

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法

適応症：薬物療法に反応しない双極性障害の抑うつエピソード

内容：

(先進性)

わが国では、うつ病、双極性障害を含む気分障害患者、およそ 100 万人が治療を受けている。I 型と II 型を合わせた双極性障害の人の割合は約 0.7%と報告されている（厚労省 HP より）。双極性障害は、その大部分の期間、うつ状態（双極性うつ病）を呈し、再燃、再発、慢性化しやすく、自殺のリスクが高い。双極性うつ病は、就学・就労の妨げ、休学・休職の誘因となり、社会的損失が大きく、新規治療法の開発が課題である。

反復経頭蓋磁気刺激は、安全性、忍容性に優れるほか、薬物療法と比較し全身性の系統的副作用が生じない。また、既存の薬物療法とは作用機序が異なるため、薬物療法に反応しない患者に対しても、その有効性が期待できる。

(概要)

反復経頭蓋磁気刺激は、刺激装置本体と刺激コイルから構成される。8 の字型の刺激コイルに約 200  $\mu$ s の瞬間的な電流が流れ、コイル周囲に磁場が生じる（鬼頭, 2016）。その磁場に伴って渦電流が生じ、この渦電流が脳内のニューロンを発火させる（鬼頭, 2016）。うつ病、双極性うつ病では、情動に関連した領域である扁桃核や脳梁膝下部の過活動が認められ、それに引き続き、左前頭前野が機能不全となると考えられる。反復経頭蓋磁気刺激は、右前頭前野に連続した低頻度刺激を行うことで、膝下部帯状回、前頭葉眼窩野などの情動に関連した領域の脳血流を減少させ、うつ症状を改善させる（鬼頭, 2012）。薬物療法に反応しないうつ病への有効性が実証され、海外では治療技術として認可されており、わが国でも、2017 年 9 月に薬事承認となった。一方、治療抵抗性を示す双極性うつ病に対しては、いずれの国でも認可されていないが、その有効性が示されつつある。

日本うつ病学会のガイドラインで推奨される薬物療法に反応しない双極性障害の抑うつエピソードの患者を対象とする。患者の一次運動野で運動誘発電位を測定し、それを基準に刺激部位、刺激強度を決定する。1 日約 30 分、週 5 日、4 週間の治療を行い、観察期間に移行する。一般的な副作用としては、頭痛、刺激部位の痛み、不快感、筋収縮が 20-40% の頻度で認められる。

(効果)

双極性うつ病を対象とした最新のメタ解析による治療効果を概説する (McGirr et al., 2016)。質的基準を満たす 19RCTs に参加した 181 名の双極性障害患者に対してメタ解析が行われ、反応率、NNT (number needed to treat, 治療必要数) が指標とされた。実刺激の反応率は 47/106 (44.3%)、偽刺激の反応率は 19/75 (25.3%) であった (95% CI: 0.06-0.30,  $p < 0.01$ )。NNT は 6 (95% CI: 4-15) であった。さらに、刺激条件ごとでは、左前頭前野への高頻度刺激の反応率は 33/68 (48.5%)、偽刺激では 15/50 (30.0%) であり (95% CI:

0.00-0.31,  $p < 0.05$ ) であり、その NNT は 7 (95% CI: 4-112) であった。先進医療として申請を試みている右前頭前野への低頻度刺激では、その反応率は 9/15 (60.0%)、偽刺激では 1/15 (6.6%) であり (95% CI: 0.17-0.78,  $p < 0.001$ )、その NNT は 3 (95% CI: 2-6) であった。また、重篤な有害事象の報告もされていない。このように、双極性うつ病への右前頭前野への低頻度刺激は、従来の左前頭前野への高頻度刺激よりも、より有効性が高い可能性が示されている。

鬼頭らは、少数例の予備的研究として、日本うつ病学会のガイドラインが推奨する lithium、quetiapine、olanzapine、lamotrigine のいずれかを至適用量で 8 週間以上投与しても、治療に反応しない双極性うつ病に対して、これらの薬物療法を併用したまま、右前頭前野、1 Hz、120% MT、1,800 pulses、4 週間の反復経頭蓋磁気刺激を行い、その後、6 か月間の経過を観察し、抑うつ症状と認知機能の変化を調べた (鬼頭ら, 2017; Kito et al., 2017)。4 名中 3 名の患者は、4 週間の反復経頭蓋磁気刺激により寛解し、その後の 6 か月間では、2 名の患者が、ほぼ寛解状態を維持した。1 名の患者は、うつ症状の改善を認めなかった。また、一部の患者では、認知機能、特に遂行機能が改善した。なお、けいれん発作の誘発や、治療を要する軽躁・躁転は認められなかった。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、約 159 万円である。このうち、先進医療にかかる費用は約 139 万円となる。このうち実施施設負担は約 73 万円、企業負担は約 66 万円、患者負担額は 0 円である。

## 様式第 3 号

## 先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
薬物療法に反応しない双極性うつ病への反復経頭蓋磁気刺激療法					
2 - 1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
磁気刺激装置マグプロシテム	インターリハ株式会社 東京都北区上中里 1-37-15 大林フローラ上中里 03-5974-0231	R30	224AIBZX00013000	磁気刺激を用いて、中枢神経又は末梢神経を刺激し、生体の誘発反応の検査に用いる。	適応外
②使用する医療材料（ディスプレイザブル）及び医薬品 （未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
スナップ電極（ディスプレイザブル）	ガデリウス・メディカル株式会社 神奈川県相模原市中央区富士見 2-7-1 042-769-3221	019-767700	14B1X00004000055	本電極は、被験者の体表面に装着し、筋電計、誘発電位検査装置に接続して筋電図を得るために用いる。刺激強度を決める際に使用する。	適応内

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
磁気刺激装置 マグプロシステム R30	承認一部変更申請はしていません。

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

薬物療法に反応しない双極性うつ病患者の一次運動野にて運動誘発電位を測定し、それを基準に刺激部位および刺激強度を決定する。次に前頭前野に連続した磁気刺激を行い、うつ症状を改善する

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国、カナダ、欧州、豪州などの諸外国では、抗うつ薬による薬物療法に反応しない大うつ病性障害（単極性うつ病）に対する治療法として、NeuroStar（Neuronetics社）、Deep TMS（Brainsway社）、MagPro R30（Magventure社）、Magstim Super Rapid（Magstim社）等の反復経頭蓋磁気刺激療法装置が認可されている。

薬物療法に反応しない双極性うつ病に対しては、いずれの国でも未承認である。