

## MINI REVIEW・第12回若手研究者育成プログラム奨励賞

## 治療抵抗性うつ病に対する反復経頭蓋磁気刺激療法への反応性に関連した神経生理学的マーカーの探索

和田 真孝<sup>1, 3)</sup>, 中島振一郎<sup>1)</sup>, 谷口 敬太<sup>1)</sup>, 本多 葉<sup>1)</sup>,  
高野万由子<sup>1, 2)</sup>, 三村 悠<sup>1)</sup>, 盛山宗太郎<sup>1)</sup>, 三村 将<sup>1)</sup>, 野田 賀大<sup>1)</sup>

【背景】うつ病の生涯有病率は6～16%と高く、さらに約3割が治療抵抗性(treatment-resistant depression: TRD)を示す。TRDは自殺率も高く、また社会的な負担も大きいことが知られており、早急な病態解明と治療法の開発が不可欠である。TRDは、薬物治療に反応する一般的なうつ病と比較し症候学的な違いは認められないにもかかわらず、セロトニンあるいはノルアドレナリンの賦活といった薬物治療の効果が認められない。つまりTRDは、薬物治療に反応するうつ病と異なり生物学的な共通点を有していないことを示している。そしてそれゆえにその病態を解明することは困難であった。そのため、TRDの病態の解明には、TRDにおいて生物学的に同質な特徴を有するサブグループの抽出が不可欠である。

左背外側前頭前野(DLPFC)に対する反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS療法)は、TRD患者の約半数に有効性を示す新たな治療法として注目されている。rTMS療法は刺激部位のシナプス強度に影響を与えることで、刺激部位をハブとしたネットワークの活動性を変化させることが知られている。また近年の神経画像研究では、rTMS療法が左DLPFCと帯状回前部(ACC)の結合性を介して治療効果をきたしている可能性が示された。つまり、rTMS療法に反応したTRDは左DLPFCおよび、左DLPFC-ACC間の機能的結合性に異常を有している可能性が示唆される。そこで本研究ではrTMS療法に反応するTRDが、健常者およびrTMS療法に反応しないTRDと比較してどのような特徴を有しているのかを検証した。

【方法】本研究は慶應義塾臨床研究審査委員会の承認を得て実施した(承認番号: jRCTs032180188)。TRD群の組み入れ基準はDSM-5でうつ病を満たしており、過去に2剤以上の抗うつ薬を用いるもモンゴメリー・アズバーグうつ病評価スケール(MADRS)にて18点以上を示すものとした。被験者は研究に参加後、臨床情報の取得および安静時脳波撮像を施行。その後30日間のrTMS療法を行った。rTMS療法により、その治療前後でMADRSにて50%以上の改善をみせた群を反応(TRD-R)、それ以外を非反応(TRD-NR)と定義した。またTRD-Rと年齢性別のマッチした健常者(HC)を組み入れ、同様に安静時脳波を施行した。

安静時脳波は前処理後に、左DLPFCのalphaパワー

および左DLPFC-ACC間のβ帯における機能的結合性の算出を行った。それぞれの指標について3群間で分散分析を行った。有意水準は2つの指標を用いていることから、 $\alpha = 0.025$  (0.05/2)とした。有意差が認められた場合は、それぞれの群間差についてpost hoc解析を行った。

【結果】HC群33名、TRD-R群33名、TRD-NR群32名が組み入れられた。3群間において年齢性別に明らかな差は認められなかった。またTRD-R群とTRD-NR群の間にベースライン時点のMADRSに有意差は認められなかった。

左DLPFCのalphaパワーにおける分散分析で有意な群間差( $P < 0.0001$ )が認められた。post hoc解析ではTRD-NR群においてHC群、TRD-R群と比較して有意に高いalphaパワーが認められた(いずれも $P < 0.0001$ )。一方でHC群とTRD-R群のalphaパワーには、有意な差は認められなかった( $P = 0.87$ )。

左DLPFC-ACC間の機能的結合性における分散分析でも同様に有意な群間差が認められた( $P = 0.0041$ )。post hoc解析では、TRD-R群においてHC群と比較して有意な結合性の低下が認められた( $P = 0.0027$ )。一方でTRD-NR群ではHC群との間に有意な差は認められなかった( $P = 0.22$ )。

【結論】本研究はTRDにおけるrTMS療法への反応性をもとに、HC、TRD-R、TRD-NRの3群間で安静時脳波指標について検討をした初めての報告である。本研究ではTRD-R群におけるβ帯における左DLPFC-ACC間の機能的結合性の低下、TRD-NR群における左DLPFCのalphaパワーの増加が認められた。本知見は臨床的には同じTRDであっても、rTMS療法に対する治療の反応性で生物学的には異なる特徴を有していることを示唆している。

残念ながら本研究の知見のみではTRD-RとTRD-NRを完全に層別することはできなかった。今後は、安静時脳波解析の精度向上、脳波以外の複数の指標の組み合わせ、rTMS療法の効果の先鋭化による層別化精度の向上を行うことでTRDの病態をより精確に描出する研究が望まれる。そしてそれらをもとにしたprecision medicineの開発が望まれる。

開示すべき利益相反は存在しない。