

## サテライトシンポジウム 1

11月30日(木) 18:30～20:30(第1会場)

第34回中枢神経刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会  
「精神医学領域における rTMS の臨床応用と基礎研究」

当番世話人：中村 元昭(昭和大学発達障害医療研究所)

共催：中枢神経刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会, エーザイ株式会社

## SS1-1 国内の rTMS 療法普及の現状と課題

中村 元昭

昭和大学発達障害医療研究所

わが国では、2019年6月に反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法がうつ病治療として保険収載された。しかし以降4年半の経過において十分に普及したとは言えないのが実情である。当初の予定より3年間遅れたものの、2020年9月より厚生労働省の指導下に企業による市販後使用成績調査(PMS)が開始となった。rTMS療法では、本邦初のIV相試験という位置づけとなる。24施設から300名の患者を組み入れて、日本人における有効性と安全性・忍容性に関するデータを蓄積する取り組みである。組み入れ終了時期を2023年3月末まで延期することにより、目標症例数300名以上を到達することができた。有効性指標については、ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)などの半構造化面接が主体となっている。さらに忍容性の評価において、運動閾値と実際に許容された刺激強度、さらに刺激痛に関する詳細なデータを取得することが重要であり、日本人(東アジア人種)における特徴(高運動閾値など)を明らかにする必要がある。わが国における rTMS 療法の PMS により、日本人における rTMS 療法の実態を明らかにし、北米データと比較することで、基準緩和などを提言し、うつ病 rTMS 療法の普及や定着に繋げたい。保険医療としての rTMS 療法が徐々に普及する一方で、わが国の rTMS 療法の特徴として、適応を配慮せずに rTMS 療法を実施する自由診療の医療機関が問題となっている。関連する日本精神神経学会からも注意喚起を行なっているが、事態は収束せずに複雑にエスカレートしている。当初はビジネス最優先で適応度外視の自由診療が問題となったが、啓蒙活動が進む中で徐々に衰退した。最近の状況は一見学術的な手法で患者を説得し、適応外の疾患に適応外の刺激プロトコルで自由診療を行うことが目立つようになっている。「患者さんが希望するから」と語り、自由診療の枠組みでやりたい放題の臨床研究をやっているような状況であり、医療倫理も研究倫理も逸脱している。このような状況は rTMS 療法の普及が進んでいる北米においても認められず、わが国特有の重大な倫理的問題である。発達障害に対する rTMS 療法に関しては、これまでに興味深い先行研究は多数認められているが、臨床応用に関しては現状でのエビデンスレベルは総じて Level C (possibly effective) 以下であり、50%程度の妥当性ととどまっている。今後、より厳密な臨床試験が必要とされている。rTMS が自由診療の枠組みで発達障害当事者に実施されているわが国の状況を医療者がしっかり認識していないと、当事者や家族に混乱を招いてしまう懸念があり、TMS 研究者の1人として警鐘を鳴らしたい。本発表は PMS データの解説と自由診療の状況解説が主な目的であるため倫理審査委員会などでの審議は実施していない。

## SS1-2 脳活動状態駆動型 TMS の可能性について

渡部 喬光

東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構

脳活動駆動型神経刺激法(brain-state-driven neural stimulation, BDNS)は、脳全体がある特定の活動状態を示した時にのみ TMS などの非侵襲的神経刺激を加えるという一種の real-time closed-loop neural stimulation である。ただ一般的な closed-loop neural stimulation と異なり、一部の神経領域ではなく脳全体の活動パターンをトリガーとして神経刺激を施すことができる系である。そもそも、この手法はエネルギー地形解析という独自の解析手法と機能的 MRI、EEG、TMS (QPS) を組み合わせることで開発した。具体的には、[1] 事前に取得した fMRI データにエネルギー地形解析を施し、神経遷移ダイナミクスを同定しておく。[2] その fMRI を元にした神経ダイナミクスが、EEG の offline 解析でも再現できるように、EEG のデータ前処理を調整する。[3] これを元に実際の実験を行う。Online 処理された EEG データを、事前に取得した EEG-based のエネルギー地形解析の結果と見比べることで、ほぼリアルタイムに神経遷移ダイナミクスを追跡できる。[4] 特定の脳活動状態が一定時間以上(e.g., 500msec) 続くと予想される時にだけ、TMS などの非侵襲的神経刺激を施行する。という手続きをとる。実際、この手法によって従来の静的神経刺激法では検出できず、結果その存在すら否定されつつあったヒト前頭前野のある機能を検出することに我々は成功している。直近では、BDNS を用いることで自閉スペクトラム症の非定型神経遷移ダイナミクスを制御し、神経活動のみならず認知行動パターンまで変容させることにも成功した。ここではこの BDNS の方法論的な詳細や、その神経生物学上の有用性や将来的な臨床上の可能性について概説する。

## サテライトシンポジウム 1

11月30日(木) 18:30 ~ 20:30 (第1会場)

第34回中枢神経刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会  
「精神医学領域における rTMS の臨床応用と基礎研究」

当番世話人：中村 元昭 (昭和大学発達障害医療研究所)

共催：中枢神経刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会, エーザイ株式会社

## SS1-3 基礎研究で探る TMS の原理と可能性

筒井健一郎

東北大学大学院生命科学研究所

経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、うつ病を始めとしてさまざまな精神・神経疾患の治療にその利用が広がっている。その一方で、神経系へのさまざまな刺激効果、および、その背景にある機序については、不明な点が多く、動物を使った基礎研究の展開が必要とされている。経頭蓋磁気刺激において、一定の強度の磁場を発生させるためにはそれなりの大きさのコイルが必要であり、現状のデバイス技術では、げっ歯類の大脳皮質の一部を局所刺激することは困難である。そのため、ヒトの大脳皮質の局所刺激を動物実験で再現するには、脳の大きさや構造がヒトに近いサルが有用となる。本演題では、げっ歯類やサルを使った動物実験の知見を紹介しながら、TMS の原理と臨床応用の可能性について議論していきたい。経頭蓋磁気刺激の機序を理解しようとするとき、いくつかの異なる視点をもつことが必要となることを認識すべきである。まず、単発から数十発の刺激による即時的効果と、一定の刺激シーケンスの反復による数百から千を超える数の刺激 (反復刺激) による長期的効果という視点の違いである。また、TMS により標的となった脳領域における直接的な効果と、神経の興奮が系シナプスの脳領域を越えて伝わることによる、領域間ネットワークに及ぼす効果である。以下は、大脳皮質に対する単発および反復刺激の局所的影響についての知見である。大脳皮質への単発の TMS の影響については、組織学的知見とそれに基づく生物物理学的考察によって、まず、刺激閾値の低い抑制性の介在ニューロンが興奮し、それが局所回路内で錐体細胞への脱抑制を引き起こし、その結果として錐体細胞の発火に至ると考えられている。我々のグループがサルを用いて行った、一次運動野に対する TMS と同領域での皮質表面電位 (ECoG) と末梢での運動誘発電位 (MEP) の同時記録の実験では、運動閾値周辺の TMS に対して MEP が発生するときに、ECoG において TMS からピークの潜時が 5ms ほどの陽性波が記録されたことから、これが TMS のあと最初に生じる錐体細胞の集団発火を反映しているものと考えられた (未発表データ)。大脳皮質への反復 TMS (rTMS) の影響については、臨床データの蓄積により、高頻度間欠刺激と低頻度連続刺激が、それぞれ、皮質の興奮性促進と抑制に繋がることが指摘されていた。我々がサルを使って行った、0.5, 1, 2 Hz の連続刺激と、1, 2, 5, 10, 20 Hz の間欠刺激の効果を比較した実験では、MEP の振幅を指標としたときに、促進効果が認められるのは 10 あるいは 20 Hz の間欠刺激、抑制効果が認められるのは 1 Hz の連続刺激であることが明らかになった。また、MEP の振幅の増大は、ECoG における high-gamma 帯域のパワーの増強、MEP 振幅の減少は、ECoG における beta 帯域のパワーの減少を伴っていることが明らかになった (Honda et al., 2021)。

## SS1-4 文献レビュー

代田悠一郎

東京大学医学部附属病院 検査部

【目的】経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) に関連する論文は引き続き年間 1500-2000 報で推移し、近年やや増加傾向である。TMS 以外の非侵襲的脳刺激法についても、経頭蓋直流電流刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) に代表される微弱な電流刺激を用いた論文が年間 1000 報以上、経頭蓋超音波刺激 (transcranial ultrasound stimulation; TUS) が年間 300 報程度と、いずれも増加傾向にある。本講演では、前回の本シンポジウム以降に公表された文献を中心に、主に臨床応用と安全性に焦点を当て文献レビューを行う。【方法】PubMed による検索を中心に関連領域の文献を抽出し、Medical Subject Headings (MeSH) などの構造化されたキーワードを用いて、どのようなトピックが多く扱われているかを検討する。治療をはじめとする臨床応用や安全性を扱った文献につき最新の情報を提供する。【結果】年々対象論文が増加していることが分かった。治療応用に関する論文は神経疾患から精神疾患にシフトしつつある印象もある。MRI や脳波など、他モダリティとの組み合わせが重要となっている。TMS の安全性に関しては現行のガイドラインを遵守する限り概ね担保されていることが確認できる。TUS など新規手法の安全性に関しては引き続きエビデンスの蓄積が必要と思われた。【考察】当日は、抄録締め切り後に発表された論文も含めて紹介予定である。