

## 論文の内容の要旨

論文題目 大うつ病性障害の左背外側前頭前野への反復性高頻度経頭蓋磁気刺激法による定量脳波増強効果についての研究

氏名 野田 賀大

### 【研究の背景】

経頭蓋磁気刺激法(Transcranial Magnetic Stimulation; TMS)とは、様々な条件で非侵襲的に脳を直接刺激できる方法であり、現在までに基礎から臨床に亘り、数多くの TMS 研究がなされてきている。特に精神科領域では薬物治療抵抗性うつ病に対する治療法の1つとして反復性経頭蓋磁気刺激法(repetitive TMS; rTMS)が注目されてきている。うつ病に対する rTMS 治療の病態改善メカニズムの背景には神経可塑的变化が想定されており、rTMS で刺激関連部位の神経可塑性をニューロモデュレートすることにより、うつ病の病的な神経ネットワークを正常化させることが重要であると考えられている。うつ病に対する rTMS による治療効果に関しては、先行研究により既に有効であることが証明されてきているが、具体的な病態改善のメカニズムに関しては殆ど研究されておらず、明らかにされていない。

一方、健常者に対する rTMS 研究は多数あり、特に運動野(M1)を刺激部位としたシングル rTMS セッション介入直後における、筋電図(electromyography; EMG)上の運動誘発電位(motor evoked potential; MEP)を指標として rTMS 介入による運動機能の変化と MEP 上の変化について解析しているものが多い。また Pascual-Leone らはシングル rTMS セッション介入後、数分から1時間程度持続する MEP/EEG 上の電位変化を after effect と呼んでいるが、マルチプル rTMS セッション介入後の EEG 変化に関してはまだ詳細には調べられておらず不明なままである。

先行研究では、うつ病患者の左背外側前頭前野(DLPFC)に対する高頻度 rTMS のマルチプルセッション介入により、定量脳波(quantitative electroencephalography; qEEG)上にどのような変化が引き起こされ、さらに qEEG 変化と臨床効果との間にどのような関係性があるのか詳細に調べられていないという問題点がある為、本研究ではそれらの問題点を解決することを期待して実施された。

### 【研究目的】

大うつ病性障害に対する治療効果が臨床的に示されている rTMS プロトコルが、電気生理学的にどのような脳内メカニズムの変化を引き起こしているのか、またその変化のどの成分が、rTMS 治療による臨床効果と関係しているのかを明らかにすることを本研究の目的とした。

## 【方法】

### <被験者>

薬物治療抵抗性うつ病の患者 25 名に対して、20 Hz-rTMS によるマルチプルセッション介入を 2 週間に亘り 1 日 1 回計 10 回施行した。大うつ病性障害の診断は ICD-10 及び SCID に準拠して行った。本研究被験者では、男女比(17 対 8)、平均年齢(44.6±10.7 歳)であった。本研究は神奈川県立精神医療センター倫理審査委員会で承認を受けた研究計画に基づき実施され、研究参加者全員から書面による説明と同意を得た。rTMS 施行に際し、神経変性疾患やてんかん等の既往歴や除外基準を満たす者はいなかった。

### <研究デザイン>

全 9-10 回のマルチプル rTMS セッション介入の前後で安静覚醒閉眼時の EEG 計測及びハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) による臨床評価とウィスコンシンカードソーティングテスト (WCST) による認知機能評価を行うオープンラベルスタディとした。

### <rTMS プロトコル>

rTMS は被験者の左 DLPFC に対して 20 Hz の高頻度刺激を行い、1 train/2 sec (40 pulses)、刺激間隔 28 sec とし 25 trains 繰り返し、計 1000 パルス/日の刺激とした。本研究刺激プロトコルは日本臨床神経生理学会推奨の rTMS 安全性ガイドラインに基づいて設定した。rTMS の刺激強度は被験者毎に安静時運動閾値 (RMT) を測定し、RMT を指標に決定した。本研究の rTMS 平均刺激強度は、97.8±5.9%RMT であった。刺激部位である左 DLPFC の同定は、各被験者の頭部 MRI 画像を 3 次元再構成した画像情報を元に超音波ナビゲーションシステムを用いて行った。刺激コイルは空冷式の直径 70 mm の 8 の字コイルを使用した。

### <EEG 計測と解析方法>

EEG 計測は国際 10-20 法に従い、EEG 記録のサンプリング周波数は 400 Hz でバンドパスフィルターは 0.3~70 Hz に設定した。rTMS 連続セッション後の EEG 計測は平均 3.5 時間後に施行した。EEG 計測データの比較に際し、rTMS 介入前の EEG ベースラインを基準とした。EEG 解析に関しては、目視上確認できる眼球運動や筋電図等の明らかなアーチファクトを除去した安静覚醒閉眼状態の 300 sec 間を解析対象とした。解析方法は各被験者の rTMS 介入前後の EEG に対して、高速フーリエ変換 (FFT) によるパワースペクトラム解析を用いた。本研究では 0.5-3 Hz を  $\delta$  帯域、4-7 Hz を  $\theta$  帯域、8-13 Hz を  $\alpha$  帯域、14-30 Hz をベータ帯域と定義し、rTMS 介入前後の各周波数帯域のパワー値を計算した。

### <統計計画>

統計解析については、各被験者のマルチプル rTMS セッション介入前後のパワー変化率を周波数帯域毎に計算し、分散解析 (ANOVA) を行った。3 元配置 ANOVA で有意な主効果、交互作用が認められた場合、さらに 2 元配置 ANOVA による解析に進み、ANOVA で最終的に得られた所見に対して paired T-test による Post-hoc test を行った。他方、相関解析に関しては rTMS 介入前後の F3, Fz, F4 部位の EEG パワー変化率と各種心理検査所見の変化率との間での臨床相関の有無や程度を調べた。

## 【結果】

### <臨床所見>

大うつ病性障害 25 名の HAM-D スコアは、 $14.2 \pm 6.5$  点から  $6.4 \pm 4.5$  点へと改善傾向を認めた。認知機能に関しては、WCST のカテゴリー達成数の変化が  $1.8 \pm 2.6$  ポイント、保続回数の変化が  $-4.5 \pm 6.6$  ポイント、エラー数の変化が  $-9.4 \pm 12.1$  ポイントであり、各平均ポイントは改善傾向を示した。

### <ANOVA 所見>

Fz, Cz, Pz の 3 電極を対象に、time, site, frequency band を被験者内要因とした 3 元配置の反復測定 ANOVA を行った。結果、time の主効果と、time  $\times$  site の交互作用が認められた。time  $\times$  site の交互作用に関して、さらに time, frequency band を被験者内要因とした 2 元配置 ANOVA を行った結果、Fz 部位において time の単純主効果を認め、その他の有意な単純主効果や交互作用は見られなかった。Fz 部位での各周波数帯域に対する Post hoc t-test を行った結果、マルチプル rTMS セッション前後で  $\theta$  帯域の有意な増高を認め、 $\delta$  帯域と  $\alpha$  帯域では増加傾向を認めた。 $\beta$  帯域では有意な変化は認めなかった。次に前頭前野領域の全 7 電極に着目し、time, site, frequency band を被験者内要因とした 3 元配置の反復測定 ANOVA を行った。結果、time の主効果と time  $\times$  frequency band の交互作用は認められたが、time  $\times$  site の交互作用は見られなかった。time  $\times$  frequency band の交互作用に関して、さらに time, site を被験者内要因とした 2 元配置 ANOVA を行った結果、 $\theta$  帯域(+43%) で time の単純主効果を認め、 $\delta$  帯域(+26%)と  $\alpha$  帯域(+31%)では増加傾向、 $\beta$  帯域では有意な変化は見られなかった。

### <臨床相関>

rTMS 刺激部位近傍の F3 とその対側である F4、及びそれらの中継部位となる Fz に焦点を当て、F3, Fz, F4 を対象として、それらの部位における  $\theta$  パワーの変化率と HAMD 及び WCST の検査結果の変化率との間の臨床相関を調べた。その結果、F3 部位の  $\theta$  パワーの増高と WCST の保続の改善との間に有意な相関を認め、F4 部位の  $\theta$  パワー増高と WCST 保続の改善との間に有意な相関を認めた。

## 【考察】

本研究デザインではマルチプル rTMS セッション後の EEG 計測を刺激終了後、平均 3.5 時間後に施行している為、先行研究でのシングル rTMS セッション後の after effects よりも、より長期的な経過時点における qEEG 変化を捉えている。その為、本研究から得られた前頭前野定量脳波の  $\theta$  パワーの増高は、先行研究の after effects よりも持続時間が長い変化であると考えられた。その理由としては、本研究ではマルチプル rTMS セッション介入である為、先行研究のシングル rTMS セッションと比較し、刺激総パルス数が 5~100 倍と多く、その刺激総パルス数の差異が qEEG 上の変化に蓄積効果として表れたのではないかと考えられた。

さらに本研究では前頭前野の  $\theta$  パワー増高と WCST の認知機能改善との間で部分的に有意な相関を認め、機能相関が示されたことより、前頭前野の  $\theta$  パワー増加は非特異的な電位変化ではなく、神経可塑的变化を反映した長期増強 (Long-term potentiation; LTP) 様変化を示している可能性が考えられた。

また rTMS 介入後の前頭前野の  $\theta$  パワー増強の生理学的意義としては、その出現部位や認知機能との関連から先行研究で報告されている frontal midline theta (Fm- $\theta$ ) との関連性が示唆されたが、rTMS 治療により Fm- $\theta$  活動がニューロモデュレートされ、結果的に認知機能の改善がもたらされたのではないかと考えられた。(3,993 文字)