

安静状態の脳活動に対する頭蓋電気刺激療

Jamie D. Feusner,¹ Sarah Madsen,¹ Teena D. Moody,¹ Cara Bohon,¹ Emily Hembacher,² Susan Y. Bookheimer³ & Alexander Bystritsky¹

¹ Department of Psychiatry and Biobehavioral Science, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California

² Department of Psychology, University of California, Davis, California

³ Center for Cognitive Neuroscience, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, California

キーワード

CES、デフォルトモードネットワーク、fMRI、前頭－頭頂ネットワーク、内在結合ネットワーク、感覚運動ネットワーク

連絡先

Jamie D. Feusner, Department of Psychiatry and Biobehavioral Science, David Geffen School of Medicine, 300 UCLA Medical Plaza, Suite 2200, Los Angeles, CA 90095.
Tel: +1 310 206 4951, Fax: +1 323 443 3593
E-mail: jfeusner@mednet.ucla.edu

資金援助: Saban Family Foundation (Dr. Bystritsky) 給付金。

後援: National Institute of Mental Health (5K23 MH079212 – Dr. Feusner) 給付金。

受付: 2012年1月27日

受理: 2012年2月10日

doi: 10.1002/brb3.45

要旨

頭蓋電気刺激療法(CES)は、低強度のパルス電流を耳たぶや頭皮に印加することによる不眠、抑鬱、不安の治療法で、米食品医薬品局(FDA)の承認を受けている。臨床上的効果は経験上明らかであるにもかかわらず、その作用機序はほとんど知られていない。本研究の目的は、安静状態の脳活動に対するCESの急性効果の特徴づけることにあった。われわれの第一の仮説は、CESが皮質および皮質化領域の非活性化をもたらすのではないかというものであった。11名の健常対照被験者にCESを施行した。安静状態で、耳たぶに知覚レベル以下の閾値の電流をかけながら、機能的MRI走査を実施した。22秒間「オン」状態のブロックと22秒間ベースライン状態(装置「オフ」)のブロックを交互に繰り返し、0.5 Hzと100 Hzの刺激について試験した。第一の結果測定は、装置がオン状態とベースライン状態のときの血中酸素レベル依存(BOLD)データの相違であった。第二の結果測定は、デフォルトモードネットワーク、感覚運動ネットワーク、前頭－頭頂ネットワークの結合性に対する刺激の影響であった。0.5 Hzと100 Hzの刺激はともに、正中線前頭－頭頂部の顕著な非活性化をもたらした。100 Hz刺激は、デフォルトモードネットワーク(DMN)の結合性の増大と減少の両方に関係していた。結果は、CESは高周波数・低周波数刺激ともに類似のパターンで大脳皮質の非活性化をもたらし、DMNの結合性を変化させることを示唆する。こうした効果は高周波数または低周波数のノイズによる干渉の結果もたらされた可能性があり、脳振動のわずかな摂動が正常な安静状態の脳活動に有意な影響を及ぼす可能性がある。結果はCESの作用機序を知る手がかりとなり、効果的治療のための最適パラメータが今後開発される際に役立ち得る。

序

頭蓋電気刺激療法(CES)は、耳たぶ、乳様突起、頬骨弓、または顎骨－後頭骨結合部に装着した電極を介して微弱な交流パルス電流(< 1000 μ A)を印加する非侵襲的な治療装置である。1979年、米食品医薬品局(FDA)は不眠、抑鬱、不安の治療装置としてCESを承認し、装置は個人向けに市販されている。対照研究から、CESは不安、頭痛、線維筋痛、禁煙、薬物離脱症候群、および(全研究においてではないが)疼痛に有効であるとの証拠が得られている(Bianco 1994; Klawansky et al. 1995; Kirsch 1996; DeFelice 1997; Gilula 2007; レビューとメタ分析についてはO'Connell et al. 2010参照)。対照研究の大多数は不安治療に対するCESの有効性を評価しているが、健常者サンプルについて実施されたものがほとんどであった(Klawansky et al. 1995; DeFelice 1997)。しかしながら、全般性不安障害(GAD)患者の6週間に及ぶ非盲検パイロット研究においては、耳たぶに装着したCESがGAD症状を低減することが発見された。ベースラインとエンドポイントを比較したハミルトン不安尺度で平均40.4%という有意な低下が実

証されている(Bystritsky et al. 2008)。

上記症候群に対する治療効果については実証的な証拠があるにもかかわらず、微弱電流を耳たぶや頭皮に印加することが臨床的变化にどう影響し得るのかに関しては、おそらくはその機序に関する研究が不足しているために懐疑的な見方が依然としてある。脳神経・精神疾患の治療に脳刺激の手法がますます大きな期待を寄せられるなかで(George et al. 2007)、その作用機序の解明は有効性の向上、新手法の開発、安全性の評価に欠かせない。

CESの電流がどのようにして脳活動に変化をもたらすかは依然不明である。印加されたCES電流の42～46%が脳に入る。最高レベルの電流は視床で記録されている(Rush & Driscoll 1968; Jarzembski & Sances 1970)。ひとつの理論は、頭蓋交流電流(AC)刺激が皮質ノイズを導くことにより脳波振動に干渉するのではないかとする(Zaghi et al. 2009)。ラットの脳スライスの体外研究では、高周波数(50～200 Hz)の正弦波AC刺激が細胞体と軸索の活性を抑制することが知られている(Jensen & Durand 2007)。おそらく、CESの影響について現在までに最も調査が進んでいるのは脳波計(EEG)による研究で

あろう。EEG研究では、CESでの治療中および治療後に記録が変化することが知られている。サルでは、CES後にEEGのアルファ波が緩慢となり、この変化はストレス刺激に対する拒否反応の低減と関係していた(Jarzembski 1985)。EEG検査と同時に0.5 Hzと100 HzのCES電流を印加すると、アルファ波の平均周波数が下方シフトし、その影響は100 Hz刺激のほうが大きかった(Schroeder & Barr 2001)。CESはまた、アルファ帯域の中央周波数およびベータ帯域の電力画分の減少をもたらす(Itil et al. 1972)。こうした変化は訓練をつんだ瞑想者のEEG変化と類似しており、リラックス状態に関係するのかもしれない(Banquet 1973)。脳波振動パターンのこうした変化が臨床状態改善の原因なのか結果なのかは不明であるものの、パルス電流が神経系の機能に割り込んでいる可能性がある。

本研究の目的は、CES刺激が安静状態の脳活動パターンと、内在結合ネットワーク内の機能的結合性に及ぼす直接的影響を判定することであった。今回の調査は、頭蓋刺激と機能的脳神経画像検査を同時に用いた脳活動に対するCESの直接的影響に関する初めての調査である。われわれは刺激が脳波振動に干渉すること、および脳波周波数(アルファ波の平均周波数)の減少に関係しているとの証拠を基に、CESが皮質および皮質下(視床)領域の非活性化をもたらすのではないかと仮説を立てた。また、0.5 Hzと100 Hzの刺激では異なるパターンが得られるのではないかと予測した。さらに、われわれは刺激が背前頭一頭頂ネットワーク(FPN)(Corbetta & Shulman 2002)(CESで注意力が向上したという証拠[Southworth 1999])および感覚運動ネットワーク(SMN)(Mantini et al. 2007; Schopf et al. 2010)(疼痛に対し臨床効果をもつという証拠)などの内在結合ネットワークを変化させるのではないかと仮説を立てた。また、EEGベータ帯域(100 HzのCESが影響を及ぼす帯域[Schroeder & Barr 2001])がこのネットワークと相関することが知られているため(Mantini et al. 2007; Laufs 2008)、刺激がデフォルトモードネットワーク(DMN)の結合性も変化させるのではないかと予測した。

材料と方法

被験者

研究プロトコルは、UCLA学内審査委員会の承認を得た。研究の性格と起こり得る結果について説明した後、インフォームドコンセントを得た。

年齢18～65歳、健康な右利きの男女11名の被験者を地元で採用した。応募者には精神神経学的簡易面接(MINI)(Sheehan et al. 1998)を行い、精神疾患診断統計マニュアル(DSM-IV)の第1軸精神疾患(活性物質の乱用を含む)基準を満たす者や、調査者が自暴自棄と判断した者は除外した。その他の除外基準として、神経疾患や脳の代謝に影響する疾患も含めた。向精神薬の服用者も除外した。妊娠中や授乳中の女性、また信頼するに足る避妊法を用いておらず、妊娠する可能性のある女性も除外した。磁気共鳴画像撮影(MRI)上の制約から、体重が126キログラムを超える者および電子装置や強磁性材料を植えている者も除外した。

CES装置

実験には、製造者であるElectromedical Products International社(Mineral Wells, TX)から提供を受けたAlpha-Stim® 100 微弱電流頭蓋電気療法装置を使用した。Alpha-Stim® 100 は、周波数0.5 Hz、1.5 Hz、100 Hzの双極非対称矩形波、および10～600μAの範囲内で連続的に調整可能な電流強度を生成することにより頭蓋電気刺激を行う装置である(<http://www.alpha-stim.com>)。臨床治療で最も一般的に使用される0.5 Hzと100 Hzのパルス周波数を試験した。今回の実験のために製造者が装置を改造し、22秒間の「オン」ブロック(具体的には装置の制約上、10秒間オンー2秒間オフー10秒間オン)と22秒間の「オフ」ブロックを自動的にサイクルするようにした。装置は銅線で非強磁性の電極(接触部の直径1.5 cm)に接続した。電極は被験者の左右の耳たぶに配置した。

MRIスキャンに先立つ

CES感覚閾値試験

被験者一人ひとりに合わせた知覚可能レベル以下の強度の電流を印加するようにし、MRIスキャナー内で意識的に電流を感じられる可能性を最小限に抑えた。これは、刺激感知に関係する活性化パターンを防止するためであり、装置の臨床使用法とも一致している。試験はMRIスキャナー外部で強制選択法を用いて行い、装置のオン・オフを偶然以上のレベルで推測できないようにした(詳しくは、裏付け資料を参照)。

MRI環境でのCESの安全性試験

実験に先立ち、MRIスキャナー内でのCES使用を試験し、電流、電圧、温度の点から安全性を確認して、MRI画像にアーチファクトや領域の不均質性を生じないことを検証した(裏付け資料を参照)。

行動測定

CES刺激に関連する不安の変化を評価するため、被験者にはfMRIスキャンの前後に状態・特性不安検査(STAI)の状態の部分を実施した(Spielberger et al. 1983)。

fMRI

被験者をスキャナー内に入れ、電極を耳たぶに装着した。電極は銅線でCES装置に接続し、調査者がスキャナー制御室でCES装置を操作した。被験者には、「スキャン中は目を閉じ、眠らないように。特に何も考える必要はない」との指示を与えた。スキャン後、スキャン時に刺激を感じられたかどうか非公式に質問した。

実験はブロックデザインとし、22秒間の「オン」ブロック6回と、22秒間の「オフ」ブロック6回が交互になるようにした。「オン」「オフ」サイクル前に37.5秒のベースライン、「オン」「オフ」サイクル後に33.5秒のベースラインとした。各実験の合計継続時間は5分35秒であった。被験者は0.5 Hzと100 Hzの各々のパルス周波数を1回完了した。順序は被験者間で釣り合いをとった。制御室の調査者は、スキャン中にCESがいつ「オン」「オフ」するか分かっていなかったが、実験中の被験者は調査者といかなるコンタクトもなかったため、黙示

的にも明示的にも調査者がオン・オフ時期を知っていることに影響されなかった。対照条件はこのようにして実験に組み入れた。実験ではCESがオフのときのブロックがあるものの、被験者にはこれがいつ起きるのか分からなかった。

MRIスキャナーは3-Tesla Trio (Siemens) を使用し、T2*加重エコープラナー撮像法(EPI)グラジエントエコー・パルスシーケンス(繰り返し時間(TR)= 2.5 sec、エコー時間(TE)= 21 msec、フリップアングル= 75°、マトリクス= 64 x 64、視野= 24 x 24 cm、面内ボクセルサイズ 3.1 x 3.1 mm、スライス厚 3 mm、1-mm中間スペース、合計34スライス)を用いて、BOLDコントラストを評価した。対応帯域幅T2加重画像を得て、機能的画像登録を行った。また被験者ごとに、さらに解像度の高いボクセルサイズ1-mm³のT1加重三次元磁気共鳴画像を得て、詳細な大脳画像を得た。これには磁化調製急速グラジエントエコー法(MP-RAGE)を用い、そのパラメータはTE = 2.26 msec、TR = 1900 msec、TI = 900 msec、フリップアングル = 9.00°、視野 = 240 x 256、マトリクス = 240 x 256、スライス厚 = 1 mm、176スライスとした。

画像補正には、運動補正、頭蓋除去、5 mm半値幅ガウス核の空間平滑化、同係数による全容積の平均ベース強度正規化、および一時的ハイパスフィルタリングを行った。各被験者の機能画像を原スペースの対応帯域幅構造画像とともに登録してから、MP-RAGEスキャンへの第二段階の登録を行い、最後にこれらをモントリオール神経学研究所の平均化された152の標準脳で定義される標準構造画像に登録した。高解像度画像と標準画像への登録は、FLIRTを用いて行った(Jenkinson & Smith 2001; Jenkinson et al. 2002)。

統計処理

ボクセル解析

画像解析には、FEATソフトウェア(FMRI Expert Analysis Tool)バージョン5.98を使用した。これは、オックスフォード機能的MRI脳ソフトウェアライブラリ(ESL)www.fmrib.ox.ac.uk/fslの一部である。時系列統計解析には、自動相関補正を用いたFMRIBの改良線形モデル(FILM)を使用した(Woolrich et al. 2001)。Z統計画像の閾値を設定したが、これには $Z > 2.3$ により求めたクラスターおよびクラスター有意性閾値 $P = 0.05$ を用いた(Worsley 2001)。

第一レベル(個別被験者)解析については、各「オン」時間とベースライン時間の実験パラダイムの畳み込み関数を用いて、標準的な血液動態反応関数とその時間導関数で血液動態反応関数をモデル化した(Aguirre et al. 1998)。正規化データは、0.5 Hzと100 Hzの周波数の両方につき、「オン」とベースラインのコントラストに関連した血液動態変化をモデル化するためのリグレッサーを用いて解析した。22秒間の「オン」ブロックについては、装置が実際にオンとなる2回の10秒間だけをモデル化し、中間の2秒間のオフ時間はモデル化しなかった。ベースラインは、6回の「オフ」ブロックと試験終了時の33.5秒間で構成される。相対的な活性化(「1」とモデル化)と非活性化(「-1」とモデル化)の両方を試験した。第二レベル(グループ)解析については、被験者を偶然要因として、FLAME 1 + 2(FMRIBの混合効果の局所分析)を用いて被験者のデータを組み合わせた(Beckmann et

al. 2003)。さらに、0.5 Hzと100 Hzの周波数に関連する活性化を比較するための対比を行った。

関心領域(ROI)解析

視床活性へのCESの影響に関するわれわれの仮説を試験するため、FSLに付属のハーバード・オックスフォード確率的皮質下構造アトラスから作製した視床用の解剖マスクを用いた(50%確率マスク)。各領域の平均信号変化率(%)を算出し、一対の標本によるt-検定で「オン」とベースラインを比較した。

電流強度の予備解析

刺激電流の強度と脳活性化パターンとの関係を調査するため、被験者の個別電流強度(表S1)を一般線形モデルのリグレッサーとして用いた。

「オン」とベースラインのブロックごとの解析

装置が「オン」のときとベースラインのときの脳活動への影響の信頼性を知るため、各「オン」ブロックについて個別にBOLD信号変化率を解析し、ボクセル解析から有意に非活性化したとみられる領域を平均化した。この二次解析について非独立性によるバイアスを低減するため、1被験者除外(LOSO)法を用いた(Esterman et al. 2010)(図S1、方法については裏付け資料参照)。

精神心理学的相互作用(PPI)解析

特性がよく知られた3つの安静状態ネットワーク、DMN(Shulman et al. 1997; Buckner et al. 2008)、SMN(Mantini et al. 2007)、FPN(Sridharan et al. 2008; Spreng et al. 2010)の機能的結合を調査した。CESがこれらのネットワークにどう影響するのかを試験するため、精神心理学的相互作用(PPI)解析を用いた(Friston et al. 1997)。PPI解析は線形回帰法である。シード領域の活性化に関連する脳全体のBOLDの経時変化を表わす1個のリグレッサー(「生理的リグレッサー」)、装置の「オン」状態とベースライン状態に関連する脳活性化を表わす1個のリグレッサー(「心理的リグレッサー」)、そして前記2個のリグレッサーの相互作用である1個のリグレッサーを用いる。3番目の相互作用リグレッサーは、「オン」状態のCESと特異的に関連する概念的にはシード領域との機能的結合が増大する脳の領域である。

われわれは、両側後帯状回の4 mm球形シード領域(DMNを特定した従来研究[De Luca et al. 2006; Uddin et al. 2009]に合致するモントリオール神経学研究所(MNI)座標の-14、-56、12および6、-56、16を中心とする領域)、両側中心後回のシード領域(SMNを特定した従来研究[Mantini et al. 2007]に合致するMNI座標の-29、-32、57および33、-29、56を中心とする領域)、下頭頂小葉(IPL)のシード領域(FPNを特定した従来研究[Mantini et al. 2007]に合致するMNI座標の50、-45、51および-41、-57、51を中心とする領域)を用いた。各ネットワーク内の他ノードに調査を制限するため、FSLに付属のハーバード・オックスフォード確率的皮質構造アトラスから作製したマスクを用いた。DMNマスクは中央前頭前皮質、海馬、およびIPL(特異的には角回と縁上回)、SMNマスクは中心前回と中心後回、補足運動野

(SMA)、および副帯状皮質、FPNマスクは中心前回と中前頭回で構成した。

fMRIデータ処理は、FEATバージョン5.98を用いて行った。より高レベルの解析は、OLS(最小2乗推定法)、単純混合効果を用いて行った。Z統計画像の閾値は、 $Z > 2.0$ により求めたクラスターおよびクラスター有意性閾値 $P = 0.05$ を用いた(Worsley 2001)。PPI解析には低めの統計的閾値($Z > 2.0$)を用いたが、これは生理的リグレッサー／心理的リグレッサー間に起こり得る多重共線性と相互作用条件のゆえに、この種の解析に固有の検定力が低いためである。

結果

被験者の構成(表S1)

当初は被験者として13名が登録された。1名は最低電流の10 μ Aで刺激を感知できたため除外した。他の1名は、閉所恐怖症のためfMRI試験を行えなかった。従って、データは11名の被験者から収集・解析した。

行動データ(表S1)

STAIの平均は、実験前後で有意差はなかった(実験前: 21.9 ± 3.9 、実験後: 22.6 ± 3.1 ; $t_{18} = .428$ $P =$

前: 21.9 ± 3.9 、実験後: 22.6 ± 3.1 ; $t_{18} = .428$ $P = .674$)。スキュン中に感覚に気付いたと報告したのは、1名だけであった。スキュンの間中、左の耳たぶのヘッドホンを押つけていた場所(電極の場所ではなく)に絶えず「感覚」を感じていた。

「オン」とベースラインのボクセル解析(図1、図2、表1)。

いずれの周波数でも、被験者は前頭、頭頂、後頭の正中線域の非活性化を示した。0.5 Hz刺激の全部は、SMA、両側中心前回と中心後回、右後帯状皮質、右外側後頭皮質、および両側楔前部を含む領域の活性低下と関連していた。100 Hz刺激の全部は、左右SMA、右縁上回、右上頭頂小葉、および左上前頭回を含む領域の活性低下と関連していた。いずれの周波数についても、活性が増大した領域はなかった。0.5 Hzと100 Hzの活性化パターンを直接比較したが、両周波数の間に有意差はなかった。

実験の刺激時間ごとの非活性化パターンを知るために行ったブロックごとの解析では、0.5 Hzと100 Hzの両方のブロックの大多数が「オン」時の非活性化とベースライン時の相対的活性化という信頼度の高いパターンを示した(図3)。

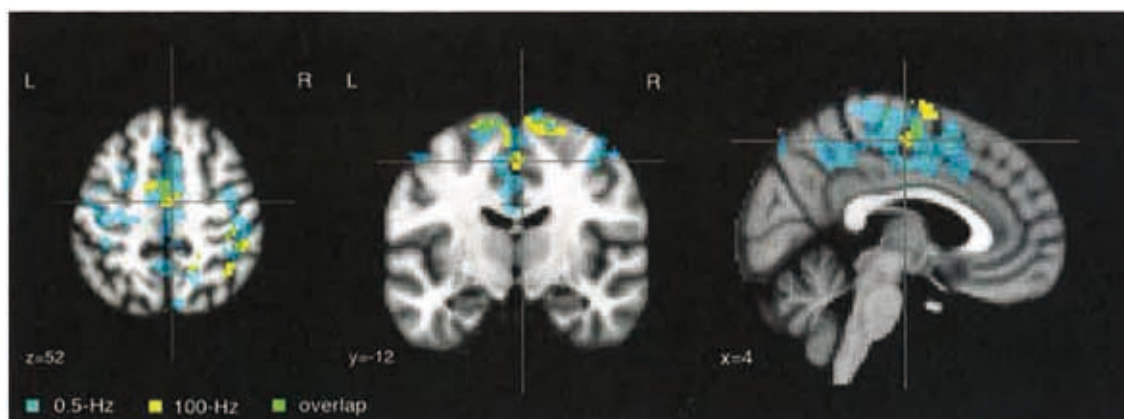


図1. 頭蓋電気刺激療法(CES)の結果、脳活動が低下した領域。0.5 Hz刺激(青)、100 Hz刺激(黄)、両周波数の重複領域(緑)。

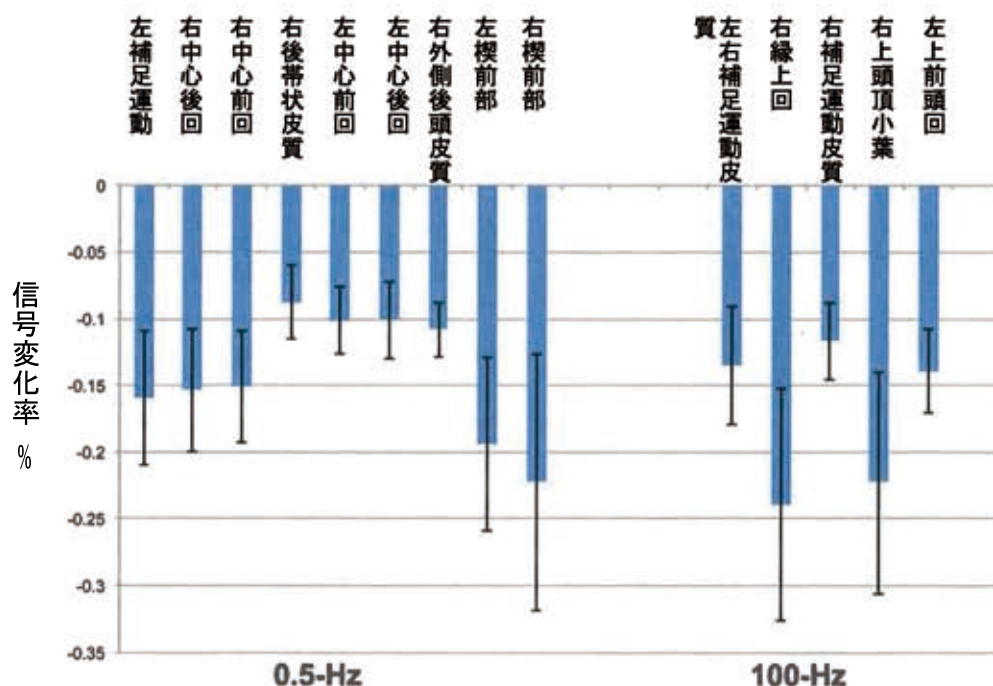


図2. CES「オン」時とベースライン時の0.5 Hzと100 Hz刺激に関連する脳の非活性化領域(BOLD信号変化率 ± SEM)。ボクセル解析の局所最大値に基づく。

表1. 頭蓋電気刺激療法（CES）による非活性化領域の局所最大値

	MNI座標			
	Zスコア	X	Y	Z
0.5 Hz				
左補足運動皮質	3.73	-2	-4	56
右中心後回	3.66	44	-30	48
右中心前回	3.57	42	-10	56
右後帯状皮質	3.47	16	-40	38
左中心前回	3.37	-24	-24	54
左中心後回	3.36	-40	-24	46
右外側後頭皮質	3.35	18	-70	46
左楔前部	3.33	-2	-74	44
右楔前部	2.75	6	-76	50
100 Hz				
左右補足運動皮質	3.61	0	-6	58
右縁上回	3.45	46	-38	56
右補足運動皮質	3.34	8	2	64
右上頭頂小葉	3.32	24	-52	70
左上前頭回	3.32	-14	-4	70

関心領域（ROI）解析

0.5 Hz、100 Hzのいずれについても、装置が「オン」のときとベースラインのときで視床の平均活性に相違は認めなかった。

電流強度回帰解析

電流をリグレッサーとするボクセル解析から、100 Hz刺激については電流と活性化の間に明確な関連性が判明したが、0.5 Hz刺激についてはそうした関連性はなかった。領域には、左右後帯状皮質、左上頭頂小葉、左角回、左縁上回、左外側後頭皮質が含まれた（表S2）。どの領域でも、脳非活性化との有意な関連性はなかった。従って、電流強度に関するこのパターンは、「オン」・ベースライン解析で認められたパターンとは異なっており、皮質非活性化は刺激の強度よりも周波数により多く依存する可能性があることを示唆している。

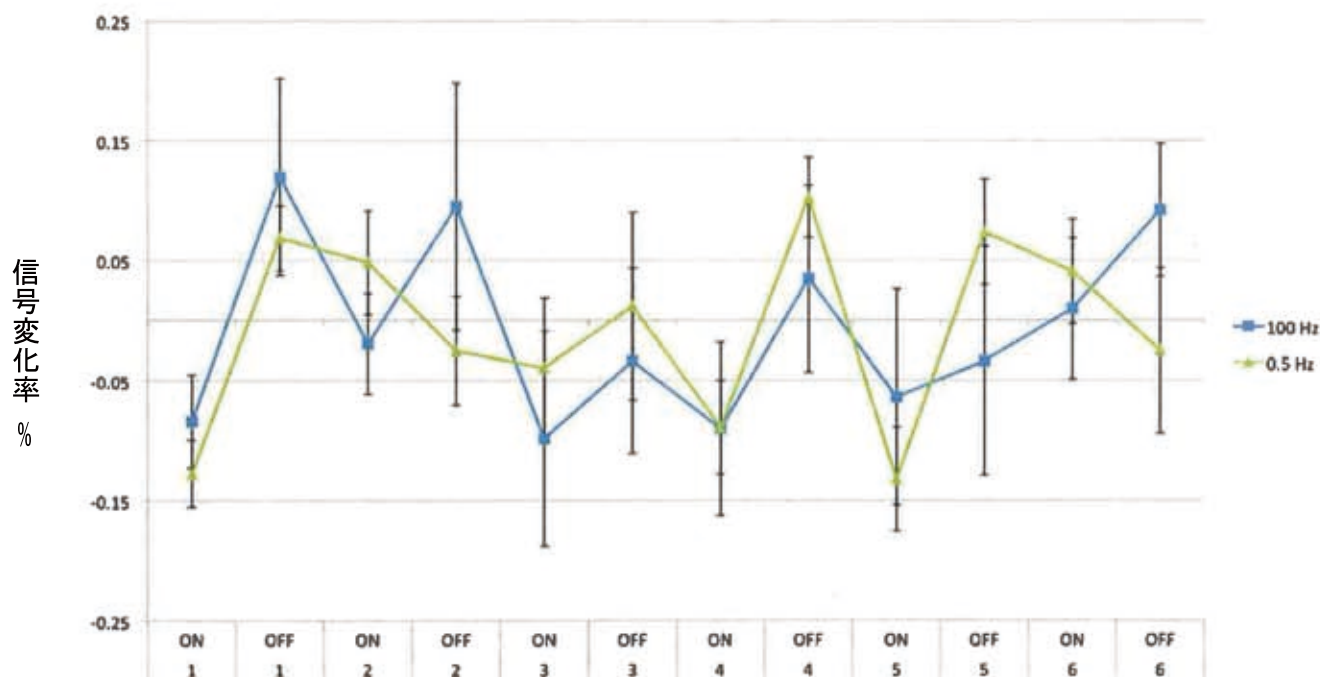


図3. ブロックごとの活性化／非活性化の経時変化。被験者11名全員の1被験者除外群活性化マップから、重複領域を平均化。（図S1参照）

PPI解析（図4、表2）

DMNの解析では、100 Hzは後帯状皮質シードと左側頭平面、両側中心後回、および両側前縁上回の間での結合増大と関連していた（図4、表2）。100 Hz刺激の全部は、後帯状皮質シードと左後縁上回、左角回、および左上外側後頭皮質の間での結合低下と関連していた。0.5 Hz刺激の全部は、結合性の有意な変化とは関連がなかった。SMNに関しては、100 Hzも0.5 Hzも結合性の有意な変化とは関連がなかった。FPNに関しては、いずれの周波数についても結合性の有意な変化はなかった。

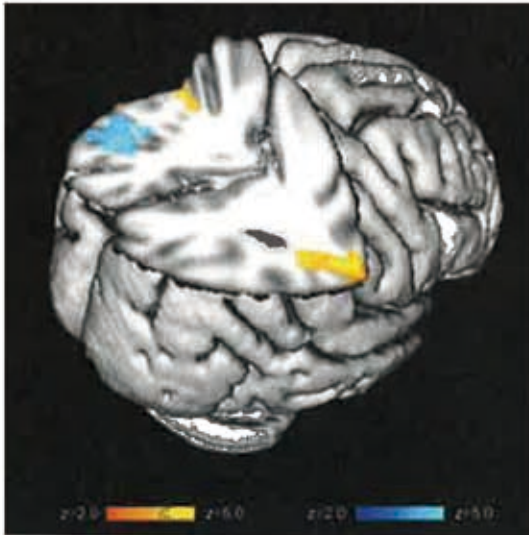


図4. デフォルトモードネットワークで、100 Hz刺激で結合性が変化した後帯状皮質シード領域。結合性が増大した領域を黄色一橙色で、結合性が低下した領域を青色一薄青色で示す。

表2. デフォルトモードネットワークで、両側後帯状回（シード領域）と他の領域の間で100 Hz時のCES刺激に関連する機能的結合性の変化領域。Zスコアと局所最大値のMNI座標（x, y, z）を示す。

領域	デフォルトモードネットワーク			
	Zスコア	X	Y	Z
結合性増大領域				
左側頭平面	3.87	-52	-34	14
右中心後回	3.56	66	-14	14
左縁上回、前	3.48	-68	-26	24
左中心後回	3.4	-68	-22	24
右縁上回、前	2.89	58	-26	32
結合性低下領域				
左縁上回、後	3.34	-42	-44	34
左角回	3.18	-38	-58	40
左外側後頭皮質、上	2.59	-48	-62	50

考察

今回の研究結果は、0.5 Hzと100 HzのCESが正中前頭前部および頭頂部領域で大脳皮質の非活性化をもたらすことを示唆する。100 HzはDMN内の結合性を有意に変化させた。CESは0.5 Hzと100 Hzで同様の皮質非活性化パターンをもたらすように見えるが、100 Hz刺激のほうが機能的結合性のより強い変化に関係している。さらに、皮質非活性化パターンは電流強度に関連するパターンとは異なり、皮質非活性化は刺激の強度よりも周波数により多く依存する可能性があることが示唆される。

上記結果は、CESの作用機序の解明に役立つ可能性がある。これまでに提唱された機序としては、脳振動パターンの変化、神経伝達物質やエンドルフィンの放出、進行中の皮質活性の中断、或いは抹消神経刺激による二次的影響などがある（Zaghi et al. 2009）。これらの提唱機序は、相互排他的ではない

可能性がある。たとえば、CESの振動電流が皮質に達し、そこで通常安静状態の皮質活性を中断して、非活性化をもたらす可能性がある。CESはこのようにして脳振動パターンを変化させるのかもしれない。今回の研究で刺激に関連するBOLD信号の低減が認められたことは、アルファ波の平均周波数または中央周波数が刺激で下方にシフトすることを実証した従来のEEG研究と一致する（Itil et al. 1972; Schroeder & Barr 2001）。これは、同時に共局在化した電気生理学的記録とfMRI記録の研究（Magri et al. 近刊）および癲癇の研究（Archer et al. 2003）において、低周波数の脳活動がBOLD信号の低下に関連するものであることが知られているためである。今回の研究で0.5 Hz刺激に対し100 Hz刺激では異なる結合性の変化が観察されたことは、従来の研究でEEGパターンに対してこれらの周波数が重複はあるにせよ、いくぶん異なる影響を及ぼすことが認められたことと関連付けることができる（Schroeder & Barr 2001）。今回の研究で0.5 Hzではなく100 Hzの刺激がDMNの結合性に有意な影響を及ぼしたことは、0.5 Hzではなく100 HzがDMN活性に強い相関を有するとみられるベータ帯域に影響するとの従来の観察に関連付けることができる（Mantini et al. 2007; Laufs 2008）。

電流がどのように脳に達するかについては、今回の研究では耳たぶ装着の電極を用いたため、微弱交流電流はまず脳神経の求心分岐を刺激する可能性がある。刺激は当初、耳たぶに装着した電極付近を始源とする顔面神経、舌咽神経、および／または迷走神経の諸分岐で起きる可能性があり、その後、脳幹、視床、さらには皮質に運ばれる。

臨床的に有効な2種類の周波数（100 Hzまたは0.5 Hz）は、脳の非活性化と関連していたが、電流の振幅は関連がなかった。このことからさらに、CESはある種の脳振動パターンに干渉する高周波数または低周波数のノイズを導入することで、通常の皮質活性を中断して影響を及ぼすのではないかとこの機序に関する証拠が得られる。

今回の研究結果は、いくつかの重要な臨床上の意味合いをもつ。脳に異なる周波数の交流電流を印加すると、DMNのノード間のやりとりを変化させる可能性がある。不安障害や抑鬱等の患者を対象とした研究では、これらの内在結合ネットワークで異常が発見されている（レビューは [Broyd et al. 2009] 参照）。ある研究では、不安障害患者が脅しに関係する言葉を提示されたときに、後帯状皮質（PCC）、下頭頂小葉のほか、中央前頭前皮質と視床を含むDMNと重複する領域の活性が低下することが実証されている（Zhao et al. 2007）。Liaoらは、社会不安障害者のSMNとDMNの機能的結合が低下することを発見した（Liao et al. 2010）。さらに、急性疼痛（Mantini et al. 2009）、慢性疼痛（Baliki et al. 2008）患者は、DMNに異常な機能的結合を持つことが判明してい

る。

脳の非活性化と内在結合ネットワークに対するCESの特異的効果が、どのように形を変えて臨床症状に影響するのかは今後の研究を待たねばならない。不安障害患者や抑鬱患者でのひとつの可能性としては、DMNの変化が心配や考え込みを促進する内面的対話から解放（Hamilton et al. 2011）、同時に／或いは外部刺激に対する注意力を促進する治療的効果を持つというものである。この発生機序として、PCCと縁上回、中心後回との間のDMN内結合が増大することにより（本研究で見られたように）、外部感覚情報の統合が促される可能性がある（Bear 1983）。こうしたプロセスの理解をさらに深めることで、周波数などのCESパラメータを個人ごとに合わせて、異常な働きをする内在結合ネットワーク内の別種結合を治療上の標的とすることができる。

今回の研究には、考慮すべき制限がいくつかある。サンプルサイズが小さいことで、安静状態の脳活動のさらに小さな変化を検知するには、検知力が不十分であった可能性がある。別の制限としては、純粋な疑似条件を用いなかったことがある。むしろ、スキャン前に感覚的な閾値を試験し、被験者は刺激がオンなのかオフなのかを検知できないようにして、対照ブロック（「ベースライン」に使用）を実験デザインに織り込み、刺激「オン」ブロックと比較できるようにしたのである。実験にはこうした個人別の知覚レベル以下の電流を用いたが、被験者がスキャン時にブロックごとの刺激を感知していたかどうかを正確に検証する方法がなかった。感知していれば、実験の「安静状態」が中断されていたことになる。しかしながら、スキャン後に被験者に質問した結果、左の耳たぶに一定（非交流）の「感覚」を感じていたのは一人だけであった。これは実験に用いたCESのパターンと一致せず、むしろヘッドホンの圧力によるものとみられた。さらに別の制限として、実験での刺激が短時間かつ間欠的であったため、その所見をより長期間の治療における変化に外挿することには限界がある。加えて、今回は臨床症状のないサンプルであったため、不安レベルが刺激の前後で低かった。この症状に対する直接的な効果があるとしても、それを理解することには限界がある。皮質の非活性化と内在結合ネットワークの変化が、どのようにして治療的な作用機序となるのかを更に解明するためには、臨床症状のあるサンプルで同様の研究が必要である。

結論

本研究は、CES刺激が皮質の非活性化をもたらすだけでなく、脳のDMNでの結合を変化させる可能性があることの証拠を提供する。これは、脳振動パターンのわずかな摂動が脳活動と内在結合ネットワークの有意な変化の原因となり得ることを示唆する。本研究の所見はCES作用機序の証拠を提供し、臨床症状のあるサンプルでの治療試行の手引きとなり得る。脳の特異的な系統と経路が、不安、疼痛、不眠等の病態を緩和する機序に基づき、効果的治療のためのCESパラメータの最適化が可能となる。

謝辞

Saban Family Foundation (Bystritsky) 給付金による資金援助を得た。また、National Institute of Mental Health (5K23 MH079212 - Feusner) 給付金による後援を得た。研究デザインに関してはM. Burock、MR スキャナーの安全性とアーチファクト試験についてはE. Pierce、J. Alger、J. Kaplan 各氏の助力を得た。ここに謝意を表する。

利害の対立

筆者のうちに報告すべき利害対立のある者はいない。