

ワーキンググループによる評価(案)

選定候補品の名称	経頭蓋反復磁気刺激(rTMS)によるうつ病治療装置
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 難治性のうつ病性障害(単極型) 使用目的： 難治性のうつ病性障害(単極型)患者の前頭葉前部に経頭蓋磁気刺激を適用することによって、うつ病を改善することを目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： MAGPRO RD 製造企業名： Tonica Elektronik A/S 輸入企業名： インターリハ株式会社 ※本品は国内において、中枢神経又は末梢神経を刺激して生体の誘発反応の検査に用いる医療機器「マグプロ R30」として 2012 年に認証されている。
外国承認状況	●欧州:2011 年 10 月 14 日 CE マーク取得 【適応】 成人のうつ病性障害患者で、現在のうつ病エピソードに対し、2種類の抗うつ剤の最小有効量及び期間以上の投与によっても、満足いく改善が得られなかった患者を対象とする。

【対象医療機器の概要】

瞬間的に電流をコイルに流し、それによって形成される磁場に伴う誘導電流により、主として大脳皮質の神経軸索を刺激し、刺激部位や刺激頻度に応じて非侵襲的に大脳皮質の活動性を変化させることができる。本品は、次の機器から構成される。

- ・ Mag Pro スティミュレーター及び台車(マグプロ R30, ホルダーつき台車)
- ・ Motor Threshold 決定用コイル(コイル C-B60)
- ・ 治療部位のマーキング用品(コイル C-B60 用マーキングプレート、マーキング用ペン、キャップ、定規)
- ・ 患者の頭部の固定用具(治療用チェア、バキュームポンプ、バキュームピロー、スーパーフレキシブルアーム)
- ・ うつ病治療用コイル(コイル Cool-B65 とコイルクーラーユニット)
- ・ 絶縁変圧器

【対象疾患について】

うつ病性障害の症状は、抑うつ気分、興味又は喜びの著しい喪失、体重又は食欲の変化、睡眠障害、無価値観又は自責感、自殺念慮又は自殺企図、疲労感又は気力の減退、思考力や集中の減退又は決断困難、精神運動性の焦燥又は抑制等であり、その重症度により軽症、中等症、重症に分類される。これに対し種々の抗うつ薬の単独及びそれらを組み合わせたオーギュメンテーション療法や認知行動療法が実施されているが、抗うつ薬を用いた治療法の寛解率は 50～70%に留まるため、抗うつ薬治療抵抗性うつ病の治療が臨床的に重大な課題となっている。この難治性の症例には、後に躁病相を呈して双極性障害と診断が変更される症例があるなど異種性が存在する。この異種性の中には、本品の対象疾患となる難治性の大うつ病性障害（単極型）が存在し、これに対する既存の治療法に修正型電気けいれん療法（以下、「mECT」という。）がある。

現在、うつ病の診断や重症度は面接によって臨床精神病理学的に判断され、世界的にも客観的補助診断法が確立されていないが、本邦では、先進医療として光トポグラフィーによるうつ症状の補助的診断法が実施されている。

また、本邦におけるうつ病患者数は約 695,000 人と報告されており（厚生労働省「患者調査」2008 年 10 月）、そのうち抗うつ薬治療抵抗性うつ病患者は全体の約 3 割（JCPTD（一般社団法人うつ病の予防・治療日本委員会）調べ）の約 208,500 人と推定される。

【医療上の有用性について】

抗うつ薬治療抵抗性うつ病は自殺リスクが高く、貧困妄想などの精神病症状を有する率も高い。従来から有効性の高い治療法として mECT が用いられているが、麻酔薬と筋弛緩薬の処置下で実施するため、麻酔科医を確保する必要があるため、実施できる精神科医療施設が限定される。また、副作用として、健忘を残すことが多い。一方、抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する経頭蓋反復磁気刺激（以下、「rTMS」という。）（左前頭葉背外側の神経活動を興奮させる 10Hz 以上の高頻度 rTMS を意識清明下で実施）については、二重盲検試験で有効性が検証されており、健忘を残すことがないと報告されている（Schutter, *Psycho Med* 39:65-75, 2009）。また、Fitzgerald らの報告によると、1Hz の低頻度の rTMS を右前頭葉背外側部に、10Hz の高頻度を左前頭葉背外側部にそれぞれ処置する 6 週間の治療により、Sham control 群（以下、「Sham 群」という。）に比して有意な改善効果が認められている（rTMS 群で 25 例中 11 例（44%）、Sham 群では 2 症例（8%））。また、寛解にまで至った症例の率は rTMS 群で 36%、Sham 群では 0%である。rTMS の有害事象には頭痛や頭皮不快感などがあげられるが、この方法では有害事象の発生に関して Sham 群と有意差がなく、高い有用性が示されている（Am J

Psychiatry 163:88-94, 2006)。この論文では低頻度と高頻度を逐次連続して処置しているが、左前頭葉背外側部への 10Hz 以上の高頻度 rTMS の処置が一般的であるので、この点についても考察する。右前頭葉背外側部を 1Hz の低頻度刺激することにより神経活動を抑制し、交連線維路を介して反対側の活性化を引出し (*Hanaoka et al, Neurosci Lett* 414:99-104, 2007)、抗うつ効果を導きだす一方、左側への高頻度刺激を組み合わせることで、抗うつ効果を損なうことなく、左側への高頻度刺激の回数を減らせる可能性がある (*Blumberger et al, World J Biol Psychiatry* 13:423-435, 2012)。また、一般に高齢化するとけいれん閾値が低下する傾向が認められるため、抗うつ薬治療抵抗性的高齢者のうつ病に rTMS の慢性反復療法がなされる場合に、前頭葉てんかんの準備性を高めるなどの想定外の副作用を起こす可能性が否定できないことから、脳波などをチェックしながら実施することが必要となるが、左側への高頻度刺激の回数を減すことがその防止に役立つ可能性がある。

本邦においては、現在、二重盲検試験での rTMS の有効性や安全性等について評価を行った臨床研究報告がなく、有効症例の報告に限られている。rTMS 導入に当たっては、適切な有効性や安全性を評価するための臨床プロトコルの作成、適正使用のための実施体制の確立等について検討すべきである。

【諸外国における使用状況について】

本品は、検査用の医療機器としては、現在まで世界各国で約1,000台の納入実績がある。治療用の医療機器としては、欧州、オーストラリアで導入されており、現在までに約50台の納入実績がある。

【我が国における開発状況】

現在、国内で同様の rTMS によるうつ病を治療する医療機器は開発されていない。

【検討結果】

以上により、対象疾患を「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソードないし大うつ病性障害」とし、使用目的を、「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等症以上のうつ病エピソードないし大うつ病性障害の患者の前頭葉背外側部に rTMS を適用することによって、うつ病を改善することを目的に使用する」とこととした場合、rTMS の適用となる対象患者の自殺のリスクが高く、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であることから、疾病の重篤性は B と判断した。

また、医療上の有用性については、mECT を用いた既存の治療法で問題となる全身麻酔・筋弛緩の必要性や処置後の副作用である健忘の発生を勘案すると、肉体的・精神的な患者負担の観点で既存の治療法より有用性が高いため、B と判断した。なお、本品の導入に当たっては、重症度や異種性に関する的確に診断を行う必要があることから、抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害（単極型）であるうつ病を的確に診断する医師の専門性が求められることに留意すべきである。

適応疾病の重篤性

A (B) C

医療上の有用性

A (B) C