

氏 名	川端 康雄
(ふりがな)	(かわばた やすお)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第16号
学位審査年月日	令和5年1月18日
学位授与の要件	学位規則第4条 第2項該当
学位論文題名	rTMS Therapy Reduces Hypofrontality in Patients With Depression as Measured by fNIRS (rTMS 治療によるうつ病患者の前頭葉機能低下の 改善が fNIRS で計測された研究)
論文審査委員	(主) 教授 荒若 繁樹 教授 梶本 宜永 教授 小野 富三人

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

大うつ病性障害(以下、MDD)の生涯有病率は3~16%で、治療として薬物療法や認知行動療法が行われる。しかし、そのうち20~30%は難治性となる。これは大きな社会的損失であるので、代替的な神経調節治療に関心が高まっている。難治例に対するエビデンスがある神経調節治療には、修正型電気けいれん療法(以下、mECT)と反復経頭蓋磁気刺激療法(以下、rTMS)がある。rTMSは2019年に本邦でMDD治療として保険収載されたものの、詳細な作用メカニズムは未解明なままである。PETやSPECTで明らかになった脳血流変化部位として、rTMSでは刺激領域で、MDDでは帯状回などが報告されている。し

かし、思考・問題解決などで中心的な役割を果たす前頭葉外側面において血流変化がみられるのかは十分に検討されていない。近赤外線分光法(以下、NIRS)は、頭皮に近い前頭葉外側面の血流変化を評価可能であり、認知機能の生理的指標として有用である。本研究は rTMS のメカニズムを明らかにするために、rTMS 治療前後の脳内の血中酸化ヘモグロビン(oxy-Hb)の変化について NIRS を用いて測定し、血流の動態変化を解析した。

《方 法》

既存の薬物治療を行っても期待される効果がなかった中等度以上のうつ症状を有する成人(18 歳以上)15 名に対して、計 30 回の rTMS セッションを左背外側前頭前野(以下、DLPFC) 近傍に実施した。rTMS セッションを日本精神神経学会が定める rTMS 適正使用マニュアルに基づき行った。本研究では、rTMS 実施前後に NIRS による前頭葉の血流動態について評価し、対応のある t 検定(paired t-test)で解析した。TMS は NeuroStar® (Neuronetics 社)、NIRS では OEG-17ME(スペクトラテック社)を用いた。データ解析は JMP pro14 で行い、臨床的な効果判定は、ハミルトンうつ病尺度(以下、HAM-D) で評価した。

《結 果》

rTMS を実施した患者群では、左 DLPFC 付近に関連する領域において血中酸化ヘモグロビン(oxy-Hb)が変化し、前頭葉における血流量が有意に増加した。また、チャンネルごとの解析では、積分値としては 11ch,12ch,10ch,13ch,14ch で、重心値としては、5ch,10ch,13ch,14ch で有意に増加した。なお、うつ症状は HAM-D 上で有意に改善し、全例において主要な有害事象はなかった。

《考 察》

薬物療法によるうつ症状の改善には 1～2 週間を要するのに対して、rTMS のうつ症状の改善は即時的である。このことは両者の作用機序が異なることを示唆している。薬物療

法の作用機序としては、モノアミン作動性反応への関与が想定されている。一方、rTMSなどの電気刺激による神経調節治療の機序は、薬物療法とは全く異なると考えられる。本研究では、rTMS実施後にDLPFC付近での血流が有意に増加した。DLPFCは、mECTで報告された脳血流の増加部位でもある。このことは、rTMSとECTの神経調整機序は、類似していることを示唆している。mECTの電気刺激は強く、全脳の血流が増加するという非生理的なものであるのに対し、rTMSでは生理的活動の範囲内の刺激で活動電位を誘導し、特定の局所神経回路を活性化するという生理的なものである。このためrTMSはmECTと比べ安全性や忍容性が優れている。一方、rTMSはmECTよりも治療反応の割合が低いとの報告がある。本研究は、両治療の侵襲性や有効性で異なるものの、作用機序には共通性があることが明らかにした。

《結 語》

難治性で中等度以上のうつ症状を有する成人において、30回のrTMS施行後に左DLPFC付近の脳血流が有意に増加した。このことは、rTMSにはmECTと共通の神経調節機能を有していること示唆している。本研究では、rTMS刺激のコントロール群がないという限界がある。今後、コントロール群を設定した比較研究を行う必要がある。

論文審査結果の要旨

大うつ病性障害(MDD)の治療難治例に対して反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)に関する治療エビデンスが蓄積されつつある。しかし、rTMS の作用機序は十分に解明されていない。近年、PET 等でrTMS の刺激領域や帯状回などで脳血流が変化するとの報告があるが、認知機能の生理指標として有用である近赤外線分光法(NIRS)での報告は少ない。本研究では中等度以上の成人 MDD 患者 15 名に対して 30 回の rTMS を左背外側前頭前野(DLPFC)近傍に実施した。rTMS 施行の前後における血流変化を NIRS により評価した。その結果、左 DLPFC 領域の血中酸化ヘモグロビン(oxy-Hb)が有意に増加し、前頭葉血流が有意に増加していることを示した。

rTMS は薬物治療と同様の抗うつ効果があるが、効果出現が即時的であることが、効果発現に数週間を要する薬物療法とは異なる。これは、rTMS などの電気刺激による神経調節治療の作用機序が、薬物療法におけるモノアミン作動性反応とは異なることを示している。本研究では、左 DLPFC 付近で有意に血流が増加することを示した。この結果は筆者らが報告した mECT に関する研究と一致しており、rTMS は mECT と共通の神経調整機能を有することが示唆された。rTMS は mECT とは異なり生理的活動の範囲内の刺激であるにも関わらず、mECT と同様の神経調節機序で治療効果を現すことが示唆された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Frontiers in Psychiatry. 2022; 13: 814611, 22 June 2022

doi: 10.3389/fpsy.2022.814611