

rTMS の国内導入における諸問題 ——科学的エビデンス, 専門性, 社会的責任の3つの視点から——

篠崎 和弘

薬物治療抵抗性うつ病の新しい治療選択肢として反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の導入が期待されている。導入に向けての課題について科学的エビデンス, 専門性, 社会的責任の3つの視点から検討した。エビデンスについて作用機序, 有効性, 副作用, うつ病ガイドラインでの位置づけについて概観した。専門性について, rTMS の質を担保するために, rTMS ガイドライン作成, 専門医師の育成, センター病院化を検討し, 導入後の中期的課題と一般うつ病診療との整合性が課題であることを言及した。社会的責任について, 乱用回避のために保険診療とすべきことと, 精神疾患の脳刺激治療に対する社会の疑念があれば対応できる準備が必要であることを述べた。

<索引用語: 経頭蓋磁気刺激, うつ病, 有効性, ガイドライン, 社会的責任>

はじめに

薬物治療抵抗性うつ病患者は3割に達する¹⁶⁾。わが国の公務員調査ではメンタルヘルス関連の長期休業者がこの10年増え続けている³⁾。このような背景のもとうつ病患者への新しい治療選択肢として反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) が期待され, 保険診療化が当面の課題となっている。一般に新しい技術は諸刃の剣で, ときに暴走することもあるので, 定着には工夫が必要とされるところであるが, rTMS についても同様である。MRI ナビゲーション, SPECT を併用した rTMS は脳科学の最先端の技術と一般には映る。一方で, うつ病に限らず精神疾患の生物学的診断指標はまだ確立していないことは, DSM-5 をみるまでもなく現実である。このギャップが導入に際してさまざまな混乱を引き起こすおそれがある。そこで, rTMS のうつ病治療の日本社会への導入の課題に関連して, 科学的エビデンス, 専門性, 社会的責

任の3つの視点から検討した。

I. 科学的エビデンス

rTMS の抗うつ効果の機序, 効果のエビデンス, 各国での評価, 安全性について概観する。

1. 抗うつ効果の作用機序

うつ病では画像研究をもとに脳の情動系の暴走と認知系の低下が報告されている。rTMS の抗うつ効果の機序について, 前頭葉・認知系を賦活することで, 前頭葉の抑制機能と認知機能が回復し, 結果的に辺縁系・情動系の暴走が制御されると考えられている。たとえば扁桃体過剰活動仮説¹⁷⁾, Cg25 野過剰活動仮説⁹⁾などが画像研究から提唱されており, rTMS の前後で検証されている。しかし実際にはこの仮説通りの SPECT 所見を示す患者は少数例である。

神経活動の変調を回復させることが臨床症状の改善につながるとするこの仮説は, 神経活動調整

(neuromodulation)として、精神症状、神経症状など幅広い疾患に一般化できる概念である¹⁹⁾。また、治療法(精神療法、薬物療法、ECTなど)を問わずに治療効果を神経活動調整で統一的に理解できる可能性を持つ。rTMSのうつ病治療は、画像研究から仮説・介入・検証という手順を踏むことができるので、神経活動調整研究の中でも科学的基盤に恵まれている^{7,11)}。

2. 有効性

1) 主要なRCT

100名を超える大規模研究は3つあり、シャム(偽刺激)に対して有意性が示されたのは2つである。Herwigらは実刺激群とシャム群との有意差を示すことができなかったが、抗うつ薬を中止せず併用した⁴⁾。そこでO'Reardonらは抗うつ薬を中止したうえで、シャムに対して有意差を示すことに成功した¹⁴⁾。これを受けて、FDAはこのメーカーの機器を承認し、大うつ病、成人、1剤で十分な効果がない患者、最小有効量以上服薬を今回のエピソードで確認できている患者を適応とした。Georgeらはシャム専用刺激装置(頭皮に実刺激と類似の痛み与えることができる)を用いてプラセボ効果を厳密に排除したうえで、実刺激の有効性を示した²⁾。寛解率は15%(シャム5%)であったが、試験終了後オープンにして実刺激を行うと最終的寛解率は30%に達したという。オープンでは左前頭葉10 Hz刺激から右前頭葉1 Hzに切り替えると効果が高いとも報告した。

これら3つの大規模RCTは薬物併用の有無、シャム刺激方法が統一されていないことに留意が必要である。薬剤併用がHerwigらの失敗の要因であったとすれば、実臨床でも抗うつ薬の中止あるいは1剤化を原則とすべきか、検討課題である。

2) メタ解析

2010年のSlotemaらのメタ解析によると、シャム刺激に比較して効果サイズ(Effect size: ES)は0.55 ($p < 0.001$)と中等度であることが示された¹⁸⁾。これはECTほどではないが抗うつ薬と同等以上である(ECT対rTMSのESは0.47, $p =$

0.004)。なお解析対象は1999~2008年の34論文、総患者数1,562名であった。

刺激パラメータを、このメタ解析の34論文で確認してみる。左高頻度刺激が多く(27論文)、刺激周波数は10 Hzあるいは20 Hz(各々14論文)、刺激数は1セッションあたり1,000~2,000発(20論文)、セッション数は10回(32論文)であった。現在はこれらより大きな刺激量が使われている。1セッションあたりの刺激数は2,000~4,000発で、セッション数は20回以上(週5日として4週間以上)が一般的である。

右刺激が左刺激より効果が高いとの結果も示されている(ESが左刺激0.53, 右刺激0.82, 左右同時刺激0.47)が、上記のように左刺激を選ぶ研究者が圧倒的に多く、違和感がある。右前頭葉刺激研究が少ないためバイアスがあるのかもしれない。

また、rTMS単独群(薬物を中止させる)が薬物併用群より効果が大きいとの結果も出ている(rTMS単独群0.96, 薬物継続併用群0.51, 薬物新規併用群0.37)。実際、前述のようにHerwigら⁴⁾は薬物併用群でシャムと有意差を示すことができなかった。患者の選択バイアスの可能性はないのか、あるいは併用で効果が低くなる医学的理由が説明できるのかなどの疑問が残る。

3) 実臨床でのオープンラベル研究

米国のある大学病院の一般外来でrTMS治療を受けた100名の患者の特性が報告(オープンラベル・後方視)されている¹⁾。薬物治療抵抗性(薬剤3, 4剤以下)、中年(40~50歳)、慢性経過群(現エピソードが1~3年)、中等度以上の重症度(HAMDで20~25点)である。治療効果は上記のRCTのそれよりはるかに高かった[HDRS得点の改善は7.8点(SD6.5)、反応者率41.2%、寛解者率35.3%]。実臨床でRCT研究より高い効果がみられたことは興味深く、患者満足度も高いことが期待される一方で、うつ症状の評価の信頼性についても留意する必要がある。

3. 安全性

rTMSの重大な副作用としては、けいれん発作

が最も懸念される。安全性ガイドライン(1998)²⁰⁾以降、全世界でけいれんの報告はない¹⁵⁾。けいれんリスクについてはてんかん診療の経験がある医師による問診が望ましく、リスクがあれば脳波検査が必要である。

4. 各国のガイドラインでの位置づけ

rTMS の医療機器としての承認、うつ病治療ガイドラインでのrTMSの扱いなど国によって温度差がある。医療機器としてカナダ (2002)、米国 (2008) などでは承認されている。カナダのうつ病治療ガイドライン (CANMAT2009) では高い評価を受けておりエビデンスレベル1で、急性期効果あり、再発防止効果不明、安全性、忍容性ありとなっている⁶⁾。一方、英国 NICE のガイドライン (2009) では臨床研究レベルであり、実臨床での使用は勧めていない¹²⁾。Herwig らの RCT がネガティブな結果となったことと関係しているのであろうか。日本うつ病学会うつ病治療ガイドライン (2013) には記載がない¹³⁾。国内での RCT 研究の報告やオープンラベルでもいいので多施設から多数例の報告がされ、臨床的な評価が得られることが待たれる。

II. 専門性

1. ガイドライン作成と専門家の育成

rTMS の標準的治療期間は 4 週間 (毎日 1 時間弱、週 5 日) である。一方、寛解率は RCT で 15%、実臨床では 40% と先に紹介した。患者として薬物治療に替えて rTMS 治療を 4 週間受けるのは大きな賭けでもある。一方、医師からみると時間的負担が大きいため、治療効果が期待できる患者を選別したい。そこで、rTMS を施行する医師には専門性をもって最善の治療を提供できる能力が要請されている。たとえば、rTMS の適応条件 (高齢者であれば皮質萎縮)、rTMS のパラメータの選択 (刺激部位、周波数など)、そもそも rTMS ではなく薬物治療、ECT を優先すべきではなかったのか、大うつ病性障害の診断基準を満たしていたのかなどである。

そのためにガイドラインの作成、専門家育成の工夫が課題となる。rTMS 治療の質と安全性を担保するために rTMS ガイドラインでは、施設要件 (けいれんに対応できること)、医師要件、患者基準、標準的治療の説明、治療効果判定基準などが記載される。rTMS の知識と技術に習熟した専門家を育成するために、講習会が学会主催で運営されてもよい。rTMS 希望患者の適応の可否をうつ病診療の全体的な流れの中で判断できる能力も必要なので、精神科専門医レベルの能力と経験をもつことが望ましい。

2. センター化

rTMS は一人の患者に毎日少なくとも 40 分かけるので時間効率が悪い治療法である。しかも治療行為なので医師が施行するのが原則である (臨床神経生理学学会, 2012)。そうすると、複数の患者を同時に治療できる環境が理想的である。そのためにセンター化も検討課題となる。

3. 導入数年後の課題

導入後、数年経過した段階での課題がいくつか予想される。実臨床での寛解率が予想どおりか、治療成績に施設間格差がないか、維持療法として rTMS 治療の標準化などである。そのために全国規模で治療成績を共有し協議する場も有用である。rTMS 関係者だけでなく、うつ病専門家、rTMS を利用している神経内科医、学識経験者、ユーザーの参加もあれば社会的な透明性も担保されることになる。

4. 一般うつ病診療との整合性

rTMS 治療が一般うつ病臨床、本来の主治医・患者関係を混乱させることがあってはならない。うつ病診療は、発症から社会復帰までを視野にいれると長期間にわたり、かつ再発と難治化もありうるため、しっかりと治療者・患者関係が必要とされる [日本うつ病学会治療ガイドライン (2013)]¹³⁾。一方、rTMS は本来の主治医からみると「外注」治療となる。治療者・患者関係に予想

外の悪影響がありうる。たとえば、医師の共感的対応能力の低下を招いたり、あるいはうつ病の心理教育を順守せずに治療を医療側に丸投げする一部の患者の心理的傾向を助長したりするかもしれない。これらは精神科医療の質を長期的には低下させることになりかねない。そのために一般うつ病診療とrTMS治療の整合性のある連携の工夫も課題である。

Ⅲ. 社会的責任

1. 私費診療ではなく保険診療を

私費診療として普及すると適応の安易な拡大が懸念される。患者の強い希望と経営者の経済的バイアスも相まって、うつ病以外の患者や、rTMSの対象とならない軽症うつ病患者にも適応することになりかねない。その結果として治療成績が下がり、「rTMSは高額だが効果がない。治療費と治療期間を無駄にした」という苦情がでないか。この事態は一般うつ病診療を担う精神科医療の混乱を招くと懸念される。保険診療化されることでこれらの問題は相当部分が回避されると思われる。

2. 精神科医療への社会の批判に配慮して

精神医学に対しては社会から厳しい視線が向けられることがあった。最近ではうつ病の薬物治療に際して「精神医学は正常の悲哀をうつ病にするのか？」と警鐘が鳴らされたことがあった⁵⁾。過去にはロボットミーという負の遺産を負っている。rTMSは直接脳を刺激するため薬物治療より慎重さがあってしかるべきで、たとえば社会との意見の交換が必要である。

櫛島次郎¹⁰⁾によると、米国の脳外科医コペルらはロボットミーなど初期の精神外科の誤りから学ぶべきこととして3点を挙げている；根拠のない適応の拡大、学会としてのコントロールの欠如、効果や副作用の評価尺度の不確かさである⁸⁾。これをうつ病のrTMSにあてはめると、保険診療化、rTMSガイドライン、講習会運営で前2者には初期から対応でき、ある程度普及した中期的段階では全国連絡会などで有効性、副作用に対応できる。

おわりに

この十数年間の日本のうつ病診療はある意味で特殊な状況を経験した。新薬と操作的診断基準が登場しうつ病診療の対応能力は格段に向上したはずであったが、うつ病の診断による長期休業者は増加する一方である。長期休業者の増加の要因は社会環境の変化であるはずだが、精神科医の診断能力と治療技術に対して産業界からの風あたりが厳しくなっている。患者関係者からも厳しい意見があり、「薬の話題だけで話を聞いてくれない」などの言葉で、医師の共感能力や力動的理解への疑義が出されている。確かにそのとおりであるが、うつ病の患者数が増加した中で医師は薬物治療アルゴリズムを頼りに対応に追われているのも日本の現実である。海外では起こらなかった問題が日本の文化、医療制度では起こるかもしれない。薬物治療抵抗性の患者の選択肢としてrTMSの定着には、科学性、専門性と社会性を考慮しながら導入を進めることになる。

著者は学会のECT・rTMS等検討委員会の委員であるが、本論文の内容は個人的な見解である。

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) Connolly, K. R., Helmer, A., Cristancho, M. A., et al.: Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry*, 73; e567-573, 2012
- 2) 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
- 3) 平成23年度国家公務員長期病休者実態調査, 人事院報道資料, 平成25年3月12日 (<http://www.jinji.go.jp/kisya/1303/23tyouki.pdf>)
- 4) Herwig, U., Fallgatter, A. J., Hoepfner, J., et al.: Antidepressant transcranial magnetic stimulation—A

randomised multi-center trial. *Brit J Psychiatry*, 191 (5) ; 441-448, 2007

5) Horwitz, A. V., Wakefield, J. C. : *The Loss of Sadness : How Psychiatry Transformed Normal Sorrow into Depressive Disorder*. Oxford University Press, 2007

6) Kennedy, S. H., Milev, R., Giacobbe, P., et al. : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*, 117 ; 44-53, 2009

7) 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

8) Kopell, B. H., Greenberg, B., Rezai, A. R. : Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin Neurophysiol*, 21 ; 51-67, 2004

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

10) 棚島次郎 : 精神を切る手術, 脳に分け入る科学の歴史. 岩波書店, 東京, p.61, 2012

11) 中村元昭 : 反復性経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療. *精神経誌*, 114 ; 1231-1249, 2012

12) NICE clinical guideline 90, Depression in adults. The treatment and management of depression in adults. Issued : October 2009 (guidance.nice.org.uk/cg90)

13) 日本うつ病学会治療ガイドラインII. 大うつ病性障害 2013 Ver. 1.1 (http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/130924.pdf)

14) O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., et al. : Efficacy and safety of transcranial magnetic stimula-

tion in the acute treatment of major depression : a multi-site randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62 ; 1208-1216, 2007

15) Rossia, S., Hallett, M., Rossini, P. M., et al. : The 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

16) Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., et al. : Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) : rationale and design. *Control Clin Trials*, 25 (1) ; 119-142, 2004

17) Sheline, Y., Barch, D. M., Donnelly, J. M., et al. : Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50 ; 651-658, 2001

18) 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

19) 鶴飼 聡 : 精神疾患に対する rTMS 治療. *日本生物学的精神医学会誌*, 22 ; 199-205, 2011

20) 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

The Problems with Domestic Introduction of rTMS from the Three Viewpoints of Scientific Evidence, Specialty and Social Responsibility

Kazuhiro SHINOSAKI

Wakayama Medical University, Neuropsychiatry

The domestic introduction of rTMS is expected as a new treatment option for treatment-resistant depression. I discussed some problems with the introduction from three viewpoints : scientific evidence, specialty, and social responsibility. I surveyed scientific evidence for rTMS regarding the action mechanism, effectiveness, side effects, and its positioning in the treatment guidelines. To secure the quality of rTMS treatment, I proposed rTMS guidelines, nurturing of the specialists, and a center hospital plan, and pointed out some medium-term problems after its introduction and the consistency of rTMS treatment and standard depression treatment. From the viewpoint of social responsibility, rTMS treatment should be a medical service covered by health insurance to avoid its misuse. We should prepare to overcome the public suspicion of brain stimulation treatment for mental disease.

< Author's abstract >

< **Keywords** : transcranial magnetic stimulation, depression, effectiveness, guideline, social responsibility >
