

## 第102回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

治療抵抗性うつ病に対する高頻度磁気刺激の治療効果  
——血中カテコラミン及びBDNFの観点から——行正 徹<sup>1,3)</sup>, 上田 展久<sup>2)</sup>, 吉村 玲児<sup>1)</sup>, 中村 純<sup>1)</sup>

1) 産業医科大学精神医学教室, 2) 日立健康管理センタ, 3) 産業医科大学心理学教室

経頭蓋磁気刺激（以下TMS）は非侵襲的に大脳皮質を刺激でき、これまでにrTMSの抗うつ作用に関しては多くの研究がなされてきている。最近では統合失調症などうつ病以外の精神疾患の治療へも応用されようとしている。今回は治療抵抗性うつ病に対してrTMSを施行し、その抗うつ効果、血中カテコラミン及び脳由来神経栄養因子（BDNF）の動態への影響等を検討した。

〈対象と方法〉 対象はDSM-IVで大うつ病エピソードを満たし、少なくとも2剤以上の抗うつ薬が十分量・十分期間用いられたがうつ状態の改善が得られなかった26症例である（男性：11人、女性：15人、年齢：52.9±17.8歳）。本研究への参加者全員から、本臨床研究の目的その他留意事項を書面にて説明し同意を得た。rTMS（20 Hz, 80% MT, 800パルス）を左前頭前野に与え、これを計10日間行った。rTMS前後でHam-Dにより臨床症状の評価を行い、同時に血中MHPG, HVA, BDNFを磁気刺激の前後で測定した。なお、本臨床研究を行うに際しては、産業医科大学倫理委員会の承認を得た。

〈結果及び考察〉 rTMSの反応率は35%（反応群9例、非反応群17例）であった。反応群と非反応群に於いて磁気刺激前のMHPG値、BDNF値、年齢、性、初発・再発の人数の各項目で有意差は認めなかった。磁気刺激後に、HVAは変化なかったものの、Ham-D及び血中MHPGが有意に減少した。またHam-Dの下位項目の中で、不安・焦燥感の変化とMHPGの変化との間に有意な負の相関があった。更に反応群に於いてrTMS後の血中BDNFは有意に増加した。血中BDNFの変化とHam-Dの変化には相関傾向が認められた。以上の結果から、磁気刺激がノルアドレナリン系及び、BDNFに影響を与えて、抗うつ効果を発揮した可能性が示唆された。また、rTMSが不安焦燥の強いうつ病に対して効果が期待できる可能性も示唆された。なお、rTMSを施行した患者で軽度頭痛を認めたが、記憶障害などその他の副作用は認めなかった。

## 〈はじめに〉

経頭蓋磁気刺激（以下TMSと略記する）は非侵襲的に大脳皮質を刺激できる簡便な方法である。大脳を刺激する方法としては、電気痙攣療法のように電気刺激が従来、用いられてきた。しかし、電気刺激は使用エネルギーが大きく、電極の接触部位の火傷やけいれんによる骨折、電気刺激後の健忘など色々問題があった。現在は、修正型電気痙攣療法が普及しつつあり、無けいれんで行えるなど、これらの点を改良しつつあるが、麻酔科医の協力や手術室など特別なスペースが必要とさ

れ、簡便さに於いてはまだ、課題があると思われる<sup>12)</sup>。一方TMSのエネルギーは電気刺激の100万分の一とも言われている。この少ないエネルギーにもかかわらず地球磁場の約100万倍、すなわちMRI装置で使用される磁場と同程度の磁場強度を発生させることができる。そのためTMSは特別な前処置や処置室は必要なく、外来でも施行でき極めて簡便かつ患者への負担の少ない方法である。また使用するコイルによっては、大脳皮質へかなり限局した刺激が可能である。このため、神経内科領域では主として運動野のマッピングな

ど検査装置として使用されてきた。また、パーキンソン病や脊髄小脳変性症などの治療にも応用されてきた。一方精神科領域に於いては TMS がうつ病の治療へ応用されている。また最近では統合失調症や強迫性障害などうつ病以外の精神疾患の治療へも応用されようとしている。TMS の抗うつ効果については、現在もお議論はあるが、多くの研究者によってその抗うつ作用は確認されている。

一般に経頭蓋磁気刺激には単回刺激と連続刺激（以下 rTMS と略記する）がある。更に連続刺激はその刺激周波数に応じて、1 Hz 以上を高頻度磁気刺激、1 Hz 以下を低頻度磁気刺激と呼んでいる。これは高頻度磁気刺激が興奮性に、低頻度磁気刺激が抑制性にそれぞれ刺激する性質があると考えられていることに対応している。

今回は治療抵抗性うつ病に対して rTMS を施行し、その抗うつ効果、血中カテコラミン及び脳由来神経栄養因子 (BDNF) の動態を調べ、rTMS の抗うつ効果の作用機序の解明に少しでも寄与することを目的として研究を行った。以下、本シンポジウムの趣旨に従い、電気痙攣療法と比較しながら、その結果を報告する。

#### 〈対象と方法〉

対象は DSM-IV で大うつ病エピソードを満たし、少なくとも 2 剤以上の抗うつ薬が十分量・十分期間用いられたがうつ状態の改善が得られなかった 26 症例である。性別の内訳は男性 11 人、女性 15 人であり、平均年齢は  $52.9 \pm 17.8$  歳である。本研究への参加者全員から、本臨床研究の目的その他留意事項を書面にて説明し同意を得た。なお、磁気刺激療法施行前後 3 週間はそれ以前の治療を変更しないことを原則とした。すなわち以前の薬物療法を中心とする治療に加えて磁気刺激療法 (rTMS) を行った。

刺激パラメーターとしては、刺激周波数を 20 Hz とし、刺激強度は右手短母指外転筋の安静時閾値の 80% とした。また刺激部位は左前頭前野としたが、実際には、右手短母指外転筋の運動野

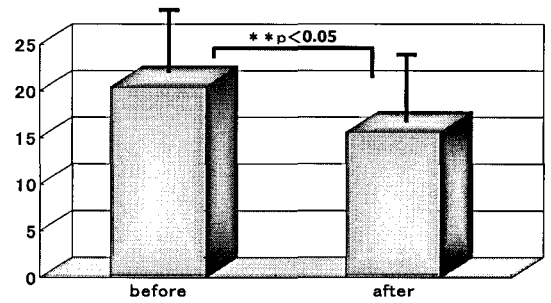


図1 磁気刺激前後での Ham-D の変化

を TMS にて推定し、その部位の約 5 cm 前方を刺激した。刺激に用いたコイルは日本光電製の YM-111B であり、8 の字コイルであるため、局所刺激が可能である。また磁気刺激装置は連続刺激ができるように特注された日本光電製の AAA-81077 である。1 回のセッションでは、20 Hz の刺激を 2 秒間、約 1 分の間隔を置いて 20 回連続して磁気刺激した。すなわち、1 日に合計 800 パルスの磁気刺激を左前頭前野に与えたことになる。このセッションを 5 日間行い、2 日間休みをとって更に 5 日間、合計 10 日間施行した。従って、10 日間で合計 8000 パルスの磁気刺激を施行した。臨床症状の評価は、rTMS 施行前後で Hamilton Rating Scale for Depression (以下 Ham-D と略記する) により行い、同時に、血中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (以下 MHPG と略記する)、homovanillic acid (以下 HVA と略記する)、brain-derived neurotrophic factor (以下 BDNF と略記する) を測定した。なお、本臨床研究を行うに際しては、産業医科大学倫理委員会の承認を得た。

#### 〈結 果〉

図1の通り、磁気刺激後に全体として、Ham-D スコアは  $20.5 \pm 5.2$  (平均 ± 標準偏差) から  $15.6 \pm 7.3$  (平均 ± 標準偏差) へ有意に減少した。一方、rTMS の反応率は 35% (反応群 9 例、非反応群 17 例) であった。表1に示すとおり、反応群と非反応群に於いて、年齢、性、初発・再発

表1 患者背景

群分類	性別		年齢 mean±SD	初発患者数	Baseline Ham-D mean±SD
	男	女			
反応群(9)	5	4	48.9±20.8	3	21.0±5.5
非反応群(17)	6	11	54.1±16.5	9	19.6±4.9

Ham-D: 17-items Hamilton Rating Scale for Depression

表2 磁気刺激前後の plasma catecholamine metabolites

	pMHPG (ng/ml)		pHVA (ng/ml)		pBDNF (ng/ml)	
	Before	After	Before	After	Before	After
反応群(9)	8.0±3.7	*6.3±5.1	9.2±4.7	9.8±6.5	2.35±1.47	*3.87±2.13
非反応群(17)	8.4±7.0	5.3±4.6	5.4±5.6	3.1±2.1	2.61±2.26	2.76±1.9

\*p&lt;0.05 before vs. after rTMS

の人数の各項目で有意差は認めなかった。すなわち患者背景では両群で有意差はなかった。また、表2のとおり、磁気刺激前の血中MHPGとBDNF濃度に関しても両群で有意な差はなかった。一方HVAに関しては、表2、図2に示すとおり、反応群では非反応群に比べて有意に高値を示した。しかし、磁気刺激前後で反応群及び非反応群の両群それぞれに於いて、共に血中HVA濃度には有意な変化を認めなかった。また、血中MHPGは表2や図3に示したとおり、全体群及び反応群に於いて有意に減少した。また表3のとおり、Ham-Dの下位項目の中で、不安・焦燥感の変化とMHPGの変化との間に有意な負の相関を認めた。一方血中BDNFの動態に関しては、表2や図4で示されているとおり、反応群に於いてrTMS後の血中BDNFは有意に増加した。更に図5の通り、血中BDNFの変化とHam-Dの変化には有意ではないが、逆相関傾向が認められた。

### 〈考 察〉

rTMSの反応率は35%であったが、Courturier<sup>3)</sup>などの他の先行研究と大差はない。本研究はsham刺激(疑似刺激)との比較がないという限界があるが、基本的に難治性うつ病を対象にしており、その中でこのような反応率35%という

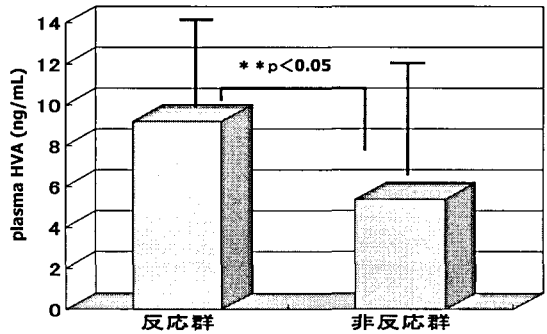


図2 磁気刺激前の plasma HVA

結果は決して低い数字ではないと考える。また他の sham 刺激を加えた二重盲検研究でも rTMS の抗うつ効果は確認されている<sup>2,4,6,8)</sup>。

本研究に於いては、血中HVAに関しては、表2、図2に示すとおり、反応群では非反応群に比べて有意に高値を示した。反応群と非反応群で精神病性のうつ病者の割合に有意差はなかった。これまでに精神病性のうつ病はECTでは効果があるが、TMSでは治りにくいとの報告が多い<sup>9)</sup>。また、Shacharら<sup>1)</sup>のratを用いた研究ではTMSによって前頭葉のドーパミンが減少し、海馬などでは増加したという。本研究では、反応群で血中HVA濃度はずっと高く、非反応群では低いまま推移している。すなわち状態に関係なく、

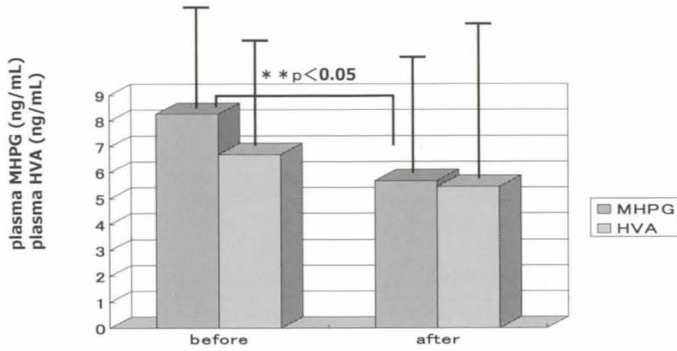


図3 磁気刺激前後の血中 MHPG, HVA の変化 (全体群)

表3 血中 MHPG 濃度の変化と Ham-D の各下位項目の変化との相関関係

Item	$\rho$ Value	p Value
depressive mood	-0.02	0.76
feeling of guilt	0.4	0.23
suicide	0.14	0.84
insomnia	0.17	0.5
work and interests	0.04	0.83
retardation	0.06	0.6
agitation	-0.08	*0.03
anxiety (psychic)	-0.1	0.47
anxiety (somatic)	0.13	0.96
somatic symptoms (gastrointestinal)	0.03	0.39
somatic symptoms (general)	0.07	0.28
genital symptoms	0.21	0.68
hypochondriasis	0.2	0.53
loss of weight	0.18	0.73
Insight	0.29	0.67

\*p<0.05 有意な相関

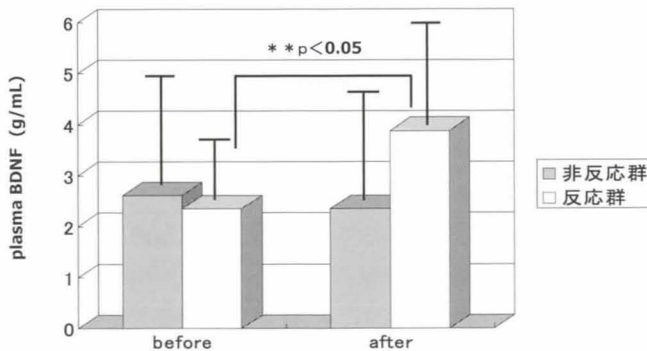


図4 磁気刺激前後 BDNF の変化

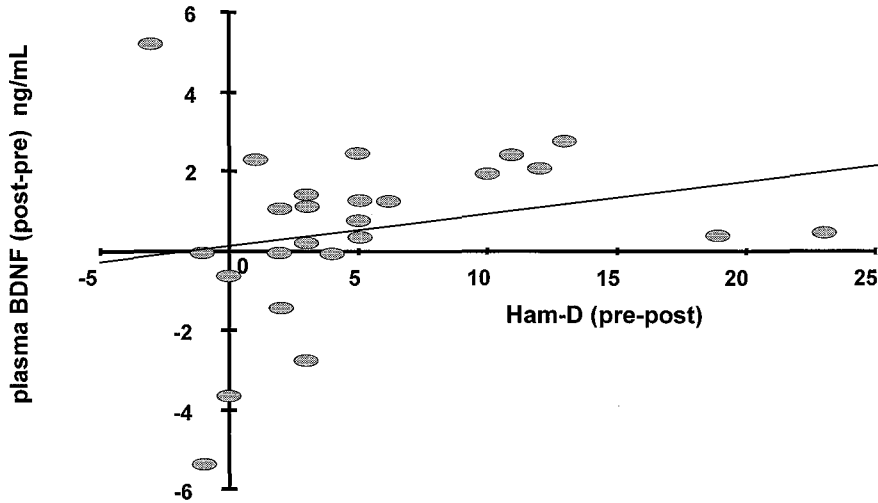


図5 plasma BDNF の変化と Ham-D の変化との相関関係

血中 HVA 濃度は推移している。この点は合理的な考察は現段階では困難であるが、HVA 濃度自体が rTMS の効果に影響を与えている可能性が考えられる。

一方、血中 MHPG は全体群及び反応群に於いて有意に減少した。更に、Ham-D の下位項目の中で、不安・焦燥感の変化と MHPG の変化との間に有意な負の相関を認めた。Yoshimura ら<sup>13)</sup>の研究によれば、血中 MHPG が低い場合は制止が強いうつ状態にあり、血中 MHPG が高い場合は不安・焦燥の強いうつ状態にあるとされており、血中 MHPG 濃度と不安・焦燥感が相関しているという。本研究の結果は、これらの研究結果と矛盾しない。また、Eschweiler ら<sup>9)</sup>は、症候論的に不安は rTMS の効果にプラスに作用すると考えている。従って、本研究の結果から rTMS は血中 MHPG が高いうつ病に効果が期待できるということを示唆している可能性が考えられる。

血中 BDNF に関しては、反応群に於いて rTMS 後の血中 BDNF は有意に増加した。更に、血中 BDNF の変化と Ham-D の変化には有意ではないが、逆相関傾向が認められた。このことは、血中 BDNF の増加が rTMS による抗うつ効果の発現に部分的に関与していることを示唆している

のかもしれない。Shimizu ら<sup>11)</sup>は、BDNF はうつ状態で低値を示し、正常になると増加すること、また、Ham-D スコアと BDNF が逆相関することを示している。更に、ECT でうつ病を治療しても同様に BDNF がうつ状態の改善と共に増加することが、当研究室で確かめられている。以上を総合的に考察すれば、本研究に於ける BDNF の増加も rTMS による特異的效果ではなく、うつ状態の回復時に一般的に観察される結果でないかと推察される。

#### 〈rTMS の副作用と安全性〉

rTMS の副作用としては、若干の想起遅延、刺激部位の不快感、筋緊張型頭痛、一過性の hearing loss、磁気閃光、けいれん発作の誘発などが報告されている<sup>7)</sup>。また、磁気刺激中の認知の歪みの報告もあるが、刺激後 2 週間までは特に認知への悪影響はなかったとの報告もある<sup>10)</sup>。しかし、1996 年の磁気刺激療法に関する国際ワークショップで安全性と倫理に関するガイドラインが作成され、現在では、けいれん発作などの重篤な副作用は報告されていない。また、刺激時に発生するクリック音による一時的な聴覚閾値の上昇や想起遅延の報告もあるが臨床上重大なものでは

ない。本研究に於いても、一過性の気分不良を呈した患者が1名と一過性の頭痛を訴えた患者が1名いたのみであり、rTMSの安全性は極めて高いと考えられた。但し、刺激部位によっては言語活動や、思考活動に一過性に影響が出現する可能性があるため、刺激部位は慎重に検討する必要がある。

利便性に関してであるが、刺激パラメーターにもよるが、rTMSは1回のセッションは数十分あまりで、前準備や磁気刺激後の安静もほとんど必要ないため、外来でも可能な治療法である。また、装置が小型で設置が容易である。修正型電気痙攣療法では、麻酔科医の協力の問題など普及するにはまだ課題があると思われるが、磁気刺激療法はこのように簡便かつ患者への侵襲性も少ないという利点があると思われる。

#### 〈今後の展望〉

激越型うつ病や精神病性のうつ病の治療に関しては、磁気刺激療法はECTに劣ると言われているが、軽症うつ病などそれ以外のうつ病に対しては刺激パラメーターを今後も工夫していけば更に治療効果が上がることが期待される。安全性や利便性もかなり高いため、今後更に普及していくことを期待している。また、今後、磁気刺激療法の研究が進めば、適応疾患も統合失調症や強迫性障害をはじめとして、更に広がっていくものと期待している。

#### 文 献

- 1) Ben-Shachar, D., Belmaker, R.H., Grisaru, N., et al.: Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm*, 104; 191-197, 1997
- 2) Berman, R.M., Narasimhan, M., Sanacora, G., et al.: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry*, 48; 332-337, 2000
- 3) Couturier, J.L.: Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 30; 83-90, 2005
- 4) Eschweiler, G.W., Plewnia, C., Bartels, M.: Which patients with major depression benefit from prefrontal repetitive magnetic stimulation? *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69; 402-409, 2001
- 5) Eschweiler, G.W., Wegerer, C., Schlotter, W., et al.: Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Res*, 99; 161-172, 2000
- 6) Garcia-Toro, M., Mayol, A., Arnillas, H., et al.: Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disord*, 64; 271-275, 2001
- 7) George, M.S., Nahas, Z., Lisanby, S.H., et al.: Transcranial magnetic stimulation. *Neurosurg Clin N Am*, Apr 14 (2); 283-301, 2003
- 8) George, M.S., Wassermann, E.M., Kimbrell, T.A., et al.: Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression. A placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 154; 1752-1756, 1997
- 9) Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L.: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*, 160; 835-845, 2003
- 10) Little, J.T., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., et al.: Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, Apr 13 (2); 119-124, 2000
- 11) Shimizu, E., Hashimoto, K., Okuma, N., et al.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54; 70-75, 2003
- 12) 篠崎和弘, 山上栄子, 松本直起: ECTとrTMSによるうつの治療。脳と精神の医学, 17 (3); 223-230, 2006
- 13) Yoshimura, R., Nakamura, J., Shinkai, K., et al.: Clinical response to antidepressant treatment and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels: mini review. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28; 611-616, 2004