

## 右前頭前野への低頻度経頭蓋磁気刺激による 治療抵抗性うつ病の治療と抗うつ機序

鬼頭伸輔, 長谷川崇, 古賀良彦

Shinsuke Kito, Takashi Hasegawa, Yoshihiko Koga

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は, うつ病の治療に応用されており, 左前頭前野への 5~20 Hz の高頻度 TMS と右前頭前野への 1 Hz の低頻度 TMS が行われている。一般に高頻度 TMS は皮質の興奮性を増強し, 低頻度 TMS は皮質の興奮性を抑制することが知られるが, うつ病患者でみられる背外側前頭前野の低活動 (hypoactivity) と膝下部帯状回 (梁下野) や前頭葉眼窩野などの腹内側前頭前野の過活動 (overactivity) に対して, TMS が及ぼす影響の特定は今後の課題である。筆者らは先行研究で左前頭前野への高頻度 TMS は, 背外側前頭前野の脳血流を増加させ, うつ症状の改善と関連することを示した。本研究では, 26 名の治療抵抗性うつ病患者の右前頭前野に低頻度 TMS を行い, <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT を TMS 開始前と TMS 終了後に撮像した。右前頭前野への低頻度 TMS のうつ症状の改善は右背外側前頭前野, 前頭葉眼窩野, 梁下野などの領域の脳血流の減少と相関した。これらの知見は, 治療抵抗性うつ病を対象とした深部脳刺激にみられる梁下野と前頭葉眼窩野の脳血流の減少と類似している。これまでの知見と本研究の結果を総合して考えると, 左前頭前野への高頻度 TMS がうつ病患者にみられる背外側前頭前野の hypoactivity に充進的に作用することにより改善を促進するのに対し, 右前頭前野への低頻度 TMS は, 腹内側前頭前野の overactivity に抑制的に作用することでうつ病を改善させるというメカニズムが推定される。本研究の結果は, 今後, うつ病患者の SPECT 所見に基づいて左前頭前野への高頻度 TMS あるいは右前頭前野への低頻度 TMS を選択することで TMS によるうつ病治療の成績をより向上させるという可能性を示唆し, さらなる検証が望まれる。

<索引用語: 経頭蓋磁気刺激, うつ病, 背外側前頭前野, 梁下野, 前頭葉眼窩野>

### はじめに

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) は, うつ病の治療に応用されており, 左前頭前野への高頻度 TMS あるいは右前頭前野への低頻度 TMS が行われている<sup>10,25)</sup>。2008 年 10 月, 米国 FDA は, 治療抵抗性うつ病の治療装置として NeuroStar TMS therapy system (Neuronetics, PA, US) を認可した<sup>20,23)</sup>。

これは TMS を応用した治療装置としては初めての承認であり, 米国精神医学会のガイドラインでも治療抵抗性うつ病の治療オプションとして提示されている。

TMS は非侵襲的に大脳皮質を刺激し, 刺激部位である皮質と神経連絡のある皮質下の活動性を変化させることができる<sup>10)</sup>。また, 5~20 Hz の高頻度 TMS は皮質の興奮性を増強し, 1 Hz の

著者所属: 杏林大学医学部精神神経科学教室

本論文は, PCN 誌に掲載された最新の研究論文<sup>18)</sup> を編集委員会の依頼により, 著者の 1 人が日本語で書き改め, その意義と展望などにつき加筆したものである。

低頻度 TMS は皮質の興奮性を抑制する<sup>5,25)</sup>。このように刺激部位や刺激頻度が異なるにもかかわらず、左前頭前野への高頻度 TMS と右前頭前野への低頻度 TMS のどちらの刺激方法も、複数の二重盲検、ランダム化、sham コントロール試験によって、うつ病に有効であることが示されている<sup>1,4,6,7,9,13,19)</sup>。TMS の有害作用は、頭痛、刺激部位の不快感などがあるが TMS の中止に至ることは少ない<sup>26,31)</sup>。また、頻度は低いものの注意すべきものとして、けいれんが報告されている<sup>26,31)</sup>。TMS によるけいれん誘発は、低頻度 TMS よりも高頻度 TMS の方が、神経生理学的作用から引き起こしやすく<sup>26,31)</sup>、難治性てんかんの発作を軽減するために低頻度 TMS が試されている<sup>30)</sup>。したがって、けいれん誘発の観点からは、低頻度 TMS が推奨されるかもしれない。

うつ病患者では、背外側前頭前野、前部帯状回、前頭葉眼窩野、膝下部帯状回 (梁下野)、扁桃体、海馬などの脳領域の異常が報告され<sup>2,3,24)</sup>、特に左優位の背外側前頭前野の低活動 (hypoactivity) は比較的一致した所見である<sup>8)</sup>。また、うつ病患者では左右半球間の機能的不均衡があり、左半球の低下と相対的な右半球の増大があるとされる<sup>12)</sup>。

TMS によるうつ病治療は、先に述べたように左前頭前野への高頻度 TMS と右前頭前野への低頻度 TMS の2つの刺激方法に大別できる<sup>10,25)</sup>。前者の刺激方法は、うつ病患者にみられる左背外側前頭前野の hypoactivity に対して高頻度 TMS を行い、うつ病を改善させようとするものである<sup>25)</sup>。著者らが以前に行った研究は、高頻度 TMS が刺激部位である左前頭前野の脳血流を増加させ、うつ症状の改善と左背外側前頭前野、前頭葉眼窩野、前部帯状回、左梁下野、島、基底核などの領域の脳血流の増加が相関することを示した<sup>14)</sup>。一方、右前頭前野への低頻度 TMS は、複数の領域の脳血流を減少させるが、うつ症状の改善と相関のある脳領域は明らかではない<sup>15)</sup>。左前頭前野の高頻度 TMS と右前頭前野の低頻度 TMS では、刺激部位が左右半球で異なり刺激頻度の違いから皮質や皮質下に及ぼす作用も異なる

ため、抗うつ機序に関連する脳領域とその活動性の変化が異なることが予想される。したがって、この研究では、右前頭前野への低頻度 TMS によるうつ症状の改善と相関する脳領域を調べることを目的とした。

## I. 研究の方法および結果

対象は、DSM-IV-TR の大うつ病性障害の診断基準に合致し、2種類の抗うつ薬に反応せず、ハミルトンうつ病評価尺度 21 項目の総得点が 18 点以上の患者とした。双極性障害、神経疾患、けいれん性疾患、重篤な身体疾患、物質乱用あるいは依存の既往、著しい自殺念慮のある患者は除外した。26 名の大うつ病患者が組み入れられ、精神病症状を呈したものはなかった。患者の平均年齢は  $46.19 \pm 13.80$  歳、うつ病発症時の年齢は  $39.04 \pm 13.33$  歳、うつ病のエピソード回数は  $3.12 \pm 1.11$  回、現在のうつ病のエピソード期間は  $11.42 \pm 6.35$  ヶ月、ハミルトンうつ病評価尺度の総得点は  $22.65 \pm 3.77$  であった。TMS には、Magstim Super Rapid (Magstim, Whitland, UK) と 8 の字コイルを使用した。刺激部位は右背外側前頭前野であり、1 Hz、100 % MT、60 sec、5 sessions の刺激条件で週 4 日、3 週間の刺激を行い、総刺激回数は 3,600 とした。うつ症状の評価には、ハミルトンうつ病評価尺度 21 項目を使用し、TMS 開始前、3 週間、5 週間と評価した。<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT を TMS 開始前と TMS 終了後 (3 週間) に撮像した。SPM for Windows を用いて TMS 前後の局所脳血流の変化を調べた。さらに局所脳血流の変化とハミルトンうつ病評価尺度の改善率の相関を調べた。

25 名の患者が研究を完遂し 1 名が途中で同意を撤回した。ハミルトンうつ病評価尺度の総得点が TMS 開始前から 5 週間で 50 % 以上減少した反応者は 11 名であった。ハミルトンうつ病評価尺度の総得点が 8 点未満の寛解者は 11 名のうち 4 名であった。ハミルトンうつ病評価尺度の総得点は、TMS 開始前の  $22.65 \pm 3.77$  から、3 週間で  $13.64 \pm 4.60$ 、5 週間で  $11.92 \pm 4.99$  に減少し

表1 治療抵抗性うつ病患者の右前頭前野への低頻度 TMS によって局所脳血流の変化した脳領域（文献 18 より引用）

| Brain region             | Hemisphere    | Z score | Talairach coordinates |     |     | Brodmann Area |
|--------------------------|---------------|---------|-----------------------|-----|-----|---------------|
|                          |               |         | x                     | y   | z   |               |
| Areas of decrease        |               |         |                       |     |     |               |
| Dorsolateral prefrontal  | Right         | 3.22    | 40                    | 40  | 24  | 10/46         |
|                          | Right         | 2.68    | 34                    | 24  | 43  | 8             |
|                          | Right         | 2.62    | 38                    | 23  | 34  | 9             |
| Ventrolateral prefrontal | Right         | 2.35    | 46                    | 39  | 5   | 46            |
|                          | Orbitofrontal | Right   | 3.52                  | 22  | 15  | -11           |
| Frontal white matter     | Right         | 2.86    | 34                    | 52  | -11 | 11            |
|                          | Right         | 2.58    | 36                    | 28  | 24  |               |
| Subgenual cingulate      | Right         | 2.19    | 32                    | 21  | 23  |               |
|                          | Right         | 3.33    | 12                    | 20  | -18 | 25            |
| Globus pallidus          | Right         | 3.34    | 18                    | -4  | 4   |               |
| Thalamus                 | Right         | 3.17    | 8                     | -13 | 4   |               |
| Anterior insula          | Right         | 2.26    | 30                    | 14  | 14  | 13            |
| Posterior insula         | Right         | 2.65    | 34                    | -19 | 12  | 13            |
| Midbrain                 | Right         | 2.03    | 4                     | -22 | -4  |               |

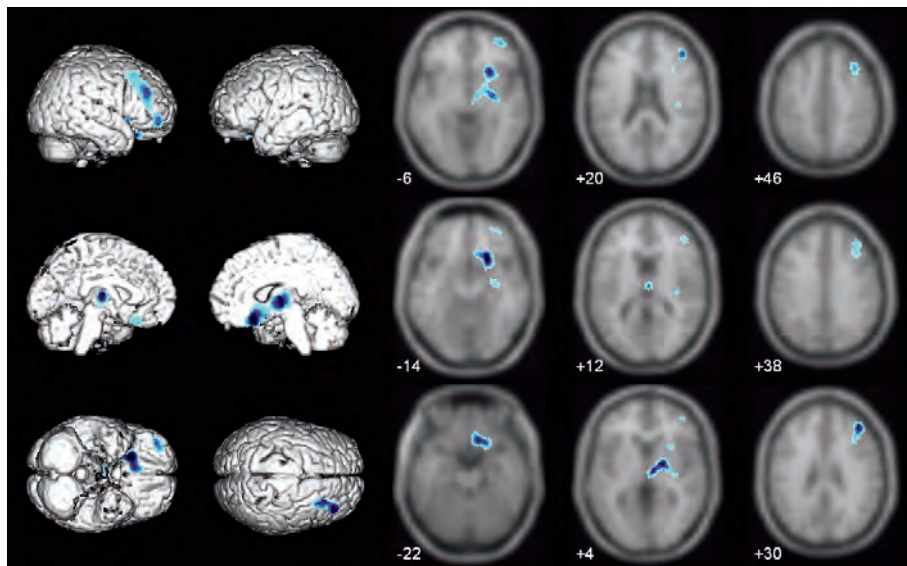


図1 治療抵抗性うつ病患者の右前頭前野への低頻度 TMS によって局所脳血流の減少した部位（文献 18 より引用）

た ( $F=80.647$ ,  $d.f.=2, 48$ ,  $P<0.001$ ). TMS の前後で局所脳血流が有意に減少した脳領域と部位を示す (表 1, 図 1)<sup>18)</sup> (height  $P<0.05$ , extent  $P<0.05$ ). 一方, TMS の前後で局所脳

血流の有意な増加は認められなかった. 局所脳血流の変化と TMS によるうつ症状の改善率が相関した脳領域と部位を示す (表 2, 図 2)<sup>18)</sup> (height  $P<0.005$ , extent  $P<0.005$ ).

表2 右前頭前野への低頻度 TMS の治療効果と局所脳血流の変化が相関を示した脳領域 (文献 18 より引用)

| Brain region            |       | Z score | Talairach coordinates |    |     | Brodmann Area |
|-------------------------|-------|---------|-----------------------|----|-----|---------------|
|                         |       |         | x                     | y  | z   |               |
| Areas of decrease       |       |         |                       |    |     |               |
| Premotor                | Right | 3.49    | 32                    | 4  | 50  | 6             |
|                         | Right | 3.27    | 38                    | 16 | 51  | 6/8           |
| Dorsolateral prefrontal | Right | 3.32    | 40                    | 22 | 43  | 8             |
| Orbitofrontal           | Left  | 3.64    | -6                    | 24 | -21 | 11            |
|                         | Left  | 2.68    | -4                    | 34 | -22 | 11            |
| Frontal white matter    | Right | 3.16    | 2                     | 26 | -25 | 11            |
|                         | Right | 2.90    | 10                    | 22 | -18 | 11            |
|                         | Left  | 4.00    | -10                   | 23 | -3  |               |
|                         | Right | 3.19    | 26                    | 17 | 23  |               |
| Subgenual cingulate     | Right | 2.83    | 8                     | 21 | -9  | 25/32         |
| Putamen                 | Right | 3.90    | 22                    | 21 | -4  |               |
| Anterior insula         | Right | 3.00    | 30                    | 18 | 5   | 13            |
|                         | Right | 2.65    | 28                    | 16 | 14  | 13            |

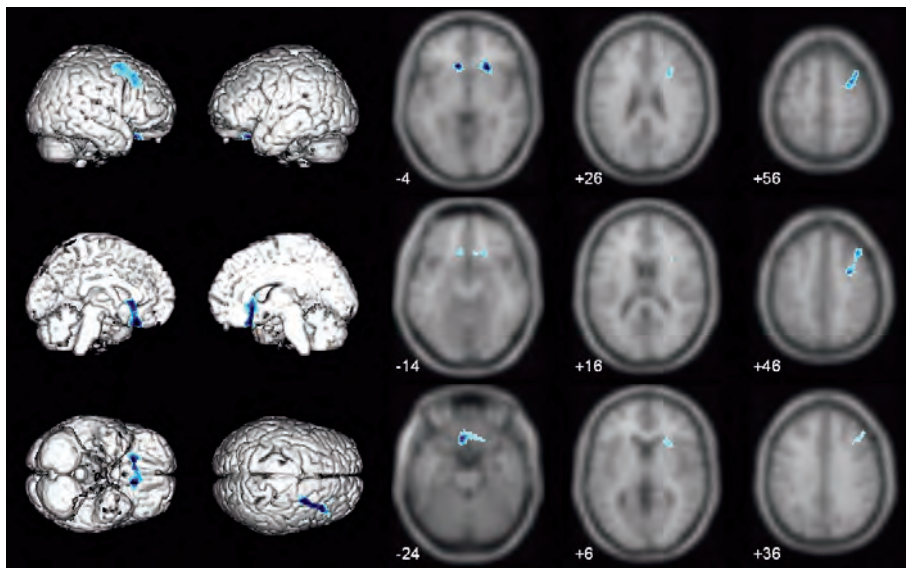


図2 右前頭前野への低頻度 TMS の治療効果と局所脳血流の減少が相関を示した部位 (文献 18 より引用)

## II. 考 察

### — 本論文の意義 —

この研究は、右前頭前野への低頻度 TMS によるうつ症状の改善と刺激部位である右背外側前頭前野、前頭葉眼窩野、梁下野の脳血流の減少が相

関していることを示した<sup>18)</sup>。これらは左前頭前野への高頻度 TMS によるうつ症状の改善と相関する脳領域とは異なる。また、著者らの先行研究から、低頻度 TMS は刺激部位の脳血流を減少させ、神経連絡のある皮質下の脳血流を減少させること



が知られている<sup>15)</sup>。本研究では、右前頭前野への低頻度 TMS が、右背外側前頭前野の脳血流を減少させ、さらに神経連絡を介して、前頭葉眼窩野、梁下野の脳血流の減少を引き起こしていると考えられる。

Mayberg らは、治療抵抗性うつ病では、膝下部帯状回（梁下野、BA 25）が過活動（overactivity）であることを見出し、同部位に電極を刺入、留置し、持続的に電気刺激を行う深部脳刺激（deep brain stimulation: DBS）が重度の治療抵抗性うつ病に有効であったと報告している<sup>21,22,24)</sup>。また、うつ症状の改善に伴って、増加していた梁下野と前頭葉眼窩野の脳血流が減少し、減少していた左背外側前頭前野の脳血流が増加したと報告している<sup>21,22,24)</sup>。著者らの研究では、右前頭前野の低頻度 TMS によって、右背外側前頭前野の脳血流は減少したが、左背外側前頭前野の脳血流は増加せず、梁下野と前頭葉眼窩野の脳血流が減少した<sup>18)</sup>。これらの知見は、治療抵抗性うつ病を対象とした DBS にみられる梁下野と前頭葉眼窩野の脳血流の減少と類似している。低頻度 TMS は、刺激部位である右背外側前頭前野を介して、非侵襲的に梁下野と前頭葉眼窩野の脳血流を減少させ、うつ病を改善させると考えられる。したがって、これまでの知見をまとめると、左前頭前野への高頻度 TMS がうつ病患者にみられる背外側前頭前野の hypoactivity に亢進的に作用することにより改善を促進するのに対し、右前頭前野への低頻度 TMS は、腹内側前頭前野の overactivity に抑制的に作用することでうつ病を改善させるというメカニズムが推定される。

TMS の治療反応性に関する臨床的背景として、うつ病エピソードの期間、治療抵抗性の程度、不安障害の併存、うつ症状の重症度などが報告されているが<sup>20)</sup>、局所脳血流などの因子と治療反応性については、明らかにされてこなかった。今回の研究は、うつ病患者の脳血流量に関連した治療予測因子を探索、同定することで、SPECT 所見に基づいて左前頭前野への高頻度 TMS あるいは右前頭前野への低頻度 TMS のどちらの刺激方法を

選択するかの指標を提示できる可能性を示唆し、TMS によるうつ病治療の成績のより一層の向上につながることを期待できる。

### III. 展 望

#### — TMS 研究の全体的な流れ —

TMS によるうつ病の治療は前頭前野を標的としている。うつ病患者では、背外側前頭前野の hypoactivity と梁下野や前頭葉眼窩野などの腹内側前頭前野の overactivity があるとされ、前者はうつ病患者にみられる認知障害と関連し、後者は情動障害に関連するとされる<sup>3)</sup>。これらのことから、次に著者らは、TMS によるうつ病治療の予測因子として、前頭前野の局所脳血流量が利用できるかどうかを調べた。大うつ病患者 24 人を対象とし、SPECT の撮像を行い局所脳血流量は FineSRT<sup>27~29)</sup> を使って計算し 104 領域から前頭前野を中心に 16 領域（superior frontal, medial frontal, middle frontal, inferior frontal, anterior cingulate, subcallosal, orbital, rectal の 8 領域、左右半球 16 領域）を ROIs (region of interest) として選択した<sup>17)</sup>。次に 16 領域の脳血流量に対して因子解析（最尤法、Promax 回転）を行い、16 領域は 2 グループに分けられた<sup>17)</sup>。Superior frontal, medial frontal, middle frontal, inferior frontal の 4 領域、左右半球 8 領域を背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC）とした。Anterior cingulate, subcallosal, orbital, rectal の 4 領域、左右半球 8 領域を腹内側前頭前野（ventromedial prefrontal cortex: VMPFC）とした。対象患者 24 名に 10 Hz, 100 % MT, 5 sec, 20 trains, 12 days, 12,000 pulses の高頻度 TMS を左背外側前頭前野に行った。これらの部位の脳血流量とハミルトンうつ病評価尺度の改善率の相関関係を調べた結果、背外側前頭前野と腹内側前頭前野の脳血流比（DLPFC/VMPFC CBF ratio）とうつ症状の改善に相関関係が認められた<sup>17)</sup>。これらの結果は、背外側前頭前野の脳血流量が減少し、かつ腹内側前頭前野の脳血流量が増加しているうつ病患者は、

左背外側前頭前野への高頻度 TMS に良好な反応を示す可能性を示唆する<sup>17)</sup>。一方、同様の手法で 26 名のうつ病患者を対象とし、1 Hz, 100 % MT, 60 sec, 5 trains, 12 days, 3,600 pulses の低頻度 TMS を右背外側前頭前野に行い、背外側前頭前野と腹内側前頭前野の脳血流量とハミルトンうつ病評価尺度の改善率の相関関係を調べた結果、腹内側前頭前野の脳血流量とうつ症状の改善に相関関係が認められた<sup>16)</sup>。これらの結果は、腹内側前頭前野の脳血流量が増加しているうつ病患者は、右背外側前頭前野への低頻度 TMS に良好な反応を示す可能性を示唆する<sup>16)</sup>。

## おわりに

### — TMS の現状と今後の課題 —

現在の TMS の課題としては、コイルの位置、刺激強度、刺激回数などの技術的な側面のより一層の改良や、双極性うつ病への応用、うつ病の維持療法における刺激条件の最適化などに関する研究が取り組まれている<sup>11)</sup>。また、本邦でも TMS の早期導入に関する要望書が厚生労働省に提出され、うつ病を対象とした臨床研究が開始される予定である。実際、臨床現場への普及に向けて、TMS の適応患者や施術者の要件など検証するべき課題は多い。今後、薬物療法や認知行動療法、電気けいれん療法、TMS など、それぞれの抗うつ療法の利点をいかした包括的なうつ病治療のガイドラインを策定する必要がある。

## 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) 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
- 3) Ebmeier, K.P., Donaghey, C., Steele, J.D.: Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367; 153-167, 2006

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) Fitzgerald, P.B., Oxley, T.J., Laird, A.R., et al.: An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res*, 148; 33-45, 2006

9) 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

10) George, M.S., Lisanby, S.H., Sackeim, H.A.: Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 56; 300-311, 1999

11) George, M.S., Post, R.M.: Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 168; 356-364, 2011

12) Hecht D.: Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neurosci Res*, 68; 77-87, 2010

13) 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

14) Kito, S., Fujita, K., Koga, Y.: Changes in regional cerebral blood flow after repetitive trans-

cranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20 ; 74-80, 2008

15) Kito, S., Fujita, K., Koga, Y. : Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*, 58 ; 29-36, 2008

16) Kito, S., Hasegawa, T., Koga, Y. : Cerebral blood flow in the ventromedial prefrontal cortex correlates with treatment response to low-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66 ; 138-145, 2012

17) Kito, S., Hasegawa, T., Koga, Y. : Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression. *Brain Stimul* (in press)

18) 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

19) 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

20) Lisanby, S.H., Husain, M.M., Rosenquist, P.B., et al. : Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 34 ; 522-534, 2009

21) Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Jacobbe, P., et al. : Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 64 ; 461-467, 2008

22) Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., et al. : Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45 ; 651-660, 2005

23) 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

24) 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

25) Ridding, M.C., Rothwell, J.C. : Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci*, 8 ; 559-567, 2007

26) 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

27) Takeuchi, R., Sengoku, T., Matsumura, K. : Usefulness of fully automated constant ROI analysis software for the brain : 3DSRT and FineSRT. *Radiat Med*, 24 ; 538-544, 2006

28) Takeuchi, R., Yonekura, Y., Matsuda, H., et al. : Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised 99mTc-ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 ; 331-341, 2002

29) Takeuchi, R., Yonekura, Y., Takeda, S.K., et al. : Fully automated quantification of regional cerebral blood flow with three-dimensional stereotaxic region of interest template : validation using magnetic resonance imaging-technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 43 ; 153-162, 2003

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