

Title	経頭蓋磁気刺激の抗うつ効果と神経生理学的予測因子について
Sub Title	
Author	前田, 典子(Maeda, Fumiko) 鹿島, 晴雄(Kashima, Haruo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.T163- T176
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030901-0163">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030901-0163</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

経頭蓋磁気刺激の抗うつ効果と神経生理学的予測因子について

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

(指導：鹿島晴雄教授)

前田典子

(平成14年6月11日受付)

Key Word : transcranial magnetic stimulation, cortical excitability, neurophysiology, treatment, depression

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, 以下 TMS) は、扱いが比較的簡便なこと、副作用が非常に少ないこと、そして多岐にわたる研究分野に応用できることから、開発された 1980 年代中<sup>1)</sup>から関心が非常に高まりつつある。現在では、低次・高次脳機能の研究 (特定の機能が脳のどの部位で処理されているか、脳の領域間の空間的・時間的連絡 (connectivity) がどうなっているかなど)<sup>2)</sup>、大脳皮質興奮性を測定することによる神経・精神疾患の病態生理の研究<sup>3,4)</sup>、あるいは精神神経疾患に対する臨床試験が行われている<sup>5,6)</sup>。特にうつ病の電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy, ECT) に代替し得る身体療法のひとつとして関心が高まりつつある。また、近年、うつ病の病態生理や情動の神経回路に関する研究が、健常者や脳器質障害、感情障害患者の神経心理学的、あるいは脳画像研究や動物モデルを用いた基礎研究により飛躍的に進展したと TMS の発展も相互に関連している<sup>7,8)</sup>。

TMS は電磁誘導の原理 (1831 年, Faraday による) に基づいており、電気刺激と異なりパルス磁界によって誘導される電場によって組織内にイオン電流 (渦電流) を引き起こす。TMS による磁場は距離と対数的に減衰し、理論的には脳表から約 2 cm の深度の神経細胞までしか脱分極することはできない。渦電流は磁界の強さだけでなく、コイルの大きさや形状、コイルから刺激部

位までの距離、刺激部位とその近辺の組織の形状と性状に影響を受ける。TMS の種類としては単発 TMS、二発 TMS と反復 TMS (repetitive TMS, 以下 rTMS) がある。単発 TMS は 5~10 秒程度の不規則な間隔で繰り返される刺激を、二発 TMS は数~数百ミリ秒の刺激間隔 (interstimulus interval, 以下 ISI) で施行される二発の刺激を、また rTMS は一定の速度で反復される刺激すべてを指す。rTMS は刺激頻度によって、二種類に大別され、1 Hz 以下の頻度のものを低頻度 rTMS (slow, あるいは low-frequency rTMS)、1 Hz より高い頻度のものを高頻度 rTMS (fast, あるいは high-frequency rTMS) と呼ぶ。一般に低頻度 rTMS は大脳皮質興奮性を減少させ、けいれん誘発の危険性が低く<sup>3,9)</sup>、一方、高頻度 rTMS は大脳皮質興奮性を増大させ、けいれん誘発の危険性がより高い<sup>3,9)</sup>。

おそらく TMS の治療的应用で最も注目されている精神神経疾患はうつ病であろう。過去の研究により、1. 右半球は陰性感情と引きこもり (withdrawal) を、そして左半球は陽性感情と積極性を担い<sup>10)</sup>、2. うつ病において前頭葉 (特に左側) の脳血流・脳代謝が低下しており<sup>11)</sup>、3. 背外側前頭前野皮質 (dorsolateral prefrontal cortex, 以下 DLPFC) は感情調整に重要とされる辺縁系との連絡が非常に密であり<sup>8)</sup>、4. 健常者における前頭前野皮質 (prefrontal cortex, 以下 PFC)

本論文は Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A : Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). Clin Neurophysiol 113 : 376-382, 2002, Maeda F, Keenan J, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A : Interindividual variability of the modulatory effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortico-spinal excitability. Exp Brain Res 133 : 425-430, 2000, および Maeda F, Keenan J, Pascual-Leone A : Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability as measured by transcranial magnetic stimulation in major depression. Br J Psychiatry 177 : 169-173, 2000 の一部を含む。

への rTMS は陰性、あるいは陽性気分を惹起し<sup>12)</sup>、5. 電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy, 以下 ECT) の臨床効果において PFC の機能の調整が重要な役割を果たしていること<sup>13)</sup>が報告されている。以上のように、うつ病では前頭葉の活動性が異常であり左・右前頭葉の活動性が左右非対称であること、また前述のように高頻度 rTMS が大脳皮質興奮性を一般的に増大させ、低頻度 rTMS が減少させることから、現在では、一般的に左 DLPFC 刺激では高頻度、右 DLPFC 刺激では低頻度 rTMS が効果的であり、高刺激強度、2 週間あるいはそれ以上の治療期間 rTMS を行うのが最も効果があると考えられている。

しかし、これまでのところ、研究間、患者間で治療改善率にばらつきがあり<sup>14)</sup>、治療に非常に反応する患者と、まったく反応しない患者あるいはかえって増悪する患者に二分される傾向がある。このような改善率のばらつきの要因は、患者層 (うつ病の評価尺度上同じ得点でも神経生理学的に均一とは限らない)、rTMS に対する反応性の個人差 (個人によって同じ rTMS に対して同様の大脳皮質興奮性の変化を示すとは限らない)、刺激部位 (後述のような現在一般的に用いられている決定法では個人の脳構造、大きさが加味されない) などが考えられるが依然不明であり、rTMS のパラメータは任意に決められているのが現状である。最適なパラメータを設定して治療改善率を高めるためにはうつ症状とともに変動する定量的な指標があることが望ましい。しかし現時点では、治療効果の判定は他の治療法と同様、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale, 以下 HDRS) など臨床的尺度を用いて重症度を測定することが多い。こうしたことから、定量的に測定が可能な脳波や画像、内分泌系の異常所見がうつ症状の変動とともにどのように変化するか (ステート・マーカー)、あるいは治療前のこれらの異常が治療効果 (TMS, 抗うつ薬, ECT) を予測しうるのかといった研究が近年行われてきているものの、依然一定の見解は得られていない<sup>5,6,14,15)</sup>。

TMS を用いた検査は筋電図を用いて測定されるため刺激部位が運動野に局限されるものの、定量的に神経生理学的な測定をすることが可能である<sup>16)</sup>。また、最近ではわずかながらさまざまな神経疾患や精神疾患の病態生理の研究に用いられつつある<sup>16)</sup>。さらに、同じ磁気刺激装置で治療と評価を行うことができることから簡便で都合がよく、臨床の場で利用しやすい技法である。一方、うつ病における薬物反応性を予測しうる症状として、精神運動抑制があげられるという報告がある<sup>15)</sup>。この精神

運動抑制を伴ううつ病、あるいはうつ病一般において、左半球優位 (DLPFC, 基底核などを含む神経系) の機能障害があり<sup>17)</sup>、うつ症状の改善とともにこの機能障害が改善することが知られている<sup>18)</sup>。これに関連して、TMS を用いた運動野の神経生理学的検査は、うつ病の病態生理、また rTMS 治療の評価による変化を検出するのに有用な技法である可能性がある。

そこでわれわれは、うつ病への rTMS の治療効果を検討するとともに、うつ病における神経生理学的異常が TMS を用いて検出可能か、TMS を用いた運動野皮質興奮性に治療予測効果があるのか、画像研究で示唆されている左右非対称と治療による改善が TMS 検査による大脳皮質興奮性でも検出可能かどうかを検討した。また、前述したようにこれまでのところ rTMS のうつ病における治療効果はばらつきがあり、この一つの要因として rTMS に対する反応性に個人差がある可能性があること、つまり、同じ高頻度 rTMS に対して大脳皮質興奮性が増大する者と減少する者がいる可能性があげられる。画像研究で示唆されているようにうつ病の改善とともに左前頭葉優位の活動性低下の消失が認められるとすると、一般的に左 DLPFC の機能低下があるといわれているうつ病患者の左 DLPFC に高頻度 rTMS を施行した場合、興奮性が増大する変化を示した患者のうつ症状が改善し、そうでない患者は改善しないことが予測される。そして、rTMS 治療により症状が改善した患者群は大脳皮質興奮性の左右非対称性も正常化することも予測される。

本研究では、まず健常者における TMS 反応の特徴を調べた。二発 TMS 技法は運動野に磁気刺激を与え、運動野内の皮質内興奮性を測定する技法であり、この技法によって測定される大脳皮質興奮性が健常者において左右対称であるかどうか、また再現性があるかどうかを検討した (研究 1)<sup>19)</sup>。そして、健常者が様々な頻度の rTMS にどう反応するか、高頻度 rTMS は大脳皮質興奮性を一概に増大させるのか、あるいは個人差が大きいのかを運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) を測定して検討した (研究 2)<sup>19)</sup>。これらの健常者のデータと比較して、うつ病患者の左右半球の大脳皮質興奮性はどうなっているか、左右非対称であるのか (研究 3)<sup>20)</sup>、rTMS 治療によってどのように変化するか、治療反応者と非反応者の間で違いが認められるのかを検討した (研究 4)<sup>21)</sup>。さらに、左 DLPFC (うつ病では一般的に活動性が低下しているとされる領域) に興奮性が増大する患者と減弱する患者で rTMS 治療の反応性の違いを検討した (研究 5)<sup>22)</sup>。

## 研究方法

### 1. 被験者

いずれの研究も対象は健常者、あるいは大うつ病患者で、ハーバード大学ベス・イスラエル・ディーコネス医療センター内の倫理委員会の認可を得（rTMSを施行する場合はさらに Food and Drug Administration の Investigational Device Exempt を得た）、同意書に署名を得て行った。被験者はいずれも心身に異常なしと診断され（うつ病患者の場合は大うつ病の診断以外異常なし）、TMS に対する禁忌を認めなかった。対象のうつ病患者は DSM-IV (Diagnostic Statistic Manual) と SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) により単極型大うつ病と診断され<sup>23)</sup>、今エピソード中、十分量の抗うつ剤 3 種以上に 6 週間以上反応せず（難治性）、28 項目 HDRS<sup>24)</sup> 上 18 点以上の者であった。さらに、活発な希死念慮、TMS の経験、物質乱用の既往のある患者を除外し、患者の全内服薬を TMS 施行開始前 2 週間以上（fluoxetine の場合は 4 週間以上）中止した。

それぞれの研究は以下の被験者を対象として行った。

#### 1) 研究 1 健常者における二発 TMS 曲線測定

健常者 10 名（男性 5 名、20～50 歳、平均 30.3 歳、右利き 9 名（エジンバラ利き手質問紙表による）25）を対象とした。

#### 2) 研究 2 健常者における rTMS 反応測定

健常者 22 名（男性 12 名、20～45 歳、平均 27.8 歳、右利き 22 名）を対象とした。

#### 3) 研究 3 うつ病患者における二発 TMS 曲線測定

うつ病患者 8 名（男性 5 名、19～78 歳、平均 46.8 歳、右利き 7 名）と健常対照者 8 名（男性 6 名、21～75 歳、平均 44.9 歳、右利き 8 名）を対象とした。

#### 4) 研究 4 うつ病患者における二発 TMS 曲線の治療による変化

うつ病患者 18 名（男性 10 名、19～78 歳、平均 51.1 歳、右利き 14 名）を対象とした。

#### 5) 研究 5 うつ病患者における rTMS 反応と rTMS 治療効果との相関

うつ病患者 53 名（男性 27 名、27～78 歳、平均 47 歳、右利き 47 名）を対象とした。

### 2. 機器と準備

二発 TMS 曲線測定の検査には Magstim 社 (Wales, UK) の Magstim 200 を 2 台とこれらを連結する

bistim module を、rTMS 反応測定の検査と rTMS 治療には同社の Magstim Super Rapid を用いた。刺激コイルは直径 70 mm の 8 の字型コイルを全研究を通じて用いた。刺激部位は、二発 TMS 曲線測定、rTMS 反応測定、あるいは rTMS 治療の刺激強度を決定する際に必要な運動閾値の測定の際には運動野「至適部位」、治療の際には左 DLPFC とした。至適部位は、国際臨床神経生理学会の規定に基づき測定筋で最大の MEP が得られる部位と定めた（通常、脳波の国際 10～20 法で C3 あるいは C4)<sup>26)</sup>。DLPFC は簡便で比較的信頼性と再現性があることから従来よりほとんどの TMS 治療で用いられてきた方法に基づき<sup>5,14)</sup>、至適部位から矢状方向に 5 cm 前方の位置と定めた（中前頭回の中央部、ブロードマン領域の 46 野と 9 野の境界部に相当)<sup>27)</sup>。被験者は全身の筋がなるべく弛緩するように座位をとり、刺激部位を記すためにキャップをかぶった。刺激半球の対側の手首には径 30 mm の円形アースと指筋（第一背側骨間筋、first dorsal interosseous, 以下 FDI, あるいは短母指外転筋、abductor pollicis brevis, 以下 APB）には 30 mm の間隔で表面電極 (Nicolet Biomedical, Madison, WI, USA) をつけた。測定された MEP は増幅され（感度 200  $\mu\text{V}/\text{div}$ 、フィルタ 20～1000 Hz; Dantec, Skovlunde, Denmark)、A-D 変換後（2000 サンプル/秒; CED Income, Cambridge, UK, あるいは PowerLab, AD Instruments Limited, Grand Junctions, CO, USA）解析した。

### 3. 運動閾値

まず、刺激コイルを頭表に正接させ誘導電流がほぼ中心溝に直角でかつ前方に流れるように置いた（前内側方向）。運動閾値は、国際臨床神経生理学会の規定に基づき最大振幅が 50  $\mu\text{V}$  以上の MEP が 50% 以上の確率で誘発される最小刺激強度と定義された<sup>26)</sup>。筋電図上筋収縮が全く認められない状態で約 10 秒毎に TMS を施行した。

### 4. 二発 TMS 曲線測定

最も一般的に用いられている方法論により行った<sup>28)</sup>。刺激強度は運動閾値を決定した後、第一発 (conditioning stimulus, CS) を運動閾値の 80%、第二発 (test stimulus, TS) を最大振幅約 0.8 mV の MEP を誘発する値に設定した。条件は CS のみ、TS のみ、あるいは ISI が 1, 3, 6, 8, 10, 12 ms の二発刺激であり、8 秒毎に無作為の順序で施行した。それぞれの条件は計 10 試行ずつであった。どの半球から検査を始めるかの

順序は被験者間で異なり、つりあうように調整した。

## 5. rTMS 反応測定

運動閾値を決定後、ある特定頻度(1, 10, 15, あるいは20 Hz)のrTMSの前と後に、運動閾値の120%の刺激強度で単発TMSを10回施行しMEPを収集した。rTMSは計240パルス、4分間をかけて行った。rTMS総計時間を一定にするために刺激の持続時間と休止時間をrTMSの頻度によって調整した。

## 6. rTMS 治療

初日のTMS検査結果とうつ病の重症度を知らされていない研究者が高頻度rTMSを左DLPFCに治療を目的として施行した。rTMSのパラメータは10Hzで毎分8秒(80パルス)、計20分(1600パルス)、運動閾値の90%の刺激強度であった。

## 7. 臨床評価

TMS検査や治療に直接携わらない専門家がHDRSを用いて行った。rTMS治療後にも評価を行った場合には治療前に比べ尺度上50%以上の改善を認めた患者を治療反応者と定義した。

## 8. 研究のデザイン

### 1) 研究1 健康者における二発TMS曲線測定

二発TMS曲線測定を計2回、2週間隔で繰り返した。

### 2) 研究2 健康者におけるrTMS反応測定

1, 10, 15, あるいは20 Hzの頻度のrTMSを施行し、施行する順序は被験者間で異なり、つりあうように調整した。それぞれ異なるrTMS反応測定の検査の間には10分間の休憩を設けた。

### 3) 研究3 うつ病患者における二発TMS曲線測定

二発TMS曲線の測定をうつ病患者と健常対照者に対して行った。対照群は患者群の結果をうけ、最も左右半球の有意差が少なかった1, 12 ms, そして最も有意差が大きかった6msのみ施行した。またうつ病患者の臨床評価を行った。

### 4) 研究4 うつ病患者における二発TMS曲線の治療による変化

臨床評価と二発TMS曲線測定をrTMS治療の前後に行った。

### 5) 研究5 うつ病患者におけるrTMS反応とrTMS治療効果との相関

初日にまず10 HzのrTMSに対するMEP反応を測定し、その翌日からrTMS治療を施行した。臨床評価

は治療前、直後、治療終了2週間後に行った。また、なるべく二重盲検に近い形の研究デザインとするために以下のことを行った。現行のシャム、あるいはコントロールには様々な問題がある。研究者と患者の接触を避けることは不可能であり、研究者、患者共にシャムTMSかどうかかわかってしまう。したがって我々は研究2の結果で10 HzのrTMSでは約半数の健康者の皮質-脊髄興奮性が増大し、残りの者では減少したことから(予備的につつ病患者で調べたところ、同様の結果が得られた)、また、過去の画像研究などにより、うつ病患者では特に左前頭葉の活動性の低下が認められることから、患者に約半数の者が皮質-脊髄興奮性が増大し、残りの半数は減少すると予想されること、また興奮性が増大する者の方がrTMS治療に反応する可能性があることを告げた。また、患者と研究者にrTMS反応の検査結果を知らせないことにより、患者、研究者ともにrTMS治療に反応する可能性が半々である(研究2の結果を受けて半々とした)というバイアスをかけ、なるべく二重盲検に近い形の研究デザインとした。

## 9. 統計的解析

MEP値はそれぞれのサンプル点を正の値に変換後、MEP曲線下の面積を測定した。

二発TMS技法の解析は二発TMSか単発TSによって誘発されたMEPの最大振幅を測定し、それぞれの条件ごとに平均値を求めた。その後TS-誘発MEP値に対する二発TMS-誘発MEPの割合を求めた(負の値は大脳皮質間内抑制機構、正の値は大脳皮質間内促進機構を反映)。

rTMS反応の解析は、それぞれの頻度のrTMS前と後に収集した10のMEPの平均値を求め、最終的にrTMS後の平均MEP値をrTMS前の平均MEP値に対するパーセンテージに変換して行った。

臨床効果の解析は治療前に比べHDRS尺度上50%以上の改善を認めた患者の割合、また全体でHDRSの変化率を求めた。

統計はそれぞれの研究結果の項でも述べるとおり、分散分析(repeated measures analysis of variance, ANOVA)や相関、信頼度係数(reliability coefficient, 以下RC; Spearman-Brown formula,  $2r/(1+r)$ ), t検定(paired t-test), Post hocの検定(Bonferroni法)を状況に応じて行った。また、 $p < 0.05$ を有意とした。



研究結果

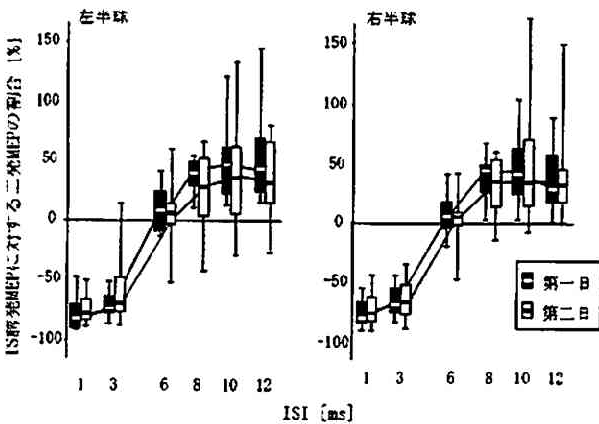
1. 副作用

全研究を通じて何らかの TMS が施行された 101 名のうち、13 名の被験者が軽度の頭痛を経験したが、鎮痛剤によって速やかに改善した。認知機能障害やけいれんなど、他の副作用は認められなかった。研究 5 で rTMS 治療をうけた 53 名のうち、5 名の患者が精神症状増悪のため途中で脱落した。

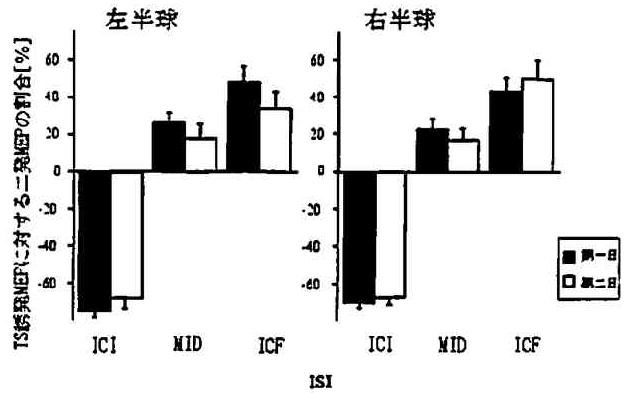
2. 研究 1：健常者における二発 TMS 曲線測定

1) 二発 TMS 曲線

それぞれの ISI (1, 3, 6, 8, 10, 12 ms) を Y 軸、[二発 TMS によって誘発された MEP の大きさ]/[単発 TMS (TS と同じ刺激強度、岡上刺激) によって誘発された MEP の大きさ] × 100 - 100 と算出した数値を Y 軸としてプロットした二発 TMS 曲線を第 1 図に示した。データ解析のパワーを高めるため、解析には機序別に ISI を 3 群に分類した (1 と 3 ms：「皮質間内抑制 (intracortical inhibition, 以下 ICI)」, 6 と 8 ms の ISI は「中間 (以下 MID)」, 10 と 12 ms の ISI：「皮質間内促進 (intracortical facilitation, 以下 ICF)」)。それぞれの ISI 群 (ICI, MID, ICF) をプロットした棒グラフを第 2 図に示した。2 (検査日：第一, 第二) × 2



第 1 図 第一, 第二日の二発 TMS 曲線。左図は左半球, 右図は右半球。Y 軸は [二発 TMS によって誘発された MEP の大きさ]/[単発 TMS (TS と同じ刺激強度, 岡上刺激) によって誘発された MEP の大きさ] × 100 - 100 によって算出された数値。箱の上下限はそれぞれ 25, 75 パーセントイルを示す。箱中の水平線は中央値を指す。垂直の誤差線は平均データの幅を指す。(Maeda F et al : Clin Neurophysiol 113 : 376-382, 2002 の第 1 図を, 許可を得て転載)



第 2 図 第一, 第二日の ICI, MID, ICF の棒グラフ。左図は左半球, 右図は右半球。Y 軸は第 1 図と同様。垂直の誤差線は SE を示す。(Maeda F et al : Clin Neurophysiol 113 : 376-382, 2002 の第 2 図を, 許可を得て転載)

(半球：左, 右半球) × 3 (ISI 群：ICI, MID, ICF) 分散分析を施行したところ、3 方向性の交互作用 (3-way interaction) を認めた ( $F(2, 38) = 6.60, p = 0.004$ )。ISI 群の主の効果 (main effect) も認めた ( $F(2, 38) = 145.55, p = 0.0001$ )。他の主の効果, あるいは 2 方向性の交互作用はいずれも有意ではなかった。いずれの ISI 群も他の 2 群と有意な差を認めた ( $p = 0.0001$ )。3 方向性の交互作用は ICF の 2 (検査日：第一, 第二) × 2 (半球：左, 右半球) による有意な 2 方向性の交互作用によるものであった ( $F(1, 19) = 6.90, p = 0.017$ )。他の ISI 群 (ICI, MID) では有意な交互作用を認めず、また 3 群いずれにおいても主の効果を確認できなかった。

2) 再現性

第一日と第二日の再現性をみるために対応のある t 検定を行ったところ、いずれの半球, ISI 群 (左半球-ICI, 左半球-MID, 左半球-ICF, 右半球-ICI, 右半球-MID, 右半球-ICF) においても第一, 二日間に有意差を認めなかった (第 1 表 a, 左側)。さらにこれが個人間のばらつきによることではないことを確認する目的でそれぞれの半球, ISI 群における第一日と第二日の相関と RC を求めた (第 1 表 a, 右側)。左半球では 1, 3 ms において有意な相関と高い RC を認め、右半球においては 1, 3, 6 ms において有意な相関と高い RC を認めた。これによって ICI の方が再現性があることを確認した。

3) 左右半球

左右の対称性をみるために対応のある t 検定を行ったところ、いずれの検査日, ISI 群 (第一日-ICI, 第一日-MID, 第一日-ICF, 第二日-ICI, 第二日-MID, 第二日-ICF) においても左右半球に有意差を認めなかった (第

第1表 二発 TMS 曲線の再現性と左右半球差

a

ISI [ms]	左半球	右半球	半球	ISI [ms]	r	p	RC
ICI	0.13	0.32	左半球	1	0.78	0.008	0.88
MID	0.25	0.27		3	0.76	0.01	0.86
ICF	0.22	0.38		6	0.33	0.34	0.50
				8	0.55	0.09	0.71
				10	0.40	0.25	0.57
			右半球	12	0.43	0.20	0.60
				1	0.70	0.02	0.82
				3	0.91	0.0002	0.95
				6	0.97	0.0001	0.98
				8	0.41	0.23	0.58
				10	0.44	0.20	0.61
				12	0.62	0.05	0.77

b

ISI [ms]	第一日	第二日	検査日	ISI [ms]	r	p	RC
ICI	0.36	0.96	第一日	1	0.86	0.001	0.92
MID	0.74	0.94		3	0.88	0.0008	0.94
ICF	0.76	0.47		6	0.77	0.0009	0.87
				8	0.77	0.0008	0.87
				10	0.88	0.0007	0.94
				12	0.74	0.01	0.85
			第二日	1	0.73	0.01	0.84
				3	0.85	0.001	0.92
				6	0.97	0.0001	0.98
				8	0.82	0.003	0.90
				10	0.80	0.005	0.89
				12	0.80	0.005	0.89

a. 二発 TMS 曲線の再現性. 左図: それぞれの ISI 群における第一日と第二日の比較検定 (p 値). 右図: それぞれの ISI 群における第一日と第二日の相関 (r, p 値), 信頼度係数 (RC). ICI: 1, 3 msISI, MID: 6, 8 msISI, ICF: 10, 12 msISI. b. 二発 TMS 曲線の左右半球差. 左図: それぞれの ISI 群における左半球と右半球の比較検定 (p 値). 右図: それぞれの ISI 群における左半球と右半球の相関 (r, p 値), 信頼度係数 (RC). ICI: 1, 3 msISI, MID: 6, 8 msISI, ICF: 10, 12 msISI. (Maeda F et al: Clin Neurophysiol 113: 376-382, 2002 の第 1, 2 表を, 許可を得て転載)

1 表 b, 左側). さらにそれぞれの検査日, ISI 群における左半球と右半球の相関と RC を求めた (第 1 表 b, 右側). 第一, 二日ともにすべての ISI において有意な相関と高い RC を認めた. これによっていずれの検査日, ISI 群においても左右差がないことが示された.

これらの結果から, 健常者において二発 TMS 技法は再現性 (特に ICI) があり, 二発 TMS 曲線は左右対称であることが示唆された.

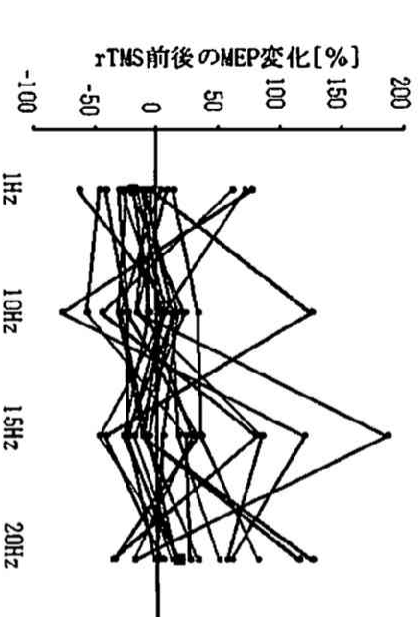
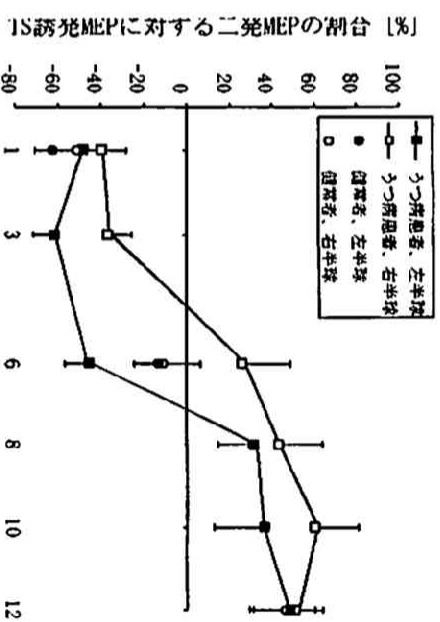
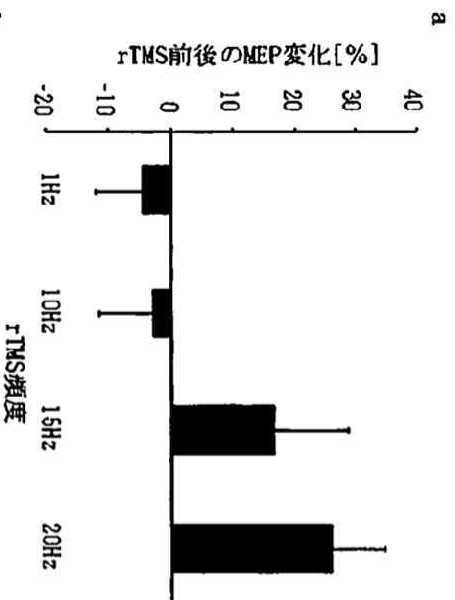
### 3. 研究 2: 健常者における rTMS 反応測定

#### 1) rTMS による皮質-脊髄興奮性への影響

第 3 図 a に MEP 値がそれぞれの rTMS によってどう変化したかを示した. rTMS 前後の MEP 値の変化が

rTMS の頻度によって異なる傾向を認めた (1 方向性分散分析;  $F(3,63)=2.404, p=0.076, \eta^2=0.103$ ). さらにそれぞれの rTMS 頻度間で Bonferroni 法で検定を行ったところ, 1 Hz と 20 Hz の間でのみ有意な差を認めた ( $p<0.05$ ). また, それぞれの頻度の rTMS 前後で MEP 値の変化が 0 値から異なるかを検定したところ, 20 Hz のみ有意差を認めた ( $t(21)=2.871, p=0.009, \eta^2=0.8$ ).

これらの結果から, rTMS の頻度が高くなるにつれ, 前後の MEP 値によって測定される運動野の大脳皮質-脊髄興奮性がより頻度依存的に増加する傾向を認めることが示唆された. しかし, 第 3 図 b に示したように, 個人差が大きいことがわかる.



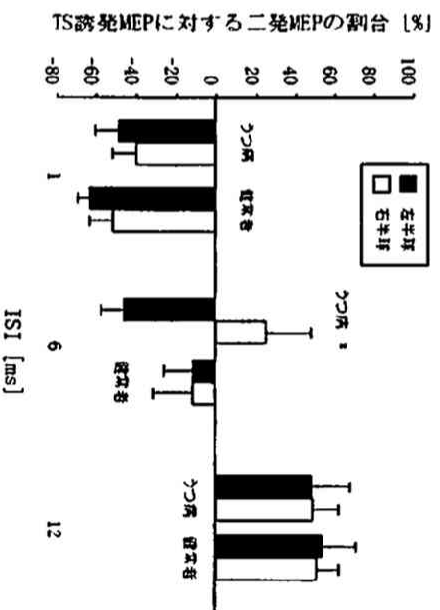
第3図 頻度別 rTMS 前後の MEP の変化. a. rTMS 前後の MEP の大きさの変化をバーセンサーであらわしたものの、グループ平均、垂直の誤差線は SE を示す. b. 個人の rTMS 前後の MEP の変化. (Maeda F et al: Exp Brain Res 133: 425-430, 2000 の第 1 図を、許可を得て転載)

第4図 患者群と健康群における二発 TMS 曲線. Y 軸は第 1 図と同様. 垂直の誤差線は SE を示す. (Maeda F et al: Br J Psychiatry 177: 169-173, 2000 の第 2 図を、許可を得て転載)

施行したところ、やはり ISI の主の効果のみ認められた ( $F(2,14) = 29.98, p < 0.0005, \eta^2 = 0.811$ )。Post hoc の検定に Bonferroni 法 ( $\alpha = 0.017$ ) を行ったところ、いずれの ISI も他のどの ISI とも有意に異なった。

### 3) 群間比較

さらに患者群と健康群の比較を行った (第 5 図)。健康群では 1, 6, 12 ms の ISI のみを測定したことから、解析には両群の 1, 6, 12 ms のみを含めた。この解析では 2 方向性の交互作用を認めた ( $F(2,14) = 7.66, p = 0.006, \eta^2 = 0.523$ )。左右半球の非対称性を計算し、3



4. 研究 3：うつ病患者における二発 TMS 曲線測定
  - 1) 臨床評価
 

患者群の HDRS 得点は平均 30.5 点 (SD = 4.41) であった。
  - 2) 二発 TMS 曲線
 

患者群と健康群におけるそれぞれの ISI における二発 TMS 曲線は第 4 図に示すとおりである。患者群において 2 (半球：左, 右半球) × 6 (ISI: 1, 3, 6, 8, 10, 12 ms) ANOVA を施行したところ、ISI の主の効果のみ認められた ( $F(5,35) = 17.18, p < 0.0005, \eta^2 = 0.711$ )。Post hoc の検定に Bonferroni 法 ( $\alpha = 0.003$ ) を行ったところ、1 ms は 10, 12 ms と、3 ms は 8, 10, 12 ms の値と有意に異なった。次に健康群において 2 (半球：左, 右半球) × 3 (ISI: 1, 6, 12 ms) ANOVA を

第5図 患者群と健康群の左右半球の 1, 6, 12 ms のみを図にしたもの. Y 軸は第 1 図と同様. 垂直の誤差線は SE を示す. \*:  $p < 0.001$ . (Maeda F et al: Br J Psychiatry 177: 169-173, 2000 の第 3 図を、許可を得て転載)



つの ISI の群間比較 (Bonferroni corrected,  $\alpha = 0.017$ ) を行ったところ, 6ms で患者群 ( $M = -1.05$ ,  $SD = 62.54$ ) と健常群 ( $M = -0.2$ ,  $SD = 2.60$ ) の間に有意な差を認めた ( $t(7) = 5.23$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.796$ ).

4) 臨床評価との相関

いずれの ISI でも臨床評価との相関を認めなかった。

これらの結果から, 健常群は大脳皮質間内興奮性が左右対称であり, うつ病患者は大脳皮質間内興奮性が左右非対称 (右半球 > 左半球) であることが示唆された。

5. 研究4: うつ病患者における二発 TMS 曲線の治療による変化

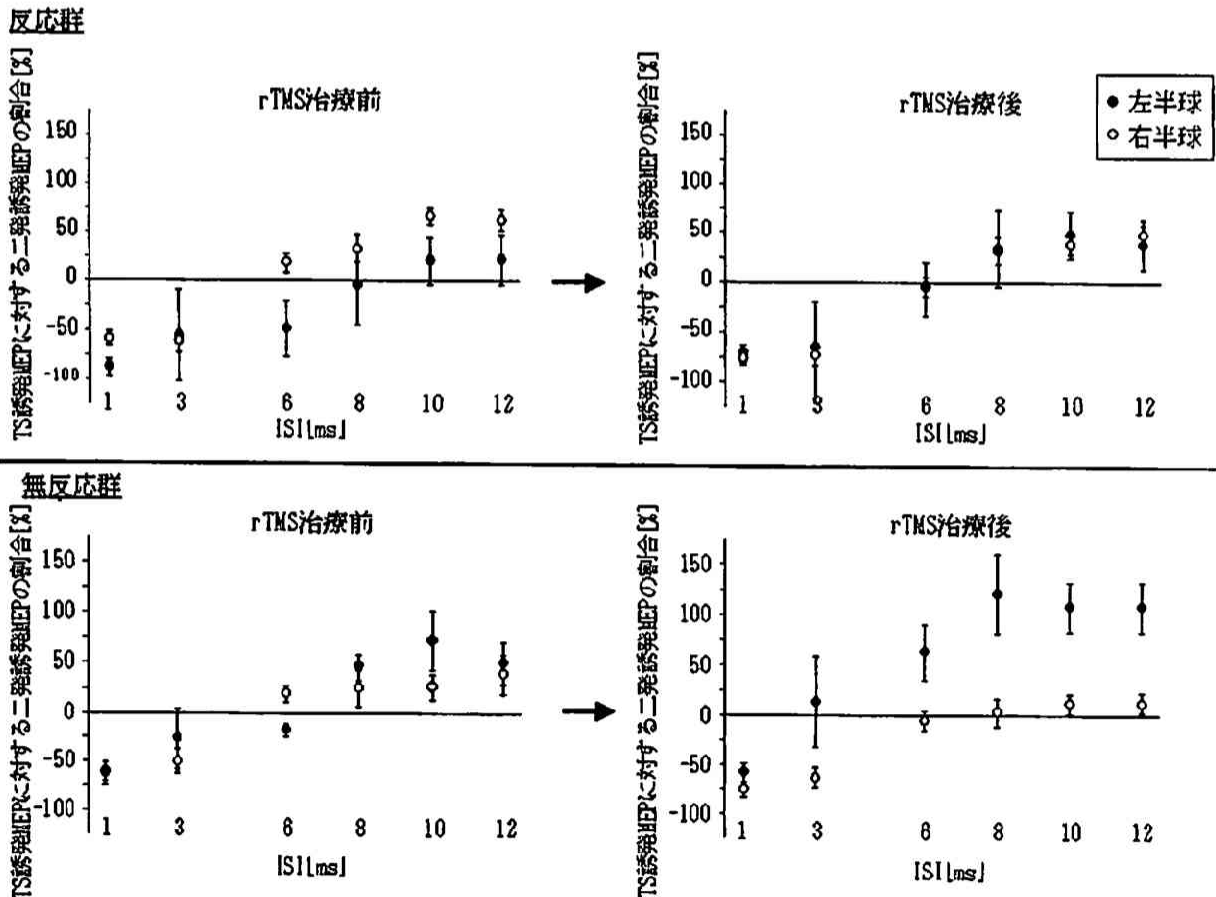
1) 臨床評価

治療前のベースライン HDRS 得点は全体で 33.28 点 ( $SE = 1.53$ ), 反応群 ( $N = 5$ ) で 32.2 点 ( $SE = 1.59$ ), 無反応群 ( $N = 13$ ) で 33.69 点 ( $SE = 2.05$ ) であり,

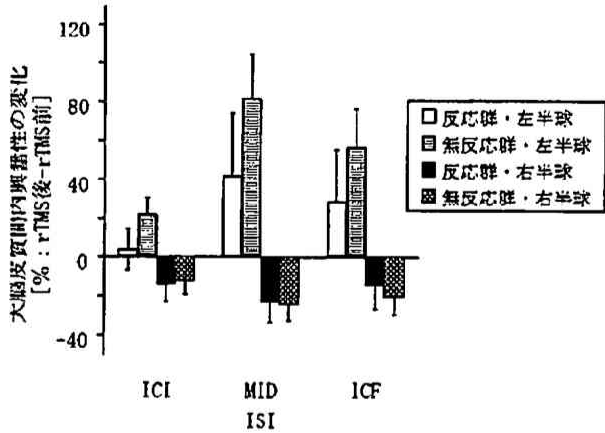
群間で有意差を認めなかった。治療後の HDRS 得点は全体で 25.33 点 ( $SE = 2.53$ ), 反応群で 14.4 点 ( $SE = 1.50$ ), 無反応群で 29.54 点 ( $SE = 2.64$ ) であった。rTMS 治療により, 全体における HDRS の得点は有意な低下 (うつ病の改善) を認めた ( $t(17) = 4.181$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.51$ )。HDRS 得点の低下率は全体で 24.94% ( $SE = 6.11$ ), 反応群で 55.69% ( $SE = 2.81$ ), 無反応群で 13.11% ( $SE = 5.54$ ) であった。

2) 二発 TMS 曲線

反応群, 無反応群の rTMS 治療前後の二発 TMS 曲線は第 6 図に示すとおりである。また, ISI の分類は 1, 3 ms を ICI, 6 ms を MID, 8, 10, 12 ms を ICF とし, 第 7 図は抑制群 (ICI), 中間群 (MID), 促通群 (ICF) に分類し, rTMS 治療による影響をみたものである。第 7 図を概観してもわかる通り, 左半球は反応群・無反応群とも正の値を示すことから rTMS 自体は同側の左半球に大脳皮質興奮性の増大効果, 対側の右半球は両



第 6 図 反応群と無反応群における rTMS 治療前後の二発 TMS 曲線。Y 軸は第 1 図と同様。垂直の誤差線は SE を示す。(前田典子: 臨床脳波 44: 73-79, 2000 の第 5 図イを, 許可を得て転載)



第7図 反応群と無反応群におけるISI群別のrTMS治療の影響。垂直の誤差線はSEを示す。ICI：1, 3 mslISI (抑制群), MID：6 mslISI (中間群), ICF：8, 10, 12 mslISI (促進群)

群とも負の値を示すことから減少効果を及ぼすことがわかる。反応群と無反応群を比較すると治療前の状態とrTMSの影響の程度が主に異なる。

### 3) ICI

2 ([グループ間変数]rTMS治療への反応：反応群, 無反応群) × 2 ([グループ内変数]検査日：rTMS治療前, 後) × 2 ([グループ内変数]半球：左, 右半球) ANOVAを施行したところ, 3方向性の交互作用や主の効果を認めなかった。唯一, 検査日 × 半球の2方向性の交互作用を認めた ( $F(1,16)=4.482, p<0.05, \eta^2=0.219$ )。これはrTMS治療後の興奮性が, 左半球が右半球よりも大きいことによるものであった ( $t(17)=2.18, p<0.05, \eta^2=0.652$ )。

### 4) MID

2 ([グループ間変数] rTMS治療反応：反応群, 無反応群) × 2 ([グループ内変数] 検査日：rTMS治療前, 後) × 2 ([グループ内変数] 半球：左, 右半球) ANOVAを施行したところ, 3方向性の交互作用や主の効果を認めなかった。しかし二つの2方向性の交互作用を認めた。まず検査日 × 半球の2方向性の交互作用を認めた ( $F(1,16)=12.96, p<0.005, \eta^2=0.219$ )。これはそれぞれrTMS治療前, 後の左右半球, そしてそれぞれ左, 右半球のrTMS治療前後の興奮性が有意に異なることによるものであった (すべて  $p<0.05$ , Bonferroni corrected)。また, rTMS治療反応 × 半球の2方向性の交互作用を認めた ( $F(1,16)=7.72, p<0.01, \eta^2=0.325$ )。これは左半球の興奮性

が反応群, 無反応群とで有意に異なること ( $t(16)=-2.46, p<0.05$ )。また反応群の左右半球の興奮性が有意に異なること ( $t(4)=-7.03, p<0.005$ ) によるものであった。

### 5) ICF

2 ([グループ間変数] rTMS治療反応：反応群, 無反応群) × 2 ([グループ内変数] 検査日：rTMS治療前, 後) × 2 ([グループ内変数] 半球：左, 右半球) ANOVAを施行したところ, 3方向性の交互作用や主の効果を認めなかった。しかし二つの2方向性の交互作用を認めた。まず検査日 × 半球の2方向性の交互作用を認めた ( $F(1,16)=11.23, p<0.005, \eta^2=0.412$ )。これは左半球の興奮性がrTMS治療前後で有意に異なること ( $t(17)=-2.47, p<0.05$ )。またrTMS治療後の興奮性が左右半球で有意に異なること ( $t(17)=3.81, p<0.001$ ) によるものであった。また, rTMS治療反応 × 半球の2方向性の交互作用も認めた ( $F(1,16)=16.06, p<0.001, \eta^2=0.501$ )。これは無反応群において左半球の興奮性が右半球のそれと比べて有意に大きいこと ( $t(12)=5.087, p<0.001$ )。また反応群において右半球の興奮性が左半球のそれと比べて有意に大きいこと ( $t(5)=-3.229, p<0.05$ ) によるものであった。さらに, 半球の主の効果も認めた ( $F(1,16)=4.37, p<0.05, \eta^2=0.214$ )。

### 6) rTMS治療による二発TMS曲線の変化と臨床評価との相関

ICI, MID, ICFそれぞれの治療による左, あるいは右半球の興奮性の変化とHDRSの得点の変化に相関を認めなかった。また, 興奮性の左右非対称性の治療による影響とHDRS得点の変化の間にも相関を認めなかった。

これらの結果は, 治療前の左半球の大脳皮質興奮性が低ければ低いほど, あるいは右半球が高ければ高いほどうつ病が改善し得ること (特にICFにおいて), また, 治療によって左半球の大脳皮質興奮性は増大し, 右半球は減少 (ICI, MID) あるいは未変化 (ICF) であること, 治療反応群は治療によって左右非対称性が消失するのに対し, 無反応群では非対称性が増大すること (左半球 > 右半球) を示唆している。

### 6. 研究5：うつ病患者におけるrTMS反応とrTMS治療効果との相関

#### 1) 治療前評価

rTMSによりMEPが5%以上増大した患者は「増大群」, rTMSによりMEPが5%以上減少した患者は

「減少群」、両群にあてはまらない患者は「未変化群」に分類した。治療を完了した48名のうち、初日の検査結果上26名が「増大群」、20名が「減少群」、2名が「未変化群」に分類された。ベースラインのHDRS得点は全体で31.9点 (SD=6.79)、増大群で29.15点 (SD=6.03)、減少群で33.9点 (SD=7.51) であり、群間で有意差を認めなかった。

2) 症状改善率

全体のHDRS得点上の症状改善率は治療終了直後で25.0% (SD=25.8)、終了2週間後では20.0% (SD=29.7) であった。増大群と減少群の症状改善率は第8図aに示すとおりであり、終了直後 ( $t(44) = -2.86, p < 0.006, \eta^2 = 0.16$ )、終了2週間後 ( $t(44) = -2.39, p < 0.02, \eta^2 = 0.12$ ) 共に群間で有意差を認め

た。

3) 治療反応者率

全体の治療反応者率は治療終了直後で23.91% (11/46名)、終了2週間後には18.18% (10/46名) であった。増大群と減少群の治療反応者率は第8図bに示すとおりであり、終了直後には群間で有意差 ( $X^2(1) = -5.29, p < 0.05$ ) を、終了2週間後には有意傾向 ( $X^2(1) = 3.07, p < 0.07$ ) を認めた。

4) rTMSの影響と臨床効果との相関

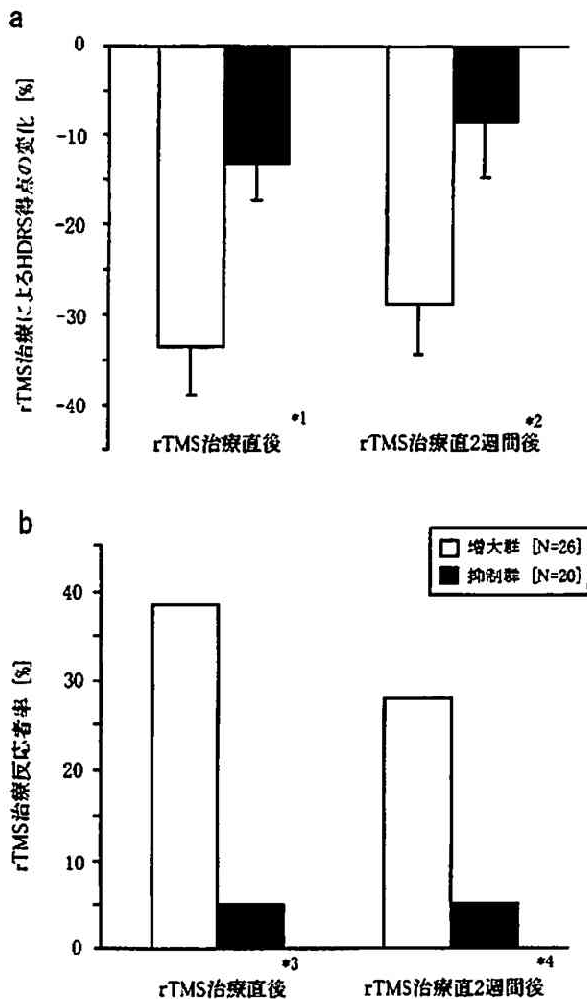
左運動野への10 Hz rTMS前後のMEP値の変化は全体で7.54% (SD=54.02)、増大群で46.464% (SD=2.81)、減少群で-30.34% (SD=20.50) であった。これはHDRS得点の減少率と相関し、rTMS治療終了直後には-0.58 ( $p < 0.0005, r^2 = 0.35$ )、終了2週間後には-0.44 ( $p < 0.006, r^2 = 0.19$ ) であった。

これらの結果から、rTMSで興奮性の増大効果を示した患者の方が左DLPFCへのrTMS治療により反応し、左半球の皮質-脊髄興奮性の増大が著しいほど症状の改善が著しいことが示唆された。

考 察

本研究ではTMSを用いてうつ病の病態生理と治療効果の検討を行った。まず健常者において、二発TMS曲線および運動野の大脳皮質興奮性が左右対称であり、再現性があることを確認した<sup>18)</sup>。また、rTMS頻度依存性に有意な皮質脊髄興奮性の増大を認めるものの個人差が大きいこと、これまで考えられていたように高頻度 (例、10 Hz) のrTMSにおいて必ずしも増大するのではなく被験者によって増大する者と減少する者がいることが示された<sup>19)</sup>。また、うつ病患者においては、二発TMS曲線によって測定される大脳皮質興奮性に左右差があり、左半球が有意に低下していること<sup>20)</sup>、そしてrTMS治療に反応した者においてのみ左右差が消失し、正常化することが示された<sup>21)</sup>。さらに、高頻度 (10 Hz) rTMSによって興奮性が増大する患者の方が活動性の低下している左DLPFCに高頻度rTMS治療を施行することにより抑うつ症状が改善するという結果が得られた<sup>22)</sup>。

過去の研究では大うつ病において左半球優位に前頭前野の活動性低下を認め、これは抗うつ薬治療により改善することが報告されている<sup>23)</sup>。また、脳卒中や外傷などの器質性障害で抑うつ症状を認める患者は左半球優位に異常があるという報告も数多くある<sup>24)</sup>。また、依然議論があるものの、左半球が陽性感情と積極性を、右半球が陰性症状と引きこもりを担うことが健常者、脳器質障害



第8図 rTMS治療による抗うつ効果。a. rTMS治療直後とrTMS治療2週間後におけるHDRS得点の減少率。\*1:  $p < 0.006$ , \*2:  $p < 0.02$ 。b. rTMS治療直後とrTMS治療2週間後における治療反応者率。\*3:  $p < 0.05$ , \*4:  $p < 0.07$ 。

を伴った患者を対象とした研究で繰り返し報告されている<sup>10)</sup>。TMSを用いた我々の研究では、単極性大うつ病における大脳皮質興奮性には左右差があり、左半球優位に低下することが明らかとなった。

この研究で用いた二発 TMS によって MEP を測定する技法は、脊髄から末梢の興奮性に影響されることなく大脳皮質興奮性を特異的に測定することができ、神経生理学的機序が最も研究されていることから最も良く用いられる技法である<sup>29)</sup>。一般的な施行方法としては、運動野に 1~20 ms 程度の間隔で二発の刺激を一つのコイルから与え、第一発は皮質にのみ影響を与えるように MEP を誘発しない強度の刺激、第二発は皮質-脊髄系を伝導するように MEP を誘発する強度の刺激とし、第一発 (CS) が第二発 (TS) を条件付けする<sup>29)</sup>。二発 TMS によって誘発される MEP は、それぞれの TMS の刺激強度が一定でも、ISI を変えることのみで、(TS と同じ刺激強度の) 単発 TMS によって誘発される MEP より減少、あるいは増大する。MEP が減少するような刺激間隔 (1~4 ms) は大脳皮質内の抑制機構を、MEP が増大するような刺激間隔 (7~20 ms) は促進機構を反映しているといわれており、抑制系は主に  $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -amino butiric acid, 以下 GABA) やドーパミン、促進系は主にグルタミン酸が関与していることがこれまでの研究で知られている<sup>3)</sup>。

また、精神運動抑制はうつ病の中核症状としてよく知られている。精神運動抑制における運動障害の程度はうつ病の亜型分類に役立ち、三環系抗うつ薬の治療効果を予測し得るといわれている<sup>15)</sup>。しかしその病態生理は依然不明である。画像研究では精神運動抑制に伴って左側優位の基底核、前帯状皮質、前頭前野皮質などの代謝、血流量の低下が報告されており、精神運動抑制の病態生理を説明する一つの仮説としては、認知、情動、運動を担う基底核-視床-皮質系の中でも認知または運動、あるいは双方の系の異常が想定されている<sup>17,31)</sup>。また、脳内の 80% のドーパミンは基底核で生成されており、これはセロトニンによって調整されていること<sup>32)</sup>、背側縫線核から線条体、前頭前野への投射経路はセロトニンを介して緊張性・律動性の運動活動を担うことから<sup>33)</sup>、精神運動抑制はセロトニン、あるいはドーパミン、あるいは両者の神経伝達物質の異常による可能性がある。

ここで報告した一連の研究で、運動野の大脳皮質興奮性における異常が確認されたことは、運動系の異常が生理学的に存在することを支持するものである。しかし、我々のデータからは大脳皮質興奮性のどの系 (抑制系、あるいは促進系)、あるいはどの伝達物質が関与してい

るかを同定することはできない。また、精神運動抑制の評価尺度を用いなかったことから、臨床的症状と神経生理学的測定との関係を調べることは残念ながらできない。異常が最も顕著であった 6 ms はちょうど、大脳皮質抑制系と促進系の混合する ISI であり、抑制系と促進系の均衡に異常があることが示唆される。また、セロトニンに関しては、二発 TMS 曲線によって左半球有意の大脳皮質抑制系の増大を認めたことは、セロトニン作動薬による二発 TMS 曲線の大脳皮質抑制系減弱作用<sup>34)</sup>、うつ病のセロトニン減少仮説<sup>2,17)</sup>、緊張性・律動性の運動活動の障害や停止時にみられるセロトニンニューロンの発火の減少・消失<sup>35)</sup>、そして精神運動抑制状態にあるうつ病患者にみられる左半球優位性の異常画像所見<sup>17)</sup>と一致する。TMS を用いてうつ病の病態生理を検討した研究では、うつ病相における優位半球の運動後促進の減弱<sup>35,36)</sup>とうつ症状改善に伴う運動後促進障害の消失<sup>37)</sup>を報告したものがあつた。運動負荷後促進は手指の運動を一定時間行い、その前後の MEP 反応を経時的に調べ、MEP が運動負荷前に比し増大する現象をさす。その機序は、動物実験でみられるテタヌス性微小刺激後の長期増強や抑制と関連し、シナプス伝達効率を調整することによるものと考えられている<sup>35)</sup>。この左半球有意の大脳皮質興奮性の低下と治療による改善は我々の結果と一致するものである。

ドーパミン系に関しては、我々は過去の知見と矛盾した結果を得た。健常者における過去の TMS 研究ではドーパミン作動薬の投与により二発 TMS 曲線の抑制系の増大と促進系の減弱<sup>38)</sup>、そしてドーパミン低下により筋活動抑制が短縮することが観察されている<sup>39)</sup>。筋活動抑制は、興奮経路とは独立した抑制機構を調べる検査として知られており、その機序については依然不明なことが多いが、GABA とドーパミン系皮質抑制機構が関与していると考えられている。うつ病において左半球優位に基底核 (脳内のドーパミンの 80% を生成) の障害が認められ、精神運動抑制に相対的ドーパミン欠如が関与していることが報告されている<sup>17)</sup>。したがってうつ病では左半球の二発 TMS 曲線で抑制系の減弱と促進系の増大、そして筋活動抑制の短縮が観察されるはずである。しかし、うつ病を対象とした過去の TMS 研究はこうしたドーパミン機能を調べる TMS 検査とうつ病におけるドーパミンの相対欠如という概念と矛盾する結果を得ており、筋活動抑制の延長 (したがってドーパミンの相対的亢進) を報告している<sup>40)</sup>。また、我々の研究も二発 TMS 曲線によって左半球優位の大脳皮質抑制系の増大と促進系の減弱を認め、これも過去の健常者における TMS 研究の



報告とうつ病の左半球優位のドーパミン欠如という報告と矛盾している。この矛盾に関しては抗うつ薬の長期服用による脳への慢性的影響などの要因が考えられるが、今後うつ病のドーパミン欠如を再検討する研究とTMSの作用機序を解明する研究の双方が必要であろう。

次に大脳皮質興奮性がrTMS治療に反応したうつ病患者で正常化(左右差の消失)したことについてであるが、これは過去の画像研究と一致するものである。うつ病では前帯状皮質では容量の減少とこれに伴う代謝率の低下が認められ、これは治療によって改善しないのに対し、DLPFC(特に左側)の活動性の低下は治療に反応し、抑うつ症状の改善とともに正常化することが報告されている<sup>8,29)</sup>。またTMSを用いて運動閾値を経時的に測定した研究では、左DLPFCへの高頻度rTMS治療とともに左運動閾値の低下、つまり神経細胞膜の興奮性の増大が認められ<sup>4)</sup>、これは高頻度rTMSによる同側の興奮性が増大することを示している。我々の結果は、これらの報告と同様大脳皮質興奮性の異常がうつ病の素因よりも状態像を反映していることを示すものである。また、抑うつ症状の改善しなかった患者、あるいは症状がさらに増悪した患者では、二発TMS技法によって測定される大脳皮質興奮性の左右差がさらに増大し、左右差の反転(左半球優位の興奮性の増大)が認められた。これは治療前の左右差が一般のうつ病患者と異なり既に反転している可能性、あるいはrTMSに対する感受性が過度である可能性が挙げられる。しかし、この二発TMS曲線の結果は、左DLPFCへの高頻度(10Hz)rTMSにより皮質脊髄興奮性の増大と抑うつ症状の改善に相関が認められた我々の他の研究の結果と矛盾するものである。これについては、対象数が少なかったこと、対象の生理学的特徴が異なっていたこと、大脳皮質内興奮性と皮質脊髄興奮性では異なった特徴を示す可能性があることなど、様々な可能性が考えられるが、うつ病患者の特徴(運動障害など)を詳細に調べていないこと、前者の研究では10Hz rTMSに対する皮質-脊髄興奮性の反応を調べていないこと、後者の研究では左右半球の二発TMS曲線を調べていないこと、rTMSの作用機序の研究が完全に理解されていないことから、この結果の矛盾をこれ以上説明することはできない。今後、うつ病患者の症状の詳細な評価、様々なTMS検査の治療前後での施行、また、TMSの作用機序解明のためのさらなる研究が望まれる。

また、我々の研究で左手利きの対象者が混在していたことについてであるが、これが今回の我々の結果に影響を与えた可能性は低いと思われる。過去のうつ病の

TMS研究、画像研究と一致する所見であること、我々の研究で健常者における二発TMS曲線に左右差が認められず、利き手の違いで差がなかったこと<sup>18)</sup>、過去の研究で唯一利き手によって違いが認められたのは運動閾値であるが、これもその後の同じ研究班による研究ではないことが報告されたこと<sup>42)</sup>がこの根拠となっている。

最後にrTMS治療効果についてであるが、本研究で示したrTMS治療による抑うつ症状の有意な改善は、左DLPFCへの高頻度rTMS治療に抗うつ効果があるとする過去の研究に一致するものである。しかし、我々の研究における改善率(治療反応者率、症状改善率ともに約25%)は過去の報告(約15~60%)<sup>5,19)</sup>と比較して低かった。その理由としては、治療抵抗性うつ病の患者を対象としたこと、過去に頻回にECTが施行された患者が多かったこと、患者の治療開始前の症状が重度であったことなどが考えられる。なお、身体療法はプラセボ反応率が高いこと<sup>43)</sup>、また治療抵抗性うつ病患者のプラセボ反応率が低いことが知られており<sup>5,19)</sup>、こうしたことから我々の研究(研究5の方法の項参照)では、二重盲検に近くなるよう研究デザインを工夫した。このこともこれまでの研究報告よりも治療反応率が低くなったことにつながったものと思われる。

## 総 括

本研究ではうつ病における大脳皮質興奮性とTMSの治療効果の検討を行った。まず、うつ病患者において、二発TMS曲線によって測定される大脳皮質興奮性に健常者とは異なり左右差があり、左半球が有意に低下していることを示した。そしてrTMSには抗うつ効果があり、rTMS治療に反応するうつ病患者では大脳皮質興奮性の左右差が消失し、正常化することを示した。またrTMSは、少なくとも短期的安全性は高いと思われた。これらの結果は、TMSがうつ病に対する神経生理学的検査法のひとつになり得ること、また治療法のひとつになり得ることを示唆している。

本稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部精神神経科学教室鹿島晴教授に深甚なる謝意を表します。また本研究にご協力をいただきましたハーバード大学ベス・イスラエル・ディーコネス医療センター神経内科学教室アルバロ・バスカル・レオーネ助教ほか、TMS研究室員一同に心より感謝いたします。



文 献

- 1) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL : Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1 : 1106-1107, 1985
- 2) Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J : Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience-virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 10 : 232-237, 2000
- 3) Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan JP, Tarazona F, Canete C, Catala MD : Study and modulation of cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15 : 333-343, 1998
- 4) 前田典子：うつ病患者の磁気刺激による分析。臨床脳波, 44 : 73-79, 2002
- 5) Wassermann EM, Lisanby SH : Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation : a review. *Clin Neurophysiol* 112 : 1367-1377, 2001
- 6) 前田典子, 武井茂樹, 三村将, Pascual-Leone A : 電気けいれん療法 (ECT) および経頭蓋磁気刺激法 (TMS) の現在 : [3] TMS の今日的応用, 精神科治療学, 17 : 477-490, 2002
- 7) Manji HK, Drevets WC, Charney DS : The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 7 : 541-547, 2001
- 8) Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putman J : Depression : perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53 : 545-574, 2002
- 9) Wassermann EM : Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 1-16, 1998
- 10) Davidson RJ : Cerebral asymmetry, affective style, and psychopathology. *Cerebral Hemisphere Function in Depression*. (Ed) Kinsbourne M, American Psychiatric Press, Washington, p. 1-22, 1988
- 11) Drevets WC : Functional neuroimaging studies of depression : the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49 : 341-361, 1998
- 12) Maeda F, Dubeau M-C, Koski L, Lisanby SH : Transcranial magnetic stimulation investigations of mood disorders. *Brain Imaging in Affective Disorders*. (Ed) Soares J, Marcel Dekker Press, New York, p. 19-52, 2003
- 13) Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS : The effects of electroconvulsive therapy on quantitative EEG : relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 814-824, 1996
- 14) George MS, Lisanby SH, Sackeim HA : Transcranial magnetic stimulation : applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 300-311, 1999
- 15) Joyce PR, Paykel ES : Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 89-99, 1989
- 16) Maeda F, Pascual-Leone A : Transcranial magnetic stimulation : studying motor neurophysiology of psychiatric disorders and their treatment. *Psychopharmacology* 168 : 359-376, 2003
- 17) Sobin C, Sackeim HA : Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 154 : 4-17, 1997
- 18) Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A : Inter-and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol* 113 : 376-382, 2002
- 19) Maeda F, Keenan J, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A : Interindividual variability of the modulatory effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortico-spinal excitability. *Exp Brain Res* 133 : 425-430, 2000
- 20) Maeda F, Keenan J, Pascual-Leone A : Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability as measured by transcranial magnetic stimulation in major depression. *Br J Psychiatry* 177 : 169-173, 2000
- 21) Maeda F, Keenan JP, Freund S, Birnbaum R, Vaccaro B, Pascual-Leone A : Transcranial magnetic stimulation studies of cortical excitability in depression. *Biol Psychiatry* 47 : 169S, 2000
- 22) Maeda F, Keenan JP, Freund S, Sampson S, Vaccaro B, Birnbaum R, Pascual-Leone A : Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of depression : predictive value of modulatory effects on cortico-spinal excitability. *Proceedings of International Society for Transcranial Stimulation Annual Meeting, Chicago, USA, P.27, 2000*
- 23) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB : Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID). American Psychiatric Press, Washington DC, 1997
- 24) Hamilton M : Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6 : 278-296, 1967
- 25) Oldfield RC : The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 : 97-113, 1971
- 26) Rossini PM, Barker AT, Beradelli A, Caramia MR, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Katayama Y, Lucking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C : Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots : basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91 : 79-92, 1994
- 27) Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C : Transcranial magnetic stimulation in therapy studies : examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation. *Biol Psychiatry* 50 : 58-61, 2001

- 28) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD : Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471 : 501-519, 1993
- 29) Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ : Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 158 : 899-905, 2001
- 30) Soares JC, Mann JJ : The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31 : 393-432, 1997
- 31) Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RS : Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 768-773, 1992
- 32) Carlsson A : The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 11 : 490-493, 1959
- 33) Jacobs BL, Fomal CA : 5-HT and motor control : A hypothesis. *Trends Neurosci* 16 : 346-352, 1993
- 34) Werhahn KJ, Forderreuther S, Straube A : Effects of the serotonin1B/1D receptor agonist zolmitriptan on motor cortical excitability in humans. *Neurology* 51 : 896-898, 1998
- 35) Samii A, Wassermann EM, Ikoma K, Mercuri B, George MS, O'Fallon A, Dale JK, Straus SE, Hallett M : Decreased postexercise facilitation of motor evoked potentials in patients with chronic fatigue syndrome or depression. *Neurology* 47 : 1410-1414, 1996
- 36) Shajahan PM, Glabus MF, Gooding PA, Shah PJ, Ebmeier KP : Reduced cortical excitability in depression. Impaired post-exercise motor facilitation with transcranial magnetic stimulation. *Br J Psychiatry* 174 : 449-454, 1999
- 37) Shajahan PM, Glabus MF, Jenkins JA, Ebmeier KP : Postexercise motor evoked potentials in depressed patients, recovered depressed patients, and controls. *Neurology* 53 : 644-646, 1999
- 38) Ziemann U, Bruns D, Paulus W : Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide : evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 208 : 187-190, 1996
- 39) Hallett M : Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Adv Neurol* 67 : 107-113, 1995
- 40) Steele JD, Glabus MF, Shajahan PM, Ebmeier KP : Increased cortical inhibition in depression : a prolonged silent period with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Psychol Med* 30 : 565-570, 2000
- 41) Triggs WJ, McCoy KJ, Greer R, Rossi F, Bowers D, Kortenkamp S, Nadeau SE, Heilman KM, Goodman WK : Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 45 : 1440-1446, 1999
- 42) Triggs WJ, Subramaniam B, Rossi F : Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res* 835 : 324-329, 1999
- 43) Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB : Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol* 53 : 786-792, 2000