

第 111 回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

rTMS (反復経頭蓋磁気刺激) によるうつ病治療の現況と課題

鵜飼 聡 (和歌山県立医科大学医学部神経精神医学教室)

うつ病治療の新たな選択肢として国内で承認の動きがある rTMS 治療について、その現況と課題について紹介した。大規模なランダム化比較試験 (RCT) の結果を踏まえて、米国食品医薬品局 (FDA) が 2008 年 10 月に認可したことが契機となり、現在では、複数の国で 4 つの機器が認可され、RCT のメタ解析や承認後の実臨床において良好な結果が示されている。頻度の高い有害事象は一過性の刺激部位周辺の疼痛や不快感であり、忍容性は高いが、ごくまれにけいれんを生じることがあるので (1,000 人に 1 人と見積もられている) 留意が必要である。慢性に経過している、中等度以上の薬物治療抵抗性や薬物療法に不耐性のうつ病の症例などが最も rTMS の適応となると考えられる。

<索引用語: うつ病, 反復経頭蓋磁気刺激, 有効性, 安全性>

はじめに

うつ病治療の大きな柱は薬物療法と精神療法的アプローチである。しかし、STAR*D プロジェクトにおいて最終的に一度も寛解に至らない症例が 33% にのぼるなど¹⁹⁾、現状の一般的な治療アプローチでは症状が十分に改善しないうつ病の症例が多数存在することは周知の事実である。

一方、精神医学の臨床では、いわゆる身体療法が薬物療法・精神療法とともに実践されてきたが、現在、国内で保険適用のある身体療法は電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) のみである。ECT は、うつ病に対して薬物療法を上回る有効性と速効性を有する治療法ではあるが、その侵襲性の高さなどから重症や精神病性のものに適応はほぼ限定されており、薬物療法に抵抗して症状が遷延したり、不完全寛解にとどまる

ような症例では一般に適応とならない。

このような現状の中で、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、大規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の結果を踏まえて、2008 年 10 月に、うつ病に対する新たな身体療法の 1 つとして反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) の治療機器を認可した (図 1)。その後、複数の国で複数の機器が認可され、すでに承認後の治療成績についても報告が行われている。現在国内においても、rTMS がうつ病治療の新たな選択肢の 1 つとして臨床の場導入される日が遠くない段階となっている。そこで、本稿では、うつ病に対する rTMS 治療の現況と課題について簡単に紹介する。

第 111 回日本精神神経学会学術総会=会期: 2015 年 6 月 4~6 日, 会場=大阪国際会議場, リーガロイヤルホテル大阪
総会基本テーマ: 翔たくわれわれの精神医学と医療——世界に向けてできること——

教育講演: rTMS (反復経頭蓋磁気刺激) によるうつ病治療の現況と課題 座長: 渡邊 衡一郎 (杏林大学医学部精神神経科学教室)



図1 米国FDAで最初に認可されたNeuronetics社のNeurostar TMS Therapy System (Neuronetics社のホームページより転載)

I. TMSの原理・装置

TMSは、1985年にBarkerらによって開発された、Faradayの電磁誘導の原理に基づいて脳内に非侵襲的に電気刺激を行う技術である²⁾。頭蓋上に置いたコイルに電流を瞬間的に流すと変動磁場が生じ、その磁場が頭蓋骨を通過して電気的良導体である脳にコイルと逆向きの渦電流を発生させることによって、主として皮質の神経軸索を刺激すると考えられている(図2a)。TMSは、開発当初、運動野の刺激によって誘発される筋電図を指標に錐体路系の機能を評価する電気生理学的検査として用いられ、単発のTMS装置は検査機器として国内でもすでに認可されている。

刺激コイルとして、初期には円形コイルが用いられたが、現在では空間分解能が高く局所刺激が可能な8の字コイルやその類似のものがrTMSでは用いられることが多い(図2b)。ただし、deep TMSと呼ばれるBrainsway社の機器では、コイルの形状を工夫して、頭皮から6 cm程度のより深部を刺激するように設計されている。

刺激コイルは、通常、手あるいは固定具を用いて患者の頭部に保持する。rTMSの専用の機器は、図1のように椅子などと一体型になったものが一般的である。

II. rTMSの刺激条件

rTMSでは一定の刺激頻度で反復してTMSを行う。施行に際しては、刺激頻度(周波数)と刺激部位のほか、刺激強度、総パルス数、施行日数などの刺激条件を設定する必要がある。刺激条件は、疾患の病態やrTMSの生理学的な作用機作の仮説、経験則などを根拠としているが、いずれの疾患においても十分な科学的裏付けがあるわけではなく、最適の刺激条件の検討が現在も継続されている。

刺激頻度による生理学的作用の相違から、1 Hz以下のものを低頻度rTMS、1 Hzより高いもの(通常は5 Hz以上)を高頻度rTMSと一般に区別し、刺激部位直下の皮質に対して、前者は抑制性の、後者は興奮性の生理学的作用をもつことが知られている。この知見を、疾患の状態像に対応した局所の脳血流・代謝の知見などと組み合わせ、慣習的に治療で用いる刺激頻度・部位の根拠とされてきた。うつ病の場合は、薬物療法前にみられる左右の前頭領域での血流の不均衡(左<右)が治療後に消失しているとの知見などから、左前頭前野への高頻度rTMSによる賦活、あるいは右前頭前野への低頻度rTMSによる抑制が不均衡を是正して治療効果をもたらすという仮説を根拠に、左右いずれかの前頭前野を刺激部位として用いることが多い。しかし、後述するように、左右の前頭領域の不均衡の是正のみで治療機作を説明できるものではない。

III. 海外で認可されているrTMS機器

現在、国によって異なるが、4社のrTMSの治療機器(米国のNeuronetics社、デンマークのMagventure社、英国のMagstim社、イスラエルのBrainsway社)が承認を受けている。このうち、FDAで最初に承認を受けたのはNeuronetics社の機器である。Brainsway社を除く3機器は、前頭前野皮質の浅い部位を刺激するものであり、推奨される刺激条件もほぼ同様であるが、Brainsway社の機器はHコイルと呼ばれる特殊な形状のコイルを用いて脳のより深部を刺激するように

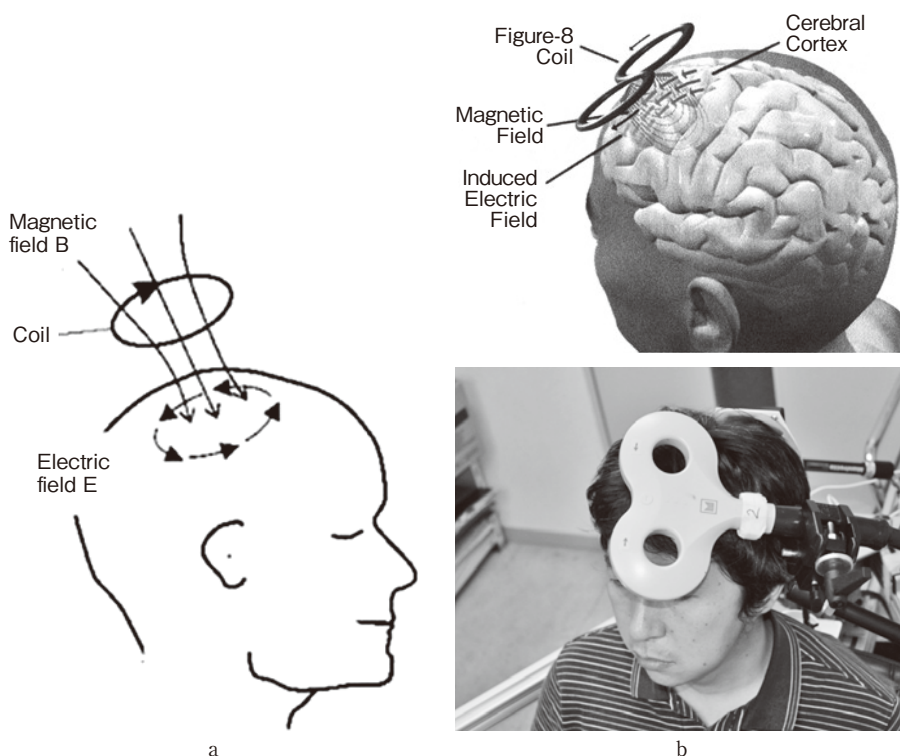


図 2

- a : TMS の原理. 頭蓋上に置いたコイル (図では円形コイル) に電流を瞬間的に流すと変動磁場が生じ, その磁場が頭蓋骨を通過して電気的良導体である脳にコイルと逆向きの渦電流を発生させる.
- b : 8 の字コイル. rTMS では空間分解能が高く局所刺激が可能な 8 の字コイルやその類似のものが用いられることが多い.

設計されており, 刺激条件も他の 3 機器とやや異なる¹⁰⁾.

IV. FDA の認可の根拠となった RCT

この RCT は, 米国, 豪州, カナダの 23 の多施設共同で, Neuronetics 社の機器を用いて, 薬物療法で十分な改善がみられなかった大うつ病性障害の 301 名に服薬を中止して実施された¹⁷⁾. 刺激条件は, 左前頭前野に週 5 日で 6 週間, 1 セッション (1 日) の総パルス数は 3,000 発 (10 Hz で 4 秒間刺激と 26 秒間の休止期を 75 回繰り返す), 刺激強度は運動誘発閾値 (motor threshold : MT) の 120% に設定され, この条件が FDA 承認後の本機器の推奨刺激条件となった.

結果は, ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale : HAM-D) の 17 項目, 21 項目では有意差が示されたが, 主要評価項目であるモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale : MADRS) では有意差が示されなかった. しかし, 再解析によって, 現在のエピソードにおいて 1 種類の適切な抗うつ薬治療に反応しなかった群では 2, 4, 6 週目で有意差が示されたことなどから¹³⁾, 1 種類の適切な抗うつ薬治療に反応しない治療抵抗性うつ病患者を対象とするという条件付きで承認された (後にこの条件は撤廃された).

V. メタ解析の結果

複数のメタ解析が報告されているが、代表的な刺激部位（左前頭前野への高頻度 rTMS, 右前頭前野への低頻度 rTMS）の 2 条件をあわせて、あるいは左右刺激を組みあわせて行う両側の rTMS を含めた 3 条件をあわせて評価しているものと、3 条件それぞれのみで評価しているものがある。最近のメタ解析のほとんどは、いずれの条件においても抗うつ薬と同程度の効果が認められるが、3 条件間に差はないと結論している。

例えば、3 条件をすべてあわせた 34 の RCT の 1,383 名の患者によるメタ解析では効果サイズは 0.55 と中等度の値が示された²¹⁾。左前頭前野刺激のみでの解析では（30 の RCT, 1,164 名）、効果サイズは 0.39 と、抗うつ薬と変わらない成績と評価され²⁰⁾、右前頭前野刺激のみでの解析では（8 の RCT, 263 名）、反応群では実刺激とシャム刺激のオッズ比が 3.35、寛解群では 4.76 と示され、薬物療法や高頻度 rTMS と同等と評価されている⁴⁾。また、両側の rTMS でも（7 の RCT, 279 名）、オッズ比が反応群では 4.3、寛解群では 6.0 と有効性が示されている³⁾。

VI. FDA 承認後の実臨床における有効性

FDA による承認後の実際の臨床場面における Neuronetics 社の機器を用いた治療成績が、米国の 42 施設における連続した 307 名の外来患者で検討されている⁶⁾。実臨床での患者は、年齢が 48.6 ± 14.2 (18~90) 歳、66.8% が女性で、92.8% が複数回目のエピソードであり、現在のエピソードにおいて 2.5 ± 2.4 剤の抗うつ薬で効果が不十分な症例であった。なお、rTMS 治療時の投薬の可否は主治医の判断にゆだねられており、rTMS の実際の施行期間は、推奨期間の 6 週間に対して 42 ± 14.2 (2~130) 日であった。

結果は、主要評価項目の臨床全般印象評価尺度－重症度 (Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale: CGI-S) は治療終了時点で有意に改善し (-1.9 ± 1.4 , $p < 0.0001$)、反応率は 58.0%、寛解率は 37.1% と良好であった。また、これらの

治療成績には、rTMS 前に投与されていた薬物への反応性による差を認めなかった。継続率は 83% と高いが、1 名でけいれんが生じている。

VII. 急性期の治療後の長期における有効性

実臨床では、急性期の rTMS 治療終了後の再発予防や維持療法も重要な問題である。急性期の治療が終了した前述の大半の患者（257 名）について、引き続いて 52 週の長期間の追跡が、主治医の判断による投薬の変更や rTMS の再施行が可能という条件のもとで行われている⁷⁾。

結果は、主要評価項目の CGI-S と主観的評価尺度である Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (IDS-SR) において、急性期の rTMS 治療による改善効果が維持され (すべて $p < 0.0001$)、さらに、急性期の rTMS 治療による寛解率が長期追跡終了時点でもほぼ維持されていた。また、IDS-SR において、急性期治療による反応群・寛解群を合計した 120 名のうちの 75 名 (62.5%) では、追跡期間中を通して、寛解を含む反応以上の状態が維持された。なお、少なくとも 1 セッション以上の rTMS が再施行されたのは 93 名 (36.2%) で、その期間は 16.2 ± 21.1 日であった。

VIII. deep TMS の有効性

Brainsway 社の機器は、他の 3 社の機器とコイルの形状、刺激条件などが異なることから、前述のメタ解析では評価されていない。FDA への申請に用いられた米国、イスラエルなどの 20 の多施設共同で行われた RCT は、現在のエピソードにおいて抗うつ薬の効果が不十分か不耐性の 212 名 (22~68 歳) を対象とし、薬物投与なしで行われている¹²⁾。deep TMS は、急性期の治療として週に 5 日で 4 週間施行され、その後、維持療法として週 2 日で 12 週間施行された。急性期治療では HAM-D の 21 項目が実刺激で 6.39 低下し (シャム刺激は 3.28, $p = 0.008$, 効果サイズは 0.76)、反応率は 38.4% (同 21.4%, $p = 0.013$)、寛解率は 32.6% (同 14.6%, $p = 0.005$) と良好であった。さ

らに、12 週間の維持療法期間においても安定して有効性が示された。有害事象は軽微なものがほとんどであったが、1 例でけいれんが生じている。

IX. 有害事象

FDA の認可の根拠となった RCT とそれに関連して施行されたのべ 1 万回超の rTMS のセッションでは、有害事象による中止は実刺激で 4.5%、シャム刺激で 3.4% と忍容性は高く、最も多い事象は、一過性の刺激部位周辺の疼痛や不快感であった。また、頻度がシャム刺激の倍以上でかつ 5% を超えた事象は、眼痛、歯痛、筋収縮、顔面痛、皮膚の疼痛であった。なお、聴力の変化、認知機能の変化、誘発された躁状態は認められなかった⁹⁾。

上述の報告では、けいれんの発生はなかったが、FDA の承認後、Neuronetics 社の機器において、8,000 名超の患者における 25 万回のセッションにおいて 7 例のけいれんが報告されており、このことから、通常の臨床におけるけいれんの発生リスクはおおよそ 3 万回に 1 回 (1 治療あたり 0.003%)、あるいは、1,000 人に 1 人 (1 人あたり 0.1%) と見積もられている⁸⁾。

X. 安全性の確保

rTMS の研究・開発の初期の頃にけいれんが生じたので、1998 年に最初の国際的な安全性と倫理に関するガイドラインが発表され、2009 年に最新のものが発表されている¹⁸⁾。また、このガイドラインの和文の要約¹⁴⁾が、日本臨床神経生理学誌に掲載されている。臨床・研究において rTMS の実施を検討される場合には、国際的なガイドラインとその和文の要約の両方を参照していただきたい。さらに、日本臨床神経生理学会は、2012 年に、治療機器としての臨床応用についてあらためて注意喚起を行い¹⁶⁾、その中で、rTMS は医師が行うこと、刺激回数などの基準については前述の国際的なガイドラインに従うこと、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)、刺激は施設での倫理委員会を必ず通してから行うこと、の 4 点が挙げられているので留意されたい。

XI. うつ病治療の中での位置付け

実臨床では、ECT との有効性や適応における差異も重要な問題である。高頻度 rTMS と ECT を直接比較した最近のメタ解析⁵⁾では、7 の RCT の 294 名で検討され、寛解率は、それぞれ 33.6% と 52%、オッズ比は 0.46 ($p=0.04$)、治療必要数 (NNT) は 6 で ECT が大きく上回り、症状の改善の程度についても同様であった (Hedges' $g=-0.93$, $p=0.007$)。このように、速効性も含めて ECT の優位性は否定しがたいが、rTMS には、麻酔が不要で、治療に伴う認知障害も軽いか認めないなど、格段に低い侵襲性が長所である。

このような ECT との差異や、rTMS が薬物療法では効果不十分、不耐性の症例においても、急性期治療や実臨床における維持療法で良好な成績を示していることなどをあわせて考えると、rTMS の適応となる症例は、ECT のような短期間で症状の改善が必要な症例ではなく、慢性に経過している、中等度以上の薬物治療抵抗性や薬物療法に不耐性のうつ病の症例などが候補となると考えられ、前述の FDA 承認後の実臨床での状況もそれに合致したものであった。

XII. rTMS の治療機作の仮説

rTMS の治療機作の検討は、科学的妥当性を高めるのみならず、身体療法の過去の問題を含む神経倫理の観点からも重要である¹⁵⁾。

薬物療法では神経伝達物質との関連で説明されるのに対して、rTMS では神経可塑性との関連で治療機作が説明されることが多い。これには、前述のように、rTMS が刺激部位直下や遠隔の脳部位の脳血流・代謝に変化を生じさせ、一部は刺激後も長く持続するという神経可塑性と関連する知見や、薬物療法前後での局所脳血流・代謝の変化の知見などが背景にある。この考え方は、近年、神経・精神疾患の治療として海外で行われている

迷走神経刺激療法（うつ病）や深部脳刺激療法（強迫性障害）の治療機作の仮説の基盤であるニューロモデュレーション概念とも共通するものである。

例えば、Maybergらは、膝下部帯状回が情動に関連する脳内の神経回路網の結節点であり、種々の抗うつ治療の効果はこの結節点の機能改善を介した神経回路網の機能回復によるとの仮説を主張し¹⁾、実際、rTMSでも同様の機作が関与する可能性が支持されているが²²⁾、この仮説もニューロモデュレーションの概念に包含されるものである。

神経可塑性については、神経生化学的な作用、遺伝子レベルの変化を含む分子生物学的な検討も数多く行われている。rTMSによるヒトとラットにおける脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor: BDNF)の増加²⁴⁾、ラットの海馬における neurogenesis の増加²³⁾の報告などがその例である。

XIII. 国内での認可に向けての動き

Magventure社とMagstim社の機器は、それぞれ2012年11月と2013年8月に、厚生労働省の「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」において早期導入の承認がすでに得られており、その評価はいずれも「BB」（「疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響のある疾病で、欧米で標準的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている」）であった¹¹⁾。

承認条件として、rTMS治療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挙げられた。現在、日本精神神経学会によるガイドライン作成を検討中であるが、作成にあたっては、適応を含めたうつ病治療全体のアルゴリズムの中での位置付け、施行前の検査や問診・説明事項、標準的な刺激条件、施設・医師の要件、専門家の育成、神経倫理的枠組みへの配慮など、多くの考慮すべき点がある。

おわりに

うつ病治療の新たな選択肢として国内で承認の

動きがあるrTMS治療について、その現況と課題について簡単に紹介した。実臨床への導入に向けての次の目標は、治療ガイドライン作成と保険診療化への取り組みが挙げられる。また、導入後には、実臨床での治療成績の再評価、ガイドラインの改訂に向けての情報の収集などが課題となる。一方、臨床研究面では、国内での大規模な多施設共同のRCTの実施による有用性の確認をはじめ、治療効果の高い患者群・適応条件や刺激条件の検討が、基礎研究面では、作用機作の解明の継続が重要な課題である。これらの課題に取り組む際には、身体療法の過去の問題や、脳神経刺激療法の導入に対する神経倫理的な議論の存在を常に念頭におき、うつ病の専門家や患者・家族をも含めた開かれた場での議論が重要と考えられる。

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) Agid, Y., Buzsáki, G., Diamond, D. M., et al.: How can drug discovery for psychiatric disorders be improved? *Nat Rev Drug Discov*, 6; 189-201, 2007
- 2) Barker, A. T., Jalinous, R., Freeston, I. L.: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1; 1106-1107, 1985
- 3) Berlim, M. T., Van den Eynde, F., Daskalakis, Z. J.: A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med*, 43; 2245-2254, 2013
- 4) Berlim, M. T., Van den Eynde, F., Daskalakis, Z. J., et al.: Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: A meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*, 38; 543-551, 2013
- 5) Berlim, M. T., Van den Eynde, F., Daskalakis, Z. J.: Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.

Depress Anxiety, 30 ; 614-623, 2013

6) Carpenter, L. L., Janicak, P. G., Aaronson, S. T., et al. : Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression : a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety*, 29 ; 587-596, 2012

7) Dunner, D. L., Aaronson, S. T., Sackeim, H. A., et al. : A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder : durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry*, 75 ; 1394-1401, 2014

8) George, M. S., Taylor, J. J., Short, E. B., et al. : The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*, 26 ; 13-18, 2013

9) Janicak, P. G., O'Reardon, J. P., Sampson, S. M., et al. : Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder : a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry*, 69 ; 222-232, 2008

10) 鬼頭伸輔 : 国内外における rTMS の現況, 安全性に関する留意点. *精神神経誌*, 117 ; 103-109, 2015

11) 厚生労働省 : 第23回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資料1「これまでの選定品目の現状」(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000084026.pdf>) (参照 2015-10-19)

12) Levkovitz, Y., Isserles, M., Padberg, F., et al. : Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression : a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*, 14 ; 64-73, 2015

13) 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

14) 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

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

16) 日本臨床神経生理学会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 : 経頭蓋磁気刺激法・直流刺激法の安全基準のご確認についてのお願. *臨床神経生理学*, 40 (6) ; 巻頭, 2012 (<http://jscn.umin.ac.jp/news/index.html#121116-2>) (参照 2015-10-19)

17) 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

18) 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

19) 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 ; 1905-1917, 2006

20) 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

21) 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

22) Takahashi, S., Ukai, S., Tsuji, T., et al. : Cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex and modulation of the mood-regulatory networks in a successful rTMS treatment for major depressive disorder. *Neurocase*, 19 ; 262-267, 2013

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

24) 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 ; 11044-11054, 2011

rTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) for the Treatment of Depression

Satoshi UKAI

Department of Neuropsychiatry, Wakayama Medical University

The clinical introduction of rTMS for the treatment of depression is now progressing in Japan. On the basis of the successful results of a large-scale RCT, the US FDA approved an rTMS device in 2008, and four rTMS devices are now approved and used in several countries and the EC. The results of the meta-analysis of RCTs and the real-world naturalistic observational studies show beneficial effects on treatment-resistant depression. The rTMS is generally well-tolerated and safe, but has a risk of seizure, with an estimated rate of approximately one in 1,000 patients. The rTMS is thought to be an effective treatment for those unable to benefit from initial antidepressant medication.

< Author's abstract >

< **Keywords** : depression, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS),
effectiveness, safety >
