

[2]治療抵抗性うつ病に対する、3治療法比較表

	ケタミン（商品名はケタラル ketalar）点滴療法	経頭蓋磁気刺激療法（transcranial magnetic stimulation:TMS）	修正型電気痙攣療法(modified electroconvulsive therapy:m-ECT)
対象者	治療抵抗性うつ病、自殺念慮	18歳以上（文献13）、治療抵抗性うつ病、服薬困難	成人。統合失調症緊張病状態、治療抵抗性うつ病、自殺念慮、
治療頻度	週2回	週3～5回	週2～3回
合計治療回数	4回（施設により違う）	20～30回	6～12回（施設により違う）
実際の治療の流れ	外来 1. 0.5mg/kgのケタラルを生理食塩水50mlに混注して点滴約40分前後+経過観察約1時間 2.帰宅に車の運転は不可	大阪医科大学の場合（入院） https://hospital.omp.ac.jp/departments/neuropsychiatry/index.html	関西医科大学の場合（入院） https://www.kmupsy.jp/pdf/ECT-guide.pdf
麻酔の有無	ケタラル（文献1）自身が静脈麻酔剤。	不要。騒音があるので耳栓が要る。	必要（マスクあるいは気管挿管全身麻酔、静脈麻酔剤、筋弛緩剤も併用。）（静脈麻酔剤としては、チオペンタールナトリウムあるいはプロポフォールあるいはミダゾラムあるいはケタラルなど）（この様式を修正型と日本では呼称している。）
主たる作用機序	*NMDA型グルタミン酸受容体遮断作用（文献1） *モノアミントランスポーターを阻害し、その結果カテコールアミン遊離作用がある。 すなわち、交感神経を刺激して気管支拡張、頻脈、血圧上昇を起こす。 *神経保護作用 の報告：ケタミン誘発性神経保護の6つの提案されたメカニズム（流行:急性神経障害における神経保護のためのケタミン（文献2）	十分に解明されていないが、ニューロンレベルでは神経可塑性の誘導やドーパミン系などの賦活作用、神経回路レベルでは左DLPFC（前頭前野背外側面）の賦活効果と右DLPFCや（傍）辺縁系への抑制効果が抗うつ効果と関連する可能性がある。（文献14）	未解明。仮説：ETCが脳の異常な機能的結合を一度リセットして、病態に関連する脳領域で新しい健康的な機能的結合の生成を促進する。その機序としては、ECTの前頭葉を主体とする抗痙攣作用による抑制性神経伝達の促進（GABAの増加）、内側側頭葉・海馬を主体とした神経栄養効果（BDNFの増加）を介した細胞新生や神経回路成長促進、及びその複合的要因が示唆されている。（脳科学辞典 電気けいれん療法 岡本長久、野田隆政）（文献20）
薬物代謝	1.血中濃度半減期 ：4時間 2.血漿タンパク結合率 ：47% 3.代謝 ：主に肝臓に於いてチトクロームP450によりノルケタミンとなる。ノルケタミンはケタミンの1/3～1/5の麻酔作用がある。 4.排泄 ：5日後までに91%が尿中に、3%が糞便中に排泄（文献1）	薬物でないので、非該当	薬物でないので非該当。ただし、使用した静脈麻酔剤は該当するが、省略。
依存性（中断した時の離脱症状の有無）	依存性が疑われて、日本では麻薬に指定されているが、動物実験ではそれは低い。（文献3） 筆者が実施した数百人のケタラル静脈麻酔（単回）患者で依存性が出たという経験はない。	報告なし	報告なし
効果の判定方法	*光ポトグラフィー検査 *問診各種*Hamilton Depressive Rating Scale(HAMD)17項目 *Montgomery Asbergうつ病評価尺度（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS） を用いて評価した気分症状の重症度 *簡易抑うつ症状尺度（Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report, QIDS-SR） を用いて評価した気分症状の重症度（文献4） *臨床全般印象度（Clinical Global Impressions: CGI） を用いて評価した重症度 *コロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia Suicide Severity Rating Scale: C-SSRS） を用いて評価した希死念慮の程度 *Udvalg for kliniske undersøgelser（UKU） 副作用評価尺度を用い	臨床に役立つ、うつ病の生物学的指標は確定していない。そういうこともあって、点数表では、TMSの効果判定を治療開始から第3週目でHAMD17による問診で合計7以下で寛解と判定します。余談：現在以下のような指標が研究されています。1.光ポトグラフィー検査 2.血中BDNF（脳由来神経栄養因子）3.白血球のDNAメチル化 4.CRP（C反応性蛋白）定量	*光ポトグラフィー検査（解説 医療法人杏和会阪南病院 http://www.hannan.or.jp/topography/）

[2]治療抵抗性うつ病に対する、3治療法比較表

有効率	「非精神病的治療抵抗性のうつ病に対するケタミンとECTの比較」（文献5）によると、2017年3月から2022年9月の間に治療抵抗性のうつ病患者403人が登録された。参加者は、1週間に3回ECTを施行する群と、1週間に2回、体重1kg当たり0.5mgのケタミンを40分かけて投与する群のいずれかにランダムに割り付けられた。最終的に195人がケタミンの投与、170人がECTを3週間にわたって受け、その後、6か月にわたって追跡された。自己報告による簡易抑うつ症状尺度16項目（QIDS-SR-16）使用。結果：抑うつ症状が50%以上改善した患者の割合は、ECT施行群の41.2%に対してケタミン投与群では55.4%。	2010年報告の厳格な試験デザインである二重盲検ランダム化試験（文献27）によると、6週間のTMSを受けた後の寛解率は、実際の刺激群では14.1%、sham刺激群では5.1%と報告されています。このsham刺激とは、薬物の有効性を検証する際に比較対照とされるplacebo（偽薬）に相当するものです。（odds ratio=4.18, 95% CI, 1.32-13.24）日常の臨床に近い非盲検で行われた試験では、6週間のTMSによって、27.1%のうつ病患者が寛解し、3週間の抗うつ薬による維持療法の導入後には36.5%のうつ病患者が寛解しています。（日本うつ病学会HP）（文献16）	Keitnerらのメタ解析では、うつ病への反応率53～80%、寛解率は27～56%と推定されています。（自らの知見ではない）（文献21）
再発率	上記報告（文献5）によると、ケタミン群195人中の6か月後の再発率は44.6%。	引き続き24週間の維持療法の経過観察期には、うつ症状の増悪した患者には追加TMSが併用されているものの、およそ50-60%のうつ病患者が寛解しています。一方、10%のうつ病患者は追加TMSを受けても再発しています。（日本うつ病学会HP）（文献16）	Martinyらの報告では、TC後6か月の間に47人のうつ病患者の1/3が再発しています。（文献22）
頻度の高い副作用	嘔気、解離体験。記憶の喪失はない。健常者に投与すると、統合失調症と酷似した症状の発現（陽性症状、陰性症状、認知機能障害）	頭痛、刺激部位の痛み、低頻度の副作用として痙攣。	治療前後の記憶の喪失（文献23）、頭痛、嘔気、筋肉痛
所用時間	1時間40分（点滴約40分前後+経過観察約1時間）	約40分	通電は約5秒（ETCの効果は電流通電そのものの効果ではなく、脳波上の発作を誘発することに起因しています）（治療後経過観察1～2時間）
外来実施	可能（説明書の外来患者使用禁忌事項は現実離れしており、医学的根拠なし） 禁忌2.4外来患者〔麻酔前後の管理が行き届かない。〕（文献1）	可能（しかし、入院必要の病院が多い）	不可（原則入院）
事前の準備	朝食抜き	特になし	リチウムや抗てんかん薬の減量・治療前6時間ほど絶食
保険記載（2024年度）（点数を10倍すれば円価格になる）	無い {ただし、薬価基準では、薬剤のケタラルール50mg静注用は438円、点数表では静脈麻酔（十分体制、長時間）は1100点} }	有る I 000-2: 2000点（8週間、計30回）	有る I 000-1:マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔を行った場合：2800点（麻酔科標榜医が麻酔を実施した場合は900点加算）
実施者の資格	麻薬免許	地方厚生局等へ届出（施設基準あり）	精神科を標榜する精神科医
自己負担額	全額自費（医療機関ごとの設定）	3割負担で一回につき7000円前後	3割負担で一回につき1万円～1万2千円
歴史	*ケタラルールは、1962年に米国製薬企業Park Davis社において麻酔薬フェンサイクリジン（phencyclidine：PCP）の代用品として合成された。*日本では1970年2月に注射用全身麻酔剤として販売開始 *2000年に、米国イエール大学の同グループが、ケタラルールのプラセボ対照二重盲検試験をうつ病患者で実施し、ケタラルールの即効性および持続性の抗うつ効果を初めて科学的に報告した。（文献6） 2019年3月5日、米国FDAは、ヤンセン社の（S）-ケタミン点鼻薬SPRAVATO(文献7、8)を難治性うつ病の追加治療薬として承認した。現在ケタラルールは難治性うつ病や双極性障害のうつ症状に即効性の抗うつ効果を示すことから、米国では1,000以上の医療機関で、ケタラルールの適応外使用が行われている。(文献9)	1985年英国のBarker らが経頭蓋的に磁気刺激を与えて手の筋から誘発筋電図の記録に成功（TMSの始まり）。1993年HoflichらがTMSを薬物治療抵抗性のうつ病患者2名に実施した報告。1995年GeorgeらがrTMSの抗うつ作用を報告。（6例の症例）2007年うつ病に対するrTMSの保険承認を目的として計画された米国、カナダ、オーストラリアの三国共同の23施設、301名の薬物治療抵抗患者のRTCの結果が報告された。(文献15) 2008年10月に米国FDAが、うつ病の治療装置としてTMSを承認。日本では2017年9月治療装置認可。2024年6月4日 日本神経精神学会反復経頭蓋磁気刺激装置適正使用指針（改訂）ver2公表（文献17）	1934年ハンガリーの精神科医Medunaが、カルジアゾール誘発痙攣で痴呆の患者治療を実施。1938年イタリアのCerlettiらが統合失調症患者に脳への通電治療で有効性を確認。日本では、1980年代で修正型ETC一般化、2002年定電流短パルス矩形波治療器認可、2011年日本総合病院精神医学会で非修正型ETCの根絶宣言 2013年「電気けいれん療法（ETC）推奨事項 改訂版公表（文献24）

[2]治療抵抗性うつ病に対する、3治療法比較表

関西での実施医療機関	関西ではない。日本国内でWeb上でこの治療方法実施を公表しているのは以下の3医療機関 1.名古屋市：名古屋麻酔科クリニック https://nagoyamasui.com/ketalar 2.東京都中央区：N Beauty Clinic GINZA https://nbcginza.com/list/ketamine.html 3.佐賀県三養基郡みやき町：特定医療法人勇愛会 大島病院 https://www.ohshimahospital.jp/specialty/cure_ketamine/	京都府内：5 兵庫県：6 和歌山県：1 奈良県、三重県、滋賀県は0（文献18） 大阪府内：10医療機関：1.医療法人清心会八尾こころのホスピタル 2.公益財団法人浅香山病院 3.医療法人杏和会阪南病院 4.医療法人利田会久米田病院 5.医療法人爽神堂七山病院 6.大阪医科大学病院 7.医療法人フォスター生きる育む輝くメンタルクリニック梅田本院 8.医療法人フォスター生きる育む輝くメンタルクリニック第2梅田本院 9.医療法人永朋会A&Oクリニック大阪中津 10.熊取町いとうまもる診療所（文献19）	兵庫県内：9医療機関（文献25） 関西青少年サトリウム、県立ひょうごこころの医療センター、神戸大学医学部附属病院、新生病院、明石こころのホスピタル、揖保川病院、魚橋病院、高岡病院、公立豊岡病院 大阪府内：15病院 1.社会医療法人北斗会さわ病院 2.医療法人恒昭会藍野病院 3.大阪府立病院機構大阪精神医療センター 4.医療法人長尾会ねや川サナトリウム 5.医療法人清心会八尾こころのホスピタル 6.公益財団法人浅香山病院 7.医療法人杏和会阪南病院 8.医療法人爽神堂七山病院 9.大阪大学医学部附属病院 10.大阪医科大学病院 11.関西医科大学総合医療センター（滝井）12.近畿大学病院 13.大阪市民病院機構 大阪市立総合医療センター（都島区）14.大阪赤十字病院 15.大阪公立大学医学部附属病院（文献19）
備考	*ケタラルは二つの光学異性体の混合物です。*ケタミンの抗うつ作用の発見についての、Edward F.Domino氏の回顧は文献（10） *ケタミンの抗うつ作用についての橋本謙二氏の総説は文献（9） *ケタラルのうつ病に対する治療効果の機序については異説あり。橋本健二氏は、2つの光学異性体の（R）-ケタミンと（S）-ケタミンを比較すると（R）-ケタミンの方が抗うつ効果が強く、持続効果も長いことを報告し、*NMDA受容体遮断作用以外の薬理作用を指摘。（文献11） *临床上、ケタラル静脈麻酔の安全性は著者の（文献12）を参照ください。	歴史を含めた総説は文献（14） 中村元昭氏が分かりやすい。	m-E TCの麻酔剤について、ケタミンとプロポフォールでの抗うつ効果を比較した日本の臨床研究があり、著者は「HDRSスコアはケタミン群で早期に改善され、HDRSスコアの減少はケタミン群で有意に大きかった。その結果、ケタミン麻酔を用いることでうつ病の症状を早期に改善できることが示唆されました。」と述べている。（文献26）