

第 13 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

経頭蓋磁気刺激法の 最近のトピックス

2002 年 11 月 13 日

福島テルサにて

CONTENTS

Page

はじめに

アイオワ大学	木村 淳	 1
--------	------	---------

1 経頭蓋磁気刺激による脳血流変化

国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部	大西 隆	 2
------------------------	------	---------

2 低頻度経頭蓋小脳磁気刺激の副作用

京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター*、同 神経内科†	 8
佐藤岳史*、美馬達哉*、原ひでみ*	
大賀辰秀†、池田昭夫†、柴崎 浩*、†	

3 うつ病治療における TMS と ECT の比較

杏林大学医学部 精神神経科学教室	藤田憲一、古賀良彦	 16
------------------	-----------	----------

〈指定発言〉

皮質セロトニン神経系におよぼす連続経頭蓋磁気刺激の影響

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学分野*, 同 神経薬理学分野†	 30
菅野 学*, 眞野行生*, 松本真知子†, 富樫広子†, 吉岡充弘†	

4 磁気刺激法の安全性に関する文献 review (10)

—反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) のこの一年の動向—

産業医科大学 神経内科	辻 貞俊	 38
-------------	------	----------

事務局連絡

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学	眞野行生	 50
---------------------------	------	----------

はじめに

木村（アイオワ大学） 皆さん、こんばんは。時間が押しておりますので、早速始めさせていただきたいと思います。ゆっくり食事をなさっていただいて結構ですから、どうぞよろしくお願いいたします。朝早くから夜遅くまで大変お疲れのところ、あと2時間ほど付き合ってくださいと思います。アメリカではこのようなのをディナーセミナーというのですが、最近ではアフター・ディナーセミナーというのもありまして、そうすると本当に真夜中までやるようなことになります。それも結構ですけども、今回は時間通り終了するつもりですからご安心ください。

この研究会は今年で13回目になりまして、皆さんご存知のように、磁気刺激もようやく保険点数が400点と今年から決まったようで、私も大変喜んでおります。前の睡眠のセッションを聞いていたのですが、こちらは保険の点数がまだ全然付いていないということで、難航しているようです。その点、磁気刺激の方は始めてから10年ほどかかりましたが、一応うまく進んでいるという感じです。今回は精神科の古賀先生にお世話いただきまして、主に反復刺激の問題を取り上げてまとめていただくということになりました。それでは古賀先生、よろしくお願いいたします。

古賀（司会・杏林大学医学部 精神神経科学教室） ただいま木村先生からご案内いただきましたように、保険の点数化というような大変大きな成果を挙げましたようです。次の目標、課題といたしまして反復刺激のこと、そして治療への応用があらうかと思いますが、今回は特にうつ病を中心といたしました精神科的な疾患に関する治療ということが話題の一つかと存じております。そこで本日は4人の演者の方をお迎えいたしました。また辻先生からは色々な文献的なご紹介をいただき、勉強させていただくというように話をすすめていきたいと考えております。早速ご講演をいただきたいと思います。本日最初のご演題でございますが、「経頭蓋磁気刺激による脳血流変化」、国立精神・神経センター武蔵病院、大西先生よろしくお願いいたします。

1 経頭蓋磁気刺激による脳血流変化

国立精神・神経センター武蔵病院
放射線診療部

大西 隆

私が今日お話をさせていただきますのは、健常被験者に対して rTMS を前頭前野に行った時に、脳の血流、すなわち神経活動がどのように変わっていくかということを中心にさせていただきます。

今回のデータは私どもの施設で行ったヒトのデータが主ですが、磁気刺激については宇川先生のグループ、研究生で来ている高野君、一部出しますが、動物実験については国立循環器病センターの飯田先生のグループとともに行った実験結果です。

うつ病に対する TMS というのは、そもそも最初は健常被験者に磁気刺激をしている際に感情の変化があったということが報告され、それをきっかけに始まったわけです。M George や Pascal-Leone らがさまざまな study を行い、Pascal-Leone が左前頭前野 (Lt. DLPFC) への刺激が一番有効であろうと報告しています。それ以来、左前頭前野に高頻度刺激 (10 Hz、20 Hz) を行う方法が主流となっています。一方で低頻度刺激を右前頭前野に行っても有効性があるという報告も出ています。最近では、non-drug therapy として ECT と比較して有用であるという報告、ECT より劣るという結果が出ていますが、このような現状です。

実際に TMS がどのようにして抗うつ作用を持つのかということについてはいくつかの説があります。一つは主に小動物を使った実験からきていますが、神経伝達物質を介した作用です。ある種 ECT と同じような変化が起きているという仮説、それともう一つは、私どもが専門としています neuroimaging の方から出てきた考えですが、うつ病の患者さんというのは左前頭前野の機能が落ちてい

る、これを刺激することによってうつ病というのは良くなるのではないかという考え方です。Local effect、刺激局所での話ですが、高頻度の TMS を左前頭前野にかけると、その領域の機能が賦活され、うつが良くなる。一方低頻度については一応、抑制と考えられていますので、相対的に左前頭前野の機能を賦活することによって抗うつ作用が出るのではないかというのが local effect についての考え方です。

一方で、当然 TMS というのは trans neural connection を介して遠隔部位にも色々な影響を与えます。これは私どもの study の結果ですが、マルチサブジェクトで行っていると、当然前頭前野も改善するのですが、血流変化の一番強い部位というのは帯状回でした。Mayberg は PET と抗うつ薬の study で前帯状回、特に Brodmann area 24 a というところが抗うつ作用を調整する領域として非常に重要であるといった概念を打ち出しています。

TMS の治療成績自体、色々なパラメータを使って行っていますが、このような neuroimaging の study においても、たとえば FDG であるとか、rCBF SPECT とか、fMRI 等、さまざまなモダリティを使っていますし、刺激のパラメータが多岐に渡ってなかなか一定しませんが、一応局所の変化及び辺縁系に、血流であるとか代謝の変化があるのではないかというのがだいたい一致した結果です。

私たちが今回行いましたのは、最初述べましたように normal volunteer を使って磁気刺激の前後、それと磁気刺激中の脳血流を O-15 H₂O PET で測り、血流の変動部位を見たという研究です。刺激部位は、今回 1 Hz という、いわゆる低頻度刺激を用いましたので抗うつ作用があると考えられている右前頭前野にしております。磁気刺激の強度は安静時運動閾値 100 % として PET の測定期間中トータル 800 発投与しています。

実際の方法ですが、最初に吸収補正の関係がありますので、最初に TMS を打つ場所を決めてコイルを入れっぱなしにしておきます。ずっとこのような形に固定しておきます。最初に 3 回 sham をとり、それから一つのセッションが 100 発を during として 3 回とってあります。その合間にちょうどインターバルをとって TMS をかけまして、このあいだに 800 発を打ち、その後いわゆる lasting effects を見るということでさらに 3 回とってあります。1 人について 9 回の脳血流測定を反復しております。

実際にどの辺にコイルが当たっているかということは非常に重要な問題です

が、今回、臨床のセッティングに合わせるということで、M1の尾側に5 cmという割にラフな決め方をしております。そして、トランスミッションのscanにコイルが当たっていることを見ることによってretrospectiveにどこが各人で刺激されているのかということを評価しました。すると、だいたいほとんどの人はBroadman areaの9に当たっていきまして、1人はareaの46に当たっている人がいましたが、よく言われているニューロナビゲーターを使って刺激している場所よりは少し背側の方になります。一応Broadman areaの9というのはdorsolateral prefrontal cortexの一領域でありますので、一応前頭前野にかかっていることは確認しております。

結果を示しますが、最初のshamに対してduringにactivateされた場所を示しております。1有意水準をかなり厳しくしたので、1箇所だけ出ているのですが、前帯状回からBroadman area 10に広がる内側前頭葉の領域に賦活を認めています。ここの血量タイムコースというのはshamの時は当然低くて、duringで上がってある程度lasting effectとして示されるというような経過を示しております。

この領域、特に24aは、扁桃、腹側線条体からの双方向性投射を受けております。さらに、最初の方に示しましたが、Maybergらのstudyに示されておりますように、うつ病の薬物治療においては重要な調節機構の場所であると考えられております。こういったことから、前頭前野から入った刺激が、前帯状回及びその周囲を刺激することによって何らかの抗うつ作用が起こるのではないかということが推測されます。

引き続き賦活された場所を示しているのですが、磁気刺激が終わった残りの3セッションと最初のshamを比べています。この時に血流が増えた領域として示されたのが、一つは刺激と反対側ですが、腹側線条体、それから内側の前頭前野、これはlasting effectというか、duringからあってまだ残っているところ、それと腹側の前頭前野などにいわゆる持続した血流の増加が見られています。腹側線条体での経時的な活動の変化ですが、だんだん上昇し刺激を切った後でも残っているという変化を示しています。

今回の結果で私が非常に面白いと思ったのは、腹側線条体、特に側坐核と言われるところにlasting effectが強く見られたことです。と言いますのは、この腹側線条体というのは橋被蓋部(Ventral tegmentum area: VTA)からmesolimbic

dopaminergic system の終末部として投射を受けております。さらに扁桃、前頭前野、内側前頭葉、前帯状回とも機能連絡を持っている領域です。機能的には、いわゆる報酬系のドパミンシステムにおいて重要な役割を果たしている場所であると言われています。

次は、最初に述べました国立循環器病センターと共同で行った実験ですが、rTMS は mesolimbic の dopaminergic system を刺激しているのものであろうという仮説のもとに raclopride というドパミン D2 受容体に特異的に結合するリガンドを用いた rTMS による神経受容体賦活検査の結果です。rTMS (5 Hz で 20 分間かけて 2000 発刺激) によって raclopride の結合が減った場所を示しておりますが、両方の線条体に binding potential の低下、すなわち内因性ドパミン放出が見られます。特に刺激側で強く腹側にもよく見られるといった結果です。

一方、血流が減った場所というのは、今回なかなか解釈が難しかったのですが、左の Cuneus に出ております。これについては少し説明します。

一つには刺激した領域が少々上過ぎたのではないかと私は考えています。すなわち、Broadman area の 8 というのは FEF (前頭眼野) と言われているところがありますので、隣接する BA 9 の刺激の一部が、ある程度広がってしまったのではないかと思います。FEF と Cuneus は connectivity があると言われている場所でもありますので、これは Paus らがそれを示した実験ですが、FEF と Cuneus の connectivity が示されておりますので、ひょっとすると 9 にかけてしまったが故の一種のアーチファクトというか望ましくない結果になってしまったのかもしれない。

まとめますと、刺激中にどこが増えるかという点につきましては同側の ACC から内側の前頭葉、lasting effect については内側前頭葉に含めてさらに出てくる場所として対側の腹側線条体と、あと腹側の前頭前野というものが出ています。血流が減少した場所としてはさきほど申しました Cuneus が出ています。ざっとまとめますと、during の間は prefrontal singulate のサーキットを刺激し、after effect としてはドパミンが絡んでいるのではないかというのが私の推測です。

今回の結果から、一番楽観的に考えますと、局所を刺激して connectivity がある色々な領域を刺激することによってこの回路を良くするとともに、mesolimbic の dopaminergic system を刺激することにより抗うつ作用が得られているのではないかと考えております。

今回私たちの結果では、いわゆる皆さんが出しています local な effect、要するに刺激した部位の変化がないというのが少々不思議だと思われる方もいらっしゃると思うので考察を加えておきます。一つはこの TMS のパラメータが効いているのではないかと思うのです。これは Nahas らが BOLD MRI を使って intensity を変えていった時にどのように hemodynamic な変化が起こるかという実験をしているのですが、80 % の時は全く刺激部位にはない、motor threshold の 100 % の時になって対側に先に血流の増加が出てくる、120 % motor threshold の時に初めて刺激部位と対側の両方に広がる血流の変化が出ています。すなわち、100 % motor threshold というのはあくまでも motor の話であって、prefrontal の threshold が motor で必ずしも一致するわけではないのです。実際そういった意味で刺激がきっちり 100 % で入る人もいれば、弱くしか入らなくて distant のみ出ていることが考えられます。もう一つは 1 Hz というのが結構個人差があるようで、例えばある人は刺激部位が deactivate として出ますし、ある人は activate として出ています。こういった個人差があるデータを用いていますので、グループになった時に相殺されてなかなか出なかったのではないかと考えています。極端に 120 % にすると同じようなレスポンスを示したのかもしれませんが。これは今後の課題だと考えています。

今回、私どもでも倫理委員会を通りましたので、実際に患者さんに高頻度・低頻度両方をするようになるのですが、今までの結果を踏まえて臨床応用に向けて考えないといけないと思っています。一つはコイルの位置で、M1 から前へ鼻に向けて 5 cm だと少し背側すぎると思いますので、角度を少し深めにして 5、6 cm ぐらいにすると安定して BA 46 あたりを刺激できるのではないかと考えています。

もう一つはパラメータについての問題ですが、これは先ほど述べましたようにかなり個人差があります。実際 intensity については motor threshold で決めているのですが、これはあくまで motor threshold で、いわゆる frontal threshold をどうにかして決めないと、実は 100 % motor threshold で行いましたといっても実は各人の前頭葉においては違う intensity になっている可能性は十分あるわけです。それについてどのように決めようかというのは、現在のところリアルタイムで見る方法として近赤外線スペクトロスコピーを使ってどの intensity でこのような対側の変化が出るか、それと motor threshold の intensity との関係がどうであるか、そ

ういったことで一種の table lookup を使って適切な intensity を決めてきっちり刺激ができるようにした方がいいのではないかと考えております。以上です。どうもありがとうございました。

[討 論]

古賀（司会・杏林大学医学部 精神神経科学教室） どうもありがとうございました。時間でございますので、ご討議はフロアの方でお願いいたします。どうもありがとうございました。

それでは次の演題に移らせていただきます。次の演題でございますが、「低頻度経頭蓋小脳磁気刺激の副作用」、京都大学、佐藤先生お願いいたします。

2

低頻度経頭蓋小脳磁気刺激の副作用

京都大学大学院医学研究科附属
高次脳機能総合研究センター*、
同 神経内科†

佐藤 岳史*、美馬 達哉*、
原 ひでみ*、大賀 辰秀†、
池田 昭夫†、柴崎 浩*†

今回のテーマとは直接関係ないにもかかわらず、このような貴重な機会をいただき、お世話いただきました古賀先生、眞野先生、神戸中央市民病院の幸原先生に最初に感謝の意を述べさせていただきたいと思います。

今回の臨床神経生理学会でもいくつか演題をお見受けいたしますが、小脳への rTMS が脊髄小脳変性症の患者さんに用いられたり、最近、臨床応用が試されたりしております。我々の施設でも、同様に正常被験者ですが、低頻度での小脳への rTMS を行い副作用を経験いたしましたので、この機会に他の施設でも同様のことがないかご教示賜ろうと思ひましてご報告させていただきます。

小脳への rTMS の study は、調べ得るかぎりではここに挙げた四つあります。最初は Theoret らの報告ですが、小脳への low frequency rTMS を行うことで paced finger tapping の standard deviation が上がる、つまり、より variable になるという study です。これは正常被験者に対して 8 の字コイルを用いております。刺激強度は 90 % motor threshold、1 Hz で 300 pulse を小脳に与えられております。これでは、筋収縮による不快感があるということ以外には明らかな副作用は報告されておられません。

次は、志賀先生らによる報告で、脊髄小脳変性症の患者さんで truncal ataxia が改善するという報告ですが、円形のコイルを用いて 100 % の output で約 0.2 Hz、30 pulse を与えました。症状は改善し、明らかな副作用はないとされております。

次の study は essential tremor が改善するという study ですが、これは 8 の字コ

イルを用いまして 100 % の output、1 Hz で 10 pulse を 30 回、計 300 pulse を小脳に与えております。頭痛を 1 例に認めた以外、特に副作用はありません。もう一つの実験は、正常被験者を用いまして MEP が大きくなるという study で、これは double cone coil を用いまして 40 % の output で 1 Hz で 300 pulse、これでも明らかな副作用は報告されておられません。

我々の実験ですが、8 例の右利きの正常被験者で、京都大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得たプロトコールに基づきまして、informed consent を個々の被験者にいただいた上で施行いたしました。小脳の low frequency rTMS ですが、刺激頻度は 0.9 Hz (ISI 1.1 秒) で約 15 分間、合計で 900 刺激与えております。刺激強度は右の FDI muscle、つまり左の primary motor area への単発磁気刺激によって得られる resting motor threshold の 90 % と決めております。用いたコイルは径 7 cm の 8 の字コイルで、本実験の詳細に関しましては本年の国際生体磁気学会で報告させていただきました (図 1)。

刺激は実際、図 2 のように行っております。コイルの柄の向きは上を向いております。刺激の部位は過去の報告により、右の小脳、つまり inion の 1 cm 下で 3 cm 右へ外側にウイングの中心をもってきております。一応個々人で MRI を用い

Subjects and Methods

8 right-handed normal subjects

(32.6 ± 5.6 yrs; 6 males, 2 females)

(after giving a written informed consent according to the research protocol
Approved by the Committee of Medical Ethics, Graduate School of Medicine,
Kyoto University)

Cerebellar rTMS

0.9Hz X 900 stimuli (≈15min)

90% resting motor threshold (Lt MI stimulation)

Figure of 8 coil (φ 7 cm)

*The detailed results of this experiment were presented in Biomag 2002
(Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism, 1084).*

図 1

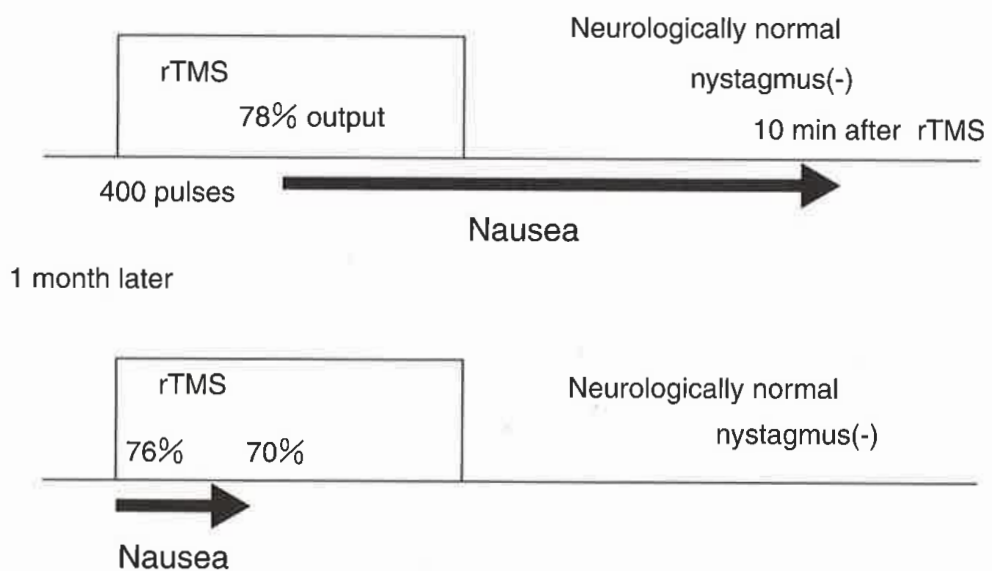


Right cerebellum: 1cm below and 3cm lateral to theinion on the right side

(Theoret, 2001)

☒ 2

Subject #1 : 30 y.o. male



☒ 3

ましたナビゲーターで右の小脳が刺激されていることは確認しております。本刺激によって8例中2例で嘔気を催しました。

1例目は30歳の男性、刺激の強度は最大 output の78%、rTMSを開始してだいたい400刺激を与えたところで嘔気を自覚しました。それ程嘔気は強くなかったなのでその強度でそのまま続けましたが、rTMS終了後も約10分間その嘔気が持続しました。rTMS中、嘔気がある最中、あるいはその後も明らかに診察上は神経学的な異常は認めておりません。同一の被験者で約1ヵ月後に同様のプロトコルを施行いたしました。この時は刺激強度は最大 output の76%で、この時は小脳のrTMSを始めるとすぐに嘔気を自覚いたしました。この時は前回1ヵ月前の時よりも嘔気の程度が強かったので刺激の強度を70%ぐらいに下げることによって嘔気は消失しました。この時も nystagmus 等を含めて明らかな神経学的異常は認めておりません (図3)。

図4は2人目ですが、24歳女性で初回のrTMSの時は最大 output の54%で小脳へのrTMSを施行いたしました。だいたい3分強ぐらい、200 pulse 与えた時点で嘔気を自覚しました。それ程強いものではなかったのですが、rTMS終了後も

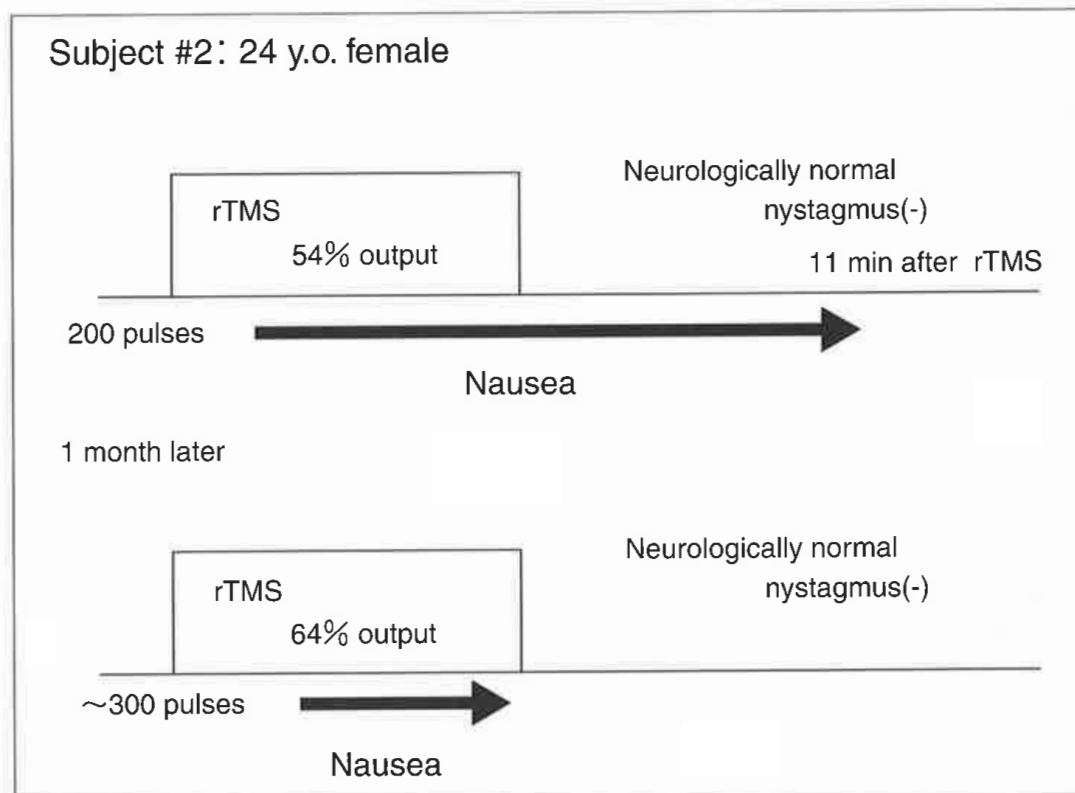


図4

約 11 分間にわたって嘔気は持続していました。その間、診察上 nystagmus 等を含めて明らかな神経学的異常は認めておりません。この被験者に関しましては約 1 ヶ月後同様のプロトコルを施行いたしまして、その時もだいたい 300 pulse ぐらい与えた時点、約 5 分のところで嘔気を自覚するようになりましたが、この時は rTMS 終了と同時に嘔気は消失いたしました。神経学的には明らかな異常は特に認めておりません。

8 例中 2 例で、あくまでも subjective な報告ではありますが嘔気というものを認め、あくまでも推察ですが、そういった嘔気誘発のメカニズムとして、小脳、後頭蓋窩の低頻度磁気刺激によって、いわゆる前庭小脳あるいは第四脳室底にある最後野 (area postrema) が刺激され、ここは嘔吐中枢であると言われていいますので、嘔気が誘発されたと推察されます。この二つの構造物に関しましては、実際刺激した部位、当然経皮的にやっておりますので、非常に深いところにあります。刺激が届きづらいところにあると思うのですが、磁気刺激によって誘発された電流が髄液を介して伝わったということも否定はできないと思います。もちろん、動揺病 (motion sickness) のような症状であった可能性もありますし、多少、後頸部に痛みを伴う場合もありますので、そういった痛みによる一種の迷走神経反射 (vaso-vagal reflex) であった可能性も考えられます。ただ、我々が行いました 8 例に関しては、自覚的に痛みを訴えたのは 1 例で、その 1 例に関しましては実際嘔気は認めておりません。

最後に、これも完全に否定できないことだと思いますが、不安とか恐怖といった一種の心理的な要因も重要であるかとも思います。ただ少なくとも言えることは、我々の施設でもテント上、例えば一次運動野、premotor や頭頂葉等と同じ low frequency の rTMS の実験をしておりますが、こういった嘔気といった副作用を認めたこともありませんし、その意味では嘔気の副作用というのは刺激部位特異的であることは言えるかもしれません (図 5)。

最後になりますが、広い意味で後頭蓋窩、後頭部、後頸部の低頻度の経頭蓋磁気刺激では、痙攣発作の誘発や永続的な神経障害は、我々のシリーズを含めまして報告されておられません。その意味では安全であるとは考えられますが、嘔気の副作用を呈するということがあり、注意を要すると考えられました。ありがとうございました。

後頭蓋窩低頻度磁気刺激による嘔気誘発のメカニズム

Vestibulocerebellum

Area postrema in the floor of the 4th ventricle

Motion sickness-like symptom

Vaso-vagal reflex induced by pain at the posterior neck

Psychological factor (anxiety, fear,...)

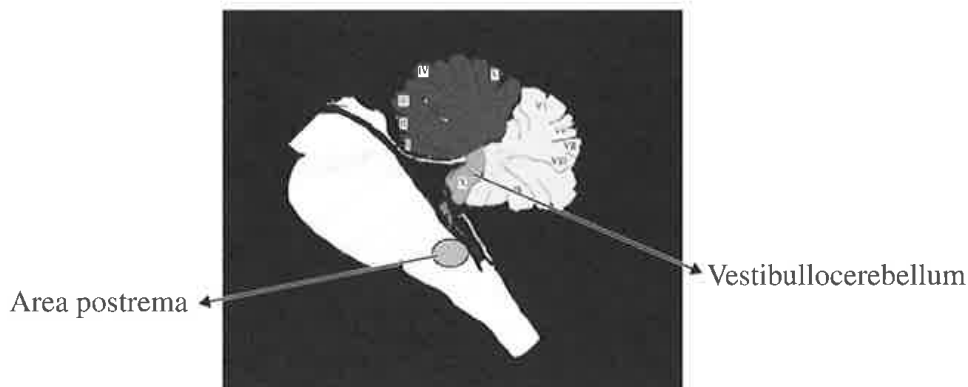


図 5

[討 論]

古賀（司会・杏林大学医学部 精神神経科学教室） 佐藤先生、ありがとうございました。大変貴重なご報告だったと思います。ご質問、コメントございませんでしょうか。どなたかそのような近い経験をされた方はいらっしゃいませんか。

木村（アイオワ大学） 嘔気の話は他にはあるのですか？

佐藤 ないですね。

木村 そこに少し discrepancy があるように思いますが、先生の所の刺激方法が違うのか、その辺の検討はいかがですか。

佐藤 それもはっきりとは言えないのですが、少なくとも8例、母集団が少ないので、一種の特異体質かもしれないし、あるいは頸部への刺激がちょっと強かったのかもしれないです。ただ、今のところ被験者の数を増やしておりませんので何とも言えないと思います。また、低頻度の磁気刺激の副作用にしてはちょっと高率であると思います。

木村 嘔気を起こした人は共同演者に入っていますか？もう少しつめて検討する

必要があると思います。

古賀・司会 他にコメント、ご質問、ございませんでしょうか。

幸原（神戸市立中央市民病院・神経内科） そのようなことが起こった話を聞いたのですが、これは何かの実験の途中で生じたのですね、小脳を刺激したことによって。

佐藤 はい、別の目的でした。

幸原 嘔気を催した人も実験は続けることができたのですか。途中で止めたのですか。

佐藤 軽いものであったので、一応実験自体は MEP を測定するものだったのですが、それは施行しました。

幸原 実験結果に、例えば嘔気を催した人は刺激による効果が大きかったとか、そういった違いというものはなかったのですか。

佐藤 少なくとも今回 1 人の被験者に 2 回やっているのですが。測ったのは MEP だけなので何ともそれ以外のことは言えませんが、MEP に対する効果は他の被験者、嘔気のない被験者と一緒です。特に程度が強いということもないです。

幸原 要するに何かの刺激がそのような人たちに効率的にいつているとしたら、何らかの effect がそのような形で出てくる可能性がないかなと思ったのですが。特に差はないのですね。

佐藤 差はないです。

幸原 ありがとうございます。

古賀・司会 他にございますでしょうか。

宇川（東京大学大学院医学研究科 神経内科学） 我々は違う目的で cone coil を後頭部において intensity 70~80 % で 10 人以上検査しているのですが、一度もこのような副作用は出ていないです。ロンドンで最初に小脳を刺激した時に P D Thompson は、もう二度とやってくれるなと言って、結構首が動いて、しかも動いた時に 2 発目の運動野刺激のために頭を抑えると、首が動こうとするのに動かないようにするので痛いと言っていました。PM Merton も、抑えるのがあまり強いと痛いと言っていたので、小脳自体の effect で今回の side effect が出たかどうかということを含め、被験者の人がどれだけやる気があるのか、ないのかといった要素も今回の結果に関与しているのかなと思って聞いていました。実際患者さんに行っている時は、連発ではないので比較はしにくいですが、ただ cone coil

で小脳を刺激して患者さんに行った時にはただ一度も、それは50例くらいやっていますが、このような side effect は出ていないです。ただそれは5秒に1回とか10秒に1回なので、これは比較にならないかもしれませんが。少なくとも我々のところは正常者で後ろに刺激して10例以上やっていますが、intensity もたぶん先生の使っているのと同じくらいですが、むしろ cone coil なので強いくらいですが、1例もそのようなことは起きていません。

古賀・司会 ありがとうございました。では、次の演題に移らせていただきます。第3席でございますが、「うつ病治療における TMS と ECT の比較」、杏林大学、藤田先生です。

3

うつ病治療における TMS と ECT の比較

杏林大学医学部
精神神経科学教室

藤田 憲一、古賀 良彦

はじめに

試みとして、rTMS を教室でちょうど始めたところですので、その様子からご覧いただきたいと思います。ビデオを流して下さい。このように motor threshold を APB の MEP を測定することにより、個々の症例で刺激強度を決定していきます。そして、パラメータをこのようにコンピューターに入力し train を組んでいきます。このビデオに映っている患者さんはうつ病ですが、全く本も読めず、横になっている時間がほとんどだった方です。rTMS を 2 週間行った後には、テレビや読書が楽しめるようになり、日中はベッドから離れている時間が増え、明らかな改善が見られました。

さて、現在、世界にうつ病患者は 3 億 4000 万人いるとも言われ、WHO と世界銀行、ハーバード大学が共同で出した 2020 年の Global burden of disease (GBD)⁸⁾ のランキングでは、虚血性心疾患に次いで第 2 位に位置すると予想されています(表 1)。うつ病の生涯罹患率は 13 % ~ 17 % と驚くほど高く、まさに common disease と言えます。「うつ病は必ず治る疾患である」とよく耳にしますが、実際には遷延性うつ病、あるいは難治性うつ病と呼ばれる治療抵抗性のうつ病が全体の約 20 % を占めています。とりわけ高齢化が進む今日では、老年期うつ病の遷延例は特に目立つ存在となりつつあります。老年期うつ病の治療に苦慮する背景には、加齢による器質的変化による脳の機能低下、身体機能の衰えが挙げられます。60 歳以上の健常なヒトの頭部 MRI の約 30 % に、深部白質における高信号の異常が斑状に見られ、このような多発性微小脳梗塞が抑うつ症状の原因に

表 1

Estimate 1990			Projection 2020		
Rank	Cause	%Total	Rank	Cause	%Total
1.	Lower respiratory infections	8.2	1.	Ischemic heart disease	5.9
2.	Diarrheal diseases	7.2	○2.	Unipolar major depression	5.7
3.	Perinatal conditions	6.7	3.	Road traffic accidents	5.1
○4.	Unipolar major depression	3.7	4.	Cerebrovascular disease	4.4
5.	Ischemic heart disease	3.4	5.	Chronic obstructive pulmonary disease	4.2
6.	Cerebrovascular disease	2.8	6.	Lower respiratory infections	3.1
7.	Tuberculosis	2.8	7.	Tuberculosis	3.0
8.	Measles	2.7	8.	War injuries	3.0
9.	Road traffic accidents	2.5	9.	Diarrheal diseases	2.7
10.	Congenital abnormalities	2.4	10.	HIV	2.6

なっており、血管性うつ病とも呼ばれています。最近では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）や、あるいは選択的ノルアドレナリン・セロトニン再取り込み阻害薬（SNRI）のような比較的副作用が少なく、効果は従来の三環系抗うつ薬と同等といわれる薬物が開発され、用いられるようになってきています。これら薬物療法が無効な場合には、電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：以下 ECT）が選択肢の一つとなります。また、最近では ECT と対比されることが多い経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation：TMS）にも関心が寄せられています。本日は、実績のある ECT と新たな可能性を持つ TMS を比較し、その類似点、相違点について述べるとともに、これまで我々のグループが行ってきた TMS 研究^{5,6)}の一部を紹介いたします。

1. TMS と ECT の比較

図 1 は、ECT の刺激装置です。この二つの電極をこめかみに当ててボタンを押すわけです。そして、図 2 が単発 TMS の刺激装置 Magstim 200 です。単発 TMS の場合は図 3 のようにコイルを前頭部に当てて刺激いたしました。図 4 が、先ほどビデオでお見せした Mugstim Super rapid です。

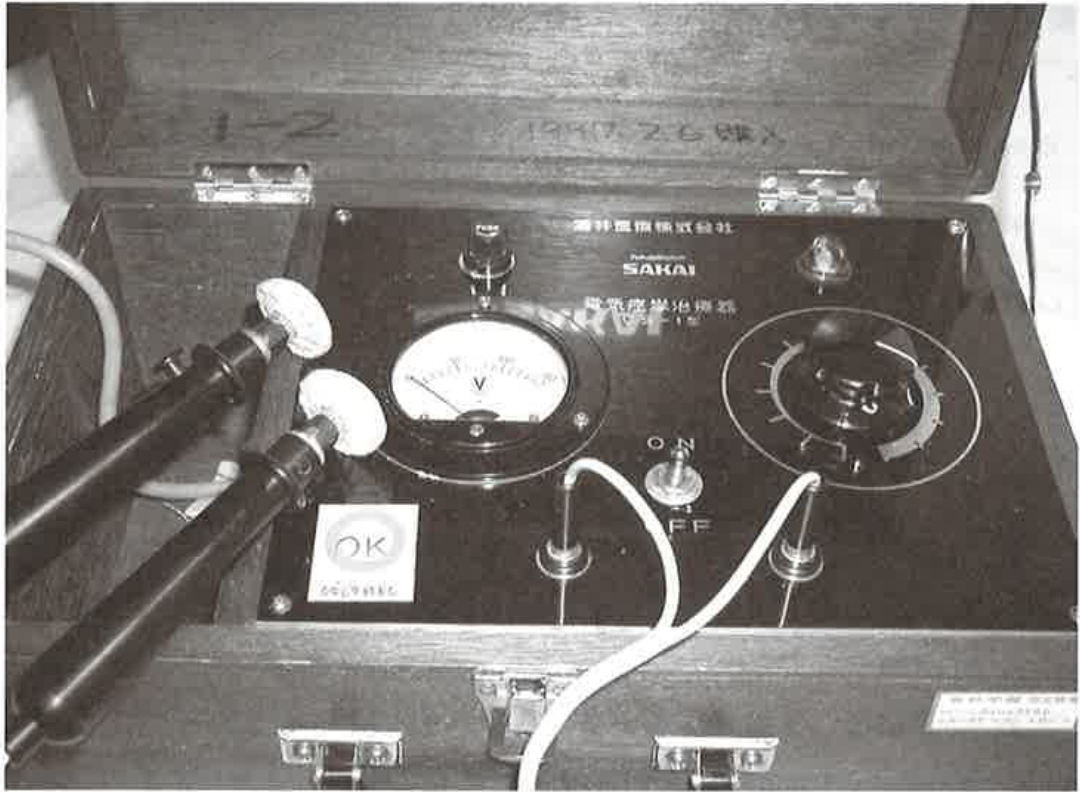


図 1



図 2



図 3



図 4

A. 歴史

まず、両者の歴史を振り返ってみましょう。けいれん療法は、ハンガリーの精神科医 Meduna (1934) により最初は薬物を用いて行われました。その後、Cereletti と Bini (1938) により薬物に代わり電氣を用いた現在の原法 ECT が開発されました。わが国でも、ECT は 1950 年代の向精神薬の台頭まで頻繁に行われていましたが、その後副作用の問題もあり使用頻度は減少していききました。反精神医学の影響も受け、1960～1970 年代、ECT は批判的ともなりました。欧米でも、向精神薬の出現以降減少したものの、刺激装置の改良、有効性の科学的検証を通して、1980 年代には再評価され、以後施行例も増加しています。そして今日では、うつ病、躁病、精神分裂病、さらにはパーキンソン病や悪性症候群に対しても有効な治療方法として認められています。欧米では安全性の高い、麻酔を用いた無けいれん性の modified ECT (以下 mECT) が主流ですが、わが国ではまだ原法 ECT が大勢を占めているのが現状です。

一方、TMS は Barker ら (1985)¹⁾ により初めてヒトに用いられ、神経学的検査あるいは脳機能研究に広く使われるようになりました。治療としては、Hoflich ら (1993) によりうつ病に用いられ、その後多くの TMS の抗うつ効果に関する報告がされています。そのほか、脳のマッピングや脳外科の術前検査として言語優位半球の決定にも利用されています。わが国では、1990 年以降「磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会」が設立され、その翌年には「磁気刺激に関する委員会 (旧日本脳波筋電図学会)」が設けられました。そして、この 10 年間にさまざまな議論が進められ、同委員会は単発経頭蓋磁気刺激 (以下 single pulse TMS) に関してはほぼ問題ないとし、一方、高頻度経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation : 以下、rTMS) に関しては安全性の検討が慎重に進められています。

B. 刺激

まず、ECT の電流について述べます。これには交流の正弦波と定電流の矩形波があります。脳細胞が脱分極を起こすのに必要な刺激の pulse width は 0.1～0.2 msec であり、また脳細胞に対して刺激電流の変化が急激なほど興奮は生じやすいといわれ、しかも、一旦細胞が興奮した後の不応期に流れる電流は無効であり、不応期の後再び刺激が行われる矩形波がより合理的と考えられています。さらに矩形波は、正弦波の三分の一のエネルギーでけいれんを引き起こすことが可

能です。より少ないエネルギーで十分な効果を期待できることから、欧米では矩形波を用いることがスタンダードとなっています。正弦波と矩形波を比較した研究では、正弦波においてより記憶障害などの認知障害や脳波異常が多く見られています。わが国における ECT は、前述のごとく 1960 年代より停滞しており、2002 年 6 月に正弦波を用いた刺激装置が認可されたばかりです。

一方、TMS に関しては刺激頻度の違いにより 2 種に大別されます。神経学的検査に用いられ、わが国でも安全性の確認されている single pulse TMS と、高頻度で刺激可能な rTMS です。これらについては皆さんよくご存じのことと思いますので省略いたします (表 2)。

C. けいれんの有無

ECT と TMS はともに身体療法であり、両者とも脳を刺激するという意味では共通しています。ところが、ECT はけいれん療法であり、筋弛緩薬によりけいれんが抑制される mECT であっても、脳内ではけいれんを生じ得るレベルの脳細胞の脱分極、興奮が起こっています。それに対し、TMS は無けいれん療法であり、定められた範囲内の刺激であれば、けいれんを生じることは極めてまれで

表 2

Comparisons of electroconvulsive therapy (ECT) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)		
	ECT	rTMS
Clinical aspects		
Anaesthesia	Yes	No
Seizure	Necessary but not sufficient	May not be necessary
Frequency of treatment	2–3 per week	Daily
Amnesia	Yes	No
Technical aspects		
Focality	Relatively non-focal	Relatively more focal
Tissue impedance	Considerable shunting	No shunting
Pulse width	0.5–2 ms	0.2 ms

文献 (9) より

あります。現在のところ、安全に TMS を施行するためには、Wassermann のガイドライン (1998)¹⁰⁾ に従うことが推奨されています。ただし、TMS でもてんかん患者に施行したり刺激強度や頻度を上げれば、けいれんを誘発する可能性はあります。実際、アカゲザルをモデルとして Lisanby ら (2001) が magnetic seizure therapy (以下 MST)⁷⁾ を開発し、予備的研究としてうつ病患者に施行しています。MST は、磁場が頭蓋骨や皮膚の抵抗と関係なく通過するという TMS の長所を利用し、脳の局所的なけいれんを生じさせることが可能とされますが、現在のところまだ研究段階です。

D. 各パラメータ⁹⁾

ECT の刺激はかなりの部分、皮膚・頭蓋骨・脳を通し、これらの抵抗により減弱されます。皮膚と脳細胞の抵抗率はさほど高くはありませんが、頭蓋骨の抵抗率は $17760 \Omega/\text{cm}$ です。すなわち ECT の電流は脳細胞に到達する前に頭蓋骨でかなり減弱 (約 90 %) されてしまうのです。このような頭蓋骨の抵抗率は個人によりさまざまであることより、個人のけいれん閾値も異なります。一般に男性の方が女性より 50 % 高く、Sackeim らの研究でも対象者の間で 12 倍以上の差が見られたと報告しています。また、治療効果は、エネルギー量の絶対量より、けいれん閾値に相関すると言われ、さらに、けいれん閾値は ECT の回数を重ねるごとに上昇し、この閾値上昇が大きいほど抗うつ効果も高いとされています。つまり、個々の対象に対して、細かく刺激量をけいれん閾値に基づいて決定していく必要があるわけです。

一方、rTMS では磁場は頭蓋骨や皮膚により減弱されることはありません。すなわちコイルと脳の間を介在する組織とは無関係に刺激を行うことが可能です。rTMS のパラメータとしては刺激頻度、刺激強度、刺激時間、刺激間隔があり、これらパラメータの設定により得られる効果も異なります。刺激を行う際の刺激強度は ECT のようにけいれん閾値が基準となるのではなく、運動閾値を基準とする場合が一般的です。

また、刺激期間に関しては ECT では、週に 2~3 回、合計 3~4 週間の治療が行われるのが一般的です。一方、rTMS に関しては、期間や刺激強度などパラメータに関してまだ研究の段階であり、一致した見解は得られていませんが、週に 5 回、1~4 週のパターンで、これまでの報告では効果を上げています。

E. 刺激部位

ECT の刺激には刺激電極の位置により一側刺激と両側刺激があります。一側刺激では言語における優位半球を避け、劣位半球を刺激する右半球刺激が一般的です。左半球刺激と右半球刺激を比較すると、両者とも抗うつ効果を示しますが、右半球刺激で見当識障害³⁾、言語記憶障害の出現が少ないことが確認されています。

TMS では、初期には single pulse TMS を用いて、頭頂部・両側前頭葉を刺激したものが多く見られましたが、rTMS が用いられるようになってからは、さまざまな研究者が George MS らや Pascual-Leone らの報告と同様に、左前頭前野背外側部 (Left dorsolateral prefrontal cortex : 以下 LDLPFC) を選択しています。一方、Klein ら (1999) は 1 Hz で Right dorsolateral prefrontal cortex (以下 RDLPFC) を刺激し効果があったと報告しています。このような Laterallized effect については、健康成人ではうつ病とは反対に、fast rTMS で左前頭葉を刺激することにより悲哀感が生じ、右前頭葉では多幸感が生じたと Pasucal-Leone らは (1996) 報告しています。

また、fast と slow rTMS の効果の比較を行った研究が 1999 年以降いくつか行われましたが、現在のところ明確な結論は出ていません。ただし、これまでの研究から fast rTMS では脳細胞の亢進作用、slow rTMS には抑制作用がある可能性が指摘されています。さらに、それを裏づける報告として Speer AM ら (2000) が、PET を用いた研究で、20 Hz と 1 Hz の刺激を 2 週間にわたり左側前頭葉に行い、20 Hz では局所血流量 (rCBF) の増加、1 Hz では低下を認めたと報告しています。

F. 抗うつ効果と副作用

mECT と rTMS の抗うつ効果を比較した研究で、Grunhaus ら (2000) は、mECT の方がより効果を認めたが、精神病の特徴を伴わない大うつ病に関しては、ほぼ同等であったと報告しています。

ECT のうつ病に対する有効性は 80~90 % と極めて高く、薬物治療抵抗性のうつ病でも 50 % と言われています。治療効果の発現は ECT 施行 3~6 回後より現れることが多く、抗うつ薬との比較では、ECT はより即効性があり、抗うつ効果も高いとされています。ただし、効果の持続に関しては 3~6 ヶ月と比較的短期間です。

ECT の副作用⁴⁾としては、①通電直後に発生して数時間で消失するものとし

て、持続性けいれん、頻脈、血圧上昇、不整脈 ②覚醒後に出現し、数時間持続するものとして頭痛、嘔気、筋肉痛、健忘、見当識障害 ③数日以上持続するものとして、記銘力障害、脳波異常などが挙げられます。このうち、酸素吸入により頭痛、嘔気、記憶障害は軽減可能であり、筋肉痛には筋弛緩薬の増量が効果を示します。また、記憶障害を予防するために、pulse-width の短い矩形波 (Ultra-brief pulse) を用いて右半球刺激を行うこともあります。死亡率は mECT で 1 回あたり 0.002~0.005 % で、原法 ECT でも 0.01 % であり、死因は心室性不整脈によることが多く見られます。

TMS に関しては、安全性の高い single pulse TMS を用いた研究が先行し、抗うつ効果があることが示されました。rTMS を用いた研究では、George ら (1995) が薬物治療抵抗性うつ病 6 例に試み、4 例で改善を認め、うち 2 例では著しい改善が見られたと報告しています。その後、sham TMS を用いた二重盲検試験を、George ら (1997) や Pascual-Leone ら (1996) が薬物治療抵抗性うつ病に、rTMS を用いて行い、有意な改善を認めています。一方、治療効果がさほど認められなかったものや²⁾、sham TMS との間に有意差を認めなかった報告もあります。これまでのところ、TMS の治療効果は HAM-D 減少率 20 %~60 % とさまざま

表 3

Method

- HAM-D scale
- 9 days, 2 days before the first TMS session, the 3rd day of TMS session, and 1 day, 8 days, 15 days after the TMS session.
- MAGSTIM 200 with a 9 cm diameter circular coil
- Patients were given 10 stimuli over the frontal area of both side for a total of 20 stimuli in a session
- 1.5 Tesla (1/6Hz~1/10Hz)
- In each session TMS was applied over Fp1, Fp2, F3, and F4 (10-20 EEG system)
- Subjects had daily TMS session for 5 days as add-on therapy.

す。

また、rTMS の副作用としては、けいれん発作、頭皮上電極による熱傷、ホルモンへの影響、想起遅延、頭痛、speech arrest 等が知られています。

2. Single pulse TMS によるうつ病の治療

ここまで、一般的な ECT と TMS の特徴について述べてきましたが、ここで我々の行ってきた TMS 研究の一部を紹介いたします (表 3)。

DSM-IV で大うつ病と診断された平均年齢 59.7 ± 13.9 歳 (mean、SD) の入院患者 23 例を対象とし、single pulse TMS (Magstim model 200) による治療を行いました。刺激部位は両側前頭部とし、90 mm 円形コイルを使用しました。刺激強度は 1.5 Tesla、刺激回数は 20 回/日、連続 5 日間施行しました。また、抑うつ症状の評価には HAM-D を用い、計 6 回にわたり評価を行いました。薬物に関しては TMS 開始 1 ヶ月前より、TMS 終了後 15 日目まで用量を固定しました。結果は、TMS 開始後の HAM-D の平均値は、TMS 前と比較し、どの時点においても、有意に減少していました (図 5、表 4)。TMS 後は 1 例を除く全例で HAM-D の得点が減少していました。抗うつ薬の用量は固定しており、また TMS

図 5

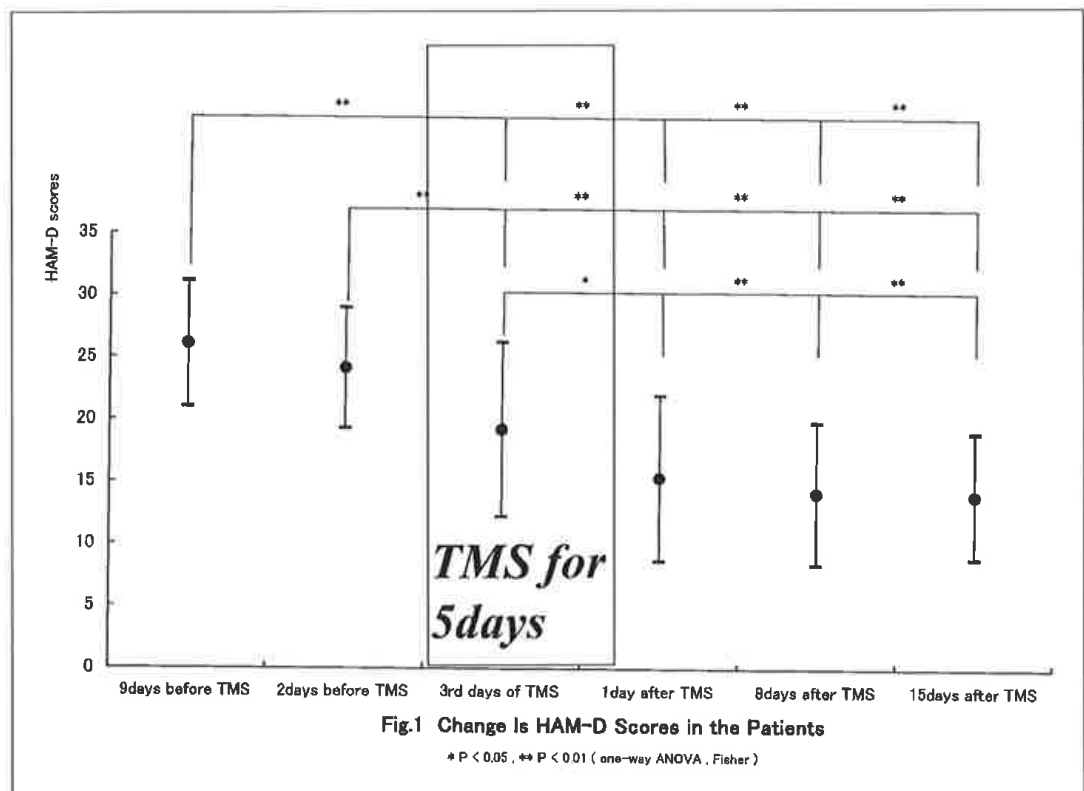


表 4

Results

- 60% patients show obvious improvement after the third TMS session.
- 21/23 patient' HAM-D scores decreased one day after TMS session.
- No patient experienced any undesirable side effects.

施行前に行った2回の評価では得点に有意な差が見られなかったことから、得点の変化は抗うつ薬の効果より、むしろTMSによる効果と考えられました。TMSの抗うつ効果は、施行中（3日目）よりすでに認められ、その後、最終評価日である施行後15日目まで持続していました。このことから、TMSは比較的早期に効果の発現が見られ、少なくとも2週間以上は効果が持続すると考えられます。ただし、個々の例を見ると、TMS施行後8日目よりも15日目の方がHAM-D得点が高かった例も5例見られ、TMSの効果の持続は比較的限られた期間である可能性も示唆されました。

Concaら（1996）³⁾は我々が用いた今回のパラメータと類似した設定で、single pulse TMSをうつ病に用い、極めて高い治療効果を報告しています。彼らは、1.9 Teslaで10日間、合計400 pulseの刺激を行い、結果としてHAM-Dの減少率は59%でした。今回のHAM-D減少率もConcaらには至らないものの、46%と比較的高い改善を示しました。これらの成績は、これまでのrTMSを用いた治療と比較して、むしろ高い改善を示しています。このことは、Concaらや我々がrTMSを用いた研究と比較して、single pulse TMSでより強い刺激強度を用いたこと、あるいは、TMSをadd on therapyとして抗うつ薬とともに用いたことが関連して

いるかもしれません。今日、rTMS が主流となりつつある中で、single pulse TMS であっても十分な抗うつ効果を有することが示されました。

まとめ

難治性の老年期うつ病が増加する中で、ECT・TMS が有効な治療の選択肢となり得ると考えられます。ただし、今後いくつかの課題が ECT・TMS ともに残されています。ECT に関しては、特にわが国では発展の立ち後れがあり、矩形波を発生する刺激装置の普及、mECT の一般化、誤ったイメージの訂正、科学的検証に基づいた刺激パラメータの統一化などが挙げられます。また TMS に関しては、まだ研究段階のことが多く、明確ではありませんが、患者に対する侵襲が少なく、けいれんを生じることなく抗うつ効果を有することが明らかにされています。しかしながら、その効果の程度に関しては、現在のところ ECT には及ばない印象を受けます。TMS は ECT と比較して手軽であり、麻酔も必要とせず、治療後の認知機能にもほとんど影響を及ぼさず回復期を要しません。そのため、外来でも容易に行うことができ、必ずしも ECT と並列にとらえ比較すべきではないのかもしれません。いずれにせよ、今後 TMS が新たな治療法として認められるためには、さらなる研究の上、各疾患ごとのより適切なパラメータの設定が必要とされます。

[文 献]

- 1) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **i** : 1106-1107, 1985.
- 2) Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* **47** : 332-337, 2000.
- 3) Conca A, Koppi ST, Konig P, Swoboda E, et al. Transcranial Magnetic Stimulation : A novel Antidepressive Strategy? *Neuropsychobiology* **34** : 204-207, 1996.
- 4) 土井永史. そううつ病の治療法—通電療法. *Clin Neurosci* **14** : 436-438, 1996.
- 5) 藤田憲一、松見達徳、小池洋子、古賀良彦. 単発性経頭蓋磁気刺激の抗うつ効果について. *臨床脳波* **41** (9) : 611-616, 1999.
- 6) 藤田憲一、松見達徳、古賀良彦. 経頭蓋磁気刺激のうつ病に対する臨床応用. *臨床神経生理学* **30** (1) : 29-37, 2001.
- 7) Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, Sackeim HA. Magnetic seizure induction for the

treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* **58** : 3030–3035, 2001.

- 8) Murray CJL, Lopez AD (Eds). The global burden of disease : A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard Univ Press (1996) magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology* **46** : 499–502, 1996.
- 9) Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, et al. Handbook of transcranial magnetic stimulation. 1 st ed., 376–395, Arnold, London, 2002.
- 10) Wassermann EM. 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. *Electroenceph clin Neurophysiol* **108** : 1–18, 1998.

[討 論]

古賀（司会・杏林大学医学部 精神神経科学教室）ありがとうございました。うつ病の治療に関する報告でございますのでご質問も多かろうと存じますが、時間が超過しておりますのでフロアの方でお願いしたいと思います。ありがとうございました。

次に進ませていただきます。指定発言ということで、「皮質セロトニン神経系におよぼす連続経頭蓋磁気刺激の影響」、北海道大学、菅野先生、お願いいたします。

《指定発言》

皮質セロトニン神経系におよぼす 連続経頭蓋磁気刺激の影響

北海道大学大学院医学研究科
リハビリテーション医学分野*、
同 神経薬理学分野[†]

菅野 学*、眞野 行生*、
松本 真知子[†]、富樫 広子[†]、
吉岡 充弘[†]

皮質セロトニン神経系に及ぼす連続経頭蓋磁気刺激の影響についてご報告申し上げます。

私たちはrTMSに関してラットを用いた実験から連続経頭蓋磁気刺激（以下rTMSと略します。）の慢性処置は抗不安作用を有し、この抗不安作用の発現には前頭前野（以下PFCと略します。）、セロトニン遊離調節機能が関与している可能性を昨年の本研究会にて報告しております（表1）。

データの一部を提示します。一定の刺激条件下、すなわち、装置出力40%もしくは60%を用いた慢性rTMS処置により、高架式十字迷路上でopen armの滞在時間の増加が見られました。さらに、装置出力60%で慢性rTMS処置したラットの*in vivo* microdialysis法を用いた解析では、高架式十字迷路への暴露によ

表1 緒言 (1)

連続経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation；rTMS）を用いた、ラットの行動ならびに神経化学的検討により、以下の報告を行った。

- ・慢性rTMS処置は抗不安作用を有する。
- ・慢性rTMS処置による抗不安作用の発現には、前頭前野（pre-frontal cortex；PFC）のセロトニン（5-HT）遊離調節機構が関与している可能性がある。

表 2 目的

- ・急性 rTMS 処置がラット PFC の細胞外液中 5-HT ならびに dopamine (DA) 遊離量におよぼす影響を神経化学的に検討した。
- ・ラット線条体(caudate putamen ; CPu)の細胞外液中 5-HT、DA 遊離量におよぼす影響を合わせて検討した。

り引き起こされる PFC における細胞外液中遊離セロトニン遊離量の増加が有意に抑制されました¹⁾。

今回、rTMS の抗不安作用の発現との関連が示唆される PFC における細胞外液中モノアミン遊離量、すなわちセロトニンならびにドパミン遊離量に及ぼす急性 rTMS の影響を検討いたしました。ところで、rTMS はパーキンソン病を含めた中枢神経系変性疾患に対して運動障害を改善するなどの臨床効果を有することが示されています。最近、Strafella ら²⁾ はヒトにおいて前頭皮質、特に PFC への rTMS 処置が線条体でのドパミン遊離量を増加させることを報告しています。しかしながらその詳細な作用機序は明らかではありません。これらの作用機序を追究するため、ラット線条体（以下 CPu と略します。）の細胞外液中ドパミンならびにセロトニン遊離量に対する rTMS 処置の及ぼす影響をあわせて神経化学的に検討いたしました（表 2）。

磁気刺激はスライドに示した刺激装置と 8 の字型コイルを用いて行いました。コイル出力は側面から撮影した磁気分布図で示します。コイルの各ウィングは左右に 130 度の角度をなし、装置出力 100 % で intersection 部の直下 2 cm において 1.0 tesla を示していました。

手術は ketamine 麻酔下に右側 PFC もしくは dorsolateral CPu（以下 DL-CPu と略します）に guide cannula を留置いたしました。probe を挿入して 3 時間後からサンプリングを開始しました。サンプリング開始 1 時間後に出力 60 % を用いて急性 rTMS 処置を行いました。コイルはラットの前頭部の頭表上 2 cm に保持しました。なお、guide cannula、probe 及び固定用ネジには磁気刺激による発熱を防ぐためフッ化エチレンプロピレン製のものを用いました。

急性 rTMS 処置が PFC の細胞外液中ドパミン遊離量におよぼす影響につい

て、無処置の non-treated 群、sham 処置群として 60 % rTMS 処置と同じハンドリング操作と刺激音を処置した群を用いて 3 群間を比較検討いたしました。急性 rTMS 処置群、sham 処置群ともに一過性に細胞外液中ドーパミン遊離量が増加しましたが、速やかに non-treated 群のレベルまで回復しています。すなわち、PFC における細胞外液中ドーパミン遊離量の変化にはラットへのハンドリング操作、処置音などを含めて、磁気刺激による作用以外の要因が反映している可能性が示唆されました。

PFC における細胞外液中セロトニン遊離量について同様に 3 群間を比較しました。sham 処置群で見られた一過性のセロトニン遊離量の増加が見られています。その一方で急性 rTMS 処置群では、この一過性の増加が抑制される傾向にありました。140 分までの曲線下面積値（以下 AUC と略します。）も rTMS 処置群では sham 処置群に対して有意な低下を示しています。以上の結果から、急性 rTMS 処置は PFC における細胞外液中セロトニン遊離量に対して抑制的な作用を及ぼすことが示されました。

急性 rTMS 処置が DL-CPu の細胞外液中ドーパミン遊離量に及ぼす影響を PFC と同様に 3 群間で比較いたしました。急性 rTMS 処置群は non-treated 群ならびに sham 処置群に比べて持続的な細胞外液中ドーパミン遊離量の増加が見られています。140 分までの AUC でも同様の結果を示しています。

急性 rTMS 処置が DL-CPu の細胞外液中セロトニン遊離量に及ぼす影響を検討いたしました。DL-CPu における細胞外液中セロトニン遊離量に関しては 3 群間に明らかな差は認められませんでした。

結果のまとめです(表 3)。PFC での細胞外液中セロトニン遊離量には急性 rTMS 処置による抑制的な作用が見られました。一方、細胞外液中ドーパミン遊離量には急性 rTMS 処置による影響は見られませんでした。

表 3 結果 (1)

- ・急性 rTMS 処置は、PFC での細胞外液中 5-HT 遊離量に抑制的に作用した。
- ・PFC の細胞外液中 DA 遊離量には、急性 rTMS 処置による影響はみられなかった。

表 4 結果 (2)

- ・急性 rTMS 処置は、DL-CPu の細胞外液中 DA 遊離量を持続的に増加させた。
- ・DL-CPu の細胞外液中 5-HT 遊離量には、急性 rTMS 処置による影響はみられなかった。

表 5 結語

急性 rTMS 処置はラット前頭前野において、セロトニン神経系に対して抑制的に作用した。

DL-CPu の細胞外液中ドパミン遊離量は急性 rTMS 処置により持続的に有意な増加を示しました。一方、DL-CPu の細胞外液中セロトニン遊離量には急性 rTMS 処置による影響は見られませんでした (表 4)。

結語です (表 5)。今回の神経化学的検討から急性 rTMS 処置は、ラット皮質前頭前野における細胞外液中セロトニン遊離量、背外側線条体における細胞外液中ドパミン遊離量に対して影響を及ぼすことが示されました。特に背外側線条体における持続的なドパミン遊離量の増加は、パーキンソン病などの中枢神経系変性疾患に対する rTMS 処置の臨床効果と関連している可能性が示唆されました。ありがとうございました。

[文 献]

- 1) Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, Yoshioka M, Mano Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze test. *J Neurol Sci* **211** : 5-14, 2003.
- 2) Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* **21** : RC 157, 1-4, 2001.
- 3) Keck ME, Welt T, Müller MB, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* **43** : 101-109, 2002.
- 4) Feenstra MGP, Botterblom MHA. Rapid sampling of extracellular dopamine in the rat

[討 論]

古賀（司会・杏林大学医学部 精神神経科学教室） ありがとうございました。大変手短によくまとめていただいたので質問の時間がございます。

大西（国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部） きれいなデータをありがとうございました。私たちも猿の実験をする時にやはり刺激がどれだけ生物学的に、focal に刺激できているかを心配して FTG などを確認したのですが、ラットのような非常に小さなものに対して刺激する時に物理的に、要するに電気分布としてではなくて、興奮が広がっていくわけですね、ある程度。それについてはどのように focal に刺激できていると validation されているのでしょうか。

菅野 常に rTMS の実験をして動物を使いますと色々なデータが取りやすくなるのですが、刺激条件に妥当性があるかどうかというのは常に問題点になるかと思うのです。今回の場合に関して言いますと、小型の 8 の字型コイルを使っているということと、それから、前頭部の方に限局して当てていること以上の限局性に関しては先生のデータのような形での細かな検討をいたしておりません。今回の発表でも、probe の位置など確認した位置に関しては、PFC、medial prefrontal cortex と DL-CPu になっているのですが、当てた部位としては frontal cortex 近傍という捉え方をしています。

大西 分かりました。

古賀・司会 他にご質問ございますでしょうか。うつ病という立場から見ますと neurotransmitter の異常が指摘されておりまして、dopaminergic なものと serotonergic なものと、特に 5-HT の異常ということもあろうかと思いますが、サブタイプは見ておられますか。

菅野 サブタイプはまだ見ておりません。さまざまな臨床効果とか、前回行った行動学的な検討から類推いたしますと、1 A が一番関与しているのではないかなと思います。今、study を進めていく上では検討しているのですが。

古賀・司会 ありがとうございました。他にご質問ございせんでしょうか。

木村（アイオワ大学） 電気刺激による同じような実験はあるのですか。

菅野 はい、あります。

木村 その場合、どのような結果ですか。

菅野 1995 年ごろに、さまざまなグループから出ていますが、prefrontal cortex に電気刺激を与えまして、条件など詳しいことは失念いたしましたが、それに応じまして線条体レベルでドパミンが増えます。その機序に関しましても検討されていまして、direct 経路と indirect 経路という仮説が提唱されていまして、indirect の場合には ventral tegmental area や midbrain を介して行って、黒質から線条体への経路というものと、corticostriatal pathway を直接刺激するといった仮説が二つ出ていまして^{2,3)}、そのそれぞれのドパミンが増える property が、indirect 経路の場合には phasic な反応、それから corticostriatal pathway に関しては、今回の大西先生の発表とも近いのですが、long lasting なドパミンの上昇ということがありますので、今回の私たちのデータから考えますと、corticostriatal pathway に対する何らかの刺激効果を有して、それが磁気によるものだと。皮質でのドパミンの Feenstra ら⁴⁾ の言うような novelty への暴露によってドパミンが増えるということが sham と TMS で非常に一致していますので、刺激条件、sham というハンドリングに関しては非常に妥当性をもって投与できたのではないかということから考えますと、direct pathway に対する磁気の影響というものを今回は掴み得たのではないかと考えております。

渡辺（渡辺病院・精神科） 鳥取市の渡辺病院の渡辺と申します。先ほどの木村先生のご指摘に関連して思い出したのですが、電気刺激でのドパミンの上昇の件ですが、ヒトにおけるうつ病の治療で ECT を行った時の脳脊髄液中のドパミンの代謝産物を測った広島大学精神科の山脇教授の報告があります。CINP という精神薬理の国際会議の 2001 年に広島で開かれた regional conference での発表ですが、ECT 後にドパミンあるいはドパミン代謝産物が脳脊髄液で上がるということが治療効果に結びついているのではないかということを書いておられました。ちょうど先生の今日のお仕事とパラレルのように思いましたので、追加させていただきます。

菅野 ありがとうございます。

古賀・司会 うつ病という立場から申し上げますと、5-HT も上がってもらいたかったという印象もないではないのですが。

菅野 ただ、私どものデータは昨年の本研究会でも intensity の依存性ということもある程度調べていまして、それから行動学的に、私たちは抗不安効果を発表したのですが、大分医科大学の磯川先生のグループでは不安惹起作用があるという行動学的な報告もなされておりました、やっぱり磁気刺激ということが刺激条件、この場合は intensity ですが、あとは周波数に応じてさまざまな行動学的な property を出し得ることが、すでにさまざまな報告がありますので、これがその別の刺激条件では 5-HT を増やす可能性を十分もっていますし、preliminary など

ころでは増える条件もあったように私たちもデータを持っておりますので、その治療効果がどのようなものを出すのかという方法論に応じて神経化学的な変化もまた動くものではないかと考えているのですが。

古賀・司会 どうも貴重なご発表をありがとうございました。それでは、第10回になるのでしょうか、辻先生から「磁気刺激法の安全性に関する文献 review」、よろしくお願いいたします。

4

磁気刺激法の安全性に関する文献**review (10)****—反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) の****この一年の動向—**

産業医科大学
神経内科

辻 貞俊

文献 review はもう 10 回目になり、話すこともないような感じになってきましたが、磁気刺激に関する論文は年々増えてきております。この 1 年間でも少し興味のある論文がありましたのでご紹介します。それと先ほどの発表の先生方にかなり文献 review が入っておりましたので、重複している点があるかと思えます。

この 1 年間の文献を検討しておりましたら、rTMS に関していわゆる安全であるか、どのような副作用が出たか、という色々な review があります。それを表 1 にまとめております。まず痙攣発作というのは以前より一番問題となっている症状であり、高頻度で行うと誘発する可能性が高いということは、先生方もよくご存知で、注意しておられるかと思えます。あとは、不快感とか頭痛というのが 10～30% の症例にありますし、耳鳴りとか manic などの精神症状までであるということです。特に妄想に関しましては TMS により脳内のドーパミン活性を上げることによってこの症状を出してくるのではないかという考察が多いようです。さらに neurophysiological effects としては、むしろ副作用ではなく、研究方法として多くの先生方が用いられています。それと先ほどから話題になっておりますが、ビデオで藤田先生が出されましたように随分刺激音がします。このため聴力に対する影響があるのではないかと最初のころから言われ、内有毛細胞に影響するなどのデータがありましたが、大きな副作用はないようです。脳波、心電図、ホルモンレベル、transmitter、脳循環、脳代謝、神経免疫に対する影響も色々な論文で報告されていますが、臨床的には有意な副作用ではない、という結論が多いよ

うです。ヒトの組織学的所見でも異常は認めず、blood-brain barrier にも影響がないということです。結論としては、最近の論文では種々の研究から安全であるというようなことが考えられているようです。

臨床応用としては、最近、治療法としての報告が出ております（表 2）。うつ病についてはすでに TMS 治療が有効との報告がありますし、パーキンソン病に対しても研究は進められています。日本でも金澤一郎先生を班長としてパーキンソン病に対する TMS の治療効果の研究がされております。これに関しては後で話したいと思います。さらに、てんかんに関しましても、Lancet をはじめとし

表 1 Effects of rTMS to Brain

- Safety and adverse effects
 - Seizures** : high frequency rTMS
 - Discomfort or headache (10–30%), tinnitus, manic
 - Neuropsychological effects :
 - cognitive, perceptual, and motor functions
 - Not associated with any clinically significant changes
 - in hearing, EEG, EKG, hormone levels, transmitter, circulation, metabolism and immune system
 - No histopathological findings in human
 - No effects on blood-brain barrier in rats
- Numerous studies have confirmed the safety of TMS and rTMS.

表 2 Clinical Trial of TMS for the Treatment

- Psychiatric disease : depression etc
- Parkinson's disease : 研究班
- Epilepsy : frequency の減少, status epilepticus
- Spinocerebellar degeneration : 研究班
- Urinary incontinence
- Writer's cramp, Spasticity, Tremor
- Chronic pain

て、てんかん発作頻度を減少させるという論文が出ておりましたが、2002 年の Neurology では、てんかんに対する TMS の治療効果は mild effect であって、一過性の効果しかないというような論文も出ております。一方、てんかん重積状態に対しても rTMS は治療法として使えるのではないかという論文が出始めております。さらに、脊髄小脳変性症に関しましては厚生労働省の研究班（班長 辻 貞俊）で、今後 2 年間 TMS の治療効果の有無を検討することになっております。新しいものとしましては、先ほど出ましたように essential tremor に対して小脳刺激は効果があるという論文が同じ施設から 3 編出ておりますが、刺激直後には良いが 1 時間後には効果がなくなるという結論です。さらに、ヨーロッパでは最近 chronic pain に対して効果があるのではないかとされており、運動野を刺激することによって視床痛が 3 時間から 5 時間位、完全に消失したという報告が出ております。さらに migraine 患者に対して後頭部を刺激することによって VEP を改善させるといった論文があります。色々な疾患に対して、sham 刺激をやらないうで磁気刺激は効果があるといった報告が増えてきているという現状です。

うつ病の TMS 治療に関して meta-analysis の論文が三つ、この 1 年間で出ております。最初の二つは、効果があるということで喜んだ論文です。2001 年の B. McNamara¹⁾が報告した論文は、randomized controlled trials の 7 論文を検索して、このうち 5 論文は placebo と比較してうつ病に対して rTMS は効果があったという結論です。しかしながら、schizophrenia に対しては効果がなくて、mania に対しても右脳、すなわち右半球を刺激して効果があったということです。

表 3 が効果があった 5 論文のデータです。N_T は rTMS によって治療をした数であり、R_T はうつ病が良くなった患者数です。N_c、R_c は sham 刺激の患者数と sham 刺激によって改善した患者数です。この比率を取ったのがこの ABI というデータであり、だいたい 28%~86% で rTMS の方が効果があるという結果です。このようなデータより、うつ病に対して TMS は有効であるという報告をしております。

もう一つは T. Burt ら²⁾ (2002) の論文であり、Dr. Lisanby のグループからの報告です。Meta-analysis の対象は、9 論文は uncontrolled trials で、23 論文は randomized controlled trials study です。さらに三つの論文は ECT との比較であり、ある症例に関しては dramatic に rTMS の方が効いた報告になっています。TMS はうつ病の患者さんに対して非常に有効であるとの結論です。しかしながら、低頻度

と高頻度刺激、さらに右半球と左半球の dorsolateral prefrontal cortex を刺激した、2×2 のデザインで比較した研究はないため、最終的には 2×2 study を行う必要があるという結論です。

表 3 Results of the trials included in this meta-analysis

	N _T	R _T	N _C	R _C	ABI (%)	95% CI (%)
Pascual-Leone	17	11	17	6	28	6-50
George	7	7	5	1	86	42-100
Padberg	12	8	6	2	33	0-84
Berman	10	4	10	0	40	10-70
Klein	35	17	32	8	48	38-58

N_T, Number of patients treated in the trial ; R_T, number of patients that improved following treatment ; N_C, number of patients in the control group ; R_C, number of patients that improved following placebo treatment ; ABI, difference between the rate of improvement in the treatment groups and the rate of improvement in the control group.

(B. McNamara et al, Psychological medicine 2001)

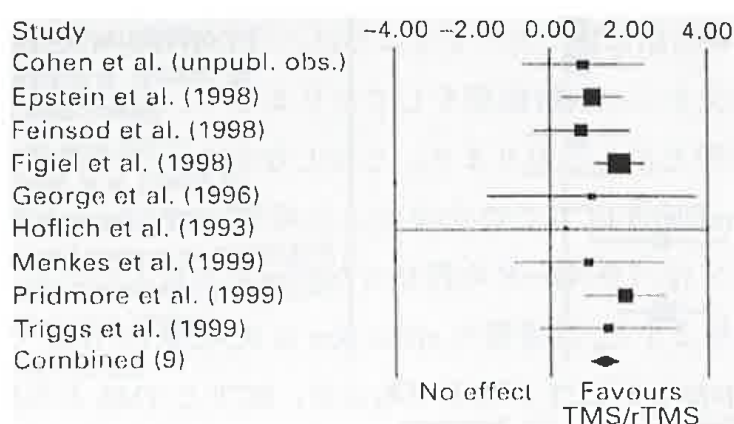


図 1 Effect size (d) and 95% confidence intervals for open and uncontrolled studies of TMS and rTMS in the treatment of depression. The size of the boxes is proportional to the sample size. The overall combined effect size is indicated by a diamond.

(T. Burt et al, Int. J. Neuropsychopharmacology 2002)

図1は非常に良いデータです。まず、uncontrolled studyで9個の論文を分析しており、ゼロよりプラスの数字が効果があるという結果です。9個の論文すべてがweighted effect sizeは0以上という分析となり、Cohen Dの方法に相当するのがこのweighted effect sizeということでありまして、この9個の論文を併せますと、1.37というポイントになり、統計学的にlarge effectであるという結論で、TMSはうつ病に対して非常に効いているという話になります。しかしながら、これはuncontrolled studyであります。

図2はrandomised controlled studyを行った23編の論文を検討しております。同じようにweighted effect sizeを見てみますと、3編は効果がないというのもありますが、23個の論文の統計をとりますとcombined weighted effect sizeは0.67で、mediumからlarge effectという結論であり、sham刺激等と比較してもrTMSの方がうつ病に対して効果があるという結論になっています。しかしながら、このデータをそれぞれ細かく表にして分析しますと、例えば論文により刺激強度が0.8 motor thresholdから1.1 motor thresholdとそれぞれ違うし、さらに右と左というように刺激部位が違う症例があり、刺激頻度も0.25 Hzから一番多いのは40 Hzで行っており、刺激頻度も非常に違い、さらに総刺激数も40~4,800回とそれぞれ論文によって随分違っております。磁気刺激のパラメータが非常に異なっている論文のデータを集めて効果があるということであり、果たしてこのデータから磁気刺激が有効であるかどうかは問題になるかと思えます。

表4は先ほどから話に出ておりますように、うつ病に対するECTとTMSの効果を比較した論文を三つ統計処理をしております。上の方がTMS、下の方がECTによる改善率を示しております。しかしながら、この統計で問題になりますのは、右のunilateral ECTで効かなかった症例にはbilateral ECTを行っており、ECTに対してはパラメータの異なったデータを含んでいることです。それぞれのデータを見ますと、両者間のeffect sizeは0.54、0.33、0.04であり、combined effect sizeは0.21とややECTが有用であるが、ECTとTMSの間には統計学的に有意差がないということで、両者は同じくらいの効果ではないか、という結論になっています。しかし、-0.60といったweighted effect sizeもありますので、このような症例ではTMSの方がECTよりも効果があるということで、dramaticに効く症例もあるというような結論にしております。

もう一つ話題となりますのは、うつ病の磁気刺激治療に関する長期のfollow-up

study がないということで、最近 3 編ほど ECT と TMS の効果が長く続いているかどうかを検討した論文があります。Dannon ら³⁾ (2002) は 3 カ月と 6 カ月の長期的な経過を見ても ECT と rTMS の間にうつ病の relapse rate に関しては差がないということで、TMS も ECT と同じように効果が持続するという結論になっております。さらにもう一つは、17 例の TMS が無効であったうつ病患者に対して ECT を行ったら 17 例中 7 例に効果があったという論文もあり、この論文では ECT の方が良いかもしれないということになります。最近では TMS も、うつ病に対して ECT と同等の効果であるという考えであります。

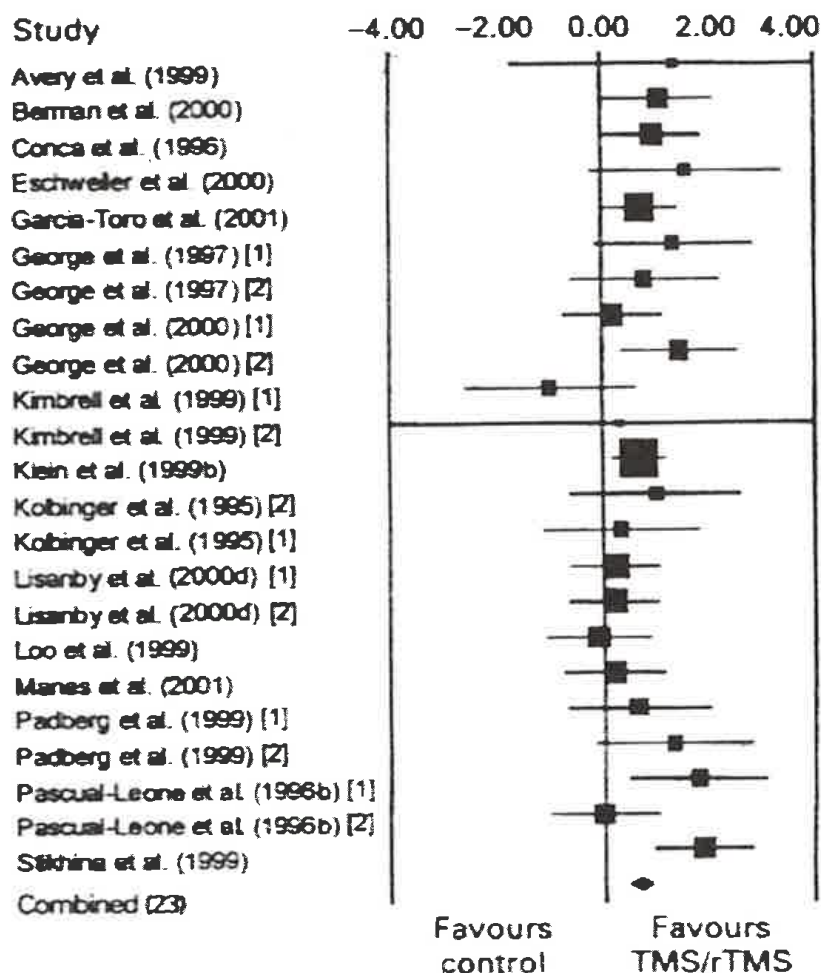


図 2 Effect size (d) and 95% confidence intervals for randomized, controlled studies of TMS and rTMS in the treatment of depression. The size of the boxes is proportional to the sample size. The overall combined effect size is indicated by a diamond. Figures within brackets following the study's authors refer to specific comparisons within a study.

(T. Burt et al, Int. J. Neuropsychopharmacology 2002)

先ほどの Lisanby のグループの論文の中に magnetic seizure therapy (MST) という preliminary の研究を載せております。いわゆる focal motor seizure を生じるくらいの強さの TMS を行って、ECT とどちらがうつ病に対して効果があるかという研究です。MST を 2 回、ECT を 2 回行いますが、順序を randomize にして効果の検討を行っております。その結果は MST の方が ECT よりも superior effects であって、self-reported side effects も少なかったということです。MST も今後うつ病の治療法として使えるのではないかという論文です。このような論文が出まして喜んでおりましたら、2002 年 6 月に Martin JL ら⁴⁾による Cochrane study が出ております。

表 4 Randomized trials contrasting rTMS and ECT in major depression : therapeutic effects and effects size

Study	Treatment groups	Design	n	Depression type	Percent change in HRSD	s.d.	Effect (<i>d</i>)	Lower	Upper	Group difference in <i>p</i> value
Grunhaus et al. (2000)	LDLPFC rTMS	Open and randomized	20	MDD(11 psychotic)	40.3	na	0.54	-0.11	1.19	0.09
	12 RUL ECT only ; 8 RUL and BL ECT		20	MDD(10 psychotic)	60.6	na				
Pridmore et al. (2000)	LDLPFC rTMS	Single-masked raters and randomized	16	11 MDD, 5 BPD	55.6	30.2	0.33	-0.40	1.06	0.40
	RUL ECT		16	15 MDD, 1 BPD	66.4	33.6				
Grunhaus et al. (unpubl. obs.)	LDLPFC rTMS	Single-masked raters and randomized	20	MDD(non-psychotic)	45.5	na	0.04	-0.60	0.68	0.10
	13 RUL ECT only ; 7 RUL and BL ECT		20	MDD(non-psychotic)	48.2	na				

LDLPFC, left dorsolateral prefrontal cortex ; RUL, right unilateral ECT ; BL, bilateral ECT ; MDD, major depressive disorder ; BPD, bipolar depressed ; Effect (*d*) , Effect size of difference between ECT and rTMS groups. Lower and Upper are estimates of lower and upper 95 %confidence intervals for the effect size. (T. Burt et al, Int. J. Neuropsychopharmacology 2002)

Cochrane Database System Review の論文であり、インターネットで呼び出したら 50 ページの長論文でした。その要約だけをお話しますと、結論的にうつ病に対する TMS 療法の効果があるということに関しては no strong evidence である。要するにうつ病に対する TMS の治療は効果があるという強い証拠はなく、small sample sizes では効くかもしれないということです。これは reviewer が非常に綿密に分析しておりまして、75 論文をまず分析しまして、inclusion criteria に合っているかを検討し、例えば randomization が行われていないということで 45 論文はまず破棄しています。残りの論文をまず左側の DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) の high frequency 刺激及び右側の DLPFC の low frequency 刺激のデータと sham 刺激との比較では、2 weeks 目以外には sham 刺激と有意差を認めないということです。さらに左 DLPFC の high frequency 刺激と右 DLPFC の low frequency 刺激との比較、ECT と rTMS との比較、さらには他の intervention 治療 (drug、psychotherapy 等の他の治療) と rTMS の比較等を全部の論文で検索を行い、最終的に reviewer として no strong evidence であるという結論になっておりますので、私にとってもかなりショックな論文です。

次にパーキンソン病に関しても非常に多くの論文が出始めておりますが、効くという論文と効かないという論文になっております (表 5)。岡部先生、金澤先生、宇川先生たちの厚生労働省研究班の結果は Movement Disorders に報告されておりますが、realistic sham 刺激及び Cz と Oz 部位を磁気刺激して、パーキンソン症候や精神症状がどうなったかを比較すると、3 群とも良くなったけれど 3 群間に有意差がないという結果です。このような厳密な sham 刺激をした論文は今までにありませんので、この部位の磁気刺激に関してはパーキンソン病への治療効果は sham 刺激と有意差はないだろうということになると思います。

GABAB receptors が関与する抑制系の機能として central silent period がありますが、これがパーキンソン病患者では短くなることはよく知られています。さらに、GABAA receptors の抑制機構は intracortical inhibition に関与して、パーキンソン病患者ではこの抑制機序に異常があることが分かっております。Levodopa 等の投与によってパーキンソン症状が改善しますとこの抑制機構異常も改善するということで、パーキンソン病では motor cortex の inhibition mechanism に異常があり、この部位を磁気刺激すると効くかも知れないという推測が成り立つわけです。それと先ほどから話が出ておりますように、ラットの脳に磁気刺激を行い、

mesolimbic 及び mesostriatal system でのドパミンの release を検討すると磁気刺激後にドパミンが増加しているという報告もあります (Keck ME et al, 2002)⁵⁾。このようなデータを考えますと、磁気刺激はパーキンソン病に効くかも知れないという推測が成り立ち、皆さん研究をされているということになります。

さらに STN (subthalamic nucleus) stimulation に関する論文が 2002 年の Neurology に二つ出ております。パーキンソン病の患者さんで STN 刺激は有効であることはよく知られていますが、そのメカニズムとしましては intracortical inhibitory mechanisms に影響しているのではないかという考えであります。しかしながら、この視床下核刺激というのは非常に high frequencies、すなわち 130 Hz 以上の frequencies でかつ 3.0 V 以上の刺激強度で行った時に効果があるという論文です (Moro E et al, 2002)⁶⁾。そうしますと、磁気刺激の場合にはこのようなパラ

表 5 TMS for Treating Parkinson's Disease

Authors	Years	N	Stim.sites	Intensities	Freq.	Pulses	Effect
P.-Leone	1994	6	M 1	0.9 MT	5 Hz	?	○
Sibner	1999	12	M 1	0.9 MT	5	2250	○
Malley	1999	10	Cz	0.2 MT	1	60×10	○
Malley	1999	49	Cz	0.34 MT	1	30×10	×
Malley	1999	49	Cz	0.34, 0.57, 0.80 MT	1	60×7	○
Shimamoto	1999	8	prefrontal	700 V	0.2	60/week	○
Ghabra	1999	11	M 1	0.9 MT	5	?	×
Tergau	1999	7	Cz	0.9 MT	1-20	1000	×
Matsunaga	1999	5	prefrontal	700 V	0.2	60	○
Siebner	2000	10	M, sham	0.9 MT	5	2250	○
de Groot	2001	9	M 1	0.9 MT	5	2250	○
Boylan	2001	10	SMA	1 MT	10	2000	×
Fukudome	2002	11	Fz	0.9 MT	1	320	○
Kugio	2002	9	L DLPFC	13 AMT	0.2	100×10	○
Okabe	2002	85	Cz, sham, Oz	1.1 AMT	0.2	100×8	×

メータではありませんので、このような効果が出てくるかという問題が生じます。

TRENDS in Neurosciences (2002 年) にパーキンソン病患者に対する placebo 効果という論文が出ており⁷⁾、placebo effect により striatum でドパミンの release が起こってくる。そのメカニズムは reward mechanism と書いてあり、placebo でも本物の薬と思って内服すると clinical benefit が生じるのではないかといった、reward mechanism のためにこのようなドパミンの release が生じ、いわゆる placebo 効果があるということです。従いまして、磁気刺激という治療は患者さんにはかなりの効果を期待されるという状況が生じるため、本当に効いているのか、あるいは placebo 効果であるかということを今後検討する必要があります。

パーキンソン病の磁気刺激治療に関しましては、刺激のコイルをどうするか、刺激部位をどこにもってくるか、パラメータをどうするか、さらにどのような比較を行うのか等種々の問題があります。さらに、効果の比較はほとんどは刺激前と後でありますので、本当に有効であると言えるかどうかという疑問があります(表 6)。厚生労働省研究班で行われたように、sham 刺激ときちんと比較することが重要です。さらに患者さんの重症度や内服薬との関連の研究も必要です。1 回の磁気刺激で 1 週間以上効果が続く長期有効例も報告されていますが、このような長く効果がある理由は全く分かっていません。今後の研究としては、厚生労

表 6 The Problems of TMS for Treating PD

- **Single-, paired-pulse or repetitive TMS**
- **Stimulation sites :**
 - prefrontal area, hand area, vertex or SMA
- **Stimulation parameters :**
 - coil type (round, 8-figure), intensity, high or low
 - frequency, interval, **period, total pulses**
- **Comparisons :**
 - post- vs. pre-TMS, real vs. **sham TMS**
- Patients : age, severity, drugs, duration of illness
- Placebo effects
- **Long-lasting improvement effect**

働省研究班では刺激のパラメータを変えてパーキンソン病の治療として有効であるかの研究を進めたいと考えています。

最後に、Brain Research Review⁸⁾にパーキンソン病と TMS の総説が出ております。この総説の中に書いてある結論が、私が考えていることと全く同じであります。磁気刺激治療がパーキンソン病治療に有効であるという報告と有効でないという報告があるので、きちんとした controlled study をやるべきであり、さらに研究を進めないと本当に効果があるかどうか分からないという結論になっております。実際にうつ病に対してもパーキンソン病に対してももう少しきちんとしたパラメータを決めて、sham 刺激との厳密な controlled study をしないと効いているか効いていないかという結論は出ないということで、私の文献 review を終わらせていただきます。どうもご静聴ありがとうございました。

[文 献]

- 1) McNamara B et al. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological Medicine* **31** : 1141-1146, 2001.
- 2) Burt T et al. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation : a meta analysis. *Int Neuropsychopharmacology* **5** : 73-103, 2002.
- 3) Dannon PN et al. Three and six-month outcome following courses of either ECT or rTMS in a population of severely depressed individuals-preliminary report. *Biol Psychiatry* **51** : 687-690, 2002.
- 4) Martin JL et al : Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002.
- 5) Keck ME et al. *Neuropharmacology* **43** : 101-109, 2002.
- 6) Moro E et al. STN stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* **59** : 706-713, 2002.
- 7) Raul de la Fuente-Fernandez : The placebo effect in Parkinson's disease. *TRENDS in Neurosciences* **25** : 302-306, 2002.
- 8) Cantello R et al. Review : Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Research Reviews* **38** : 309-327, 2002.

[討 論]

古賀（司会・杏林大学医学部 精神神経科学教室）先生、大変ありがとうございました。あと 2 分ほど時間がありますので、この場でぜひ教えていただきたい

ことがあればどうぞ。よろしいでしょうか。それでは先生、来年もぜひよろしく、大変ありがとうございました。これでちょうど時間でございますので、本日も講演に関しましてはこれで閉じさせていただきますが、何か治療につきまして少し手がかりが掴めたというような印象をもっております。どうもありがとうございました。それでは事務局の方からお願いいたします。

事務局連絡

北海道大学大学院医学研究科
リハビリテーション医学

眞野 行生

この研究会の事務局を担当しております北海道大学の眞野でございます。昨年、皆さんに rTMS の副作用等の調査をさせていただきました、今年の講演集にそれを掲載させていただきました。その時に臨床神経生理学にも、少し形式を変えましたが、結果について磁気刺激法の安全性に関するアンケートの集計結果というのを掲載させていただきました。その時に好ましくない事象例があったのを数人の方々からご報告いただいたものですから、どんな事象例であったかということをご皆さんにご報告いただくようお願いしました。そのレポートを今年の臨床神経生理学会誌の 3 号に掲載させていただきましたので、それについて簡単にご報告いたします。

去年のアンケートのお願い及び集計についてご報告したものでございます。5 人の先生方から rTMS の予期しない事象例としてご報告願いました。東京大学のグループで宇川先生に書いていただいたのですが、*Clinical Neurophysiology* の 2001 年の 112 巻に載っております。その時には何例か一緒にされまして、そしてその中の 1 例で一時的に感覚が麻痺した症例がございました。この症例は 32 歳の正常者で、随意収縮の 1.1 倍、非常に弱い刺激、そして 1 Hz、200 発で運動野の直上の刺激でございます。このように随意収縮時の閾値の 1.1 倍という非常に弱い刺激でこのようなことが起こったということですが、1 時間ほど経過してその人が気がついて、何時間か後に麻痺は消失したということでございます。詳しくはそれを読んでいただくか、宇川先生に聞いていただきたいと思います。SEP を宇川先生達がしておられ、N 20 から P 25、P の振幅、あるいは P 25、P から N

33、P が振幅が下がって、どうも cortical な問題が起こったのではないかという結論であったと思います。

第2例目は北海道大学の菅野先生と私のグループで、脳波をモニタリングして slow wave が出現したという症例でございまして、特に臨床症状ははっきりしていないのですが、再現性に次の日にも同じように slow wave が出現したという予期しないことが起こりました。これは去年の JNNP に載っておりますからそれを参照していただきたいと思いますが、このようなことが何か抗不安作用になるのではないか、刺激条件は prefrontal を刺激いたしまして、0.25 Hz で計 100 回、運動閾値の 110 % の設定でございまして。これは他の文献を引きますと、抗不安作用が出現することは slow wave が出現することに関連があるのではないかという報告がございまして。むしろ治療でこのような効果が出現する一つの証拠なのかもしれません。

第3例目は、香川医科大学の峠先生からお送りいただいたのですが、myoclonus あるいはパーキンソン病で幻覚せん妄が増悪した症例でございまして。この条件は 0.2 Hz でございまして、日本光電の機械を使って最大強度の 70 % で、閾値についてはよく書いてございせんけれど、計 30 回行っております。運動野へだったと思います。刺激を続けておりますと myoclonus が悪化したという報告でございまして。その時に SEP を見ますと before が after で少し小さく変化しているのですが、LLR を見ますと非常に大きくなっているということで、C レスponsに近いもの、long loop reflex と言われるものが大きくなっているというご報告をされております。それからパーキンソン病にされまして、もともと幻視があった症例でございまして。今と同じ条件でされ、幻覚幻視が出現したという2症例が報告されております。

それから国立精神・神経センターの黒川先生、湯浅先生の共同研究で、これもパーキンソン病で、もともと幻覚幻視があった症例でございまして。刺激条件は 0.2 Hz でラウンドコイルで 700 V、日本光電の機械で計 60 回を頭頂部やや前方に当てております。それとパーキンソン病の UPD R^s が著明に改善しているのですが、もともとあった幻覚せん妄状態が強くなったと記載されております。

それからもう1例、近畿大学堺病院の山田先生、中村先生のグループから SCD に対して行ってみまして、これは刺激強度が閾値下の 80 %。刺激頻度が 0.8 Hz、両側小脳へ計 200 回刺激されております。TMS 刺激で不眠が増悪したとい

うことです。このような症例が5施設から報告されました。

今まで耳鳴りがするとか、あるいは頭痛があるとか、そのような症例は多くご報告いただいているのですが、今回、その試験をやった先生方が予期しない事象と感じられた現象をこのように報告されました。以上でございます。

それからこの研究会はこのような冊子を出していただいておりますが、これはエーザイさんのサポートでさせていただいていることをご報告させていただきます。以上でございます。

「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

木村 淳 (Iowa 大学)

世話人

上野照剛 (東京大学)	宇川義一 (東京大学)	大平貴之 (慶應義塾大学)
片山容一 (日本大学)	河村弘庸 (東京女子医科大学)	木村 淳 (Iowa 大学)
幸原伸夫 (神戸中央市民病院)	古賀良彦 (杏林大学)	小森哲夫 (東京都立神経病院)
高須俊明 (日本大学)	滝川守国 (鹿児島精神衛生協会 社会復帰施設)	玉置哲也 (和歌山医科大学)
千野直一 (慶應義塾大学)	辻 貞俊 (産業医科大学)	飛松省三 (九州大学)
橋本隆男 (信州大学)	廣瀬源二郎 (金沢医科大学)	藤木 稔 (大分医科大学)
町田正文 (日本大学)	間野忠明 (東海中央病院)	眞野行生 (北海道大学)
三國雅彦 (群馬大学)	村上正純 (千葉大学)	安原昭博 (関西医科大学)
柳澤信夫 (関東労災病院)		

顧問

祖父江逸郎 (名古屋大学)	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

北海道大学大学院医学研究科 リハビリテーション医学・眞野行生

(2003年3月現在)

第 13 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

経頭蓋磁気刺激法の最近のトピックス

2003年 9 月20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：エム・コム