The mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain

**Koichi Hosomi, Youichi Saitoh, Tetsu Goto, Haruhiko Kishima
Masayuki Hirata, Satoru Oshino, Tomoyuki Maruo
Takufumi Yanagisawa, Mohamed Ali, and Toshiki Yoshimine**

Department of Neurosurgery and Center for Pain Management,
Osaka University Graduate School of Medicine

[Received 17 December 2009, Accepted 4 February 2010]

Abstract

We have previously reported the efficacy of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex (M1) for the relief of intractable neuropathic pain. The objective of this study was to assess the changes of cortical excitability induced by rTMS and relations between rTMS efficacy and the condition of subcortical fiber connection in the patients with central post-stroke pain (CPSP), which might give an insight to the mechanism of pain relief with rTMS. In 16 patients with CPSP in a hand and five healthy controls, the cortical excitability and visual analogue scale (VAS) were evaluated before and after 5 Hz-rTMS of M1 corresponding to the painful hand. Resting motor threshold, amplitude of motor evoked potential, cortical silent period, short interval intracortical inhibition and intracortical facilitation (ICF) were evaluated as parameters of cortical excitability with single- or paired-pulse TMS method. Fiber tracking of the corticospinal tract and the thalamocortical tract was investigated in 13 patients with CPSP, who underwent 5 Hz-rTMS of M1. The patients who showed $\geq 30\%$ pain reduction in VAS after rTMS were classified as “good responders”, the others were classified as “poor responders”. Significant reduction of ICF in the good responders was observed compared with that in the controls before rTMS ($p=0.010$) and ICF in the good responders significantly increased after rTMS ($p=0.035$). There were no significant differences and changes in the other parameters. The good responders had higher delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract than the poor responders ($p=0.02$, $p=0.005$, respectively). Our findings suggested that the change of ICF in M1 and the subcortical network around the sensorimotor cortex play a role in pain relief by rTMS of M1.

Key words: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Central post-stroke pain;
Fiber tracking; Cortical excitability; Motor cortex stimulation

中枢性脳卒中後疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の除痛機序

細見 晃一／齋藤 洋一／後藤 哲／貴島 晴彦／平田 雅之／押野 悟

圓尾 知之／柳澤 琢史／Ali Mohamed／吉峰 俊樹

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学，疼痛医療センター

はじめに

中枢性脳卒中後疼痛（central post-stroke pain; CPSP）は神経障害性疼痛の中でも代表的なもので、決め手になる治療法がなく難治に経過する症例が多い。このような症例に一次運動野電気刺激術（electrical motor cortex stimulation; EMCS）が行われ、有効性が報告されている^{21,22)}。一方、EMCSの臨床経験より、非侵襲的に苦痛を与えることなく大脳皮質を刺激できる反復経頭蓋磁気刺激療法（repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS）が、神経障害性疼痛の治療に応用されてきた^{14,15)}。我々も一次運動野（primary motor cortex; M1）に対する5 Hz以上の高頻度刺激がCPSPを含む神経障害性疼痛に対して有効であることを報告してきた^{6,20,25)}。しかし、rTMSの除痛機序については不明な点が多いのが現状である。

H₂O-PETの研究では、EMCSにより刺激部位より離れた視床や前部帯状回、前頭眼窩野、脳幹上部など、pain matrixや情動に関与する領域、下行性疼痛抑制系など疼痛の認知に関与する領域の局所脳血流増加が報告されている^{4, 11)}。このようにM1を刺激することで、脳内の疼痛認知に関与した様々な部位を活性化し、包括的に除痛効果を発揮していると推察されている^{16,19)}。しかし、刺激部位であるM1や遠隔部と連絡する皮質下神経線維の関与についてはあまり研究がなされていない。我々は以前、14例の神経障害性疼痛に対し、rTMS前後に単発

または二連発磁気刺激法でM1の皮質興奮性を評価したところ、除痛と共にM1の皮質内促進（intracortical facilitation; ICF）の増加がみられた⁹⁾。本研究では、対象をCPSPとし、刺激部位であるM1の皮質興奮性と皮質下の神経線維の評価を行い、rTMSの除痛効果との関係について検討した。M1の皮質興奮性は、以前の報告と同様にrTMS前後に単発または二連発磁気刺激法で測定し、皮質下神経線維は脳MRIの拡散テンソル画像からfiber trackingで描出した。

対象と方法

1. 対象

大阪大学医学部附属病院では、rTMSを導入した2002年より2008年までに59症例のCPSPに対して5 HzのrTMS（刺激部位：M1）を施行した。そのうち手の痛みを訴える連続16症例（男性10症例、女性6症例、平均年齢 57.4 ± 9.1 歳）において単発または二連発磁気刺激法で皮質興奮性の検討を行い、更に神経線維の描出が可能であった連続13症例（男性8症例、女性5症例、平均年齢 61.7 ± 8.8 歳）においてfiber trackingで皮質下神経線維を検討した。このうち2例は両方の検討の対象となった。皮質興奮性の検討では、上記16症例と健常人5例（男性5例、平均年齢31.4歳）を比較した。Fiber trackingを行った13例の筋力の程度は、Manual

Table 1 Summary of participants' features

Central post-stroke pain		
	Cortical excitability (n=16)	Fiber tracking (n=13)
Age (y)	57.4 ± 9.1	61.7 ± 8.8
Male / Female ratio	10 / 6	8 / 5
Duration of illness (mo)	48.3 ± 60.3	56.4 ± 27.7
Right / Left ratio	10 / 6	9 / 4
Site of lesion (n)		
Putamen	7	6
Thalamus	6	6
Subcortex	2	1
Pons	1	0
Healthy volunteer		
	Cortical excitability (n=5)	
Age (y)	31.4 ± 0.5	
Male / Female ratio	5 / 0	

y, year; mo, month.

muscle test (MMT) 5 が 2 症例, MMT 4 が 8 症例, MMT 3 が 3 症例であった。対象症例および健常人の要約を **Table 1** に示す。全例, 疼痛発症から 6 ヶ月以上経過しており, 抗てんかん薬, 抗うつ薬, 非ステロイド性抗炎症薬, 抗不整脈薬などの投薬治療や神経ブロックなどの治療を行ったにもかかわらず, 十分な除痛が得られなかった。本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認のもと, 研究参加について口頭および書面でインフォームドコンセントを行った。

2. 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) と疼痛評価

以前に報告しているとおり, 仰臥位で被験者の頭部顔面を固定し, TMS 用ナビゲーションシステム (Brainsight Frameless navigation system; Rogue Research inc.) を用いて, 疼痛部位に相当

する M1 (疼痛側と対側の中心前回) がコイルの中心になるように 8 の字コイル (MC B-70; Medtronic) を専用固定具で固定し, MagPro 磁気刺激装置 (Medtronic) で反復刺激を行った。Wassermann のガイドライン²³⁾を遵守し, 安静時運動閾値 (resting motor threshold; RMT) の 90%の強度, 5 Hz の頻度で, 50 発の刺激 (10 秒の刺激時間) を 1 分ごとに 10 回 (計 500 発) 施行した^{6,7,20)}。

rTMS 前後で疼痛の程度を visual analogue scale (VAS) で評価し, 30%以上 VAS が低下したものを除痛良好群, 30%未満を除痛不良群に二分した²⁾。

3. 単発または二連発磁気刺激法

患者, 健常人ともに, rTMS 前後に単発または二連発磁気刺激法で, 刺激部位である M1 の

皮質興奮性を測定し比較した。皮質興奮性の測定には、Bistim module で接続した 2 台の Magstim200 stimulator (Magstim) と、70 mm の 8 の字コイル (no. 9925-00, Magstim) を用いた。Navigation system を用いて rTMS と同じ M1 を刺激し、対側の短母指外転筋より誘発筋電図の記録を行い、以下の 5 項目を rTMS 前後で評価した^{9,12)}。

- 1) 安静時運動閾値 (RMT) : 50 μ V 以上の motor evoked potentials (MEP) が 10 回中半分以上誘発される最低刺激強度。
- 2) 運動誘発電位の振幅 (MEP) : 120% RMT の強度で刺激した際の MEP の平均振幅。
- 3) 皮質静止時間 (cortical silent period; CSP) : 短母指外転筋を軽度随意収縮させた状態で 130% RMT の強度で刺激して測定した。
- 4,5) 短潜時皮質内抑制 (short interval intracortical inhibition; SICI), 皮質内促進 (ICF)^{13,24)} : 二連発磁気刺激法で測定した (条件刺激: 80% RMT, 試験刺激: 120% RMT または 1 mV 前後の MEP が誘発される強度)。SICI は刺激間隔 2, 4 msec を、ICF は様々な刺激間隔 10, 15 msec を用いた。試験刺激のみのコントロールを含め各条件 10 回ずつ (計 50 回) ランダムに施行し、各条件ごとに波形を平均して MEP の振幅を測定した。刺激間隔 2, 4 msec での MEP の振幅を MEP_{2,4ms}, 刺激間隔 10, 15 msec を MEP_{10,15ms}, 試験刺激のみを MEP_{control} とした場合、SICI = $1 - \text{MEP}_{2,4ms} / \text{MEP}_{control}$, ICF = $\text{MEP}_{10,15ms} / \text{MEP}_{control}$ と定義した。

各患者群 (除痛良好群, 除痛不良群) と健常群の間で rTMS 前の皮質興奮性の各項目に差があるかどうか Mann-Whitney の U 検定を用いて検討した。次に rTMS 前後の各項目の変化を

Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。p<0.05 を有意とした。

4. Fiber tracking

rTMS 試行前に 3T の MRI (Signa VH/i GE, Medical systems) で拡散テンソル画像を撮影した (Single-shot EPI, b 値 = 1000s/mm², 印加軸数 = 6 軸, TE = 80 msec, TR = 10,000 msec, Matrix = 256 × 256, FOV = 26 cm, スライス厚 = 3.0 mm)。次に Volume-one と dTV (フリーソフトウエア, <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>) を用いて, fiber tracking により, 2 つの関心領域間の皮質脊髓路と視床皮質路を描出した。関心領域の 1 つは大脳脚に, 他方はそれぞれ中心前回と中心後回に手動で設定した。それぞれの描出された神経線維の内包後脚レベルでの voxel 数を測定し, 健側に対する患側の描出率を計算した⁵⁾。

除痛良好群と除痛不良群の皮質脊髓路および視床皮質路の描出率, MMT に差があるかどうか, Mann-Whitney の U 検定を用いて検討した。また, Spearman の順位検定を用いて MMT と皮質脊髓路の描出率との相関を検討した。p<0.05 を有意とした。

結 果

1. 単発または二連発磁気刺激法

rTMS により CPSP 患者 16 例中 7 例で VAS が 30% 以上低下した (除痛良好群に分類)。RMT, MEP, CSP, SICI の 4 項目については, rTMS 前の各群における有意差や, rTMS 前後の有意な変化は認められなかった (**Fig.1-A, B, C, D**)。rTMS 前の ICF は健常群に比べ除痛良

Fig.1 The bar graphs show each parameters of cortical excitability before and after rTMS (mean ± SE). There were no significant differences in RMT, MEP, CSP, and SICI (A, B, C, D). Significant reduction of ICF in the rTMS good responders was observed compared with that in the controls before rTMS ($p=0.010$) and ICF in the rTMS good responders significantly increased after rTMS ($p=0.035$) (E). RMT, resting motor threshold; MEP, motor evoked potential; CSP, cortical silent period; SICI, short interval intracortical inhibition; ICF, intracortical facilitation.

好群で減少しており ($p=0.010$), rTMS 後に増大していた ($p=0.035$) (Fig.1-E)。

2. Fiber tracking

rTMS により CPSP 患者 13 例中 5 例で VAS が 30%以上低下した (除痛良好群に分類)。Fiber

tracking による皮質脊髓路と視床皮質路の描出率が除痛良好群で有意に高かった (それぞれ $p=0.02$, $p=0.005$) (Fig.2)。また, 除痛良好群は除痛不良群に比べ MMT のスコアが高く ($p=0.044$), MMT と皮質脊髓路の描出率に正の相関関係がみられた ($rs=0.726$, $p<0.05$)。

Fig.2 The bar graphs show delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract (affected side / non-affected side, mean ± SE).

The rTMS good responders had higher delineation ratios of the corticospinal tract and the thalamocortical tract than the rTMS poor responders ($p=0.02$, $p=0.005$, respectively).

考 察

CPSPの皮質興奮性を検討した報告はほとんどなく、Lefaucheurらが上肢の神経障害性疼痛22症例(脳卒中後10症例、脊髄損傷後4症例、引き抜き損傷後4症例、末梢神経損傷後4症例)で、健常人に比べ両側性のCSPの短縮と疼痛側のSICIの低下がみられ、10 HzのrTMSがその低下したSICIを増強すると報告している¹⁷⁾。本研究ではCPSP 16症例において、rTMSの除痛効果が高かった症例群でICFが減弱しており、それが5 HzのrTMSで増大するという結果であった。Lefaucheurらの結果との違いは、皮質興奮性には様々な条件が複雑に関与することや疼痛自体に多面的な要素があること、対象患者背景の違いなどが関与しているものと思われる。5 Hz以上の高頻度rTMSでは、脳表に対して水平に誘起電流が生じて、主に介在ニューロンが刺激され¹⁾、電気生理学的には神経伝達を促進し運動野の興奮性を高めるとさ

れている³⁾。また、ICFは皮質内のグルタミン酸作動性興奮性介在ニューロンの機能を反映するとも言われている。rTMSの除痛過程において、M1内の興奮性介在ニューロンの活動が促進し、刺激の遠隔部への伝達も促進されている可能性が推察される。

本研究では、rTMSの除痛良好群は不良群に比べ、運動障害は軽度であり、障害側の皮質脊髄路と視床皮質路の描出率が高く、温存されていた。CPSPに対するEMCSでは、除痛効果が高かった症例はそうでない症例に比べ、運動障害が軽度であったと報告されている¹⁰⁾。皮質脊髄路と視床皮質路がどの程度まで関与しているかは不明ではあるが、刺激の影響がM1からpain matrixや情動に関与する領域、下行性疼痛抑制系など疼痛の認知に関与する領域など遠隔部に伝達されるためには、皮質下の神経回路が維持されていることが必要なのかもしれない。

rTMSやEMCSなど一次運動野刺激療法は、刺激中だけでなく刺激後も除痛効果が継続し、何らかの神経回路の可塑性変化を惹起している可能性が考えられている¹⁸⁾。rTMSとMCSの厳密なニューロン賦活様式は異なり、またその刺激頻度も異なるが、M1を最終的に電気的に刺激するという点は同じである。さらにrTMSの除痛効果とEMCSの短期の除痛効果が相関すると報告されおり⁸⁾、高頻度rTMSとMCSの除痛機序は類似している点があると考えられる。本研究の結果及び以前の報告から、rTMSによる除痛には、刺激部位(M1)、皮質下の神経回路、様々な遠隔領域が関与していることが示唆された。それぞれ独立しているのではなく、神経連絡を通じて相互に密接に関与して疼痛認知の処理を行っているものと思われる。M1を刺激することで、M1自体を修飾するととも

に、M1からの神経連絡を通じて、直接または間接的に脳内の疼痛認知に関与した様々な部位を活性化し、包括的に除痛効果を発揮していると推察される。また、ICFと皮質脊髓路と視床皮質路の描出率がrTMSの除痛効果の予測因子になる可能性が示唆された。

まとめ

皮質下の運動感覚線維と刺激部位の皮質興奮性の変化がCPSPに対するrTMSの除痛効果に関与していることが示唆された。

文 献

- 1) Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A., Rothwell, J.C., The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans, *Clin. Neurophysiol.*, 115 (2004) 255-266.
- 2) Farrar, J.T., Young, J.P., Jr., LaMoreaux, L., Werth, J.L., Poole, R.M., Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale, *Pain*, 94 (2001) 149-158.
- 3) Fitzgerald, P.B., Fountain, S., Daskalakis, Z.J., A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition, *Clin. Neurophysiol.*, 117 (2006) 2584-2596.
- 4) Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguiere, F., Sindou, M., Laurent, B., Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study, *Pain*, 83 (1999) 259-273.
- 5) Goto, T., Saitoh, Y., Hashimoto, N., Hirata, M., Kishima, H., Oshino, S., Tani, N., Hosomi, K., Kakigi, R., Yoshimine, T., Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation, *Pain*, 140 (2008) 509-518.
- 6) Hirayama, A., Saitoh, Y., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Kato, A., Yoshimine, T., Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex, *Pain*, 122 (2006) 22-27.
- 7) Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Hirata, M., Oshino, S., Tani, N., Goto, T., Yanagisawa, T., Yoshimine, T., Treatment of intractable neuropathic pain by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the primary motor cortex, *Pain Research*, 23 (2008) 19-26.
- 8) Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Shimokawa, T., Yoshimine, T., Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain, *Clin. Neurophysiol.*, 119 (2008) 993-1001.
- 9) Hosomi, K., Saitoh, Y., Kishima, H., Hirata, M., Oshino, S., Tani, N., Goto, T., Yanagisawa, T., Mohamed, A., Yoshimine, T., The mechanism of high-frequency rTMS for intractable pain, a TMS study, *Pain Research*, 24 (2009) 23-29.
- 10) Katayama, Y., Fukaya, C., Yamamoto, T., Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response, *J. Neurosurg.*, 89 (1998) 585-591.
- 11) Kishima, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., Yoshimine, T., Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus, *J. Neurosurg.*, 107 (2007) 43-48.
- 12) Kobayashi, M., Pascual-Leone, A., Transcranial magnetic stimulation in neurology, *Lancet Neurol.*, 2 (2003) 145-156.
- 13) Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., Marsden, C.D., Corticocortical inhibition in human motor cortex, *J. Physiol.*, 471 (1993) 501-519.
- 14) Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Keravel, Y., Nguyen, J.P., Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex, *Neuroreport*, 12 (2001) 2963-2965.
- 15) Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., Keravel, Y., Nguyen, J.P., Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75 (2004) 612-616.
- 16) Lefaucheur, J.P., The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain, *Neurophysiol. Clin.*, 36 (2006) 117-124.
- 17) Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., Nguyen, J.P., Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain, *Neurology*, 67 (2006) 1568-1574.
- 18) Lefaucheur, J.P., Methods of therapeutic cortical stimulation, *Neurophysiol. Clin.*, 39 (2009) 1-14.

- 19) Leung, A., Donohue, M., Xu, R., Lee, R., Lefaucheur, J.P., Khedr, E.M., Saitoh, Y., Andre-Obadia, N., Rollnik, J., Wallace, M., Chen, R., rTMS for suppressing neuropathic pain: A meta-analysis, *J. Pain*, (2009)
- 20) Saitoh, Y., Hirayama, A., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Kato, A., Yoshimine, T., Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex, *J. Neurosurg.*, 107 (2007) 555-559.
- 21) Saitoh, Y., Yoshimine, T., Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain, *Acta Neurochir. Suppl.*, 97 (2007) 1-6.
- 22) Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S., Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain, *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 52 (1991) 137-139.
- 23) Wassermann, E.M., Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 108 (1998) 1-16.
- 24) Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C., Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex, *J. Physiol.*, 496 (Pt 3) (1996) 873-881.
- 25) 細見晃一, 齋藤洋一, 吉峰俊樹, 難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法, *臨床脳波*, 51 (2009) 499-505.