



Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation

Tetsu Goto, Youichi Saitoh*, Naoya Hashimoto, Masayuki Hirata, Haruhiko Kishima, Satoru Oshino, Naoki Tani, Koichi Hosomi, Ryusuke Kakigi, Toshiki Yoshimine

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 E6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0821, Japan

Received 18 February 2008; received in revised form 8 July 2008; accepted 14 October 2008

Abstract

Central post-stroke pain (CPSP) is one of the most common types of intractable pain. We reported that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of primary motor cortex relieves pain for patients who were refractory to medical treatment. But the mechanism is unclear. In the present study, we investigated relations between the characteristics of CPSP and the results of fiber tracking, which is the only noninvasive method of evaluating the anatomical connectivity of white matter pathways. Fiber tracking of the corticospinal tract (CST) and thalamocortical tract (TCT) was investigated in 17 patients with CPSP. The stroke lesion was located in a supratentorial region in all cases (corona radiata, one case; thalamus, seven cases; putamen, nine cases). Relations between the delineation ratio (defined as the ratio of the cross section of the affected side to that of the unaffected side) of the CST and of the TCT, manual muscle test score, pain score, region of pain, and efficacy of rTMS were evaluated. Fiber tracking was successful in 13 patients with the stroke lesion involving the TCT. The rTMS-effective group had higher delineation ratio of the CST ($p = 0.02$) and the TCT ($p = 0.005$) than the rTMS-ineffective group. Previous studies suggested that an intact CST allows pain control but did not discuss the TCT. Our results suggest that the TCT also plays a role in pain reduction by rTMS of the primary motor cortex and that the efficacy of rTMS for patients with CPSP is predictable by fiber tracking.

© 2008 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Central pain; Fiber tracking; Repetitive magnetic stimulation; Corticospinal tract; Thalamocortical tract

1. Introduction

Central post-stroke pain (CPSP), characterized by constant or intermittent pain occurring after ischemic or hemorrhagic stroke and associated with sensory abnormalities, is one of the most common types of intractable pain. Typical associated abnormalities are decreased perception (hypoesthesia) and unusually high sensitivity (hyperesthesia), often accompanied by allodynia and hyperalgesia [4]. These features indicate

lesions of the spinothalamic pathways relaying in the thalamic ventral posterolateral nucleus, whereas tactile and vibratory sensations are usually considered unrelated to CPSP [4].

Deafferentation pain, including CPSP, is sometimes difficult to control, and many cases of such pain are refractory to medical treatment. According to recent reports, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) successfully relieves pain. A majority of the reports show that pain relief is associated with rTMS of the primary motor cortex [1,6,14,23].

Diffusion tensor imaging (DTI) is a magnetic resonance (MR) imaging technique that allows measurement

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6879 3652; fax: +81 6 6879 3659.
E-mail address: neurosaitoh@mbk.nifty.com (Y. Saitoh).

of the restricted diffusion of water in tissue. The architecture of axons in parallel bundles facilitates the diffusion of water molecules along the length of the fibers [27]. It is possible to calculate a tensor for each voxel that describes the three-dimensional shape of diffusion and to display the results on such images as fractional anisotropy (FA) images, three-dimensional anisotropy contrast images, and apparent diffusion coefficient maps [28,30].

Fiber tracking is a relatively new method that applies DTI *in vivo* to reveal white matter pathways in three-dimensional images, and it is often used to evaluate the spatial relation between a lesion and a white matter pathway [8,18] and the quantity of tracked fibers [31]. Broad bundles such as the corticospinal tract (CST) and the thalamocortical tract (TCT) can be delineated clearly [20] and reproducibly [40], but it is difficult to delineate the fibers separately through each thalamic nuclei related to thermal, tactile, vibratory, and deep sensation [41] and in accordance with the distribution of motor function [40].

The mechanism underlying the efficacy of rTMS of the primary motor cortex in pain relief is still under discussion. While motor cortex stimulation (MCS), electrical stimulation of the brain surface with grid electrodes, has been reported to relieve pain, it provides unsatisfactory pain relief for patients with severe paresis [17]. Although the mechanism of pain relief through rTMS is not necessarily the same, participation of the CST in the pain relief is suspected. Participation of the TCT in pain relief is also suspected because impairment of the TCT causes CPSP. However, there have been few studies making use of fiber tracking to investigate the relations between these tracts and CPSP [34]. In this study, we evaluated the relations between fiber tracking and CPSP, emphasizing not the detailed symptoms, which cannot be represented by fiber tracking, but the efficacy of rTMS which is suspected to relate to the fibers, the CST and the TCT, delineated reproducibly by fiber tracking.

2. Materials and methods

2.1. Patients

We are conducting a clinical trial on efficacy of rTMS for the patients with deafferentation pain originating from stroke, spinal cord injury, root avulsion, or peripheral nerve injury. The present study involved 17 consecutive patients with CPSP who participated in that clinical trial (eight men and nine women; median age, 66 years; range, 44–73 years). Patients were recruited from the outpatient clinic for neurosurgery at the Osaka University Hospital between April 2004 and September 2007. Inclusion criteria were as follows: (1) the presence of central pain secondary to a supratentorial stroke

lesion confirmed by clinical and neuroradiological data; (2) a causal relation between the lesion and the pain as indicated by clinical characteristics, notably regional pain distribution; (3) pain lasting more than 6 months; (4) pain not attributable to causes other than central causes (e.g., peripheral inflammation, diabetes); and (5) pain resistant to medication of various kinds (non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-anxiety drugs, anti-epileptic drugs, and antidepressants), and to physical and complementary medicine treatments. Exclusion criteria were as follows: (1) contradictions for rTMS (history of epilepsy, cardiac pacemaker, brain stimulation system, or unruptured aneurysm); (2) two or more stroke lesions; or (3) any other non-stroke lesion of the brain. Patient characteristics are listed in Table 1. Stroke originated from a thalamic lesion in seven cases, putaminal lesion in nine cases, and corona radiate lesion in one case. The mean pain duration was 5.1 years (range, 1.0–8.8 years). Written informed consent was obtained from all patients in accordance with the approval from the ethics committee of Osaka University Hospital.

2.2. rTMS

All patients underwent rTMS, and post-treatment pain relief was assessed. Magnetic stimulation was applied through a figure-eight coil (MC B-70, Medtronic Functional Diagnostics A/S, Skovlunde, Denmark), which provides for focal cortical stimulation. The coil was connected to a MagPro magnetic stimulator (Medtronic Functional Diagnostics A/S). The resting motor threshold of the affected muscles was determined by stimulation of the corresponding motor cortex, the position of which was confirmed by the use of the Brainsight Frameless Navigation System (Rouge Research Inc., Montreal, Quebec, Canada). We determined the resting motor threshold from EMGs of the affected area. Muscle twitches in painful areas were elicited when the motor cortex was stimulated carefully according to the cortical somatotopy. For the patients in whom muscle twitches in the painful areas were difficult to elicit owing to severe damage of the motor pathways, rTMS was applied at an intensity of 100 A/ μ s. A potential equivalent to 90% intensity of the resting motor threshold was used for treatment. Ten trains of 10-s 5-Hz TMS pulses, with 50-s intervals between trains, were applied to the motor cortex.

2.3. Neurological evaluations

Clinical characteristics of sensation over the painful areas were examined in all cases before rTMS with special emphasis on the level of pain. Somatosensory deficit was assessed by means of standard clinical methods: testing for tactile hypoesthesia with blunted needles.

Table 1
Patient characteristics and results of fiber tracking.

Patient	Age (years)	Sex	Lesion location	Symptom topography	MMT		Painful area	VAS before rTMS	Duration (years)	ANRS (%)	DRFT	
					Upper extremity	Lower extremity					CST (%)	TCT (%)
1	48	M	Putamen	L	5	5	F, U, T, L	9.0	1.0	67.0	75.0	100.0
2	73	F	Putamen	R	4	2	F, U, T, L	10.0	5.4	60.0	N/A	N/A
3	44	F	Putamen	R	5	5	L	9.0	7.1	57.0	78.6	75.0
4	59	F	Putamen	R	4	4	L	8.0	4.2	47.1	88.2	71.4
5	57	M	Thalamus	L	5	4	F, U, T, L	8.0	7.6	35.1	78.6	60.0
6	59	M	Corona radiata	R	5	5	F, U, T, L	6.0	6.0	33.3	N/A	N/A
7	71	F	Thalamus	R	5	5	U, T	5.0	8.8	30.0	N/A	N/A
8	66	F	Putamen	R	4	5	F, U, T, L	10.0	7.9	30.0	71.4	77.8
9	67	F	Putamen	L	4	4	U, T, L	10.0	4.2	23.1	13.3	35.3
10	60	F	Putamen	R	4	3	F, U, T, L	7.0	2.1	20.0	0.0	0.0
11	56	M	Thalamus	R	4	4	T, L	7.0	1.1	12.0	73.9	36.4
12	66	M	Thalamus	R	4	4	U, T, L	9.0	3.6	11.1	N/A	N/A
13	60	F	Putamen	R	4	4	L	10.0	3.1	0.0	72.7	44.4
14	68	M	Thalamus	R	4	4	U, L	4.0	6.3	0.0	N/A	0.0
15	73	M	Putamen	R	4	4	F, U, T, L	7.0	3.3	0.0	72.7	0.0
16	73	F	Thalamus	L	4	4	F, U, T, L	10.0	7.0	0.0	52.9	0.0
17	72	M	Thalamus	R	3	4	U, T, L	9.0	7.6	-10.0	64.3	30.0

M, male; F, female; R, right; L, left; MMT, manual muscle test (0: no movement and 5: normal); F, face; U, upper extremities; T, trunk; L, lower extremities; AVAS, reduction rate of VAS score after repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex to that before stimulation; DRFT, delineation ratio of fiber tracking; CST, corticospinal tract; TCT, thalamocortical tract; N/A, not available.

Thermal hypoesthesia was identified with the use of hot (42 °C) and cold (10 °C) tubes. The presence of abnormally provoked pain was tested systematically before rTMS. Allodynia was defined as pain arising in response to innocuous stimuli (i.e. stimuli that never caused pain in normal control subjects) [26]. Whenever possible, mechanical allodynia was tested by means of touch (static) or light rubbing of the skin (dynamic). Hyperalgesia was defined as abnormally enhanced pain sensations in response to noxious stimuli [26] and was tested by means of pinprick [38].

To assess motor weakness on the hemiplegic side, the manual muscle test (MMT) system was applied to the following: elbow flexion and extension, shoulder extension, knee flexion and extension, hip flexion. MMT score ranks function on a scale of 0, indicating that no contractile activity can be felt in a gravity-free position, to 5, if the patient can hold the position against maximum resistance and through the complete range of motion.

It is soon after rTMS that the most pain relief is shown [14]. Before and soon after rTMS, patients evaluated their own level of pain by visual analog scale (VAS), rating from 0 (no pain) to 10 (maximum pain). Stimulation was judged to be effective if the VAS score after stimulation decreased more than 30% from that before stimulation. Subjects were separated into two groups, those in whom rTMS was effective and those in whom rTMS was ineffective.

2.4. DTI

All diffusion tensor images were obtained with a 3.0-T whole-body MR imager (Signa VH/i, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). An acquisition time of approximately 3 min was used. Images were acquired by a single-shot echo-planar imaging technique with TE = 80, TR = 10,000. Diffusion gradient encoding in six directions with $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ and an additional measurement without diffusion gradient ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) were performed. A parallel imaging technique was used to record data with a 256×256 spatial resolution for a 260×260 -mm field of view. A total of 50 sections were obtained, with a section thickness of 3.0 mm and no intersection gap.

2.5. Fiber tracking

The diffusion tensors were calculated, and three-dimensional fiber tracking of the CST and the TCT was performed using Volume-One and dTV software (free software by Masutani, URL: <http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>). Interpolation along the z-axis was applied to obtain isotropic data (approximately $1.0156 \times 1.0156 \times 1.0156 \text{ mm}$). The diffusion tensor elements at each voxel were determined

by least-squares fitting and diagonalized to obtain three eigenvalues and three eigenvectors. For fiber tracking, two ROIs, seed and target, were manually placed on the three-dimensional anisotropy contrast image, which shows the diffusion direction in each voxel by color (red for left–right, green for anterior–posterior, and blue for craniocaudal). The seed ROI, from which fiber tracking starts, was placed on the cerebral peduncle (Fig. 1A). The target ROI, at which fiber tracking ends, was placed on the precentral gyrus for the CST and on the postcentral gyrus for the TCT on the basis of anatomical knowledge (Fig. 1B). The thresholds of tracking termination were set at 1.8 for the FA value and 30° for the angle between two contiguous eigenvectors (Fig. 1C).

After tracking the CST or the TCT, the three-dimensional fiber tracking data were converted to grayscale two-dimensional transverse images with the dTV software. Normalization of these images to normal space was performed with SPM2 software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). The non-diffusion-weighted (b_0) images were normalized to the Montreal Neurological Institute echo-planar imaging template supplied with the SPM2 software. The two-dimensional fiber tracking images were spatially transformed according to the normalized b_0 images (Fig. 1D). Normalized images were reformatted into 69 slices with $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ voxels. Corresponding slices that included the posterior peduncle of the internal capsule were selected for all patients, and the number of voxels making up the CST and the TCT was counted. The delineation ratio, i.e. the ratio of the cross section of the affected side to the cross section of the unaffected side, was calculated for the CST and the TCT.

2.6. Statistical analysis

Fiber tracking of the CST was successful in 12 patients, and tracking of the TCT was successful in 13 patients; data from these cases were analyzed. Correlation was assessed between the level of paresis and the delineation ratio of the CST and between the level of pain before rTMS and the delineation ratio of the TCT by means of Pearson's correlation coefficient. Difference in the delineation ratio of the fiber tracts between the rTMS-effective group and the rTMS-ineffective group was analyzed by Mann–Whitney *U* test.

3. Results

3.1. Fiber tracking

Fiber tracking of the CST was successful in 12 patients, and tracking of the TCT was successful in 13 patients. It was impossible to trace the tracts completely from the cerebral peduncle to the precentral gyrus or to

the postcentral gyrus in some patients. The FA value was decreased by ischemic changes in the white matter of the corona radiata, resulting in an incomplete trace of the CST in four patients and of the TCT in three patients, and metal artifacts distorted the images, resulting in an incomplete trace of both the CST and TCT in two patients.

3.2. Symptoms before rTMS and fiber tracking

3.2.1. Area of pain

All patients had unilateral pain, which was localized on the right side in 13 patients, and on the left side in four patients. Pain involved the entire half of the body, including the face, in eight patients, an upper and lower extremity in four patients, upper extremity in one patient, and lower extremity in four patients.

Post-stroke lesions shown by b_0 images affected the CST and the TCT delineated by fiber tracking. Conventional MR imaging and color-coded DTI show the locations of putaminal and thalamic lesions (Fig. 2). In the case of thalamic lesions, patients with a small lesion tended to have pain in a limited area of the body (Fig. 2A), whereas patients with a large lesion extending to the medial side tended to have pain in the entire half of the body, including the face (Fig. 2B). In the case of putaminal lesions, which damage the TCT from the lateral side, patients with a small lesion limited to the lateral side tended to have pain only in a lower extremity (Fig. 2C), whereas patients with a large lesion that extended to the wall of the lateral ventricle tended to have pain in the entire half of the body, including the face (Fig. 2D).

3.2.2. Intensity of pain

Before rTMS, the VAS score in the most painful area was 10 for five patients, 9 for four patients, 8 for two patients, 7 for three patients, and under 6 for three patients. The VAS score before stimulation did not correlate with the delineation ratio of the TCT (Fig. 3B).

3.2.3. Sensory abnormalities

Hyperesthesia in response to pinprick in the painful area was found in seven patients, and hypoesthesia was found in five patients. The kind of sensory disturbance was not related to the volume of fiber tracking or the location of the stroke lesion.

3.2.4. Paresis

The MMT score was 5 for four patients, 4 for nine patients, 3 for three patients, and 2 for one patient; that is, the paresis tended to be mild. The MMT score correlated with the CST delineation ratio (correlation coefficient 0.69, $p < 0.05$; Fig. 3A), but there was no apparent relation between the lesion location and the region of the paresis.

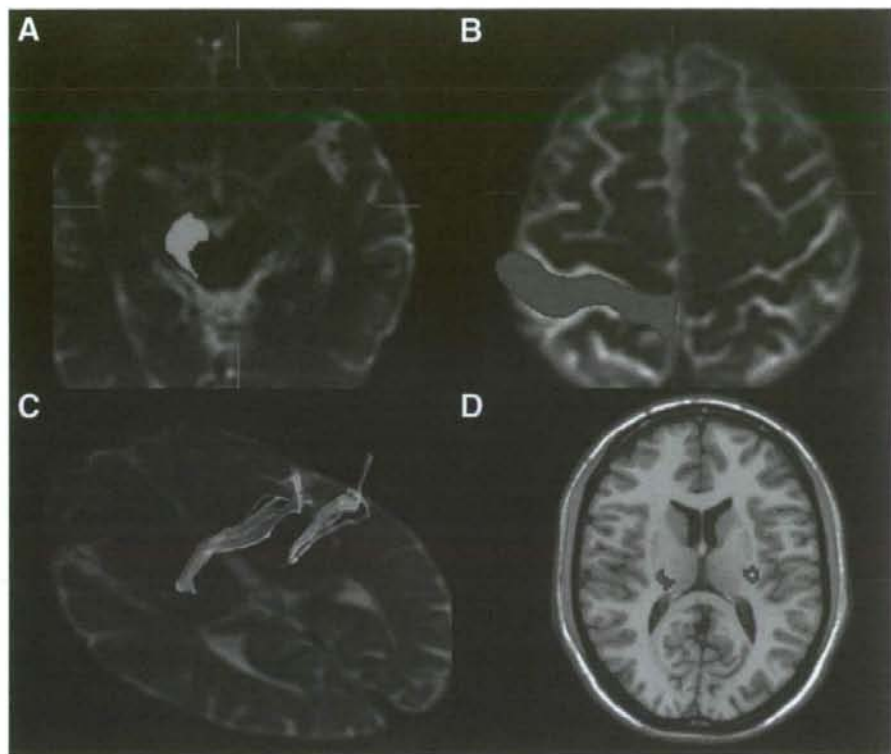


Fig. 1. Diagrams of the fiber tracking procedure. (A) The seed region of interest (ROI) is set at the cerebral peduncle, from which fiber tracking starts. (B) The target ROI is set at the precentral sulcus for the corticospinal tract (CST) and at the postcentral sulcus for the thalamocortical tract (TCT), at which fiber tracking ends. (C) Fiber tracking of the bilateral TCT on a non-diffusion-weighted (b_0) image. (D) Two-dimensional fiber tracking transformed to normalized space on a T1-weighted image. The number of voxels in this cross section was counted, and the ratio of the number of voxels on the affected side to the number of voxels on the unaffected side was calculated and defined as the delineation ratio.

3.3. Efficacy of rTMS and fiber tracking

The effect of rTMS of the primary motor cortex and its duration varied among the patients. For eight of the 17 patients, the VAS score after rTMS decreased by more than 30% from that before stimulation. They judged the stimulation to be effective. Eight patients indicated less than 30% reduction in the VAS score after stimulation, and only one patient reported that rTMS made the pain worse. These nine patients judged the stimulation to be ineffective.

The symptoms (level of paresis, kind of sensory abnormality, and intensity of pain) before rTMS did not affect efficacy of the stimulation. There was no significant difference in MMT scores between the rTMS-effective group and the rTMS-ineffective group, although the motor weakness tended to be mild in the rTMS-effective group (Fig. 4A). Neither was there a significant difference between groups in VAS scores before rTMS (Fig. 4B).

The rTMS-effective group had higher delineation ratio of the CST ($p = 0.02$) and the TCT ($p = 0.005$) than the rTMS-ineffective group (Fig. 4C and D). In four of the eight patients in the rTMS-ineffective group, fiber tracking of the TCT was completely impossible owing to the post-stroke lesions.

4. Discussion

The present study investigated relations between the characteristics of CPSP and the results of fiber tracking, which is the only noninvasive method of evaluating the anatomical connectivity of white matter pathways. Stroke lesions often affect the CST, the TCT, or both, causing motor weakness or sensory disturbance. Although the mechanisms of both intractable pain generation and pain reduction through rTMS remain unclear, previous studies have suggested that the mechanisms are associated with the CST and the TCT.

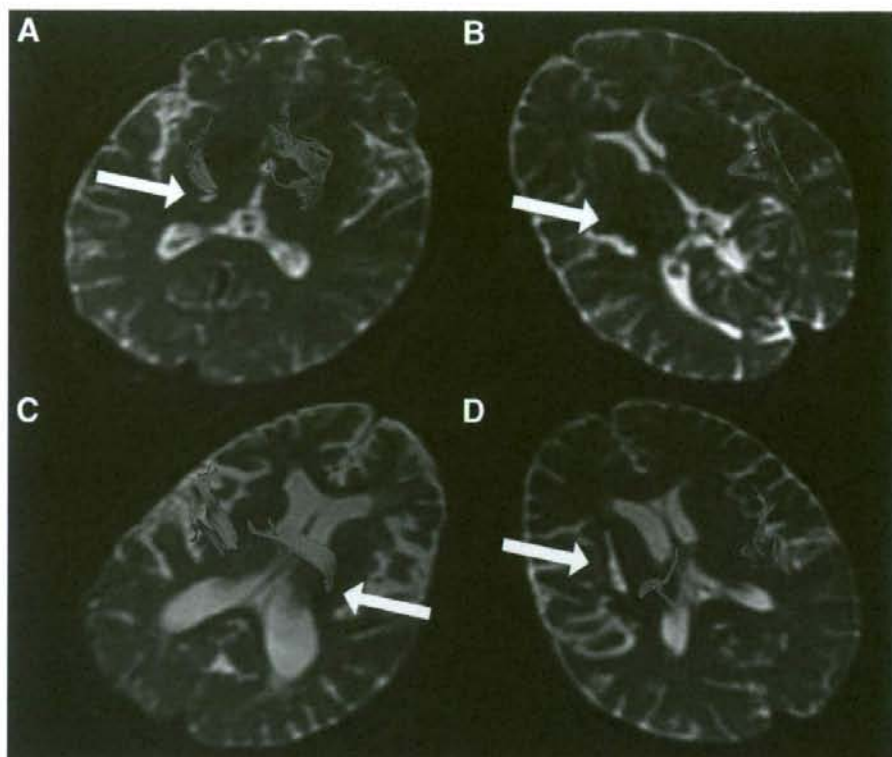


Fig. 2. Fiber tracks of the corticospinal tract (CST, red) and the thalamocortical tract (TCT, blue). b0 images are shown at the level where the CST and the TCT were impaired by post-stroke lesions (A–D). Post-stroke lesions are shown by high-intensity area (A and C) and low-intensity area (B and D) on b0 images (arrow). (A) Patient 11. The TCT is only partially delineated because of the adjacent thalamic lesion. This patient reported trunk and lower extremity pain. (B) Patient 16. The TCT terminates completely at the lesion. This patient reported pain of the entire half of the body, including the face. (C) Patient 13. The TCT is only partially delineated because of the adjacent putaminal lesion limited laterally. This patient reported lower extremity pain. (D) Patient 10. The TCT and the CST terminate completely at the lesion. This patient reported pain of the entire half of the body, including the face.

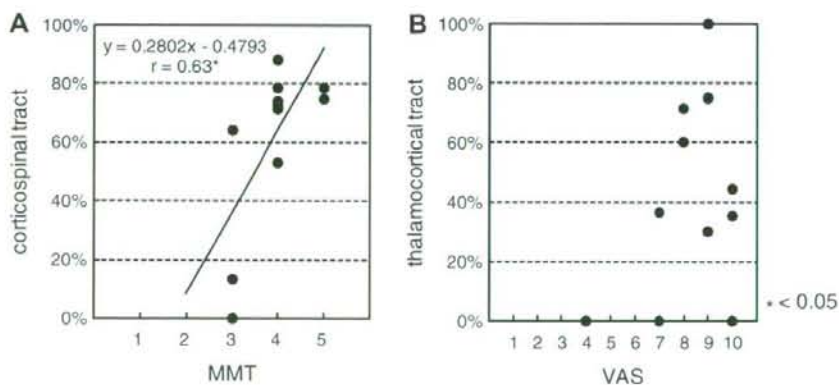


Fig. 3. Correlation between symptoms and the fiber tracking delineation ratio. (A) The manual muscle test score correlates with the delineation rate of the CST ($r = 0.63$, $p < 0.05$). (B) No correlation exists between the TCT delineation ratio and the VAS score.

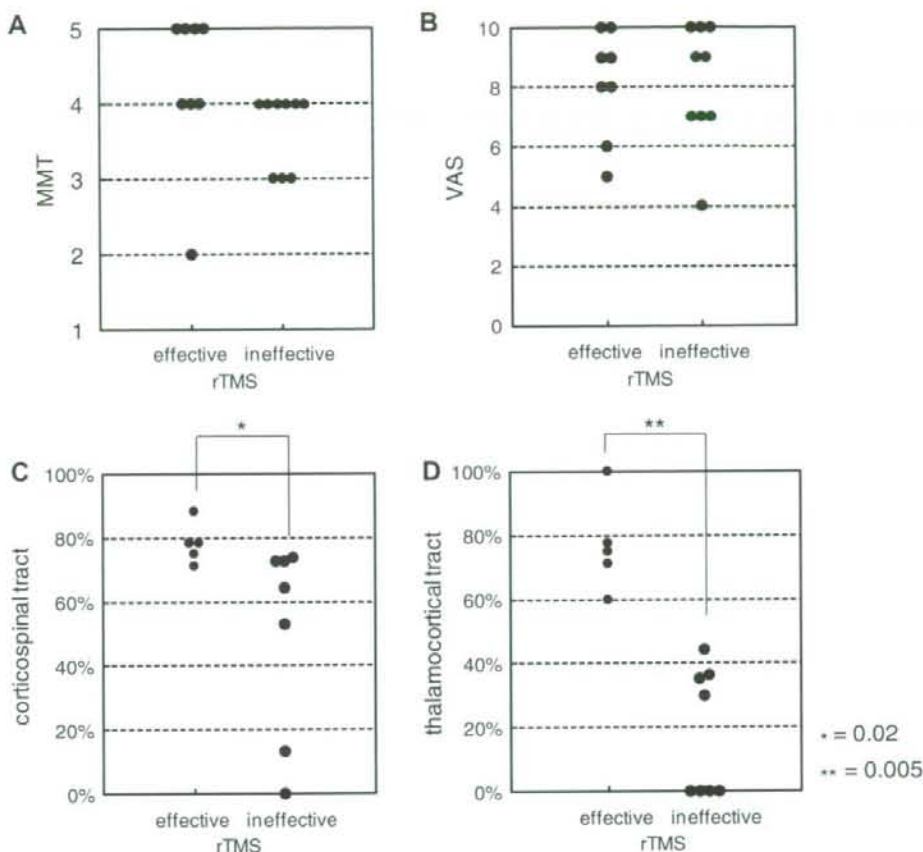


Fig. 4. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), pretreatment symptoms, and the fiber tracking delineation ratio. (A) No association exists between the efficacy of rTMS and the MMT score. (B) No association exists between the efficacy of rTMS and the VAS score. (C) Association between the CST delineation ratio and the efficacy of rTMS ($p = 0.02$, Mann-Whitney U test). (D) Association between the TCT delineation ratio and the efficacy of rTMS ($p = 0.005$, Mann-Whitney U test).

All our patients had a lesion impinging on the TCT. The location and size of such lesions affect the fiber tracking delineation ratio. The patients who responded to rTMS of the primary motor cortex had significantly higher CST and TCT delineation ratios than the patients who did not respond to rTMS. The TCT delineation ratio was more significantly different between rTMS-effective group and rTMS-ineffective group than the CST delineation ratio. Our results suggest that the TCT plays an important role in the mechanism of pain relief through rTMS, whereas previous studies suggested that pain control depends on an intact CST, and the relation between the efficacy of rTMS and the TCT was not emphasized.

Cerebral lesions that cause pain involve primarily the nociceptive and temperature pathways [4,5]. Microstimulation of the ventral posterior (VP) thalamus provokes pain and thermal sensations [25,29]. Craig et al.

[10] suggested a different region, outside the VP, as a specific relay for pain and temperature, called the posterior portion of the ventral medial nucleus (VMpo). Anatomical and electrophysiological considerations indicate that the VP or the VMpo is the spinothalamic relay for pain and thermal sensations and that the pathway through these nuclei projects to the postcentral gyrus [3,9]. That is, a lesion of the spinothalamic tract is a necessary condition for CPSP [34], and in all our patients, lesions to the TCT were confirmed on three-dimensional fiber tracking images. It is proposed that spontaneous pain is linked to hyperexcitability or spontaneous discharge of thalamic or cortical neurons that have lost some of their normal input [39].

In the present study, thermal and tactile abnormalities were not quantitatively measured, and the fibers could not be delineated separately in accordance with the thalamic nuclei by the fiber tracking algorithm we

used. Therefore, comparison between the sensory disturbance and tracked fibers was not adequate. Apparently, it was difficult to evaluate the difference between A δ fiber mediated cold and pinprick (sharpness) and C fiber mediated warmth in the periphery [13] as far as these tracked fibers were assessed.

MCS, electrical stimulation of the brain surface with grid electrodes, has been reported to relieve pain [1,14,16,24]. In positron emission tomography and functional MR imaging studies, MCS changes the activity not only of the thalamus but also of the anterior cingulate cortex and the anterior insula, which are related to emotional function [11,12]. MCS for treatment of chronic deafferentation pain modulates pain pathways related to emotion and mood, resulting in pain relief. Although the mechanism of rTMS is not necessarily the same as that of MCS, it may be that rTMS also affects the emotional pain pathways. Chronic neuropathic pain, however, is associated with motor cortex disinhibition, suggesting that impaired GABAergic neurotransmission is related to some aspects of pain or to the underlying sensory or motor disturbances caused by an impaired TCT. The analgesic effects produced by MCS could result, at least partly, from restoration of defective intracortical inhibitory processes [22]. In the present study, ineffectiveness of rTMS was significantly associated with poor delineation of the TCT. We suggest that the effectiveness of pain relief is less when delineation of the TCT is poor because modulation of signals in the pain pathway or cortex weakens, or because hyperexcitability or spontaneous discharges in thalamic or cortical neurons enlarge so as to prevent modulation as the degree of TCT impairment increases. In previous studies of MCS, the success rate tended to be lower in cases of CPSP than in cases of pain of spinal cord or peripheral origin [33]. These findings also support the idea that the existence of a lesion of the thalamocortical pathway leads to the inefficacy of rTMS.

Patients with poor delineation of the CST were likely to be unsatisfactory candidates for rTMS. Katayama et al. [17] reported that pain control following MCS tended to be unsatisfactory in patients who displayed moderate or severe motor weakness, and that the pain control afforded by MCS requires intact CST neurons originating from the motor cortex. In the present study, patients with poor delineation of the CST tended not to respond to rTMS, even though our patients did not display severe motor weakness. This result is consistent with the suggestion that intact CST neurons are required for effective pain treatment. Some correlation was also shown between the MMT score and the volume of the CST delineated by fiber tracking, which indicates that poor delineation of the CST reflects the degree of paresis as well as damage to the CST.

Yamada et al. [41] reported somatotopic organization of the TCT using a different fiber tracking algorithm. In our study, conventional MR imaging and color-coded DTI showed patients with putaminal lesions limited laterally to where the lower extremity fiber is in the fiber tracking data of Yamada et al. [41], have pain in the lower extremity, and that patients with lesions that extend to the medial portion, where the upper extremity and face fibers are, have upper extremity and facial pain. This finding shows that pain occurs in accordance with the somatotopic organization of the impaired TCT. As for the CST, although an association has been found between the position of lacunar infarctions and clinical symptoms by fiber tracking [21], we did not find a relation between the location of the lesion and the region of paresis, probably because our patients did not have severe paresis but mainly an impaired TCT.

Reproducibility of fiber tracking in normal subjects is high and asymmetry is not shown, whereas the standard deviation on a quantity of tracked fibers between subjects is relatively large [40]. The absolute volume of tracked fibers could not be compared between patients because of individual differences originating from age, sex, and other factors [35,36]. In our study, the ratio of the cross section of the affected side to that of the unaffected side, the delineation ratio, was calculated for the CST and the TCT, but we could not exclude the possibility that the stroke lesion affected the contralateral fibers.

Our study was limited by several factors. Fiber tracking is a relatively new and still developing method. Methodological issues remain, and results must be interpreted carefully. For example, it is difficult to discern white matter pathways in regions where fibers cross and branch. In such areas, the diffusion anisotropy is low, owing to the partial volume effect. Solutions to these problems can be found by applying such techniques as multiple tensor field regularization [19,37], mutual information image registration procedures [15,32], guided tensor restored anatomical connectivity tractography [7], and probabilistic fiber tracking [2]. In popular streamline tract tracing algorithms, such as the one used in this study, tracking can only progress when there is a high certainty of the fiber direction. This means it is difficult to accurately trace the pathway from a nucleus such as the thalamus, and the streamline represented may be a complex of parts of the various tracts. In addition, because fiber delineation is attenuated by the low FA value of edema, transformation by pressure from the lesion, and artifacts due to hemosiderin depositions, fiber tracking data do not always represent an actual nerve bundle [18]. Therefore, we excluded subjects with two or more stroke lesions, and the effects from the lesion were decreased because more than 6 months had passed from the onset of stroke.

In conclusion, the present study relates the characteristics of CPSP and the efficacy of rTMS to the results of fiber tracking. Previous studies suggested that pain control requires an intact CST, but the relation between the efficacy of rTMS and the TCT was not emphasized. In our study, the efficacy of rTMS was more strongly associated with lesions of the TCT than with lesions of the CST. The efficacy of rTMS for CPSP can be predicted by means of fiber tracking, and severe impairment of thalamic nuclei and the TCT may affect hyperexcitability in the thalamus and cortex or the rTMS pain relief pathway.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement

This study was supported by Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- [1] Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguier F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1536–44.
- [2] Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003;6:750–7.
- [3] Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* 2000;123:601–19.
- [4] Boivie J, Leijon G, Johansson L. Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989;37:173–85.
- [5] Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:62–9.
- [6] Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, Vighetti S, Asteggiano G, Cocito D. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78:192–6.
- [7] Cheng P, Magnotta VA, Wu D, Nopoulos P, Moser DJ, Paulsen J, et al. Evaluation of the GTRACT diffusion tensor tractography algorithm: a validation and reliability study. *Neuroimage* 2006;31:1075–85.
- [8] Cho SH, Kim SH, Choi BY, Cho SH, Kang JH, Lee CH, et al. Motor outcome according to diffusion tensor tractography findings in the early stage of intracerebral hemorrhage. *Neurosci Lett* 2007;421:142–6.
- [9] Craig AD, Blomqvist A. Is there a specific lamina I spinothalamic pathway for pain and temperature sensations in primates? *J Pain* 2002;3:95–101. Discussion: 113–4.
- [10] Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994;372:770–3.
- [11] Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006;129:963–76.
- [12] Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259–73.
- [13] Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256–9.
- [14] Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006;122:22–7.
- [15] Horsfield MA. Mapping eddy current induced fields for the correction of diffusion-weighted echo planar images. *Magn Reson Imaging* 1999;17:1335–45.
- [16] Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 2006;123:187–92.
- [17] Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg* 1998;89:585–91.
- [18] Konishi J, Yamada K, Kizu O, Ito H, Sugimura K, Yoshikawa K, et al. MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology* 2005;64:108–13.
- [19] Kreher BW, Schneider JF, Mader I, Martin E, Hennig J, Il'yasov KA. Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations. *Magn Reson Med* 2005;54:1216–25.
- [20] Kunitatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Mori H, Ohtomo K. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract. *Neuroradiology* 2003;45:532–5.
- [21] Lee JS, Han MK, Kim SH, Kwon OK, Kim JH. Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: topographical correlation with clinical symptoms. *Neuroimage* 2005;26:771–6.
- [22] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1568–74.
- [23] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:612–6.
- [24] Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Menard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1998–2004.
- [25] Lenz FA, Seike M, Richardson RT, Lin YC, Baker FH, Khoja I, et al. Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J Neurophysiol* 1993;70:200–12.
- [26] Merskey H, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW, Noordenbos W, Sunderland S. Pain terms: current list with definitions and notes on usage. *Pain* 1986;S217–21.
- [27] Meyer JW, Makris N, Bates JF, Caviness VS, Kennedy DN. MRI-Based topographic parcellation of human cerebral white matter. *Neuroimage* 1999;9:1–17.
- [28] Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265–9.
- [29] Ohara S, Lenz FA. Medial lateral extent of thermal and pain sensations evoked by microstimulation in somatic sensory nuclei of human thalamus. *J Neurophysiol* 2003;90:2367–77.
- [30] Parker GJ, Stephan KE, Barker GJ, Rowe JB, MacManus DG, Wheeler-Kingshott CA, et al. Initial demonstration of

- in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. *Neuroimage* 2002;15:797–809.
- [31] Reich DS, Smith SA, Jones CK, Zickowski KM, van Zijl PC, Calabresi PA, et al. Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2168–78.
- [32] Rohde GK, Barnett AS, Basser PJ, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2004;51:103–14.
- [33] Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Kato A, et al. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. *Acta Neurochir Suppl* 2006;99:57–9.
- [34] Seghier ML, Lazeyras F, Vuilleumier P, Schnider A, Carota A. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in a case of central poststroke pain. *J Pain* 2005;6:208–12.
- [35] Stadlbauer A, Salomonowitz E, Strunk G, Hammen T, Ganslandt O. Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor imaging and quantitative fiber tracking. *Radiology* 2008;247:179–88.
- [36] Sullivan EV, Rohlfing T, Pfefferbaum A. Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: Relations to timed performance. *Neurobiol Aging*, in press.
- [37] Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med* 2002;48:577–82.
- [38] Valeriani M, Rambaud L, Mauguier F. Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:343–53.
- [39] Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:177–86.
- [40] Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage* 2007;36:630–44.
- [41] Yamada K, Nagakane Y, Yoshikawa K, Kizu O, Ito H, Kubota T, et al. Somatotopic organization of thalamocortical projection fibers as assessed with MR tractography. *Radiology* 2007;242:840–5.

磁気刺激法の臨床応用

Clinical Application of Magnetic Stimulation

魚住武則・武智詩子・辻 貞俊 産業医科大学医学部神経内科学教室
 T. Uozumi, U. Takechi, and S. Tsuji, Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine
 Tel: 093-603-1611, Fax: 093-693-9842, E-mail: takenori@med.uoeh-u.ac.jp

Transcranial magnetic stimulation (TMS) has become a prime tool for non-invasive stimulation of the human cortex. Many studies have employed TMS to investigate the physiology of the central motor system and cognitive neuroscience. Combined TMS-neuroimaging techniques can be used to study the cortico-cortical and cortico-subcortical connections. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is capable of inducing long-lasting modifications to the excitability of cortical neurons. rTMS may be effective in therapeutic treatment.

Key words: transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, cortical silent period, repetitive stimulation, treatment

はじめに

経頭蓋の磁気刺激法 transcranial magnetic stimulation (TMS) の開発によって四肢の筋肉から運動誘発電位 (Motor evoked potential: MEP) が簡便に記録できるようになり、運動系の非侵襲性検査法として広く臨床応用されるようになった^{1,2)}。臨床現場ではすでにルーチン検査として随意運動に障害を有する症例を対象として MEP 検査が行われている。またいろいろな神経疾患における運動野の興奮性や抑制性を推測するためのいくつかの方法も試みられてきている。さらに他の画像検査を組み合わせてりして脳機能を解明する研究にも広く応用されている。最近になって連続磁気刺激法が開発され、いろいろな疾患への治療に用いられるようになった³⁾。このように医療分野において磁気刺激法はその重要性が広く認識され、今後も飛躍的発展が期待されている。本稿では医療分野で現在どのようなことが行われているか概説する。

1. 神経生理学的分析としての応用

まず TMS の原理を簡単に解説する。コイルに大きなパルス電流を流すと周囲に変動磁場を生じる。TMS はその磁場により二次的に生体内の渦電流を誘導することにより、脳を刺激するものである。TMS は痛みや不快感が極めて少なく、骨などの高抵抗組織で減衰せずに深部まで刺激可能であるなどの利点があるが、刺激の局在性に乏し

く、標的部以外の部位が刺激される可能性があるという欠点もある。コイルに流れる電流と頭蓋内に生じる渦電流の向きは逆方向となるため、軸索の向きに渦電流が流れるように配置することが必要である。現在用いられている磁気コイルには、円形コイル、8の字コイル、ダブルコーンコイルの3種類がある (Fig. 1)。円形コイルは磁気刺激が発明された当初から使われている最も単純な形状で、巻線を1回または複数回円形に巻いて作られるコイルである。固定が容易であるが、刺激部位が広範囲となる欠点がある。8の字コイルは、Ueno ら⁴⁾により考案された巻線を8の字型に巻いて作られたコイルであり、コイルの交点直下が最大誘導電流密度となるため刺激部位の局在性は良いが、同じ位置に固定することが難しく、角度も微妙に変化しやすい。ダブルコーンコイルは、8の字コイルを構成する二つの円のなす角を180度より小さくしたコイルであり、より深部を局所的に刺激するのに適しているが、頭部の形状によってはコイルを密着できない場合がある。

MEP が誘発される神経機序

運動野に電気刺激を加えた後に皮質脊髄路より活動電位を記録すると潜時が最も速い direct waves (D waves) とそれに約 1.5 ms 遅れていくつかの indirect waves (I waves) が認められる。いずれも伝導速度の速い大径線維を伝える活動電位であるが前者は冷却や灰白質の除去で消失しないことから軸索を直接刺激したことによる反応と考えられている。TMS では弱い強度では D waves よりも I waves を誘発するために電気刺激した場合よりも 0.5~1 ms 遅い潜時で筋活動が誘発される。TMS では錐体路

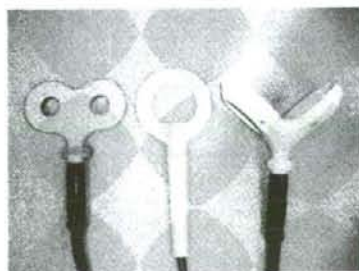


Fig. 1 Shapes of stimulating coil.

ニューロンをシナプスを介して刺激するものと考えられている。8の字コイルを用いた場合、有効に刺激される範囲は0.5 cm ぐらい、深さは頭皮から2 cm までの範囲が推測されているが、刺激強度を上げるとその範囲は拡大する。また運動野内に惹起される渦電流の方向により、誘発される反応が異なる。手の運動野においては運動野に対して後方から前方へ電流が流れるとI₁ waves、逆の方向ではI₂ waves、外側から内側の方向ではD wavesが誘発されやすい。

MEP パラメータの計測

a. MEP 閾値

安静時の MEP 閾値の測定は運動野の興奮性を推測するための最も簡便で重要な指標であり、刺激強度を決めるための基準としても必要である。測定方法としてはまず閾値が最も低く、潜時が最も短い刺激点を探し、さらに十分な安静時でも自然変動があるため、10~20回の刺激で50~100 μV 以上の MEP が約50%以上の確率で誘発できる刺激強度で決定する⁶⁾。しかし以下に述べる多くの因子の影響を受けるため、その測定や異常の判定には十分な配慮が必要である。第一に被験者の協力性が重要であり、緊張や精神作業で閾値は低下し、眠気で上昇する。座位は臥位よりも約10%低下し、肢位の影響もある。磁気刺激装置や刺激コイルの形状によっても大きな差がある。機種の違いだけでなく刺激波形が monophasic か biphasic によっても差があり、後者のほうが強い刺激効果をもつ。円形コイルは操作が容易であり再現性も良好であるが刺激の局在性が悪く、目的とする運動野以外の皮質の影響も加わっている。8の字コイルは運動野を局所刺激できるが、正確な刺激位置の設定やその維持にはかなりの熟練を要する。加齢の影響もあり、60歳以上の高齢者はそれ以下の若年者と比較して MEP 閾値は高くなり、しかも個人差が大きくなる。

b. Central Motor Conduction Time (CMCT)

中枢運動系機能の客観的評価法として最も臨床応用されているのが CMCT である。運動下行路の病変を確認するだけでなく、臨床経過の指標や潜在性病変の検出法として有用である。運動野を磁気刺激してから標的筋に複合筋活動電位が生じるまでの伝導時間は大脳運動野から脊髄前角細胞までの伝導時間 (CMCT)、前角細胞での synaptic delay、脊髄から筋までの末梢神経伝導時間の三つに区分される⁶⁾。末梢神経伝導時間を計測する方法としては、脊髄神経根を直接磁気刺激する脊髄潜時計測法と標的筋の F 波を記録し、F 波潜時から計算する方法がある (Fig. 2)。F 波は運動神経の逆行性インパルスが伝導速度の速い前角細胞の一部を再興奮させて生じる反応である。前者の方法で計測した CMCT には前角細胞での synaptic delay と脊髄神経近位部の末梢神経伝導時間の一部が含まれるので F 波を用いた後者の方法が勧められる。F 波最小潜時は末梢神経を超最大刺激して安定した F 波を20個以上集め、そ

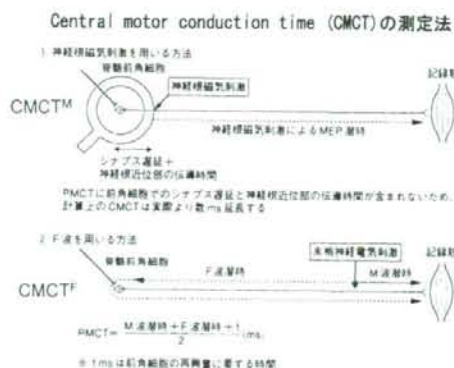


Fig. 2 Cortical silent period.

の中の最短潜時を用いる。頭部磁気刺激は MEP 閾値 × 1.2 ~ 1.5 倍の刺激強度でコイルを至適刺激部位に置き行う。CMCT は運動野から前角細胞までの伝導時間と考えられ、MEP 皮質潜時 = (M 波潜時 + F 波潜時 + 1) ÷ 2 ms と計算される (1 ms は前角細胞の再興奮に要する時間)。この方法であっても前角細胞での再興奮に要する 1 ms はあくまで概算であること、F 波の伝導速度と MEP における末梢神経伝導速度がまったく同一とは言えないなど考慮しておく点がある。CMCT の計測は四肢筋だけでなく顔面筋、横隔膜、肛門括約筋などでも可能である。また最近では大後頭孔レベルでの刺激も可能となり、そのレベルで CMCT を区分して検討できるようになった⁶⁾。

CMCT に影響する因子としては、測定時の随意収縮の有無や程度、刺激コイルの位置や方向、身長などがある。皮質潜時は随意収縮により安静時と比較して約 1.5~3 ms 短縮する。CMCT 延長の原因となる病態としては、速い伝導速度の錐体路大径有髄線維の脱髄による伝導速度の低下、下行路の軸索変性のため前角細胞を興奮させるのに必要な時間的加重が必要となる、他の遅い経路を伝わって前角細胞を興奮させなければならない、下行性インパルスが非同期性となったため前角細胞の興奮に時間がかかる、などが考えられる。

c. MEP 振幅

MEP 振幅は個人差が大きく、変動しやすいため、当初は CMCT より臨床的有用性は低いと考えられてきた。そこで刺激強度や随意収縮の程度をできるだけ M 波に近い振幅が得られるような最適な条件に設定したうえで、M 波との振幅比 (MEP/M 波振幅比) を用いるようになってきた⁷⁾。ただし、随意収縮がほとんど不可能な症例では測定が困難な場合が多い。MEP 振幅は刺激強度と随意収縮の強さの両者の影響を強く受ける。MEP 振幅の代わりに MEP 面積を用いることもある。

末梢神経や筋病変以外で MEP 振幅の低下をきたす病態としては、上位運動ニューロンの脱髄、錐体路の伝導ブロック・temporal dispersion、脊髄運動ニューロンの興

Cortical silent period (CSP)

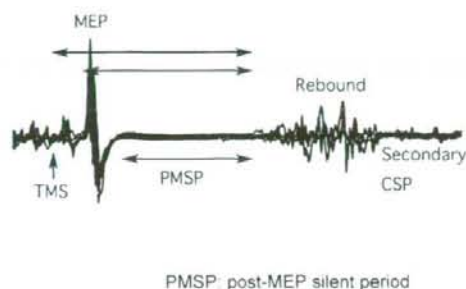


Fig. 3 Central motor conduction time.

奮性の低下などが考えられる。

d. Cortical silent period (CSP)

CSPとは一次運動野(M1)磁気刺激後MEPが生じた直後から一時的に随意収縮による筋活動電位が全く消失する現象である(Fig. 3)。CSPの持続時間はMEPが終了し、基線に戻った時点から随意収縮による筋活動電位が再び開始するまでの時間を測定する方法とTMS刺激時から随意収縮による筋活動電位が開始するまでの時間を計測する方法がある²⁾。前者はpost-MEP silent period (PMSP)と呼ばれることがある。CSPの持続時間は末梢神経を電気刺激した場合のperipheral silent period (PSP)よりもはるかに長く、抑制効果も強く、完全に背景EMG活動が消失することがほとんどである。計測の際に最も注意を要するのはCSPの途中でlate excitatory potentialと呼ばれる低振幅のEMG活動が混入する場合であり、CSPの終了時の判定が難しくなる。正常者ではその持続時間は100~200msであり、この持続時間を運動野抑制系機能の指標の一つとして用いられている。

CSPの発生機序は複雑であり最初の約50~75msまでは主に脊髄抑制性機序(脊髄前角細胞の興奮後過分極、Golgi腱器官からの抑制性入力、Renshaw細胞による反回抑制など)も関与していると考えられている。運動野刺激では運動神経や皮膚感覚神経の直接的刺激効果はないのでそれ以外の脊髄抑制機序がCSPの早期成分に関与していることが推測される。特に50msまでの部分に影響していると考えられる。頭髄延髄移行部の刺激で生じるSPは約50msであり、同様の脊髄抑制性機序が考えられている。75ms以降は皮質抑制性機序あるいは脊髄運動ニューロンに対する皮質からのドライブの減少が主体である。皮質抑制性機序としては運動野内抑制機序が最も重要と考えられる。最近の研究ではTMSはMEPを生じる伝導速度の速い錐体細胞を刺激し、その抑制性効果をもつ側枝を介して持続性筋収縮を維持するための伝導速度の遅い錐体細胞を抑制するためにCSPが生じることが示唆されている。神経伝達物質のレベルではGABA作動性抑制性

ニューロンの関与が推測されている。

CSPに影響する因子がいくつか存在する。CSP持続時間は刺激強度の増加とともに延長し、ある強度でプラトーに達する。CSP閾値は通常MEP閾値と一致するが、ある病的状態や薬物作用によっては両者が解離することがある。したがってCSP持続時間測定の際の刺激強度設定には注意を要する。単一の刺激強度を用いる方法よりも刺激反応曲線を作成する方法が推奨されている。単一の刺激強度を用いる場合はMEP閾値の130%を用いることが多い。

いろいろな疾患でCSPの異常が生じることが報告されている。パーキンソン病ではCSP持続時間は短縮し、L-DOPA内服や淡蒼球内節手術によって延長する。CSPの短縮の原因はcortical dopamine lossと淡蒼球内節ニューロン活動亢進が考えられている。正常者でもdopamine agonist投与により皮質内抑制機序が増加する。脳血管障害が生じた直後は病変側のCSP持続時間は健常側と比べて延長していることが多い。1次運動野(M1)に限局した脳梗塞では逆に短縮することがある。梗塞が強くなるとCSP持続時間の短縮が認められ、抑制機能の低下を反映していることが推測される。脊髄小脳変性症ではCSP閾値はMEP閾値より低く、弱い刺激強度では正常者よりもCSP持続時間は延長する。CSPが短縮する疾患としてはアルツハイマー病、ジストニア、ウィルソン病が挙げられる。

運動野に対する他の領域からの影響

a. Transcallosal inhibition

2台の磁気刺激装置を用いて対側の運動野を磁気刺激した後に一側の運動野を磁気刺激すると、刺激間隔6~15msで運動野の興奮性が低下する⁸⁾。この抑制効果は脳梁を介したものと考えられ、条件刺激を増すと抑制効果も強くなる。もっと簡便には随意収縮を持続させた状態で同側の運動野を磁気刺激すると刺激後30~35msから背景EMG activityの減少が認められる。この抑制効果は脳梁病変を有する例や皮質性ミオクローヌスで欠如するが、脳梗塞でも明らかな左右差が認められることがある。

b. Short-interval intracortical inhibition (SICI), short-interval intracortical facilitation (SICF), long-interval intracortical inhibition (LICI)

二連発磁気刺激法を用いて運動野をいろいろな刺激間隔で二発刺激(MEP閾値以下の条件刺激とMEP閾値上の試験刺激)すると1~5msで抑制効果が認められる(SICI)⁹⁾。この抑制効果は運動野内のGABA系の機能をみていると推測されている。ミオクローヌス、ジストニア、ジスキネジアなどでこの抑制効果が消失していることが報告されている。両者の刺激強度をMEP閾値あるいは閾値上に設定すると概して1.3ms、2.5ms、4.3msの刺激間隔で促進効果が認められる(SICF)。二つの刺激が運動野内介

在ニューロンの細胞体で加算されることが推測されている。条件刺激を MEP が十分誘発される強い強度とすると刺激間隔 50~200 ms で抑制効果が認められる (LIC1)。少なくとも 100~150 ms の抑制効果は皮質内機序が考えられている。

c. 小脳-大脳二重磁気刺激による大脳皮質運動野への抑制・促進効果

Ugawa ら¹⁰⁾は小脳に TMS を与えることにより大脳皮質運動野への TMS あるいは電気刺激により導出される MEP が抑制され、小脳失調患者では異常となることを報告した。小脳条件刺激のためにはダブルコイルの中心を後頭孔隆起上と外耳孔を結ぶ線上を後頭孔隆起より 3 cm 外側の部位に置く。刺激強度の決定のためには第 1 背副骨間筋を被験筋とし、中等度の随意収縮時にダブルコイルを後頭孔隆起上に置き、後頭孔レベルの運動閾値を測定し、その 80% とする。大脳運動野試験刺激は 8 の字コイルを用いて行う。コントロール波形に比べて、刺激間隔 5 ms で抑制が始まり、3~4 ms 抑制が持続する。この効果は小脳刺激によって小脳皮質のフルクエン細胞が刺激され、海状核にインパルスが伝わり、小脳-視床-大脳皮質回路が賦活化され、皮質運動野を抑制することが推測されている。大脳運動野刺激では 1 波が誘発されるための時間 (約 2 ms) を加えるとヒトの小脳-大脳間のインパルスが伝わる時間は 8~9 ms と推測される。刺激間隔 8 ms 以降に生じる抑制効果は末梢神経を刺激したことによる後期抑制効果と考えられている。小脳刺激による抑制効果はいろいろな原因による小脳失調症患者で減少あるいは消失する。

d. 感覚系からの影響

末梢神経を電気刺激した後に運動野を磁気刺激すると脊髄レベルでの前期促進効果と long-loop reflex に相当した大脳皮質レベルの後期促進効果が認められる¹¹⁾。後者は 23~35 ms の刺激間隔で生じ、その効果は条件刺激が強すぎても減弱する。ミオクローヌなど大脳皮質の興奮性が亢進した例で後期促進効果の過剰亢進が認められる。

SEP の N20 潜時に 1 ms 加えた刺激間隔では約 7~8 ms 持続する抑制効果が認められ、I₂ 以降の 1 波が抑制される。コリン作動性の機序が推測されている。

随意運動が遅延する病態の評価

Simple reaction time (RT) の測定時に運動野を磁気刺激すると標的刺激 (対側正中神経電気刺激) と運動野の磁気刺激 (MEP 閾値直下の刺激強度) との時間間隔が 50~60 ms 付近でそれまで不明瞭だった MEP が容易に誘発されるようになる promotion facilitatory effect (PFE) が認められる。この現象は随意運動発現前の運動野の準備状態を示しており、これによって RT 全過程を PFE までの過程とそれ以降の過程に区分することが可能となった。この方法を用いると RT の遅延がどちらの過程に起因している

のか推測できる。パーキンソン病では PFE より以降の過程が著明に遅延しており、運動野の準備状態が開始してから随意運動が発現する過程の遅延が推測される。

神経根刺激法

磁気刺激法を用いると経皮的に神経根を刺激することが可能である。刺激される部位は脊モデルを用いた基礎実験および F 波潜時との比較から神経根が椎間孔から出た直後と考えられている。Fig. 2 に神経根を磁気刺激して計測する central motor conduction time (CMCT^M) と F 波を用いて計測する CMCT^F の原理を示す。F 波は末梢神経を最大上の電気刺激を与えられた際に筋から誘発される活動電位であり、運動ニューロンの逆行性インパルスにより前角細胞が自己興奮するために生じる。CMCT^M と CMCT^F の時間差から root motor conduction time (RMCT) が測定される。RMCT の正常上限値は上肢で 2.8 ms、下肢で 5.4~5.9 ms とされており、これ以上の延長があれば神経根障害が考えられる。一般には圧迫病変よりも脱髄・炎症性疾患で延長は高度となる。また磁気刺激を用いると同時に多数の筋から筋反応を記録できる。したがって Erb 点 (腕神経叢部) 刺激と運動野刺激を組み合わせることで、障害筋の分布を簡便に検出できる。

Virtual lesion 法

TMS は運動野においては MEP を誘発させるがその一方では正常な脳機能を一過性にブロックする作用も有している。人為的にあたかも病変を作ったと同様の効果を作り出すことができ、virtual lesion 法と呼ばれている¹²⁾。高次脳機能の処理を必要とする課題を被験者に遂行させ、その処理に要する反応時間の遅れや、誤りの変化を見て皮質機能の解明に用いることが行われている。刺激部位およびタイミングを検討することにより空間的・時間的役割を見ることができ、

他の脳機能画像検査との組み合わせ

ポジトロン断層法 positron emission tomography (PET)、磁気共鳴画像法 magnetic resonance imaging (MRI) や近赤外線分光法 near infra-red spectroscopy (NIRS) などの脳機能検査と組み合わせられた研究が行われるようになってきた。脳のある部位に TMS を与え、その前後に脳機能画像検査を行い、TMS によって活性化された部位を検出することにより、脳機能評価、神経ネットワークなどの研究に応用できる。技術の進歩により今後さらなる発展が期待できる領域である。すでに MRI 室で使用できる特殊な刺激コイルが開発され、一部の施設で研究が開始された。

2. 連続磁気刺激法による治療への応用

1990 年代に刺激装置の改良が進み、TMS を連続して用いる反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive TMS: rTMS) の方法論が確立し、パーキンソン病をはじめ、脊髄小脳変性症、

うつ病、ジストニア、耳鳴りなどさまざまな神経・精神疾患の治療効果が検討されるようになった。ここではrTMSを用いた神経・精神疾患の治療の試みについて述べる。

反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive TMS: rTMS) とは

rTMSとは3発以上規則正しく反復されるTMSと定義されている。rTMSには2種類あり刺激頻度が1 Hzを超えるものを高頻度rTMS (fast rTMS)、1 Hz以下のものを低頻度rTMS (slow rTMS)と区別している。5 Hz以上のfast rTMSではコイル直下の大脳皮質の興奮性が増大し、slow rTMSでは大脳皮質の興奮性は低下すると考えられている。このため主に大脳皮質興奮性が低下している病態ではfast rTMSが、逆に亢進している病態ではslow rTMSが治療として用いられている。rTMSではてんかん発作を誘発する可能性があり、てんかん患者には原則として禁忌である。また、rTMSでは大脳皮質に強いパルス磁場を与えるため、脳動脈瘤クリッピング術後や心臓ペースメーカー埋込術後なども禁忌となる。

いろいろな疾患に対するrTMS治療

a. パーキンソン病におけるrTMS

パーキンソン病はドパミンの不足により振戦、筋強剛、運動緩慢、姿勢反射障害などの錐体外路系の運動障害を起こす、神経難病の中で最も多い疾患である。治療としては主にドパミン製剤や受容体刺激薬などの内服治療が主体であるが、晩期には薬の効き目が不十分になったり、薬の副作用が問題となる。

1994年にPascual-Leoneらは、off状態のパーキンソン病患者の手の運動野へfast rTMSを与えると、反応時間が改善することを報告した¹³⁾。その後Ghabraらは5 HzのrTMSを運動野に与えたが有意な変化は認められないと報告し¹⁴⁾、fast rTMSの効果については現在のところ効果は疑問視されている。日本ではShimamotoら¹⁵⁾は両側前頭部に運動閾値の1.1倍の強度で0.2 Hzのslow rTMSを週1回繰り返すことにより著明な症状の改善が認められたと報告している。2000年度には厚生省特定疾患対策研究事業として、全国25施設による検討が行われた。刺激方法はShimamotoらの方法を用い、週1回800回の刺激を連続8週間行い、UPDRSと自己評価の検討では、運動野刺激によりパーキンソン症状の有意な改善が認められた。しかし、他の刺激方法による対照群でも同様の改善が見られ、各群の間には有意差はなく、改善効果はplacebo効果を超えるものではないという結論であった。現在、補足運動野へのTMS治療効果の検討が行われている。Strafellaらの報告¹⁶⁾では前頭部rTMSにより線条体のドパミンレベルが増加すると報告しており、刺激部位や強度、頻度といった刺激パラメータを変えることにより有効な治療法となりうる可能性はある。

b. 脊髄小脳変性症

脊髄小脳変性症は、脊髄、小脳に病変の主座をもつ原因

不明もしくは遺伝子異常の変性疾患である。運動失調を主症状とする。現時点では進行を遅らせる可能性のある内服薬やリハビリテーション以外に有効な治療法がない。

Shimizuら¹⁷⁾は遺伝性脊髄小脳変性症患者に対して円形コイルを用い、小脳半球へのslow rTMSを30パルス/日、連日の治療法を試みた。この方法により、明らかに歩行障害が改善し、刺激後に小脳半球、橋、被殻の血流が増加したと報告した。パーキンソン病と同様に、2002年度から全国的な多施設研究が行われた。対象患者を皮質性小脳萎縮症と遺伝性脊髄小脳失調症6型(SCA6)に限定し、円形コイルを用いて0.2 Hzのslow rTMSを30パルス/日×15日間与えた。結果は、パーキンソン病と同様に小脳刺激群と対照群はともに症状の改善が見られたが、各群間に有意な差は見られなかった。しかし、SCA6のみの解析では治療開始後4週日から8週目までの間で、運動野刺激が小脳刺激およびsham刺激と比べて有意な小脳症状の軽減効果が認められた。病変の主座でない運動野などの刺激の有効性なども含め、多くの異なる刺激パラメータを用いた報告が待たれる。

c. ジストニア

ジストニアは不随意運動もしくは姿勢の異常と考えられており、筋緊張の異常亢進による異常姿勢である。書痙や痙性斜頸といった局所性ジストニアでは、罹患筋に対応する運動皮質の興奮性の亢進または皮質内抑制系の低下が認められていることが明らかになっている。したがって、ジストニア罹患筋に対応する運動皮質を標的にしてslow rTMSを行う試みが行われている。

Siebnerら¹⁸⁾は書痙患者に対して1 Hzのslow rTMSを30分間与えることにより、筆圧が低下し電気生理学的にも皮質の過剰興奮が减弱したと述べている。島本ら¹⁹⁾は、痙性斜頸患者に対してパーキンソン病に対して行った同じ方法で両側前頭部にslow rTMSを与えたところ、3例のうち全例で症状の明らかな改善が認められたとしている。2003年度よりジストニアの疫学、診断、治療法に関する総合研究班が組織され、ジストニアに対する磁気治療の効果に関する検討が進められている。

d. うつ病

うつ病は抑うつ気分、思考障害、意欲障害、身体症状を呈する精神疾患の中で最も多い疾患である。多種の抗うつ薬が存在するが、時に薬物抵抗性の患者がおおよそ20%に存在する。このような薬物抵抗性の難治性うつ病に対して、古くから電気けいれん療法(electroconvulsive therapy: ECT)が行われてきた。rTMSはECTに比べてはるかに少ない侵襲で大脳皮質を刺激する方法であるため、うつ病に対するrTMSに多くの関心が集まり、治療研究の報告は多い。1993年Hoflichら²⁰⁾が初めてうつ病に対してrTMSを試した。その後さまざまな刺激方法が試みられているが、その中でも最も多くの報告で有用性が述べら

れているのは、左の前頭前野背外側部(dorsolateral prefrontal cortex: DL-PFC)へのfast rTMSである。これはSPECTやPETなどの研究から、うつ病の患者では左DL-PFCの活動性が低下していることが示されているためである。Placebo効果が大きい疾患であり、有効性に関する検討ではその点に注意を払う必要があり、2002年のCochrane Database System Reviewでは、rTMSをうつ病の患者として支持する証拠には乏しいと述べている。この論文の検討対象として取り上げられている報告の大半が対照(sham刺激)との比較を行っていないことが大きな理由の一つと考えられる。今後、多くのrandomized control trialの形式をとった研究により再検証されることが望まれる。

e. てんかん

てんかんは大脳皮質における神経細胞の異常な興奮により起こる反復する発作を主徴とする慢性脳疾患である。難治性てんかんの定義は一般に、抗てんかん薬で発作が完全に消失しないてんかんであり、てんかん患者の30%を占めるとされている。難治性てんかんの一部は外科手術で発作が消失するが、手術をできる施設が少ないため、手術で治療する患者はいまだ少ない。薬剤と手術以外のてんかん治療として注目されているのが、脳刺激による治療である。刺激法には頭蓋内電極を用いて脳を直接電気刺激する方法とrTMSが研究されている。rTMSは非侵襲的な方法という点で優れている。前述したように脳を磁気刺激するとてんかんを誘発することが危惧され、実際にてんかん誘発の報告もあるが、磁気刺激により脳の抑制系を刺激するとてんかん発作を抑制(予防)できるという発想のもと、多くの研究が報告されている。

Tergauら²¹⁾はてんかん患者9例に対して円形コイルを用いて0.33 Hzのslow rTMSを500パルス/日行い、8例において6~8週にわたって発作頻度や重症度が軽減したと報告している。その後もcortical dysplasiaやcortical myoclonusなどの患者に対しての治療を試みた報告も散見され、なかにはてんかん重積に対してslow rTMSで発作を止める試みもみられる。しかしTheodoreら²²⁾は、1 Hzで900回刺激を二度行うプロトコルで優位差がなかったと報告している。Akamatsuら²³⁾はてんかん重積状態の動物でrTMSを行い、重積状態の改善と優位な死亡率の低下を報告している。これらの成果からrTMSは皮質ネットワークでの興奮性を抑制し、てんかんに対し抗けいれん作用があることが推測される。

f. 耳鳴り

耳鳴りとは、周囲の音とは無関係に、耳の中や頭の中でさまざまな音が聞こえるように感じる状態である。難聴をはじめとしたさまざまな耳疾患で認められ、治療としては原疾患治療が第一であるが、特発性の耳鳴りはしばしば難治である。耳鳴りのメカニズムについては十分に解明され

ていないが、SPECTなどの画像的研究から、聴覚皮質の過活動との関連が示唆されている。rTMS治療の機序として聴覚皮質の活動性の変化が関連しているといわれている。Plewniaら²⁴⁾は、左側頭頭頂部に運動閾値の1.2倍で10 Hz 3秒間の刺激を行い、耳鳴りの改善を報告している。その後も耳鳴りに対するrTMSの報告は多いが、対照と比較した研究は少ない。また耳鳴りはうつ病と関連があるため、rTMSの耳鳴りに対する効果はうつ病に対する効果の可能性も示唆される。

g. その他

上述以外にも統合失調症、難治性疼痛、神経因性膀胱など多くに疾患に対する治療効果の検討が行われている。

おわりに

医療分野における磁気刺激法の臨床応用について概説した。運動系の検査のみならず、神経・精神疾患に対するrTMSによる治療は患者に大きな恩恵をもたらしている。技術的な進歩だけでなく、刺激頻度、刺激強度、刺激回数、刺激間隔などの刺激条件や刺激部位など用途に最も適したものはまだ確立されてなく、今後の大きな課題である。特にrTMSの最適刺激条件と有効刺激部位が明らかになり、長期的な影響や作用機序の解明など治療法として確立することが期待される。

References

- 1) A. T. Barker *et al.*: *Lancet*, **1**, 1325, 1986.
- 2) J. C. Rothwell (Elsevier, Philadelphia, 2005), pp. 43-60.
- 3) 玉川 聡, 魚住武則, 辻 貞俊: *日内会誌*, **94**, 782 (2005).
- 4) S. Ueno *et al.*: *J. Appl. Phys.*, **67**, 5838 (1990).
- 5) P. M. Rossini, A. T. Barker, A. Berardelli *et al.*: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **91**, 79 (1994).
- 6) Y. Ugawa, Y. Uesaka, Y. Terao *et al.*: *Ann. Neurol.*, **36**, 618 (1994).
- 7) T. Uozumi, S. Tsuji, and Y. Murai: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **81**, 251 (1991).
- 8) A. Ferbert, A. Prior, J. C. Rothwell *et al.*: *J. Physiol. (Lond.)*, **453**, 525 (1992).
- 9) T. Kujirai, M. D. Caramia, J. C. Rothwell *et al.*: *J. Physiol. (Lond.)*, **471**, 501 (1993).
- 10) Y. Ugawa, Y. Uesaka, Y. Terao *et al.*: *Ann. Neurol.*, **37**, 703 (1995).
- 11) G. Deuschl, R. Michels, A. Berardelli *et al.*: *Exp. Brain Res.*, **83**, 403 (1991).
- 12) 宇川義一: *脳神経*, **54**, 647 (2002).
- 13) A. Pascual-Leone *et al.*: *Neurology*, **44**, 892 (1994).
- 14) M. B. Ghabra and M. Hallett: *Neurology*, **52**, 768 (1999).
- 15) H. Shimamoto *et al.*: *臨床神経学*, **39**, 1264 (1999).
- 16) A. P. Strafella *et al.*: *J. Neurosci.*, **21**, RC157 (2001).
- 17) H. Shimizu *et al.*: *Tohoku J. Exp. Med.*, **189**, 203 (1999).
- 18) H. R. Siebner *et al.*: *Neurology*, **52**, 529 (1999).
- 19) 島本宝哲ら: *機能的脳神経外科*, **41**, 92 (2002).
- 20) G. Heflich *et al.*: *Hum. Psychopharmacol.*, **8**, 361 (1993).
- 21) F. Tergau *et al.*: *Lancet*, **353**, 2209 (1999).
- 22) W. H. Theodore *et al.*: *Neurology*, **59**, 560 (2002).
- 23) N. Akamatsu *et al.*: *Neurosci. Lett.*, **310**, 153 (2001).

24) C. Plewnia *et al.*: *Ann. Neurol.*, 53, 263 (2003).

(2007年10月25日受理)

魚住武則 うおずみ たけのり

昭55 九州大学医学部卒業, 昭58 産業医科大学神経内科助手,

平9 同講師, 平14 同准教授, 現在に至る。

専門 神経内科学, 神経生理学

武智詩子 たけち うたこ

産業医科大学医学部神経内科学教室

辻 貞俊 つし さだとし

産業医科大学医学部神経内科学教室

特集

パーキンソン病治療の変遷と今後の展望



<各論>

4. 非薬物療法

2) 手術療法

— 適応患者の選択と治療効果 —

Yokochi Fusako

横地 房子*

*東京都立神経病院脳神経内科

●●●
はじめに

パーキンソン病に対する定位脳手術は約70年の歴史をもち、温熱凝固による治療に加えて、慢性留置の電極による脳深部刺激療法(deep brain stimulation: DBS)が本邦で開始されて約10年が経つ。DBSによるパーキンソン病治療に対する関心は年々高まり、多くの施設でDBSが行われている。しかし、パーキンソン病治療に携わる多くの神経内科医の中にはまだ、手術治療をどのような症状に対して考慮すべきか、あるいは手術治療を考慮するタイミングはいつが良いのかなどの理解が十分に浸透しておらず、適応の判断にとまどっている様子が見受けられる。パーキンソン病患者側には脳の手術に対する恐れと同時に、多くのマスコミやインターネットを通じて得る情報によって大きすぎる期待感と自己判断による思い込みの存在があるように思える。

薬物治療のみでは改善が難しいパーキンソン病症状に対するDBSの効果には驚嘆すべきものがある。本稿では、パーキンソン病に対する手術治療を考える際の適応に関する要因や、パーキンソン病症状に対する治療効果について概説する。

●●●
現代における手術治療の役割とその効果

パーキンソン病治療の目的は、パーキンソン病症状を改善し、日常生活活動(ADL)の改善・維持、生活の質(QOL)の改善・維持、社会的生活の維持である。パーキンソン病の治療として、薬物治療、手術治療、

リハビリテーション治療がある。パーキンソン病症状治療の要は薬物治療であり、薬物治療による改善が十分に得られず、パーキンソン病症状による障害が強い場合に手術治療を行うことを考える。リハビリテーション治療は、薬物治療や手術治療でカバーすることのできない身体能力の維持が主な目的である。

パーキンソン病の症状として、運動症状と非運動症状がある。L-dopaを中心とした薬物治療も手術治療も、改善が期待できる症状は運動症状であるが、すべての運動症状を改善できるわけではない。薬物治療や手術治療による症状改善の限界と危険性を理解することが、個々の患者の長期的な治療方針を考慮する上で重要であり、手術治療の適応を考える上でも必要なことである。L-dopa治療の時代になって、パーキンソン病症状がL-dopa導入以前に比べて著しく改善し得ることは周知の事実である。と同時に、L-dopa導入以前にはなかった症状やパーキンソン病治療の問題が提起された。L-dopa治療によって惹起された症状は、L-dopaによる治療効果の日内変動や薬剤誘発性ジスキネジアであり、L-dopa治療が有効でないすくみ歩行や姿勢反射障害などの増強である。

パーキンソン病に対する手術治療として表1に示すような方法があるが、本稿では現在、手術治療の主流であるDBSについて概説する。DBSのターゲットは、表1に示すように視床、淡蒼球、視床下核、無名質があるが、現在のパーキンソン病治療の主目的である日内変動に対する治療として最も多く行われている視床下核(STN)DBSを主体に概説する。

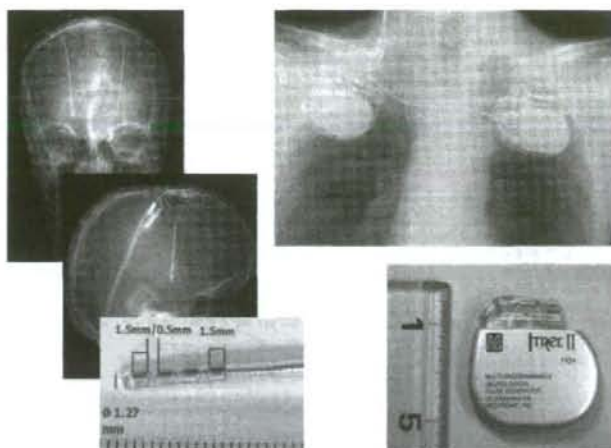


図1 両側視床下核刺激を受けた患者の頭蓋および胸部単純X線写真

脳内留置の電極と胸部皮下の刺激発生装置(電池内蔵型IPG)は、皮下を通したケーブルで結線されている。脳内の電極は4個の円柱形電極が直列し、電極間幅により最大10.5mmあるいは7.5mmの幅のところを刺激することができる。IPGの電池寿命は刺激強度によって異なるが、4~8年くらいである。電池消耗後はIPGのみを取り替える。刺激条件は電極を選び、双極あるいは単極刺激で周波数・パルス幅・刺激強度を設定する。通常条件は130 Hz・60 μ s・1.5~3.0 voltsである。患者が持つリモコンは刺激オン・オフを切り替えられるが、刺激条件は変更できない。パーキンソン病患者の場合には24時間持続して刺激をしていることが多い。

表1 パーキンソン病に対する手術治療

- ・ 定位的破壊術(温熱凝固による)
 - 視床VL・ Vim核破壊術
 - 淡蒼球内節破壊術
- ・ 脳深部刺激療法(deep brain stimulation : DBS)
 - 視床刺激
 - 淡蒼球刺激
 - 視床下核刺激
 - 無名質(視床下部)刺激
- ・ ガンマナイフによる破壊手術
- ・ 移植(胎児黒質神経細胞, スフェラミン)
- ・ 遺伝子治療

最も多く行われている治療は脳深部刺激療法、特に視床下核刺激である。

手術治療の実際

STN DBSの手順は、次の4段階のステップ、①患者選択(手術適応)、②手術、③手術の評価、④刺激調整と薬物治療の調整、に分けられる。ステップ1の患者選択(手術適応)については後述する。

ステップ2・手術として、当然であるが正確で副作用のない外科的手技が要求される。DBSに必要な外科的手技は、定位脳手術用フレームを頭蓋骨に正確に装

着し、頭部MRIで標的である神経核STNの位置を計測することから始まる。STNは組織標本で周囲を線維に囲まれた独特な形により非常に明瞭な構造物として認識されるが、MRIでは丸い構造物として認識される。STNにDBS電極を埋め込む際の電極刺入角度や目標ゼロ点の計測などは、各施設によって異なる。そのため、実際にSTNのどこが刺激されているかの絶対的な指標がなく、臨床効果を施設間で比較することが難しい場合がある。目的とした部位に電極刺入が正確に行われているかの確認のために、術中のX線写真による確認、神経生理学的な神経活動の記録によるSTNの確認、目標部位における試験的電気刺激による臨床効果のシミュレーション、内包などへの刺激波及による副作用発現有無の確認を行った後に、STNにDBS電極を留置する。その後に胸部皮下に刺激発生装置(IPG)を埋め込む(図1)。

ステップ3・手術の評価は、電極位置と臨床効果の確認である。DBS電極は4個の円柱形電極(コンタクト)が直列している。MRI画像で各電極の位置を確認し、また個々の電極で刺激をパルス幅60 μ s, 130 Hz, 刺激強度を0.5 voltsから0.5 volts刻みで3.5 voltsまで上げて、運動症状に対する効果と副作用のチェックを行う。

ステップ4・刺激調整と薬物治療の調整は、多大な時間がかかる地道な治療の積み重ねで、短時間で両者の調整はできない。特に、L-dopa製剤を多く服用しwearing-offが強い場合には、DBSを開始しただけで、すぐに最適な治療状況を得ることはできない。患者自身の薬物に対する依存からの脱却とDBSに対する理解などを含めて、術後1~2年をかけて治療を進める必要がある場合が少なくない。

●●●手術治療の適応に影響する要因

STN DBSの適応決定に影響する要因として、パーキンソン病症状、患者個々の要因(年齢、合併症)、脳萎縮、認知機能・精神症状などが挙げられる。STN DBSの臨床効果の予測因子として、L-dopaに対する反応が明らかであること、motor complicationに起因する障害があり、その運動障害が強いこと、痴呆がないこと、脳MRIの異常がないことなどが挙げられる¹⁾。年齢や罹病期間は臨床効果の予測因子にはならないが、より若く罹病期間が短い患者において、運動障害がより改善する傾向がある。L-dopa投与でより良い臨床効果が得られている場合(L-dopaが良く効く)はSTN DBSによる治療効果が高いが、L-dopaによるmotor complicationの程度は臨床効果の予測因子にはならない。L-dopaによる臨床効果ははっきりしない、あるいは高齢患者や歩行障害・姿勢異常の強い患者に対する臨床効果についての一定した見解は得られておらず、それらに対する手術適応の決定には熟慮を要する²⁾。

1. 年齢：手術治療を考える際に最適な年齢や年齢制限があるか

手術時年齢は70歳以下あるいは75歳以下が適当であるなどの記載がみられるが、年齢と治療効果の関連についての詳細な検討はなされていない。一般的に75歳以上は除外されるが、前述したように75歳以上におけるSTN DBSの効果と安全性の評価は行われていない。Welterら²⁾は、手術時年齢を56歳で分けてDBSによる治療効果をUPDRSで評価し、56歳未満群の改善が56歳以上群よりも有意に優れていたと報告している。Russmannら³⁾は、DBS治療効果を60歳以下、60~70歳、70歳以上の3群に分けて分析した。70歳以上群では術後に薬剤が減量でき、motor complicationが改善、UPDRSのオフ時motor scoreが改善しているにもかかわらず、UPDRSのADL scoreは悪化、オン時歩行が術前3.9から術後DBSオンで7.7と悪化していた。刺激によ

るUPDRSの改善と年齢に負の相関がある⁴⁾とする報告がある一方で、手術時年齢や発症時年齢によってDBSの治療効果に差はなく⁵⁾、年齢はDBS適応を考える際の絶対条件ではないとする見解もある。私見であるが高齢患者では術後の臥床時間の長さや薬物減量などによる運動機能悪化が、術後のADL、特に歩行に影響を及ぼす可能性が高いと考える。

健常者において加齢と筋力の関係を検討した筋力に対する加齢変化の研究では、男女とも50~60歳代で30歳代の筋力の70%くらいに低下する。特に上肢の筋力よりも下肢の筋力低下が目立つ⁶⁾。パーキンソン病では、パーキンソン病に由来する運動症状に加えて二次的な身体能力の低下があり、DBS治療効果に患者個々の身体能力が大きな影響をもつと考える。年齢そのものがDBSの効果に影響を及ぼすのではなく、年齢によってもたらされる身体機能の低下が影響する。高齢患者の治療を考慮する場合には、どの症状に焦点を当てて治療を行うか、一側DBSか両側DBSか、ターゲットはどこを選択するかなどについて、個々の患者の条件を熟慮して決めるべきであろう。

2. 合併症

脳血管障害、高血圧、心疾患、糖尿病などと術中の合併症や臨床効果との関連についての検討は行われていないが、全身疾患やDBS検診時に未治療の感染症や心疾患、広範な脳病変を伴う疾患を有する場合は、除外基準としてよい。

3. 認知機能・精神症状

術前の認知機能障害や精神症状とDBS臨床効果との関連についての評価は行われていない。しかし、より高齢で術前に軽度の認知機能障害を有した群で、認知機能や行動異常出現の危険性が高いと考えられている。薬物治療によって誘発された幻覚などの精神症状ならば、薬物治療による症状発現であることや薬物減量による消失を確認した上で適応を決める。うつなどの気分障害とDBSの関連についての検討もなされていないが、DBS後にうつ状態1.5~2.5%、軽躁状態4~15%の発現や、自殺や自殺企図0.5~2.9%の報告があり、それら気分障害の既往がある場合には適応を慎重に決定する。

●●●手術治療の効果

1. STN DBS適応決定の時期

パーキンソン病では、罹病期間が長いほど運動症状