

公益財団法人 お酒の科学財団
2023 年度研究助成 最終報告書

代表研究者	氏 名	中島 振一郎	
	所属機関 役職	慶應義塾大学医学部 精神神経科学教室 専任講師	
研究領域 臨床・精神医学領域			
研究課題名 アルコール依存症に対するニューロモジュレーション治療の開発			
助成期間		2023 年 4 月～2025 年 3 月	
共同研究者			
氏 名		所属機関および役職	担当分野
野田賀大		国際医療福祉大学 精神神経科准教授	ニューロモジュレーション
上野文彦		トロント大学精神科研究員	依存症、神経画像
宋龍平		岡山県精神科医療センター医師	依存症、AI
三村將		慶應義塾大学医学部精神神経科教授	神経心理学

研究実績の概要

概要

本研究の目的は、アルコール使用障害患者に対し、間欠性シータバースト刺激療法（TBS）を両側前頭極に適用し、その臨床効果を検討することである。TBS は従来の rTMS（反復経頭蓋磁気刺激）と比較して、短時間で神経可塑性を誘導しやすく、忍容性が高いという利点を持つ。本研究では、依存症回復ネットワークのハブとされる前頭極をターゲットとし、TBS が飲酒行動および飲酒欲求の軽減に与える影響を評価することを目的としている。さらに、副次目的として、マルチモーダル MRI 撮像を用いて前頭極の機能的結合性を評価し、その結合性が TBS の治療効果の予測因子となるかを検討する。これにより、TBS 治療の標的選定に関する知見を得ることを目指す。

研究の背景

日本国内におけるアルコール使用障害患者は 80 万人を超えると推定され、その治療は薬物療法や断酒会への参加が中心である。しかし、断酒会は心理的ハードルが高く、病識が乏しい患者は参加を避ける傾向がある。また、薬物療法も服薬アドヒアランスが低く、その効果は限定的である。本研究では、既存治療で効果が見られない患者に対して、新たな治療法として TBS を用いた rTMS を適用し、その有効性を検討することを目指している。

研究計画と進捗状況

本研究は、日本国内のアルコール使用障害患者を対象に、theta burst stimulation (TBS)を用いた治療を実施するオープンラベル試験である。本研究計画書は慶應義塾大学倫理審査委員会に提出し、2024 年 1 月 25 日に受理された。具体的なプロトコルは以下の通りである：

治療プロトコル：

両側前頭極刺激を 1 セットとして、1 日 2 セット、週 5 日間の治療を 3 週間継続する。その後、6 ヶ月間の経過観察を行い、飲酒量の確認を含めた心理検査を実施する。

リクルート状況（2025 年 5 月 16 日時点）：

当研究では脱落率が高くなることが予想されたため、初回スクリーニング後約 1 ヶ月間の診察期間を設けている。35 人の患者に対して初回スクリーニングのため慶應義塾大学病院で診察を行った。11 人が研究に参加し、24 人が研究参加を断念している。その内訳は条件を満たさない(3 人)、復職などの個人的な理由(5 人)、病識がない・連絡が取れなくなった(8 人)、治療に対する不安(4 人)、謝礼の金額に不満がある(3 人)、入院(1 人)である。

被験者の募集状況（2025 年 5 月 16 日時点）：

同意取得者：11 名

治療完了者：5 名

脱落者：1 名

現在継続中：5 名

被験者の基本情報：

平均年齢は 48.9 歳で、性別は男性 6 名、女性 5 名で構成される。平均飲酒歴は約 29.8 年であり、疾患の平均罹患期間は 11.9 年であった。

治療前の飲酒量の平均は 73.3g、治療後の評価時点（visit5）では平均 48.7g、visit10 では 66.5g、最終評価の visit14 では 42.3g であった。

予備的な検討として、飲酒量データを 1 日以上取得した被験者(n=10)において、介入前後 28 日間の平均飲酒量を t 検定によって比較した。

結果、現時点で有意差を認めないものの、飲酒量の減少について中程度の効果量が観察された(Cohen's $d=0.456$, $p=0.183$)

現在、中間解析計画書に則り、解析を行っている。

有害事象の発生状況：

報告された有害事象は 3 件（急性肺炎 1 件、不安 1 件、腎臓がん 1 件）であり、いずれも治療との関連性は積極的には疑われていない。

学術的意義

本研究の学術的意義は、アルコール使用障害において既存の治療法が効果を発揮しにくい患者群に対し、TBS を用いた rTMS 療法の有効性を検証する点にある。

また、前頭極の機能的結合性の評価を行うことで、TBS の効果予測因子を特定し、より個別化された治療計画の構築に貢献することが期待される。

社会的重要性

アルコール使用障害は日本国内においても大きな社会的負荷をもたらしている。飲酒行動の制御が困難な患者に対して、新たな治療アプローチを提供することで、医療費の削減および社会的コストの低減が見込まれる。また、前頭極を標的とした TBS 療法の有効性が示されれば、アルコール依存症治療の新たな選択肢として確立される可能性がある。

今後の展望

今後の計画として、本研究は今後 1～2 年以内に 30 名の被験者のリクルートを完了する予定である。リクルート完了後は収集データの解析を行い、多量飲酒日の変化に関する主要アウトカムの評価を進める。これらの成果を踏まえ、最終的には論文化を行い、国内外の学術誌への投稿を計画している。

本文

1. 研究開始当初の背景

本邦のアルコール使用障害人口は約 54 万人に上ると推計されており、断酒を目標とする現状の治療では治療成功後の長期断酒継続率が低く（5 年断酒率 20%）、症状が遷延すると言われている（尾崎&金城, 2020）。アルコール消費量は全体として減少傾向にあるものの、機会飲酒者と多量飲酒者の二極化が進んでいる可能性が指摘されており、依然として多くの人々がアルコール関連の問題を抱えている（上野&木村, 2016）。飲酒は障害調整生存年による推計において世界全体で 3 番目に大きな健康被害の要因となっており、アルコール使用障害をはじめとするアルコール関連健康問題の大きさが明らかになっている（瀧村&樋口, 2016）。アルコール使用障害は様々な精神症状・身体症状を合併するのみならず、アルコール関連問題と呼ばれる飲酒運転や家庭内暴力などの刑事・民事事件や労働生産性低下といった幅広い社会的問題の一因となり、その社会経済的負荷は極めて大きい（瀧村&樋口, 2014）。

アルコール使用障害に対する治療方法としては、薬物療法、精神療法、自助団体による活動が一般的に行われている。本邦では、アルコール使用障害治療薬としてアカンプロサート、ジスルフィラム、シアナミドの 3 剤が承認されている。メタ解析によれば、アカンプロサートの多量飲酒に対する Risk Difference は-0.01（Jonas et al., 2014）、ジスルフィラムの効果量は hedge's $g = 0.58$ であり（Skinner et al., 2014）、概して効果量は大きいと言えない。シアナミドに関するメタ解析は報告されていない。各薬剤の添付文書による副作用は以下の通りである。アカンプロサートでは発現頻度 5%以上の副作用として下痢（14.1%）、発現頻度 1%以上 5%未満の副作用として傾眠、腹部膨満、嘔吐が報告されている。ジスルフィラムでは抑うつ、発心、食欲不振、下痢、倦怠感などが報告されているが、いずれも頻度不明である。シアナミドでは 0.1%以上 5%未満の副作用として頭痛、不眠、悪心、嘔吐、倦怠感が報告されており、発現頻度 5%以上の副作用は報告されていない。

精神療法としては、飲酒に対する考え方を変えることで断酒をサポートする認知行動療法、断酒のモチベーションを強化する動機付け面接法、家族への教育などを通じて家族支援を促進する家族療法などが行われている。アルコール使用障害を抱える人々が集まって治療経過を報告し、悩みを共有することで治療の継続に貢献する自助団体も組織されている。代表的なものとしては世界的なアルコール使用障害患者団体であるアルコール匿名会・アノニマスがあり、日本国内では 5,700 人以上が参加していると推定されている（Alcoholics Anonymous (AA) 日本ゼネラルサービス, n.d.）。このような現状の治療に対しては、そもそも治療を必要とする潜在的な患者に治療が適切になされていないこと、また治療継続の上で困難があることの両面から課題が指摘されている。治療へ

のアクセスに関しては、アルコール依存症の推計障害有病者 107 万人のうち治療を受けているのは 4 万人(約 3.7%)であり(湯本&樋口, 2020)、アルコール依存症を経験した人々へのアンケート調査でも、病院で飲酒行動に関する質問を受けた割合 (68.2%) に対して実際に治療を受けた割合(13.6%)が著しく小さいことが報告されている(Osaki et al, 2016)。治療の必要なアルコール使用障害患者がそもそも受診していないこと、また受診したとしても十分に治療につなげられていないことがわかる。また、アルコール使用障害治療薬についてはアドヒアランス不良によりその効果が限定的なものとなっていることが考えられる。日本で承認されている治療薬については、8 割以上の服薬を行う患者がジスルフィラムでは 11.9%、アカンプロサートでは 19.4%にとどまり(Walker et al.,2019)、うちジスルフィラムについては服薬の監督が行われない場合の治療効果はメタ解析により否定されている(Skinner et al.,2014)など、抗酒薬の処方効果が効果に結びついていないことが考えられる。ナルメフェンについても、堀江(2023)は「単にセリシクロを処方するだけではその効果は限定的で、何よりも治療継続が難しく、通院の中断につながってしまうことが多い。」と指摘している。飲酒渴望に耐えて断酒することを求めることが中心となる現状の治療や自助活動では、断酒を継続できず飲酒してしまった患者が、飲酒してしまったことへの恥などが原因で脱落してしまう恐れが指摘されている。結果として、長期断酒継続率の低さにつながっている。

現在のアルコール使用障害に対する標準治療は生涯の断酒を原則とするものであるが、アルコール使用障害の入院患者の 7 割から 8 割は退院後 5 年以内に断酒を断念しており、革新的な治療が必要とされている(上野&木村, 2016)。このような中、精神疾患に対する新たな治療法として rTMS 療法が注目されている。

rTMS 療法の原型は 1985 年に Barker 博士らによって開発され (Barker et al., 1985)、その後の技術革新と数多くの臨床研究により様々な rTMS 療法の治療プロトコルが開発されてきた。2019 年 6 月には rTMS 療法が治療抵抗性うつ病に対して保険適用となり、それまでに開発されてきたいくつかの医療機器が国内承認されている。精神疾患に対する rTMS 療法の共通した治療メカニズムは、前頭前野におけるそれぞれの脳病態に関連した神経可塑性をニューロモデュレーション (神経系に生じた機能異常に対し、電気や磁気を当てたり、薬物を直接投与したりすることにより神経活動を変化または調整する技術) により正常化させることである。実際、うつ病をはじめとした精神疾患では前頭前野を中心とした脳機能が低下しており、従来の侵襲的な電気けいれん療法が、前頭側頭部に対して電気刺激を行うことにより、その治療効果を発揮することの生物学的な背景にもなっている。一方、rTMS 療法では、電気けいれん療法とは異なり、刺激する必要のある局所的な脳部位のみを刺激し、かつ、全身麻酔をかけたり、けいれん発作を引き起こしたりする必要はなく、非常に侵襲性の少ない形で治療できるという特徴がある。

アルコール使用障害に対しても rTMS 療法についての研究が行われており、アルコー

ル使用障害を含む物質使用障害全体についてのメタ解析では、rTMS療法とシャム刺激の比較において有意差を認めなかった (Hyde et al, 2022)。内訳は、背外側前頭前野に対し刺激を行った論文は9本あり、うち5本では飲酒欲求の抑制や多量飲酒日の減少という意味で有効、4本では無効という報告であった (Antonelli et al., 2021)。前頭極を含む内側前頭前野に対し刺激を行った論文は5本あり、うち4本が有効、1本が無効という報告であった。

安全性については、アルコール使用障害に対する背外側前頭前野への rTMS 療法を対象としたメタ解析においては、有害事象の頻度には偽刺激群との有意差は認められないものの、頭痛(7%)と頭部不快感(0.7%)が実刺激群で認められている (Sorkhou et al., 2022)。

従来の rTMS 療法は、両側の連続刺激を行うため1セッションに30~60分の時間を要する。この問題を解決するために開発された新しいタイプの rTMS 療法が、 γ 波と θ 波の周波数刺激を組み合わせた theta burst stimulation (TBS)法である。施行時間が短縮された TBS 法は、3分間600パルスの刺激を行う間欠的な TBS のセッションで、治療抵抗性うつ病に対し、標準的な rTMS 療法と同様の有効性と安全性と忍容性を示し、(Blumberger et al., 2018)、2019年にアメリカ食品医薬品局の承認を受けている。当院においても、治療抵抗性うつ病に対する TBS 法を用いた rTMS 療法についての臨床研究が精神神経科により進められている (jRCTs032180188)。

rTMS 療法は1日に複数回の刺激セッションを行うことによってより迅速に治療反応を得ることが可能であると考えられている (van Rooij et al., 2023)が、従来の rTMS 療法は1回の刺激に30~60分の時間を要するため、3分程度の刺激で同程度の効果が得られる TBS 法を用いて1日に複数回の刺激を行うプロトコルの開発が進められており、治療抵抗性うつ病に対しては1日に10回の TBS 法を行うプロトコルの高い安全性・有効性が示されている (Cole et al., 2020)。TBS 法は治療抵抗性うつ病に対しては従来の rTMS 療法と同等の安全性・忍容性を示している (Blumberger et al., 2018)。

依存症回復ネットワークのハブである前頭極に対し抑制性の continuous TBS 法を行った研究では、左片側の前頭極に対し抑制性の刺激を行い、シャム刺激と比較して、飲酒行動を抑制し、忍容性も良好であったが、シャム刺激と比較して統計的に有意な臨床的改善は得られていない (McCalley et al., 2022)。

前頭極に対する rTMS 療法の安全性については、これまで行われた前頭極に対する rTMS 療法においててんかん発作を含む重大な有害事象は報告されていない (Hanlon et al., 2019)。rTMS 療法において一般的な有害事象である頭痛については本臨床研究で刺激対象とする前頭極に対する TBS 法においても認められているが、DLPFC への刺激によって生じる頭痛との有意差は認められていない (Smith et al., 2021)。

精神疾患は多様な精神症状を認める症候群の総称であるが、脳内ネットワークの異常が共通基盤とされている。病変ネットワークマッピング（脳卒中などの後天的脳病変の前後で生じた行動の変化をもとに脳領域の機能を推定し、脳領域間の機能的結合の地図であるコネクトームを用いて機能に関わる脳ネットワークを同定する手法）を用いて、うつ病においては、内因性のうつ病も脳器質性疾患によるうつ状態も多発性硬化症に併存するうつ状態も背外側前頭前皮質をハブとしたネットワークがうつ病の病態であることが報告されている（Trapp et al., 2023）難治性うつ病に対する TBS 法をふくむ rTMS 療法の刺激部位は背外側前頭前皮質であり、うつ病ネットワークのハブと一致している。一方、病変ネットワークマッピングにより、前頭極をハブとしたネットワークにおける脳器質疾患がアルコール使用障害を回復させることが明らかになった（Joutsa et al., 2022）。依存症回復ネットワークを構成する脳器質病変部位は、前頭極と負の機能的結合性が高いため、前頭極に対し興奮性の刺激を行うことで依存症からの回復が期待できる（Joutsa et al., 2022）が、アルコール使用障害に対して前頭極に対する興奮性の rTMS 療法を行った研究は報告されていない。

2. 研究の目的

本研究は、アルコール使用障害患者に対して、rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) プロトコル*の中で神経可塑性の誘導効果が高く、刺激時間が短く忍容性の高い間欠性シータバースト刺激療法（TBS）法を依存症回復ネットワークのハブである両側前頭極に対して適用し、その臨床効果を検討することを主目的とする。また、マルチモーダル高精度 magnetic resonance imaging (MRI) 撮像により、前頭極の機能的結合性を TBS 法の実施前に評価することで、実施前における前頭極の機能的結合性が TBS 法の効果を予測する因子となるか検討することを副次的目的とする。

3. 研究の方法

本研究は単群オープンラベル試験であり、未承認の試験治療を伴う特定臨床研究として、慶應義塾臨床研究審査委員会の承認と慶應義塾大学病院長の実施許可を得て実施される。

・試験治療について

刺激強度を 100%安静運動閾値として、1 回 42 分間の治療を計 15 回（1 回/日×15 回：3 週間）実施する。1 回の治療は両側前頭極に交互に 1 回刺激を行い、30 分間の休憩の後、もう 1 度両側に交互に刺激を行う。片側に対する 1 回の刺激は 3 分間行う。この試験治療は、保険収載されている治療抵抗性うつ病に対する rTMS 療法のプロトコルに則り原則として週 5 日の頻度で刺激を行うこととする。刺激間の最適な間隔は未解明である（van Rooij et al., 2023）が、本臨床研究で行う iTBS 法においては皮質の興奮性

を高めるためには刺激間に 15 分以上の間隔が必要であり、10 分の間隔に比べ 30 分の間隔を設けた場合皮質の興奮性がより高まりやすい(Yu et al., 2020)ことを考慮し、本研究では 30 分の間隔を設けることとした。

・ 予定登録数と研究期間について

予定登録数は 30 例とした。登録期間は臨床研究等提出・公開システム公表日（厚生労働大臣届出日）から 2027 年 3 月 31 日までとした。研究期間は臨床研究等提出・公開システム公表日（厚生労働大臣届出日）から 2028 年 3 月 31 日まで（5 年間）とした。

・ 評価項目について

主要評価は、治療終了時点、治療終了後 24 週時点とベースライン時点の TLFB 法により収集した 4 週間以内の多量飲酒日数の変化量と定義された。なお、多量飲酒日は先行研究(Miyata et al., 2019)に則り 1 日あたり男性 60g 以上、女性 40g 以上の純アルコール摂取があった日と定義した。

探索的評価項目は以下の飲酒行動および心理検査の指標とした。

1) 以下の精神症状評価指標に関するベースラインと治療終了時点、および治療終了後 24 週間までの推移：

・ ハミルトンうつ病評価尺度（21 Item Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD-21）

・ 簡易不安症状尺度（Brief Symptom Inventory-anxiety subscale: BSI-anxiety）

・ ベック希死念慮尺度（Beck Suicide Scale for Suicide Ideation: BSS）

・ World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)

・ 状態-特性不安検査（State-Trait Anxiety Inventory: STAI）

・ 身体的アンヘドニア尺度（Physical Anhedonia Scale）

2) 以下の認知機能評価指標に関するベースラインと治療終了後 24 週間後の変化

・ Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status（RBANS）

・ Letter Number Sequencing Test（LNST）

・ Stroop Neuropsychological Screening Test（SNST）

・ Trail Making Test（TMT）

・ Executive Interview-25（EXIT25）

・ ゴールドスミス音楽洗練度指標(ベースラインのみ)

・ バルセロナ音楽報酬質問紙

・ 音楽聴取タスク

3) 飲酒に関わる以下の指標に関わるベースラインと治療終了時点、および治療終了後 24 週間までの推移：

・ TLFB 法により収集した 4 週間以内の飲酒日、非飲酒日の数

・ TLFB 法により収集した 4 週間以内の飲酒量

・ TLFB 法により収集した 1 日あたりの飲酒量

- ・ TLFB 法により収集した飲酒日 1 日あたりの飲酒量
- ・ 強迫的飲酒尺度日本語版
- ・ アルコール再飲酒リスク評価尺
- ・ Alcohol Quality of Life Scale (AQoLS)
- ・ AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test)

TLFB 法とはカレンダーを見ながら面接することで直近の飲酒量を思い出し報告する飲酒習慣の調査方法であり、対面での面接による TLFB 法はその信頼性が示されている (Sobell & Sobell, 1992)。対面での面接に加え、電話による聞き取りもしくはコンピュータへの入力で行われる TLFB 法も、その信頼性が示されている (Sobell, et al., 1996)。そのため、本研究では原則対面での面接による TLFB 法を実施するが、COVID-19 の状況などによってはビデオ通話による聞き取りを行う。

- ・ 非侵襲脳計測について

MRI 検査と脳波計測を用いた神経生理学的検査を行った

MRI 撮像 (T1, resting-state functional MRI (rs-fMRI) , diffusion weighted imaging (DWI) , magnetic resonance spectroscopy (MRS) , neuromelanin-sensitive MRI) * 外部委託検査機関として東京大学大学院総合文化研究科進化認知科学センターを登録し、同センター所有の MRI 装置を用いて撮像を行った。

神経生理検査：安静時脳波 (resting-EEG)、聴性定常反応検査 (auditory steady-state response: ASSR)、心電図検査 (ECG) (研究参加者の協力が得られた者のデータのみを使用する。)

- ・ 中間解析について

本研究では、予定登録者数の最初の 3 分の 1(10 人)の介入が終了した時点で、治療介入の安全性を評価する目的で、プライマリーアウトカムである多量飲酒日の数及び有害事象について中間解析を行う。

4. 研究成果

2022 年 11 月 30 日に慶應義塾臨床研究審査委員会に初回申請を行い、2024 年 1 月 25 日に承認を得た。その後、2024 年 2 月 15 日に慶應義塾大学病院長より実施許可を受け、2024 年 2 月 22 日に臨床研究等提出・公開システムに初回公表された。以来、11 人の患者を組み入れ、うち 10 人について介入を完了し、7 人についてフォローアップを完了した。現在、中間解析手順書と中間解析計画書則り、中間解析を行っている。

5. 結果に対する考察・結論

中間解析の時点では、本研究において、アルコール使用障害における前頭極に対する rTMS 治療によって、重大な有害事象を認めていない。この結果は、開発中の rTMS 治療の安全性を支持し、難治性うつ病に対する rTMS 療法の安全性と一貫するものであ

り、本研究の継続を担保するものである。

飲酒の制御困難および喪失は、アルコール使用障害の中核症状である。依存症の即時かつ持続的な依存症の寛解に関与する脳領域を標的とする rTMS 療法の開発は、アルコール使用障害の病態理解とその克服に大きく寄与する可能性がある。また、前頭極は精神病、心的外傷後ストレス障害（PTSD）との関連も指摘されており、前頭極を対象とした rTMS 療法の確立は、rTMS の適応疾患のさらなる拡大にもつながる可能性がある。

6. 今後の展望

今後の計画として、本研究は今後 1～2 年以内に 30 名の被験者のリクルートを完了する予定である。リクルート完了後は収集データの解析を行い、多量飲酒日の変化に関する主要アウトカムの評価を進める。これらの成果を踏まえ、最終的には論文化を行い、国内外の学術誌への投稿を計画している。

引用文献

1. AA 日本ゼネラルサービス. <https://aaajapan.org/introduction/>, (参照 2022-10-12)
2. Antonelli M, Fattore L, Sestito L, Di Giuda D, Diana M, Addolorato G. Transcranial Magnetic Stimulation: A review about its efficacy in the treatment of alcohol, tobacco and cocaine addiction. *Addict Behav.* 2021 Mar;114:106760
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. (1985) . Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 11;1 (8437) :1106-7.
4. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, Knyahnytska Y, Kennedy SH, Lam RW, Daskalakis ZJ, Downar J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 391(10131):1683-1692.
5. Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, Gulser M, Cherian K, Tischler C, Nejad R, Pankow H, Choi E, Aaron H, Espil FM, Pannu J, Xiao X, Duvio D, Solvason HB, Hawkins J, Guerra A, Jo B, Raj KS, Phillips AL, Barmak F, Bishop JH, Coetzee JP, DeBattista C, Keller J, Schatzberg AF, Sudheimer KD, Williams NR. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2020 Aug 1;177(8):716-726.
6. Hanlon CA, Philip NS, Price RB, Bickel WK, Downar J. A Case for the Frontal Pole as an Empirically Derived Neuromodulation Treatment Target. *Biol Psychiatry.* 2019 Feb 1;85(3):e13-e14.
7. Hyde J, Carr H, Kelley N, Seneviratne R, Reed C, Parlatini V, Garner M, Solmi M, Rosson S, Cortese S, Brandt V. (2022). Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* 27(6):2709-2719.
8. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, Kim MM, Shanahan E, Gass CE, Rowe CJ, Garbutt JC. (2014). Pharmacotherapy for Adults With Alcohol Use Disorders in Outpatient Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 311(18):1889–1900.
9. Joutsa J, Moussawi K, Siddiqi SH, Abdolahi A, Drew W, Cohen AL, Ross TJ, Deshpande HU, Wang HZ, Bruss J, Stein EA, Volkow ND, Grafman JH, van Wijnngaarden E, Boes AD, Fox MD. (2022). Brain lesions disrupting addiction map to a common human brain circuit. *Nat Med.* 28(6):1249-1255.

10. McCalley, D. M., Kaur, N., Wolf, J. P., Contreras, I. E., Book, S. W., Smith, J. P., & Hanlon, C. A. (2022). Medial Prefrontal Cortex Theta Burst Stimulation Improves Treatment Outcomes in Alcohol Use Disorder: A Double-Blind, Sham-Controlled Neuroimaging Study. *Biological Psychiatry Global Open Science*.
11. 堀江義則 (2023) 内科医・かかりつけ医のためのアルコール使用障害治療ハンドブック
12. Osaki Y, Kinjo A, Higuchi S, Matsumoto H, Yuzuriha T, Horie Y, Kimura M, Kanda H, Yoshimoto H. (2016). Prevalence and Trends in Alcohol Dependence and Alcohol Use Disorders in Japanese Adults; Results from Periodical Nationwide Surveys. *Alcohol Alcohol*. 51(4):465-73.
13. 尾崎光厚, 金城文 (2020) . アルコールの疫学-わが国の飲酒行動の実態とアルコール関連問題による社会的損失のインパクト. *医学のあゆみ*. 274(1), 34-39.
14. Smith HR, Imperatore JP, Hanlon CA. The frontal pole as a target for transcranial magnetic stimulation: A retrospective analysis of feasibility and tolerability. *Brain Stimul*. 2021 May-Jun;14(3):655-657.
15. Skinner MD, Lahmek P, Pham H, Aubin HJ. (2014). Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *PLoS One*. 10;9(2):e87366.
16. Sobell LC, Sobell MB. Timeline Follow-back: A technique for assessing self-reported ethanol consumption. In: Allen J, Litten RZ, editors. *Measuring alcohol consumption: Psychosocial and biological methods*. Humana Press; Totowa, NJ: 1992. pp. 41-72.
17. Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB. (1996). The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug Alcohol Depend*. 42(1):49-54.
18. Sorkhou M, Stogios N, Sayrafizadeh N, Hahn MK, Agarwal SM, George TP. Non-invasive neuromodulation of dorsolateral prefrontal cortex to reduce craving in alcohol use disorder: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend Rep*. 2022 Jul 9;4:100076
19. Trapp NT, Bruss JE, Manzel K, Grafman J, Tranel D, Boes AD. Large-scale lesion symptom mapping of depression identifies brain regions for risk and resilience. *Brain*. 2023 Apr 19;146(4):1672-1685
20. 上野文彦, 木村充 (2016) . アルコール依存症の疫学・転機. *精神科臨床サービス*. 16(4), 460-465.

21. van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, Philip NS. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2023 May 22
22. Walker JR, Korte JE, McRae-Clark AL, Hartwell KJ. Adherence Across FDA-Approved Medications for Alcohol Use Disorder in a Veterans Administration Population. *J Stud Alcohol Drugs*. 2019 Sep;80(5):572-577
23. Yu F, Tang X, Hu R, Liang S, Wang W, Tian S, Wu Y, Yuan TF, Zhu Y. The After-Effect of Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation at Different Session Intervals. *Front Neurosci*. 2020 Jun 25;14:576. doi: 10.3389/fnins.2020.00576. Erratum in: *Front Neurosci*. 2021 May 05;15:687972.
24. 湯本洋介, 樋口進 (2020) . アルコール関連問題における我が国と世界の動向. *医学のあゆみ*. 274(1), 34–39.

特記事項

<論文発表>

1. Tsugawa S, Ueno F, Sakuma M, Tani H, Ochi R, Graff-Guerrero A, Noda Y, Uchida H, Mimura M, Oshima S, Matsushita S, Nakajima S*. Effects of short-term exposure to moderate amounts of alcohol on brain volume. Neuropsychopharmacology Reports. In Press

<学会発表>

1. 「アルコール使用障害に対する磁気刺激療法を用いた新規治療の開発」2024 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 Sep 20, 2024
2. 「アルコール使用障害に対する磁気刺激療法を用いた新規治療の開発」2024 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 Sep 21, 2024

<図書発表>

なし

<産業財産権>

なし