

## 抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する経頭蓋反復磁気刺激療法の わが国における適正使用をめざして

三國 雅彦

経頭蓋反復磁気刺激療法 (rTMS) は精神科領域では抗うつ薬治療抵抗性のうつ病に対する新規療法として注目され、欧米においては日常診療に応用されているが、rTMS は電磁誘導の法則により誘導される電流で脳皮質を直接刺激する装置であり、健康器具と称して、自由診療下で使用されることが許容される機器ではない。本稿では厚生労働省の未承認医療機器の早期導入のための検討会などでの rTMS に関する検討経過と、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による指導内容にふれながら、rTMS をめぐる最近の研究動向、特に、メタ解析の結果や客観的脳機能解析からみた rTMS の有用性の解明研究の結果を展望した。わが国への rTMS 療法の導入を実現するためには、rTMS のプラセボ効果をはるかに上回る有効性を、うつ症状の臨床評価とともに、客観的な脳機能マーカーを用いて証明することができるかにかかっていると考えており、精神科医が行政の理解と支援を得て、その実現に一致して努力することが肝要であることについて論じた。PMDA の承認を得て後、保険診療としての rTMS 療法を、適切な対象に、日本精神神経学会 ECT・rTMS 等検討委員会が作成中の rTMS 療法の運用マニュアルにしたがって実施する経験を積み重ね、より有効にする工夫もし、徐々に簡便化し、汎用性の高い治療に育てていくことが求められている。

<索引用語：経頭蓋反復磁気刺激療法，抗うつ薬治療抵抗性うつ病，修正型電気けいれん療法，脳画像解析>

### はじめに

経頭蓋反復磁気刺激療法 (rTMS) は精神科領域では抗うつ薬治療抵抗性のうつ病に対する新規療法として注目され、欧米においては日常診療に応用されている。適切な診断と抗うつ薬や精神療法によって多くのうつ病は寛解していくが、残念ながら 30% 程度の抗うつ薬治療抵抗性のうつ病が存在する<sup>13,15)</sup>。rTMS は刺激コイルを頭皮に置き、そのコイルに通電して磁場を脳皮質に作り、電磁誘導の法則により誘導される渦電流によって、意識清明下で非侵襲的に脳皮質を直接刺激することのできる療法であり、従来の修正型電気けいれん療法 (mECT) と同じ電気刺激療法

である。この mECT による抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する治療効果は高いものの、麻酔科医による呼吸管理下で、筋弛緩剤を投与し、けいれんを起こさないようにして通電刺激するため、麻酔科医の確保、麻酔導入、術後管理などが必須であるばかりでなく、術後の健忘の出現頻度が高いため、苦しかったうつ病相期の記憶を欠く場合には、洞察を得るのが難しく、再発予防の精神療法にも支障を来すことになるが、rTMS は意識清明下で実施できる利点がある。この療法の開発に貢献した米国 NIMH の Post 研究室では臨床効果の判定を、ハミルトンうつ病尺度などを用いるとともに、当時隆盛となりつつあった局所擬似ブドウ

糖 (FDG) の取り込み機能を評価する陽電子放射断層法 (FDG-PET) を用いて、rTMS の治療前後の脳機能変化を解析し、高頻度刺激の有効性を明らかにする研究を実施していった。この初期の rTMS の研究において、George ら<sup>5)</sup>は FDG-PET 検査後、1~3 週たった後に、左前頭葉背外側への 2 週間の 20 Hz と 1Hz の rTMS ないしプラセボ処置のクロスオーバー試験を実施し、治療前の FDG-PET 検査での神経活動の低下に伴うグルコース代謝の低下が健常対照に比して有意であることが 20 Hz での 2 週間の rTMS の有効性と有意な相関があり、1 Hz での rTMS では有効性には有意な相関がないことを報告している。その後の研究の集大成が Kimbrell ら<sup>8)</sup>の論文であり、rTMS 治療前の FDG-PET 検査での健常者に比して、前部帯状回、小脳、側頭葉、後頭葉でのグルコース代謝の低下が 20 Hz での 2 週間の rTMS におけるハミルトンうつ病尺度での改善とよく相関し、1 Hz rTMS やプラセボでの効果とは全く相関しなかったことを明らかにしている。このように Post らは臨床効果の判定を、ハミルトンうつ病尺度などを用いるとともに、FDG-PET を使って脳機能の解析を行っており、明らかに脳機能の低下した症例での有効性を証明していた。これらの報告に刺激されて、われわれは 1998 年には検査機器として承認されていた rTMS 装置を購入し、日本臨床精神生理学会の rTMS 安全施行検討会に加わって、うつ病への治療応用のための基礎的検討を臨床試験委員会の承認を得て開始した。

本稿では厚生労働省の未承認医療機器の早期導入のための検討会等での rTMS に関する検討経過、rTMS をめぐる最近の動向、わが国への rTMS への導入をいかに実現していくかについて論じてみたい。

## I. 厚生労働省医薬食品局の「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」とそのワーキンググループ (WG)

### での rTMS 導入の検討経過

医療機器審査管理室のホームページには「医療

上必要性が高いにもかかわらず、我が国において未承認又は適応外の医療機器及び体外診断用医薬品 (以下「未承認医療機器等」という。) については、我が国に早急に導入されるべきであります。そのため、平成 18 年より「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」を開催し、学会等や患者団体からの要望を踏まえて、医療上必要性の高い未承認医療機器等の早期承認に向け努めており、毎年、3 期に分けて要望を募集しています」とあるように、各学会などからの申請に基づき、WG での討議を経て、この検討会でわが国に早急に導入されるべきであるとの結論に達すると、平均 1 年以内に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によって医療機器として承認されている実績がある。

2012 年 3 月に日本うつ病学会は A 社製の、アメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を得ている rTMS 装置を、わが国でも治療抵抗性うつ病に対する rTMS の医療機器として早期導入してほしいという要望書を提出し、早期導入検討会での討議が開始された。ところが、A 社が rTMS 早期導入の申請を取り下げたため、審議が中止となった。その後、A 社製の rTMS 装置は健康機器として個人輸入され、自由診療下での rTMS 療法に道を開く結果となってしまった。一方、うつ病学会は 2012 年 6 月に、Magpro の rTMS の早期導入を求める要望書を再提出し、さらに、2013 年 2 月には日本生物学的精神医学会が Magstim の rTMS の早期導入を求める要望書を提出した。これらを受けて、検討会の WG での検討がそれぞれ個別に実施され、作成されたレポートが早期導入の検討会に提出され、審議の結果、2012 年 11 月 14 日に Magpro の rTMS 装置、2013 年 6 月 11 日に Magstim の rTMS 装置が難治性の大うつ病性障害 (単極型) 患者の前頭葉前部に経頭蓋磁気刺激を適用することによって、うつ病を改善することを目的に使用することが承認された。この時の承認条件として、日本精神神経学会が rTMS 療法のガイドラインを作成し、適正使用が担保されるようにすること、自由診療下での乱用防止を図るべきこと

が付記された。

この結果、各企業はPMDAに優先審査を申請できることになったが、PMDAではFDAが2008年10月に治療抵抗性うつ病に対するA社製のrTMSを承認した際の根拠となったO'Reardonらの論文<sup>12)</sup>が有効性を十分に証明しているとはいいがたいということで、わが国ではプラセボ比較対照試験の実施が必須であるという指導となり、各企業は資金的な脆弱性からその実施に踏み込めない現状にあるため、これまでの早期導入の努力が頓挫してしまった。そこで、事態を重くみた厚生労働省の医療機器審査管理室はPMDA、日本精神神経学会ECT・rTMS等検討委員会と検討会を開催し、事態の打開に向けた努力が続けられている。

## II. rTMSの有効性に関するメタ解析

FDAがrTMSの医療機器としての承認の基礎となった論文を含めて、評価をハミルトンうつ病尺度(HDRS)やモントゴメリー・アズベルグうつ病評価尺度(MADRS)を用いて評価すると、HDRSではプラセボ対照に対する優位性を統計学的に示すことができても、MADRSでは有意水準に至らなかったり<sup>12)</sup>、その逆であったりすること<sup>6)</sup>がしばしばあるが、メタ解析することで、rTMSの有効性を検討する試みがなされている。2009年のメタ解析の結果はrTMSの有効性を支持する結果を報告しているが<sup>14)</sup>、1,164名のうつ病のうち、606例が左前頭前野に高頻度のrTMS処置(うち、451例が治療抵抗性症例)、558例がプラセボ処置を受けていた対象者についての30報告のメタ解析を行い、平均の効果サイズは0.39であって、抗うつ薬程度のサイズがあり、95%信頼区間は0.25~0.54と、有意であった( $z=6.52$ ,  $p<0.0001$ )。しかも、mECTに時に認められる逆行性健忘を残すことはないことがメタ解析でも明らかにされている。

ごく最近報告された、2剤以上の抗うつ薬治療に抵抗性のうつ病に対するrTMSのメタ解析の結果でも<sup>4)</sup>、プラセボ処置に比して17項目のHDRS

が平均4.5ポイント低下し、その95%信頼区間は-6.1~-3.0であった。また、17項目HDRSのスコアが7点以下(21項目HDRSのスコアが10点以下)の寛解率でみると、治療抵抗性うつ病へのrTMSではプラセボ処置に比して5.1倍であり、その95%信頼区間は2.5~10.3であった。これらの治療効果の持続については不明であるが、2剤以上の抗うつ薬治療抵抗性のうつ病へのrTMSの有効性は明確に示されている。

## III. 脳画像での左前頭葉の神経活動の低下と同部位へのrTMS高頻度刺激

これまでのうつ病を対象としたFDG-PETなどの脳画像解析検査や神経内分泌検査は前頭葉の神経活動の機能低下、辺縁系の機能異常(扁桃体の機能亢進、前部帯状回の機能低下)、ならびに視床下部-下垂体-副腎皮質系機能異常(副腎皮質ホルモン分泌のフィードバック系機能低下に基づく副腎皮質ホルモン過剰など)を明らかにしており、うつ病は脳内の階層的な機能変化を起こしている。自律神経系や内分泌機能変化に対応した身体症状も呈する「脳と身体の機能異常」の疾患といえることができる<sup>10,11)</sup>。

前述したように、rTMS研究の当初からPostらは脳画像での左前頭葉の神経活動の低下と同部位へのrTMS高頻度刺激の有効性を報告し、明らかな脳機能低下を示す症例に有効性が高くなる可能性を示唆している。われわれはうつ病における脳機能変化を擬似ブドウ糖(FDG)の取り込み機能により評価するFDG-PET脳画像解析を実施し、左前頭葉背外側部位の機能低下はうつ病の約70%に認められ、またデキサメサゾン/CRH(ACTH分泌促進性視床下部ホルモン)負荷試験での非抑制が75%に認められ、抗うつ療法でこれらの異常所見が正常化することを明らかにした<sup>1)</sup>。この前頭前野背外側はワーキングメモリーを担い、情報を統合して、計画、実行する機能を担っているため、うつ病での前頭葉背外側の機能低下は「考えが浮かばない」「やらなくては思っても決断できない」といううつ病の制止症状と結

びついている可能性が高く、抗うつ薬でうつ症状が改善する時にはこの部位の機能低下も正常化する。したがって、臨床的にメランコリー型うつ病であっても脳画像や神経内分泌検査などでみると、ヘテロな症候群である可能性があるので、rTMS の左背外側前頭前野への高頻度刺激の有効性を検証する場合には、このような画像上の異常所見や内分泌機能異常を有する症例で治験を実施し、HDRS や MADRS での臨床評価とともに、それらの異常所見の改善効果を確認することが、PMDA の承認取得の第一歩であり、その後、HDRS や MADRS での臨床評価の改善効果が精神運動抑制の強い症例に有効であるか、否かなどの臨床症状の特徴を明らかにして、臨床経験を積み重ねることがわが国の rTMS 導入にとって極めて重要ではないかと考える。

また、左前頭葉背外側部への高頻度刺激の有効性についてみてきたが、右前頭葉背外側部を低頻度刺激することにより神経活動を抑制することにより、交連線維路を介して反対側の左前頭葉背外側部を活性化する可能性が考えられるので、われわれは、右前頭葉背外側部への 1 Hz の低頻度刺激が左前頭葉背外側部での近赤外線スペクトロスコピー解析で酸素化ヘモグロビン量の増加を引出すことを報告したが<sup>7)</sup>、左側への高頻度刺激を組み合わせることで、抗うつ効果を損なうことなく、左側への高頻度刺激の回数を減らせる可能があり、先進医療で大規模な試験的検査を施行し、新規の rTMS 療法を確立していくことをめざすこともわが国の rTMS 導入の第一歩になると考えられる<sup>2)</sup>。

#### IV. 最近の奏功機序に関する研究の進展

mECT や rTMS のような物理的刺激療法がうつ病治療に奏功する機序に関する研究はなかなか進まなかった。われわれも抗うつ薬治療抵抗性の症例に mECT を施行し、その治療による臨床症状の改善前後における FDG-PET 検査とデキサメサゾン/CRH 負荷試験を実施して報告した<sup>16)</sup>。デキサメサゾン/CRH 負荷試験での非抑制は全例抑制

に改善したものの、FDG-PET の改善直後に認められる変化は、前頭葉から後頭葉にかけての「前頭葉で低く、後頭葉で高い」緩やかな糖代謝の勾配という健常者のパターンが認められるようになったことのみであって、特定の脳部位の変化としては捉えられなかった。

ごく最近、健常ボランティアの左前頭前野への rTMS 刺激が及ぼす同側の脳梁膝下前部帯状回 (BA25)、内側前頭葉眼窩面 (BA11)、前脳梁膝前部帯状回 (BA32) におけるドパミン遊離の効果を D<sub>2</sub> ドパミン受容体結合-PET 解析で検査した結果が報告され、関心を呼んでいる<sup>3)</sup>。すなわち、背外側前頭前野への rTMS 刺激がグルタミン酸神経を介して、ドパミン神経起始核を刺激し、それぞれの脳部位におけるドパミン量を増加させ、D<sub>2</sub> ドパミン受容体と結合する割合を増加させるため、PET 解析では D<sub>2</sub> ドパミン受容体に親和性の高いリガンド ([<sup>11</sup>C] FLB 457) の受容体結合が低下すると解釈できるのではないかと考えられている。抗うつ薬治療抵抗性のうつ病でこれらの脳部位におけるドパミン神経伝達の低下を明らかにした報告はないが、この報告はセロトニンやノルアドレナリン再取り込み阻害性の抗うつ薬治療抵抗性の症例に有効性がある rTMS の作用機序として注目されてよい知見であり、この領域での研究の進展が待たれる。

また、抗うつ薬治療抵抗性のうつ病の病態として、興味深い報告が昨年 Li ら<sup>9)</sup>によってなされており、健常者ならびに、治療抵抗性うつ病への rTMS の治療前と寛解後における脳磁図での前頭葉の  $\alpha$  活動と FDG-PET での脳内各部位の糖代謝解析との相関を検討したものである。健常対照群と治療抵抗性うつ病症例の rTMS 療法後の寛解期では脳磁図での前頭葉の  $\alpha$  活動の程度と FDG-PET 検査での視床の糖代謝の程度が正の相関を示すのに対し、rTMS 療法前の治療抵抗性うつ病では脳磁図での前頭葉の  $\alpha$  活動の程度と FDG-PET 検査での視床の糖代謝の程度が負の相関を示すことを明らかにしている。このような客観的な臨床マーカー候補が確立してくると、臨床症状

のうつ病評価尺度の評価とともに、これらの客観的な臨床機能マーカーの評価によってrTMSの効果の判定が可能となると期待される。

### おわりに

本稿の要点は、①rTMSが電磁誘導の法則により誘導される電流で脳皮質を刺激する装置であり、健康器具と称して、自由診療下で使用されることを許容するべきではなく、②適切な使用ガイドラインを作成し、必要な治験を経て、PMDAの承認を得て、保険診療の対象とし、抗うつ薬治療抵抗性の症例に対するよき福音をもたらすべく、精神科医が行政の理解と支援を得て、その実現に一致して努力することが肝要であり、③そのためには、rTMSのプラセボ効果をはるかに上回る有効性を、うつ症状の臨床評価とともに、客観的な脳機能マーカーを用いて証明し、PMDAの承認を得て、適切な対象に、日本精神神経学会ECT・rTMS等検討委員会が作成中のrTMS療法の運用マニュアルにしたがって実施する経験を積み、より有効にする工夫もし、徐々に簡便化し、汎用性の高い治療法に育てていくことが肝要である、の3点にまとめることができる。PMDAの薬事承認が早急に得られることとともに、rTMS装置が適正に使用されて、治療抵抗性うつ病患者への福音となり、自由診療でのrTMSの乱用が防止されるようになることを切望している。

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) Aihara, M., Ida, I., Yuuki, N., et al. : HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res*, 155 ; 245-256, 2007
- 2) Blumberger, D.M., Mulsant, B.H., Fitzgerald, P. B., et al. : A randomized double-blind sham-controlled comparison of unilateral and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant major depression. *World J Biol Psychiatry*, 13 ; 423-435, 2012
- 3) Cho, S. S., Strafella, A. P. : rTMS of the left dorso-lateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, 4 ; e6725, 2009
- 4) Gaynes, B. N., Lloyd, S. W., Lux, L., et al. : Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 75 ; 477-489, 2014
- 5) George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., et al. : Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6 ; 1853-1856, 1995
- 6) 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
- 7) Hanaoka, N., Aoyama, Y., Kameyama, M., et al. : Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex : a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Lett*, 414 ; 99-104, 2007
- 8) 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
- 9) Li, C. T., Chen, L. F., Tu, P. C., et al. : Impaired prefronto-thalamic functional connectivity as a key feature of treatment-resistant depression : a combined MEG, PET and rTMS study. *PLoS One*, 8 ; e70089, 2013
- 10) 三國雅彦 : うつ病の異種性に対応した抗うつ療法  
の確立に向けて。 *ファルマシア*, 47 ; 809-812, 2011
- 11) 三國雅彦 : 抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する経頭蓋反復磁気刺激療法 (rTMS)。 *治療*, 95 ; 2061-2066, 2013
- 12) 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 multi-site randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62 ; 1208-1216, 2007
- 13) Schlaepfer, T. E., Agren, H., Monteleone, P., et al. : The hidden third : improving outcome in treatment-

resistant depression. *J Psychopharmacol*, 26 ; 587-602, 2012

14) 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 ; 65-75, 2009

15) Souery, D., Serretti, A., Calati, R., et al. : Switching

antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol*, 31 ; 512-516, 2011

16) Yuuki, N., Ida, I., Oshima, A., et al. : HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand*, 112 ; 257-265, 2005

---

## Toward the Introduction of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Japan to Treat Antidepressant-resistant Depression

Masahiko MIKUNI

*Department of Psychiatry, International University of Health and Welfare Hospital  
Gunma University Graduate School of Medicine*

Treatment of major depressive disorder (MDD) can include a variety of biopsychosocial approaches. In medical practice, antidepressant drugs are the most common treatment for moderate to severe depressive episodes ; however, their efficacy is limited. Many depressed patients are considered treatment-resistant, with 33% failing to achieve remission after  $\geq 3$  treatment trials. A systemic review and meta-analysis revealed that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) may be reasonably considered for patients with MDD and  $\geq 2$  prior failures of antidepressant treatment. No rTMS devices have been approved by the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, which has resulted in its off-label use ; therefore, to offer better care for cases of treatment-resistant MDD, we should continue efforts to seek the introduction of rTMS to Japan.

< Author's abstract >

< **Keywords** : repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), treatment-resistant major depressive disorder, modified electroconvulsive therapy (mECT), brain imaging analysis >

---