

はじめに — 序文

私は臨床研修修了後、精神科医になる前に、まずは人の個性や自己同一性を形成する基礎となる「記憶と学習」の原理を研究したいと思い、東大医学部の基礎医学教室（三品研究室）で約2年間を過ごしました。そこでは、神経科学の基礎を学びつつ、記憶・学習の鍵分子であるグルタミン酸受容体をターゲットにした遺伝子改変モデルマウスに対して、さまざまな行動実験、電気生理学的解析、脳組織切片にさまざまな試薬を適用した組織形態学的評価などの実験を行っていました。筆者はその中でも特にマウスの海馬や前頭前野におけるグルタミン酸受容体が記憶や学習に果たす役割を解明するために、記憶と学習の成立・維持に必須である「神経可塑性」を切り口に、日々行動観察実験および *in vivo* での電気生理実験を行っていました。当時自分が行っていた実験で非常に印象深かったのは、マウスやラットの海馬に微弱な電流を高頻度で与えると神経可塑性の誘導に関わる長期記憶増強 (long-term potentiation: LTP) が引き起こされ、その前後で実施した迷路課題の成績が明らかに上昇したことでした。また、LTP 誘導後の脳組織切片を特殊な顕微鏡で観察すると実際にシナプスやスパインの増大が認められ、特殊な試薬で免疫組織染色すると神経可塑性に関連した分子の発現が増加していることもわかりました。同研究室ではラボワークの基本や研究の厳しさなどを間近で学ぶことができ、非常に貴重な経験を積むことができました。

その後、私は本来の精神科医としてのトレーニングコースに戻り、大学精神科や単科精神科、クリニックなどでうつ病、統合失調症、認知症の患者さんの診療に従事し、臨床業務で慌ただしい日々を送りました。そのような状況の中、薬物療法ではなかなか病状が良くならないうつ病患者が多いという現実を目の当たりにするようになりました。うつ症状が重い場合には、入院していただき、必要に応じて、電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) を実施することもしばしばありました。ECTは一時的には良く効く治療法なのですが、その持続効果は割と短いことが多く、退院後すぐに再燃・再発してしまうケースが多いという問題も感じていました。さらに、医師としてショッキングだったことは、私自身が主治医として担当していた重症うつ病の患者さんに ECT を実施したところ、副作用の健忘症状が非常に強く、その後、患者さんのもとに何度か診察に行っても、本人は私のことを完全に忘れてしまっており、暫くの間、私のことを認識できなくなってしまったことでした。ECTによって、うつ症状はある程度良

くなったのですが、人間にとって、その人をその人たらしめる土台となる記憶をこのような形で消し去ってしまうことがありうる治療法は怖いなと思ひ知らされた出来事でした。

このように、「記憶や学習」に関する基礎研究室での興味深い経験と精神科医としての衝撃的な臨床経験が無意識のうちに自然と融合し、それが強い動機となり、「自分は精神疾患に対する非侵襲的な新たな治療法の開発を目的としたニューロモデュレーションの専門家になろう」と強く決意したのでした。善は急げで、早速当時お世話になっていた東大精神科の荒木先生（現帝京大学医学部附属溝口病院・教授）と笠井先生（現東京大学医学部附属病院・教授）に相談し、「治療抵抗性うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激療法（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）臨床研究」をテーマに博士論文を書くことにしました。それはもう今から14年前のことですが、筆者がrTMSを研究し始めた頃は、日本ではまだrTMSという名前すらほとんど知られておらず、まさに黎明期の時代でした。その当時はrTMSといった治療法がどんなものなのかを精神科医療に携わる人々やうつ病患者さんおよびその家族などにもっときちんと知ってもらいたいと思っていました。しかし、当時はTMS療法に関して、一部のメディアにやや誇張された形で取り上げられたことはありましたが、筆者が現場で感じていた肌感覚とは、良くも悪くもかけ離れたものでした。

それから約10年が経ち、2019年6月にNeuroStar TMS治療装置(Neuronetics Inc.)を用いたうつ病治療が一定の条件下で保険適用されるようになりました。今度は約14年前の状況とは異なり、TMS療法が保険適用される前後から、うつ病に対する新たな治療法として突如注目されるようになりました。しかし、実態としては、さまざまな理由から主に都市部のクリニックにおいて、保険治療ではなく自由診療の形でTMS療法が導入されるようになってきました。同治療法を長年専門にしている筆者としては、TMS療法の知名度が上がり、徐々に人口に膾炙するようになったこと自体はとても喜ばしいこととして受け止めていたのですが、その一方でTMS療法の実践において、rTMSの専門家ではない医師が営利目的で同治療を適当に実施しているケースも散見されるようになり、そのような捻じれた歪な状況を何とか是正したいという強い思いに駆られたのも事実です。

そのような複雑な心境を抱いているさなか、中外医学社の五月女謙一様より、時宜を得た本書の執筆依頼を受け、「これはまさに自分がやるべき仕事だな」という思いから、二つ返事で引き受けさせていただきました。このような貴重な機会

を与えてくださいました提案者の五月女様にはこの場を借りて御礼申し上げたい
と思います。

本書が医療従事者および一般の方々にとって TMS 療法に関する正しい知識や
考え方を身に付ける一つの契機となり，ひいては，そのことが TMS 療法のさら
なる普及と適正使用に繋がることを切に願っております。微力ながら，本書がそ
のような役割を果たす嚆矢となれば，著者としては望外の喜びです。

2021 年 12 月

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 特任准教授

野田 賀大

経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: TMS) とは

Point

- ①TMSは「ファラデーの電磁誘導の法則」を医工学的に応用し、脳の標的部位の大脳皮質を、非侵襲かつダイレクトに過電流により刺激するものである。
- ②電気回路の特性により、単相性、二相性の電場を発するTMSがあり、後者は一般的に持続時間が短い。
- ③TMSコイルには円形、8の字などさまざまな種類があり、それぞれの形状に応じた特性を有する。
- ④TMSコイルからの発熱を逃す方法として、空冷式と液冷式が存在する。

1. TMSの物理学的原理

Transcranial magnetic stimulation (TMS) の原理は、1831年にマイケル・ファラデーが発見した「ファラデーの電磁誘導の法則」に基づいている。ファラデーの法則とは、1つの閉じた回路の面を貫いている磁束の量が変化したとき、その回路に沿って誘導起電力が生じ、その起電力の大きさはその回路を貫く磁界の変化の割合に比例するといったものである

図1. TMSの場合、高圧の電流がTMSコイルに流れると、「アンペールの法則（右ねじの法則）」によって、コイルから高磁場が発生し、交流電源によりその高磁場が瞬間的に変動することによって、先程のファラデーの法則により誘導電流が生じる。TMSではまさにこれらの原理を医工学的に応用している。さらにTMSコイルは、コイルの巻き方が工夫されてお

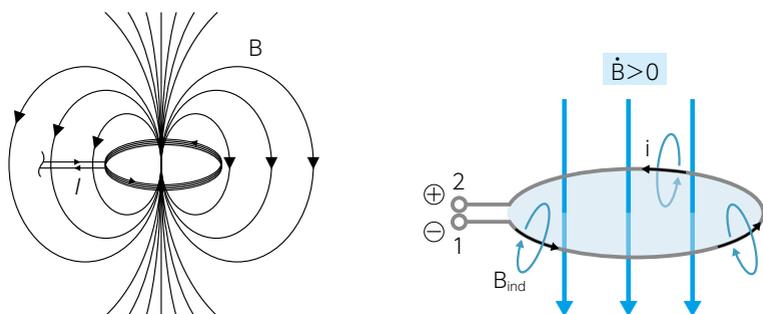


図1 コイルと電磁誘導

左：アンペールの法則（右ねじの法則）：コイルを流れる電流 I によって磁束密度 B が発生する。
 右：ファラデーの電磁誘導の法則：磁束密度 B によって誘導電流 i がコイルに発生する。その結果、電極 1 と電極 2 の間には起電力が生じる。

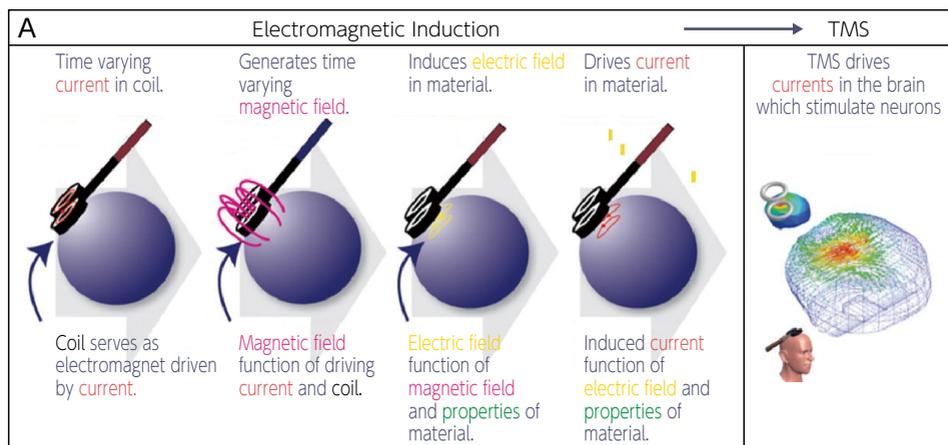


図2 経頭蓋磁気刺激の生物物理学的基礎

(Wagner T, et al. Cortex. 2009; 45: 1025-34¹⁾)

り、その特殊なコイルの形状により、パルス磁場が高度に集束されるようになっており、標的とした脳部位の大脳皮質を非侵襲的かつダイレクトに微弱な渦電流で刺激することができる。

また、TMS では電源からコンデンサに電荷を蓄え、この蓄積された電気エネルギーをコンデンサから導電性のコイルを通して周期的に放電できる仕組みになっている。その際、瞬時に電場が変化し、それに連動して一過

ケースシリーズ提示

Point

- ①TMS療法導入の判断には、初診時の適切な診断と見立てが重要と
なってくる。
- ②TMS療法も他の治療法と同様、その適用の是非に関する適切な判断
が重要であり、そのためには一定のトレーニングが必要である。
- ③TMS療法は万能な治療法ではないため、個々のケースに応じた適切
かつ柔軟な治療方針、設定が重要である。
- ④TMS療法は本来的には、その道の専門家がその適用を判断し、実践
していくべき科学的エビデンスに基づいた医療技術である。

※実在の患者様のケースについては個人情報保護の観点から記載せず、実
臨床でしばしば遭遇するケースについて、フィクションで提示。

1. 保険医療編

Case 1

TMS療法が著効した治療抵抗性うつ病の中年男性の一例

診断：薬物治療抵抗性うつ病

年齢/性別：40歳代/男性

中間評価時点で著効

30歳代後半より明らかな誘因なく、意欲低下、興味関心の低下、睡眠障
害、集中力の低下などが出現。仕事もままならない状況となったため、近



図1 NeuroStar® TMS 治療装置
(Copyright ©TEIJIN PHARMA LIMITED. All rights Reserved.)

医精神科クリニックを受診し、うつ病と診断され、抗うつ薬が処方された。薬物療法によりうつ症状は多少改善したが、部分反応に留まり、寛解には至らなかった。その後もうつ症状の遷延により、勤務先の会社を休職することが2回あった。40歳代に入り、長引くうつ病を何とかしたいとのことで、TMS療法を希望され、著者が勤める大学病院を紹介受診した。

初診時の当科診察では、遷延する意欲低下と集中困難、睡眠障害がみられ、薬物治療抵抗性うつ病と判断された。Montgomery Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) を用いたうつ病重症度評価では、MADRS スコア 26 点であり、中等症のうつ病であった。またスクリーニング検査の結果、TMS療法の禁忌事項もなかったため、本人に TMS療法に関する医療情報を説明した上で保険適用の NeuroStar® TMS 治療装置を用いた TMS療法を6週間かけて外来通院にて実施した。TMS療法15回終了時点での中間評価では、MADRS スコア 18 点であり、良好な経過を示した。その後も TMS療法を計 30 回まで続けて実施した。終了時点での MADRS スコアは 8 点であり、TMS療法による反応および寛解を示した。TMS療法に伴う明らかな有害事象の発現は見られなかった。数年間に亘るうつ症状が TMS療法によって初めて軽快・寛解し、その後無事復職を果たした。現在までに