

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：22701
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791345
 研究課題名（和文） 経頭蓋磁気刺激法の気分障害に対する治療プロトコルの最適化と神経可塑性変化の検討
 研究課題名（英文） Optimization of the therapeutic protocol of the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to mood disorder and investigation of the rTMS-induced neuroplasticity.
 研究代表者
 中村 元昭（NAKAMURA MOTOAKI）
 横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
 研究者番号：50464532

研究成果の概要（和文）：薬物治療抵抗性のうつ病の患者群を対象として、反復性経頭蓋磁気刺激法（rTMS）の有効性を厳密に調べるランダム化比較試験（RCT）のデザインを開発した。精度の高いシャム刺激を対照群として、複数の治療プロトコルの直接比較や、再発予防効果の検証が可能となる臨床試験である。現時点で RCT の被験者数は目標数に達していないため、rTMS 前後の生物学的変化も含めた本研究の最終的な解析は RCT 終了時点にて行なう。

研究成果の概要（英文）： We have established a randomized controlled trial (RCT) protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the medication-resistant patients with major depression, controlled with a sophisticated sham rTMS system. The present RCT design could make it possible to compare different rTMS protocols directly during the acute phase and to examine a prophylactic effect of rTMS during the maintenance phase. As this RCT has not been completed so far, the final analyses, including neurobiological changes induced by consecutive rTMS sessions, are going to be done after the RCT completion.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：経頭蓋磁気刺激法、気分障害、背外側前頭前野、脳画像、脳波、神経可塑性

1. 研究開始当初の背景

うつ病治療の主役は抗うつ薬による薬物療法であるが、うつ病患者のおよそ3人に1人は薬物治療抵抗性であることが世界中の臨床研究から示唆されている。このような背景において、うつ病の非薬物療法に関する臨床研究が強く望まれている。2000年以降侵襲性の脳刺激法が米国を中心として精神疾患に治療応用されつつある。2008年には反復性経頭蓋磁気刺激法（rTMS）がうつ病の治療として米国FDAに承認された。rTMSは薬物治療抵抗性の患者群に対して薬物療法と同等の

抗うつ効果を示し、副作用が軽微であったことがFDA承認の根拠とされている。しかし、国内の精神科医療においては、rTMSの臨床研究は少ないのが実状であり、プラセボ刺激（シャム刺激）を用いたランダム化比較試験（RCT）の報告はなされていないのが実状である。

2. 研究の目的

薬物治療抵抗性を示す大うつ病性障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激法（rTMS）の安全性と有効性（抗うつ効果、前頭葉機能改善効果）について、シャム対照群（プラセボ

群)と比較しながら検証する(シャム対照二重盲検並行群間ランダム化比較試験、およびセミクロスオーバー非盲検試験)。背外側前頭前野(DLPFC)を刺激部位としたrTMS前後の神経生物学的変化について、MRI、脳波、心拍変動(迷走神経機能)を用いて縦断的に検証する。複数種類のrTMS刺激プロトコル(高頻度および低頻度)についてその安全性、有効性、神経生物学的変化を比較検討する。

3. 研究の方法

介入方法:ランダム化比較試験(RCT)期(最初の4-6週間)においては、1)左前頭前野背外側面に対する高頻度刺激、2)右前頭前野背外側面に対する低頻度刺激、3)シャム刺激の3治療群を設定した。RCT期に続く非盲検試験期においては、右前頭前野背外側面に対する低頻度刺激に加えて、ダブルコンコイルを用いた前頭前野内側面への低頻度刺激のプロトコルも設定した。刺激部位は超音波を用いたニューロナビゲーションシステムを用いて同定した。本研究は神奈川県立精神医療センター倫理審査委員会の承認を受け、全ての被験者から研究に参加する前にインフォームドコンセントを取得した。

4. 研究成果

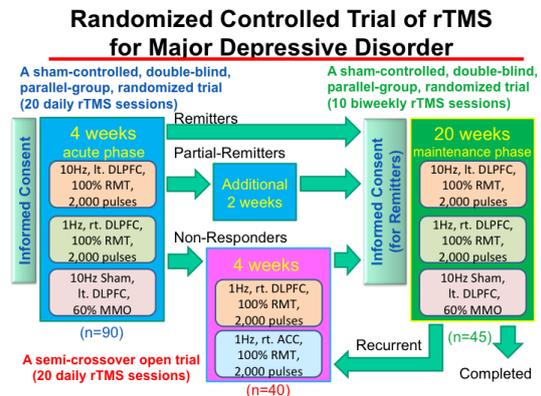
本報告書作成時点において、18名の被験者が当該試験にエントリーし、内14名が研究を完了している。総被験者数としては、80~90名程度を目標としているため本RCTは当該研究期間(2011~2012年度)を超えて実施する必要がある。RCTの性質上、研究終了前にデータを解析することが困難であるため当報告書作成時点においては、RCTによる有効性・安全性の検討と神経生物学的検討はこれからの課題である。

本研究課題の該当期間における実績としては、(1)RCTとセミクロスオーバー非盲検試験のプロトコル確立と倫理審査委員会での承認、(2)精度の高いシャム刺激(プラセボ条件)の実現、(3)新規性の高い空冷式ダブルコンコイルを用いた前頭前野正中部刺激のプロトコル確立、(4)rTMS早期導入に関する日本生物学的精神医学会から厚生労働省への要望書作成支援、(5)日本精神神経学会のrTMS作業部会でのrTMS臨床応用ガイドライン作成の支援、などが挙げられる。

(1) RCTデザインの確立

米国における最新の大規模RCT(George MS, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. Arch Gen Psychiatry.

2010 May;67(5):507-16.)を手本として、シャム対照二重盲検並行群間ランダム化比較試験、およびセミクロスオーバー非盲検試験を計画した(下図参照)。安静時運動閾値(RMT)



の高い東アジア人種を想定し、忍容性の観点から刺激強度を100%RMTとしたこと、さらにRMTの高い症例には右DLPFCへの低頻度rTMSを治療アームに加えたことが、日本人の体質に合わせた工夫である。さらに維持療法(再発予防)としてのrTMSプロトコルを検証するRCTを追加している点も臨床現場のニーズに配慮していると言える。研究倫理的配慮としてNon-Responderに該当する被験者にはセミクロスオーバー非盲検試験を設定した。

(2) 精度の高いシャム刺激(プラセボ条件)の実現

英国Magstim社に空冷式8の字コイルのシャムコイルを特注した。外観上全く区別できないだけでなく、音(刺激音、空冷音)とTMSパルスに同期したコイルからの振動までも忠実に再現できるシャムコイルである。我々はさらにプラセボ条件の精度を高める目的で、TMSパルスに同期した筋収縮も再現した。これは9mA程度(感覚閾値の3倍)の電気刺激をTMSパルスに同期させることで実現できた。以上のプラセボ条件を用いることで、より厳密な有効性の検証が可能であると考えられる。

(3) 前頭前野正中部へのrTMSプロトコルの検証

これまでのRCTにおいて、rTMSを用いたうつ病治療の刺激部位は左または右のDLPFCのみであった。従来の70mm径の8の字コイルは刺激深度が頭皮から20mm程度であり、前帯状回(ACC)などの前頭前野正中部を刺激するには深度が足りないという事情があった。DLPFCよりも情動への関与が深いと考えられる前帯状回近傍を刺激するために、35~40mm程度の刺激深度を有する110mm径のダブルコンコイルを使用することを考えた。そこで英国Magstim社に依頼して、本邦初の空冷式

ダブルコイルを特注した。まだダブルコイルを用いたうつ病への rTMS についてはエビデンスがないため、非盲検試験での使用に限定した。しかし、この新規 rTMS プロトコルの導入によって DLPFC 刺激で効果がなかった症例に ACC 近傍刺激が有効であるのかどうかを検証することが可能となる。

(4) 未承認医療機器の早期導入制度

2012 年 10 月、日本生物学的精神医学会から厚生労働省へ rTMS の早期導入制度 (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/soukidounyuu2/) に関する要望書を提出した。要望書の作成にあたっては当該研究での経験や成果の一部が活かされている。rTMS 装置の薬事承認、臨床応用へ向けた重要なステップである。これに関連して本研究代表者は厚生労働省でのヒアリングにおいて当該研究の経験をもとに意見を述べた。

(5) rTMS 臨床応用ガイドライン策定

rTMS 技術を精神医学臨床へ導入するにあたってのガイドライン作成が要望されている。日本精神神経学会の ECT 検討委員会内に rTMS 作業部会が設置され、本研究代表者も委員となった。今後、当該研究での経験や成果に基づいて、実施プロトコル、適応となる患者要件、施設基準、医師基準、研修プログラムなどの具体的検討に入る予定である。これは rTMS を適切に臨床応用する上で重要な取り組みである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Noda Y, Nakamura M, Takashi Saeki T, Inoue M, Iwanari H, Kasai K. Potentiation on quantitative electroencephalograms following Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Major Depression. Neuroscience Research. 2013 InPress. 査読あり
- ② Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H, Hirayasu Y. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode. Brain stimulation. 2013 May;6(3):390-6. 査読あり
- ③ Nakamura M. Neuromodulation in

clinical psychiatry; its history, present, and future. Japanese Journal of Biological Psychiatry 2012; 23 (2): 121-129. 査読あり

- ④ Nakamura M. Therapeutic Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2012;114(11):1131-1149. 査読あり
- ⑤ Nakamura M. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to major depression. Japanese Journal of Biological Psychiatry, 2011, 22(3):181-189. 査読あり

[学会発表] (計 5 件)

- ① 中村 元昭: 「rTMS の科学的基盤」 トピックフォーラム 17 「うつ病に対する rTMS 治療の有効な臨床応用にむけて」 第 109 回日本精神神経学会学術総会 福岡国際会議場(福岡県) (2013 年 5 月 25 日)
- ② 中村 元昭: 「rTMS の有効性を高める」 シンポジウム 29 「ECT の進歩と rTMS への期待」 第 109 回日本精神神経学会学術総会 福岡国際会議場(福岡県) (2013 年 5 月 24 日)
- ③ 中村 元昭: 「rTMS の作用機序-主に脳形態画像と脳波の側面から-」 シンポジウム 8 「電気けいれん療法・磁気刺激療法の生物学的基盤」 第 34 回日本生物学的精神医学会 神戸国際会議場(兵庫県) (2012 年 9 月 28 日)
- ④ Nakamura M. Biology of rTMS: structural and electrophysiological brain alterations induced by rTMS possibly associated with its antidepressant effect. Symposium Presentation at World Congress of Asian Psychiatry (WCAP), August 2, 2011, Melbourne, Australia.
- ⑤ Nakamura M, Noda Y, Saeki T, Kawamoto E, Nagafusa Y, Inoue M, Yamamoto Y, Iwama H, Iwanari H, and Hirayasu Y. Navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied to major depression and rTMS-induced structural brain alterations. Oral Presentation at 10th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP), June 2, 2011, Prague, Czech Republic.

[図書] (計 4 件)

- ① 中村 元昭: 【経頭蓋磁気刺激の臨床、研究への応用】 うつ病治療への応用. 精神科 22 巻 2 号, 2013
- ② 中村 元昭: うつ病 (分担). 精神保健

- 福祉白書（2013年版）. 中央法規, 2012.
- ③ 中村 元昭： 遺伝子多型 (COMT、BDNF、NRG1) と脳構造・脳機能（神経画像遺伝学）. 精神科治療学 26(11). 星和書店, 2011.
- ④ 中村 元昭： DTI (Diffusion Tensor Imaging) (分担). 精神科臨床評価検査法マニュアル. 「臨床精神医学」編集委員会 (編集). アークメディア, 2011.

[その他]

ホームページ等

<http://www.kinkou.org/rTMS.html>

当該研究の取り組みの一部が 2012 年 2 月 12 日の NHK スペシャル「ここまで来た！うつ病治療」において紹介された。

<http://www.nhk.or.jp/special/onair/120212.html>

同ドキュメンタリー番組は書籍化され、以下の書籍の中でも当該研究での成果の一部が紹介されている。

NHK 取材班:NHK スペシャル ここまで来た！うつ病治療 宝島社, 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 元昭 (NAKAMURA MOTOAKI)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号：5 0 4 6 4 5 3 2

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

野田 賀大 (NODA YOSHIHIRO)
東京大学・医学研究科・大学院生
研究者番号：該当なし

佐伯 隆史 (SAEKI TAKASHI)
横浜市立大学・医学研究科・大学院生
研究者番号：該当なし

早坂 俊亮 (HAYASAKA SHYUNSUKE)
横浜市立大学・医学研究科・大学院生
研究者番号：該当なし

土屋 美江 (TSUCHIYA YOSHIE)
横浜市立大学・医学部・医局員
研究者番号：該当なし

伊津野 拓司 (IZUNO TAKUJI)
昭和大学・医学部・医局員
研究者番号：該当なし