

第 107 回日本精神神経学会学術総会

教育講演

経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療と脳機能画像

鬼頭 伸輔（杏林大学医学部精神神経科学教室）

経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation：TMS）は、非侵襲的に大脳皮質を刺激し皮質および皮質下の活動性を変化させる方法である。10～20 Hz の高頻度刺激が皮質興奮性を増強し 1 Hz の低頻度刺激が皮質興奮性を抑制することが知られている。経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療では、左背外側前頭前野への高頻度刺激、および右背外側前頭前野への低頻度刺激のどちらの刺激方法でも、その抗うつ効果が示されている。著者らのグループは、左背外側前頭前野への高頻度刺激により、うつ症状の改善とともに左前頭前野、前頭葉眼窩野、前部帯状回、梁下野の脳血流が増加し、右背外側前頭前野への低頻度刺激により、うつ症状の改善とともに右前頭前野、前頭葉眼窩野、梁下野の脳血流が減少することを明らかにした。これらの知見は、左背外側前頭前野への高頻度刺激と右背外側前頭前野への低頻度刺激では、その抗うつ効果のメカニズムが異なる可能性を示唆する。脳機能画像を利用することで、より適切な刺激条件を選択することができる可能性があり、個々のうつ患者に病態に応じたテーラーメイド治療が行えると考えられる。

＜索引用語：経頭蓋磁気刺激，うつ病，脳機能画像，背外側前頭前野，脳血流＞

Treatment of Depression using Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Neuroimaging

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique for stimulating the cerebral cortex and altering cortical and subcortical activities. High-frequency stimulation (5-20 Hz) has been shown to enhance cortical excitability, and low-frequency stimulation (1 Hz) to inhibit cortical excitability. High-frequency stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and low-frequency stimulation over the right DLPFC have both been shown to be antidepressant effects in the treatment of depression. Our previous studies have revealed that high-frequency stimulation over the left DLPFC increases cerebral blood flow (CBF) in the left prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, anterior cingulate, and subcallosal area (subgenual cingulate cortex) with improvement of depression, and low-frequency stimulation over the right DLPFC decreases CBF in the right prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and subcallosal area with improvement of depression. These findings suggest that there might be differences in the antidepressant effects between high-frequency stimulation over the left DLPFC and low-frequency stimulation over the right DLPFC, raising a possibility that more appropriate approaches could be taken for the treatment of depression by using neuroimaging, and tailor-made medicine with TMS

第 107 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2011 年 10 月 26～27 日，会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA，ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り，山また山 精神科における一層の専門性の追求

教育講演：経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療と脳機能画像 座長：本橋 伸高（山梨大学大学院医学工学総合研究部）

could be provided depending on each patient with depression.

<Key words: transcranial magnetic stimulation (TMS), depression, neuroimaging, dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), cerebral blood flow (CBF)>

1. はじめに

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) は、非侵襲的に大脳皮質を刺激し皮質および皮質下の活動性を変化させる方法である^{2,4,12}。100~200 μ s の瞬間的な電流をコイルに流し形成された磁場に伴う誘導電流が、おもに大脳皮質の神経軸索を刺激する²⁶。従来は、神経生理学領域における検査方法として利用されてきたが、10~20 Hz の高頻度刺激が皮質興奮性を増強し 1 Hz の低頻度刺激が皮質興奮性を抑制することから^{8,17,21,28}、精神神経疾患における治療方法として応用されるようになった。刺激部位や刺激頻度などによって、大脳皮質への作用が異なるため、脳梗塞、パーキンソン病、うつ病、ジストニア、耳鳴、神経原性疼痛、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症、依存症、強迫性障害、Tourette's 症候群、記憶力障害などの疾患の治療に試されている²⁶。さらに、近年では従来の刺激方法に加え、patterned TMS である theta burst stimulation (TBS)¹⁵ や quadripulse stimulation (QPS)¹⁴ などが考案され、皮質興奮性をより効果的に変化させるための刺激方法として報告されている。

2. 経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療

杏林大学病院では、1999 年より経頭蓋磁気刺激をうつ病の治療に応用し、現在までにおよそ 120 名の患者に実施してきた。当初、円形コイルを利用し前頭前野へ単発刺激を行っていたが、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) が用いられるようになってからは、左背外側前頭前野への高頻度刺激、あるいは右背外側前頭前野への低頻度刺激、さらには高頻度および低頻度を組み合わせた両側前頭前野刺激などが行われ、最近では theta burst

stimulation (TBS) によるうつ病の治療も試みている。TBS は、その刺激方法により intermittent TBS (iTBS)、continuous TBS (cTBS) に大きく分けられ、iTBS は皮質興奮性を増強し cTBS は皮質興奮性を抑制することから^{5,15}、左背外側前頭前野への iTBS、あるいは右背外側前頭前野への cTBS が、うつ病の治療に応用できる可能性が示唆されている³。経頭蓋磁気刺激の刺激条件は、刺激頻度 (Hz)、刺激強度 (motor threshold: MT)、刺激時間 (sec)、刺激間隔 (sec)、刺激回数、刺激日数、刺激部位からなる。刺激強度は、運動野の閾値 (MT) が基準となることが多い。これらは経頭蓋磁気刺激の安全性に関するガイドラインの推奨する刺激条件に従うべきである^{27,31}。次に杏林大学病院で使用している経頭蓋磁気刺激装置を示す (図 1)。

Positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) などの脳機能画像を利用した研究は、代謝や血流を評価することにより、背外側前頭前野、前部帯状回、前頭葉眼窩野、梁下野、扁桃体、海馬などの領域がうつ病の病態生理に関与していることを示した^{6,25}。現在までに集積した知見をまとめたものを示す (図 2)。必ずしもすべての知見が一致するわけではないが、おおむね、背外側前頭前野 (BA 9/46) の hypo-activity は比較的共通しており、前部帯状回 (BA 24/32) の低下、前頭葉眼窩野 (BA 11)、梁下野 (BA 25)、扁桃体、海馬などの over-activity などが報告されている。特にうつ病では左背外側前頭前野の機能低下を示す知見から、左背外側前頭前野への高頻度刺激が行われている。当初は、刺激日数、刺激強度、刺激回数などの条件が不十分であったため¹³、sham 刺激と比較し統計学的に有意な抗うつ効果が実証されないこともあった。しかし、適



図1 当施設で使用している経頭蓋磁気刺激装置（マグスティムラビッドシステム MRS 1000/50）と 70 mm ダブルコイル（8 の字コイル）

付属のノート PC を使って詳細な刺激条件を決めることができる。本体下部には 4 つのプースターが収納されている。

切な刺激条件で行われた二重盲検，ランダム化，sham コントロール試験では，経頭蓋磁気刺激の抗うつ効果があらためて示されている^{1,7,11,24}。O'Reardon, et al.²⁴が行った 301 名の大うつ病患者が参加した研究によって，米国では 2008 年 10 月に治療抵抗性うつ病を対象に NeuroStar TMS Therapy System (Neuronetics, Inc) が承認された。2011 年 9 月までに，約 5,000 名の大うつ病患者が NeuroStar による治療を受けている。一方，うつ病患者に見られる左背外側前頭前野の機能低下を右背外側前頭前野への低頻度刺激によって，改善させようとする方法もある。これは右背外側前頭前野への低頻度刺激により，半球間抑制を減じて，相対的に左背外側前頭前野の機能低下を是正しようとするものである。この右背外側前頭前野への低頻度刺激もまた，二重盲検，ランダム化，sham コントロール試験で抗うつ効果が示されている^{7,9,10,16,20,29}。

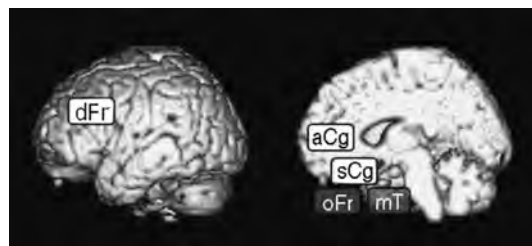


図2 うつ病の病態生理に関与している主な脳領域。背外側前頭前野や前部帯状回では代謝や脳血流の減少を示し，前頭葉眼窩野，梁下野（膝下部帯状回），海馬，扁桃体では代謝や脳血流の増加を示す。

dFr：背外側前頭前野 dorsolateral prefrontal cortex (BA 9/46)，aCg：前部帯状回 anterior cingulate (BA 24/32)，sCg：梁下野 subcallosal area（膝下部帯状回 subgenual cingulate, BA 25），oFr：前頭葉眼窩野 orbitofrontal cortex (BA 11)，mT：側頭葉内側部（海馬，扁桃体など）

3. 経頭蓋磁気刺激の副作用

経頭蓋磁気刺激の副作用では，頭痛，刺激部位の不快感などの頻度が比較的多いが，これによって経頭蓋磁気刺激が中止に至ることは少ない。190 名の大うつ病患者の左背外側前頭前野に高頻度刺激を行った研究の副作用報告では，頭痛の頻度は，active 刺激群では 32%，sham 刺激群では 23% であり，刺激部位の不快感は，active 刺激群では 18%，sham 刺激群では 10% であった。しかし，頭痛も刺激部位の不快感も，active 刺激群と sham 刺激群では，統計学的に有意な差は認められなかった¹¹。経頭蓋磁気刺激の重篤な副作用としては，けいれん発作の誘発が報告されている。経頭蓋磁気刺激によるけいれん発作は，理論上は刺激中か刺激直後に起きると考えられている²⁷。高頻度刺激と低頻度刺激では，高頻度刺激の方が，けいれん発作を起こしやすいとされる^{27,31}。むしろ，低頻度刺激は，抗けいれん作用があり，てんかんにも有効であるとする報告もある³⁰。うつ病患者を対象とした高頻度刺激のけいれん発作について述べる。米国では，2008 年 10 月から 2011 年 9 月までに，約 5,000 名のうつ病患者が，NeuroStar TMS Therapy System

(Neuronetics, Inc) による治療を受けた。けいれん発作については5名、非けいれん性失神としては1名が報告されている。したがって、うつ病患者を対象としたけいれん発作の頻度は、0.1%未滿と推定される。

4. 経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療と脳機能画像

著者らのグループは、脳機能画像を利用し経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療によって、どこの脳領域が変化するかを調べてきた。先に述べたよう

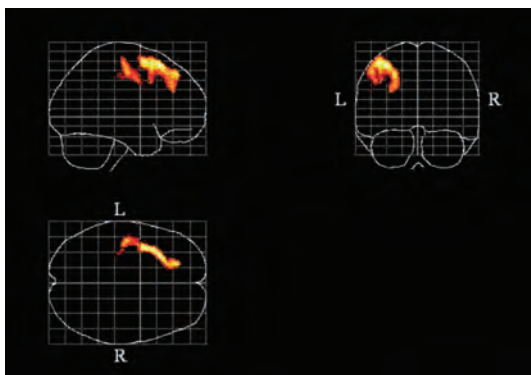


図3 脳血流の増加部位

左背外側前頭前野への高頻度刺激により、刺激部位を含む前頭前野の脳血流が増加している。一方、脳血流の減少部位はなかった。

に左背外側前頭前野への高頻度刺激と右背外側前頭前野への低頻度刺激では、どちらの刺激方法でも、うつ病を改善させることが知られている。したがって、経頭蓋磁気刺激の刺激方法に応じた脳領域の変化に関連した治療反応性の予測因子を探索することにより、うつ病患者がより適切な刺激方法を選択することができると考えられる。著者らのグループは、12名の大うつ病患者を対象に10 Hz, 100% MT, 5 sec, 20 trains, 10 days, 10,000 pulsesの高頻度刺激を左背外側前頭前野に行い、経頭蓋磁気刺激の前後に^{99m}Tc-ECD SPECTを撮像した¹⁸⁾。ハミルトンうつ病評価尺度の総得点は、22.4から8.3に減少した。経頭蓋磁気刺激の前後で刺激部位である左背外側前頭前野を含む前頭前野の脳血流の増加が認められた(図3)¹⁸⁾。さらにハミルトンうつ病評価尺度の総得点の減少率と左前頭前野、前頭葉眼窩野、前部帯状回、左梁下野、基底核の脳血流の増加に相関が認められた(図4)¹⁸⁾。これらの結果は、左背外側前頭前野への高頻度刺激の抗うつ機序には、刺激部位である左背外側前頭前野だけではなく、前頭葉眼窩野、前部帯状回、梁下野などの領域が関与していることを示唆する。一方、26名の大うつ病患者を対象に1 Hz, 100% MT, 60 sec, 5 trains, 12 days, 3,600 pulsesの低頻度刺激を右背外側前頭前野に行い、経頭蓋磁気刺激の前後

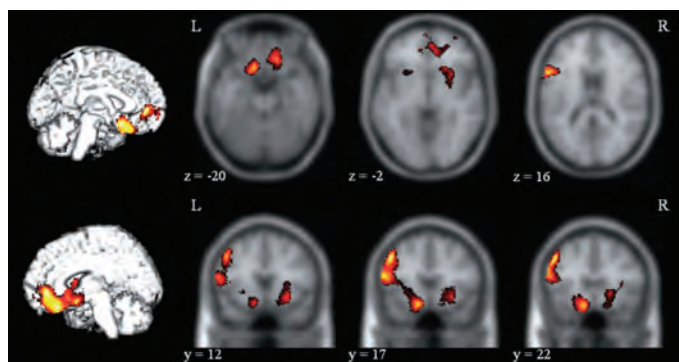


図4 うつ症状の改善と相関のあった脳血流の増加部位

左背外側前頭前野への高頻度刺激では、左前頭前野、前頭葉眼窩野、前部帯状回、左梁下野、基底核の脳血流の増加に相関が認められた。

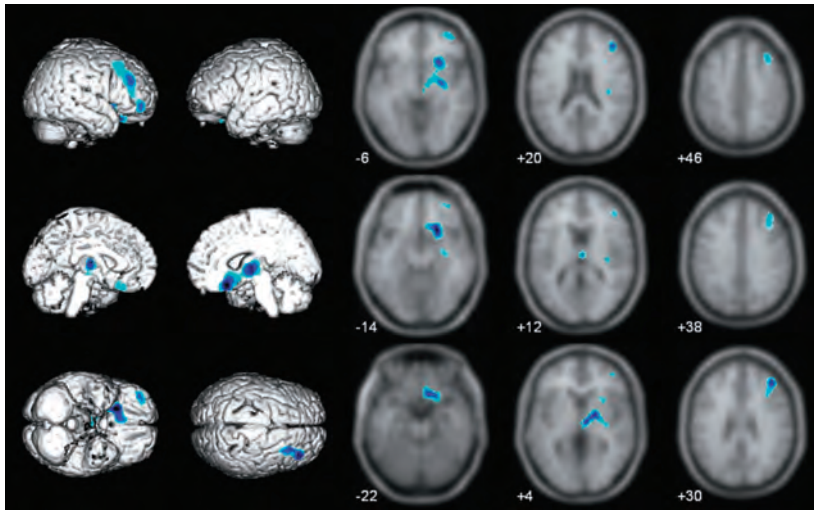


図5 脳血流の減少部位
右背外側前頭前野への低頻度刺激により、刺激部位だけではなく皮質下の脳血流が減少している。一方、脳血流の増加部位はなかった。

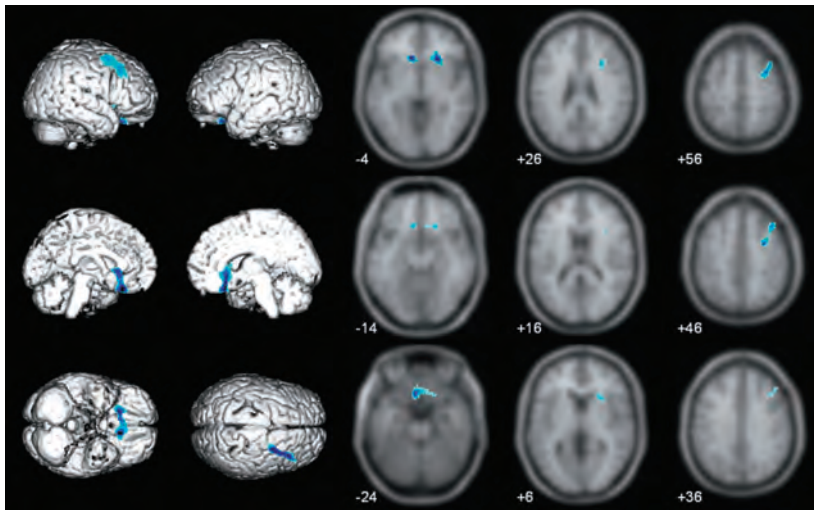


図6 うつ症状の改善と相関のあった脳血流の減少部位
右背外側前頭前野への低頻度刺激では、右前頭前野、前頭葉眼窩野、右梁下野の脳血流の減少に相関が認められた。

に ^{99m}Tc -ECD SPECT を撮像した。ハミルトンうつ病評価尺度の総得点は 22.7 から 12.0 に減少した¹⁹⁾。経頭蓋磁気刺激の前後で、刺激部位である右背外側前頭前野、前頭葉眼窩野、梁下野、島

皮質の脳血流の減少が認められた (図5)¹⁹⁾。さらにハミルトンうつ病評価尺度の総得点の減少率と右前頭前野、前頭葉眼窩野、右梁下野の脳血流の減少に相関が認められた (図6)¹⁹⁾。これらの

結果は、右背外側前頭前野への低頻度刺激の抗うつ機序には、右前頭前野を介した梁下野と前頭葉眼窩野の脳血流の減少が関与していることを示唆する。Mayberg ら^{22,23,25)} は、治療抵抗性うつ病患者の梁下野 (BA 25) を持続的に刺激し (深部脳刺激 deep brain stimulation : DBS), うつ症状の改善と梁下野, 前頭葉眼窩野の脳血流の減少, 背外側前頭前野の脳血流の増加を報告している。したがって、右背外側前頭前野への低頻度刺激の抗うつ機序は、深部脳刺激に見られる前頭葉眼窩野と梁下野の脳血流の減少と類似している可能性がある。これらの知見をまとめると、背外側前頭前野の hypo-activity を呈するうつ病患者には左背外側前頭前野への高頻度刺激が有効であり、前頭葉眼窩野, 梁下野の over-activity を呈するうつ病患者には右背外側前頭前野への低頻度刺激が有効であることが示唆される。

5. おわりに

経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療では、左背外側前頭前野への高頻度刺激、および右背外側前頭前野への低頻度刺激のどちらの刺激方法でも、その抗うつ効果が示されている。著者らの研究は、それらの刺激方法による抗うつ効果のメカニズムが異なる可能性を示唆する。脳機能画像を利用することで、より適切な刺激条件を選択することができる可能性があり、個々のうつ患者に病態に応じたテーラーメイド治療が行えると考えられる。今後、本邦においても有効性や安全性の検証を行い臨床診療への速やかな導入を期待したい。

文 献

- 1) Avery, D.H., Holtzheimer, P.E., 3rd., Fawaz, W., et al.: A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 59; 187-194, 2006
- 2) Belmaker, R.H., Fleischmann, A.: Transcranial magnetic stimulation: a potential new frontier in psychiatry. *Biol Psychiatry*, 38; 419-421, 1995
- 3) Chistyakov, A.V., Rubicsek, O., Kaplan, B., et al.: Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13; 387-393, 2010
- 4) Chouinard, P.A., Van Der Werf, Y.D., Leonard, G., et al.: Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol*, 90; 1071-1083, 2003
- 5) Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., et al.: The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 586; 3871-3879, 2008
- 6) Drevets, W.C., Price, J.L., Furey, M.L.: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 213; 93-118, 2008
- 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., Fountain, S., Daskalakis, Z.J.: A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*, 117; 2584-2596, 2006
- 9) Fitzgerald, P.B., Hoy, K., Daskalakis, Z.J., et al.: A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*, 26; 229-234, 2009
- 10) 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
- 11) George, M.S., Lisanby, S.H., Avery, D., et al.: Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67; 507-516, 2010
- 12) George, M.S., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A.: Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 56; 300-311, 1999

- 13) Gershon, A.A., Dannon, P.N., Grunhaus, L.: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*, 160 ; 835-845, 2003
- 14) Hamada, M., Terao, Y., Hanajima, R., et al.: Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*, 586 ; 3927-3947, 2008
- 15) Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., et al.: Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45 ; 201-206, 2005
- 16) Kauffmann, C.D., Cheema, M.A., Miller, B.E.: Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety*, 19 ; 59-62, 2004
- 17) Kimbrell, T.A., Little, J.T., Dunn, R.T., et al.: Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*, 46 ; 1603-1613, 1999
- 18) Kito, S., Fujita, K., Koga, Y.: Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20 ; 74-80, 2008
- 19) Kito, S., Hasegawa, T., Koga, Y.: Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65 ; 175-182, 2011
- 20) Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., et al.: Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 56 ; 315-320, 1999
- 21) Loo, C.K., Sachdev, P.S., Haindl, W., et al.: High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients. *Psychol Med*, 33 ; 997-1006, 2003
- 22) Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., et al.: Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 64 ; 461-467, 2008
- 23) Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., et al.: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45 ; 651-660, 2005
- 24) O'Reardon, J.P., Solvason, H.B., Janicak, P.G., et al.: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62 ; 1208-1216, 2007
- 25) Ressler, K.J., Mayberg, H.S.: Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*, 10 ; 1116-1124, 2007
- 26) Ridding, M.C., Rothwell, J.C.: Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*, 8 ; 559-567, 2007
- 27) Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., et al.: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120 ; 2008-2039, 2009
- 28) Speer, A.M., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., et al.: Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 48 ; 1133-1141, 2000
- 29) Stern, W.M., Tormos, J.M., Press, D.Z., et al.: Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19 ; 179-186, 2007
- 30) Theodore, W.H., Hunter, K., Chen, R., et al.: Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*, 59 ; 560-562, 2002
- 31) Wassermann, E.M.: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108 ; 1-16, 1998