

反復性経頭蓋磁気刺激法によるうつ病治療

中 村 元 昭

Motoaki Nakamura: Therapeutic Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression

うつ病患者のおよそ3人に1人が薬物治療抵抗性を示すと言われている。その多くは一定の治療反応性を示すものの不全寛解のまま遷延し、社会復帰が困難となっている。電気けいれん療法を適用するほど重症ではないが、認知行動療法や復職支援プログラムを導入するには思考制止や意欲低下が強いということが少なくない。このような現状において、薬物療法を補完する治療オプションが求められている。2008年10月に米国FDAは反復性経頭蓋磁気刺激法(rTMS)を薬物治療抵抗性うつ病に対して承認した。承認の理由は、薬物治療抵抗性うつ病に対して薬物治療と同等の抗うつ効果(effect sizeは0.39程度)を示したことと、重篤な有害事象を認めなかったことである。TMSは磁気をエネルギー媒体とすることで、頭蓋骨でのエネルギー減衰を受けずに大脳皮質を効率的かつ局所的に電気刺激することができる方法論である。TMSを数百回以上反復することによって刺激終了後にも刺激効果が持続することがわかっている。さらにrTMSを数週間にわたって繰り返すことで、抗うつ効果を発揮すると考えられている。左の前頭前野背外側面(DLPFC)を高頻度rTMSで興奮性に刺激したり、右のDLPFCを低頻度rTMSで抑制性に刺激したりする治療プロトコルがうつ病の治療研究に用いられてきた。その治療メカニズムは十分に解明されていないが、ニューロンレベルでは神経可塑性の誘導やドーパミン系などの賦活効果、神経回路レベルでは左DLPFCの賦活効果と右DLPFCや(傍)辺縁系への抑制効果が抗うつ効果と関連する可能性がある。rTMSの精神科臨床応用に際しては、精神科治療学における負の歴史を念頭に置いて神経倫理学を配慮し、侵襲性や副作用の低さを追求し、神経科学的な治療メカニズムを解明し、うつ病治療アルゴリズムの中にrTMSを適切に配置していくことが肝要であろう。

＜索引用語：反復性経頭蓋磁気刺激法，うつ病，前頭前野背外側面，神経可塑性，ニューロモデュレーション＞

はじめに

日本国内において自殺者数は14年連続で3万人を超えており、その人的損失や社会的背景は深刻な社会問題となっている。日本の自殺率(24.4人/10万人)は先進諸国の中でも際立って高く、

米国の2倍以上である。WHO(世界保健機関)の大規模調査によると、自殺既遂者15,629名のうち、なんと約90%において何らかの精神障害の関与が推測されるという²²⁾。このことはつまり、種々のライフイベントや経済不況などが直接的に

著者所属：神奈川県立精神医療センター 芦香病院診療科医長兼臨床研究室室長, Laboratory of Neuromodulation, Kin-kou Hospital, Kanagawa Psychiatric Center

横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門客員研究員, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine

昭和大学医学部精神医学教室兼任講師, Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine

編 注：編集委員会からの依頼による総説論文である。

自殺を誘発するのではなく、その間に精神疾患が介在している可能性を強く示唆しているだろう。精神障害の内訳をみると、気分障害が 30.2 %、物質関連障害（依存症）が 17.6 % であり、この 2 つの病態で自殺既遂者のおよそ半数近くを説明できることになる。

我が国の統計におけるうつ病の生涯有病率は 6.5 % と推定されており、米国の 17 % に比べると半分以下となっている。いくつかの要因が関与していると考えられるが、我が国における精神科受診率の低さも影響していると思われる。ここ数年、我が国でも大規模な自殺対策プロジェクトの中でうつ病や躁うつ病の啓蒙活動が盛んになされ、精神科医療機関への受診が促進された側面はある。実際、日本においてこの約 10 年間でうつ病の診断を受ける患者数が 3 倍程度に増加しており、2008 年以降は気分障害の受療者が 100 万人を超えたと言われる。受診が促進されることで未治療患者の問題は解決の方向に向かうと思われるが、受診の促進だけで解決できない課題もあり、その中に治療抵抗性や再発の問題が挙げられるだろう。

うつ病治療の主役は抗うつ薬による薬物療法であるが、うつ病患者の約 3 割（およそ 3 人に 1 人）は薬物治療抵抗性であると推定されている。近年の大規模なうつ病治療研究である STAR*D 研究では、抗うつ薬単剤（citalopram）による寛解導入率は 36.8 % であり、その後スウィッチング、増強療法、併用療法などの治療段階を経ても全体の寛解導入率は 67 % にとどまった³⁸⁾。さらに米国 FDA（Food and Drug Administration）に保管されている抗うつ薬の治験データを調査すると抗うつ薬全体での effect size は 0.31 と決して高い値ではないことがわかる⁴⁵⁾。抗うつ薬に反応するうつ病患者が多数いることは事実であるが、我々精神科医はむしろ反応しない患者の一群に注目しなければならないだろう。診断精度の問題なども含まれる可能性はあるものの、日本に 100 万人のうつ病受療者がいるのであれば、30 万人ほどの患者は治療を受けているのにその恩恵を受けずに闘病生活を強いられていることを忘れてはな

らないだろう。

こうした現状の中で、モノアミン仮説を凌ぐ病態仮説に基づいた新薬の開発に期待する部分は大きい。しかし、その一方で非薬物療法に関してもその安全性、有効性、治療的役割、治療機序についての臨床研究が強く望まれている。薬物療法以外の身体的（生物学的）治療に関しては、国内で唯一保険承認を得ているのが電気けいれん療法（electroconvulsive therapy: ECT）であるが、最重症例の急性期に限定して使用されるべき治療法として、その守備範囲はある程度限定されている。薬物治療抵抗性を示すうつ病患者の多くは一定の治療反応性を示すものの不全寛解の状態で遷延し、社会復帰が困難となっている。ECT を適用するほど重症ではないが、認知行動療法や復職支援プログラムを導入するには思考制止や意欲低下が強いということが少なくない。このような現状において、従来の薬物療法を補完する治療オプションが求められている。

2008 年には米国 FDA が薬物治療抵抗性のうつ病に対して反復性経頭蓋磁気刺激法（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）の治療的使用を承認し、rTMS がうつ病医療の治療オプションの 1 つとなっている。しかし FDA の承認がなされた現在においても、rTMS などのニューロモデュレーション（neuromodulation）²⁷⁾ を現段階において精神科臨床に応用することの是非が世界生物学的精神医学会（WFSBP）や各国の生物学的精神医学会にて活発に議論されている。こうした議論を深めるために、本稿の前半では薬物療法以外の生物学的精神科治療学の歴史を振り返り、現在の世界の動向と未来を概観したい。本稿の中盤では rTMS の基本的な概念を解説し、後半では rTMS のうつ病治療応用に関する最新の知見を紹介し、その治療メカニズムについての神経生物学的知見を整理したいと考えている。

I. 精神科治療学における ニューロモデレーションの歴史と現在

rTMSのような中枢神経刺激法の精神医学への臨床応用を考える場合に、神経内科疾患や脳外科疾患と同様に論じることは難しく、精神科治療学の歴史を振り返る必要があるであろう。それは、電気けいれん療法と精神外科 (psychosurgery) における負の歴史である。

古代ギリシア医学のヒポクラテス (B.C. 460 頃～B.C. 370 頃) が「けいれんが起これば、メランコリーは止む」との観察を記載しており²⁹⁾、古くから偶発的なけいれん発作の持つ精神症状に対する治療的な効果はある程度認知されていたようである。1785 年のロンドン医学誌には、けいれん誘発の治療的使用が記載されている³⁷⁾。しかし、Emil Kraepelin が 1899 年に書いた教科書や 1916 年に書かれた Eugen Bleuler の教科書には、身体的治療法としては鎮静薬 (オピウム、モルヒネなど) と睡眠薬 (抱水クロラル、アルコールなど) が中心に記載されているのみである⁴⁴⁾。つまり 19 世紀から 20 世紀初頭にかけての精神科の生物学的治療において、不穏な患者は睡眠状態に置かれることがほとんど唯一の治療法であった。

人工的なけいれん誘発法の本格的な治療的使用は 1930 年代に臨床応用されたと言えるだろう。1933 年、オーストリアの Manfred Sakel によってインスリンショック療法が確立されたが、低血糖性昏睡による死亡リスクが高い治療であった。よりリスクの少ないけいれん誘発法として、1935 年にはハンガリーの Ladislav Meduna がカルジアゾールけいれん療法を発表し、人工的けいれん誘発療法の原型となった。世界初の ECT は 3 年後の 1938 年にイタリア・ローマ大学の Ugo Cerletti と Lucio Bini によって行われた。その簡便性から以後急速に普及し、我が国でも翌年の 1939 年には初めての ECT が施行された。

人工的けいれん誘発療法が臨床応用されるのとはほぼ同時期に確立されたのが、霊長類を対象とした損傷実験を背景として考案された精神外科である。1935 年英国ロンドンで開催された国際神経

学学会において、神経生理学者の Fulton と Jacobsen がチンパンジーの前頭連合野を両側性に切断したところおとなしくなったという行動上の変化を報告した。この報告に着想を得たポルトガルの Egas Moniz は 1936 年 (世界初の ECT が行われた 2 年前) に精神疾患患者に対して前頭葉白質切^{せつせつ}断術を行い、前頭葉ロボトミー (pre-frontal lobotomy) と命名した。同年にアメリカの Walter Freeman も前頭葉ロボトミーを行い、その後も James Watts と共に術式を発展させてロボトミーを世界的に普及させた。多くの場合、経眼窩的に白質切断用の長いメス (leucotome) を入れ前頭前野を破壊して周囲との線維連絡を断つ術式 (pre-frontal leucotomy) によって興奮する精神疾患患者 (躁うつ病の躁の興奮や激越型うつ病を含む) が穏やかになったという。

しかし、実際には前頭葉ロボトミーは無気力や粗暴な性格を医原性に作り出していた部分是否定できないし、術後の出血やてんかん発作のリスクも少なくなかったという。手術適応が曖昧なままに拡大し、必要性の低い症例にも本人のインフォームド・コンセントなしにロボトミーが施行されたという批判もある。1949 年に Moniz はロボトミーに対してノーベル生理学・医学賞を受賞しているが、晩年には自らロボトミーを施行した患者による銃弾に倒れ身体障害者となっている。クロルプロマジンやイミプラミンが登場する 1950 年代までは ECT と共に盛んにロボトミーが行われ、北米だけで 5 万件のロボトミーが施行されたと推定されている。日本では 1940 年代よりロボトミーが普及し、1975 年に日本精神神経学会で「精神外科を否定する決議」が可決されるまで、世界的にみても長年にわたってロボトミーが盛んに行われた歴史がある。その手術件数の詳細は不明であるが 3 万から 12 万件とも推定されている (北米では推定 5 万件)。1979 年には東京都内でロボトミーを受けた患者がロボトミーを施行した精神科医師の家族を殺害するという惨事が起きている。

ECT に関しても、我々精神科医は負の歴史を背負っている。開発者の Cerletti と Bini がノー

ベル賞にノミネートされる（受賞はせず）という名誉の陰において、臨床的な適応を十分に考慮せず、インフォームド・コンセントなしに、懲罰的に ECT が施行された歴史がある。1975 年に発表されたアメリカ映画「カッコーの巣の上で」（原作の小説は 1962 年発表）の中ではその様子が描かれており、ECT やロボトミーが痛烈な社会批判を受けることとなった。すでに 1950 年代には米国や英国を中心として全身麻酔と筋弛緩を併用した修正型 ECT (mECT) が開発されていたが、厳しい世論やイミプラミンなどの抗うつ薬の普及によって 1980 年代までは ECT 施行件数は減少していた。

1976 年、より副作用の少ない矩形波電流を使用した ECT 装置（脳波・筋電図モニター内蔵）が米国において開発された。1978 年には米国精神医学会による第 1 回目の ECT 作業部会（タスクフォース）の報告がなされ、ECT の実践における推奨事項が初めて提示された⁷⁾。1990 年には米国精神医学会による第 2 回目のタスクフォース・レポートが発表され、ECT の実践のみならず教育やトレーニングプログラムについての推奨事項が提示され、2001 年に発表された第 3 回目のタスクフォース・レポートでは ECT におけるインフォームド・コンセントの重要性が強調された。

日本の精神科臨床においては一部の総合病院精神科を中心として mECT が普及し始めたのは 1980 年代であった。2002 年 5 月には、本橋伸高らによる日本精神神経学会「電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会」によって 2001 年のタスクフォース・レポートが邦訳され²⁸⁾、さらに同年 12 月に米国 Somatics 社のパルス波治療機器（サイマトロン）が薬事輸入承認（光電メディカル）を受けたことの意義は大きい。以後は日本精神神経学会などの研修コースで統一された方法論を学ぶことができるようになり、より安全な mECT の普及に成功していると言える。多くの精神科医は重症の大うつ病エピソードに対する mECT の強力な寛解導入効果を実感しており、統計上も effect size は 0.8~0.9 と報告されてい

る¹⁷⁾。抗うつ薬全体の effect size が 0.31 程度⁴⁵⁾であることを考えると、現状の精神科治療の中でこれほど高い effect size を示す治療法は mECT の他にないであろう。しかし、それゆえに多くの精神科医はけいれん発作を伴わないより侵襲性の低い刺激方法で mECT と同等の有効性を得られないかどうか、自問した経験を持っているはずであろう。

2000 年代の米国では、けいれん誘発を必要としないニューロモデュレーションが薬物治療抵抗性患者に対する治療法として FDA の承認を受けている。1997 年に難治性てんかんの治療として FDA の承認を受けた迷走神経刺激法（vagus nerve stimulation: VNS）が、2005 年に難治性うつ病に対する治療法として FDA に承認された（本邦では 2010 年に難治性てんかんの体内埋め込み式治療機器として薬事承認を受けている）。2008 年 10 月に FDA は薬物治療抵抗性のうつ病に対して rTMS の治療的使用を承認した²⁶⁾。神経内科領域の検査法として確立され、その後パーキンソン病や脳梗塞後遺症、てんかんなどの神経疾患の治療手法として研究されてきた経頭蓋磁気刺激法（TMS）が初めて治療機器として承認されたのは精神疾患のうつ病であったということは大変印象的である。現在では rTMS はアメリカ、カナダ、オーストラリアなどにおいてうつ病の治療として保険承認を獲得しており、アメリカだけでも診療所を含む 400 以上の精神科医療施設に rTMS が導入されているという。rTMS の導入がうつ病医療をどのように変化させたのか、興味深いところである。英国の NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）でもうつ病に対する rTMS の承認を検討中である。また、欧米のみならず、インドなどのアジア諸国においても無作為化対照試験（randomized controlled trial: RCT）が計画されており rTMS のうつ病に対する保険収載に向けた研究活動が盛んになされている。日本の精神科医療においてはシャム刺激（プラセボ刺激）を用いた rTMS の治験はいまだ報告されていないのが現

状であり、世界の状況に遅れをとっていると言わざるを得ない。

2009年には治療抵抗性の強迫性障害に対して深部脳刺激 (deep brain stimulation: DBS) の使用がFDAによって承認された。DBSは1997年に振戦に対して、2002年にパーキンソン病に対して、2003年にはジストニアに対してFDAの承認を受けてきた。パーキンソン病に対しては、視床、視床下核、淡蒼球に刺激電極が挿入されるが、強迫性障害に対しては両側の内包前脚に挿入された電極から電気刺激をする方法が治療法として承認されている。難治性気分障害に対するDBSはいまだ研究段階であるが、ECTに反応しない患者群を対象として、帯状回の梁下野 (Brodmann 25 野) や側坐核を刺激部位として研究されている¹⁶⁾。DBSはけいれん誘発療法と異なり脳深部の局所刺激を行う方法論であるため、気分障害の病態解明にもつながる可能性が期待されている。

近年、米国ボストンにあるマサチューセッツ総合病院を中心として、重症の強迫性障害などの患者に対する帯状回白質切截術 (cingulotomy) が研究的に行われている⁶⁾。MRIをガイドとした定位脳手術であり、アイスピックと比喻されるロボットミエー時代のメス (ロイコトーム) ではなく、挿入電極やガンマナイフによって白質の一部に数カ所の微小切開を入れる手術技法である。てんかん発作の二次性全般化を抑制するための処置として、てんかん外科の領域で開発され承認を受けた技法であり、副作用・後遺症はロボットミエーよりも格段に少ないと報告されている。しかし、治療効果の神経科学的説明が十分にできるまでは精神疾患に対して侵襲的な脳手術を臨床応用するべきではないという慎重論も根強いだろう。

ニューロモデュレーションの精神科臨床応用に際しては、これまでの精神科治療学の歴史を振り返りつつ、侵襲性や副作用の低さを追求し、生命倫理学としての神経倫理学 (neuroethics)⁸⁾ を最大限に配慮することが前提となるであろう。そして神経可塑性などの治療効果発現のメカニズムを

神経科学的に解明する取り組みが肝要であろう。

II. 経頭蓋磁気刺激法 (TMS) とは

経頭蓋的に大脳を刺激する方法論として、ECT同様に電気エネルギーを用いる場合と磁気エネルギーを用いる場合に大別される。1980年にはMertonらが高圧電気刺激を用いてけいれんを誘発せずに大脳皮質を刺激する経頭蓋電気刺激法 (TES) を報告した²³⁾。電気抵抗の高い頭蓋骨を通して大脳皮質までエネルギーを伝達するため、高電圧が必要であり、被験者の疼痛が問題であった。そして1985年には英国のBarkerらが経頭蓋的に磁気刺激を与えて手の筋から誘発筋電図を記録することに成功し、非侵襲的な経頭蓋中枢神経刺激法として経頭蓋磁気刺激法 (TMS) を報告した²⁾。1987年には眞野行生らによって日本で初めてのTMSが報告された¹⁹⁾。1990年には日本臨床神経生理学会 (当時の名称は日本脳波・筋電図学会) において「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」が立ち上がり、現在の「脳刺激の安全性に関する委員会」に引き継がれている。

TMSの原理である電磁誘導 (electromagnetic induction) は、1831年、英国の科学者Michael Faradayによって発表された。コイルに電流が流れると磁場が生じるが、コイルに流れる電流が急速に変化すると、磁束もそれだけ大きく変動する。このような変動磁場の環境下に置かれたコイルなどの導体に電位差 (電圧) が生じる現象が電磁誘導であり、この際に発生する電流を誘導電流 (渦電流) という。磁束変化が大きいほど大きな起電力が生じる (ファラデーの法則)。電磁誘導は発電機や変圧器からIH (induction heating) クッキングヒーターまで多くの電気機器の動作原理となっている。TMSにおいては、頭皮上に置かれた刺激コイルにごく短時間で大きな電圧をかけて急速 (100 μ s 程度の立ち上がり) に電流を流して変動磁場を発生させる。変動磁場の影響下にある大脳皮質において、刺激コイルに流した電流とは逆向き (磁場の変化を打ち消そうと

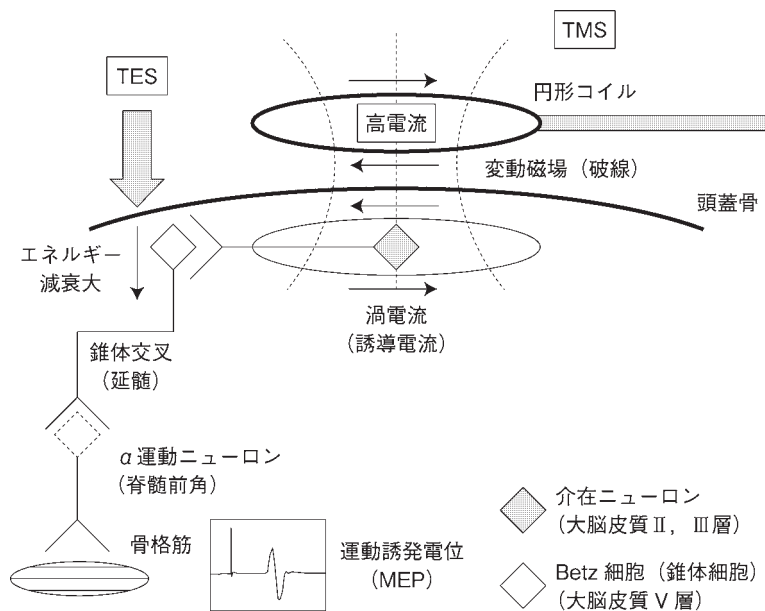


図1 経頭蓋脳刺激法

経頭蓋電気刺激法 (TES) と経頭蓋磁気刺激法 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) 発現メカニズムを模式的に表している。TES による電気エネルギーは頭蓋に垂直方向に伝わり主に錐体細胞の軸索を刺激する。これに対して、TMS による渦電流 (誘導電流) は頭蓋をほぼ平行に流れ、主に介在ニューロンの軸索を刺激し、間接的に錐体細胞を刺激する。

する方向) の誘導電流 (渦電流) が刺激コイルの直下に生じて、神経細胞を電気刺激して活動電位が生じるのである。つまり、磁気刺激装置で生み出される電気エネルギーを刺激コイルで磁気エネルギーに変換して、脳組織内で誘導された渦電流で神経細胞を電気刺激するという仕組みである。

磁気エネルギーを媒体として脳を電気刺激するのであれば、直接電気刺激してもよいのではないかという考えもあるだろう。TMS で磁気エネルギーを用いる最大の理由は、経頭蓋というアプローチ方法にある。頭蓋骨は大変電気抵抗が高く、衝撃からだけでなく電氣的にも脳を保護していると言える。頭蓋骨の電気抵抗 (9 割程度のエネルギー減衰) を超えて脳を電気刺激するためには、高電流高電圧が必要となり痛みのために臨床応用が困難であった。電気エネルギーに対して磁気エネルギーの場合には頭蓋骨での抵抗 (エネルギー減衰) を受けずに脳にエネルギーを送るこ

とができるため、あたかも開頭術下のように脳を効率的に刺激することができるのである。1950 年代にモントリオール神経研究所の Penfield らが行った開頭術下の電気刺激実験³²⁾を経頭蓋的に非侵襲的に行える可能性を TMS は持っているのである。

TMS の神経生物学的なメカニズムとしては、渦電流は頭蓋骨に平行に誘発されるため、垂直に走行する錐体細胞よりも平行に走行する介在ニューロン (主に第 II 層) が主として刺激され、介在ニューロンを介して錐体細胞にも刺激効果が現れると考えられている (図 1)。また刺激に対する閾値の観点からは、軸索 (突起, 小丘) のほうが細胞体や樹状突起よりも興奮閾値が低いため、軸索が主に刺激されていると考えられている。例えば、一次運動野 (M1) を TMS で刺激した場合、まずは M1 の介在ニューロン (主に軸索) が刺激されて、間接的に Betz 細胞が興奮し、延髄

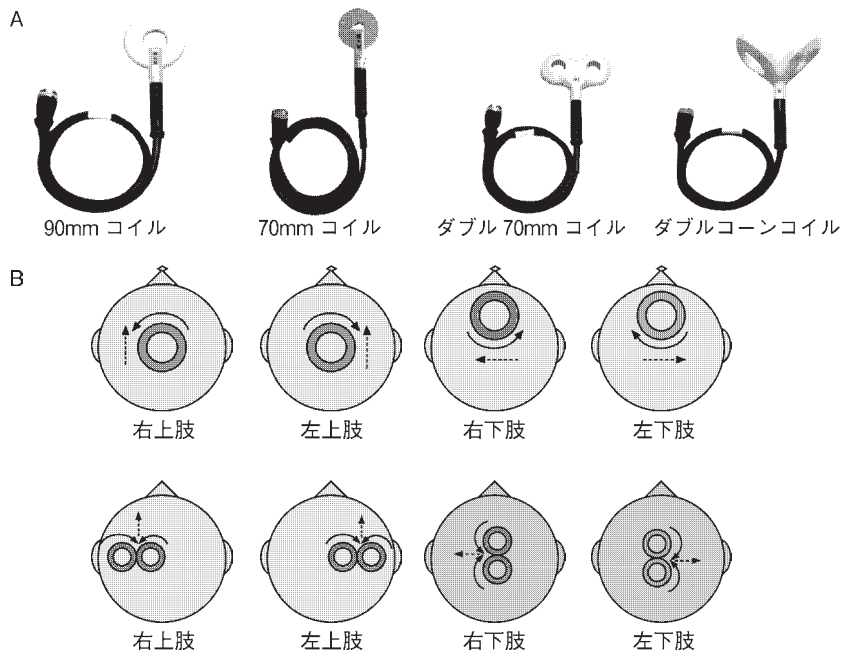


図2 コイルの種類と渦電流の方向（ミュキ技研：磁気刺激テクニカルノートより引用）
 A：基本的な TMS コイルの種類として、円形コイル，8 の字コイル（ダブルコイル），
 ダブルコーンコイルの 3 種類がある。
 B：円形コイル（上段）と 8 の字コイル（下段）により生じる渦電流の向きを破線矢印で
 示している。実践矢印はコイル内を流れる電流の向きを示している。

（錐体交叉）で反対側へと交差して、脊髄前角の α 運動ニューロンが刺激されて、TMS 刺激側と反対側の四肢筋に運動誘発電位（motor evoked potential: MEP）を生じる。ちなみに TES の M1 刺激では、頭蓋骨に垂直方向の刺激となるため、直接的に Betz 細胞の軸索が刺激されると考えられており、神経生物学的にも磁気刺激と電気刺激の違いはあると言える。

刺激コイルの形状や種類も重要である。基本的には円形コイル，8 の字コイル，ダブルコーンコイルの 3 種類が実用的に用いられている（図 2 A）。円形コイルで誘発される渦電流の強さ（電流密度）は、コイルの巻線部分の真下で最大となり、円の中心の真下ではゼロとなる。したがって渦電流は円形コイルの大きさと同程度の範囲に広がった空間分布を示し、脳の広い範囲を一度に刺激することになり局所的な刺激は困難である。またコイルの半径が大きいほど強いエネルギーを発

生する。1988 年，TMS の局所刺激を可能にするために上野照剛らによって 8 の字コイルが考案された⁴⁷⁾。8 の字コイルは 2 つの円形コイルが同一平面上で隣接し，2 つの円の接線部分（コイルの中心）では巻線の数他の部位に比べて 2 倍となっている。2 つの円形コイルにそれぞれ逆向き（時計回り，反時計回り）の電流を流すことによって接線部分での電流は同じ方向に流れ，中心部分の電流は 2 倍となる。したがって，コイルの中心部分の真下に位置する脳組織で 2 倍の渦電流を誘導することができる。さらにコイルの中心部分を頭蓋骨に接することによってコイル中心部以外の巻線は頭蓋骨の曲率によって頭蓋骨から距離が生じるために，実質上，中心部分の電流のみが脳組織に渦電流を誘導することになり，脳の局所刺激が可能となる（渦電流は距離の 3 乗に比例して減衰するため）。8 の字コイルを用いると，局所刺激の空間分解能は 5～10 mm と言われており，

刺激深度は頭皮の下1.5~2.0 cm程度の深さにある脳組織を刺激していると考えられている。8の字コイルの中心部分が頭蓋に接している状態で、2つの円形コイルの接線の方位角を変えることで、脳内で誘発する渦電流の向きを調整することができる(図2B)。ダブルコーンコイルは2つの円形コイルが90~100°の角度をつけて接しており、8の字コイルと異なり2つの円形コイルが頭蓋に接する形となる。このために、コイル中心部の電流によって誘導される渦電流に加えて、2つの円形コイルがそれぞれ誘導する磁場がより深部(頭皮下3~4 cm)での渦電流を誘発することができる。ダブルコーンコイルは下肢運動野刺激、脳幹刺激、小脳刺激の際に用いられることが多い。

基本となる3パターンのコイルに加えて、近年はより深部を刺激可能なH-coilが研究開発されている³⁶⁾。H-coilは平行に配置された多くの巻線によって誘発された電場を空間的に加重することで、減衰を起こしにくくなり頭皮下5.5 cm程度の深部脳組織(前帯状回などの前頭前野傍辺縁系など)を刺激可能であるとされるが、刺激の空間分解能は低下する。パーキンソン病や気分障害、慢性疼痛においては治療効果におけるプラセボ効果(ドパミン系やオピオイド系の賦活効果)が問題となりやすく、精度の高いシャム刺激システムを構築する必要がある。理想的なシャムコイルは、刺激に伴う音だけでなく、皮膚感覚(頭皮下の筋収縮)も刺激音に同期して再現できることが望ましい。また、最近ではMRI撮影室内でも使用可能な非磁性体のTMSコイルも開発され、機能的MRI(fMRI)とTMSの同時使用が可能となっている。

III. 経頭蓋磁気刺激法(TMS)の実践

TMSは方法論、用途などに応じて、単発磁気刺激法、2連発磁気刺激法と反復性磁気刺激法(repetitive TMS: rTMS)の3種類に大別することができる。単発TMSの用途として、運動閾値(motor threshold: MT)の測定とそれに付随する運動誘発電位(MEP)の潜時や振幅を測

定することができる。運動閾値には安静時運動閾値(resting motor threshold: RMT)と随意収縮時運動閾値(active motor threshold: AMT)とに分けることができ、AMTは最大筋収縮の約30%の随意収縮時に測定する。MTは運動野の興奮性を推測するための指標であり、rTMSの刺激強度を決める際の基準としても重要である。2002年にはTMSによる誘発筋電図検査が保険収載され、日本においてTMSの唯一の保険適応となっている。中枢運動伝導時間(central motor conduction time: CMCT)の測定は神経内科領域での診断上大変有用である。2連発TMSは1つまたは2つの刺激コイルを用いて、2つの刺激を様々な刺激間隔で与える方法論であり、運動野の興奮性および抑制性の制御機構を調べたり、運動野と他の脳部位との間の機能結合を調べたりできる。

1990年代に入り、磁気刺激装置の技術的な進歩によって3連発以上(実際には数百発以上)の磁気刺激を反復性に与えることができるようになり、rTMSが誕生した。1994年にはPascal-LeoneらによってrTMSが中枢神経系に持続性の興奮性変化を誘導できることが報告された³¹⁾。rTMSでは刺激作用が時間的に加算され、さらには刺激が終了した後も一定期間持続する長期的効果(長期増強様効果)が誘導される。rTMSは臨床検査法としてよりも、治療的応用や神経可塑性など脳科学研究への応用が期待されるようになった。治療応用の対象疾患としては、神経変性疾患(パーキンソン病、脊髄小脳変性症など)、不随意運動(ジストニアなど)、脳梗塞後遺症(片麻痺)、てんかん、耳鳴り、慢性疼痛に加えて、うつ病や統合失調症などの精神疾患が挙げられる。

rTMSは刺激頻度によって、低頻度rTMSと高頻度rTMSに大別される。運動野のrTMS研究において、刺激頻度が1 Hz以下の低頻度rTMSでは刺激部位の神経活動が抑制(興奮性の低下)され、5 Hz以上の高頻度rTMSでは神経活動が促進(興奮性の増大)されることが明らかにされた。元来の定義としては、低頻度は

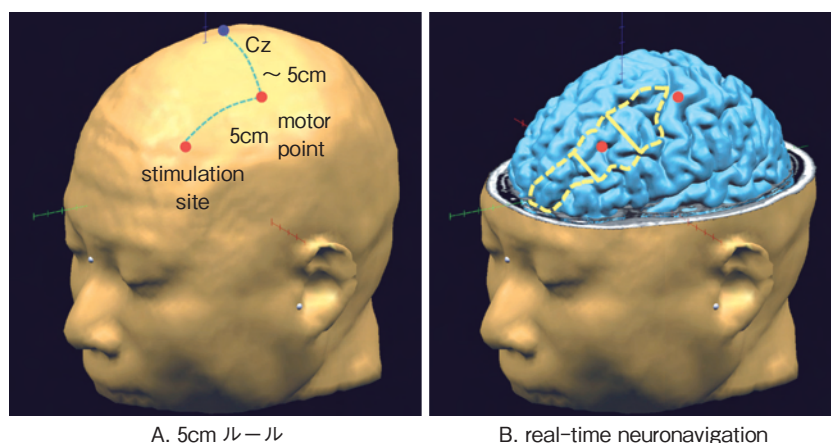


図3 刺激部位の同定方法

- A：慣習的な5 cm ルールを頭皮の3次元再構成図の上に模式的に表している。
 B：ナビゲーション法を用いたマクロ解剖学に基づいた刺激点の同定方法を表している。

1 Hz 未満で1 Hz 以上が高頻度という定義であったが、実践において1 Hz 刺激は低頻度 rTMS とされることがほとんどであり、高頻度 rTMS というとは5 Hz 以上20 Hz 以下が慣例である。高頻度 rTMS のパラメーターとしては、train と呼ばれる2～5 sec 程度の刺激時間と、刺激を与えない時間として20～60 sec の train 間隔 (inter-train interval: ITI) が区別され、どちらも安全性と深く関連している。

刺激部位の同定方法には、① MEP に基づく方法、②体表解剖学に基づく方法 (国際10～20法の脳波電極配置を含む)、③ナビゲーションを用いた方法に大別されるだろう。MEPのようにTMSによる機能的アウトプットがあれば、収縮する筋に対応するM1領域の同定 (運動野の機能マッピング) はより正確と言える。しかし、運動前野や前頭前野をターゲットにする場合にはMEPのような機能的アウトプットがないため、MEPに基づいて同定されたM1部位 (motor point とも言う) を基準として決定されることが多かった。例えば前頭前野のBrodmann area (BA) 46/9、または前頭前野背外側面 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) をターゲットにする場合に、慣習的には「5 cm ルール」

が適用され、motor point から頭皮上に矢状断方向に5 cm 前方の部位を刺激点としている (図3 A)。しかし、性差や人種、個人によって頭蓋のサイズや形状には違いがあり、脳の形態にも個人差が認められることを考えると、「5 cm ルール」は刺激部位のばらつきを生じる可能性が懸念される。そこで、最近では、赤外線や超音波を用いたフレームレスのニューロナビゲーションシステムが用いられるようになってきている。これは被験者の頭部とTMSコイルの相対的な位置関係を計算することによって、TMSコイルから生じる最大磁束が被験者の脳表面のどこに当たっているかをMRIの3次元再構成図上にシミュレートする手法である。この方法論を用いると刺激部位をマクロ解剖学に基づいて定義することが可能となり、頭蓋のサイズや形状、脳形態における個人差の問題を解消することができる (図3 B)。そして刺激中もリアルタイムにナビゲーションを継続することで、10～20分程度持続するrTMSセッション中に刺激部位がばらつくことも防ぐことができる。したがって、ナビゲーションシステムを用いることで、刺激部位が解剖学的に正確となりかつ一貫性を以て刺激することができるという2つの大きな利点が挙げられる。最近では、fMRIで同

定された賦活領域を刺激点としてナビゲーションする fMRI-guided rTMS も実用化されている。

IV. 反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の安全性

rTMS を含む TMS の安全性に関しては、国際基準となっている安全性ガイドラインに準拠する^{18,35,50)}。rTMS の絶対禁忌としては、頭蓋内の磁性体とペースメーカーなどの体内埋め込み式医療機器が挙げられる。相対禁忌としては、けいれん誘発のリスクの高いてんかん、頭部外傷、けいれん誘発によるリスクの高い妊婦などが挙げられており、リスクとベネフィットを考慮したうえで、慎重に適応を考える必要がある。rTMS と関連した副作用として、頻度が高いものは一過性の頭痛や刺激部位の頭皮痛である。最も重篤な副作用としてはけいれん発作が挙げられ、TMS が開発されてからこれまでに 16 例のけいれん誘発症例が報告されている。しかし、この 16 例の中には臨床特徴上、失神や偽けいれん発作が疑われる症例も含まれている。rTMS と関連した死亡例の報告はない。副作用のモニタリングのために、rTMS セッション前後でのバイタルサインのチェックと副作用チェックシートの使用が勧められる。2007 年、日本臨床神経生理学会の磁気刺激安全性委員会は安全性の観点から rTMS の総パルス数に関して週に 5,000 パルスを上限とすることを提言した。2012 年 3 月には同学会の脳刺激安全性委員会はこれを改定し、3 倍量の 15,000 パルスを超えないことが望ましいという暫定的基準を提言した。このことで欧米での rTMS 治験と同等の刺激量が我が国の治験においても使用できることとなったが、各施設における倫理審査委員会での十分な審議と、個々の被験者の利益とリスクを十分に配慮した上でのインフォームド・コンセント取得が大前提となる。

V. 反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の抗うつ効果について

1993 年に Hoflich らが TMS を薬物治療抵抗性のうつ病患者 2 名に適用したという症例報告を

行い¹³⁾、精神疾患における TMS の治療的使用の可能性を示唆した。1995 年に George らが rTMS の抗うつ効果を初めて報告した¹²⁾。脳梗塞後のうつ病では左前頭前野の病巣が右前頭前野よりも多いという知見³³⁾や、左前頭前野の機能低下がうつ病に関連しているという知見³⁾に基づいて、6 例の薬物治療抵抗性のうつ病患者を対象として左前頭前野に対して高頻度 rTMS を施行した。さらに George らは 1997 年にプラセボ対照試験において rTMS の抗うつ効果を報告した¹¹⁾。また 1999 年には Klein らが右前頭前野に対する低頻度 rTMS (1 Hz) が抗うつ効果を持つことを報告した¹⁵⁾。以後、現在に至るまでうつ病患者を対象とした高頻度 rTMS の RCT が 30 以上、低頻度 rTMS の RCT が 10 程度施行された。高頻度 rTMS の RCT は左 DLPFC を刺激部位としており、低頻度 rTMS は右 DLPFC の場合が多いものの一部左 DLPFC を刺激部位としている。

2007 年にはうつ病に対する rTMS の保険承認を目的として計画された米国、カナダ、オーストラリアの 3 国共同の最大規模の多施設 (計 23 施設) RCT の結果が報告された³⁰⁾。301 名の薬物治療抵抗性のうつ病患者が無投薬の状態で、rTMS 群 (n=155) とシャム刺激群 (n=146) に割り振られた。rTMS プロトコルは左 DLPFC に対する高頻度 rTMS (10 Hz) で、刺激強度は 120 % RMT で、セッション毎のパルス数は 3,000 で、セッション回数は 20~30 回であった。4 週間後の抗うつ効果を rTMS 群とシャム刺激群で比較した場合、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) の 17 項目では $p=0.006$ と有意差を以て rTMS の抗うつ効果が示されたが、主要評価尺度であった Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) では $p=0.057$ とトレンドレベルにとどまり結果の解釈に物議を醸した (図 4)。米国 FDA は一時承認を見送ったものの、有害事象が少ないこと、薬物治療抵抗性の患者に対して薬物療法と同等の effect size を示したことなどを考慮して、2008 年 10 月に FDA は薬物治療抵抗性のうつ病に対

してrTMSの治療的使用を承認した。2010年にはGeorgeらによる米国内の多施設RCT (n=190) が報告され、左DLPFCに対する高頻度rTMS群 (n=92) とシャム刺激群 (n=98) の間で主要評価項目である寛解率に有意差 (p=0.02) を認めた¹⁰⁾。

高頻度rTMSの抗うつ効果に関するSchutterらによる最新のメタ分析研究³⁹⁾では、30のRCTを対象として計1,164名のうつ病患者 (平均年齢49.1歳) を検討している (606名がrTMS群、558名がシャム刺激群)。高頻度rTMS群の抗うつ効果のeffect sizeはプラセボ群と比較して、0.39 (95%信頼区間: 0.25~0.54) であった。メタ分析の精度としては、研究毎のeffect sizeは0.39を境としておおむね左右対称に分布しており、出版バイアスの影響は少ないと思われた (図5)。抗うつ薬全般のeffect sizeが0.31⁴⁵⁾であると考え、薬物療法に劣らない結果であることが示唆される。このメタ分析では、薬物治療抵抗性か否かという点とrTMSの刺激強度 (% RMT) の大小はeffect sizeに影響がなく、治療効果とは関連が少ないことが示唆された。つまり、薬物療法が奏効するか否かはrTMSが奏効するかどうかとは関連がないこと、rTMSの刺激強度を強くすればそれだけ抗うつ効果が上がるわけではないことが示唆された。低頻度rTMSの抗うつ効果に関する同じ研究者による最新のメタ分析研究⁴⁰⁾では、9のRCTを対象として計252名のうつ病患者 (平均年齢50.0歳) を検討している (134名がrTMS群、118名がシャム刺激群)。低頻度rTMS群の抗うつ効果のeffect sizeはプラセボ群と比較して、0.63 (95%信頼区間: 0.03~1.24) と高頻度rTMSよりも大きいeffect sizeが認められた。高頻度rTMSのメタ分析に比べると、サンプルサイズが少なく95%信頼区間も広く、統計パワーの不足が懸念されるものの、治療オプションとしては高頻度rTMSと同様に十分な可能性を持っていることが示唆された。

別の研究グループによる最新のメタ分析論文⁴¹⁾においては、rTMSの対プラセボの抗うつ効果

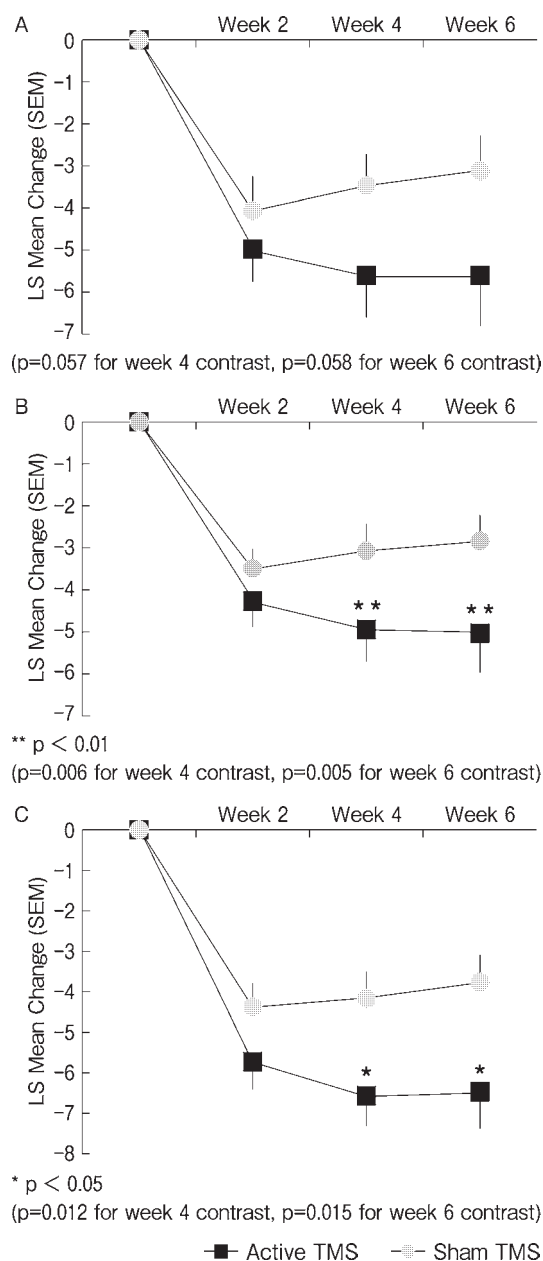


図4 rTMSの抗うつ効果 (文献30より引用)
rTMSによる抗うつ効果の時間推移と対プラセボ比率を表している。

A: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

B: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) 17-item

C: HAM-D 24-item

いずれの評価尺度においても2週間目まではrTMS群とプラセボ群の差ははっきりしないことに注目。

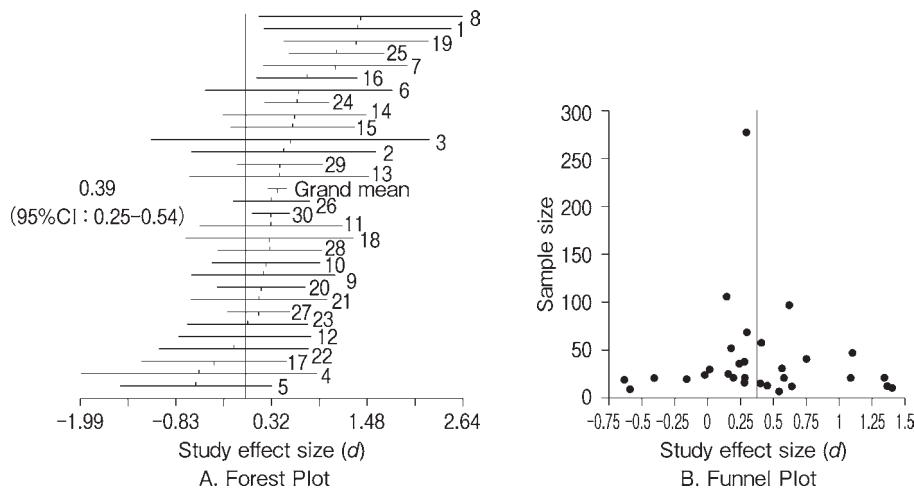


図5 高頻度 rTMS の抗うつ効果のメタ分析 (文献 39 より引用)
高頻度 rTMS のメタ分析 (n=30) における Forest Plot (A) と Funnel Plot (B) を表している。effect size の総平均は 0.39 である。

のみならず、対 ECT の抗うつ効果も解析している。高頻度と低頻度の rTMS を合わせて計 34 の RCT を対象として、計 1,383 名のうつ病患者を解析している (751 名が rTMS 群, 632 名がシャム刺激群)。rTMS 群の抗うつ効果の effect size はプラセボ群と比較して 0.55 と中等度の effect size が認められた。刺激部位別の effect size としては、左 DLPFC が 0.53, 右 DLPFC が 0.82, 両側 DLPFC が 0.47 であり、部位別の有意差はなかったが、ここでも右 DLPFC に対する低頻度 rTMS の有効性が支持されている。さらに興味深いのは、rTMS 単独治療の RCT と薬物療法の add-on rTMS の RCT を比較した場合に、rTMS 単独の effect size が 0.96 と大きく、add-on rTMS の effect size は 0.51 と中等度にとどまった (有意差はないが $p=0.09$ とトレンドレベル)。うつ症状の重症度などに違いはないので、これは薬物療法が rTMS の効果を減弱している可能性も否定できず、今後さらなる検証が重要であろう。rTMS と ECT を直接比較した 6 研究では、計 215 名のうつ病患者が解析された (rTMS 群が 113 名, ECT 群が 102 名)。メタ分析の結果、rTMS 群の ECT 群に対する effect size は -0.47

($p=0.004$) で有意に ECT の抗うつ効果のほうが rTMS に比べて大きいことが統計学的に示された。

最新のメタ分析の結果をまとめると、rTMS の抗うつ効果は ECT よりも小さいが、薬物治療抵抗性のうつ病において抗うつ薬による治療と同等の効果が認められているといえることができる。刺激プロトコル別では、有意ではないものの、左 DLPFC の高頻度 rTMS よりも右 DLPFC の低頻度 rTMS の effect size のほうが大きい傾向にある。また、薬物療法への add-on rTMS よりも、rTMS 単独療法のほうが effect size が大きい傾向がある。最新の知見として、Fitzgerald らは、①右 DLPFC の低頻度 rTMS (片側性)、②右 DLPFC の低頻度 rTMS と左 DLPFC の高頻度 rTMS の組合せ (両側性)、③左右 DLPFC の低頻度 rTMS (両側性) の 3 つのプロトコルの抗うつ効果を比較したが、有意な違いは見いだされなかった⁹⁾。今後もこのような rTMS 治療プロトコルの比較研究は治療メカニズムの解明やプロトコルの最適化において重要課題であろう。

DLPFC に対する rTMS の有効性は抗うつ効果に限定されず、前頭葉機能を中心とした認知機能の改善効果²⁵⁾ が報告されている。具体的には、

言語流暢性、作動記憶、実行機能、処理速度、注意、学習などにおける改善効果が報告されており、この点においてECTとの対比が顕著であると言える。しかしサンプル数が十分でなかったり、練習効果を厳密に除外できていなかったりと今後の課題は残されている。rTMSによる認知機能の賦活効果が認められるのであれば、思考制止に対する改善効果がCBTの導入をより円滑にする可能性があり、気分障害患者の復職支援の観点からも注目すべき効果であろう。

VI. 反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) の 抗うつ効果発現機序について

なぜrTMSが気分障害患者に対して抗うつ効果を示すのかということはいまだ明らかにされていない。抗うつ薬の作用点が化学シナプスであるのに対して、rTMSの作用点はニューロンの中で最も興奮閾値の低い軸索が主であり、渦電流の方向からは介在ニューロンの軸索が直接的に刺激されていると考えられる。そして効果発現機序の背景にはrTMSを繰り返すことによって神経可塑性が誘導されることが関与していると推定されている。rTMS前後においてBDNFが増加するという報告^{49,52)}やBDNFの遺伝子多型 (Val 66 Met) がrTMSによる効果を規定しているという報告⁴⁾はrTMSと神経可塑性との関連性を示唆している。運動野の神経可塑性はMEPの変化を経時的に調べることで電気生理学的に検証可能であるが、前頭前野の神経可塑性は直接的な検証が困難な側面がある。定量脳波を活用して、覚醒時や睡眠時の脳波活動をrTMS前後で定量的に比較することで可塑性変化を調べることができる可能性も指摘されている。神経可塑性と関係の深い睡眠徐波がrTMS後に局所的に増強することが報告されている¹⁴⁾。またTMSと脳波の同時使用によってTMS誘発電位を記録できる可能性も指摘されており³⁴⁾、運動野刺激によるMEPに相当するバイオマーカーとしての可能性が期待されている。

rTMSによる化学シナプス伝達への影響とし

て、グルタミン酸 (Glu) や γ -アミノ酪酸 (GABA) への影響が動物実験⁵¹⁾やヒトのMRS研究²⁴⁾において報告されている。これはrTMSが興奮性または抑制性介在ニューロンを直接刺激するためであると言えるかもしれない。さらに、グルタミン酸作動性ニューロンとしての錐体細胞の興奮によって、皮質下ニューロンなどからのドーパミン放出を促進すると考えられている。健常者を対象としたPET研究においては、前頭前野や一次運動野への高頻度rTMSを1セッション行った直後に、線条体からの内因性ドーパミンの放出 ($[^{11}\text{C}]$ racloprideの結合能低下) を局所的に誘発していることが示されている^{42,43)}。こうした知見は、パーキンソン病に対するrTMSの治療メカニズムの根拠の1つに挙げられており、薬剤治療抵抗性のうつ病に対するrTMSの治療効果もドーパミン系への影響との関連が推測されている。最近では線条体外のドーパミン放出との関連も報告され、左DLPFCへの高頻度rTMSによって同側の帯状回と前頭葉眼窩面での内因性ドーパミンの放出 ($[^{11}\text{C}]$ FLB 457の結合能低下) が確認された⁵⁾。SSRIやSNRIではなかなか手の届かないドーパミン系を調節することで、意欲低下や思考制止、報酬系の変調などにおける薬物治療抵抗性の諸症状を緩和することができのかもしれない。前頭前野へのrTMSがドーパミン系を調節できるのであれば、気分障害に限らず、統合失調症、慢性疼痛、依存症、強迫性障害などへの治療応用の可能性もあるであろう。またドーパミン系だけでなく、rTMSによるセロトニン系への影響についても報告¹⁾がなされている。

rTMSの刺激は局所にとどまらず、神経線維束を介して伝わっていくため、ニューロンや神経伝達物質のレベルの変化だけでなく、神経回路レベルの変化も検証する必要がある (図6)。神経線維束の種類別に考えると、半球間を連絡する脳梁を中心とした交連線維、半球内を連絡する連合線維、皮質下と連絡する投射線維による刺激エネルギーの伝搬効果を検証する必要があるであろう。気分障害に対するrTMSは慣習的に左

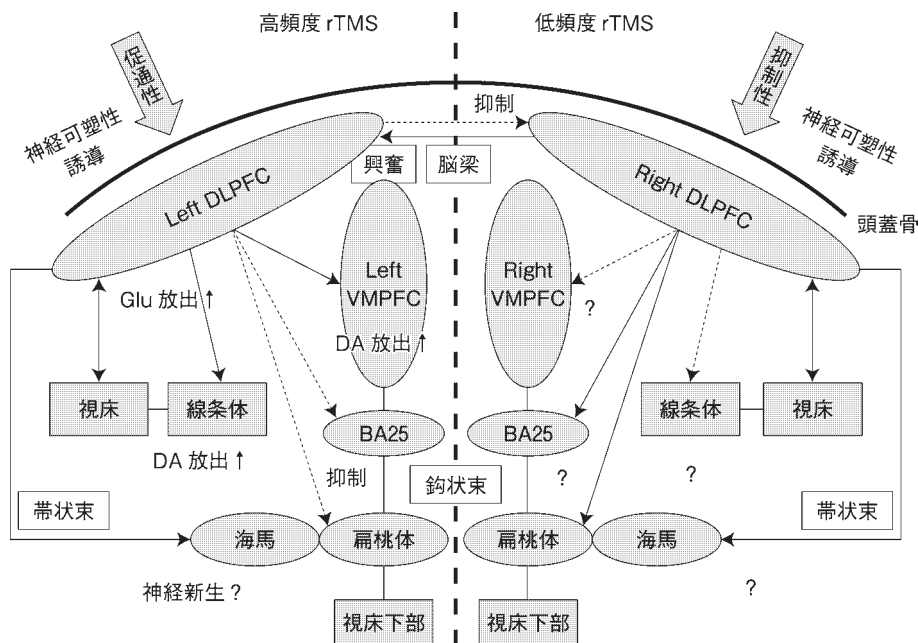


図6 rTMSの抗うつ効果の神経回路モデル

DLPFC：前頭前野背外側面，VMPFC：腹内側前頭前野，BA25：Brodmann 25野（帯状回梁下野），Glu：グルタミン酸，DA：ドパミン

左DLPFCに対する高頻度rTMSと右DLPFCに対する低頻度rTMSの神経回路モデルを模式的に表している。破線矢印は抑制性的影響を表している。右DLPFCに対する低頻度rTMSはメタ分析ではeffect sizeが大きい⁴⁶⁾が、神経生物学的メカニズムについては不明な点が多く、今後の研究成果が待たれる。

DLPFCの高頻度刺激か右DLPFCの低頻度刺激の2種類が主に用いられてきたが、左右半球を区別する根拠は今のところ推測の域を出ていない。また、左利きの患者の場合など優位半球との関連性もいまだに検証されていない。DLPFCにおいてもM1と同様に高頻度rTMSが促進性で低頻度rTMSが抑制的に作用すると仮定するならば、左DLPFCの高頻度rTMSと右DLPFCの低頻度rTMSは脳内において同様の効果をもたらしているという考えもある。それはつまり、左DLPFCの高頻度rTMSは脳梁を介した半球間抑制によって右DLPFCを抑制する一方で、右DLPFCの低頻度rTMSは脳梁を介して左DLPFCを脱抑制（興奮）させるという交連線維に基づく仮説モデルである。健常者を対象としたfMRI研究では、左前頭葉の賦活は快刺激の期待

と関連し、右前頭葉の賦活は不快刺激の期待と関連していると報告されている⁴⁶⁾。うつ病の症候学において、快刺激に対しては鈍感になり、不快刺激に対して過敏になっていることは想像に難くない。もしも前頭葉にそのような機能的な左右差があるのであれば、左DLPFCを賦活して、右DLPFCを抑制することはうつ症状の改善において理にかなっていると言えるかもしれない。前述した^[14C]FLB 457を用いた健常者のPET研究では、左DLPFCの高頻度rTMS後には左半球において帯状回と前頭葉眼窩面でのドパミン放出が確認されたが、右DLPFCに対する高頻度rTMSではリガンド結合能に有意な変化は認められなかった⁵⁾。これは左DLPFCに対する高頻度rTMSが有効であるという根拠として矛盾しないが、DLPFCにおける生物学的な左右差を多

角的に検証することが重要であろう。

rTMS による効果を半球内連合線維の観点から考えると、DLPFC と連絡する主な部位は前頭前野の内側面（前帯状回を含む）と眼窩面を含む腹内側前頭前野（ventromedial prefrontal cortex: VMPFC）である。PET 研究においては、DLPFC と帯状回梁下野（Brodmann 25 野）における局所脳血流が相反関係にあることが示唆されている²¹⁾。抑うつ状態では DLPFC の血流が低下し梁下野の血流が上昇している一方で、抑うつ状態からの回復時には両者の関係が逆転するという。このことは高頻度 rTMS を用いてうつ病患者の DLPFC を賦活することで、梁下野の活動を抑制する可能性を示しているだろう。ちなみに DBS では梁下野を直接電気刺激してその過活動を抑制することが治療効果と関連しているのではないかと推測されている。帯状束（cingulum bundle）を經由して後部帯状回から側頭葉内側面（海馬を含む）との線維連絡もある。動物実験では rTMS が海馬での神経新生（neurogenesis）を誘導するという報告⁴⁸⁾もなされており、rTMS の抗うつ効果との関連も示唆されている。投射線維を介した影響としては、線条体（DLPFC の場合は尾状核）からのドーパミン放出の促進効果が挙げられ、認知機能改善効果との関連性も推測される。

rTMS が 1 セッションのみで抗うつ効果を発揮することはまれであり、改善群においては 5 セッション終了前後くらいから変化を自覚することが多いようである。しかし複数回の rTMS による蓄積効果についての研究はいまだ十分に検討されておらず、治療効果との関連において今後の検討課題である。灰白質体積に焦点をあてた研究では、健常者を対象として左の上側頭回に対する 1Hz rTMS を 5 セッション施行する前後の 5 日間において、両側の上側頭回と視床枕において有意な体積増加が報告されている²⁰⁾。わずか 5 日間の低頻度 rTMS によって灰白質体積が増加するという知見は驚きであるが、その生物学的背景を明らかにしていくことが大切であろう。局所脳血

流の変化なのか、ニューロンやグリアの形態変化なのか、検証する中で治療効果発現機序が明らかとなる可能性がある。

rTMS の抗うつ効果発現メカニズムの背景となり得る神経生物学的知見を整理すると、図 6 に示されたように、ニューロンレベルでは神経可塑性の誘導（形態変化を含む）、神経伝達物質のレベルではドーパミン系の賦活効果、神経回路のレベルでは左 DLPFC の興奮性変化とそれに付随する遠隔効果として右 DLPFC や（傍）辺縁系（梁下野など）の抑制性変化が挙げられるであろう。今後も rTMS による生物学的影響を多角的に検証していく必要があるであろう。

ま と め

本稿では、精神科治療学におけるニューロモデュレーションの歴史を振り返りながら、rTMS を中心としたニューロモデュレーションの現状を概観した。そのうえで、TMS の原理から rTMS の実践を解説し、rTMS の安全性と抗うつ効果について RCT やそのメタ分析を紹介した。さらに rTMS の抗うつ効果発現機序について、神経可塑性、神経伝達物質、神経回路の観点から考察した。包括的なうつ病治療アルゴリズムの中に、ECT や rTMS を含むニューロモデュレーションを適切に配置していく取り組みが大切であろうと思われる。

rTMS の治療的使用が FDA に認められた現在においても、統一された治療プロトコルが存在しないのが実情であり、治療プロトコルの最適化や技術的進歩に関する研究は今後もさらにその重要性を増すものと思われる。過去最大規模の rTMS の RCT が実現した背景としては、2003 年に米国 Neuronetics 社が設立され、rTMS 治療機器として特化した NeuroStar の開発と治験のための資金集めに成功したことが挙げられるだろう。新薬開発と治験に関しては製薬の大企業に依存する側面が大きいが、医療機器（特に治療用機器）の臨床応用に関しては資金面での問題が大きく学会や機器メーカー（または輸入業者）の後

押しをいただきながら臨床医主導の治験を行わないと進んでいかないのが実情であろう。このため rTMS の臨床導入に関しては先進医療の獲得から保険収載、さらには治療効果発現機序の解明まで我々精神科医自身の取り組みや連携が必要とされていると言えるだろう。

謝 辞

研究指導者、共同研究者、研究協力者である諸先生方に深く感謝いたします。特に岩成秀夫所長、野田賀大先生、佐伯隆史先生、山本裕美子さん、古屋敷美沙さん、大澤千晶さんには神奈川県立精神医療センターでの rTMS 臨床研究の推進に多大なる支援と協力を頂き感謝いたします。

文 献

- 1) Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., et al.: The impact of HF-rTMS treatment on serotonin(2A) receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul*, 4(2) ; 104-111, 2011
- 2) Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L.: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437) ; 1106-1107, 1985
- 3) Baxter, L.R., Jr., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., et al.: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46(3) ; 243-250, 1989
- 4) Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., et al.: A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*, 586 (Pt 23) ; 5717-5725, 2008
- 5) Cho, S.S., Strafella, A.P.: rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, 4(8) ; e6725, 2009
- 6) Dougherty, D.D., Baer, L., Cosgrove, G.R., et al.: Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 159 (2) ; 269-275, 2002
- 7) ECT APATFo: Electroconvulsive Therapy (Task Force Report #14). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1978
- 8) Farah, M.J.: Neuroethics: the practical and the philosophical. *Trends Cogn Sci*, 9(1) ; 34-40, 2005
- 9) Fitzgerald, P.B., Hoy, K., Gunewardene, R., et al.: A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med*, 1-10, 2010
- 10) 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 (5) ; 507-516, 2010
- 11) 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(12) ; 1752-1756, 1997
- 12) George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W. A., et al.: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14) ; 1853-1856, 1995
- 13) Hoflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., et al.: Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Human Psychopharmacology*, (8) ; 361-365, 1993
- 14) Huber, R., Esser, S.K., Ferrarelli, F., et al.: TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, 2(3) ; e276, 2007
- 15) 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(4) ; 315-320, 1999
- 16) Krack, P., Hariz, M.I., Baunez, C., et al.: Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci*, 33(10) ; 474-484, 2010
- 17) Lisanby, S.H.: Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*, 357(19) ; 1939-1945, 2007
- 18) 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(2) ; 455-471, 2006

- 19) Mano, Y., Takamuro, T., Ikoma, K., et al.: Pulsed magnetic stimulation of human brain and peripheral nervous system. *Biomagnetism* (ed. by Atsumi, K., Kotani, M., et al.). Tokyo Denki University Press, Tokyo, p. 510-513, 1987
- 20) May, A., Hajak, G., Ganssbauer, S., et al.: Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex*, 17(1); 205-210, 2007
- 21) Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., et al.: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156(5); 675-682, 1999
- 22) Mental and Behavioral Disorders Department of Mental Health. Preventing Suicide: A Resource for General Physicians. World Health Organization, Geneva, 2000
- 23) Merton, P.A., Morton, H.B.: Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762); 227, 1980
- 24) Michael, N., Gosling, M., Reutemann, M., et al.: Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci*, 17(11); 2462-2468, 2003
- 25) Moreines, J.L., McClintock, S.M., Holtzheimer, P.E.: Neuropsychologic effects of neuromodulation techniques for treatment-resistant depression: a review. *Brain Stimul*, 4(1); 17-27, 2011
- 26) Nakamura, M.: Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to major depression. *Japanese Journal of Biological Psychiatry*, 22(3); 181-189, 2011
- 27) Nakamura, M.: Neuromodulation in clinical psychiatry; its history, present, and future. *Japanese Journal of Biological Psychiatry*, 23(2); 121-129, 2012
- 28) 日本精神神経学会電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会監訳：米国精神医学会タスクフォースレポート ECT 実践ガイド。医学書院，東京，2002
- 29) 野村総一郎：うつ病の真実。日本評論社，東京，2008
- 30) 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(11); 1208-1216, 2007
- 31) Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., et al.: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117(Pt 4); 847-858, 1994
- 32) Penfield, W.: The interpretive cortex; the stream of consciousness in the human brain can be electrically reactivated. *Science*, 129(3365); 1719-1725, 1959
- 33) Robinson, R.G., Szetela, B.: Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol*, 9(5); 447-453, 1981
- 34) Rosanova, M., Casali, A., Bellina, V., et al.: Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J Neurosci*, 29(24); 7679-7685, 2009
- 35) 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(12); 2008-2039, 2009
- 36) Roth, Y., Zangen, A., Hallett, M.: A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol*, 19(4); 361-370, 2002
- 37) Rudorfer, M.V., Henry, M.E., Sackeim, H.A.: *Electroconvulsive Therapy*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2003
- 38) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163(11); 1905-1917, 2006
- 39) Schutter, D.J.: Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*, 39(1); 65-75, 2009
- 40) Schutter, D.J.: Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med*, 40(11); 1789-1795, 2010
- 41) Slotema, C.W., Blom, J.D., Hoek, H.W., et al.: Should we expand the toolbox of psychiatric treatment

methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 71(7) ; 873-884, 2010

42) Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., et al. : Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, 21(15) ; RC157, 2001

43) Strafella, A.P., Paus, T., Fraraccio, M., et al. : Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 126(Pt 12) ; 2609-2615, 2003

44) 融 道男：向精神薬マニュアル (第3版). 医学書院, 東京, 2008

45) Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., et al. : Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*, 358(3) ; 252-260, 2008

46) Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., et al. : Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport*, 14(1) ; 51-55, 2003

47) Ueno, S., Tashiro, T., Harada, K. : Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J*

Appl Phys, 64(10) ; 5862-5864, 1988

48) Ueyama, E., Ukai, S., Ogawa, A., et al. : Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65(1) ; 77-81, 2011

49) Wang, H.Y., Crupi, D., Liu, J., et al. : Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci*, 31(30) ; 11044-11054, 2011

50) 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) ; 1-16, 1998

51) Yue, L., Xiao-Lin, H., Tao, S. : The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Res*, 2009

52) Zanardini, R., Gazzoli, A., Ventriglia, M., et al. : Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord*, 91(1) ; 83-86, 2006

Therapeutic Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression

Motoaki NAKAMURA

Laboratory of neuromodulation, Kinkou Hospital, Kanagawa Psychiatric Center

Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine

Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine

It has been reported that approximately one third of patients with major depression are medication-resistant. In spite of partial responsiveness to antidepressants, most of the medication-resistant patients remain incompletely remitted without successful social reintegration. Symptom severity could be mild to moderate for many of them due to the incomplete remission, and, thus, electroconvulsive therapy is not applicable for them. However, they usually feel some difficulty performing cognitive behavioral therapy or social rehabilitation

training due to residual symptoms such as thought inhibition and hypobulia. Under such conditions, those patients are longing for treatment options complementary to antidepressants, for less painful social reintegration. In October 2008, the Food and Drug Administration (FDA) of the United States finally approved repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for medication-resistant patients with major depression. The main reason for the FDA approval was that rTMS had shown similar effectiveness (effect size around 0.39 in a recent meta-analysis) to antidepressants for medication-resistant patients without serious adverse effects. TMS is a brain stimulation methodology employing magnetic energy which can penetrate the skull bone without energy decay, and, thus, eddy currents induced by TMS can stimulate cerebral cortices effectively and locally. When TMS is repetitively delivered over several hundreds of pulses within a session, stimulation effects can be observed beyond the stimulation period as aftereffects. Moreover, when a daily rTMS session is repeated over several weeks, rTMS could have antidepressant effects. Clinical trials of rTMS for depression have employed two kinds of rTMS protocol of high-frequency (facilitatory) rTMS over the left Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) and low-frequency (inhibitory) rTMS over the right DLPFC. Although the antidepressant action of rTMS over DLPFC has not been fully elucidated, the neuronal level hypothesis includes the induction of neuroplasticity and activation of the dopamine system, and the neuronal circuitry level hypothesis includes the activation of the left DLPFC and inhibition of the right DLPFC and (para) limbic system such as the subgenual cingulate cortex and amygdala. On the therapeutic application of rTMS in clinical psychiatry, neuroethics and low invasiveness should be fully considered along with a negative history of punitive electroconvulsive therapy and prefrontal lobotomy. It is important to investigate the neurobiological mechanism of rTMS treatment and to place rTMS in a suitable position within comprehensive treatment algorithms of major depression.

<Author's abstract>

<**Key words**: repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), major depression, dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), neuroplasticity, neuromodulation>
