observed in healthy adults, suggesting that rhythmic auditory stimulation may support the sensory-motor networks involved in gait, thus alleviating the overload of the parietal operculum and compensating for its dysfunction in these patients.

2. Study on Neuromodulation Therapy for Mood Disorders (Electroconvulsive therapy: ECT)

Brain stimulation therapy for mental illness has played a complementary role to drug therapy. Electroconvulsive therapy (ECT) is a treatment that can induce immediate and valuable treatment effect, and it is recommended for cases who have imminent suicidal ideation or do not respond to drug therapy. Although several exploratory studies with a small number of cases on ECT stimulation conditions have been conducted, comprehensive observational studies have not been reported.

We started a retrospective observational study to clarify the relationship between the effect of ECT and the clinical characteristics of patients. The aim to this study is to reflect the knowledge to clinical guideline and policy recommendations in Japan.

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

To conduct a randomized controlled trial (RCT) of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for depression and anxiety of patients with Parkinson's disease, we analyzed data of 135 patients retrospectively. As a result, 21.5 percent of patients had depression and 67.4 percent of them had anxiety. Based on this knowledge, we will plan a protocol of RCT next year.

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 that occur 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.

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 covered by insurance 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.

Patients with neuropsychiatric disorders such as Parkinson's disease often suffer from intractable pain that significantly impairs activities of daily living. We use spinal cord stimulation (SCS) therapy to reduce pain in such cases. We analyzed observational data before and after SCS therapy in patients with Parkinson's disease. Significant improvement was seen not only in pain (Visual Analogue Scale and Short-Form McGill Pain Questionnaire-2) but also in motor function (2 minutes walk test, Timed UP and Go test, etc.) after SCS. These indices are thought to useful for evaluating clinical outcome of SCS therapy.

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

To investigate the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on higher cortical dysfunction in patients with psychiatric disorders, we analyzed the data of speech during verbal fluency task and examined the effect of tDCS on memory organization in patients with schizophremia.

Comparison between before and after tDCS in the patient group suggested that the cohesiveness of animal names for each cluster was improved by tDCS. In the patient group, similarity among items after tDCS was closer to that of healthy subjects than before tDCS. These results suggested that tDCS might improve structure of semantic memory in patients with schizophrenia.