

特集 2 精神疾患治療におけるニューロモジュレーションの現状と開発の動向**1. 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による治療抵抗性うつ病への維持療法**鬼頭 伸輔^{1,2)}

抄録：うつ病は再燃・再発しやすい疾患であり、急性期治療に引き続く治療戦略が肝要となる。特に治療抵抗性うつ病では、再燃・再発を防ぐための連続・維持療法（以下、維持療法）の確立が喫緊の課題といえる。反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は、非侵襲的に脳皮質を刺激し興奮性を修飾する技術であり、複数の臨床試験やメタ解析から治療抵抗性うつ病への有効性が実証されている。rTMS 療法の長期効果に関するメタ解析では、急性期 rTMS 療法後の再燃・再発を防ぐための治療選択肢として、維持 rTMS 療法が有用であることが示されている。筆者のグループは、治療抵抗性うつ病患者に対して 6 週間の急性期 rTMS 療法を行い、寛解に至った 2 名に対して、12 カ月間の維持 rTMS 療法を導入し、その有用性を報告した。最後に、現在準備を進めている維持 rTMS 療法の標準化および保険収載を目的とした多施設、前向き、非無作為化縦断研究の概要を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (2) : 67-70, 2022

Key words : repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), treatment-resistant depression, maintenance therapy, relapse, recurrence

はじめに

うつ病は再燃・再発しやすい疾患であり、急性期治療に引き続く治療戦略が肝要となる⁷⁾。特に薬物療法が奏効しない治療抵抗性うつ病では、再燃・再発を防ぐための連続・維持療法（以下、維持療法）の確立が喫緊の課題といえる²⁾。反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) は、非侵襲的に脳皮質を刺激し興奮性を修飾する技術であり、複数の臨床試験やメタ解析から治療抵抗性うつ病への有効性が実証されている^{4, 6)}。わが国でも、薬物療法が奏効しないうつ病への治療選択肢として、2019 年 6 月から rTMS 療法が導入された。最大 6 週間まで保険診療として実施できる⁸⁾。一方、6 週間の急性期 rTMS 療法後の治療戦略は、まだ確立していない。本稿では、6 週間の急性期 rTMS 療法に引き続く治療戦略と rTMS 療法の長期効果についてまとめる。次に筆者のグループが急性期 rTMS 療法後に維持 rTMS 療法を行った 2

症例の提示を行い、最後に現在準備を進めている多施設、前向き、非無作為化縦断研究の概要を紹介する。

1. 急性期 rTMS 療法後の治療戦略

急性期 rTMS 療法後の治療戦略としては、rTMS 療法中の併用抗うつ薬の継続、lithium の付加、マインドフルネス認知行動療法、rTMS による維持療法などが選択肢となる¹⁾。おそらく、実臨床では rTMS 療法中の併用抗うつ薬の継続がたいい選択されているが、急性期 rTMS 療法後に抗うつ薬が再燃・再発を予防するかどうかの検証は、まだ行われていないのが現状である。lithium の付加・併用は、最近のメタ解析でも電気けいれん療法後の再燃率を減らすことが示されている³⁾。一方、lithium もまた、rTMS 療法後の再燃・再発の効果検証は行われていない。マインドフルネス認知行動療法も、同様に rTMS 療法後の効果検証が待たれるところである。

Maintenance therapy for treatment-resistant depression using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 (〒 187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1) Shinsuke Kito : National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry. 4-1-1 Ogawa-higashi, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

2) 東京慈恵会医科大学精神医学講座 (〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8) Shinsuke Kito : Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine. 3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

【鬼頭 伸輔 E-mail : kito@ncnp.go.jp】

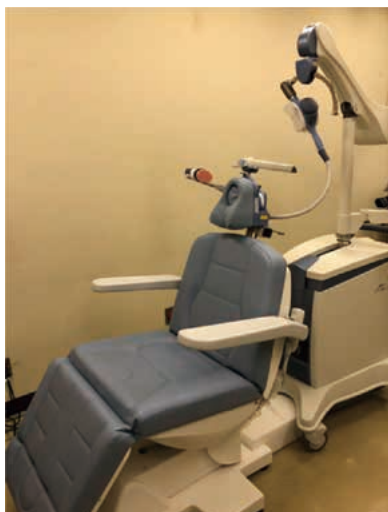


図1 NeuroStar TMS 治療装置 (Neuroneticus, 米国)

rTMSによる維持療法については、少数例を対象とした無作為化試験や観察研究が複数報告されているが⁹⁾、いずれも試験デザイン、刺激条件、評価方法、観察期間などの差異が大きく、今後の課題として適切な試験デザインに基づく臨床研究が求められている⁹⁾。

2. 急性期 rTMS 療法の長期効果

次に、メタ解析による急性期 rTMS 療法の長期効果について述べる。2002年から2018年までに公表された19試験のうち、基準に合致する18試験、732名のうつ病患者を対象としたメタ解析では、rTMS療法反応者の反応維持率(95%信頼区間)は、それぞれ3カ月後、66.5%(57.1~74.8%)、6カ月後、52.9%(40.3~65%)、12カ月後、46.3%(32.6~60.7%)であった¹⁰⁾。さらにrTMSによる維持療法あり群の反応維持率(95%信頼区間)は、それぞれ3カ月後、76.2%(63~85.8%)、6カ月後、61.1%(49.8~71.3%)であり、維持療法なし群では、3カ月後、56.1%(43.6~67.8%)、6カ月後、38.5%(21.9~58.3%)であった¹⁰⁾。また、rTMS療法の長期効果に寄与する因子として、患者が女性であること、維持rTMS療法を受けていることが示されたが、刺激部位、刺激強度、刺激回数、刺激頻度、治療日数などの刺激条件とは関連がなかった¹⁰⁾。これらの知見は、急性期 rTMS 療法後の再燃・再発を防ぐための治療選択肢として、維持 rTMS 療法が有用であることを示唆する。

表1 2症例の臨床的背景

	年齢	性別	発症年齢	HAMD	エピソード回数	エピソード期間
症例1	64歳	男性	55歳	14	5	5カ月
症例2	52歳	男性	35歳	46	4	12カ月

(文献5をもとに作成)

3. 維持 rTMS 療法を導入した2症例

筆者のグループは、治療抵抗性うつ病患者に週5日6週間の急性期 rTMS 療法を行い、寛解に至った患者に対して、12カ月間の維持 rTMS 療法を行った⁵⁾。rTMS療法にはNeuroStar TMS治療装置(Neuroneticus, 米国)を用いた(図1)。なお、急性期の週5日6週間の rTMS 療法は入院で行い、維持 rTMS 療法は外来で実施した。刺激部位、刺激強度、刺激頻度、刺激回数などの刺激条件は、左前頭前野、10 Hz、120% MT、3,000 pulsesとし、急性期および維持期では同一とした⁵⁾。なお、維持療法期間の前半6カ月は週1日の rTMS 療法を行い、後半6カ月は隔週で行った⁵⁾。維持 rTMS 療法を導入した2症例の臨床的背景およびうつ症状の変化を示す(表1, 図2)。症例1は rTMS 療法開始から4週間の時点で寛解し、症例2は2週間の時点で寛解した。また、2症例ともに、12カ月間の維持 rTMS 療法期間中も寛解を維持し、けいれん発作や軽躁・躁病エピソードは認められなかった⁵⁾。

4. 今後の展開

現在、先進医療として準備を進めている維持 rTMS 療法の有効性及び安全性に関する多施設、前向き、非無作為化縦断研究の概要を紹介する(図3)。保険診療である急性期 rTMS 療法に反応あるいは寛解した患者を対象とし、維持 rTMS 療法は先進医療として導入する。維持療法期間は12カ月間と比較的長期に及ぶため、二重盲検無作為化は実現可能性の観点から行わず、非無作為化とし、薬物療法群(150名)と rTMS 療法併用群(150名)における12カ月までの再燃・再発率を主たるエンドポイントとする。

まとめ

実臨床では、6週間の rTMS 療法が奏効し、寛解に至った患者が再燃・再発することが少なからず経

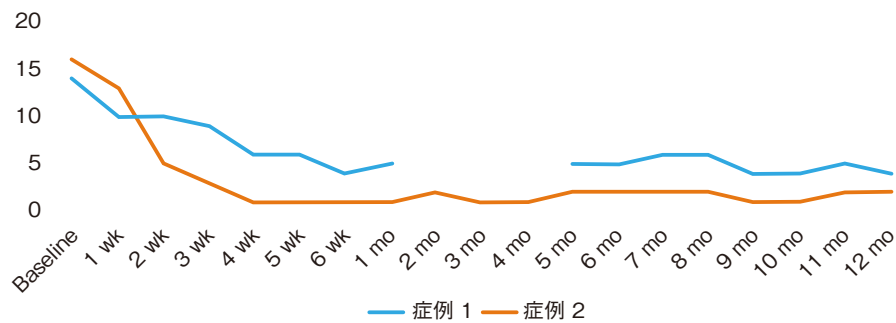


図2 急性期および維持療法期のうつ症状の変化

うつ症状の変化は、ハミルトンうつ病評価尺度17項目の総得点で示し、7点以下を寛解と定義した。COVID-19に伴う緊急事態宣言や院内感染状況のため、データが一部欠損している。(文献5をもとに作成)

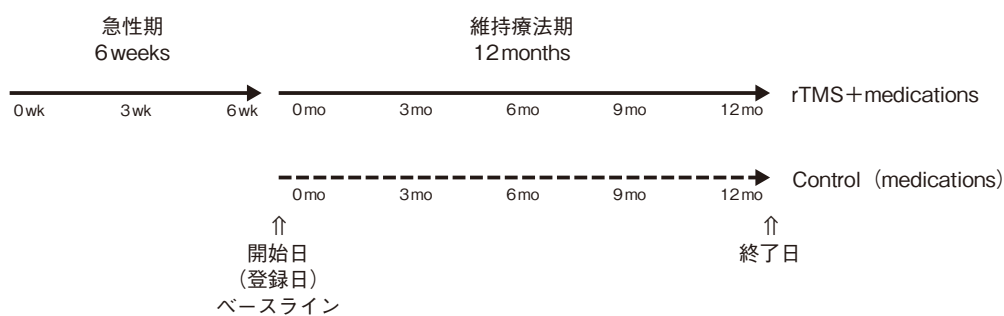


図3 維持rTMS療法の研究概要

(文献5をもとに作成)

験される。本稿では、急性期 rTMS 療法後の治療戦略、特に維持 rTMS 療法についてまとめた。維持 rTMS 療法の標準化および保険収載は今後の課題である。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) Fitzgerald PB (2019) Is maintenance repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with depression a valid therapeutic strategy? *Clin Pharmacol Ther*, 106 : 723-725.
- 2) 鬼頭伸輔 (2020) 精神神経疾患におけるニューロモデュレーションの現状と展望. *日本ステイミュレーションセラピー学会会誌*, 1 : 3-10.
- 3) Lambrichts S, Detraux J, Vansteelandt K, et al (2021) Does lithium prevent relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression? A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 143 : 294-306.
- 4) Li H, Cui L, Li J, et al (2021) Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression : a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*, 287 : 115-124.
- 5) Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, et al (in press) A 12-month maintenance therapy using repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : a report of two cases. *Asian J Psychiatr*.
- 6) Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, et al (2019) Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults : systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 364 : l1079.
- 7) Nierenberg AA, Petersen TJ and Alpert JE (2003) Prevention of relapse and recurrence in depression : the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J Clin Psychiatry*, 64 : 13-17.
- 8) 日本精神神経学会 (2017) 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 適正使用指針 (https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Guidelines_for_appropriate_use_of_rTMS.pdf).
- 9) Rachid F (2018) Maintenance repetitive transcranial

al magnetic stimulation (rTMS) for relapse prevention in with depression : A review. *Psychiatry Res*, 262 : 363-372.

Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation : Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*, 12 : 119-128.

10) Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, et al (2019)

■ ABSTRACT

Maintenance therapy for treatment-resistant depression using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

Shinsuke Kito

- 1) *National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry*
- 2) *Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine*

Depression is a disorder that is prone to relapse and recurrence, and a therapeutic strategy is needed after acute treatment. Especially in treatment-resistant depression, the establishment of continuous / maintenance therapy (hereinafter referred to as maintenance therapy) to prevent relapse / recurrence is an urgent issue. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive technique that stimulates the cerebral cortex and modifies its excitability, and has been demonstrated to be effective in treatment-resistant depression from several clinical trials and meta-analyses to date. A meta-analysis of the long-term effects of rTMS therapy has shown that maintenance rTMS therapy is useful as a treatment option to prevent relapse and recurrence after acute rTMS therapy. The authors' group delivered 6 weeks of acute rTMS therapy to patients with treatment-resistant depression and introduced 12 months of maintenance rTMS therapy for 2 patients in remission and reported the usefulness of maintenance rTMS therapy. Finally, we give an overview of a multicenter, prospective, non-randomized longitudinal study to aim at standardizing and insuring maintenance rTMS therapy, which is currently under preparation.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (2) : 67-70, 2022)
