

脳卒中後疼痛に対する大脳皮質運動野の経頭蓋磁気刺激の効果 — ドラッグチャレンジテストとの比較から —

山本隆充¹⁾, 深谷 親¹⁾, セデキジャン・ウフル¹⁾,
松村祐平¹⁾, 関口真一¹⁾, 石井敬基¹⁾

rTMS of the motor cortex in post-stroke pain patients: comparison with results of the drug challenge test

Takamitsu YAMAMOTO¹⁾, Chikashi FUKAYA¹⁾, Sidikejiang WUPUER¹⁾,
Yuhei MATSUMURA¹⁾, Shinichi SEKIGUCHI¹⁾, Yukimoto ISHII¹⁾

要旨

大脳皮質運動野刺激が脳卒中後疼痛の治療に有効であることが多くの研究者によって報告されている。日本大学医学部医学研究支援部門医用電子系医用電子室で臨床研究に使用することができる高頻度経頭蓋磁気刺激装置を用いて、脳卒中後疼痛に対する大脳皮質運動野刺激の効果を検討した。また、モルヒネ、ケタミン、チオペンタールを用いたドラッグチャレンジテストの効果との比較を行った。Visual Analogue Scale (VAS) の減少率は、平均値ではSham刺激3.1%、本刺激17.4%であった。また、最大のVAS減少率はSham刺激19.4%、本刺激35.8%であり、本刺激はsham刺激と比較して有意にVASの減少がみられた (P<0.05, Paired t-test)。さらに本刺激とSham刺激との比較では、刺激の5時間後まで有意にVASの減少を認めた (P<0.05, Bonferroni's multiple comparisons)。ドラッグチャレンジテストとの比較では、ケタミンが最も有効で、脳卒中後疼痛の治療に経頭蓋磁気刺激を用いる場合には低用量ケタミン点滴療法の併用が有効であると考えられる。

1. はじめに

大脳皮質運動野刺激は、脳卒中後疼痛の治療を目的として、1993年に坪川らによって開発された方法である¹⁾。その後、多くの研究者によって、その有用性が確認されている²⁻⁵⁾。しかし、慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激では、開頭して大脳皮質運動野上の硬膜外に刺激電極を留置する必要がある、簡単に刺激の効果を確認することは困難であった。

一方、経頭蓋磁気刺激では、電磁誘導の原理を用いて、頭皮上に置いた刺激コイルに高電流を瞬間的に流すことにより、皮膚や頭蓋骨などの影響を受けない誘導磁場を発生させることができる。また、この誘導磁場によって、刺激コイルと逆向きの誘導電流を大脳皮質内に発生させ、大脳皮質を刺激することができる。初期の経頭蓋磁気刺激装置では、1Hz以下の低頻度刺激のみ可能であったが、最近では50Hzの刺激が可能な装置も一般的に使用されるようになった。また、磁気刺激装置に連動するナビ

ゲーションシステムも広く用いられており、あらかじめMRIの撮影を行なっておくと、患者MRIの脳表面画像上でリアルタイムにコイルの位置と方向が示され、刺激部位を正確に決定することができる^{6,7)}。

本研究では、非侵襲的に大脳皮質運動野を刺激することのできる経頭蓋磁気刺激装置を用いて、脳卒中後疼痛に対する除痛効果について検討した。また、モルヒネ、ケタミン、チオペンタールを用いたドラッグチャレンジテストの結果と比較して、脳卒中後疼痛に対する経頭蓋磁気刺激の効果発現における、薬理学的背景について検討し、経頭蓋磁気刺激の効果を増強する方法についても検討を加えた。

2. 対象及び方法

対象は20例の脳卒中後疼痛患者で、男性12例、女性8例。年齢の平均は63.5±8.1歳 (54歳から85歳)。原因は、視床出血7例、被殻出血5例、脳幹出血1例、視床梗塞4例、脳幹梗塞3例で、てんかんや頭蓋内金属の存在など経頭蓋磁気刺激の適応外と

1) 日本大学医学部医学研究支援部門 医用電子系医用電子室
山本隆充: Yamamoto.takamitsu@nihon-u.ac.jp

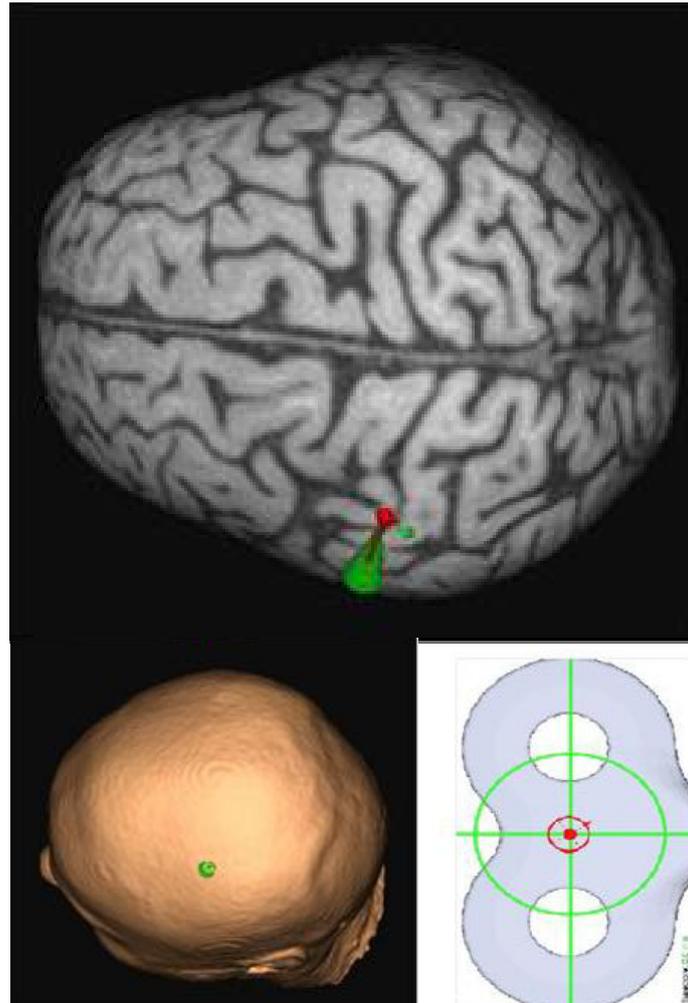


図1 フレームレス定位ナビゲーションシステム。
左上：頭皮上に磁気刺激の刺激点を投影したもの。
左下：8の字コイルの刺激点。
右：運動野（中心前回）の手の領域に磁気刺激の刺激点を合わせたところ。

なる症例は含まれていない。また、脳卒中発症から平均 38.2 ± 40 ヶ月（6ヶ月から180ヶ月）経過している。

MRIを撮影し、フレームレス定位ナビゲーションシステム (Brainsight TMS, Rogue Research Inc. Canada) を用いて、中心前回のprecentral knob（手の領域）を同定し、直径70 mmの8の字コイルを磁気刺激装置 (Magstim Super Rapid, The Magstim Company Limited, Whitland, UK) につないで刺激を行なった (図1)。高頻度経頭蓋磁気刺激の刺激強度決定には、健側の刺激によって運動を誘発する運動誘発閾値をそれぞれの症例ごとに決定し、この運動誘発閾値の100%の強度で患側の大脳皮質運動野（手の領域）を刺激した。刺激は磁気刺激の安全ガイドライン（日本臨

床神経生理学会）にしたがって、5Hzで500発の刺激を行なった。刺激前のVisual Analogue Scale (VAS) と刺激後のVASを比較した。また、刺激後のVASの値は、刺激直後、60分、120分、180分、240分、300分、24時間後に測定し、これらの平均値ならびに刺激直後に認められる最大のVASの減少率について比較した。本研究は、日本大学板橋病院臨床研究審査委員会の承認を得て行なった。

ドラッグチャレンジテストの方法²⁾としては、ケタラルールテストは、5分間隔で生食を2回投与後、5分間隔で5mgのketamine hydrochlorideを合計25mgまで静脈内投与する。モルヒネテストは、同様に5分間隔で3mgのmorphine hydrochlorideを合計18mgまで静脈内投与する。また、チオペンター

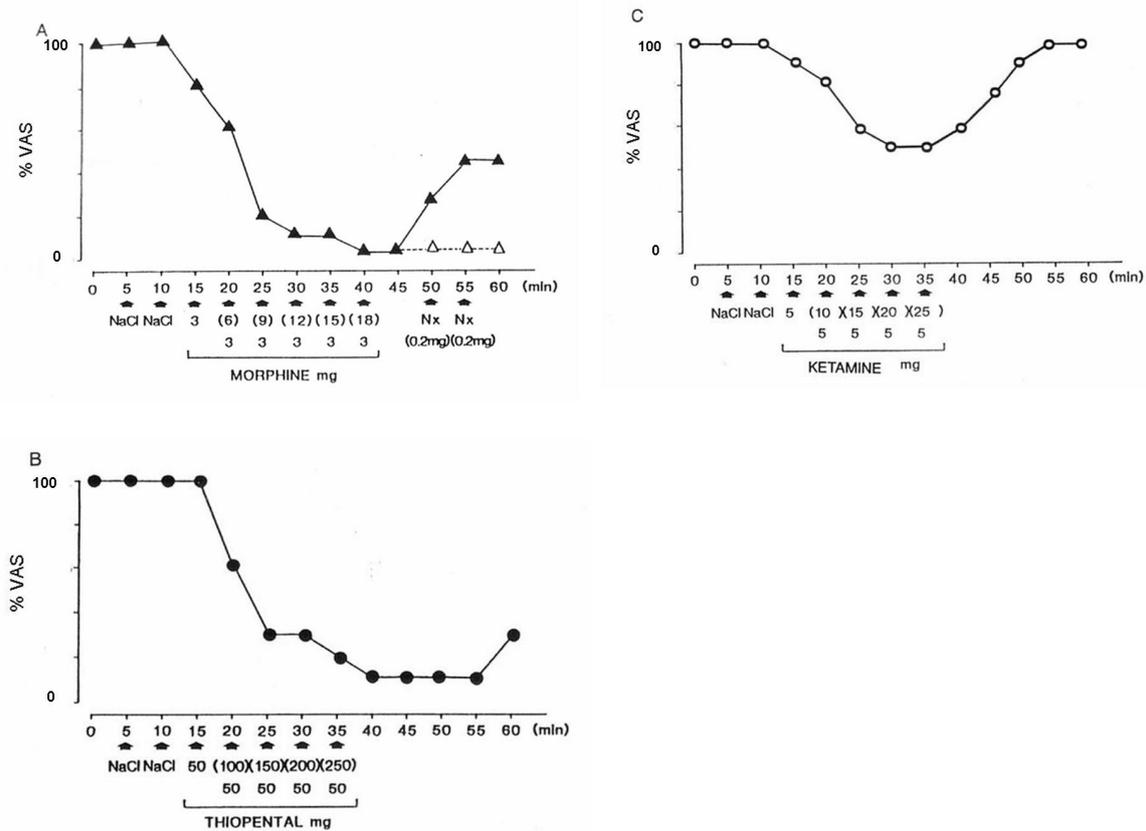


図2 ドラッグチャレンジテスト
A: モルヒネテスト, B: チアミラールテスト, C: ケタミンテスト

ルテストは、同様に50mgのthiopental sodiumを、5分間隔で合計250mgまで静脈内投与し、途中で入眠した場合は、その時点で中止する。Visual Analogue Scale (VAS) を連続的に測定し、(薬物投与後VAS ÷ 薬物投与前のVAS) × 100% = % VASとして、% VASが60%以下となったもの、すなわち薬物投与前と比較して、VASが40%以上減少したものを有効例、40%以下のものを無効例とした(図2)。

3. 結果

経頭蓋磁気刺激によるVASの減少率は、平均値ではSham刺激3.1%、本刺激17.4%であった。また、最大のVAS減少率はSham刺激19.4%、本刺激35.8%であり、本刺激はsham刺激と比較して有意にVASの減少がみられた($P < 0.05$, Paired t-test)。また、本刺激とSham刺激との比較では、刺激の5時間後まで有意にVASの減少を認めた($P < 0.05$, Bonferroni's multiple comparisons)(図3)。

ドラッグチャレンジテストでは、ケタミンテスト

で10/20 (50%)、モルヒネテストで3/20 (15%)、チアミラールテストで7/20 (35%)が有効で、磁気刺激によるVASの減少率とドラッグチャレンジテストによるVASの減少率を比較すると、ケタミンテスト($r = 0.503$, $p = 0.012$)、チアミラールテスト($r = 0.609$, $p = 0.002$)、モルヒネテスト($r = 0.527$, $p = 0.009$)の、いずれも有意の相関関係を認めた(Pearson's correlation coefficient)(図4)。

4. 考察

これまで慢性植込み電極を用いた大脳皮質運動野刺激の効果については、脳卒中後疼痛では長期的に有効な症例は、約50%であると報告されている¹⁻⁵⁾。今回の結果から、経頭蓋磁気刺激は脳卒中後疼痛の治療に有用であることが確認された。また、大脳皮質大脳皮質運動野の硬膜上に刺激電極を留置して、慢性的な刺激を行なう適応を決定するには、あらかじめ経頭蓋磁気刺激で大脳皮質運動野刺激の効果を確認しておくのが有用であると考えられた。

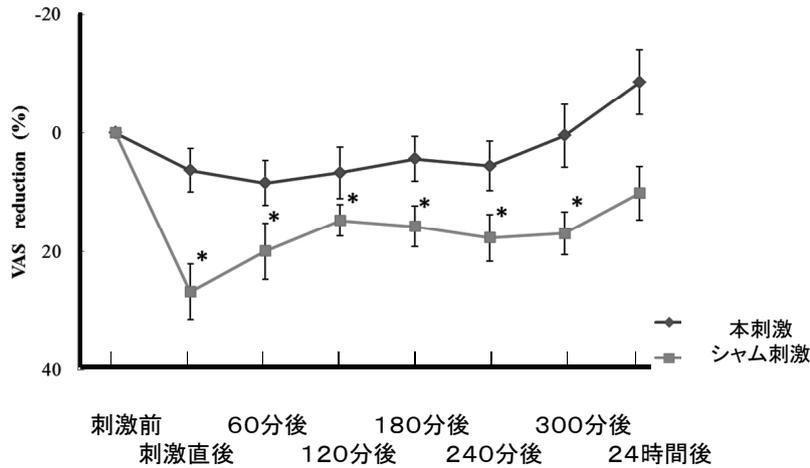


図3 経頭蓋磁気刺激によるVASの変化。sham刺激とreal刺激の比較。

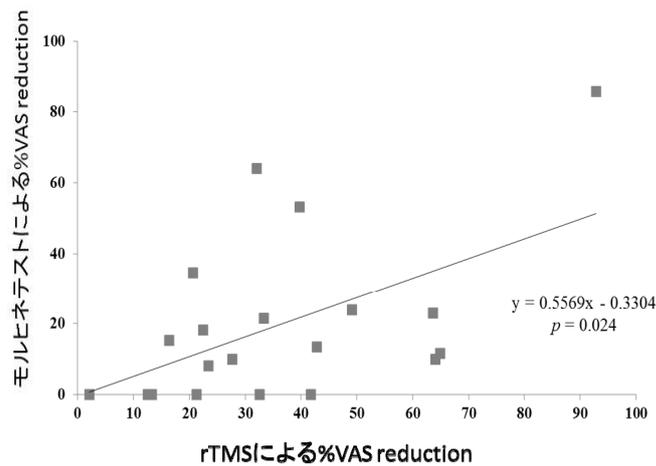


図4 経頭蓋磁気刺激とドラッグチャレンジテストの回帰分析。
A: モルヒネテスト, B: チアミールテスト, C: ケタミンテスト

経頭蓋磁気刺激による除痛効果は一時的で、刺激後の除痛効果の持続期間は5時間程度であった。Khedrら⁸⁾は連続5日間の刺激を行うことで、2週間持続する除痛効果が得られたと報告しており、持続的な効果を得るためには、連日の刺激が必要であると考えられる。このような理由で、磁気刺激の治療を家庭で継続することのできる小型で簡易型の磁気刺激装置の開発が望まれているが、いまだ実用化はされていない。

低用量のケタミン点滴による除痛効果の持続時間には個人差があり、僅か数時間のものから数日間持続するものまで存在する。効果の持続時間が短い症

例でも一度疼痛を軽減することが疼痛の管理には重要であり、これによって精神的な安定を得られるという症例が多い。また、中枢性感作の解除にも有効であると考えられている⁹⁾。ケタールの持つ解離性麻酔薬としての性質から情動面の変化を呈する症例も存在したが、適切な投与量と投与時間を選択することによって、有効な治療効果を得ることができる。プレガバリンには神経終末からの興奮性アミノ酸の遊離を抑制する作用が報告されており、NMDAレセプターのブロッカーであるケタミンとの相乗効果も期待される。

これまでにケタミンが麻酔薬として使用される場

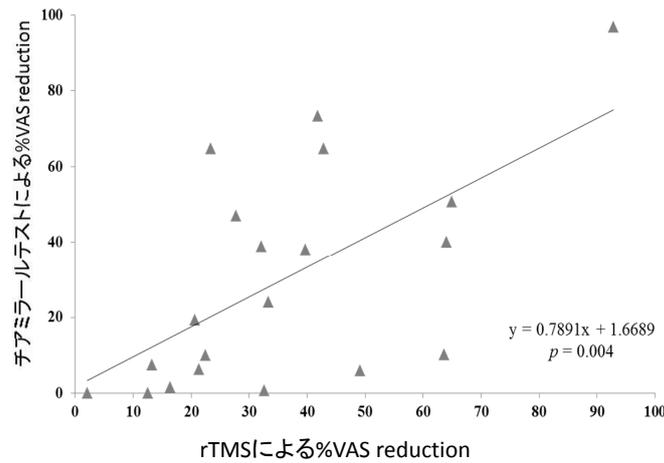


図4 経頭蓋磁気刺激とドラッグチャレンジテストの回帰分析。
A：モルヒネテスト，B：チアミラルテスト，C：ケタミンテスト

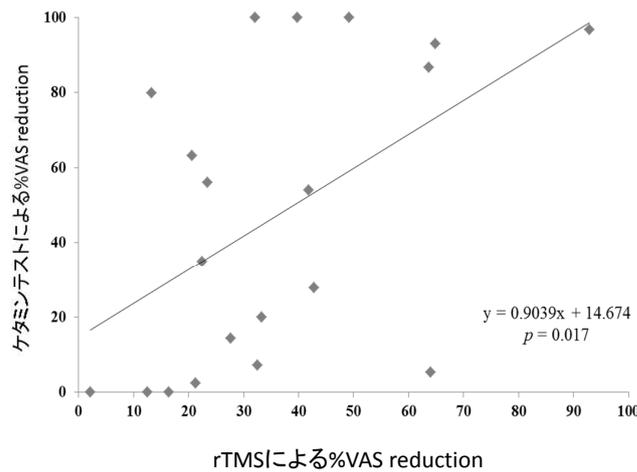


図4 経頭蓋磁気刺激とドラッグチャレンジテストの回帰分析。
A：モルヒネテスト，B：チアミラルテスト，C：ケタミンテスト

合は、ケタミン1～2 mg / kg を1分以上かけて静注、あるいは5～10 mg / kg を筋注する方法が用法、用量として推奨されている。一方、ケタミン点滴療法は、ケタミン0.3 mg / kg を100 mlの生食に加え、1時間かけて点滴投与する方法で、全く別の使用方法である。ケタミンの点滴中でも覚醒状態で患者さんの状態を確認し、精神状態ならびに疼痛の変化を確認することができる。また、求心路遮断痛では、この程度の投与量で十分な除痛効果を得ることができる⁹⁾。低用量ケタミン点滴療法の明らかな除痛効果は数時間のことが多いが、疼痛が持続して難治性となっている症例においては、一時的であっても疼痛から開

放される時間を提供することによって、増大した痛みをリセットすることができ、日常の生活も改善されるので、経頭蓋磁気刺激療法との併用は特に有用な併用療法と考えられる。

5. 結語

日本大学医学部医学研究支援部門医用電子系医用電子室で臨床研究に使用することができる高頻度経頭蓋磁気刺激装置を用いて、大脳皮質運動野刺激による脳卒中後疼痛の除痛効果について検討した。経頭蓋磁気刺激の効果とケタミンによる除痛効果には相関関係を認め、有効例もモルヒネやチオペンター

ルに比較して高率であった。本研究の結果から、脳卒中後疼痛の治療として、経頭蓋磁気刺激に低用量ケタミン点滴療法を組み合わせた新たな治療法を提唱したい。

文 献

- 1) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al.: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993; 78: 393-401.
- 2) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al.: Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997; 72: 5-12.
- 3) Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, et al.: Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomic data. *Pain* 1999; 82: 245-251.
- 4) Garcia-Larrea L, Peyron R, et al.: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999; 83: 259-273.
- 5) Saitoh Y, Shibata M, Hirano S, et al.: Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of 8 cases. *J Neurosurg* 2000; 92: 150-155.
- 6) Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, et al.: F-wave suppression induced by suprathreshold high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in poststroke patients with increased spasticity. *Neuromodulation*, 16: 206-211, 2014
- 7) Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T: Comparison between pharmacologic evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients. *Neuromodulation* 16: 349-354, 2013
- 8) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al.: Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 833-838.
- 9) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al.: Drug-challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Research* 2009; 24: 191-199.