

第 25 回

磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

講演集

磁気刺激と うつ病

2014年11月19日 18:15~20:15
第44回日本臨床神経生理学会学術大会 初日終了後
福岡国際会議場 4F 411+412 会議室(D会場)
〒812-0032 福岡市博多区石城町2-1

CONTENTS

当番世話人

杏林大学医学部 精神神経科学教室

鬼頭伸輔

Page

1 rTMS の我が国のうつ病診療への導入について

和歌山県立医科大学 神経精神医学教室

篠崎和弘

…………… 2

2 うつ病 rTMS の国内導入へ向けた取り組みの現状と課題

Challenges toward clinical introduction of rTMS for major depression in Japan

神奈川県立精神医療センター

昭和大学発達障害医療研究所

横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学部門

国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所

中村元昭

…………… 6

3 治療抵抗性うつ病への左前頭前野高頻度 TMS の有効性及び安全性に関する予備的研究：わが国への導入を目指して

杏林大学医学部 精神神経科学教室

長谷川崇

鬼頭伸輔

古賀良彦

…………… 8

4 文献レビュー 2014

福島県立医科大学 神経内科学講座

宇川義一

東京大学 神経内科

濱田 雅

…………… 10

1 rTMSの我が国のうつ病診療への導入について

和歌山県立医科大学 神経精神医学教室 篠崎 和弘

反復経頭蓋磁気刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation : rTMS)の治療機器としての承認と保険診療の導入が期待されている。有効性については、薬物治療と同程度の効果サイズがメタ解析で報告されている。安全性は高く、けいれん発作などの有害事象はガイドライン(Wassermann, EM, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998)以降は例外的である。

rTMSの対象となる患者は、治療抵抗性うつ病でかつ電気痙攣療法ECTの対象にはならない人たちである。具体的に患者特徴をイメージする参考として、米国で承認後の通常臨床でのコホート研究(Connolly, KR, J Clin Psychiatry. 2012)から紹介する。それによると現在のうつエピソードの期間は1-3年、HAMDは20-25点、使用薬剤数は平均3.4剤、ECT歴のある患者が3割含まれていた。有効性は6週目で寛解者率(HAMD) 35.3%、HAMD得点の平均改善は7.8点(SD6.5)、半数の患者が半年間の維持治療に入り6割が反応状態(ベースライン重症度と比較して50%以下)を維持したとのことである。つまりHAMDが20点以上の重症度で2年前後改善がない患者の3割が寛解に達したことになる。

わが国でもrTMSを希望する患者はこのようなプロフィールで、著効(寛解)率も3割程度ではなかろうか。HAMD平均変化は小さいが、不反応群、軽度有効群が含まれるためである。臨床的な有用性は我が国でも大きいと期待できる。

しかし、新技術の導入は医療への信頼性を高めるが、ときに一部の医師が起こした事故が医療全体の信頼を揺るがせることがある。rTMSについても、科学性と専門性を担保した普及が必要である。精神科診療、うつ病診療の特徴を踏まえ

たうえて、rTMS導入の課題を以下に検討してみる。

1. 適正な患者を選択し、安全に有用に使うためには、ECTに倣ってrTMSガイドラインで標準的な治療法などを示し、また講習会受講を義務化することが有効であろう。
2. うつ病の診断技術が未熟な段階にまだあることにも留意が必要である。
①生物学的臨床指標を持たない。②うつ病の診断精度は低く他の精神障害の中でも最下位グループである(Regier, D., Am J Psychiatry. 2014)。そのため、rTMSが生物学的治療法であることを過度に強調すれば、うつ病の臨床現場との間に溝を作ることになる。対策としてrTMS専門医は少なくとも精神科専門医であるべきであろう。
3. 通常うつ病診療との整合性が必要である。うつ病の治療は発症から職場復帰(機能的回復)までの、各段階で症状の改善、社会機能回復、再発防止など様々な課題をもつ。この一連の長い回復過程で途切れることのない治療関係が必要である(「日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害」より)。rTMS治療ガイドラインではうつ病治療の急性期から機能回復までの治療の中でrTMSの位置づけなどを明示する必要がある。合わせて社会に向けての啓発も検討課題である。
4. 営利目的での適応外疾患への拡大使用(乱用)への対策が必要である。rTMS治療ガイドラインでの明示と、rTMS専門医資格講習会の義務化が基本ではありうる。さらにたとえ自由診療であっても拡大使用ができない状況を工夫する必要がある。
5. 医師の監督のもと施行者が非医師でも許容される必要がある。治療行為は医師の責任であるとの原則論がある一方で時間的負担が大きい(1日40分-60分、週5日、4週以上)。許容条件については市民からの意見聴取と合意形成の手続きも検討の課題である。
6. 診療報酬額が普及を左右する。導入を検討する医師からみると、経済的な関心は強い。患者からみると治療期間だけでなく経費負担も関心事である。承認後に於いても医療経済学的な研究がわが国でもあってもよい。
7. 「こころの脳」へ介入する倫理的問題がある。パーキンソン病の深部脳刺激治療は社会的に受容されているが、ターゲット部位は「運動に関係する脳」である。一方、うつ病rTMSがターゲットにしているのは「こころの脳」

である。前頭前野は進化論的に最高位の部位であり、また「うつ」は社会的存在としての人格と結びついて理解されている。さらに、内因性うつ病の概念は専門家以外には理解してもらえない可能性がある。つまり「こころの脳」への刺激に対して、パブリックコメントなどで社会の方の意見を聴取してもよいかもしれない。

2

うつ病 rTMS の国内導入へ向けた 取り組みの現状と課題

Challenges toward clinical introduction of rTMS for major depression in Japan

神奈川県立精神医療センター

昭和大学発達障害医療研究所

横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学部門

国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所

中村 元昭

反復性経頭蓋磁気刺激法(rTMS)は低侵襲性の脳刺激法として、神経疾患のみならず、うつ病を始めとする精神疾患への臨床応用が期待されている。平成20年の秋に米国の食品医薬品局(FDA)は薬物治療抵抗性のうつ病に対してrTMSの使用を承認した。そして、平成25年初頭にはdeep TMSの装置がうつ病治療装置として新たにFDAの承認を受けた。我が国において、うつ病rTMSの対象となる患者数は20万人を超えると推定されるが、保険適応も先進医療も承認されていないのが我が国の現状である。

現在、うつ病rTMSの国内導入を目指して、関連学会、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構(PMDA)を中心として話し合いがなされており、企業による努力も始まっている。こうした流れの中で、日本精神神経学会においてECT/rTMS等検討委員会が新たに設置され、rTMSの臨床応用が検討されている。具体的には、早期導入制度(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)に基づくうつ病rTMSの薬事申請や先進医療B申請への検討が進んでいる。

発表の中では、うつ病rTMSの検証的試験を準備する上で検討すべき課題について言及した。探索的試験の中で、うつ病rTMSの臨床的意義と対象集団を明確にする努力が大切であることを強調した。また、シャム刺激条件の妥当性や評価者のブラインド化や適格性についても議論を要する点を説明した。厚生労働省からの要請を受けて、うつ病に対するrTMSのガイドライン作成の議論が開始されている。rTMSの適性使用にはどのような基準が必要となるのか、rTMSをうつ病治療アルゴリズムのどこに配置すべきなのか、精神科医療における脳刺激導入の

神経倫理的枠組みなど重要課題が山積している。さらに臨床試験の経験から見えてきた実践的課題もある。4週間以上にわたり毎日3,000パルスのrTMSを実施する上での医師の業務負担を如何に軽減し、効率的かつ安全な運用を実現できるか、など診療科を超えて議論すべき事項があることにも言及した。

最後に次世代rTMSのための展望を提言した。Non-responderなどの問題に対応するためには、刺激の最適化と個別化が求められており、これを実現するためにはバイオマーカーの開発が重要であることを強調した。最適化のためには、より強力な神経可塑性誘導効果を発揮する新しい刺激プロトコルを導入したり、異なるニューロモデュレーション技法を組み合わせたりする必要があると考えられる。種々の個別性に対応するためにはマルチモーダル・ニューロナビゲーションとして、構造MRIの情報に加えて機能的MRI、拡散テンソル画像や脳波など複数の脳情報に基づいた刺激の個別化が必要と考えられる。また、特定の機能結合に焦点を当てて、rTMSと機能的MRIによるニューロフィードバックを組み合わせた技術開発の取り組みについても概略を紹介した。

本発表では、うつ病rTMSの国内導入に向けた取り組みの方向性と経緯を報告し、若干ではあるが将来の方向性についても言及した。本学会の「脳刺激の安全性に関する委員会」と十分な連携を取りながら、うつ病rTMSの国内導入を適切な形で実現したいと願っている。うつ病rTMSがしっかりと社会に根付くためには、レギュラトリー・サイエンスと神経科学と神経倫理の3領域が統合されることが肝要であると考えられる。

3

治療抵抗性うつ病への左前頭前野高頻度TMSの有効性及び安全性に関する予備的研究：わが国への導入を目指して

杏林大学医学部 精神神経科学教室

長谷川 崇

鬼頭 伸輔

古賀 良彦

うつ病の生涯有病率は約10%であり、精神科臨床の中でも頻度の高い疾患である。日本うつ病学会の治療ガイドラインによると中等症以上のうつ病では、薬物療法、電気けいれん療法が推奨されている。

近年、経頭蓋磁気刺激(Transcranial Magnetic Stimulation: TMS)が、うつ病への新たな治療方法として注目されている。米国において治療抵抗性うつ病を対象にNeuroStar TMS Therapy System (Neuronetics社)のTMSが米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)に認可された。わが国でも複数のメーカーのTMSがうつ病に対する治療機器として認可を取得するための取り組みが行われている。

左背外側前頭前野への高頻度刺激の標準的な刺激条件は、刺激頻度10Hz、刺激強度120% MT、刺激時間4秒、刺激間隔26秒であり、1日刺激回数は3000回、1回の治療時間は37分30秒となる。この刺激を週に5日間、合計4週間から6週間施行することが一般的である。

著者らの施設では、2011年5月より、わが国で初めて上記刺激条件でのTMSを開始し臨床研究を行っている。対象患者は、DSM-IV-TRの大うつ病性障害の診断基準に合致する患者、研究に参加時の年齢が20歳以上70歳以下の患者、HAMD 17スコアが18点以上の患者、最近のうつ病エピソードが3年未満の患者、現在のうつ病エピソードにおいて、少なくとも1種類～4種類の抗うつ薬による適切な薬物療法に反応を示さなかった患者(ただし、抗うつ薬の不耐性に起因するものは除く)とした。除外基準は、精神病エピソード、双極性障害、強迫性障害、

外傷後ストレス障害、摂食障害の既往のある患者、電気けいれん療法、経頭蓋磁気刺激、迷走神経刺激、脳深部刺激、経頭蓋直流刺激などの先行治療を受けた患者、妊娠している患者、てんかん等のけいれん性疾患の既往のある患者、及び同既往の近親者がいる患者、神経疾患、脳器質性障害の既往のある患者、薬物あるいはアルコール依存症の患者、ペースメーカー、人工内耳、頭蓋内クリップなどの磁性体を有している患者、重篤な代謝性疾患、内分泌疾患などの身体疾患の患者、自殺念慮の著しい患者、けいれんの閾値を修飾させる薬物療法を受けている患者とした。また、うつ症状の評価はHAMD17スコア、MADRS、QIDS、CGIにて行った。

結果として、全18例名中15名が完遂した。18名中2名は痛みのため脱落、1名は同意を撤回した。完遂した15名中5名が寛解した(33.3%)。5名の平均治療期間は4.8週であった。寛解に至らなかった10名の平均治療期間は4.8週であった。また、全18例においてけいれんなどの重篤な有害事象は認めなかった。

わが国でも、TMSがうつ病の治療機器として認可され、新規抗うつ療法として普及することを期待したい。なお、本研究は当大学の医学部倫理委員会の承認を受け、文書及び口頭にて同意を得ている。また、本研究に関連した利益相反は認めない。

4 文献レビュー 2014

福島県立医科大学 神経内科学講座 宇川 義一

東京大学 神経内科 濱田 雅

図1に示すようにTMS、tDCSに関する論文が数多くあり、最近はtDCSに関する論文の増加傾向が顕著である。この中で、我々が注目したいいくつかの論文を列挙する。

安全性に関する研究

ワーファリン使用中の患者での高頻度反復磁気刺激による結膜出血(Brain Stimul. 2014 May-Jun;7(3):494-5)、tDCSによる皮膚の水疱(Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation.Brain Stimul. 2014 in press)が報告された。

動物での研究

物理モデルによる頭蓋内の誘導電流の推定(Phys Med Biol. 2014 Jan 6;59:203-18)、MATSコイルでの誘導される電流の推定(J. Neural Eng. In press)、ラットの種類による可塑性誘導に差異(Exp Brain Res. 2014;232:435-42)、ラットのPDモデルでの結果(Cereb Cortex. 2014 Jan 22.)が報告されている。

人での研究

ヨーロッパ人とアジア系の人での有意差(Exp Brain Res. 2014;232:545-53)、磁気刺激で刺激される介在ニューロンの性質に関する報告(Cereb Cortex. 2014 Mar 7)、正常人での小脳機能の左右差(Cereb Cortex. 2014 Jan 15)、SMAから脊髄への下行路の研究(Eur J Neurosci. 2014;39:132-40)、刺激直下脳波とGABA抑制機

能の関連(J Neurosci. 2014;16;34:5603-12)、脳波のリズムと運動野刺激での誘発電位との関連(J Neurophysiol. 2014;111:513-9)、PAS25とPAS21.5の差異などが報告されている。可塑性誘導法のばらつき(Brain Stimul. 2014;7:372-80, 468-75)、可塑性誘導時のMRIでのdiffusionの変化(Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Mar 25;111(12):4608-13)、磁気刺激のVEPへの影響(Brain Stimul. 2014;7:275-80.)、聴覚野の前方、後方の機能差の人で検討(Nat Commun. 2013;4:2585)なども報告されている。

臨床的研究

反復磁気刺激が有効なうつ病患者の選択基準(Neuropsychopharmacology. 2014;39:488-98、Biol Psychiatry. 2014;76:176-85)、脳血管障害患者での予後予測(Neurology. 2014;21;82:198-205)、脊髄反復刺激による歩行誘導(Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotor center in man. J Neurosci in press)などの報告もあった。

今後とも様々な分野で人の脳を刺激する研究、臨床応用が行われると予想される。

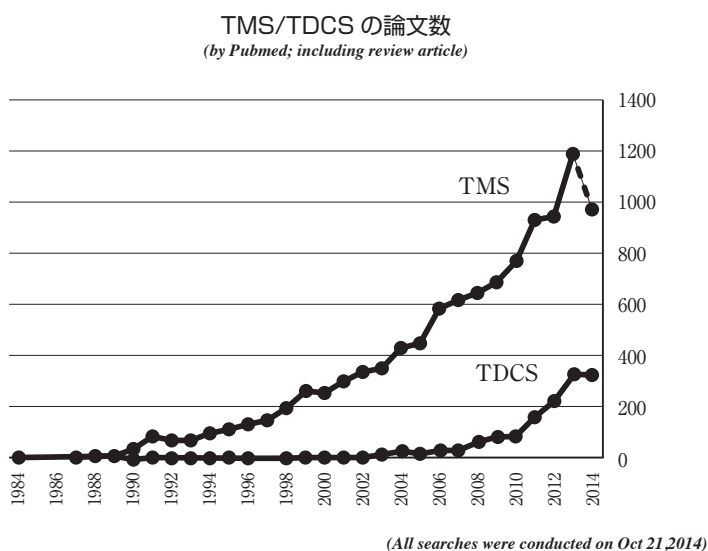


図 1

「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」

代表世話人

辻 貞俊 (国際医療福祉大学)

世話人

出江紳一 (東北大学)	上野照剛 (九州大学)	宇川義一 (福島県立医科大学)
大石 實 (伊豆東部総合病院)	大平貴之 (慶應義塾大学)	河村弘庸 (東京クリニック)
鬼頭伸輔 (国立精神神経医療研究センター病院)	幸原伸夫 (神戸市立医療センター中央市民病院)	小森哲夫 (国立病院機構箱根病院)
辻 貞俊 (国際医療福祉大学)	土井永史 (茨城県立こころの医療センター)	飛松省三 (九州大学)
根津敦夫 (横浜療育医療センター)	花島律子 (北里大学病院)	藤木 稔 (大分大学)
町田正文 (国立病院機構村山医療センター)	三國雅彦 (国際医療福祉大学)	森田 洋 (信州大学)
安原昭博 (安原こどもクリニック)	柳澤信夫 (東京工科大学)	山本隆充 (日本大学)

顧問

片山容一 (日本大学)	木村 淳 (Iowa大学)	古賀良彦 (杏林大学)
祖父江逸郎 (名古屋大学)	瀧川守國 (出水病院)	玉置哲也 (愛徳医療福祉センター)
橋本隆男 (相澤病院)	廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院)	本間三郎 (千葉大学)
松岡成明 (昭和病院)	萬年 徹 (三井記念病院)	

事務局

福島県立医科大学 神経内科学講座・宇川義一

(2015年7月現在)

第25回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会講演集

「磁気刺激とうつ病」

2015年10月1日発行

編集：磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

発行：エーザイ株式会社

制作：株式会社 錦光社