

経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の治療

抗うつ機序と治療反応性の予測因子に関する研究

鬼頭伸輔 長谷川崇 古賀良彦

杏林大学医学部精神神経科学教室

我が国でも、経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）が新規抗うつ療法として臨床に導入されつつある。著者らは神経画像学的アプローチを用いた一連の研究によって、経頭蓋磁気刺激の抗うつ機序に関する神経解剖学的相関を明らかにした。さらに、研究奨励賞受賞論文である Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression (Brain Stimul 5: 547-553, 2012) から得られた知見は、背外側前頭前野や腹外側前頭前野の脳血流量が、その治療反応性の予測因子として利用できる可能性を示唆する。以下、この総説で概略する。

経頭蓋磁気刺激は、非侵襲的に大脳皮質を刺激し皮質や神経連絡を介して皮質下の活動性を変化させる方法である。当初は、神経生理学的検査として利用されてきたが、1993年に初めて治療抵抗性うつ病に応用され、1996年には抗うつ療法としての有効性が報告されている。うつ病を対象とした脳画像研究は、背外側前頭前野、前部帯状回などの低活動、情動に関連した領域である扁桃核、前頭葉眼窩野、脳梁膝下部などの過活動が、その病態に関与していることを明らかにした。これらの知見の中で、最も再現性の高いものは、左背外側前頭前野の低活動（hypofrontality）である。

主に運動野を刺激部位として集積された知見によれば、5-20Hzの高頻度刺激は刺激部位の活動性を増強し、1Hzの低頻度刺激は刺激部位の活動性を減少させることが知られている。背外側前頭前野を刺激した場合でも、高頻度刺激は刺激部位の脳血流量を増加させ、低頻度刺激は脳血流量を減少させる。したがって、うつ病の治療では、左前頭前野を刺激部位として高頻度刺激を行う。左前頭前野への高頻度刺激は、複数の二重盲検比較試験によっ

て、その抗うつ効果が実証されている。一方、右前頭前野への低頻度刺激も、うつ病に有効であることが知られている。著者らの一連の研究は、左前頭前野への高頻度刺激による抗うつ効果は、左背外側前頭前野、前部帯状回などの領域の脳血流量の増加と相関し、右前頭前野への低頻度刺激による抗うつ効果は、前頭葉眼窩野、脳梁膝下部などの領域の脳血流量の減少と相関していることを示した。

次に経頭蓋磁気刺激の治療反応性の予測因子を探索するために、うつ病の病態に関与していると考えられる前頭前野の上前頭回、内側前頭部、中前頭回、下前頭部、前部帯状回、梁下野、眼窩野、直回の8領域に着目した。これら8領域、左右半球あわせて16領域の脳血流量に対して、最尤法とPromax回転による因子解析を行ったところ、上前頭回、内側前頭部、中前頭回、下前頭部から構成される因子と前部帯状回、梁下野、眼窩野、直回から構成される因子に分けられた。便宜的に前者の因子を背外側前頭前野、後者の因子を腹外側前頭前野と呼称し、これらの脳血流量と経頭蓋磁気刺激によるうつ症状の改善率の相関を調べた。右前頭前野への低頻度刺激によるうつ症状の改善率は腹外側前頭前野の脳血流量と正相関した（ $r = 0.42, P = 0.04$ ）。これは腹外側前頭前野の脳血流量が多いほど、この治療に反応しやすいことを示唆する。一方、左背外側前頭前野への高頻度刺激によるうつ症状の改善率は背外側前頭前野の脳血流量とは相関を認めず、背外側前頭前野と腹外側前頭前野の脳血流量比（DLPFC/VLPFC CBF Ratio）と逆相関した（ $r = -0.60, P = 0.002$ ）。これは背外側前頭前野の脳血流量が少なく、かつ腹外側前頭前野の脳血流量が多いほど、この治療に反応しやすいことを示唆する。

経頭蓋磁気刺激は、安全性と忍容性に優れた抗うつ療法であり、今後、臨床への普及が大きく期待される。そ

の抗うつ機序には刺激部位である背外側前頭前野のみならず、前部帯状回、前頭葉眼窩野、脳梁膝下部などの領域が関与している。さらに、治療反応性の予測因子として、認知に関連した背外側前頭前野と情動に関連した腹外側前頭前野の脳血流量が利用できる可能性がある。

参考文献

1. 鬼頭伸輔, 藤田憲一, 古賀良彦: rTMS のうつ病への臨床応用. 臨床脳波 47: 313-317, 2005.
2. 鬼頭伸輔, 藤田憲一, 古賀良彦: わが国における反復磁気刺激の多施設共同研究. Depression Frontier 4: 74-78, 2006.
3. 鬼頭伸輔: 高頻度経頭蓋磁気刺激 rTMS によるうつ病の治療と SPECT を用いた局所脳血流の変化. 平成 17 年度財団法人井之頭病院研究紀要 29-35, 2006.
4. 鬼頭伸輔, 藤田憲一, 古賀良彦: 経頭蓋磁気刺激療法—脳刺激が神経・精神疾患の治療法として有用か—経頭蓋磁気刺激のうつ病治療への臨床応用. 神経治療学 23: 483-487, 2006.
5. Kito S, Fujita K, Koga Y: Changes in regional cerebral blood flow after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment-resistant depression. Aust N Z J Psychiatry 41 (Suppl. 2): A384-A385, 2007.
6. Kito S, Fujita K, Koga Y: Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 20: 74-80, 2008.
7. Kito S, Fujita K, Koga Y: Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology 58: 29-36, 2008.
8. Kito S, Hasegawa T, Fujita K, Koga Y: Changes in hypothalamic-pituitary-thyroid axis following successful treatment with low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Psychiatry Res 175: 74-77, 2010.
9. Kito S, Hasegawa T, Okayasu M, Fujita K, Koga Y: A 6-month follow-up case report of regional cerebral blood flow changes in treatment-resistant depression after successful treatment with bilateral transcranial magnetic stimulation. J ECT 27: e12-14, 2011.
10. Kito S, Hasegawa T, Koga Y: Neuroanatomical correlates of therapeutic efficacy of low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Psychiatry Clin Neurosci 65: 175-182, 2011.
11. 鬼頭伸輔: 磁気刺激によるうつ病の治療. 総合リハビリテーション 39: 1061-1066, 2011.
12. 鬼頭伸輔: うつ病研究における国内の動向. 前頭前野とうつ病の病態. Depression Frontier 9: 88-93, 2011.
13. 鬼頭伸輔, 長谷川崇: シータバースト経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療の有効性に関する研究. 平成 22 年度財団法人井之頭病院研究紀要 3-11, 2011.
14. Kito S, Hasegawa T, Koga Y: Cerebral blood flow in the ventromedial prefrontal cortex correlates with treatment response to low-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. Psychiatry Clin Neurosci 66: 138-145, 2012.
15. 鬼頭伸輔: 米国で治療法と認められた rTMS の可能性. Pharma Medica 30: 31-34, 2012.
16. 鬼頭伸輔: 経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療と脳機能画像. 精神神経学雑誌 114: 601-607, 2012.
17. 鬼頭伸輔: 経頭蓋磁気刺激 (TMS) によるうつ病の治療. HUMAN SCIENCE 23: 22-25, 2012.
18. 鬼頭伸輔: 経頭蓋磁気刺激によるうつ病治療: TMS-SPECT 研究. 日本生物学的精神医学会誌 23: 131-136, 2012.
19. Kito S, Hasegawa T, Koga Y: Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression. Brain Stimul 5: 547-553, 2012.
20. 鬼頭伸輔, 長谷川崇, 古賀良彦: 右前頭前野への低頻度経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の治療と抗うつ機序. 精神神経学雑誌 114: 1011-1017, 2012.
21. 鬼頭伸輔: 磁気刺激の応用: うつ病の治療. 医学のあゆみ 244: 617-620, 2013.
22. 鬼頭伸輔: うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS). 臨床精神医学 42: 469-474, 2013.
23. 鬼頭伸輔: 経頭蓋磁気刺激による治療抵抗性うつ病の治療と機能的結合性: TMS-EEG 研究. 日本薬物脳波学会誌 (in press).
24. Kito S, Pascual-Marqui RD, Hasegawa T, Koga Y: High-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation modulates resting EEG functional connectivity for gamma band between the left dorsolateral prefrontal cortex and precuneus in depression. Brain Stimul (in press).