

ワーキンググループによる評価

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：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又は大うつ病性障害 使用目的：経頭蓋反復磁気刺激（rTMS）により、前頭前野を中心とした神経ネットワークの機能を調整することによって抑うつ症状を軽減させることを目的に使用される。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 （企業名）	対象医療機器： Rapid ² 製造企業名： Magstim Inc. 輸入企業名： 株式会社ミュキ技研
外国承認状況	●米国： 未承認 ●欧州： 2012年11月23日 CE マーク取得 【適応】「治療、診断及び研究のために末梢神経及び大脳皮質を刺激することにより使用する」とされており、治療用途としては「薬物治療抵抗性大うつ病治療」が適応の一つとなっている。
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>◆構成品</p> <p>本体：メインユニット、電源ユニット、UIコントローラ、医療用ステップアップトランス 刺激コイル：アルファ 70 mm ダブルコイル、70 mm ダブルエアーコールド BI コイル 付属品：空冷ユニット、筋電図アンプ、コイル固定用スタンド、台車、治療用椅子</p> <p>◆動作原理</p> <p>刺激コイルから発生した磁界により頭蓋内に渦電流を誘導し、脳神経細胞を刺激することにより、非侵襲的に大脳皮質の活動性を変化させる。刺激は単発又は反復的に出力することが可能である。治療に際しては、筋電計により測定した運動誘発電位（MEP）閾値で患者ごとの適切な刺激強度を決定する。空冷ユニットによりコイルの温度上昇を抑え、長時間の連続刺激が可能。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>◆概要</p> <p>大うつ病性障害は、感情・思考（認知）・意欲におよぶ精神症状と多彩な身体症状からなり、数か月間にわたって持続する病相において、ほぼ一貫した症状が出現する。感情面では、「生氣</p>	

感情の低下」としての抑うつ気分が出現するため、悲哀感が病的に亢進し、喜びや笑いの感情が失われる。認知面では思考の停滞が顕著となり、判断力や柔軟な思考力が顕著に低下し、集中困難となり、ケアレスミスや物忘れが出現する。認知内容も変容し、病的な自責が出現したり、過去へのとらわれが顕著となったりし、希死念慮や微小妄想へと発展することもある。意欲面では、欲動の低下が顕著となり、精神運動抑制の中で日常のセルフケアでさえ努力を要する状態となり、興味や関心が失われ、対人交流を避けるようになる。精神運動抑制が顕著になれば終日臥床して過ごすようになり、さらにエスカレートすると昏迷を呈する。また、「身の置き所のない」焦燥が病的に亢進し、不穏を呈することもある。身体面では強い倦怠感が特徴で、睡眠・食欲・性欲の障害に加えて、多彩な自律神経失調症状を呈する。その重症度により軽症、中等症、重症に分類される。治療には、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。この抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害には、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。このように、重症度や異種性に関して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)であるうつ病を厳密に診断する専門性が求められる。

◆疫学調査

大うつ病性障害(単一エピソード及び反復性)の生涯有病率は、女性で10～25%、男性で5～12%と推定され、女性患者数は男性患者の約1.7倍で、女性は60～70歳代、男性は30～40歳代にピークがある(*Rush AJ, et al. Am J Psychiatry. 163 (11) 1905-17. 2006*)。本邦の治療対象患者(抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害)は210,600人と推定される(厚生労働省「患者調査」(2008))。

◆既存の治療法

抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害に用いられる修正型電気けいれん療法(mECT)は、昏迷や激越型、精神病性うつ病など最重度の症状を示す患者の一群や抗うつ薬抵抗性の思考抑制症状、精神運動抑制症状のために日常生活が著しく障害されている症例が適応となり、抗うつ効果が非常に大きい一方で、全身麻酔に伴う侵襲性や逆行性健忘、人工的なけいれん誘発に付随する心理的侵襲性などが問題視されている。また、1か月程度で終了する治療であるため、再発予防効果は不十分である。

◆予後

うつ病相は、未治療の場合に約6～13か月続き、やがて症状は消退し病前の状態に戻る。薬物療法を行うと約7割に効果があるが、3か月程度は病相が持続する。大うつ病エピソードの1年後の予後調査については、完全寛解が約40%、部分寛解は約20%であり、約40%は依然

として多くの症状が残っている。

約 20 年の長期予後調査においても 15～19 %は就労困難であったり、慢性的に残遺症状が認められたりしており、単一エピソードの 50～60 %は2度目のエピソードを持ち、2回のうつ病相を経験すると、その 70 %は 3 回目のうつ病相を示し、3回目のうつ病相があると4回目のうつ病相を持つ可能性は 90 %であると推測されており、慢性反復性の予後を示す症例が半数程度であることが示唆されている。

【医療上の有用性について】

抗うつ薬治療抵抗性うつ病の治療は、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、無ければ mECT を実施するため、麻酔科医の確保が困難であり、実施できる精神科医療施設が限定されている。また、副作用として、健忘を残すことが多い。

rTMS は一般的には左背外側前頭葉の神経活動を興奮させる 10 Hz 以上の高頻度 rTMS を意識清明下で実施するが、抗うつ薬治療抵抗性うつ病に対する有効性は二重盲検試験で検証され、健忘を残すことはない (*Schutter DJ, et al. Psycho Med. 39 (1) 65-75. 2009*)。また、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 (2) 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 DM, et al. World J Biol Psychiatry. 13 (6) 423-435. 2012*)。

◆臨床データ

本品は、Magstim 社の最新機種であり、同一機種を用いたうつ病に対するランダム化比較試験 (RCT) による論文は現時点で報告されていないため、Rapid² と同一の型式を有する Super Rapid (前世代品) を用いた RCT 1)～2) 及び類似の他社製品 (NeuroStar) を用いた、より大規模な RCT である 4)、5) を紹介する。

1) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (*Fitzgerald PB, et al. Arch Gen Psychiatry. 60 (10) 1002-8. 2003*)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性のうつ病性障害患者 (60 症例)

方法: 20 症例ずつ 3 群にランダムに割り付け、薬物療法に加え、背外側前頭前野皮質 (DLPFC) を刺激する以下の rTMS 刺激プロトコールを用いた。

主要評価項目: MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) スコア

rTMS 刺激プロトコール	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	100% RMT	20 (5s on, 25s off)	1,000	10	10,000
低頻度 rTMS	右 DLPFC	1Hz	100% RMT	5 (60s on, 60s off)	300	10	3,000
シャム rTMS	※45°の角度をつけて8の字ダブルコイルの1つを頭皮に接する。						

(有効性)

初めの2週間(平行群間二重盲検期)で、アクティブ群(高頻度 rTMS 及び低頻度 rTMS)がシャム刺激群に比べて有意に MADRS スコアが改善した。

(安全性)

アクティブ群において、刺激中の頭皮痛 11 %、刺激後の一過性頭痛を 10 %に認めたが、治療群間の差はなかった。rTMS 後に一過性の浮動性めまいを2名に認めた。有害事象のために脱落した症例、認知機能が悪化した症例は認められなかった。

2) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験(Loo CK, et al. Psychol Med. 37 (3) 341-9. 2007)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性のうつ病性障害の患者(40 症例)

方法: アクティブ(高頻度 rTMS)群(19 名)とシャム群(21 名)にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコールを用いた。

主要評価項目: MADRS スコア

rTMS 刺激プロトコール	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	110% RMT	30 (5s on, 25s off)	1,500	20 (2 weeks)	30,000
シャム rTMS	※チャージされていないコイルを頭皮にあて、1m 背後でチャージされたコイルで高頻度 rTMS と同刺激。						

(有効性)

初めの2週間(平行群間二重盲検期)で、アクティブ群がシャム群に比べて有意に MADRS スコアが改善された。

(安全性)

アクティブ群において、頭皮痛が 15 名、頭痛が 8 名、流涙が 4 名、眼瞼けいれんが 3 名、嘔気が 1 名、不安が 1 名、焦燥が 1 名、高揚感が 1 名認められた。シャム群においては嘔気が 1 名のみであり、有害事象を理由とした脱落例はなかった。

3) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (Mogg A, et al. *Psychol Med.* 38 (3) 323-33. 2008)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害の患者 (59 症例)

方法: アクティブ (高頻度 rTMS) 群 (29 症例) とシャム群 (30 症例) にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコールを用いた。

主要評価項目: HAMD17 項目スコア (17-item Hamilton Depression Rating Scale)

rTMS 刺激プロトコール	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	110% RMT	20 (5s on, 55s off)	1,000	10 (2 weeks)	10,000
シャム rTMS	※Magstim 社の提供するシャム専用コイルを使用。						

(有効性)

初めの 2 週間 (平行群間二重盲検期) で、アクティブ群がシャム群に比べて HAMD17 項目スコアが改善傾向を示した。

(安全性)

シャム群の 1 名が最後の rTMS セッションを終えた 6 時間後に単回のけいれん様発作を起こしたが、シャム群の刺激との関連性は認められなかった。アクティブ群においては有害事象を理由にした脱落はなかった。シャム群においては 2 名が耳鳴りと浮動感を訴えて脱落した事例があった。

4) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (O'Reardon JP, et al. *Biol Psychiatry.* 62 (11) 1208-16. 2007)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害の患者 (301 症例)

方法: アクティブ (高頻度 rTMS) 群 (155 症例) とシャム群 (146 症例) にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコールを用いた。

主要評価項目: MADRS スコア

副次評価項目: HAMD17 項目スコア

rTMS 刺激プロトコール	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	120% RMT	75 (4s on, 26s off)	3,000	20 (4 weeks)	60,000
シャム rTMS	※Neuronetics 社の提供する磁気シールドを施したシャム専用コイルを使用。						

(有効性)

4 週目の時点で、アクティブ群において主要評価項目の MADRS スコアがシャム群に比べて改善傾向を示した。副次評価項目である HAMD 17 項目において有意な改善が認められた。

(安全性)

アクティブ群における有害事象の最多項目は刺激部位の頭痛又は不快で 46.7 %であった。シャム群では 5.1 %の出現率であったけれども誘発の症例は認めなかったが、重篤な有害事象としては病状の悪化(希死念慮を含む)が挙げられた(アクティブ群で 0.6 %、シャム群で 1.9 %)。4週目の脱落率はアクティブ群 7.7 %、シャム群 8.2 %と両群で同様であった。

有害事象による脱落率はアクティブ群で 4.5 %、シャム群で 3.4 %となっており、頭痛による脱落が最多であった。また、抗うつ薬治療と比較し、脱落率は低く忍容性が高いという結果が認められた。

5) 二重盲検ランダム化シャム対照比較試験 (George MS, et al. Arch Gen Psychiatry. 67 (5) 507-16. 2010)

対象: 抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害の患者(190 症例)

方法: アクティブ(高頻度 rTMS)群(92 症例)とシャム群(98 症例)にランダムに割り付け、薬物療法に加え、以下の rTMS 刺激プロトコルを用いた。

主要評価項目: MADRS スコア

rTMS 刺激プロトコル	部位	頻度	強度	トレイン数	パルス数	セッション回数	総パルス数
高頻度 rTMS	左 DLPFC	10Hz	120% RMT	75 (4s on, 26s off)	3,000	20 (4 weeks)	60,000
シャム rTMS	※Neuronetics 社の提供する磁気シールドを施したシャム専用コイルを使用。						

(有効性)

アクティブ群の寛解率は 14.1 %でシャム群の 5.1 %に比べて有意に高かった。寛解のオッズ比は 4.2 倍であった。

(安全性)

両群における有害事象に差は認められず、最多項目は頭痛と刺激部位の不快であった。重篤な有害事象としては、けいれん誘発の症例は認めなかったが、アクティブ群で 1 名失神を認め、シャム群では妄想体験の出現が 1 名において報告された。脱落率はアクティブ群で 14 %、シャム群で 10 %と両群で同様であった。アクティブ群での有害事象を理由とした脱落率は 5.4 %あった。

これらの RCT から抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害に対する rTMS 治療は、忍容性は高いものの、有効性に関しては RCT 1)2)で有意な対プラセボ効果を示している一方で、RCT 3)では改善傾向は認められた。また、十分な有効性が示されなかった理由として、以下の点が考えられるが、本品は、思考抑制や精神運動制止に対する有効性が高く、不安焦燥に対する

鎮静効果は低いと評価されている。

- (1) サンプル数:いずれの研究も治療群ごとの被験者数が 20～30 名であり、十分な数とは言えない。
- (2) 総パルス数:NeuroStar の大規模 RCT 4)5)では 4 週間程度かけて 60,000 パルス程度の刺激を行っているが、Super Rapid の RCT 1)～3)では2週間で 10,000 パルス及び 30,000 パルスと刺激総量が不足している。
- (3) 評価時点:NeuroStar の大規模 RCT 4)では 2 週目まではプラセボと大差がついておらず、4 週目以降でプラセボとの有意差が認められているため、Super Rapid を用いて計画された RCT の 2 週間という評価時点が短すぎる可能性がある。
- (4) 刺激強度:NeuroStar の大規模 RCT 4)5)では 120 % RMT(安静時運動閾値)を刺激強度として採用しているが、Super Rapid では 100～110 % RMT を採用しているため、強度が不足している可能性もある。日本人を含む東アジアの人種では西洋人種と比較して RMT が 10～20 %程度高い傾向があるため、忍容性に関わる刺激強度の設定は重要と思われる。

【諸外国における使用状況について】

- ・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。
- ・治療用途を含めて販売された台数(2012 年 11 月 23 日以降)は 95 台。(このうち、10 %が治療用としての使用が推定される。)
- ・ガイドラインとしては、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP: 生物学精神医学会世界連合)が、「脳刺激手法に関する特別調査委員会」を設けて定期的に治療指針を発表しており、2010 年に、The World Journal of Biological Psychiatry に指針を発表している。

(本指針の要旨)

- ・大うつ病での急性期治療として rTMS 使用を推奨しているが、第一選択ではなく、抗うつ薬治療抵抗性の症例に対して推奨。
- ・rTMS の有効性データは継続的に出ているため、治療の周波数、刺激側、刺激強度と持続時間を含め刺激のパラメータの選択は、最近の rTMS の文献に精通する精神科医によって行われること。
- ・実施に当たっては国際経頭蓋磁気刺激学会指針などを継承して行うこと。

【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】

臨床試験委員会や倫理委員会から臨床研究プロトコルの承認を得て、同意の得られたうつ病患者に対する治療経験は蓄積されており、シャムコントロールを置いた二重盲検試験での rTMS の効果を評価した臨床研究報告はないものの、思考抑制や精神運動制止に対する有効性が高く、不安焦燥に対する鎮静効果は低いと評価されている。

これらの検討結果を踏まえ、対象疾患を「成人の抗うつ薬治療抵抗性単極型障害かつ、中等度以上の抗うつ薬治療抵抗性のうつ病」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」とした場合、対象疾患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 と判断される。また、治療効果は mECT とほぼ同等であるといえるが、全身麻酔・筋弛緩の必要がないことや処置後の副作用である健忘が生じにくいことなどを勘案すると、肉体的・精神的な患者負担の観点から既存の治療法より優れていると判断でき、医療上の有用性は B と判断される。

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。米国精神医学会の治療ガイドライン 2010 にも記載されている必須の治療法であるので、早期に導入することが望ましいと判断した。

なお、日本うつ病学会は rTMS による大うつ病の治療ガイドラインを作成し、現在、日本精神神経学会 ECT 委員会 rTMS 作業部会において、このうつ病学会案を審議中であり、rTMS 療法を開始できる態勢が整いつつある。一方、個人輸入した rTMS 機器を使用して、自由診療ということで、何の制約もなく、うつ病治療を実施しているという憂慮すべき事態が出現していることから、学会のガイドラインを順守した安全な rTMS 療法を確立することが必須である。

適応疾病の重篤性

A

ⓑ

C

医療上の有用性

A

ⓑ

C