

磁気刺激法の安全性に関するガイドライン (2019年版)

編纂：臨床神経生理学会 脳刺激法に関する小委員会

委員長：花島 律子（鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野）

事務局・記述：松本 英之（三井記念病院神経内科）

委員：出江 紳一（東北大学大学院医工学研究科リハビリテーション医工学分野）

宇川 義一（福島県立医科大学神経再生医療学神経内科）

緒方 勝也（九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理）

鬼頭 伸輔（東京慈恵会医科大学精神医学講座）

小林 正人（埼玉医科大学医学部脳神経外科）

齋藤 洋一（大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学講座）

寺尾 安生（杏林大学医学部病態生理学教室）

中村 元昭（昭和大学発達障害医療研究所）

野田 賀大（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

西田圭一郎（関西医科大学精神神経科学教室）

松本 英之（三井記念病院神経内科）

（五十音順 敬称略）

はじめに

磁気刺激は、頭蓋内に電場を誘導させることにより、神経を刺激する方法である。反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) は、刺激のパラメータに依存し、大脳皮質の興奮性を刺激終了後も低下あるいは増大させることができ、薬剤難治性の精神疾患および神経疾患に対する治療法として期待されている。特にうつ病への臨床応用は既に世界的に普及している。通常、rTMSは、一定の周波数刺激を与える規則的なrTMSをconventional rTMS、不規則なrTMSをpatterned rTMSと分類する。Conventional rTMSでは、1 Hzより高い刺激頻度のrTMSを高頻度rTMS、1 Hz以下の刺激頻度のrTMSを低頻度rTMSと定義している。Patterned rTMSと呼ばれるものにはtheta burst stimulation (TBS) やquadripulse stimulation (QPS) がある¹⁾。

2009年に国際臨床神経生理学会から、磁気刺激法の安全性に関するガイドラインが発表され²⁾、本邦でも2011年に日本臨床神経生理学会から翻訳版を発表した³⁾。その後、臨床神経生理学会の脳刺激法に関する委員会により、適宜、ガイドラインの更新を重ねてきた⁴⁻⁷⁾。また、大うつ病性障害に対する治療法として、rTMSが薬事承認され、rTMSの臨床応用のための実施施設基準、実施者基準などを策定した⁸⁾。このように、複数の更新を経ていることから、本ガイドラインを1つにまとめて、なるべく簡潔に分かりやすくすることが必要と考え、磁気刺激法の安全性に関するガイドライン(2019年版)として今回まとめた。特に、本邦における実施施設基準、実施者基準について明文化した。

また、2018年4月から臨床研究法が施行された。臨床研究とは、“医薬品等を人に対して用いること(医行為)により、当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研究”とされている。このうち、特定臨床研究は、医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者から資金提供をうけているもの、もしくは国内で未承認あるいは適応外の医薬品等を用いて行われる研究と定義されている。近年、rTMSも、精神神経疾患などに対する治療法として検証されることもある。従って、rTMSを使用する研究を開始する際には、刺激法の有効性や安全性を検証する目的の臨床研究にあたるもの

か、刺激パラメータの検証や健常人や疾患での生理学的機構を調べるための医学研究であるかを明確に分ける必要がある。後者の場合は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿うべきもので、臨床研究法には本来抵触しないと思われるが、個々の施設の倫理委員会の判断を仰ぐ必要がある。また、医療機器使用として認可されているものはその使用基準に従い、医療機器として使用が認められていないものは使用許可を施設ごとに得る必要がある。

1. 単発刺激、二連発刺激などの磁気刺激検査

単発刺激、二連発刺激などを用いた磁気刺激検査では、重篤な副作用はなく、安全であり、保険適用も認められており、臨床検査の範囲では、医師の指示のもと臨床検査技師が行うことも可能である。ただし、不測の事態に対処できる状況で行うことが必要である。具体的には、生体情報モニター・救急カートを準備し、すぐに救急処置ができる体制を整えるなどが必要である。また、安全性や禁忌については、後述を参照されたい。また、保険適用に基づく臨床検査としてではなく、研究として行う場合には各施設の倫理委員会承認が必要である。

なお、単発刺激、二連発刺激などの磁気刺激検査では、様々な刺激コイル(ダブル・コーンコイル、MATSコイルなど)を用いたり、様々な刺激法(経頭蓋磁気刺激の他、脳幹刺激、脊髄神経刺激、馬尾刺激、小脳刺激など)を実施したりするため、検査特有の問題がいくつか挙げられる。脳幹刺激や小脳刺激では、脳神経を刺激することにより、咬筋が収縮するため、舌を咬まないように注意が必要である^{9,10)}。MATSコイルは、深い部位を強力に刺激するために、腰仙部の刺激を目的として作成されている。腰部より頭側の刺激では心臓を刺激する可能性があるため、腰部より頭側の刺激は承認されていない¹¹⁾。

2. 反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS)

本邦でもrTMSが、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として、2017年9月に薬事承認された。大うつ病性障害に対するrTMS治療については、今後、臨床応用が進むと考えられる。対象疾患、実施施設基準、実施者などが詳細に定めら

れており、それに従ってrTMSを実施する必要がある⁸⁾。講習会を受講することにより、医師のみならず、メディカルスタッフもrTMS治療に関わることができる。また今後、うつ病以外の疾患に対してもrTMSが保険適用となる可能性がある。その場合、承認条件に従って、rTMSを実施すべきである。

ここでは、研究目的で、健常人や患者に対して、rTMSを実施する場合を想定して記載する。以下に記載するように、実施施設基準および実施者基準を満たす必要がある。一方で、刺激回数上限に関しては、基準範囲内であることが望ましいが、絶対に基準範囲内であればならないということはない。これらは過去のrTMSの経験、報告から暫定的に提案している刺激回数上限である。実際にはより多くの刺激回数でも問題がない可能性がある。またrTMSの効果は、刺激部位、刺激強度、刺激頻度、刺激時間、刺激間隔などのパラメータが重要な要素であるほか、1セッションあたりの刺激回数、1日あたりのセッション数、週に何日行うか、何週行うかなどの刺激パラメータも関係してくるため、すべてのrTMSに対応できる基準を設定することは不可能なため、今回は一般的な基準を述べる。

すべての研究は、刺激パラメータが基準内か基準を超えているかにかかわらず、該当施設での倫理委員会の承認を得てから実施する。

2-1. 実施施設基準

① rTMSを実施する医療機関または基礎研究室は、rTMSを実施する際に、不測の事態に対処できる1名以上の医師が常勤または非常勤として勤務していること。

② rTMS禁忌事項(下記)の事前評価を適切に行うことが可能であること。

③ rTMS治療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。

なお、相対禁忌に該当するハイリスク群へのrTMS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)で行うことが望ましい。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を実施することが望ましい。

2-2. 実施者基準

実施者はrTMSに関する知識、技術に習熟していることが求められる。rTMSの実施中は、対象者を常にモニタリングし、必要に応じて、中断・中止を判断する。

2-2-1. 健常人に対する研究

研究責任者を明確にすることが必要である。刺激部位、刺激強度、刺激回数などのパラメータの設定には医師が関わる。すでに決まった刺激条件での施行に際しては、装置の準備を行うのは医師に限らない。医師ではない研究者がrTMSを実施する場合には、不測の事態に対処できる1名以上の医師および研究責任者とすぐに連絡がとれるようにしておくこと。

2-2-2. 患者に対する研究

研究責任者は医師であり、rTMSを実施するのは医師に限る。不測の事態が生じた場合には、研究責任者の医師と連絡がとれるようにしておくこと。

2-3. モニタリング

モニタリングは、刺激中に有害事象が発生しないか観察し、対応するものである。ビデオモニターのみで行うことは適切ではなく、必ずrTMS中の対象者の傍に陪席し、副作用や有害事象(病状悪化を含め)が生じた際には、速やかに対策を講じること。2台以上のrTMS装置を用いて、複数人の対象者に対して同時にモニタリングをする際には、実施者1名に対して、モニタリング可能な対象者は2名までとする。医師以外が行う場合には、医師とすぐに連絡がとれる体制をとることとする。なお、相対禁忌に該当するハイリスク患者のモニタリングは、医師が実施すること。

2-4. 刺激回数上限

2-4-1. Conventional rTMS

2014年8月から10月に行われた当学会のアンケート(29施設から回答)によると5 Hz刺激(850例ほど)では1週間あたり2,500-5,000発、10 Hz刺激(480例ほど)では1週間あたり3,000-20,000発、120 Hz刺激(20例ほど)では1週間あたり5,000-10,000発の経験があり、重篤な副作用は報告されていない。

これをもとに、刺激頻度は10 Hzまで、刺激強度が運動野安静時閾値の1.2倍までであれば、1週間あたり、15,000発までの刺激では安全と設定している。適応には健常者に対するものか、患者に治療法として行

うものかも考慮する必要がある。

以上の刺激頻度，刺激強度を用いる場合は既報告を参考に検討し，それぞれの施設の倫理委員会の判断で，承認を得てから実施する。

2-4-2. Patterned rTMS

TBSに関しては，2014年の当学会のアンケートによると，iTBS，cTBSとも刺激強度が安静時閾値以下で，1週間あたり，1,000-3,000発前後で130例行われており，特に重篤な副作用は報告されていない。刺激強度が安静時閾値以下であれば，1週間あたり，3,000発までの刺激は安全と考えられている

QPSに関しては，刺激強度が安静時閾値以下の4発刺激を5秒ごと30分間(1,440発)週1回がオリジナルのプロトコールであるが，刺激間隔などを変化させているものも行われている。2014年の当学会のアンケートではQPSが約850例，8発刺激(2,880発)も約40例あり重篤な副作用は報告されていない。

QPSは刺激強度安静時閾値以下1週間あたり1回で，オリジナルの1,440発の施行が推奨される。ただし，1週間1回で2,880発までの刺激は安全と考えてもいいであろう。

その他のPatterned rTMSの場合には，既報告を参考にそれぞれの施設の倫理委員会の判断で，承認を得てから実施する。

3. 安全性^{2,3,12)}

①頻度の高い副作用：頭痛・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一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(うつ病や躁うつ病患者における躁転など)，認知機能変化，局所熱傷など。

(注) 磁気刺激では，刺激の際に刺激音が出るが，刺激強度を上げると，140 dBを超えるとも言われている。これは，聴力系の推奨される安全レベルを超えて

おり，耳栓を使用する。

4. 禁忌

4-1. 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)，心臓ペースメーカーを有する患者。

4-2. 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(注1)。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2)，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1) 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，安全とする報告があり^{2,3,13,14)}，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)。合金であることや手術による影響もあるため注意して行う。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2) 該当病変による影響が軽微と言えず，相対禁忌と考える場合には，脳神経外科や脳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はない。

5. 注意事項

1. 研究目的であるため，基準内の磁気刺激であっても，当該施設での倫理委員会の承認を得る必要がある。
2. 対象者に研究の説明を十分に行い，インフォームドコンセントを書面で得る。
3. 磁気刺激の実施に際し，実施者，対象者のヘアピン，イヤリング，ピアス，眼鏡，補聴器，財布，カード，携帯電話などを外す。

4. 磁気刺激のクリック音の聴力障害を軽減するため、実施者、対象者は耳栓をする。

6. 説明と同意

rTMSの実施の際は、対象者本人への説明と同意が前提となる。rTMSに際しては、実施者が文書、口頭にて対象者患者本人に対して、目的、対象、具体的なrTMS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を受けない場合の不利益がないこと、rTMSの中断の申し出方法、個人情報取り扱い、費用等について十分に分かりやすく説明し、対象者本人から文書による同意を得ること。

おわりに

2009年の国際臨床神経生理学学会からのガイドラインに比較して²⁾、本ガイドラインの大きな相違点は、実施施設基準、実施者基準を厳密に定めていること、刺激回数上限が増加していることである。過去の文献を参照される場合には、その点を注意されたい。

日本臨床神経生理学学会の脳刺激法に関する委員会では、磁気刺激を含む様々な脳刺激法の安全性の検討を行っている。今後も新しい刺激法が利用できるようなことも予想されるため、安全の検証が引き続き必要と考えている。もし脳刺激法と関連が疑われる副作用がみられた場合には、日本臨床神経生理学学会の「脳刺激法に関する委員会」に、副作用の報告をお願いしたい。

文献

- 1) Rossi PM, Burke D, Chen R, et al: Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 126: 1071-1107, 2015.
- 2) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120: 2008-2039, 2009.
- 3) 松本英之, 宇川義一, 臨床神経生理学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* 39: 34-45, 2011.
- 4) 宇川義一, 辻 貞俊: 一般社団法人日本臨床神経生理学学会より経頭蓋磁気刺激法・直流刺激法の臨床応用に関する注意喚起について. 2012.
- 5) 脳刺激法に関する委員会: 経頭蓋磁気刺激に関する提言. *臨床神経生理* 40: 58, 2012.
- 6) 脳刺激法に関する委員会: 脳刺激法に関する委員会からの提言 2013年度. *臨床神経生理* 41: 511, 2013.
- 7) 脳刺激法に関する委員会: 高頻度磁気刺激の安全性に関するアンケート結果からの提言 2014. *臨床神経生理* 43(1), 2015.
- 8) 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 適正指針作成ワーキンググループ: 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.
- 9) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al: Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Ann Neurol* 36: 618-624, 1994.
- 10) Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al: Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 37: 703-713, 1995.
- 11) Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, et al: Magnetic-motor-root stimulation: review. *Clin Neurophysiol* 124: 1055-1067, 2013.
- 12) George MS, Taylor JJ, Short EB: The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry* 26: 13-18, 2013.
- 13) Rotenberg A, Pascual-Leone A: Safety of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with titanium skull plates. *Clin Neurophysiol* 120: 1417, 2009.
- 14) Hsieh TH, Dhamne SC, Chen JJ, et al: Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 123: 1471-1473, 2012.