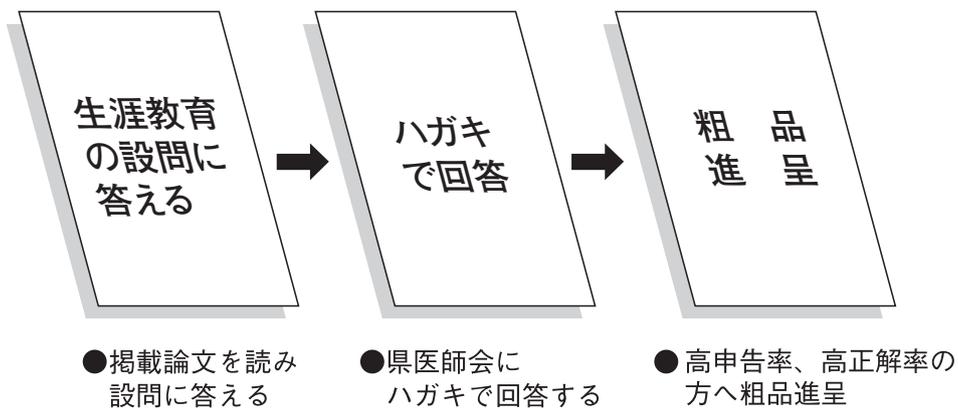


沖繩県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



うつ病への反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) 療法について

あかりクリニック 中村 明文

【要旨】

2019年に保険適用となったうつ病の新しい治療法である反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS療法）について解説する。rTMS療法はパルス磁場を用いて脳の特定部位（左背外側前頭前野）を非侵襲的に刺激し、うつ病に伴う脳機能の不均衡を正常化させる治療法である。修正型電気けいれん療法に比べて効果は劣るが、薬物療法に抵抗性のある患者のうち約3割を寛解に導くことができる。rTMS療法に重大な副作用はほとんどなく、けいれん発作の発生率は0.1%未満である。うつ病の新しい治療法は回復が困難な患者の救済やうつ病がもたらす年間2兆円以上と試算される社会的損失の削減にも貢献する可能性がある。本稿では、rTMS療法の原理や治療方法、適応条件、有効性、安全性、普及に向けた課題などについて紹介する。

はじめに

3年ごとに実施されている厚生労働省患者調査によると2017年にうつ病だけでなく双極性障害なども含めた気分障害患者数は約120万人に増加し、そのうち、うつ病患者数は80万人を突破した。2020年においても同じ水準を維持している。米国において、うつ病患者の薬物療法に関する検証型治療アルゴリズムSTAR*D研究プロジェクトでは薬物療法を繰り返しても3分の1の人達は寛解に至らないと報告され¹⁾、回復不十分な患者が取り残されていると思われる。最近のデータではないが、2005年における我が国のうつ病による社会的損失は年間2兆円に上るとの試算があり²⁾、同年のうつ病患者数が65万人であることを考えると、その当時よりも最近では20%以上患者が増えており、社会的損失額の増加は想像に難くない。

こうした中、2019年6月、薬物治療抵抗性である中等症以上のうつ病に対して反復経頭蓋磁気刺激療法（以下rTMS療法）が保険収載

された。この治療は磁気コイルが作るパルス磁場によって渦電流を誘導し、皮質ニューロンを刺激することで、非侵襲的に脳活動の正常化を目指すニューロモデュレーション療法である。薬物療法が奏功しないうつ病患者にも効果が期待できるため、米国FDAでは2008年に治療を承認した。

薬物療法とは異なる機序で脳機能を改善する作用があるrTMS療法がこれまで薬物療法で改善しなかった患者を救う可能性があり、ひいては社会的損失を軽減させる効果も期待できる。本稿ではrTMS療法の概要や治療の方法、治療対象者、有効性、副作用、治療普及を妨げている問題点などについて述べる。

rTMS療法の概要

図1に示すように、rTMS療法は、パルス磁場による誘導電流（渦電流）で脳の特定部位の神経細胞（ニューロン）を非侵襲的に繰り返し刺激し、ニューロン、神経ネットワークを修飾し、うつ病によるうつ症状を改善させる治療法である。

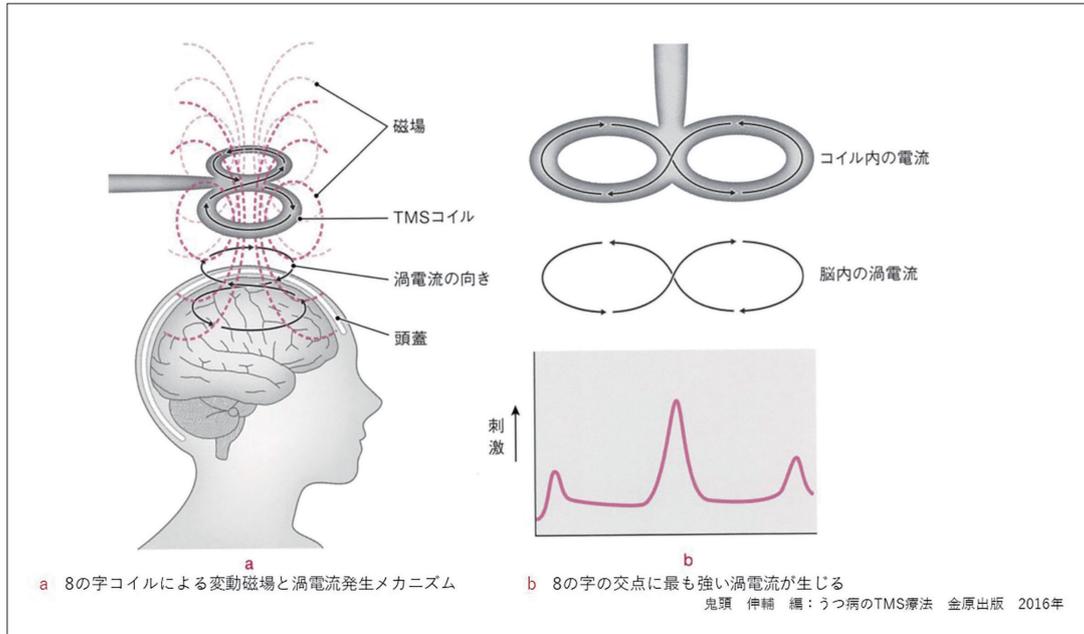


図1 TMSの原理

8の字コイルを用いることが多く、8の字コイルの交点に最も強い渦電流が発生するため、コイルの中心部を刺激する目的の箇所にあてる。交点直下では5mmの空間分解能があり、直下から1.5cm下で約10cm²の範囲に渦電流を発生させる。通常の薬物療法では内服薬であれば経口で脳から離れた体内に化学的な物質を入れ、脳内までその物質を届け、脳の働きの正常化を目指す。本治療は脳へ直接、電気生理学的刺激を行う治療であり、ニューロモデュレーション療法と呼ばれている。保険診療によるrTMS療法では左背外側前頭前野（左DLPFC）に高頻度刺激（10Hzで4秒すなわち40回刺激し、26秒休むインターバルを75回繰り返し、1セッションで合計3,000回刺激）を行う。

うつ病患者では左DLPFCや前部帯状回などの機能が低下している一方で、膝下部帯状回、前頭葉眼窩野、扁桃体などの側頭葉内側部が過活動となり不均衡が生じているとされ、反復的な左DLPFCの磁気刺激が皮質と辺縁系の不均衡を正常化させ、うつ病の回復へ繋がると考えられている（図2）^{3) 4)}。抗うつ薬による治療を継続しながら、rTMS療法を追加することが可能であり、rTMS療法に関する講習を受けた日本精神神経学会認定の専門医の指示のもと、1日1セッション37分30秒間のrTMS療法を

週5セッション、3～6週で計15から30セッション行う。

治療の方法

保険適応のrTMS療法では、NeuroStar TMS治療装置（販売業者：帝人ファーマ株式会社）が使用されている（図3）。これ以外のTMS機器に検査用あるいは治療機器として承認されているものはあるが、保険治療の適応は受けていない。

訓練を受けた医師が外来または入院で治療を実施するが国内の医療機関ではほとんどが入院での実施となっている。初回の診察で、rTMS療法の適応の有無について、有効性と安全性の観点から評価し、うつ病評価尺度となる心理検査としてハミルトンうつ病評価尺度（以下、HAM-D）などが行われる。必要に応じて、薬物療法の調整や詳しい検査（脳波検査、頭部MRI検査など）が実施される。

初回のrTMS療法実施日は、刺激部位と刺激強度を決めてから、治療を開始する。トリートメントチェアに着席し、左前頭部に治療コイルを設置する。刺激そのものは37分30秒かかる。刺激に伴う不快感は刺激強度が強いほど生じやすいが、セッションを繰り返すたびに痛みが慣れが生じ、軽減する。15セッション終了時にう

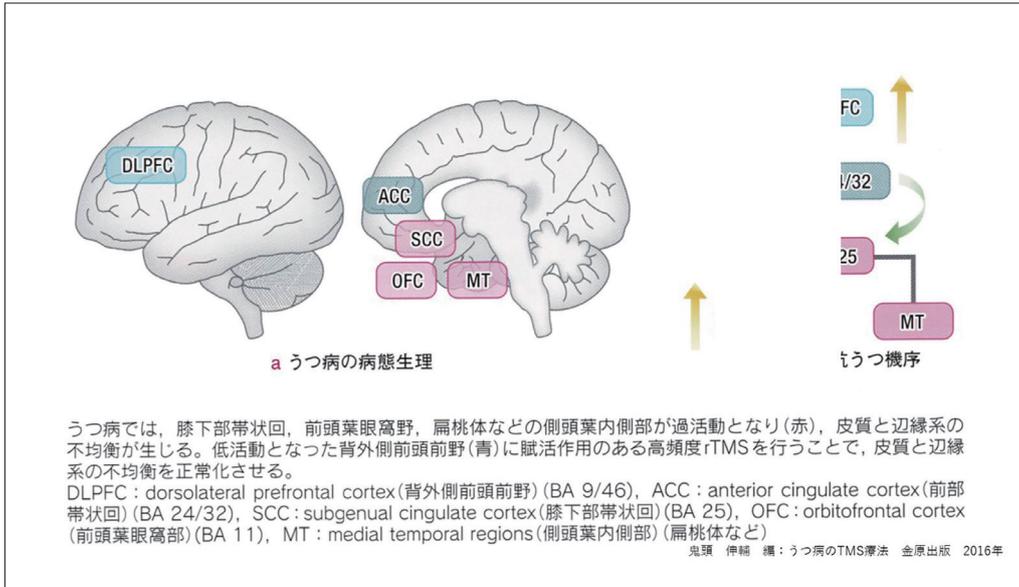


図2 うつ病の病態生理とrTMSの抗うつ機序



図3 NeuroStar TMS 治療装置

うつ病評価尺度であるHAMDが行われ、rTMS初回治療開始前から20%以上スコアが改善しなかった患者は以降の治療は中止となる。また、寛解に達している患者も以降の治療は中止または漸減することになる。このどちらでもない患者が30セッションまで行われる。

rTMS 療法の適応

抗うつ薬による十分な薬物療法によっても、治療効果が認められない中等症以上のうつ病で18歳以上に保険診療上の適応がある。抗うつ薬による十分な薬物療法とは1剤以上の抗うつ薬の至適用量を十分期間投与することをいう。但し、忍容性の問題により十分な薬物療法が行え

ない場合でもrTMS療法の適応となる。気分障害の中でも、双極性感情障害、軽症うつ病エピソードや持続性気分障害に対する適応はない。

精神病症状を伴う重症うつ病エピソードや切迫した希死念慮を認める場合にもrTMSの適応はなく、電気けいれん療法などが推奨される。

rTMS療法で改善した患者に対する維持療法をrTMSで行うことは保険診療では認められていない。国立精神・神経医療研究センター病院を中心とした複数の保険診療機関で先進医療として維持rTMS療法が実施されている。また、同病院では薬物療法に反応しない双極性障害うつ状態に対するrTMS療法を先進医療として取り組まれている。



米国においては強迫性障害、ニコチン依存症に対する TMS が FDA の承認を受けているがうつ病で刺激する部位よりも脳深部であり、本邦では未承認である。

予測される有効性

rTMS 療法を受けることで、すべての人のうつ状態が改善するわけではなく、効き方には個人差がある。これまでに報告された臨床試験の結果をまとめると、rTMS 療法の抗うつ効果の程度は、おおむね抗うつ薬による治療効果と同等と考えられるが、電気けいれん療法による抗うつ効果には及ばない。うつ病患者の約 3 割は抗うつ薬治療に反応しないと言われており、そのうちの 3～4 割が rTMS 療法に反応する⁵⁾。つまり、抗うつ薬が効かない患者の 6～7 割は rTMS 療法にも反応していない。rTMS 療法によって、病前に近い寛解レベルまで回復する割合は 2～3 割とされている⁶⁾。再発率に関するデータは十分ではないが、rTMS 療法が有効であった患者の 6～12 ヶ月における再発率は 1～3 割と推定されている（服薬等の再発防止策を継続された場合を含んでいる。）⁷⁾。以上のように、抗うつ薬によって十分な効果が得られない患者の 3～4 割が安全性の高い rTMS 療法によって抗うつ薬と同等の治療効果を示すことに一定の意義はある。しかし、誰もが恩恵を受けるような万能な治療ではないことを事前に患者に伝え、同意を得て実施している。rTMS 療法に反応しない場合には、次の治療オプションについて主治医と相談する必要がある。

予測される副作用

rTMS 療法の副作用に関して、以下に列挙する。

- ①頻度の高い副作用：頭痛・刺激痛（30%前後）、顔面の不快感（30%前後）、頸部痛・肩こり（10%前後）、頭痛（10%未満）。ほとんどが刺激中に限定した副作用で、刺激強度を下げるか、慣れの効果によって、軽減される。刺激が終わってからも違和感の残存や頭痛を惹起することがたまにある。

- ②重篤な副作用：けいれん発作（0.1%未満）、失神（頻度不明）。頻度は高くないが、最も重症な副作用としてけいれん発作が挙げられる。けいれん発作そのものは自然に終息するが、けいれん発作に起因する外傷や嘔吐物誤嚥などの危険性が想定される。これまでの rTMS に起因する全てのけいれん誘発事例の報告の中で、けいれんを繰り返す症例や、てんかんを新たに発症した症例は一例も報告されていない。また、抗うつ薬によるけいれん誘発の危険率（0.1～0.6%）と比較しても rTMS 療法が特別にけいれん誘発のリスクが高い訳ではない。

- ③その他の副作用（頻度小）：聴力低下、耳鳴りの増悪、めまいの増悪、急性の精神症状変化（躁転など）、認知機能変化、局所熱傷など。聴力を保護するために刺激中は耳栓を着用する。治療を要する躁転のリスクは 1%弱と報告されている。

以上より、rTMS 療法の安全性や忍容性は、電気けいれん療法や抗うつ薬治療に比べても優れている。

治療普及を妨げている問題点

rTMS 療法は米国においては外来診療所で行われることが多いのだが、日本において rTMS 療法を保険診療として行える医療機関は精神科救急加算などの算定が可能である入院医療機関に限られている。診療報酬は 1 セッションあたり、1,200 点であり、消耗品として廃棄される頭皮とコイルの接触センサー（センスター）の費用が 1 万円程度であること、刺激時間が 37 分 30 秒間かかり、セッティング時間も含めると約 1 時間程度、医療スタッフが拘束されてしまうため、この治療を行うことの採算性が問題視されている。

2019 年 6 月の保険収載から半年後には新型コロナ感染症が流行し始め、前述の問題だけでなく、新規治療導入はスタッフ教育を含め、難しい状況にあった。こうした中で、帝人ファーマ株式会社の運営サイトによると国内 53 施設が保険による治療導入に踏み切っている。しか



しながら、ほとんどの病院が入院による rTMS 治療を行っているためか、治療を希望はしていても実際に治療を受けるまでに至る患者数は入院の壁もあり、伸び悩んでいるようである。

こうしたことを踏まえ、2023 年 6 月に横浜で開催された日本精神神経学会のシンポジウムの一つに「産・官・学連携による日本における TMS 療法の普及と拡大に向けて」がテーマとして討議された。厚生労働省保健局医療課から中田勝己氏や元厚生労働大臣の田村憲久氏も参加され、日本精神神経学会長の三村将氏を中心に治療普及を妨げている問題と具体策に関して議論された。慶応義塾大学の野田賀大氏から費用対効果分析などが発表され、1 セッションあたりの増額を提案された。また、治療機種の問題や消耗品費用、26 秒の休止時間を短くし、治療時間を短縮する方式 (Dash プロトコール) やパルス間隔を圧縮した特殊な刺激法 (間歇的シータバースト刺激: iTBS) などについても意見が交わされた。

おわりに

2019 年に保険収載されたうつ病に対する rTMS 療法について、その原理、具体的な方法、適応患者、効果と副作用などについて述べた。なるべく連日治療を行う必要があり、入院治療で行われることが少なくないが、薬物療法と遜色のない効果が認められ、副作用も少なく、薬剤で反応が乏しい患者にも効果がありえるため、適応のある患者さんには受けていただきたい治療であると考えている。一方、地域格差なく、平等に治療の機会が得られることを期待したいが、2023 年 10 月時点で全国 53 か所の実施医療機関は 27 都道府県にあり、20 県には治療が届いていない。残念ながら、沖縄県では現時点でうつ病に対して rTMS 療法を保険診療で行える医療機関がない。保険診療で rTMS 療法を受ける場合は帝人ファーマ株式会社の「ここからナビ (<https://cocokara-navi.3esys.jp/p/top>)」または臨床 TMS 研究会 (<https://clinical-tms.com/information.html>) に掲載された保険診療実

施医療機関一覧から参照し、問い合わせることになるだろう。

余談ではあるが、保険収載されるまでの間に大都市圏では自由診療による rTMS 療法を外来で行う医療機関がいくつも現れた。保険診療医療機関と遜色ない治療を提供されている医療機関もあるのだが、中には治療としてのエビデンスが十分ではない疾患や病態についても rTMS 療法を患者に勧める自由診療医療機関があり、日本精神神経学会から注意が喚起されているので、ご注意願いたい。

謝辞

本邦における TMS 療法の第一人者である国立精神・神経医療研究センターの鬼頭伸輔先生の著書 (うつ病の TMS 療法、金原出版、2016) から図表の転載許諾を頂いた。また、同著書は日本で rTMS 療法を行う医療者のバイブルとして活用されている。鬼頭伸輔先生をはじめ、日本の医療をより良いものにしようと日々努力されている皆様に心から感謝申し上げる。

文献

- 1) Rush AJ, et al: STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231-1242.
- 2) 佐渡充洋: うつ病による社会的損失はどの程度になるのか? *精神誌* 2014; 116: 107-115.
- 3) Ebmeier KP, et al: Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153-167.
- 4) Ressler KJ, et al: Targetting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1116-1124.
- 5) O'Reardon JP, et al: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208-1216.
- 6) George MS, et al: Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 507-516.
- 7) Perera T, et al: The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016; 9: 336-346.



問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 統合失調症治療に保険適応がある。
- 問 2. 自殺の危険が差し迫っている患者にも適応がある。
- 問 3. 15 セッション終了時、HAMD で 20% 以上改善していないと保険診療は中止となる。
- 問 4. 薬物療法と併用できる。
- 問 5. 副作用としてけいれんのリスクが極めて高い治療である。



10月号(Vol.10)
の正解

**前立腺がんの早期発見と
PSA 検診の重要性**

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 前立腺がんは男性のがん罹患数で最も多いがんである。
- 問 2. 前立腺特異抗原 (PSA) はがん特異抗原である。
- 問 3. 前立腺がんは初期から排尿障害や頻尿などの症状をきたすことが多い。
- 問 4. 前立腺 PSA 検診は対策型検診であり、検診時は全例測定が行われる。
- 問 5. 前立腺限局がんは予後が良く、診断確定後でも注意深い経過観察により治療を要さない症例群が存在する。

正解 1.○ 2.× 3.× 4.× 5.○

