
Q7. TMS という治療法が誕生したと聞きましたが、どのようなものでしょうか？

A7.

専門家の鬼頭伸輔先生(杏林大学医学部)に解説をお願いしました。

詳細解説は下記をご確認ください。

経頭蓋磁気刺激(TMS)について

1. はじめに

経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)は、非侵襲的に大脳皮質を刺激し、皮質や皮質下の活動性を変化させる方法です¹。直径 7-8cm の 8 の字型コイルに瞬間的に電流を流すことにより磁場が形成され、それに伴って生じる誘導電流が、大脳皮質の神経細胞の主に軸索を刺激すると考えられています¹。

従来は、神経生理学的領域の検査方法として利用されてきましたが、10-20Hz の高頻度刺激が皮質興奮性を増強し、1Hz の低頻度刺激が皮質興奮性を抑制することから^{1, 2}、精神神経疾患の治療方法として応用されるようになりました。なかでも、うつ病を対象とした臨床研究は、数多く報告されています。臨床研究が始まった当初は、うつ病を改善させるための刺激強度や刺激回数などが不十分であったため³、医学的に根拠のある抗うつ効果を実証されない報告も散見されました。しかし、最近では、多施設が参加した sham 刺激を比較対照としたランダム化試験が行われ、TMS の抗うつ効果を実証されています^{4, 5}。この sham 刺激とは、薬物の有効性を検証する際に比較対照とされる placebo(偽薬)に相当するものです。

現在までに、米国、カナダ、オーストラリア、ヨーロッパの一部の国では、うつ病の治療機器として、TMS が承認されています。一方、日本国内では、TMS は検査機器として承認されており、うつ病の治療機器としての薬事承認は得られていません。したがって、日本国内で TMS によるうつ病の治療を希望する場合、一部の施設で実施している TMS の臨床研究に参加する必要があります。臨床研究の組み入れ基準は、各施設によって様々であり一概ではありません。しかし共通している除外基準もあります。たとえば、心臓のペースメーカーや頭蓋内のクリップなどの磁性体を有する患者、頭部外傷の既往、けいれん発作の既往などに該当する場合、臨床研究には参加できないと考えられます。

2. TMS によるうつ病の治療

TMS を応用したうつ病の治療には、大きく分けて2種類の方法があります。ひとつは、左背外側前頭前野を高頻度で刺激する方法です^{1, 6}。うつ病患者では、左背外側前頭前野の機能が低下していると考えられるため^{7, 8}、同部位を高頻度刺激することにより、うつ病を改善させようとするものです。背外側前頭前野は、ちょうど左右の前額に位置しています。ふたつめは、右背外側前頭前野を低頻度で刺激する方法です^{1, 6}。どちらの刺激方法も、複数の sham 刺激を比較対照とした二重盲検ランダム化試験によって、TMS の抗うつ効果が実証されていますが^{4, 5, 9-12}、治療機器として薬事承認されている国では、いずれも左背外側前頭前野へ



の高頻度刺激について承認しているため、ここでは左背外側前頭前野への高頻度刺激について説明します。

2008年10月に米国FDAが、うつ病の治療装置としてTMSを承認しました。承認の根拠となった臨床研究から、複数の抗うつ薬による適切な薬物療法に反応しない治療抵抗性うつ病患者にはTMSが効きにくいこと、しかし1種類の抗うつ薬による薬物療法に反応しないうつ病患者を対象とするとTMSが効きやすいことが分かりました^{4, 13}。

3. TMS の有効性

TMSによって、どれくらいうつ病が良くなるのでしょうか？厳格な試験デザインである二重盲検ランダム化試験によると、6週間のTMSを受けた後の寛解率は、実際の刺激群では14.1%、sham刺激群では5.1%と報告されています(odds ratio=4.18, 95% CI, 1.32-13.24)⁵。寛解の定義は、うつ症状を評価するスケールによって異なるため、一概に説明できませんが、およそ、うつ症状がなくなった状態をいいます。日常の臨床に近い非盲検で行われた試験では、6週間のTMSによって、27.1%のうつ病患者が寛解し、3週間の抗うつ薬による維持療法の導入後には36.5%のうつ病患者が寛解しています¹⁴。引き続き24週間の維持療法の経過観察期には、うつ症状の増悪した患者には追加TMSが併用されているものの、およそ50-60%のうつ病患者が寛解しています¹⁵。一方、10%のうつ病患者は追加TMSを受けても再発しています¹⁵。

4. TMS の安全性

TMSの一般的な副作用としては、刺激部位の痛みや不快感、頭痛などがあります^{4, 5}。どれも刺激中に認められ、刺激後も持続することはまれです¹⁶。重篤な副作用としては、けいれん発作の誘発があります。米国FDAが承認したTMSの有害事象報告によれば、現在までに6件のけいれん発作の報告があります。2008年10月の承認から、現在までに、およそ8,000人のうつ病

患者が、計 250,000 回(日)の TMS を受けています。患者1人あたり約 31 回(日)、平均 6 週間の TMS を受けている計算になります。したがって、けいれん発作の頻度は、1 回あたり 0.003%未満、患者1人あたり 0.1%未満となります。

文責

杏林大学 医学部 精神神経科学教室

鬼頭伸輔

引用文献

1. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 8: 559–567, 2007.
2. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 117: 2584–2596, 2006.
3. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 116: 165–173, 2007.
4. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, 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.
5. George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 67: 507–516, 2010.
6. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 160: 835–845, 2003.
7. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, et al. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res* 148: 33–45, 2006.
8. Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neurosci Res* 68: 77–87, 2010.
9. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 56: 315–320, 1999.

10. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 19: 59–62, 2004.
 11. Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, et al. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 655–666, 2006.
 12. Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, et al. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 26: 229–234, 2009.
 13. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, 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. Avery DH, Isenberg KE, Sampson SM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depressive disorder: clinical response in an open-label extension trial. *J Clin Psychiatry* 69: 441–451, 2008.
 15. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul* 3: 187–199, 2010.
 16. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, 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.
-