

## 特集 1 精神科における脳回路研究の最前線

## 2. うつ病の rTMS 療法における神経回路特異性

中村 元昭<sup>1, 2)</sup>

抄録：2017 年，わが国でも rTMS 療法がうつ病治療として承認されたが，その効果には個人差が大きく，最適な刺激法は確立されていない。うつ病 rTMS に関する脳指標が研究されており，rTMS の効果を予測する指標，rTMS をガイドする指標，rTMS の介入効果を測る指標などが区別される。安静時 fMRI を用いた機能結合やバイオタイプ，そして脳波成分のパワーやカップリングは，神経回路のダイナミクスを推定するうえで有用であり，rTMS 脳指標の有力候補である。特に前帯状回梁下野を含む神経回路は重要であり，背外側前頭皮質やデフォルトモードネットワークとの関係性がうつ病 rTMS にとって重要な脳指標と認識されている。安静時脳波ではガンマパワーやシータガンマ・カップリングが刺激部位周辺で増強し，睡眠脳波では徐波の局在的なパワー増強が報告されている。rTMS は刺激部位のみならず，刺激部位を含む神経回路に影響することが重要であり，神経回路の脳指標は rTMS を最適化，個別化する可能性がある。

日本生物学的精神医学会誌 31 (3) : 117-122, 2020

**Key words** : repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), major depression, neuronal circuitry, functional connectivity

## はじめに

2017 年 9 月，NeuroStar TMS 治療装置（米国 Neuronetics 社）がわが国で承認され，2019 年 1 月に Brainsway TMS システム（イスラエル Brainsway 社）が承認された。さらに 2019 年 6 月から，反復経頭蓋磁気刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS）療法が保険（仮）収載され（1,200 点/セッション），2020 年 4 月には本収載（経頭蓋磁気刺激療法）された。米国 FDA の承認から 10 年ほど遅れての承認（デバイス・ラグ）となったが，国民皆保険制度をとる国での保険適用は世界初となり，今後の動向が注目されている。

rTMS は，認知，感情，痛み，運動などさまざまな領域で脳機能を変調する可能性を持っている。しかし，その刺激効果には個人差が大きく，最適な刺激法が確立されたとは言いがたい。rTMS の作用機序を追求し，rTMS の最適化と個別化に資する脳指

標を確立することが重要である。そのために rTMS の効果を予測する指標（predictive markers），rTMS をガイドする指標（navigational markers），rTMS の介入効果を測る指標（monitoring makers）などの開発が重要であろう。

rTMS は特定の脳表部位のニューロン群を一定の方法で繰り返し発火させる方法論であり，刺激脳部位と線維連絡のある領域にもその影響が伝搬することが重要である。つまり発火閾値を超える刺激を反復した際に，神経回路単位での介入が可能となる。これは化合物を用いた薬物療法の機序（化学シナプスにおける神経伝達効率の変調）と大きく異なる点であり，rTMS は神経回路選択性が高い介入技法と位置付けることができる。安静時機能的 MRI（rs-fMRI）や脳波の信号は，神経回路のダイナミクスを推定するうえで有用であり，rs-fMRI は空間分解能に優れ，脳波は時間分解能に優れており相補的に研究されることが望ましい。刺激部位の局在論にと

Neural circuit specificity of rTMS therapy for major depression

1) 昭和大学発達障害医療研究所（〒157-8577 東京都世田谷区北烏山 6-11-11）Motoaki Nakamura : Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University. 6-11-11, Kitakarasuyama, Setagaya-ku, Tokyo 157-8577, Japan

2) 神奈川県立精神医療センター（〒233-0006 神奈川県横浜市港南区芹が谷 2-5-1）Motoaki Nakamura : Kanagawa Psychiatric Center. 2-5-1, Serigaya, Konan-ku, Yokohama, Kanagawa 233-0006, Japan

【中村 元昭 E-mail : motoaki@med.showa-u.ac.jp】

どならず、刺激部位を含む神経回路に注目することが肝要である。

## 1. 神経回路ダイナミクスからみたうつ病 rTMS の作用機序

うつ病 rTMS の起源は、1995 年に George らが薬物治療抵抗性のうつ病患者 6 例を対象として、rTMS の抗うつ効果を報告した時点と言えるだろう<sup>9)</sup>。刺激プロトコールは、左背外側前頭皮質 (dorsolateral prefrontal cortex : DLPFC) に対する高頻度 rTMS (促通性) が採用された。この刺激プロトコールは、脳卒中後のうつ病では左前頭前野の病巣が右前頭前野よりも多いという知見<sup>10)</sup>や、左前頭前野の機能低下がうつ病に関連しているという知見<sup>1)</sup>に基づくと考えられている。1980 年代の脳画像研究に由来する病態仮説に基づいた刺激部位が 25 年以上にわたって踏襲されているのがうつ病 rTMS の実情である。しかし、脳卒中後のうつ病に関する最近のメタ解析<sup>19)</sup>では、左 DLPFC 仮説は否定されていることも留意すべきであり、今後は既存の仮説にとらわれない柔軟な視点も重要になるであろう。

近年、rs-fMRI における脳自発活動の BOLD (blood oxygenation level dependent) 信号のデータに対して、機能結合という概念が応用されている。機能結合は脳内の異なる領域間で脳由来の信号が時間的にどの程度相関しているかという数学的指標であり、該当する領域間で直接的な線維連絡があるかどうかは不問である。うつ病で認められる病的機能結合としては、Brodmann46/9 野 (前頭前野) と 25 野 (梁下野) が負の機能結合を示したり、辺縁系やデフォルトモードのマクロ的ネットワーク内において機能結合が病的に亢進していたりすることが報告されている。また、rs-fMRI における BOLD 信号の変動周期は 0.1Hz 前後なので、10 秒前後でのゆっくりとした生理現象にフォーカスされた脳指標であることも忘れてはいけな。システム論的精神科学や計算論的精神医学において、この機能結合を主な脳指標として神経回路ダイナミクスが議論されるようになり、精神神経疾患にも応用されつつある。

Liston らはうつ病 rTMS の 5 週間にわたる介入が rs-fMRI の機能結合パターンにどのような変化をもたらすのかを検討した<sup>11)</sup>。うつ病患者群において、BA25 野 (sgACC) とデフォルトモードネットワーク (default mode network : DMN) の機能結合は、

うつ病患者群において病的に亢進しており、rTMS 介入後に健常化した。さらに、介入前の過剰な機能結合は rTMS に対する良好な治療反応性を予測することが明らかとなった。

Toronto 大学の Downar らは、腹側被蓋野から腹側線条体を経て、腹内側前頭皮質 (ventromedial prefrontal cortex : VMPFC) に至る古典的報酬系回路における機能結合に着目し、背内側前頭皮質 (dorsomedial prefrontal cortex : DMPFC) への rTMS の抗うつ効果との関連性を報告した<sup>4)</sup>。治療反応性の乏しい群は、臨床的にアンヘドニアが顕著であり、報酬系回路内の機能結合が低下していることが明らかとなった。報酬系回路の機能結合がある程度維持されていることが rTMS の抗うつ効果発現において重要であることが示唆された。

DLPFC 自体は前頭前野の広汎な領域であるが、うつ病 rTMS の刺激点を同定するために、現在でも「5cm ルール」が広く適用されている。しかし、固定値に基づく「5cm ルール」は刺激部位のばらつきを生じる懸念が指摘されてきた。Harvard 大学の Fox らは rs-fMRI による機能結合を用いて、この課題にアプローチした<sup>8)</sup>。前帯状回の梁下野 (subgenual anterior cingulate cortex : sgACC) は以前よりうつ病の病座として注目され<sup>5)</sup>、うつ病の脳深部刺激 (DBS) の標的部位の一つとされてきた。Fox らは先行論文における刺激部位を比較しながら、sgACC と強い逆相関を示す DLPFC の座標部位を刺激した場合により強い抗うつ効果が得られることを見いだした。BA46 野の中心座標がもっとも sgACC との逆相関が強く、同部位への rTMS による抗うつ効果も強いことが示された。うつ病の有力な病座である sgACC と刺激部位の DLPFC との機能結合に基づいて、rTMS をガイドすることの意義が提言され、局在論的な刺激点ではなく神経回路を想定した刺激法が重要であることを示した<sup>20)</sup>。最新の報告では、Monash 大学の Fitzgerald らのグループが同様の報告<sup>2)</sup>をしており、再現性を持って知見が集積されつつある。その一方で、ヒューマン・コネクトーム計画 (human connectome project) のデータからは、別日に撮像した rs-fMRI データを 100 名で検討したところ、sgACC と DLPFC の機能結合から同定した DLPFC の刺激点には同一人物でもばらつきが大きいことが示された<sup>12)</sup>。方法論的な課題はあるものの、Fox らは症候特異的な神経回路を想定し、dysphoric network と anxiosomatic network の 2 系統を提言している。前者は抑うつ気分や制止と関連し、DLPFC の吻側に治療的刺激点があり、

後者は不安焦燥や不眠，身体愁訴と関連し，DLPFC の尾側に治療的刺激点があるとしている。

前述の Fox, Liston, Downar らの研究グループが共同し，大規模なうつ病の rs-fMRI 研究が実施された<sup>6)</sup>。異種性の高いうつ病について，全脳の安静時機能結合に基づいて，4つのバイオタイプに分類し，その診断精度や臨床的意義が検討された。333名のうつ病患者と378名の健常者の rs-fMRI のデータを用いて，全脳を258のネットワークノードに分割し，33,154の機能結合が網羅的に解析された。ハミルトン抑うつ評価尺度 (HAMD) 17項目版の各項目の点数も含め，正準相関分析が実施された。第1正準変量として，アンヘドニアと精神運動抑制 (制止) に関連する機能結合群が抽出され，前頭前野から線条体にかけての機能結合や前頭葉眼窩皮質 (orbitofrontal cortex : OFC) を中心とした機能結合が主な構成要素であった。第2正準変量として，不安と不眠に関連する機能結合群が抽出され，辺縁系を中心とした機能結合 (扁桃体，海馬，腹側線条体，sgACC など) が主な構成要素であった。次にこれらの2軸を用いて，階層的クラスタ分析を実施したところ，機能結合の情報に基づいて，うつ病患者がおおむね4つのバイオタイプに分かれることが示された。例えば，不安と関連するバイオタイプ1と4は前頭前野と扁桃体の機能結合 (恐怖関連の行動制御，否定的感情の再評価など) が減弱しており，アンヘドニアや制止と関連するバイオタイプ3と4は前頭前野と皮質下の機能結合 (報酬処理，行動開始など) が過剰となっており，生氣感情の低下や倦怠と関連するバイオタイプ1と2は腹内側前頭皮質 (VMPFC) 内の機能結合 (動機付けなど) が低下していた。バイオタイプの診断精度に関しては，感度が84.1~90.9%で，特異度が84.1~92.5%と高い精度を示した。

バイオタイプと rTMS 反応性の関連性を検証するために，124名のうつ病患者が5週間にわたる DMPFC への rTMS を受けた (慣習的な DLPFC への rTMS ではないことに留意)。バイオタイプによって rTMS への治療反応性が異なることが明らかとなり，バイオタイプ1では82.5%の反応率を示した (反応者の定義は HAMD17 項目の総得点の変化率が25%以上と幾分緩め)。続いて，バイオタイプ3では61.0%，バイオタイプ2と4ではそれぞれ25.0%と29.6%の反応率であった。バイオタイプ1は前述したアンヘドニア・制止に関する軸 (第1正準変量) において軽症群であるため，Downar らの先行論文の結果を再現する結果とも言える。さらに，

Downar らは DMPFC への高頻度 rTMS に反応しにくいバイオタイプ2に対して，右 OFC への1Hz rTMS が有効である可能性<sup>7)</sup>を提唱しており，バイオタイプに基づく rTMS アルゴリズムの確立を目指している。

バイオタイプの再現性に関しては，50名の患者が約1か月後に再び MRI スキャンを行ったところ，90%の患者が2回目も同じバイオタイプと判定された。現在，バイオタイプの再現性を確認する取り組みが世界中でなされている。Drysdale らと同様の方法論を用いても，機能結合と臨床症状の関係性は見いだされず，うつ病のサブタイプも同定できなかったとする反証論文が bioRxiv (peer-review を受けていないことに留意) に掲載されている<sup>3)</sup>。バイオタイプの臨床応用を目指すためには方法論の更なる改善が待たれている。今後，症候と関連づけられた神経回路やバイオタイプに基づいて，rTMS が疾患横断的に使用される発展性も期待されている。

## 2. 安静時脳波律動からみる うつ病 rTMS の作用機序

rs-fMRI が10秒前後の周期で変動する BOLD 信号 (脳血流由来の情報) に基づいているのに対して，脳波は数ミリ秒から数秒単位の周期で変動する電場電位 (ニューロン由来の情報) に基づいている。rTMS による脳の可塑的变化を検証するうえで，脳波はなくてはならない手法である。

筆者らの研究グループは，うつ病 rTMS の前後で安静覚醒時脳波と終夜自然睡眠時の脳波情報の縦断的变化を検討した。安静時脳波活動については，前頭部におけるデルタからアルファに及ぶ広汎な周波数帯域におけるスペクトルパワーの増強についてうつ症状や認知機能の改善との関連性も含めて報告した<sup>14)</sup>。さらに，安静時ガンマ律動に着目し，刺激部位を中心とした局所的なパワー増強が認められ，安静時のシータ・ガンマカップリング (theta-gamma coupling : TGC) が刺激半球に限局して増強していることを報告した<sup>13)</sup>。F3電極でのガンマ律動のパワー増強は抑うつ症状 (HAMD) の改善と関連し，C3電極での TGC 増強はウィスコンシンカードソーティング課題の成績向上と関連した。さらに TGC の増強が左半球の海馬体積増加と関連することを報告した<sup>10, 15)</sup>。

ノンレム睡眠において，大脳皮質と視床の間で広汎な同期現象が起こり，結果として睡眠徐波や睡眠紡錘波などの活動が観察される。特に睡眠徐波は長

期抑制 (LTD) との関連性が言われており、神経可塑性のバランスを保つうえでも重要な役割があると考えられている<sup>16)</sup>。ホメオスタシス維持の観点から、日中に活動して長期増強 (LTP) が誘導された脳領域ではシナプス強度が高まっており、睡眠中にその増強したシナプス強度を正常化する必要性があると考えられており、その中心的な役割を担っているのが睡眠徐波であると考えられている。うつ病患者においては、病状のために日中の脳活動が制限されシナプス強度が低下した状態にあると考えられている。rTMS で前頭前野を物理的に繰り返し発火させることで LTP が誘導されるならば、その傍証として夜間のノンレム睡眠中に刺激部位と一致した睡眠徐波の局所的増強が観察される可能性が想定される。こうした研究仮説をもって、筆者らはうつ病 rTMS の前後で終夜自然睡眠の記録を行った。rTMS の 5 セッションが終了した時点 (1 週間後) で、刺激部位の F3 電極近傍を中心として局所的に睡眠徐波のパワーが増強していることが明らかとなった<sup>17)</sup>。ただし、10 セッション終了時点 (2 週間後) では、F3 電極から記録される睡眠徐波のパワーはベースライン (rTMS 介入前) のレベルに戻っており、可塑性のホメオスタシス維持 (メタ可塑性) による変化である可能性が推測された。

以上のように、覚醒時と睡眠時の脳自発活動を脳指標とすることで、前頭前野への rTMS の効果が明らかになりつつある。シータからデルタの徐波帯域とガンマ帯域という両極端の周波数帯域での変化が起こっている点は興味深い。いずれの脳律動も神経可塑性との関連性が言われており、rTMS による可塑性誘導プロセスを多面的に捉えている可能性が示唆された。rs-fMRI での機能結合と脳波活動の関連性も重要課題である。緩変動電位 (SCP, 0.1Hz 前後) や ultra-slow デルタ (0.5Hz 前後) と言われる周波数帯域はこれまで脳波解析の対象から外れることが多かったが、DMN 内での BOLD 信号の律動 (0.1Hz 前後) に近いことから DMN 活動の脳波カウンターパートとも考えられる。rs-fMRI と EEG の同時測定が可能となっており、うつ病 rTMS の効果を機能結合と脳波律動の両側面から同時に計測できるようになれば、両者の欠点を補う形で新たな知見が得られる可能性が期待される。

### おわりに

神経回路特異性の視点から、うつ病 rTMS の脳指標 (rs-fMRI, 脳波) について概観した。これらの

脳指標は、うつ病の病態や rTMS の抗うつ効果の解明に貢献する可能性を持っている。さらに、rTMS を個別化、最適化するうえでも役立つ可能性を持っているだろう。しかし多忙な日常臨床において、個々の脳指標に基づいた rTMS 療法を実施することは容易ではない。Toronto 大学の Downar らが提唱しているように、rTMS 療法を first line TMS と second line TMS に分けて考えていくことが重要かも知れない。First line TMS はより簡便で、安全で、アクセスも容易であることが条件となる。その一方で、second line TMS は first line TMS が効果不十分であった場合に検討される治療技法の 1 つであり、脳指標に基づいてより高精度で個別化された方法論である。より高強度や高深度の刺激もこれに含まれるかもしれない。主に大学病院など医療研究機関で実施されることになるだろう。わが国の保険医療体制では限界もあるかもしれないが、そのような二段構えが rTMS 療法の普及や発展に貢献すると期待される。

本論文に開示すべき利益相反は存在しない。また、本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

### 文 献

- 1) Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, et al (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46 (3) : 243-250.
- 2) Cash RFH, Zalesky A, Thomson RH, et al (2019) Subgenual functional connectivity predicts antidepressant treatment response to transcranial magnetic stimulation : Independent validation and evaluation of personalization. *Biol Psychiatry*, 86 (2) : e5-e7.
- 3) Dinga R, Schmaal L, Penninx B, et al (2018) Evaluating the evidence for biotypes of depression : attempted replication of Drysdale et. al. 2017. *bioRxiv*, preprint. doi : <https://doi.org/10.1101/416321>.
- 4) Downar J, Geraci J, Salomons TV, et al (2014) Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*, 76 (3) : 176-185.
- 5) Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386 (6627) : 824-827.
- 6) Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al (2017) Resting-state connectivity biomarkers define neuro-

- physiological subtypes of depression. *Nat Med*, 23 (1) : 28–38.
- 7) Feffer K, Fettes P, Giacobbe P, et al (2018) 1Hz rTMS of the right orbitofrontal cortex for major depression : Safety, tolerability and clinical outcomes. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28 (1) : 109–117.
  - 8) Fox MD, Buckner RL, White MP, et al (2012) Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*, 72 (7) : 595–603.
  - 9) George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al (1995) Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6 (14) : 1853–1856.
  - 10) Hayasaka S, Nakamura M, Noda Y, et al (2017) Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 (11) : 747–758.
  - 11) Liston C, Chen AC, Zebly BD, et al (2014) Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*, 76 (7) : 517–526.
  - 12) Ning L, Makris N, Camprodon JA, et al (2019) Limits and reproducibility of resting-state functional MRI definition of DLPFC targets for neuromodulation. *Brain Stimul*, 12 (1) : 129–138.
  - 13) Noda T, Zomorodi R, Saeki T, et al (2017) Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clin Neurophysiol*, 128 (3) : 424–432.
  - 14) Noda Y, Nakamura M, Saeki T, et al (2013) Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Neurosci Res*, 77 (1–2) : 70–77.
  - 15) Noda Y, Zomorodi R, Daskalakis ZJ, et al (2018) Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Psychophysiol*, 133 : 169–174.
  - 16) Robinson RG and Szetela B (1981) Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol*, 9 (5) : 447–453.
  - 17) Saeki T, Nakamura M, Hirai N, et al (2013) Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode. *Brain Stimul*, 6 (3) : 390–396.
  - 18) Tononi G and Cirelli C (2014) Sleep and the price of plasticity : from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81 (1) : 12–34.
  - 19) Wei N, Yong W, Li X, et al (2015) Post-stroke depression and lesion location : a systematic review. *J Neurol*, 262 (1) : 81–90.
  - 20) Weigand A, Horn A, Caballero R, et al (2018) Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites. *Biol Psychiatry*, 84 (1) : 28–37.

**■ ABSTRACT**

---

**Neural circuit specificity of rTMS therapy for major depression**

Motoaki Nakamura

- 1) *Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University*
- 2) *Kanagawa Psychiatric Center*

In 2017, the therapeutic rTMS device for major depression has been finally approved in Japan. However, its efficacy varies among patients and also the optimized stimulation protocol has not been established yet. Brain biomarkers related to rTMS have been a recent focus of psychiatric research, including predictive markers, navigational markers, and monitoring makers. Resting-state functional MRI (rs-fMRI) and EEG rhythms are useful to estimate the neuronal circuitry dynamics. Thus, functional connectivity and biotype classification based on rs-fMRI data and EEG power spectrum and theta-gamma coupling (TGC) are good candidates for such rTMS biomarkers. Especially, neuronal circuitry associated with subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) is so crucial and its associations with dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and default mode network have been repeatedly reported to be important for rTMS biomarkers of major depression. It has also been reported that gamma power and TGC at awake EEG and delta power during slow wave sleep were locally enhanced around the stimulation site. It should be noted that the focus of rTMS is not limited to the stimulation cortical site of DLPFC but also its associated neuronal circuitries. Furthermore, such circuitry-related brain biomarkers could optimize and personalize rTMS intervention. No potential conflicts of interest were disclosed.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (3) : 117-122, 2020)

---