

平成 29 年度 新医療機器使用要件等基準策定事業
(反復経頭蓋磁気刺激装置) 事業報告書

公益社団法人 日本精神神経学会
新医療機器使用要件等基準策定事業
rTMS 適正使用指針作成ワーキンググループ

新医療機器使用要件等基準

反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）は、変動磁場を用いて脳皮質に渦電流を誘導し、ニューロンを刺激することによって、低侵襲的に大脳皮質や皮質下の活動を修飾することができる技術である。わが国でも、既存の薬物療法に反応しない DSM-5 の大うつ病性障害の治療装置（高度管理医療機器、特定保守管理医療機器）として、2017 年 9 月に薬事承認された。

本機器が保険診療等において適正に使用されるよう、安全性や医療倫理の観点からも検討の上、適正使用指針を作成した。

本指針における病名表記は ICD-10 を基準として、ICD-10 と DSM-5 のコードを括弧内に付記した。ICD-10 を基準とする場合、rTMS 療法の対象疾患は「中等症以上のうつ病エピソード（F32.1, F32.2）[296.22, 296.23]、および反復性うつ病性障害（F33.1, F33.2）[296.32, 296.33]」となるが、指針の読みやすさを優先するために「うつ病」と省略した。

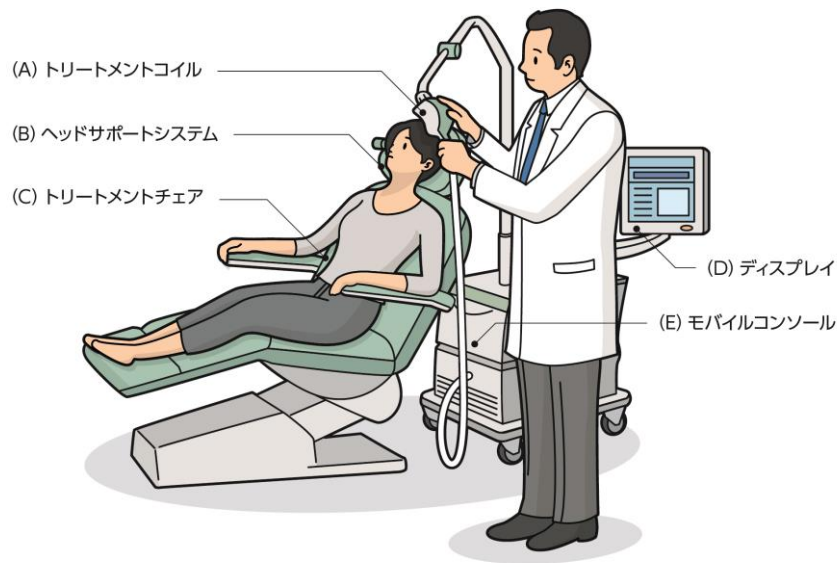
なお、rTMS 療法の適応拡大、機種追加等が生じた場合、速やかに当ガイドライン改訂等の検討（適切な委員の追加等を含む）を行うこととする。

1. 対象とする医療機器の概要

品目名：経頭蓋治療用磁気刺激装置（rTMS）

経頭蓋治療用磁気刺激装置は、既存の抗うつ薬による十分な薬物療法の効果が認められない成人のうつ病患者の治療を行う装置である。コイルに流す電流によって形成される磁場変動にともなう渦電流により、主として大脳皮質の神経軸索を低侵襲的に刺激し、大脳皮質の活動性を変化させることで治療を行う。本品は、磁場を発生する（A）トリートメントコイル、患者の頭部を支持する（B）ヘッドサポートシステム、患者治療台である（C）トリートメントチェア、刺激パラメーター設定や刺激中のモニタリングを可能とする（D）ディスプレイ、刺激装置本体を収める（E）モバイルコンソール等から構成される。うつ病患者の治療は、左背外側前頭前野を標的として患者の頭部にコイルを近接させて経頭蓋的に磁気刺激を与える。コイルの設置位置及び磁気刺激強度は患者ごとに異なり、親指の攣縮を誘発させる運動野を探索して決定する。

（具体的な使用法、臨床試験における有効性、安全性については、医療機器メーカーごとに異なるため、参考資料 1 に機器特異的な適正使用基準として記載した）



有効性：

わが国において、うつ病に対する rTMS 療法の GCP 省令に準拠した有効性試験は実施されていない。

有効性の効果量：これまでのメタ分析での効果量は、0.39(1)～0.55(2)と中等度である。電気けいれん療法の抗うつ効果には劣ることが示されている(2, 3)。

治療反応率：薬物療法に対するアドオンとした場合、30～40%が rTMS 療法に反応している(4)。メタ分析(5)では、約 30%が反応者となっており、そのオッズ比は 3.3 であった。ネットワークメタ分析(6)での治療反応者のオッズ比は 3.07 であった。

寛解率：2 件の大規模 RCT(7, 8)における最初の二重盲検期では 15%程度で、非盲検期（6 週間）では 30%程度が寛解に達していた。メタ分析では、約 20%が寛解者となっている(5)。

再発率：rTMS 療法反応者の自然経過における治療転帰として、6 か月から 12 か月の間での再発率が 10～30%と推定されている(9)。

安全性：(4, 10, 11)

① 頻度の高い副作用： 頭皮痛・刺激痛（30%前後）、顔面の不快感（30%前後）、頸部痛・肩こり（10%前後）、頭痛（10%未満）。

② 重篤な副作用：けいれん発作（0.1%未満）、失神（頻度不明）。これまでの rTMS に関する全てのけいれん誘発事例の報告の中で、けいれんが重積した症例やてんかん原性を新たに獲得した症例は 1 例も報告されていない。

③ その他の副作用（頻度小）：聴力低下、耳鳴りの増悪、めまいの増悪、急性の精神症状変化（躁転など）、認知機能変化、局所熱傷など。

2. 対象疾患

既存の抗うつ薬による十分な薬物療法によっても、期待される治療効果が認められない中等症以上の成人（18歳以上）のうつ病。

ここで抗うつ薬による十分な薬物療法とは、1剤以上の抗うつ薬の至適用量を十分な期間投与したことがあることを指す。ただし、忍容性（注1）の問題により抗うつ薬による十分な薬物療法が行えない場合は、本治療の適応となりうる。

気分障害の中でも、双極性感情障害（F31.3, F31.4, F31.8）[296.52, 296.53, 296.89]、軽症うつ病エピソード（F32.0, F33.0）[296.21, 296.31] や持続性気分障害（F34.1）[300.4] に対する rTMS 療法の適応はない。精神病症状をともなう重症うつ病エピソード（F32.3, F33.3,）[296.24, 296.34] や切迫した希死念慮を認める場合にも rTMS 療法の適応はなく、電気けいれん療法などが推奨される。

（注1）副作用のためではなく、抗うつ薬に対する抵抗感などから、患者本人が薬物療法を希望しない場合は忍容性の問題には含めない。

3. 対象疾患に対する他の治療方法

本邦では、本指針策定時点において、1剤の抗うつ薬による薬物療法に反応しない中等症以上のうつ病患者に対して、他の抗うつ薬への切り替え、増強療法としてのアリピプラゾール併用、あるいは電気けいれん療法の治療選択肢がある。

4. rTMS 療法導入時における治療上の位置付け

中等症以上のうつ病には、抗うつ薬による単剤療法が推奨されている。抗うつ薬による薬物療法に反応しない場合に従来は、1. 他の抗うつ薬への切り替え、2. 増強療法、3. 電気けいれん療法、などの治療選択肢が検討されている。

rTMS 療法は、抗うつ薬による十分な薬物療法によっても、期待された治療効果が得られない成人患者（18歳以上）に実施されるべきである。rTMS 療法は急性期治療に用いる治療法であり、現時点で維持療法（再燃・再発予防）に関する有効性のエビデンスはない。切迫した希死念慮や精神病症状、緊張病症状、速やかに改善が求められる身体的および精神医学的状态には、rTMS 療法の適応はなく、電気けいれん療法が優先される。

5. 機器使用に際する留意事項

I. 禁忌：(10, 11)

1. 絶対禁忌

刺激部位に近接する金属（人工内耳、磁性体クリップ、深部脳刺激・迷走神経刺激などの刺激装置）（注2）、心臓ペースメーカーを有する患者。

2. 相対禁忌

刺激部位に近接しない金属（体内埋設型の投薬ポンプなど）、頭蓋内のチタン製品、

あるいは磁力装着する義歯・インプラントを有する患者。てんかん・けいれん発作の既往、けいれん発作のリスクのある頭蓋内病変（注3）、けいれん発作の閾値を低下させる薬物（三環系抗うつ薬、マプロチリン、テオフィリン、メチルフェニデート、ケタミン、クロザピン、ゾテピンなど）の服用、アルコール・カフェイン・覚せい剤の乱用・離脱時、妊娠中、重篤な身体疾患を合併する場合など。

（注2）該当 rTMS 装置の添付文書も要参照。頭蓋内のチタン製品（動脈瘤クリップや頭蓋骨弁固定用プレートなど）に関しては、絶対禁忌とは考えず、相対禁忌と考える（チタン製品であることの確認ができない場合は絶対禁忌）。義歯やインプラントに関しては、磁力装着するものでなければ、禁忌（絶対および相対）とは考えない。

（注3）該当病変によるけいれん発作リスクへの影響が軽微と言えず、相対禁忌と考える場合には、脳神経外科や神経内科などの専門家に相談の上、リスク・ベネフィット比率を考えて、rTMS 療法実施について判断すること。病変や先天奇形がけいれん発作リスクと関係しないことが明らかな場合には相対禁忌と考える必要性はない。

II. rTMS 療法適応外の具体例：下記の症例には rTMS 療法を施行するべきではない。

1. 18 歳未満の若年者
2. 同一のうつ病エピソードにおいて、過去に rTMS 療法を受けたことがある場合
3. 明らかな認知症（F00, F01, F02, F03）[294, 290] や器質性あるいは症状性の気分障害（F06.3）[293.83]を呈する場合
4. 以下に挙げる疾患などにおいて、うつ病エピソード（中等症以上）の診断基準を満たさない不安抑うつ症状を示す場合
 - ・適応障害（F43.2）[309.2] を含む神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害
 - ・成人の人格および行動の障害（F60.x）[301.x]
 - ・広汎性発達障害（自閉スペクトラム症）（F84）[299.00]
 - ・多動性障害（注意欠如・多動性障害）（F90）[314.0x]
5. 復職支援デイケア（リワーク）などに参加可能な程度に回復（寛解）している中等症以上のうつ病エピソード（F32.5, F33.42）[296.26, 296.36] の場合
6. 精神病症状をともなう重症エピソード（F32.3, F33.3）[296.24, 296.34]、切迫した希死念慮や緊張病症状など電気けいれん療法が推奨される症状を示す場合
7. 抗うつ薬の著しいアドヒアランス低下をともなう場合（抗うつ薬による顕著な副作用による低耐性は rTMS 療法の適応となる）
8. 精神作用物質あるいは医薬品使用による残遺性感情障害（F1x.72）[291.89, 292.84] を示す場合

III. 注意事項：

1. 規定の刺激プロトコールを超えた刺激や刺激プロトコールの変更を行ってはならない。
2. rTMS 療法の実施中は、薬物療法を中止する必要性はないが、向精神薬の多剤併用によって、けいれん閾値を低下させるリスクがあるため、単剤治療が望ましい。
3. 睡眠不足や飲酒がけいれん誘発のリスクとなる場合がある(10)。ただし、うつ病の症状としての不眠は、リスク・ベネフィットの比率から考えて相対禁忌とは見なさない。
4. 治療の導入期において、刺激にともなう頭痛が強い場合には、忍容性に応じて、刺激強度を一時的に減弱させる必要がある(目安として、安静時運動閾値の 100% 程度まで減弱する。その後、頭痛の軽減を確認しながら、安静時運動閾値の 120%、もしくは承認された強度まで漸増していくこと)。
5. rTMS 療法の実施中は、クリック音を軽減するため、患者および治療者は耳栓をすること。
6. rTMS 療法の実施に際し、ヘアピン、イヤリング、ピアス、眼鏡、補聴器、義歯(着脱可能)などを外すこと。
7. rTMS 療法の治療期間中は、適宜、うつ症状および安全性を評価し、中止あるいは継続の判断を行い、漫然と rTMS 療法を継続しないこと。うつ病エピソードの中で、1クール6週間を超えた rTMS 療法の有効性のエビデンスはない。
8. うつ症状の評価には、標準化されたスケールを用いることが望ましい。安全性評価はセッション毎に各医療機関で定められた書式を用いて行うこと。
9. rTMS 療法の実施前、治療期間中は、コロンビア自殺評価スケールなどを用いて、自殺のリスクを評価し、外来あるいは入院加療などの治療環境の検討を行うこと。
10. rTMS 療法にともなう頻繁な外来通院が負担となり、病状悪化の可能性がある場合には、別の外来治療を選択するか、入院での rTMS 療法実施を検討すること。
11. 器質性あるいは症状性の気分障害 (F06.3) [293.83]や認知症 (F00, F01, F02, F03) [294, 290] などが疑われる場合、血液検査、髄液検査、頭部 CT や MRI 検査、脳波検査などを適宜実施して、上記疾患を除外した上で、rTMS 療法を実施すること。

IV. 説明と同意：

rTMS 療法の非自発的使用は想定していないため、患者本人への説明と同意が前提となる。rTMS 療法に際しては、担当医が、文書、口頭にて患者本人および患者家族に対して、対象疾患、具体的な治療手順、先行研究から予想される有効性と副作用、利益と不利益、副作用への対応、rTMS 療法を受けない場合の代替療法、rTMS 療法中の治療中断の申し出方法、個人情報の取り扱い等について十分に分かりやすく説明し、患者本人から文書による同意を得ること。また、うつ病に対する rTMS 療法中には躁・軽躁転などを来し、双極性障害

に診断が変更される可能性があることに留意し、事前に説明すること。

6. 実施施設基準

rTMS 療法の実施施設には、以下の①から④を必須要件とする。

- ① rTMS 療法を実施する医療機関は、1 名以上の日本精神神経学会認定精神科専門医（以下、精神科専門医）が常勤または非常勤として全ての診療日に勤務していること。
- ② rTMS 禁忌事項（本文 5-I 項）の事前評価を適切に行うことが可能であること。
- ③ rTMS 療法によって誘発されたけいれん発作やその併発症（嘔吐物誤嚥、口腔内咬傷、転倒・転落による外傷など）への迅速な対応ができる院内連携体制あるいは連携医療機関を有すること。
- ④ rTMS 療法に限定したリスクではないが、うつ病の経過中において切迫した希死念慮が出現する可能性は想定される。その際に迅速な精神科入院を行える医療連携を有すること。

なお、相対禁忌に該当するハイリスク群への rTMS 療法実施に際しては、院内で迅速な対応が可能な医療機関（一般病院）で行うこと。この場合、けいれん誘発などのリスク評価を脳波や脳画像検査を用いて十分に行った上で、rTMS 療法を実施すること。

7. 実施者基準

実施者の資格：

うつ病患者に rTMS 療法を適正に使用するためには、うつ病の鑑別診断、治療手順に関する十分な知識と経験を有する精神科専門医であることが求められるだけでなく、rTMS 療法に関する知識、技術に習熟していることが求められる。このため rTMS 療法の実施者は、下記に定める 2 種類の講習会（学会主催、企業主催）の両者を受講済であることが求められる。

講習会（基準については附記参照のこと）には次の 2 種類がある。

1. 公益社団法人日本精神神経学会が主催する「rTMS 実施者講習会」
2. 機器製造者または販売代理者が実施する実技講習会

うつ病に対する rTMS 療法の実施者には、(A) 学会主催および企業主催の講習会を受講した（以下、受講した）精神科専門医、(B) 受講した医師、(C) 受講した医療スタッフ（看護師、臨床検査技師、作業療法士、理学療法士、または言語聴覚士）が想定される。

rTMS 療法の実施過程は下記の①-⑧に分けられる。

- ① rTMS 療法の適応の有無の判断（有効性及び安全性の評価を含む）
- ② 説明と同意
- ③ 刺激強度、刺激部位の設定
- ④ 治療装置の設定と治療開始

- ⑤ 初回セッションの有効性と安全性の評価
- ⑥ セッション毎の有効性と安全性の評価（2回目以降）
- ⑦ 刺激中のモニタリング
- ⑧ 中断と中止の判断

なお、受講した医療者に許可される業務範囲は、以下のとおりである。

- ・ (A) 受講した精神科専門医は、①～⑧まで全ての過程を実施することができる。
- ・ ③と④については、(B) 受講した医師でもよい。
- ・ ⑦は、(B) 受講した医師または (C) 受講した医療スタッフでもよい。ビデオモニターのみで行うことは適切ではなく、必ず治療中の患者の傍に陪席し、副作用や有害事象（病状悪化を含め）が生じた際には、速やかに (A) 受講した精神科専門医に報告して対策を講じること。
- ・ また相対禁忌に該当するハイリスク患者のモニタリングは、(A) 受講した精神科専門医あるいは (B) 受講した医師が実施すること。

2 台以上の rTMS 装置を用いて、複数の患者に対して同時にモニタリングをする際には、陪席する受講した医療者 1 名に対して、モニタリング可能な患者数は 2 名までとする。

主治医（該当患者の治療方針を統括する立場にある精神科医）と (A) 受講した精神科専門医が異なる場合、両者の緊密な連携の上で治療を進めることが望ましい。

参考文献

1. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2009;39(1):65-75.
2. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):873-84.
3. Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, Fan SH, Xie P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behavioural brain research.* 2017;320:30-6.
4. George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry.* 2013;26(1):13-8.
5. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med.* 2014;44(2):225-39.
6. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry.* 2017;74(2):143-52.
7. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(5):507-16.
8. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1208-16.
9. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016;9(3):336-46.
10. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.
11. 松本 英之, 宇川 義一, 臨床神経生理学会脳刺激の安全性に関する委員会. 磁気刺激法の安全性に関するガイドライン. *臨床神経生理学.* 2011;39 卷(1 号):34-45.

新医療機器使用要件等基準策定事業（反復経頭蓋磁気刺激装置）

rTMS 適正使用指針作成ワーキンググループ構成

委員長

水野 雅文 日本精神神経学会 理事、東邦大学医学部精神神経医学講座 教授

委員

三村 将 日本精神神経学会 理事、慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 教授

福田 正人 日本精神神経学会 理事、群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学 教授

一瀬 邦弘 日本精神神経学会 監事、医療法人聖美会 多摩中央病院

鬼頭 伸輔 東京慈恵会医科大学精神医学講座 准教授

鮫島 達夫 医療法人浜江堂 油山病院精神科

篠崎 和弘 浅香山病院臨床研究研修センター センター長

中村 元昭 昭和大学発達障害医療研究所 副所長

本橋 伸高 同愛記念病院神経科・精神科 部長

外部委員（学会員）

加藤 忠史 理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム チームリーダー

木下 利彦 関西医科大学医学部精神神経科学講座 教授

寺尾 岳 大分大学医学部精神神経医学講座 教授

外部委員（非会員）

宇川 義一 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

安保 雅博 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座 副院長

花島 律子 鳥取大学神経内科科長 教授

オブザーバー

富士原 海太 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

近藤 昌夫 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

江田 美沙子 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

石井 健介 医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器審査第二部

河原崎 秀一 医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器審査第二部

西野 良 医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器審査第二部

佐々木 拓哉 医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器審査第二部

古森 亜矢 医薬品医療機器総合機構（PMDA）医療機器審査第二部

事務局

坪田 彩美 日本精神神経学会事務局

櫻田 美江 日本精神神経学会事務局

参考資料 1 機器特異的な適正使用基準

① Neuronetics 社 NeuroStar

使用方法：

うつ病患者の左背外側前頭前野に 120% 運動閾値（安静時）、10Hz、3,000 パルスの刺激を 1 日に 1 セッション行い、週 5 セッションをめやすに 20 セッション（4 週間）から 30 セッション（6 週間）行う。安静時運動閾値の測定は、目視下に筋収縮を確認する形で行われる。治療終了の際には、週 3 セッション、週 2 セッション、週 1 セッションと 3 週間かけて漸減することが望ましい。

なお、上記の治療プロトコールは下記に基づいて策定された。

近年の系統的レビューにおいて、うつ病に対する rTMS 療法の治療パラメーターは様々なものがある(1)。左背外側前頭前野への高頻度刺激や、右背外側前頭前野への低頻度刺激、両側背外側前頭前野への刺激などである。なかでも、左背外側前頭前野への高頻度刺激については“level A (definite efficacy)”と結論付けられている(1)。その刺激条件については、刺激日数、刺激強度、刺激回数ともに、より長い刺激日数、より強い刺激強度、より多い刺激回数の方が、治療に反応しやすい可能性が示唆されている(2)。これらの知見及びに大規模な多施設二重盲検ランダム化試験(3, 4)における治療パラメーターを踏まえて、本適正使用指針では、刺激強度は安静時 MT の 120%、1 秒間あたりの磁気パルスは 10 回(10Hz)、磁気刺激を与える刺激時間は 4 秒間、刺激間隔を 26 秒間とし、この治療サイクルを 75 回（37.5 分に相当）実施することを 1 セッションとした。患者は週に 5 セッション（通常は月曜から金曜日までの連日）を目安に治療を受ける。

有効性：

2008 年 10 月、米国 FDA は、治療抵抗性うつ病を対象に NeuroStar TMS Therapy System（Neuronetics Inc., PA, US）を条件付きで承認した。承認の根拠となった研究(4)では、米国、オーストラリア、カナダの 23 施設が参加し、301 名の大うつ病患者が active 刺激群（n=155）と placebo である sham 刺激群（n=146）に割り付けられた。左背外側前頭前野に 1 日 3000 パルス、週 5 日、4 週から 6 週間、10 Hz、120% 運動閾値の刺激が行われた。うつ症状は、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）、Hamilton Depression Rating Scale（HAMD）17 項目と HAMD 24 項目で評価された。HAMD 17 項目と 24 項目では 4 週間と 6 週間のいずれも sham 刺激群と比較し、active 刺激群では有意な抗うつ効果を示したが、主要評価尺度である MADRS では、4 週間と 6 週間のいずれも有意な抗うつ効果を示さなかった。現在のうつ病エピソードにおいて、1 種類の適切な抗うつ薬に反応しない患者群と 2~4 種類の適切な抗うつ薬に反応しない患者群に分けて解析を行った結果、前者では 2 週間、4 週間、6 週間のいずれも sham 刺激群と比較し、active 刺激群では有意な抗うつ効果を示した。さらに 1 種類の抗うつ薬に反応しない患者群の

sham 刺激に対する active 刺激の effect size は 0.83 (95%信頼区間、0.20~1.48)、2~4 種類の抗うつ薬に反応しない患者群の effect size は 0.42 (95%信頼区間、0.30~1.15) であり、最終的に 1 種類の適切な抗うつ薬に反応しない治療抵抗性うつ病患者を対象とする条件付きで NeuroStar TMS Therapy System が米国 FDA に承認された。この二重盲検ランダム化試験におけるうつ病の寛解率は、active 刺激群で MADRS 14.2%、HAMD 24 項目 17.4%、sham 刺激群で MADRS 5.5%、HAMD 24 項目 8.2%であった。さらにうつ病が寛解しない患者には、6 週間の rTMS が非盲検下で行われ、寛解率は、MADRS 31.7%、HAMD 24 項目 42.3%であった。より最近の米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の資金援助により実施された二重盲検ランダム化試験(3)では、190 名の大うつ病患者が参加し 3 週間から 6 週間の rTMS が行われ、active 刺激群の寛解率は、HAMD 24 項目 14.1%、sham 刺激群の寛解率は HAMD 24 項目 5.1%であり、(effect size を記載) 続いて行われた非盲検下での 6 週間の rTMS を受けた後の寛解率は、active 刺激が先行する患者では 30.2%、sham 刺激が先行する患者では 29.6%であり、先行した研究報告を支持する結果となった。

安全性：

rTMS 療法の副作用には、頭痛 (刺激痛)、刺激部位から顔面にかけての筋収縮にともなう不快感などの頻度が比較的多い。NIH の資金援助で実施された RCT において、190 名の大うつ病患者の左背外側前頭前野に高頻度刺激を行った研究の副作用報告では、頭痛 (刺激痛) の頻度は、active 刺激群では 32%、sham 刺激群では 23%であり、刺激部位の不快感は、active 刺激群では 18%、sham 刺激群では 10%であった。当該 RCT での active sham 刺激では、TMS パルスに同期した微弱な直流電流 (感覚閾値の 2 倍程度) を用いていることもあり、頭痛 (刺激痛) も刺激部位の不快感も、active 刺激群と sham 刺激群では、統計学的に有意な差は認められなかった。rTMS 療法の重篤な副作用としては、けいれん発作の誘発が報告されている。rTMS 療法によるけいれん発作は、理論上は刺激中か刺激直後に起きると考えられている。米国では、2008 年 10 月から 2012 年 4 月までに、約 8,000 人のうつ病患者が、NeuroStar TMS Therapy System による治療をおよそ 250,000 回受けている (平均 31.25 回、平均 6 週)。2008 年 10 月から 2017 年 5 月までの米国の医療機器報告制度 (MDR) として報告された情報によるとけいれん発作の報告は 6 件であり、うつ病患者 1 人あたりのけいれん発作の頻度は、0.1%未満、rTMS 療法 1 回 (1 日) あたりの頻度は、0.003%未満と推定される(5)。

参考文献

1. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2150-206.

2. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(5):835-45.
3. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(5):507-16.
4. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.
5. George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):13-8.

参考資料 2 諸外国のガイドラインにおける位置付け

改訂年度の新しい順に記載。

・ CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) 2016

rTMS 療法は最低 1 剤以上の抗うつ薬に反応しなかった大うつ病性障害の患者に対し、第一番目に推奨する治療法として位置づけられている。左背外側前頭前野に対して高頻度刺激を 110~120% 安静時運動閾値の強度で刺激する。抑うつ症状が寛解に達するまで、20~30 セッション実施する (4~6 週間)。rTMS 療法の効果判定のためには、最低 20 セッションを実施することを推奨している。発生率の高い副作用は刺激中の頭痛 (~40%) と刺激後の一過性頭痛 (~30%) であり、認知機能への有害な影響はない。最も重篤な副作用はけいれん誘発であるが、患者あたりの危険率は 0.01~0.1% と推定されている。これは抗うつ薬によるけいれん誘発の危険率 (0.1~0.6%) や一般人口における自然発生率 (0.07~0.09%) よりも高いとは言えない。rTMS 療法の治療機序は未だ研究段階にあり、治療効果を予測する妥当なバイオマーカーは現時点で存在しない。

・ 日本うつ病学会治療ガイドライン 2016

我が国で唯一の大うつ病性障害の治療ガイドラインであるが、2016 年 7 月の第二版においても rTMS 療法に関する記載は認めない。

・ Clinical TMS Society 2016

うつ病のガイドラインではないが、北米でのうつ病患者への rTMS 療法実施に関する実践的な適正使用指針として活用されている。

・ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2015

うつ病に対する rTMS 療法のエビデンスとして、安全性が高く、急性期治療における有効性はあることが示されているとした上で、rTMS 療法の臨床効果は多様であり治療反応性は高くないことを指摘している。同意取得の段階で、他の治療選択肢があることと、rTMS 療法によっても十分な抗うつ効果が得られない可能性があることとの理解を得られるようにすることが推奨されている。

・ RANZCP (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) 2015

非精神病性のうつ病患者で、1 剤以上の標準的な抗うつ薬治療や心理療法に反応しなかった患者や薬物治療低耐性の患者は、rTMS 療法の適応になりうる、としている。また、ECT の前に検討されるべき治療法であると記載されている。週 5 回の rTMS セッションを 4~6 週かけて実施する。外来患者へも安全に適用されるとしている。ECT と異なり認知機能へ

の有害反応がなく、薬物療法と異なり相互作用や全身性の副作用がないとしている。妊娠中や授乳中のうつ病女性に対する治療法になりうるが、現時点で妊婦におけるエビデンスは限定的である。

- Evidence-based guidelines on therapeutic use of rTMS 2014 (Clin Neurophysiol. 2014 Nov;125(11):2150-206.)

欧州の rTMS 療法専門家による包括的な rTMS ガイドラインであり、一次運動野（痛みと反対側）への高頻度 rTMS による鎮痛効果と、左背外側前頭前野への高頻度 rTMS による抗うつ効果の二つが Level A (definite efficacy)の最高評価を受けた。

- WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) 2013

2003年のメタ解析や CANMAT2009 を引用し、一般的な臨床現場における rTMS 使用を推奨するほどには、有効性に関するエビデンスが十分でない、としている。

- APA (American Psychiatric Association) 2010

APA ガイドラインでは、rTMS 療法をうつ病の急性期治療のオプションの一つと位置づけている。ただし、治療法の選択は、うつ症状の重症度、併存疾患及び心理社会的ストレス要因などの臨床的特徴、患者の治療の好み、それまでの治療歴等によって決定されるべきであり、どのような治療法も精神科的管理の下で実施されるべきである、としている。rTMS 療法の忍容性は良好であり、臨床試験参加者の脱落率は低かった。その一方で、臨床実践において、平日は毎日 rTMS 療法を受けなければならないことが、一部の患者において負担を生み出す可能性が指摘されている。

参考資料3 販売台数、治療を受けた述べ患者数、重篤な有害事象、費用、保険の有無について

Neuronetics 社、Brainsway 社、Magventure 社、Magstim 社に確認し、回答があった事項についてまとめた。

Neuronetics 社

(1) アメリカ

アメリカでは 2008 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 800 台販売され、58,000 人の患者が治療を受けている。アメリカでは全州で保険適応されており、初回と通常治療、再評価時のそれぞれにおける保険コードがある。アメリカにおける保険償還価格は、公的、民間、それぞれ加入プランや地域によっても異なる。民間保険の例（Kaiser Permanent 社）では、初回（治療部位、運動閾値の決定する初回時に 1 回のみ算定）は 600USD、通常治療（2 回目以降の各治療セッション時に算定し、最長 36 回までカバー）は 395USD、再評価時（一度決定した治療条件の見直し、再決定時に算定）は 500USD の費用がかかる。現在までにアメリカでは 150 万セッション実施され、重篤な副作用のけいれん発作は 12 例報告されている。

(2) その他の国

アメリカ以外ではオーストラリア、中東、アジアで使用されており、現在までに 100 台が販売され、2,000 人の患者が治療を受けている。オーストラリアや一部の中東では保健適応されている。

Brainsway 社

(1) アメリカ

アメリカでは 2013 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 200 台販売され、15,000 人の患者が治療を受けている。アメリカでは全州で保険適応されており、アメリカにおける保険償還価格は、公的、民間、それぞれ加入プランや地域によっても異なる。公的保険の例（メディケア）では、運動閾値の測定時は 270USD、治療時は 127USD の費用がかかる。重篤な副作用のけいれん発作は 1 例報告されている。

(2) その他の国

アメリカ以外では欧州（CE マーク）は 2008 年、カナダは 2013 年、オーストラリアは 2015 年に rTMS 療法は認可されている。

Magventure 社

(1) アメリカ、カナダ

アメリカでは 2015 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 90 台販売され、3,000

～4,000 人の患者が治療を受けている。保険会社や地域によって異なるが、1セッション当たり 150～300USD の費用がかかり、ほとんどの患者は公的(メディケア、メディケイド)もしくは民間保険が適応となり、保険償還価格は 150～200USD である。現在までに重篤な副作用の報告はない。

カナダでは 2003 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 35 台販売され、6,000 人の患者が治療を受けている。1セッション当たり 100～250CAD の費用がかかり、ケベック州とサスカチュワン州では公的保険が適応となり、保険償還価格は 100～175CAD となる。現在までに重篤な副作用の報告はない。

(2) 欧州

ドイツでは 2003 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 120～150 台販売され、20,000～30,000 人の患者が治療を受けている。地域によって異なるが、1セッション当たり 40～100Euro の費用がかかり、民間保険で費用の 15%が賄われている。現在までに重篤な副作用の報告はない。

フランスでは 2003 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 40 台販売され、7,000 人の患者が治療を受けている。現在までに重篤な副作用の報告はない。

(3) その他の国

オーストラリアでは 2003 年に rTMS 療法は認可され、現在までに治療機器は 50 台販売され、8,000 人の患者が治療を受けている。現在までに重篤な副作用の報告はない。

Magstim 社

(1) アメリカ、カナダ

現在までに rTMS 療法の治療機器として 75 台販売されている。

(2) その他の国

北米以外では現在までに rTMS 療法の治療機器として欧州で 25 台、日本以外のアジア・オセアニアで 20～30 台販売されている。

うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS)

治療同意・説明文書 (ひな形・初版)

当院での診察の結果、あなたの苦しむ抑うつ状態がうつ病によるものであると診断されました。休息のための調整と十分な薬物療法を行いました。家庭や社会に復帰することが難しい状態が続いています。次の治療ステップの1つとして、反復経頭蓋磁気刺激療法(以下、rTMS)を実施する意義があると考えています。以下の説明について、担当医師より十分な説明を受け、理解した上で、治療に同意する場合には、同意書にご署名下さい。

1. rTMS 療法の概要

反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) は、パルス磁場による誘導電流 (渦電流) で特定部位の神経細胞を繰り返し刺激して、うつ病によるうつ症状を改善させる治療法です。抗うつ薬による治療を継続しながら、rTMS 療法を追加することが可能です。保険診療では、rTMS 療法に関する講習を受けた日本精神神経学会認定の専門医の指示のもと、1日40分、週5日、4週から6週間にわたる rTMS 実施 (治療クール) が認められています。

2. 治療の方法

rTMS 療法には、〇〇装置 (〇〇社製) を使用し、XX 病院〇〇の〇〇室で、訓練を受けた医師によって、定められたやり方で行われます。この治療は外来または入院において実施することが可能ですが、外来の場合、連日の通院が必要となります。

初回の診察で、rTMS 療法の適応の有無について、有効性と安全性の観点から評価します。必要に応じて、薬物療法の調整や詳しい検査 (脳波検査、頭部 MRI 検査など) を実施することがあります。初回の rTMS 療法実施日は、刺激部位と刺激強度を決めてから (20 分)、治療を開始します。専用のトリートメントチェアに座って、左前頭部 (左側ひたいの数 cm 後方) に治療コイルを設置します。刺激そのものは約 40 分間かかりますが、その間は訓練を受けた医師や医療者がそばで見守っています。刺激にともなう不快感などございましたら、遠慮なくお知らせ下さい。初回の刺激では、刺激時の痛みや不快感を感じる場合もありますが、慣れによって軽減します。刺激中の痛みが強い場合には、一時的に刺激強度を下げることが出来ます。治療終了時には、医師が副作用や精神症状を評価します。

2 回目の治療以降は、原則的に、刺激部位と刺激強度を決める手順はありません。毎回の治療の前後で、医師による診察を受けて頂きます。治療クールの終了については、有効性、安全性に基づいて、医師が判断いたします。

3. rTMS療法の適応

以下に挙げる項目に合致する18歳以上の方がrTMS療法の対象となります。精神科専門医による判断が必要となります。

- ・うつ病（大うつ病性障害）の診断を受けていること
- ・抗うつ薬による適切な薬物療法で十分な改善が得られていないこと
- ・中等症以上の抑うつ症状を示していること

上記の項目を満たしていても、学会が定めた適正使用指針（rTMS療法のルール）に基づいて、担当医師が適応外と判断した場合は、rTMS療法をお断わりすることや、途中で終了することがあります。

4. 予測される有効性

rTMS療法を受けることで、すべてのうつ病が改善するわけではありませんし、効き方には個人差があります。世界で報告された臨床試験の結果をまとめて整理すると、以下のことが言えます。

rTMS療法の抗うつ効果の程度は、おおむね抗うつ薬による治療効果と同等と考えられますが、電気けいれん療法による抗うつ効果には及びません。うつ病患者さんの約3割は抗うつ薬治療に反応しないと言われており、そのうちの3~4割がrTMS療法に反応しています。つまり、抗うつ薬が効かない患者さんの6~7割はrTMS療法にも反応していないことにご留意下さい。rTMS療法によって、病前に近い寛解レベルまで回復する割合は2~3割と言われています。再発率に関するデータは十分ありませんが、rTMS療法が有効であった患者さんの6~12ヶ月における再発率は1~3割と推定されています。

以上のように、抗うつ薬によって十分な効果が得られない患者さんの3~4割が安全性の高いrTMS療法によって抗うつ薬と同等の治療効果を示すことに一定の意義はあります。しかし、誰もが恩恵を受けるような万能な治療ではないことを事前に知った上で同意して頂く必要があります。rTMS療法に反応しない場合には、次の治療オプションについて担当医師と話し合うこととなります。

5. 予測される副作用

rTMS療法の副作用に関して、以下に列挙します。

- ① **頻度の高い副作用**： 頭皮痛・刺激痛（30%前後）、顔面の不快感（30%前後）、頸部痛・肩こり（10%前後）、頭痛（10%未満）。ほとんどが刺激中に限定した副作用で、刺激強度を下げたり、慣れの効果によって、軽減されます。刺激が終わってからでも違和感が残ったり、頭痛を惹起することがあります。
- ② **重篤な副作用**： けいれん発作（0.1%未満）、失神（頻度不明）。頻度は高くありませんが、最も重症な副作用としてけいれん発作が挙げられます。けいれん発作そのものは自然に終息しますが、けいれん発作に起因する外傷や嘔吐物誤嚥などの危険性が想定されます。

これまでの rTMS に起因する全てのけいれん誘発事例の報告の中で、けいれんを繰り返す症例や、てんかんを新たに発症した症例は一例も報告されていません。また、抗うつ薬によるけいれん誘発の危険率 (0.1~0.6%) と比較しても rTMS 療法が特別にけいれん誘発のリスクが高い訳ではございません。

③ その他の副作用 (頻度小) : 聴力低下、耳鳴りの増悪、めまいの増悪、急性の精神症状変化 (躁転など)、認知機能変化、局所熱傷など。聴力を保護するために刺激中は耳栓を着用して頂きます。治療を要する躁転のリスクは 1%弱と報告されています。

以上より、rTMS 療法の安全性や忍容性は、電気けいれん療法や抗うつ薬治療に比べても優れていると言えます。

6. 同意撤回の自由について

あなたが治療を受けることに同意をした場合であっても、いつでも治療を受けることを取りやめることができます。同意を撤回されたい場合は、「同意撤回書」をご提出いただくか、7. に記載されている連絡先まで電話でご連絡ください。

7. 連絡先と担当者

〇〇病院精神科

代表 : xx-xxxx-xxxx (内線 : xxxx)

受講した精神科専門医 : 〇〇 〇〇

受講した医師 : 〇〇 〇〇

受講した医療者 : 〇〇 〇〇

8. 他の治療方法等について

日本では、抗うつ薬による薬物療法に反応しないうつ病に対して、他の抗うつ薬への切り替えや併用療法、あるいは非定型抗精神病薬などによる増強療法、さらには電気けいれん療法が行われています。電気けいれん療法の抗うつ効果は大きいですが、適応は限定されていますので、担当医師にご相談下さい。

9. 質問の機会について

説明された内容について分からないことがある場合は、ご遠慮なく医師に質問をしてください。同意書をいただいたあとでも、自由にご質問下さい。

同意書

XXXXXXXXXXXXX 病院
院長 殿

私、_____ (自署) は、貴院のうつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) 治療同意・説明文書に基づいて以下の精神科専門医より説明を受け、理解し、了解しました。rTMS 療法の実施に同意いたします。

同意年月日： 年 月 日

氏名： (自署)
生年月日： 年 月 日
住所：

rTMS 療法実施に関する講習会を受講した
精神科専門医の氏名： (自署)

説明年月日： 年 月 日

○△病院 精神神経科

同意撤回書

XXXXXXXXXXXXX 病院
院長 殿

私、_____（自署）は、貴院のうつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）治療同意・説明文書による説明を受け、同意書に署名しましたが、その同意を撤回します。
なお、同意撤回書の写しを受領しました。

同意撤回年月日： 年 月 日

氏名： _____（自署）
生年月日： 年 月 日
住所：

○△病院 精神神経科

反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の適性に関する質問票

反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) を安全に行うために以下の質問にわかる範囲でお答えください。後ほど本質問票と現在の処方内容に基づいて担当医より問診し、rTMS 療法の適性を判断させていただきます。

これまでに、以下のことがありましたか？

- はい いいえ rTMS 実施経験 (治療、研究を問わない)
- はい いいえ rTMS のあとに副作用などの不快な経験
- はい いいえ 電気けいれん療法 (副作用の有無など)
- はい いいえ けいれん発作 (てんかんの診断の有無を問わない)
- はい いいえ 意識消失発作
- はい いいえ 脳卒中 (脳梗塞や脳出血など)
- はい いいえ 頭部外傷 (意識がなくなるなど重度なもの)
- はい いいえ 頭部の手術
- はい いいえ 脳外科もしくは神経内科の病気
- はい いいえ 脳障害をおこす可能性のある内科疾患
- はい いいえ アルコールや薬物の乱用

現在、以下のことはありますか？

- はい いいえ 頻繁または重度な頭痛
- はい いいえ 頭の中に金属や磁性体 (チタン製品かどうか要確認)
- はい いいえ 体内埋め込み式の医療機器 (心臓ペースメーカーなど)
- はい いいえ 多量の飲酒や薬物の乱用
- はい いいえ 妊娠中、もしくは妊娠の可能性が否定されない
- はい いいえ 家族内にてんかんを持っているかた

「はい」とチェックした項目について、より詳しく教えてください。

患者署名： _____ (日付： 年 月 日)

担当医署名： _____ (日付： 年 月 日)

○△病院 精神神経科

反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）の副作用チェック表

日付： 年 月 日 (午前 午後)

患者者氏名：

施行者氏名：

rTMS セッション回数： 回目、 刺激部位：
 刺激頻度： Hz、 刺激強度： %
 総パルス数： パルス/セッション

症状	刺激前	刺激中	刺激後	関連性	メモ（対処法など）
頭皮痛・刺激痛					
顔面の不快感					
頸部痛・肩こり					
頭痛（刺激後）					
けいれん （部位、時間）	X				
失神					
聴覚障害					
めまい・耳鳴り					
注意集中困難					
急性の気分変化 （躁転など）	X				
その他					

重症度： 1－軽度、2－中等度、3－重度

関連性： 1－関連性低い、2－関連性あり、3－関連性高い

実施責任者（受講した精神科専門医）： _____（自署）

○△病院 精神神経科

参考資料6 公益社団法人日本精神神経学会が主催する「rTMS 実施者講習会」基準

1. 各回 100～200 名程度、年 2 回程度。将来的には e-learning 形式を検討する。
2. rTMS 療法の概要と有効性・安全性
3. うつ病の診断と治療
4. 抗うつ療法としての位置づけの説明
5. 説明と同意について
6. rTMS 療法施行中の観察方法と有害事象発生時の対応と報告
7. rTMS 療法非反応者や中断者に対する臨床的対応
8. 症例検討
9. 講習会の受講者の氏名他は日本精神神経学会事務局で管理する。
10. 講習会の配分時間や講師の選定に関しては、日本精神神経学会の ECT・rTMS 等検討委員会で審議したうえで決定する。

参考資料7 機器製造者または販売代理者が実施する実技講習会基準

1. 各回 10～20 名程度、ハンズオン形式で実施すること
2. 取り扱い、特に刺激部位と刺激強度の決め方に関すること
3. 安全性確保に関する注意事項について
4. 講習会の受講者リストは、受講者本人の同意を得て、公益社団法人日本精神神経学会 ECT/rTMS 委員会に提出すること。学会はこの記録を保存し、実施資格者の記録とする。
5. 講習会の内容は利益相反（COI）に配慮した内容として、あくまでも安全に実施するための実技講習を目的とすること。