

特集 rTMS の国内導入の展望と課題

国内外における rTMS の現況，安全性に関する留意点

鬼頭 伸輔

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は，非侵襲的に大脳皮質を刺激し皮質や皮質下の機能を修飾させる方法であり，米国，豪州，欧州などの諸外国では，うつ病の治療機器として認可されている。わが国でも，うつ病の治療機器として認可をめざす取り組みが行われている。rTMS の安全性については，頭痛，刺激部位の疼痛，不快感などの頻度が高いが，これらは治療日数を重ねるにつれてすみやかに減少する。留意すべき副作用としては，けいれん誘発があり，その頻度はおよそ 0.1% 未満である。rTMS を行う際には，けいれんの閾値を修飾する薬物の服用，体内金属の有無を確認し，けいれんのリスクを評価することが肝要である。

<索引用語：反復経頭蓋磁気刺激，うつ病，安全性，ガイドライン>

はじめに

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) は，非侵襲的に大脳皮質を刺激し皮質や皮質下の機能を修飾させる方法である¹⁾。従来，神経生理学や神経内科領域における研究や検査のツールとして利用されてきたが，2000 年後半より，米国，豪州，一部欧州などの諸外国では，うつ病の治療機器として認可されている²⁾。わが国でも，2010 年からうつ病の治療機器として認可をめざす取り組みが行われ，2014 年 8 月現在，Magventure 社 (Denmark)，Magstim 社 (UK)，Neuronetics 社 (USA)，Brainsway 社 (Israel)，計 4 社の rTMS が薬事承認の申請を検討している²⁾。本稿では，国内外における rTMS の現況を概説し，次にそれぞれの rTMS の仕様と推奨される刺激条件について説明する。また，rTMS によるうつ病治療では，けいれん誘発に留意する必要があるが，比較的頻度の高い有害事象とその対応についても言及する。最後に，日本臨床神経生理学会の磁気刺激法の安全

性に関するガイドライン⁴⁾から要点を抜粋し紹介する。このガイドラインは国際学術誌である *Clinical Neurophysiology* に発表された “Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research”⁶⁾ の一部を和訳したものである。

I. rTMS の現況

現在，わが国では計 4 社の rTMS が薬事承認に関する取り組みを行っている (表 1)。ここで留意されたいことは，Magventure 社と Magstim 社の rTMS は，すでに検査機器として薬事承認されており，中枢神経磁気刺激による誘発筋電図の検査として診療報酬も算定できることである。もちろん，うつ病の治療機器としては国内未承認であるため，うつ病の治療を行う際には，臨床研究として行うことになるだろう。Neuronetics 社と Brainsway 社の rTMS は，最初からうつ病の治療機器として開発されているため，検査機器として

表 1 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の国内外の承認状況 (文献 2 より改変)

医療機器名	製造会社	検査機器	治療機器*1	備考
MagPro Depression Therapy System	Magventure (Denmark)	国内外とも承認*2	CE 取得, 豪州で承認	早期導入に関する検討会で採択*3
Magstim Rapid ²	Magstim (UK)	国内外とも承認*2	CE 取得	早期導入に関する検討会で採択*3
NeuroStar TMS Therapy System	Neuronetics (USA)	国内外とも未承認	CE 取得, 米国, 韓国, アラブ首長国連邦で承認	薬事承認の審査申請を検討中
Brainsway Deep TMS System	Brainsway (Israel)	国内外とも未承認	CE 取得, イスラエル, 米国で承認	薬事承認の審査申請を準備中

2014年8月のrTMSの承認状況を示す。*1:うつ病の治療機器としてのCE取得,承認を示す。*2:国内ではMagventure社とMagstim社のrTMSは中枢神経刺激の誘発筋電図の検査として認可されている。*3:医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する要望書が厚生労働省に提出され条件付きで採択された。なお,カナダ保健省(Health Canada)は,rTMSをうつ病の治療機器として承認しているが機種ごとの認可ではない。

CE取得:CEマークは,欧州で販売される電気機器や医療機器などに表示が義務づけられた基準適合マークであり,製品の安全性や品質が規定された評価基準に適合していることを示す。

は国内外ともに未承認である。2008年10月,米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)は,Neuronetics社のrTMSを1剤の抗うつ薬による適切な薬物療法に反応しないうつ病患者に対して認可した。2014年3月には,現在のうつ病エピソードにおいて抗うつ薬による薬物療法に十分に反応しないうつ病患者に対しても認可され,1剤の抗うつ薬に反応しないうつ病に限るといった条件はなくなり,事実上の適用拡大となった。Brainsway社のHコイルを使用したrTMSは,2013年1月,ほぼ同様のうつ病患者を対象に米国FDAから認可されている。

Magventure社とMagstim社のrTMSは,厚生労働省の早期導入に関する検討会で,rTMSの適正な使用を目的としたガイドラインの策定を条件に採択された(表1)。その後,独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA)の優先審査を受けたが薬事承認には至らなかった。現在,日本精神神経学会のECT・rTMS等検討委員会において,先進医療Bとして申請することが検討されている。

II. rTMSの仕様と刺激条件

rTMSの基本的な原理は同じであるが,コイルの形状,コイルの冷却方式,刺激強度の決め方,

刺激条件などが異なる(図1,表2)。Magventure社の水冷式コイルは,最も発熱しにくく空冷式と比較し静音である。コイルが発熱しやすいtheta burst stimulationも十分な出力で実施できる。ただし,水冷式コイルは重くやや扱いにくい。Magstim社のrTMSは,コイルも比較的軽く扱いやすいが冷却に掃除機を使用するために稼働時の音が気になる。Neuronetics社のrTMSは,うつ病の治療機器として開発された経緯から,刺激部位や刺激強度の決め方がわかりやすく患者ごとの刺激条件やプロファイルの管理も容易である。Brainsway社のrTMSは,上述の3社と刺激条件が異なる。後に詳述する。刺激強度はmotor threshold(MT)で示され,同側の一次運動野が基準となる。Neuronetics社のrTMSでは手指の筋収縮を確認しながら刺激部位を決定する。次に刺激強度は,rTMS本体に内蔵されている専用のソフトを使用して決める。他の3社のものでは筋電図を使用してMTを決める。

rTMSの刺激条件は,Magventure社,Magstim社,Neuronetics社のrTMSでは,左前頭前野を刺激部位とし,刺激強度120%MT,刺激頻度10Hz,刺激時間4秒,刺激間隔26秒,1日に計3,000回(37分30秒)の刺激を週5日,4~6週間行う(表2)。Brainsway社のrTMSでは,刺激部位と



図1 各社の反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS)

左から Magventure 社, Magstim 社, Neuronetics 社, Brainsway 社の rTMS である。Brainsway 社の rTMS 本体は、Magstim 社のもので汎用されている。

表2 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の仕様と刺激条件

	Magventure (Denmark)	Magstim (UK)	Neuronetics (US)	Brainsway (Israel)
コイル形状	8字コイル	8字コイル	Uコイル	Hコイル
冷却方式	水冷式	空冷式	放熱式	空冷式
タッチパネル	非対応	一部対応	対応	一部対応
刺激部位	左前頭前野	左前頭前野	左前頭前野	左前頭前野
刺激強度	120% MT	120% MT	120% MT	120% MT
刺激頻度	10 Hz	10 Hz	10 Hz	18 Hz
刺激時間	4 秒	4 秒	4 秒	2 秒
刺激間隔	26 秒	26 秒	26 秒	20 秒
刺激回数	3,000 回 (1 日)	3,000 回 (1 日)	3,000 回 (1 日)	1,980 回 (1 日)

標準的な刺激条件である左前頭前野への高頻度刺激を示す。

刺激強度は同じであるが，刺激頻度 18 Hz，刺激時間 2 秒，刺激間隔 20 秒，1 日に計 1,980 回 (20 分 10 秒) の刺激を週 5 日行う (表 2)。特殊形状の H コイルを使用した deep TMS は，従来の rTMS と比較しより深部刺激が可能とされる³⁾。1 日の刺激時間は 37 分から 20 分に短縮しているが，寛解率は従来の rTMS が 14.2% であるのに対し deep TMS は 29.3% であり⁵⁾，抗うつ効果が優れている可能性がある。一方，脱落率は従来の rTMS が 7.0% であるのに対し deep TMS は 19.4% であった⁵⁾。従来の 8 字コイルと比較して，H コイルはより脳深部を刺激すると同時に広範な脳領域を刺激することになるため，安全性や忍容性についても慎重に評価したい。

うつ病の治療では，前述した左前頭前野への高頻度刺激のほかに右前頭前野への低頻度刺激もあり¹⁾，どちらの刺激方法も抗うつ効果が実証されている⁷⁾。Brainsway 社を除く 3 社の rTMS は，いずれも右前頭前野への低頻度刺激が可能である。Brainsway 社の rTMS もまた 1 Hz の低頻度刺激は可能であるが，H コイルそのものは左前頭前野への高頻度刺激を前提とした構造となっているため，右前頭前野への低頻度刺激を行うのには適していない。

Ⅲ. rTMS の安全性

うつ病治療における有害事象について，米国 FDA が認可している Neuronetics 社と Brainsway

社の rTMS を使用した臨床試験の結果をまとめたものを示す (表 3)。どちらも組み入れ患者が約 200 例の sham 刺激を比較対照とした二重盲検ランダム化試験である。頭痛, 刺激部位の疼痛, 不快感, 筋収縮などの頻度が高いことがわかる (表 3)。著者の経験では, これらの有害事象が理由で rTMS が中断となることは少なく, また, 機序は明らかではないが治療日数を重ねるにつれ, 頭痛, 疼痛, 不快感などはすみやかに減少する。けいれん誘発は留意すべき有害事象である。その頻度は Neuronetics 社と Brainsway 社のどちらの rTMS でも患者 1 人あたり 0.1% 未満であった。原

則的に rTMS に起因するけいれん誘発は, rTMS の実施中か直後に生じることも理解しておきたい⁶⁾。けいれん誘発を避けるためには, 服用している薬物, けいれんのリスク評価, 事前の問診などが重要である。これらについては後で言及する。また, 初回のセッション開始後の数分間は右手指の筋収縮を確認する。もし, 筋収縮が認められる場合は刺激部位か刺激強度が不適切であるため, 再度, 決めなおす必要がある。

IV. rTMS のガイドライン

うつ病の治療に限ったものではないが, 安全性に関するガイドラインは Clinical Neurophysiology から発表されている⁶⁾。また, このガイドラインの要点を和訳したものが日本臨床神経生理学会のホームページから無料でダウンロードすることができる⁴⁾。2012 年 11 月, ヒトを対象とした臨床研究の増加に伴い, 日本臨床神経生理学会の脳刺激法に関する委員会, 磁気刺激の臨床応用と安全性に関する研究会から, 関連学会に対して, ①反復磁気刺激は医師が行うこと, ②刺激回数などについては, すでに出されている基準に従うこと⁴⁾, ③不測の事態に対処できる状況で行うこと (モニター・救急カートを準備し, すぐに救急処置ができる体制を整えるなど), ④刺激は施設での倫理委員会を必ず通してから行うことなどの注意

表 3 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の有害事象

有害事象	発現頻度
頭痛	32~47%
刺激部位の疼痛	25~36%
刺激部位の不快感	11~19%
筋収縮	20%
顎痛	10%
歯痛	3~7%
顔面痛	1~7%
けいれん発作	0.1%

うつ病患者 1 人あたりの有害事象を示す。たとえば, 初回のセッションで頭痛を訴えたが, 2 週目以降, 頭痛が改善した患者もカウントされている。

表 4 けいれんの閾値を修飾する薬物 (文献 4 より改変)

(1) 次の薬物はけいれん閾値を下げるため, 注意が必要である。	imipramine, amitriptyline, doxepine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, amphetamines, cocaine, (MDMA, ecstasy), phencyclidine (PCP, angel's dust), ketamine, gamma-hydroxybutyrate (GHB), alcohol, theophylline
(2) 次の薬物はけいれん閾値を下げる可能性があり, 注意が必要である。	mianserin, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, reboxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, mirtazapine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, risperidone, chloroquine, mefloquine, imipenem, penicillin, ampicillin, cephalosporins, metronidazole, isoniazid, levofloxacin, cyclosporin, chlorambucil, vincristine, methotrexate, cytosine arabinoside, BCNU, lithium, anticholinergics, antihistamines, sympathomimetics
(3) 次の薬物は急激な離脱はけいれん閾値を下げるため, 注意が必要である。	alcohol, barbiturates, benzodiazepines, meprobamate, chloral hydrate

表 5 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の禁忌とけいれんのリスク (文献 4 より改変)

(1) TMS・rTMS の絶対禁忌	刺激部位に近接する部位に，金属（人工内耳，ペースメーカー・DBS などの体内刺激装置，投薬ポンプなど）を有する患者
(2) けいれんのリスクが高いあるいは不明なもの	新しい刺激方法の rTMS，安全基準を超える高頻度の conventional rTMS，てんかんの既往，頭蓋内病変の既往，けいれん閾値を低下させる薬剤の内服歴，睡眠不足，アルコール依存
(3) けいれん以外のリスクが高いあるいは不明なもの	埋め込まれた DBS 電極，妊娠，重篤な心疾患を有する患者

喚起が行われた。これは rTMS を使用する臨床研究全般に対しての注意喚起であるため，ガイドラインに準拠した刺激条件の設定や倫理委員会の承認は必須であろう。rTMS でうつ病を治療するには，1 日 40 分，週 5 日，4～6 週を要するため，時間的負担も少なくない。rTMS が臨床の現場に普及するかどうかは時間的な制約が律速となるかもしれない。

けいれんの閾値を修飾する薬物を示す (表 4)。国内で上市されていない薬物もあるが，三環系抗うつ薬，マプロチリン，クロザピン，テオフィリン，そしてケタミンも，けいれんの閾値を下げると考えてよい。次に SSRI や SNRI などの新規抗うつ薬，非定型抗精神病薬，一部の抗菌薬，抗コリン薬，リチウムなども，けいれんの閾値を下げる可能性がある。ベンゾジアゼピンや抗てんかん薬の急激な離脱は，けいれんの閾値を下げる。アルコール摂取についても注意する。実際，著者の施設では，抗うつ薬やリチウム，非定型抗精神病薬を服用したまま rTMS を行っているが，けいれん発作を含む重篤な有害事象は生じていない。必ずしも，けいれんの閾値を下げる向精神薬をすべて漸減中止する必要はないと考えるが，抗うつ薬の多剤併用，マプロチリン，リチウム，オランザピンなどが高用量で併用されているような場合は，可能な限り服用している薬物を整理すべきであろう。

rTMS は刺激部位に近接する金属を発熱させる，もしくは，その位置を動かしてしまう可能性があるため，体内金属は禁忌となる (表 5)。てんかんの既往，一部の薬物に加え，睡眠不足，アルコール依存も，けいれんのリスクとなることが報

表 6 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) を行う際の間診事項 (文献 4 より改変)

(1) けいれん，てんかんの既往
(2) 失神の既往
(3) 重度の頭部外傷の既往
(4) 聴覚異常，耳鳴の有無
(5) 妊娠の有無
(6) チタンを除く頭蓋内金属の有無 (金属破片，クリップなど)
(7) 人工内耳の有無
(8) 埋め込み型刺激装置の有無 (DBS，硬膜外電極，硬膜下電極，迷走神経刺激電極など)
(9) 体内金属の有無 (特にペースメーカーや心臓内カテーテル)
(10) 植え込み型投薬装置の有無
(11) 内服薬の有無 (けいれん閾値を下げる薬剤を確認する)
(12) 脊髄手術歴の有無
(13) シャント手術歴の有無
(14) TMS を受けた経験
(15) MRI を受けた経験

告されている (表 5)。妊娠している患者への rTMS は，コイルから距離が離れているため，胎児に対して直接の影響はないと考えられる。しかし，妊婦のけいれんのリスクは不明であることから，やはり十分な配慮が必要である。リスク，ベネフィットを考慮したうえで，rTMS を実施する場合でも，けいれんが生じにくいとされる右前頭前野への低頻度刺激を考慮してもよい。rTMS を行う際の間診事項を示す (表 6)。基本的には，頭蓋内病変，けいれんのリスク，体内金属に関する問診が中心となる。これらの問診，精神神経学的な評価を通して必要に応じ，頭部 CT や MRI，脳波などの検査を実施する。

おわりに

rTMS の国内外の承認状況を概観した。これらは現在も進行中であり、おそらく、1年くらいの間に薬事承認への道筋も明確になるのではないかと考えている。rTMS の安全性、ガイドラインについても言及した。特に rTMS を行う際には、けいれんの閾値を修飾する薬物の服用、体内金属の有無を確認し、けいれんのリスクを評価することが肝要である。最後に rTMS は安全性と忍容性に優れた抗うつ療法であり、うつ病治療のオプションとして、わが国でも普及することを期待したい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 鬼頭伸輔：経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療と脳機能画像。精神経誌, 114 ; 601-607, 2012
- 2) 鬼頭伸輔：経頭蓋磁気刺激療法—治療器としての我が国への導入を目指して。カレントセラピー, 32 ; 66-70, 2014
- 3) Levkovitz, Y., Harel, E. V., Roth, Y., et al. : Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex : evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul*, 2 ; 188-200, 2009
- 4) 松本英之, 宇川義一；臨床神経生理学会脳刺激の安全性に関する委員会：磁気刺激法の安全性に関するガイドライン。臨床神経生理学, 39 ; 34-45, 2011 (http://jscn.umin.ac.jp/news/file/2012_zikishigeki-bunken.pdf)
- 5) Minichino, A., Bersani, F. S., Capra, E., et al. : ECT, rTMS, and deepTMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression : a comparative review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 8 ; 55-64, 2012
- 6) Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., et al. : Safety of TMS Consensus Group : Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120 ; 2008-2039, 2009
- 7) 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 ; 873-884, 2010

Clinical Application and Safety of rTMS in Japan and Overseas

Shinsuke KITO

*Department of Neuropsychiatry, Kyorin University School of Medicine
National Center of Neurology and Psychiatry*

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive technique that can stimulate the cerebral cortex and alter cortical and subcortical activities, and it has been approved to treat depression in the USA, Australia, and Europe. In Japan, several manufacturers have focused on obtaining approval for rTMS. In terms of the safety and tolerability of rTMS, headache, stimulation pain, and discomfort occur at relatively high frequencies during rTMS, but these events usually improve rapidly as the number of treatment days increases. The induction of seizures is the most severe side effect of rTMS, and its rate is less than approximately 0.1%. In the practice of rTMS, it is critically important to check for medications known to modify the seizure threshold and any metal in the body, and to assess the risk of seizures.

<Author's abstract>

<**Keywords** : rTMS, depression, safety, guideline>
