

## Neuromodulation Therapy の発達 - 電気・磁気刺激療法の歴史と将来！

昨年、反復経頭蓋時期刺激療法 (rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation) が、うつ病の治療法として保険  
収載となり広く行われるようになった。これから標準的な rTMS に加えて、いろいろな精神障害を適応とする神経回路  
の機能修復を目標にした様々な電気・磁気刺激法が開発されてくることが期待されている。

### 1. 電気けいれん療法 (ECT: electroconvulsive therapy)

1950 年代に有効な向精神薬 (抗精神病薬や抗うつ剤) が導入される以前は、精神科領域は殆ど有効な治療法を持た  
なかった。そのなかで、1938 年、イタリアのウーゴ・チェルレッティとルシオ・ビニにより、電気けいれん療法  
(ECT: electroconvulsive therapy) が、両前頭葉上の皮膚に電極をあてて通電することで人為的にけいれん発作を誘発  
する治療法として開発された。当初は統合失調症患者に対するショック療法として考案されたものであり、日本では  
1939 年に、九州大学の安河内五郎と向笠広次によって始められた。

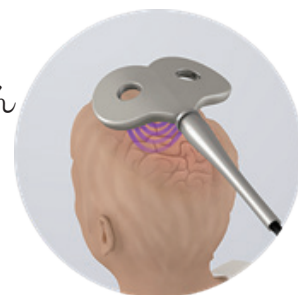
初期の ECT は、サイン波の交流電流を頭部に通電し、実際に四肢・体幹筋にけいれん  
を起こすもの (有けいれん ECT) であり、興奮の強い統合失調症に用いられていた。統合  
失調症患者を描いた映画「カッコーの巣の上で」でも ECT 療法の映像がでてくる。作用  
機序は今もって不明であるが、他の疾患にも広く応用されて急速に普及し、精神科領域に  
おいて一般化した治療法として用いられるようになった。筆者が精神科医になりたての  
1970 年頃までは、右図に示すサイン波交流の通電機器で「木箱」の通称で呼ばれていた  
が、患者に恐怖感を与えることや強直間代けいれんに伴う骨折、呼吸器系・循環器系の副作用が少なからず起こること  
が問題であった。



1980 年代より、サイン波治療器より少ない電気量での発作誘発が可能なパルス  
波治療器が用いられるようになり、通電後の脳のけいれん波と同期した体の全身  
けいれんが起こらないように静脈麻酔薬と筋弛緩薬を併用する修正型 (mECT:  
modified electroconvulsive therapy) が用いられるようになった。本邦でも 2002  
年にパルス波治療器 (サイマトロン) が医療機器として承認され (左図)、現在は  
インフォームド・コンセントを得たうえで、大うつ病・躁病・緊張病の治療手段として、麻酔科医による身体管理下  
での mECT が行われている。

### 2. 経頭蓋磁気刺激法 (TMS : Transcranial Magnetic Stimulation)

1985 年に Anthony T Barker が経頭蓋磁気刺激法 (TMS) により開発した治療機器であるが、  
筆者も阪大時代に研究用として導入し研究を始めた。TMS として高頻度磁気は活動を刺激し、  
低頻度磁気では脳内活動を抑制することが知られていたが、最初は不用意な磁気刺激はてんかん  
を惹起する可能性が言われており、八の字コイルを用いた反復低頻度磁気刺激によるうつ病の  
治療が研究テーマであった。当時の脳機能画像装置 (CT, MRI など) による脳部位の同定と  
それに対応する刺激部位を組み合わせることにより精神疾患の新しい治療法が開発できるので  
はないかと考えていた。現在の精神科医は、薬物療法・精神療法・生活療法を活用して  
いるが、近い将来精神障害の治療法として脳刺激法に期待する気持ちもあった。  
当時 TMS に対する精神科医の反応は二分されていた。TMS は頭皮上のコイルに強力な電流を流し、神経系  
に磁場を誘発して神経活動を刺激しようとするものであるが、ECT の抗うつ効果には、てんかん誘発が必須  
とする考えが主流であった。この考えからてんかんを誘発しない TMS には抗うつ効果は期待できないと考える人も  
多かった。



それ以来 30 年が経過し、ようやく 2019 年にわが国においても rTMS が保険適応となった。NeuroStar 社の TMS 装置はテイジンが提供しており、主としてうつ病を適応として提供されている。

1990 年代は CT、MRI、PET、SPECT など脳機能画像の発展の時期であった。このような知見をもとに症状と脳部位の対応が可能となりつつあった時期であり、脳の地図を知ることと脳の刺激法とを結び付けたいと思う人は多かった。しかしながら動物実験のための小さなコイルに十分な磁気を発生させる技術には限界があり、動物実験は不可能であった。コイルの部位、刺激法、強度、周波数、パルス幅、パルス回数などを工夫して、米国では 2008 年に FDA による認可となり、現時点で 7 社の機器が認可されている。



### 3.TMS の研究状況

TMS は、通常 30–60 分のセッションを毎日 6 週間続ける療法であり、けいれん誘発無しに脳内回路の活動を変化させる治療法である。

対象は当初は難治性うつ病に限られていたが、最近はうつ病全般への効果が検討されている。刺激部位は以前は 5cm ルールにのって部位を決めていた（親指を伸展させる部位の 5cm 前方）が、1/3 の患者ではこの部位は前頭前野に届かない。神経質・不安の患者では 5cm ルールで有効だが、アンヘドニア患者ではさらに前方・内側部位が望ましいとされている。

コイル型には、円型コイル（原型）、8 の字型コイル（NeuroStar）、双円錐型コイル（double-cone coil より深部の刺激が可能）、H 字型コイル（深部 TMS (Deep TMS) などがある。うつ病患者の臨床試験に利用される旧来の 8 の字コイルは脳表面だけの刺激であるが、新型 H コイルはより広範な深部を刺激する。いくつかのコイルを利用して刺激する部位と抑制する部位を組み合わせることも可能となりつつある。

刺激法について、低周波数刺激は脳活動を抑制し、高周波刺激は刺激する。Theta burst stimulation (TBS) は、50Hz の triplet を 5Hz で繰り返す刺激法であるが、iTBS (intermittent theta burst) は興奮性で、continuous theta burst (cTBS) は抑制的に作用する。海馬と他の部位の連結を刺激すると考えられており、6 分間の iTBS は 30 分かかる標準的な rTMS とほぼ同等の有効性があるとされ、短時間で多くの患者を治療できる可能性がある。

用量は、これまでのところ安全性を規定する用量は定められていない。この 25 年間に TMS の用量は引き上げられてきたが、単純に用量を増やすと有効性が高まるというわけではない。むしろリズムが重要らしい。必ずしも 1 日一回の刺激がベストかどうかはわからない。

TMS の脳機能活動は、どのような脳活動時に刺激を与えるのが良いかは解明されていない。同時に発火するニューロンは同期するという Hebb の法則 (1949 年) は TMS にも当てはまるかもしれない。刺激中にどのような脳活動があるかは重要な観点であろう。TMS が LTD/LTP の原理で作用しているのならば、LTD/LTP を刺激する薬剤を投与して TMS を行う方法も考えられる。

### 4. 新しい TMS の応用

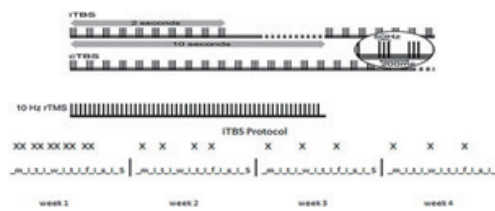
脳回路異常の精神疾患には効果がある可能性があるが、特定の回路異常が同定されていない統合失調症や自閉症にも試みられている。2020 年に OCD への適応が FDA により認められた。

#### Deep Transcranial Magnetic Stimulation: dTMS

強迫性障害 (OCD) では cortical-striatal-thalamic-cortical: CSTC 回路の異常が指摘されている。H 型コイルを用いて深部を刺激できるように改良した deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) を使い medial prefrontal/anterior cingulate cortex を刺激することにより OCD への治療効果が確認されている。

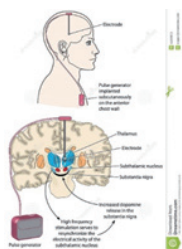
#### Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation

PTSD に対する Intermittent theta-burst stimulation (iTBS) の有効性が報告されている。Theta-burst stimulation (TBS) は 50Hz の高周波刺激を 5Hz 間隔で刺激する方法で、intermittent TBS (iTBS) と continuous TBS (cTBS) の二種類がある。前者は LTP に後者は LTD に対応する。θバーストは海馬と他の部位の連絡のための活動と考えられており海馬の侵入思考は θバーストが関与しており iTBS は PTSD を改善する。



#### Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate (SCC DBS)

2005 年に導入された難治性うつ病に対する Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate (SCC DBS) は、オープン研究では、193 名に対して 50-60% の有効率、30-40% の寛解率があった。28 名の難治性うつ病患者に対する SCC DBS の効果を検討した St. Jude Medical Neuromodulation Libra XP による刺激による PTSD 患者では、2-8 年間の観察で 50% 以上に反応があり、30% 以上が緩解していた。大きな副作用は認めなかった。



## 第十三回 CRRC セミナーのお知らせ

第十三回大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター研究会

日時 2020 年 3 月 31 日火曜日 11:00-13:00

場所 大阪河崎リハビリテーション大学 (1 号館 3 階第 2 ゼミ室)

研究報告は、本学理学療法専攻准教授の村西壽祥先生の「肩関節疾患に対する筋電図学的研究」、論文紹介は「脳機能の電気磁気刺激法の状況 (Mark S. George, Whither TMS: A Pone-Prick Pony or the Beginning of a Neuroscientific Revolution? AJP 176(11),904-910, 2019) です。ご期待ください。