

# 経頭蓋直流電流刺激（tDCS）によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)  
over the Left Inferior Frontal Gyrus Facilitates not Semantic  
but Phonological Fluency

弘光 健太郎  
緑 川 晶

## 要 旨

経頭蓋直流電流刺激（transcranial direct current stimulation; tDCS）は、頭蓋上に装着した電極から微弱な直流電流刺激を与えることで、皮質機能の促進あるいは抑制を誘発する非侵襲的な刺激法である。tDCSは近年、臨床場面でのリハビリテーションへの応用が期待されているとともにその有用性も報告されている。本研究では、健常者における左前頭葉下部へのtDCSが言語流暢性課題の成績に及ぼす影響について検討した。参加者の左前頭葉下部に陽極電極を、右眼窩部に陰極電極を装着し、実刺激時と偽刺激時とで言語流暢性課題における単語想起数を比較した。結果から言語流暢性課題における音韻性流暢性機能がtDCSによって促進されることが明らかとなった一方で、意味性流暢性機能は促進されないことが示された。この結果は、音韻性流暢性と意味性流暢性が異なる神経基盤を有するという近年のイメージング研究の知見を支持するものであり、両者の機能的解離を示唆する。同時に言語流暢性を障害する疾患へのリハビリテーションにも応用が可能であり、患者の症状改善やQOL向上への一助となることが期待される。

## キーワード

経頭蓋直流電流刺激, 左下前頭回, 言語流暢性

## 目 的

経頭蓋直流電流刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) は、ヒトの脳に頭蓋上から微弱な直流電流を流すことによって、皮質機能を促進または抑制する刺激法であり、神経科学分野での皮質機能の同定、てんかんや失語症患者におけるリハビリテーションを目的として、経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation; TMS) に並んで使用されている脳刺激法である (Nitsche et al., 2008)。TMS と比較すると、tDCS は  $7\text{cm} \times 5\text{cm}$  ( $35\text{cm}^2$ ) という大きい電極を装着することで実施されるため、空間分解能に劣る。そのため機能を促進するためにフォーカスした領域とともに、隣接する領域の神経興奮を誘発してしまう可能性がある。しかしながら、tDCS は刺激の際、痛みによる実験参加者への不快感がほとんどない点において、TMS に比して、非侵襲的で安全性に優れているという特性を有する (Nitsche et al., 2003; 臨床神経生理学会 脳刺激法に関する委員会, 2003)。近年はリハビリテーションに主眼が置かれることが多く、失語症や健忘症などの神経学的症状にその効果が期待されている (Cattaneo et al., 2011; Fertonani et al., 2010; Javadi & Walsh, 2012; Monti & Cogiamanian, 2008; Vries et al., 2009)。なお、このような機能促進は、注意や覚醒度の変化によるものとする指摘もあり、課題に加えて視覚探索課題が実施されることもあるが、その影響はないとされている (Cattaneo et al., 2011; Fertonani et al., 2010; Monti & Cogiamanian, 2008)。

言語機能における促進効果については、言語流暢性課題 (Verbal Fluency Task; VFT) で検討されることが多い。たとえば Cattaneo et al. (2011) は、健常者におけるブローカ野への陽極刺激によって、言語流暢性課題の成績が促進されることを報告している (Cattaneo et al., 2011)。言語流暢性課題は特定の文字で始まる単語 (音韻性流暢性課題) や特定のカテゴリーに属す

経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離する単語 (意味性流暢性課題) を制限時間内にできるだけ多く想起する課題であるが, Cattaneo et al. (2011) は, ブローカ野への tDCS によって音韻性流暢性および意味性流暢性がともに促進されたと報告している。この結果は, 言語流暢性が左下前頭回 (left inferior frontal gyrus; LIFG) を責任領域とする知見に一致するものであった (Baldo & Shimamura, 1998)。なお, 近年の言語流暢性に関するイメージング研究のメタ分析では, 音韻性流暢性では左下前頭回の背側後部領域 (BA 44) の活性化がみられる一方で, 意味性流暢性は左下前頭回の腹側前部領域 (BA 45) を中心に前頭葉皮質の広領域の活性化が指摘されており, 音韻性と意味性とで流暢性が異なる神経基盤を司っていることが示唆されている (Costafreda et al., 2006)。またイメージング研究と同様に, 前頭葉病変例での検討においても, 音韻性流暢性では左前頭前皮質の背外側部の損傷に, 意味性流暢性では左右の背外側部および腹内側部を含む前頭前皮質の広領域の損傷によるものであるとされている (Szatkowska et al., 2000)。すなわち, 音韻性流暢性の機能が左下前頭回 (left inferior frontal gyrus; LIFG) を中心に司られている一方で, 意味性流暢性は左下前頭回以外にも左前頭前皮質および側頭頭頂葉などの広い領域で司られていることが示されており, 異なった神経基盤をもつことが示唆されている (Baldo et al., 2006; Birn et al., 2010; Costafreda et al., 2006; Heim et al., 2008; Pereira et al., 2013; Szatkowska et al., 2000)。

言語流暢性課題に関して, 特に音韻性流暢性課題の成績は言語体系や人種によっても異なることが知られている。たとえば, 研究によってその結果に違いはあるものの, 意味性流暢性では概して想起数における言語間の差異はみられない一方で, 音韻性流暢性では諸外国の言語と比較して日本語における想起数が少ないことが示唆されている (伊藤, 2006)。このように, 流暢性課題においては音韻性と意味性では異なった神経基盤であることが示唆されるとともに, 特に音韻性では言語体系によっても異なった機

能を用いている可能性が示唆される。

そこで本研究では、Cattaneo et al. (2011) の実験パラダイムに基づき、言語体系の違いによる差異を想定して日本人を対象に、tDCSによる言語流暢性課題の成績を音韻性および意味性の側面から検討することを目的とする。なお、課題の促進については、注意・覚醒の向上による二次的な効果が指摘されているため、本検討においてもこの効果を検証するため、流暢性課題に加え、視覚探索課題を実施することとした。

## 方 法

**参加者：**大学生7名(22.3±1.6歳, F = 4)。参加者は日本語を母語とし、本人および家族に神経学的およびその他の疾患の既往がないことを確認した。また参加者は全員右利きであることをエジンバラ利き手検査により確認した(Oldfield, 1971)。実験参加に先立ち、参加者全員より口頭および文書による同意を得た。なお本研究は、ヘルシンキ宣言および、経頭蓋直流電流を使用する際の安全基準(Nitsche et al., 2003; Nitsche et al., 2008; 臨床神経生理学学会 脳刺激法に関する委員会, 2003)に基づき、中央大学人文科学研究所倫理審査委員会の承認を得て実施した。

**経頭蓋直流電流刺激：**刺激装置として、neuroConn GmbH製のDC-STIMULATORを使用した。濃度0.9%の塩化ナトリウム(NaCl)溶液に浸した電極(7cm×5cm: 35cm<sup>2</sup>)を、陽極は左前頭葉下部(BA 44/45, T3-Fz(国際10/20法))、陰極は右眼窩部(F7-Cz)に装着した。電流強度は2mA、電流密度は0.057mA/cm<sup>2</sup>、刺激時間は20分であった。

**言語流暢性課題**(Verbal Fluency Task; VFT)：課題は音韻性流暢性課題と意味性流暢性課題を用いた。音韻性流暢性課題においては“さ”, “か”で始

経頭蓋直流電流刺激（tDCS）によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離  
 まる単語を、意味性流暢性課題では“動物”，“野菜”の名前を1分間でより  
 多く想起することを参加者に求めた。

**視覚探索課題**（Visual Detection Task; VDT）：言語流暢性課題実施後，視覚  
 探索課題を実施した。コンピュータのスクリーン上に注視点を呈示し，そ  
 の後左右いずれかに1sec 呈示される黒の正方形が左右どちらに呈示され  
 たかの判断をキー押しにて求め，反応時間を計測した。参加者1人につい  
 て1セッションごとに40試行，計80試行実施した。

**手続**：実験は2つのセッションからなる（図1）。セッション1では，  
 tDCSによる20分間の刺激（real tDCS）後，音韻性および意味性の流暢性課  
 題を実施した。その後，視覚探索課題が実施され左右判断への反応時間を  
 計測した。セッション2も同様の手続だが，tDCSは偽刺激（sham tDCS）  
 であった。なお，セッション1あるいはセッション2のどちらが偽刺激と  
 なるかは参加者間でカウンターバランスをとって設定した。またセッシ  
 ョン1とセッション2との間の間隔は30分であった。



実験は2つのセッションからなる。セッション1では，tDCSによる20分間の刺激（real  
 tDCS）後，音韻性および意味性の流暢性課題を実施した。その後，視覚探索課題を実施した。  
 セッション2も同様の手続だが，tDCSは偽刺激（sham tDCS）であった。

図1 実験手続

**統計分析：**音韻性流暢性および意味性流暢性における sham tDCS 後と real tDCS 後の単語想起数を、それぞれ対応ありの t 検定により比較した。多重性の問題を排除するため、Bonferroni 法により補正し、有意水準を 2.5% とした。効果量は Cohen's  $d$  を採用した。また、検定力  $1-\beta$  の算出には、G\*Power 3 (Faul et al., 2007: <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3/>) を使用した。

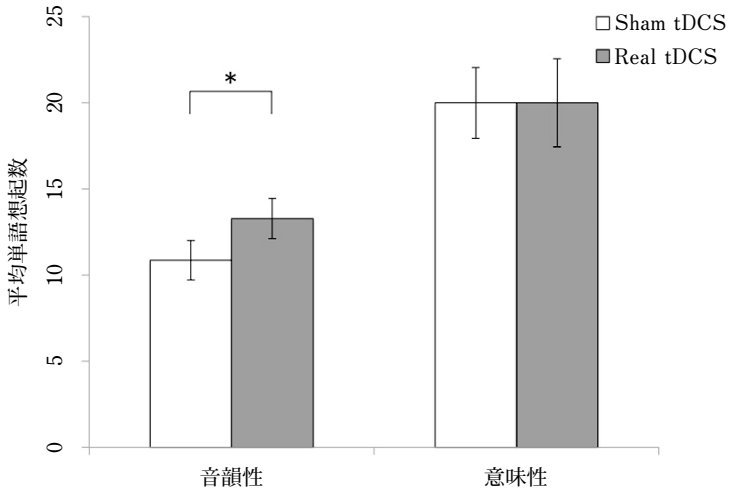
## 結 果

### 言語流暢性課題における単語想起数

図 2 に言語流暢性課題における条件ごとの単語想起数の平均値を示す。音韻性流暢性課題における単語想起数は、sham tDCS 条件より real tDCS 条件において多く、統計的に有意な傾向を示すものであった ( $t(6) = -2.63$ ,  $p = 0.035$ , Cohen's  $d = 0.84$ ,  $1-\beta = 0.68$ )。一方で、意味性流暢性課題における単語想起数は、sham tDCS 条件と real tDCS 条件との間に統計的に有意な差はみられなかった ( $t(6) = 0$ ,  $p = 1$ , Cohen's  $d = 0$ ,  $1-\beta = 0.05$ )。

また、real tDCS 条件をセッション 1 に、sham tDCS 条件をセッション 2 に設定した場合におけるセッション 1 の tDCS の持続効果がセッション 2 における単語想起数に影響を与えている可能性を確かめるために、sham tDCS 条件をセッション 1 に設定した場合とセッション 2 に設定した場合とで、sham tDCS 条件における音韻性流暢性課題の単語想起数に差が出ていないかを検討した。その結果、統計的な差はみられず ( $t(6) = -0.48$ ,  $p = 0.68$ , Cohen's  $d = 0.43$ ,  $1-\beta = 0.075$ )、real tDCS 条件をセッション 1 に設定した場合の tDCS の持続効果はなかったと考えられる。

経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離

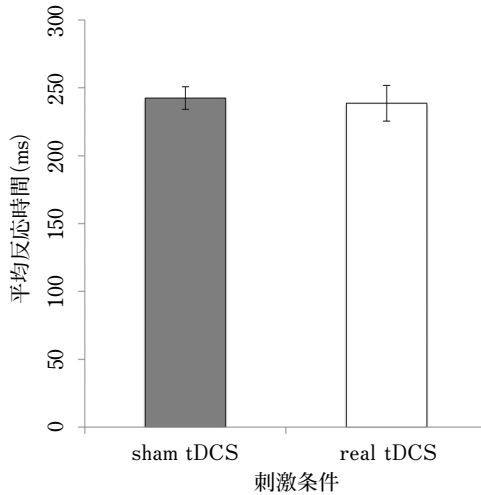


音韻性流暢性においては、real tDCS による平均単語想起数が sham tDCS によるそれよりも多い一方で、意味性流暢性においては平均単語想起数に差はみられなかった。エラーバーは標準誤差を示す。

図2 言語流暢性課題における条件ごとの平均単語想起数

### 視覚探索課題における反応時間

図3に視覚探索課題における条件ごとの反応時間の平均値を示す。左右判断の反応時間は、sham tDCS 条件と real tDCS 条件との間に統計的に有意な差はみられなかった ( $t(6) = 0.59, p = 0.57, \text{Cohen's } d = 0.13, 1-\beta = 0.08$ )。



各条件で40試行実施された左右判断の平均反応時間を示したものである。平均反応時間は、real tDCS条件と sham tDCS条件とで差がみられなかった。エラーバーは標準誤差を示す。

図3 視覚探索課題における条件ごとの平均反応時間 (ms)

## 考 察

言語流暢性課題の結果より、tDCSによる左前頭葉下部への陽極刺激が音韻性流暢性を促進する一方で意味性流暢性を促進しないことが示された。このように、検討の結果、流暢性課題において音韻性と意味性では異なった神経基盤を有することが明らかとなった。このことは音韻性流暢性の機能が左下前頭回 (left inferior frontal gyrus; LIFG) を中心に司られている一方で、意味性流暢性は左下前頭回以外にも左前頭前皮質および側頭頭頂葉などの広い領域で司られているという知見を支持するものである (Baldo et al., 2006; Birn et al., 2010; Costafreda et al., 2006; Heim et al., 2008; Pereira et al., 2013; Szatkowska et al., 2000)。



経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離

しかしながら、本研究と同様の手法を用いたにもかかわらず、Cattaneo et al. (2011) の検討では、音韻性だけではなく、音韻性・意味性ともに促進が示されていた。われわれの検討と結果が異なる理由の1つとして、言語体系の違いが考えられる。伊藤 (2006) は、他の言語圏 (特に英語圏、ギリシャ語圏) と比較した際に、日本人の意味性流暢性課題の成績は違いがみられない一方で、音韻性流暢性課題の成績が低いことを指摘している。このことは、言語体系の違いを反映している可能性が考えられる。欧米で用いられる提示刺激はアルファベット一文字であり、必要とされる能力は音素性流暢性 (phonemic fluency) というように音素を基本とする能力であるが、日本で用いられているキューは仮名一文字であり、音韻性流暢性 (phonological fluency) というように必要とされるのは音韻を基本とする能力である。このような言語体系の違いによって差が生じている可能性が考えられ、音韻を用いた日本語の方が負荷が高い可能性がある。少なくとも本研究においては、日本語のように音韻を用いた言語体系においても tDCS により音韻性流暢性の促進を示すことが明らかとなった。また、音韻性流暢性課題だけではなく、意味性流暢性課題においても言語によって測定している機能が異なる可能性が考えられる。実際、sham tDCS 条件における両者の意味性流暢性における平均単語想起数は、Cattaneo et al. (2011) において約16語である一方、本研究の結果では21.5語であり、Cattaneo et al. (2011) の意味性流暢性の平均単語想起数は少ない。このようなもとの想起数の低下が tDCS の促進効果を引き起こしやすくなった可能性が考えられる。

また、Cattaneo et al. (2011) との結果の相違について考えられるもう一つの理由は、tDCS の方法論的限界が考えられる。tDCS は、空間分解能が TMS など他の刺激法と比較した際に、その電極の大きさから低いものになってしまう。そのためフォーカスした脳領域の範囲を超えて広範な領域

に電流刺激がなされてしまい、国際10/20法に則り両実験が実施されているものの、実際に刺激した領域が本研究と Cattaneo et al. (2011) とで完全に一致するものではなかったことが考えられ、その影響が結果の相違に反映された可能性は拭えない。刺激装置のスペックとして、脳領域の局所に定位することが可能な空間分解能の必要性が求められ、この点が tDCS 研究における限界であるとともに、その改善が tDCS の適用範囲の拡大につながると考えられる。

なお、注意・覚醒の影響を確認するために、視覚探索課題も合わせて実施したが、結果は、sham tDCS 条件と real tDCS 条件の間に差はなく、tDCS による音韻性流暢性の機能促進が、覚醒・注意レベルに依存しているという可能性を排除できたと考えられる。tDCS が覚醒・注意レベルに影響を与えないことは先行研究によっても指摘されており (Cattaneo et al., 2011; Fertonani et al., 2010; Monti & Cogiamanian, 2008), 本研究の結果は tDCS によって言語流暢性機能が促進されたことにより生じたものであると考えられる。

本研究の結果は、左前頭葉下部への陽極電気刺激によって音韻性のみ言語流暢性課題の成績向上が認められるというものであったが、今後は、言語流暢性の神経メカニズムを解明することに寄与するだけでなく、言語流暢性を障害する多様な疾患 (うつ、アルツハイマー病、ハンチントン病、統合失調症、AD/HD) へのリハビリテーションにも応用が可能であり (Geurts et al., 2004; Monsch et al., 1992; Monsch et al., 1994; Phillips et al., 2004; Saykin et al., 1991; Turner, 1999), 患者の症状改善や QOL 向上への一助となることが期待される。さらに tDCS の促進効果がどの程度持続するか、あるいは障害を持った患者に対してどの程度有効であるか否かは明らかではない。また、抑うつ症状や気分などとの関連性も検討の余地が残され、それらの変化に対して二次的に影響を認めた可能性も否定できない。今後

経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離は、持続時間の検証や抑うつや気分との関連を検討するとともに、各種の患者に対しても検討する必要があると考えられる。

#### 引用文献

- Baldo, J. V, Schwartz, S., Wilkins, D. et al.: Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 12(6), 896-900, 2006.
- Baldo, J. V & Shimamura, A. P: Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesion. *Neuropsychology*, 12(2), 259-267, 1998.
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L. et al: Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 2010.
- Cattaneo, Z., Pisoni, A., & Papagno, C: Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience*, 183, 64-70, 2011.
- Costafreda, S. G., Fu, C. H. Y., Lee, L. et al: A Systematic Review and Quantitative Appraisal of fMRI Studies of Verbal Fluency : Role of the Left Inferior Frontal Gyrus, 810, 799-810, 2006.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A., & Buchner, A.: G \* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191, 2007.
- Fertonani, A., Rosini, S., Cotelli, M. et al: Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 311-8, 2010.
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J. et al: How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 45(4), 836-54, 2004.
- Heim, S., Eickhoff, S. B., & Amunts, K: Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *NeuroImage*, 40(3), 1362-8, 2008.
- Javadi, A. H., & Walsh, V: Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*, 5(3), 231-41, 2012.

- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N: Comparisons of Verbal Fluency Tasks in the Detection of Dementia of the Alzheimer Type. *Archives of Neurology*, 49(12), 1253-1258, 1992.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N: A comparison of category and letter fluency in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Neuropsychology*, 8(1), 25-30, 1994.
- Monti, A., & Cogiamanian, F. et al: Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of Neurology*, 79(4), 451-3, 2008.
- Nitsche, M. A, Cohen, L. G., Wassermann, E. et al: Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1 (3), 206-23, 2008.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N. et al: Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220-2222, 2003.
- Oldfield, R. C: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113, 1971.
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D. et al: Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 6(1), 16-24, 2013.
- Phillips, T. J., James, A. C. D., Crow, T. J. et al: Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 215-22, 2004.
- Saykin, A. J: Neuropsychological Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 48(7), 618, 1991.
- Szatkowska, I., Grabowska, A., & Szymańska, O: Phonological and semantic fluencies are mediated by different regions of the prefrontal cortex. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 60(4), 503-8, 2000.
- Turner, M. A: Generating Novel Ideas : Fluency Performance in High-functioning and Learning Disabled Individuals with Autism, *J. Child Psychol. Psychiatry*, 40(2), 189-201, 1999.
- Vries, M. H. De, Barth, A. C. R., Maiworm, S. et al: Electrical Stimulation of Broca's Area Enhances Implicit Learning of an Artificial Grammar, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2427-2436, 2009.
- 伊藤恵美：言語流暢性に関する神経心理学的研究（Neuropsychological Studies of Verbal Fluency Tests）。名古屋大学博士学位論文。2006。

経頭蓋直流電流刺激（tDCS）によって認められた音韻性流暢性と意味性流暢性との解離

臨床神経生理学会 脳刺激法に関する委員会：経頭蓋直流電流刺激（Transcranial direct current stimulation, tDCS）の安全性について。 *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 59-60, 2003.

