

第 103 回日本精神神経学会総会

教 育 講 演

経頭蓋磁気刺激のうつ病への応用

篠崎 和弘 (和歌山県立医科大学医学部神経精神医学教室)

はじめに

反復経頭蓋磁気刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) は小集団のランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) では統計的な有意差が証明されているにもかかわらず臨床で広く利用されるには至っていない。その主たる理由は個々の患者での臨床効果が小さいためであるが、薬物治療抵抗性の患者が対象になっていることを勘案すると、rTMS の抗うつ効果は過小評価されているともいえる。一方で rTMS は神経ネットワークに物理的に介入できるので機能画像との併用で精神症状の成因の解明が期待される。うつ症状と膝下前部帯状回の血流亢進との関連が注目されているが、薬物治療、電気けいれん療法 (Electroconvulsive therapy: ECT)、深部脳刺激 (Deep brain stimulation: DBS) と同様 rTMS も同領域の血流亢進を改善し臨床効果をもたらしている可能性が指摘されている。今後は、レスポンドー同定、薬物併用療法、精神疾患の生物学的指標の開発などが rTMS 研究の方向である。

1. 有効性

単一施設による RCT

単一施設による RCT は高い有効性を報告するものが多いが患者規模が 50 名前前後で、それを 2~3 群に分けるため、各群の患者数は多くない。各報告で共通するのは刺激用量が高いほうが効果

も高いとするのもので、治療期間は 4 週間、刺激強度は 100 % MT 以上が推奨されている。ただし、長い治療期間は患者にも治療者にも負担になる。

4 週間の治療期間が必要であるとする代表的な報告を紹介する。MADRAS 得点の改善は前半 2 週間では小さいが、後半 2 週間では大きく (それぞれ 36 点から 30 点, 30 点から 15 点)、最終的な平均改善率は 50 % 以上と良好であったという。左前頭前野・高頻度刺激と右前頭前野・低頻度刺激の両方を比較したが効果に差はなかった⁷⁾。効果発現に 2 週間以上を要するのは神経新生が関係している可能性³⁰⁾があり、その点で rTMS は ECT, DBS より抗うつ薬に類似する。

100 % MT 群, 80 % MT 群, シャム (プラセボ) 群の 3 群に分け 5 週間の治療で薬物治療抵抗性患者 45 名を比較した。① HAMD 改善率はそれぞれ約 70 %, 45 %, 15 %, ② レスポンドー率 (HAMD 得点の 50 % 以上の改善を示した患者の割合) は 61 %, 28 %, 6 % で、③ 寛解者率 (HAM-D 8 点以下が 3 週間連続する) は 38 %, 28 %, 0 % であった²⁴⁾。シャム群と実刺激群と明確な差がでたのは当然としても、100 % MT 群と 80 % MT 群で特にレスポンドー率が 2 倍と圧倒的な効果の差がみられた。rTMS は薬物治療抵抗性患者への補助療法として有力な選択肢である。

しかし他の RCT ではレスポンドー率は 40 %⁸⁾、

55%²⁸⁾, 60%¹³⁾, 寛解者率は20%⁶⁾, 40%⁸⁾, 60%¹³⁾と報告によってばらつく。とりわけ寛解者率でのばらつきが大きいのは、効果が短期しか持続しない可能性を示唆しており臨床的に大きな課題である。

なお100% MTとは運動閾値と同じ刺激強度の意味である。運動閾値は第一次運動野を刺激して50%以上の確率で50 μ Vの運動誘発電位振幅を誘発できる最低の刺激強度と国際神経生理学会で定義されている。またシャム刺激としては刺激コイルの向きを変えて脳内に渦電流が発生しないようにする方法が一般的である。

メタ解析

最近のメタ解析によるとrTMSの効果サイズは0.65(95%信頼区間0.51-0.79)と中等度に見積もられている¹²⁾。ECTの効果サイズ2.26には遥かに及ばないが、パーキンソン病における運動改善効果のrTMSの効果サイズ0.6よりはわずかに大きい^{3,9)}。このメタ解析によると症状改善率はrTMSが33.6%、シャムが17.4%とその差が大きくなり、症状改善率が50%に達していないので臨床的には十分な効果ではない。実際、RCT研究とオープン刺激研究とを一緒にしたメタ解析では効果サイズが1.37と一挙に大きくなる³⁾のはシャム効果の関与が無視できないことを示唆している。

現在までに約10篇のメタ解析があり、厳しい評価をするのは2篇に過ぎないが、なかでも「抗うつ効果を示す強い根拠はない」と厳しい評価をするのがCochrane libraryである¹⁷⁾。①シャムと比較して効果はある(右前頭前野・低頻度刺激と左前頭前野・高頻度刺激の両者とも、2週間のHAM-D-17得点の変化で統計的に有意であった)が、②その改善効果は小さく(たとえば高頻度刺激群とシャム群の症状評価点の差はシャム群標準偏差の0.35倍)、③その効果も2週目には消失すると、指摘した。

指摘された課題は、統計的有意差ではなく臨床場面で有効な改善効果と治療終了後も持続する効

果の証明である。これに対して①刺激用量の増大として、治療期間は10日以上、刺激強度は100~110% MT、刺激総数は1200~1600発/日¹¹⁾、②ノンレスポonderの可能性がある精神病的うつ病、高齢者、薬物治療難治群は除外することが提案された⁸⁾。

FDAの不認可

うつ病の医療用治療機器として認可されている国はイスラエル、カナダなど少数に限られている。大規模研究による有効性の証明が大きな課題になっていた。2007年米国FDAはNeuronetics社製NeuroStarTMS SystemをrTMS機器の医療機器としての申請を認めなかった²⁷⁾。同社は過去最大規模(参加患者301名)の多施設RCT研究を行った。4週間の治療期間中に症状はMADRS値で33点から27点に改善したが、改善率にすると17%に過ぎず、シャム群の11%との差が小さく有意差が得られなかった(p=0.057)。そこでベースラインでの軽症群を除外し有意差を示した(MADRS値が20点以下を除外、p=0.038)²¹⁾。この研究で採用した刺激用量は十分大きかった(左前頭前野・高頻度刺激、120% MT刺激強度、10 Hz刺激頻度、3000パルス/日、4週間)が、それでも改善率は小さかった。ただし、対象患者は1~4種の抗うつ薬治療が無効な患者で、rTMS治療中は薬剤を中止していた。薬物抵抗性患者にrTMSと薬物併用療法ならば臨床的改善は大きい可能性が残されている。

rTMSの今後の方向性

この失敗を踏まえると今後の臨床研究の方向としては、ノンレスポonderを除外した上で薬物・rTMS併用療法(Add-on rTMS)、ECTの認知障害などのリスクを回避するためにrTMSによる部分的代替などが考えられる。

薬物治療抵抗性患者にadd on rTMSの効果が小規模RCT研究で報告されている。薬物・シャム群に対してadd on rTMS群は改善率で55.7%(シャム16.3%)、反応率で60%(シャム

10%)といずれも著しい効果を示した²⁸⁾。アミトリプチリン(平均110 mg/d)のadd on rTMSはシャム群に比べ1週目、4週目での改善効果が大きかったことが、46名の非精神病性うつ病患者で報告されている²⁵⁾。rTMSとvenlafaxine, sertraline, escitalopramの3薬剤の相性を検討した研究によるとHAM-D改善率、反応率、寛解率で薬剤間の差はなかった²⁾。これらの研究の参加者が薬物治療抵抗性患者であることを考慮すると驚異的な効果ではあるが、単一施設による小規模研究なので、追試や大規模RCT研究が必要である。

2. うつ病と前部帯状回の血流異常

うつ病と前部帯状回

2005年Mayberg, H.らは膝下前部帯状回Cg25野(subgenual anterior cingulate region)の深部脳刺激で難治性うつ病が劇的に改善したと報告した¹⁹⁾。持続性寛解が6名中4名で得られ、HDRS-17は50%以下(22~29点から15~12点)に改善し、治療効果は1週目から発現し6ヶ月後の刺激終了まで続いたという。ベースラインではCg25野の血流は増大し、前頭前野9野、47野で血流が低下していたが、治療後は逆転した。つまりCg25野の血流の異常亢進に対して電気刺激をしたところ、うつ症状も改善した。うつ症状が改善した機序を彼女らは次のように説明する。Cg25野は情動の神経回路の結節点(“nod”)であり、①上行性には眼窩野、内側前頭前野、帯状回(前部、後部)など領域と連絡するが、それらは学習、記憶、モチベーション、報酬などのうつ病の精神症状を説明する。②下行性には脳幹、視床下部、島などに連絡し、睡眠、食欲、リビドー、神経内分泌、概日リズムなどのうつ病の身体症状に関連する。言い換えるとCg25野がうつ病の病態生理を支える神経ネットワークの結節点であるという。しかしながら追試がまだ少ない。

Cg25野の血流低下がうつ病の改善に共通する知見であると、Mayberg, H.はFrackowiak, R. Weinberger, D.らと提唱した¹⁾。すなわちCg25

野の血流低下が抑うつ症状の改善に伴って見られ、SSRI, ECT, rTMS, シャム治療など様々な治療手段に共通する；健常者のうつ気分とも関連しており、不幸な体験の想起や、トリプトファン枯渇による悲観的な心理状態の惹起でCg25野の血流増大が見られる；セロトニントランスポーター・プロモーター遺伝子多型のS/S型はうつ病のリスクファクターであるが、S/S型とL/L型ではCg25野に解剖学的な差異が存在する；死後脳研究で同領域にグリア細胞の減少がみられるとCg25野とうつ病・うつ症状との関連を多面的に指摘し、新薬を含め新しい治療方法の開発にCg25野の血流低下が指標となると主張している。

rTMSと前部帯状回

上記の報告ではrTMSに関する十分な文献が引用されていないので、ここでrTMSによるCg25野や前部帯状回、内側前頭前野に関する機能画像所見について概観する。うつ病では前頭前野の外側・内側での血流・代謝の低下^{2,4,5)}が繰り返し報告され、前頭前野は前部帯状回、線条体、視床などと強い線維連絡を持つ^{10,29)}。したがって、前頭前野のrTMSは神経ネットワーク全体の血流を変化させる可能性がある。

健常者に10 Hz左前頭前野刺激を行うと前頭前野と膝下前部帯状回の血流が増大し²⁾、高頻度刺激でうつ気分が惹起され¹⁰⁾(ただしこれには反論もある²⁰⁾)、前部帯状回の血流増大と悲観的気分が並行した¹⁵⁾とされる。これらの気分と血流の反応所見はうつ病患者への刺激で見られる反応とは、逆方向である。

次にうつ病患者では外側・内側前頭前野の血流・糖代謝が低下しているが^{2,4,5)}、膝下前部帯状回の血流・代謝は高値であると報告されている¹⁴⁾。rTMSレスポンドーではベースラインでの前部帯状回の血流が亢進しており²³⁾、刺激で低下する²⁹⁾と報告されている。SPECTの解像度の限界からCg25に直接言及したものは少ないが、前部帯状回まで領域を広げるとMaybergらの指摘はrTMSについても矛盾しない。診断と治療反応

性の生物学的指標として膝下前部帯状回や Cg25 野の血流が利用できる可能性がある。

3. 安全性と応用疾患

けいれん発作の事故例が rTMS の当初続いたためガイドラインが作られ (1998), 刺激周波数と刺激強度に関して安全性の目安が示された。2006 年に 1998~2003 年の 5 年間について副作用が PubMed で検索できる論文を対象にして検討された¹⁶⁾。集計対象となったのは運動野以外に rTMS 治療を受けた患者とボランティアでその総数は 3092 名であった。頭痛の頻度が最も高く 24% で、重篤なものはなかった。全員、前頭部刺激なのでおそらくは三叉神経が刺激されたことによる一過性のものと想像される。重篤な副作用としてはけいれんが 2 名、気分障害患者 4 例で躁転、妄想の重症化が報告されている。健常ボランティアでの重篤な副作用はなかった。この著者らは重篤な副作用の頻度が例外的なので 1998 年のガイドラインの修正は必要ないと結論している。今後、高用量で長期治療の患者が増えると予想される。

非運動野に rTMS 治療を受けた患者の疾患別総数は、上記の集計によるとうつ病が 1081 名で最も多い。その他の疾患はうつ病に比べると極端に少なく、統合失調症が約 100 名、偏頭痛が約 50 名、そのほか降順にパーキンソン、てんかん、強迫性障害 (OCD)、Tourette 症候群、PTSD、本態性振戦、片側空間無視と続く。これらの応用はそれぞれの疾患における皮質の興奮や機能低下を rTMS で修正しようとする発想である。低頻度刺激の賦活効果、高頻度刺激の抑制効果には十分な臨床神経生理学的な根拠がある²⁶⁾。

ま と め

ECT, DBS などに比較して rTMS は安全で侵襲性が少ないので、難治性患者への薬物・rTMS 併用療法が期待される。rTMS も前部帯状回の血流を変化させるが健常人と患者で血流の増減が異なるようである。前部帯状回の血流変化が生物

学的指標になるとの作業仮説には、rTMS の画像研究や基礎的研究が寄与すると期待される。

文 献

- 1) Agid, Y., Buzsáki, G., Diamond, D.M., et al.: How can drug discovery for psychiatric disorders be improved? *Nat Rev Drug Discov*, 6; 189-201, 2007
- 2) Barrett, J., Della-Maggiore, V., Chouinard, P. A., et al.: Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies. *Neuropsychopharmacology*, 29; 1172-1189, 2004
- 3) Burt, T., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A.: Neuro-psychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5; 73-103, 2002
- 4) Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B., et al.: Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*, 53; 545-574, 2002
- 5) Drevets, W.C.: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48; 813-829, 2000
- 6) Eranti, S., Mogg, A., Pluck, G., et al.: A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*, 164; 73-81, 2007
- 7) Fitzgerald, P.B., Brown, T.L., Marston, N.A., et al.: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 1002-1008, 2003
- 8) Fitzgerald, P.B., Huntsman, S., Gunewardene, R., et al.: A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9; 655-666, 2006
- 9) Fregni, F., Simon, D.K., Wu, A., et al.: Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76; 1614-1623, 2005
- 10) George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W. A., et al.: Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neur*

osci, 8; 172-180, 1996

11) Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L.: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*, 160; 835-845, 2003

12) Herrmann, L.L., Ebmeier, K.P.: Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*, 67; 1870-1876, 2006

13) Januel, D., Dumortier, G., Verdon, C.M., et al.: A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30; 126-130, 2005

14) Kennedy, S.H., Evans, K.R., Kruger, S., et al.: Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 158; 899-905, 2001

15) Liotti, M., Mayberg, H.S., Brannan, S.K., et al.: Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry*, 48; 30-42, 2000

16) Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C., et al.: Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol*, 117; 455-471, 2006

17) Martin, J.L., Barbanoj, M.J., Schlaepfer, T.E., et al.: A. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; (2); CD003493

18) Mayberg, H.S.: Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*, 65; 193-207, 2003

19) Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., et al.: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45; 651-60, 2005

20) Mosimann, U.P., Rihs, T.A., Engeler, J., et al.: Mood effects of repetitive transcranial magnetic stimu-

lation of left prefrontal cortex in healthy volunteers. *Psychiatry Res*, 94; 251-256, 2000

21) Neuronetics NeuroStarTMS System user manual. Draft 5a, 2006, <http://www.neuronetics.com>

22) Petrides, M., Pandya, D.N.: Dorsolateral prefrontal cortex comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, 11; 1011-1036, 1999

23) Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R.D., Nitschke, J.B., et al.: Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry*, 158; 405-415, 2001

24) Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., et al.: Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*, 137; 1-10, 2005

25) Rumi, D.O., Gattaz, W.F., Rigonatti, S.P., et al.: Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, 57; 162-166, 2005

26) 篠崎和弘, 上山栄子, 松本直起: ECT と rTMS によるうつ病の治療. *脳と精神の医学*, 17; 223-230, 2007

27) Statement of Diana Zuckerman, Ph.D. President, National Research Center for Women & Families At the FDA Advisory Panel Meeting Regarding the NeuroStarTMS System for Major Depression. <http://www.center4research.org/news/neurostar.html>

28) Su, T.P., Huang, C.C., Wei, I.H.: Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J Clin Psychiatry*, 66; 930-937, 2005

29) Teneback, C.C., Nahas, Z., Speer, A.M., et al.: Two weeks of daily left prefrontal rTMS changes prefrontal cortex and paralimbic activity in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11; 426-435, 1999

30) 上山栄子, 松本直起, 辻富基美ほか: うつ病の神経細胞新生仮説の rTMS による検討. *精神薬療研究年報*, 36; 126-129, 2006