

정상 성인에서 10 Hz 반복 경두부자기자극을
이용한 일차운동영역과 내측전두엽영역의
자극이 감각 및 통증 역치에 미치는 영향 비교

연세대학교 대학원

의 학 과

도 원 수

정상 성인에서 10 Hz 반복 경두부자기자극을
이용한 일차운동영역과 내측전두엽영역의
자극이 감각 및 통증 역치에 미치는 영향 비교

지도교수 박 은 숙

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2005 년 6 월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

도 원 수

도원수의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2005 년 6 월 일

감 사 의 글

본 논문을 완성하기까지 모든 방면에 끊임없는
격려와 세심한 배려로 지도해 주신 박은숙
지도교수님께 깊은 감사를 드리며, 또한 많은 관심과
격려로써 도움을 주신 김덕용 교수님, 박윤길 교수님,
유우경 교수님께 진심으로 감사드립니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 연구대상	6
2. 연구방법	6
가. 자극 위치	6
나. 반복 경두부 자기자극	7
다. 감각역치 및 통증역치 측정	7
3. 자료분석	9
III. 결과	11
1. 내측전두엽 반복 경두부 자기자극	11
2. 일차운동영역 반복 경두부 자기자극	14
IV. 고찰	17
V. 결론	22
참고문헌	23
영문요약	32

그림차례

그림 1. 내측전두엽 반복 경두개 자기자극 후 감각역치의 변화 1.....	12
그림 2. 내측전두엽 반복 경두개 자기자극 후 감각역치의 변화 2.....	13
그림 3. 내측전두엽 반복 경두개 자기자극 후 감각역치의 변화 3.....	15
그림 4. 내측전두엽 반복 경두개 자기자극 후 감각역치의 변화 4.....	16

국문요약

정상 성인에서 10 Hz 반복 경두부 자기자극을 이용한 일차운동영역과 내측전두엽영역의 자극이 감각 및 통증 역치에 미치는 영향 비교

경막외 전극의 삽입을 통한 운동영역자극은 만성통증을 감소시켜 주는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 종래의 연구들에서 시상통증, 삼차신경통, 환상통, 신경병성 통증에서 효과를 보고하였다. 최근에는 경두부 자기자극(rTMS)을 이용하여 비침습적으로 운동영역을 반복 자극할 수 있게 되면서 통증 조절을 위한 운동영역자극의 효과가 보고되고 있다. 그러나 지금까지의 연구들은 통증의 감소에 있어 보고마다 차이를 보이고 있고 대부분 통증을 조절하기 위하여 일차운동영역을 자극하여 통증의 대뇌피질의 조절에서 중요한 다른 영역들에 대한 자극의 효과에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 따라서 이 연구에서는 건강한 정상 성인을 대상으로 일차운동영역과 내측전두엽에 고빈도 (10 Hz) 반복 경두부 자기자극이 감각 역치와 통증 역치에 미치는 영향을 확인함으로써 각 영역이 통증 조절에 관여하는 역할에 대하여 확인하고 치료로 사용가능한지를 알아보고자 하였다.

건강한 젊은 성인 남녀 16 명을 대상으로 일차운동영역 자극 군 8 명과 내측전두엽 자극 군 8 명으로 나누어 반복 경두부 자기자극 전과 자극 후 1 분, 30 분, 60 분에 감각 역치와 통증 역치의 변화를

측정하였다. 반복 경두부 자기자극은 각 피검자에서 구해진 운동 역치의 90% 강도로 10 Hz, 900 개 (50 개 x 18 구간, 자극구간 간격 10 초) 자극을 대상 군 중 8 명은 내측전두엽에, 나머지 8 명은 일차운동영역에 시행하였고, 순서를 다르게 하여 위자극(sham stimulation)을 시행하였다.

내측전두엽 자극 군의 경우는 감각 역치는 반복 경두부 자기자극 전과 자극 후 시간에 따른 변화에서 시간에 따른 서로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 통증 역치의 경우는 위자극 군과 비교해서 자극 후 30 분에 통증 역치의 의미 있는 감소를 보였다 ($p < 0.05$). 반면에 일차운동영역 자극 군의 경우는 감각 역치에서 위자극 군과 비교해서 자극 후 30 분에 감각 역치의 의미 있는 증가를 보였으며, 통증 역치에서도 자극 후 1 분, 30 분에 통증 역치의 의미 있는 증가를 보였다 ($p < 0.05$).

이는 일차운동영역과 마찬가지로 내측전두엽 영역이 통증의 조절에 관여하는 것을 보여주는 결과이나, 고빈도 반복 경두부 자기자극에 대한 반응은 두 영역에서 서로 달라, 통증의 조절에 두 영역이 서로 다른 기전으로 관여할 수 있음을 알 수 있었다.

핵심 되는 말: 반복 경두부 자기자극, 일차운동영역, 내측전두엽, 앞띠영역, 통증

정상 성인에서 10 Hz 반복 경두부 자기자극을 이용한 일차운동영역과 내측전두엽영역의 자극이 감각 및 통증 역치에 미치는 영향 비교

〈지도교수 박은숙〉

연세대학교 대학원 의학과

도원수

I. 서론

경막외 전극의 삽입을 통한 운동영역자극은 만성 통증을 감소시켜 주는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 1991 년 처음으로 Tsubokawa 등¹ 이 운동영역자극을 통해 7 명의 시상통증 환자에서 좋은 효과를 보고한 이래 삼차신경통,² 환상 통,³ 신경병성 통증⁴ 에서 효과를 보고하였다.

최근에는 경두부 자기자극을 이용하여 비침습적으로 운동영역을 반복 자극할 수 있게 되면서 뇌기능 연구뿐 만이 아니라 치료로 많이 이용되고 있다.⁵ 반복 경두부 자기자극은 대뇌 피질의 흥분성에 영향을 주어 고빈도 자극을 할 경우에 흥분성이 증가되고,⁵⁻⁸ 반대로 저빈도 자극을 주었을 때는 흥분성이 감소한다.^{9,10} 이와 같은 원리를

이용하여 반복 경두부 자기자극을 통증에 사용하고자 하는 시도가 있어 왔다. Lefaucheur 등¹¹은 18 명의 심한 신경성 통증에서 10 Hz 와 0.5 Hz 의 반복 경두부 자기자극을 시행하여 비교하였을 때 0.5 Hz 자극 시에는 효과가 없었으나, 10 Hz 의 자극 시에만 효과가 있었음을 보고하였고, Pleger 등¹²은 복합국소동통증후군 I 형 7 명의 환자에서는 모두에서 의미 있게 통증이 감소함을 보고하였다. 하지만 Rollnik 등¹³은 20 Hz 의 고빈도 반복 경두부 자기자극을 만성 통증 환자에서 시행하였을 때 일부에서만 효과가 있었으나 전체적으로는 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다고 하여 보고마다 차이를 보였다. 또 지금까지의 연구들은 대부분 통증을 조절하기 위하여 일차운동영역을 자극하였고 통증의 대뇌피질의 조절에서 중요한 다른 영역들에 대한 자극의 효과에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

특히 여러 통증의 조절 기전에 대한 기능적 영상 연구들에서 앞띠영역 (anterior cingulate area)이 중요하게 작용할 것이라는 연구들이 많이 이루어졌고, 최근 Valet 등¹⁴의 연구에서는 통증을 유발한 후 통증의 전달을 방해할 수 있는 인지검사를 같이 시행할 경우 시행하지 않은 경우에 비해 앞띠영역과 뒤시상핵의 활성화가 나타나는 차이를 보임을 보고하여, 앞띠영역과 뒤시상핵과 연결이 밀접한 내측전두엽의 활성화가 통증의 조절에 중요할 것임을 시사하는 것으로 통증의 조절에서 운동영역의 자극만이 아니라

내측전두엽의 자극이 통증의 조절에 영향을 줄 수 있음을 제시하였다.

따라서 이 연구에서는 건강한 정상 성인을 대상으로 운동영역과 내측전두엽에 고빈도 (10 Hz) 반복 경두부 자기자극이 감각역치와 통증역치에 미치는 영향을 확인함으로써 각 영역이 통증 조절에 관여하는 역할에 대하여 확인하고 치료로 사용가능한지를 알아보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

뇌병변을 포함한 중추 신경계나 말초신경계의 병력이 없는 건강한 젊은 성인 남녀 16 명 (남자 9 명, 여자 7 명: 평균나이 26.7 ± 4.9 세)을 대상으로 하였다. 모든 대상자의 손의 우세성은 Edinburgh Handedness Inventory¹⁵ 를 이용하여 측정하였으며 모두 오른손잡이였다. 검사 실시 전, 모든 피검자에게 반복 경두부 자기자극의 방법을 설명하고 동의를 얻었다.

2. 연구 방법

가. 자극 위치

경두부 자기자극을 시행할 때는 대상자는 목을 지지할 수 있는 의자에 이완된 상태로 앉아 양 상지를 이완시키는 자세를 취하도록 하였다. 운동유발전위의 측정은 좌측 제 1 짧은엄지벌림근(abductor pollicis brevis)의 근육 힘살에 활동전극, 힘줄에 기준전극을 부착하여 측정하였다. 측정된 근전도 결과는 일반적인 근전도 기기 (Neuroscreen Plus, Toennies LTD, Wuerzburg, Germany)를 사용하여 증폭하였으며 10-2000 kHz 대역으로 필터링을 하였다. 경두부 자기자극은 8 자형 코일 (내부직경 3.5 cm)을 부착된

Magstim 200 자기자극기 (Magstim Company, Dyfed, Wales, UK)(최대 자극강도 2.0T)를 사용하였다. 먼저 코뿌리점 (nasion)에서 뒤통수점 (inion)까지 연결한 정중시상선과 양이간선의 교차점을 기준으로 하여 1 cm 간격으로 표시한 천을 두피에 고정시켰다. 자기자극 코일의 방향은 손잡이가 중앙에서 뒤쪽으로 45 도 각도로 향하도록 하였고, 따라서 유도된 자기방향이 중심고랑의 수직으로 들어갈 수 있도록 하였다.

자기자극 양쪽 코일의 교차하는 부분이 원하는 두피 부위에 놓이도록 하여 안정적인 유발전위가 반복적으로 얻어지는 점을 찾을 수 있도록 하였으며, 자극코일의 위치를 1 cm 간격으로 이동시키면서 가장 낮은 강도에서 5 회를 자극하여 3 회 이상 100 μ V 이상의 정점간 진폭을 나타내는 일차운동영역의 점을 구하고 역치를 측정하였으며¹⁶ 이 점을 반복 경두개 자기자극을 이용한 일차운동영역 자극위치로 정하여 표시를 한 후 자극을 시행하였다. 내측전두엽의 자극지점은 뇌파 전극을 위한 10-20 International System 의 Fz 점을 확인하고 정확한 부분에 표시를 한 후 자극을 시행하였다.¹⁷

나. 반복 경두부 자기자극

반복 경두부 자기자극은 각 피검자에서 구해진 운동역치의 90% 강도로 10 Hz, 900 개 (50 개 x 18 구간, 자극구간간 간격 10 초) 자극을 시행하였다. 또 각 실험 군에서 순서를 다르게 하여

위자극(sham stimulation)을 시행하였으며, 위자극은 자성자극기의 각도를 45 도 옆으로 비스듬히 한 상태에서 코일의 가장 바깥쪽의 한 부분이 목표 지점에 닿게 한 후 자극을 주어 자극에 따른 소리는 같은 강도로 주어지고 실제 자극은 들어가지 않도록 하였다.

다. 감각역치 및 통증역치 측정

편안하게 의자 앉은 자세로 짧은엄지벌림근 위치에 전극을 부착하고 감각신경 전기진단 검사장비인 Neurometer[®] CPT/C[®] (Neurotron, Baltimore, MD, U.S.A)를 이용하여 표준화된 전류 인지 역치 (Current Perception Threshold: CPT)와 통증 허용 역치 (Pain Tolerance Threshold: PTT)를 측정하였다.¹⁷ 검사자와 피검자가 수치를 확인할 수 없는 이중맹검 방법으로 전류 인지 역치와 통증 허용 역치를 5 Hz 와 2 KHz 의 서로 다른 빈도의 싸인 파형 자극을 주고 측정을 하였다.¹⁸ 이때 측정된 전류 인지 역치는 낮은 강도에서부터 자극을 주면서 느끼기 시작하는 점을 측정하여 구하였고 이를 감각 역치 (CPT 는 전류 인지 역치를 의미하며 1 CPT 는 0.01 mA 에 해당함)로 표현하였으며, 통증 허용 역치는 피검자가 주관적으로 가장 통증을 참을 수 있는 정도의 자극이 들어가는 점을 측정하여 통증 역치 (PTT 는 통증 허용 역치를 의미하며 1 PTT 는 0.01 mA 에 해당함)로 표시하였다.

먼저 모든 대상자들은 반복 경두개 자기자극을 시행하기 전에 감각역치와 통증역치를 구하였다. 각 감각 역치와 통증 역치는 일정한 결과를 얻을 수 있도록 반복적으로 측정하여 연속해서 3 번 동안 같은 결과가 나온 경우에 그 수치를 대상자의 역치로 측정하였다. 반복 경두부 자기자극은 두 그룹으로 나누어 8 명의 실험 군에서는 일차운동영역에, 다른 8 명의 실험 군은 내측전두엽에 자극을 시행하였으며, 각각 실험 군에서 위자극도 순서를 달리하여 시행하였다. 자기자극은 감각 역치와 통증 역치를 측정하는 손의 반대측 대뇌반구에 주었으며, 역시 모든 대상 군에서 자극을 준 후 1 분, 30 분, 60 분에 위와 같은 방법으로 감각 역치와 통증 역치를 다시 측정하여 확인을 하였다.

3. 자료 분석

각 변수에 대한 기술통계량을 얻고 종속변수의 정규분포도를 검증하기 위하여 단변인분석 (univariate analysis)을 먼저 시행하였다. 통계적인 비교는 위자극 군과 실제 반복 경두부 자기자극 군을 각각 자극영역별로 자극 전과 비교하여 자극 후의 감각 역치와 통증 역치의 변화를 비교하였다.

이를 검증하기 위하여 감각 역치와 통증 역치를 종속변수로 하여 다변량분석(mixed model)로서의 독립변수로는 반복측정된 시간 (자극 전과 자극 후 1 분, 30 분, 60 분), 위자극과 실제 반복 경두부

자기자극 여부를 적용하여 분석하였다. 모든 통계적인 분석은 SAS 8.02 (SAS Institute, Cary, NC, U.S.A)를 이용하여 시행하였다.

III. 결과

8 명의 내측전두엽 자극 군과 8 명의 일차운동영역 자극 군에서 중도 탈락자 없이 모두 실험을 마칠 수 있었다. 일차운동영역의 자극 군에서는 불편감을 호소하는 경우가 없었으나 내측전두엽의 자극 군에서는 4 명에서 약간의 불편감을 호소하였다.

1. 내측전두엽 반복 경두부 자기자극

대상자의 운동역치는 $66.6 \pm 12.8\%$ 였다. 먼저 반복 경두부 자기자극 전의 감각역치는 평균 0.43 ± 0.16 mA 로 자극 후 1 분에 0.40 ± 0.19 mA, 30 분에 0.50 ± 0.20 mA, 60 분에 0.57 ± 0.19 mA 이었다. 위자극 군에서는 자극 전 0.43 ± 0.16 mA 에서 자극 후 1 분에 0.65 ± 0.19 mA, 30 분에 0.64 ± 0.21 , 자극 후 60 분에 0.58 ± 0.14 mA 이었다. 반복 경두부 자기자극 전과 자극 후 시간에 따른 변화를 mixed model 을 이용하여 분석했을 때 시간에 따른 서로 유의한 차이를 보이지 않았다 (자극 전과 자극 후 1 분: $F=1.02$, $p=0.3244$, 자극 전과 자극 후 30 분: $F=3.42$, $p=0.0784$, 자극 전과 자극 후 60 분: $F=1.02$, $p=0.3244$) (그림 1).

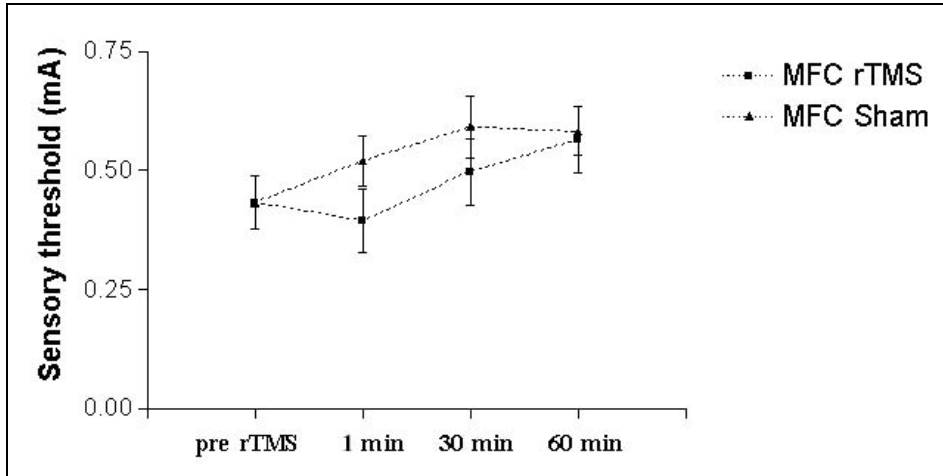


그림 1. 내측전두엽 반복 경두개 자기자극 후 감각역치의 변화. 자극 전과 비교하여 자극 후 1 분, 30분, 60분 모두에서 위자극과 비교하여 의미 있는 변화를 보이지 않았다. MFC rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation on medial frontal cortex, MFC Sham: Sham stimulation on medial frontal cortex.

그러나 반복 경두부 자기자극 전의 통증역치는 평균 4.73 ± 1.49 mA 으로 자극 후 1분에 4.11 ± 2.33 mA, 30분에 3.10 ± 1.35 mA, 60분에 3.35 ± 1.65 mA 로 자극 후 통증역치가 감소하였으며, 특히 자극 후 30분에 통증역치가 가장 낮게 감소하였다. 그러나 위자극 군에서는 자극 전 4.73 ± 1.49 mA 에서 자극 후 1분에 4.75 ± 1.30 mA, 30분에 4.58 ± 1.19 mA, 자극 후 60분에 4.39 ± 1.01 mA 으로 차이가 없었다. 반복 경두부 자기자극 전과 자극 후 시간에 따른 변화를 mixed model 을 이용하여 분석했을 때 위자극 군과

비교해서 자극 후 30 분에 통증역치의 의미 있는 감소를 보였다 (자극 전과 자극 후 1 분: $F=2.29$, $p=0.1453$, 자극 전과 자극 후 30 분: $F=7.83$, $p=0.00108$, 자극 전과 자극 후 60 분: $F=1.46$, $p=0.2397$) (그림 2).

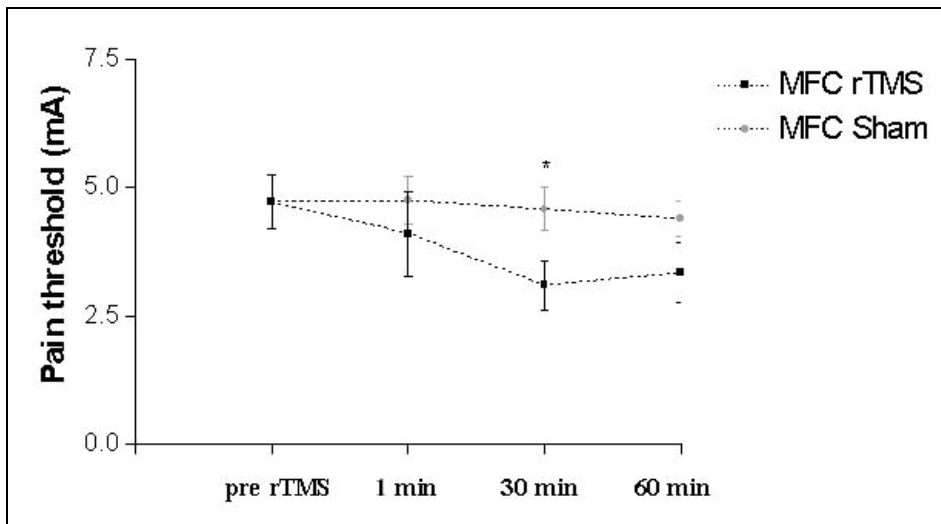


그림 2. 내측전두엽 반복 경두개 자기자극 후 통증역치의 변화. 자극 전과 비교하여 자극 후 30분에서 위자극과 비교하여 의미 있는 통증역치의 감소를 보였다.

* $P<0.05$. MFC rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation on medial frontal cortex, MFC Sham: Sham stimulation on medial frontal cortex.

2. 일차운동영역 반복 경두부 자기자극

대상자의 운동 역치는 $72.4 \pm 12.8\%$ 였다. 반복 경두부 자기자극 전의 감각 역치는 0.48 ± 0.16 mA 로 자극 후 1 분에 0.55 ± 0.19 mA, 30 분에 0.73 ± 0.24 mA, 60 분에 0.68 ± 0.25 mA 로 자극 후 감각 역치가 증가하였으며, 특히 자극 후 30 분에 평균 감각 역치가 가장 높게 증가하였다. 그러나 위자극 군에서는 자극 전 0.48 ± 0.16 mA 에서 자극 후 1 분에 0.50 ± 0.19 mA, 30 분에 0.53 ± 0.19 mA, 자극 후 60 분에 60 분에 0.54 ± 0.21 mA 로 차이가 없었다. 반복 경두부 자기자극 전과 자극 후 시간에 따른 변화를 mixed model 을 이용하여 분석했을 때 위자극 군과 비교해서 자극 후 30 분에 감각 역치의 의미 있는 증가를 보였다 (자극 전과 자극 후 1 분: $F=0.50$, $p=0.4865$, 자극 전과 자극 후 30 분: $F=5.30$, $p=0.0317$, 자극 전과 자극 후 60 분: $F=2.01$, $p=0.1712$)(그림 3).

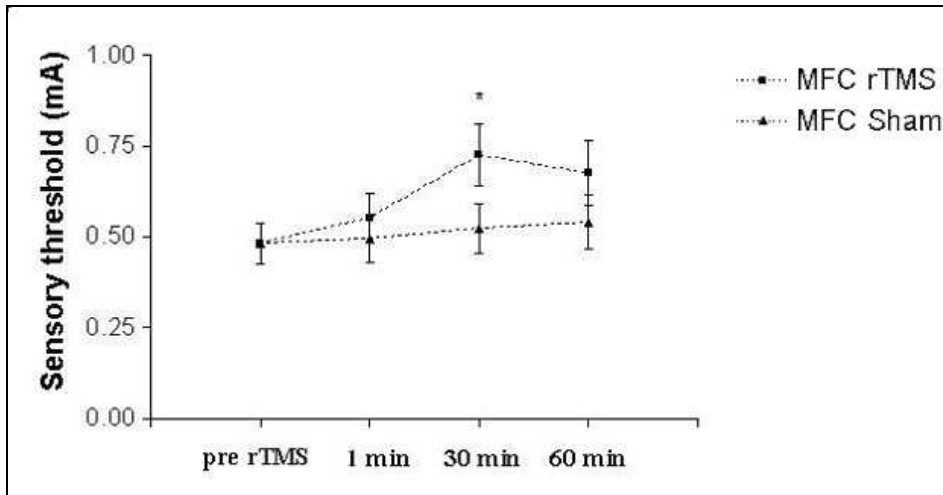


그림 3. 일차운동영역 반복 경두개 자기자극 후 감각역치의 변화. 자극 전과 비교하여 자극 후 30분에서 위자극과 비교하여 감각역치가 의미 있게 증가하였다.

* P<0.05. MFC rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation on medial frontal cortex, MFC Sham: Sham stimulation on medial frontal cortex.

반복 경두부 자기자극 전의 통증역치는 4.15 ± 2.08 mA 로 자극 후 1분에 5.03 ± 2.62 mA, 30분에 5.80 ± 2.53 mA, 60분에 5.06 ± 2.71 mA 로 자극 후 통증역치가 증가하였으며, 특히 자극 후 30분에 통증역치가 가장 높게 증가하였다. 그러나 위자극 군에서는 자극 전 4.15 ± 2.08 mA 에서 자극 후 1분에 4.54 ± 2.13 mA, 30분에 4.24 ± 1.89 mA, 자극 후 60분에 4.44 ± 2.10 mA 로 차이가 없었다. 반복 경두부 자기자극 전과 자극 후 시간에 따른 변화를

mixed model 을 이용하여 분석했을 때 위자극 군과 비교해서 자극 후 1 분과 30 분에 통증역치의 의미 있는 증가를 보였다 (자극 전과 자극 후 1 분: $F=6.86$, $p=0.0161$, 자극 전과 자극 후 30 분: $F=15.97$, $p=0.0007$, 자극 전과 자극 후 60 분: $F=0.00$, $p=1.0000$) (그림 4).

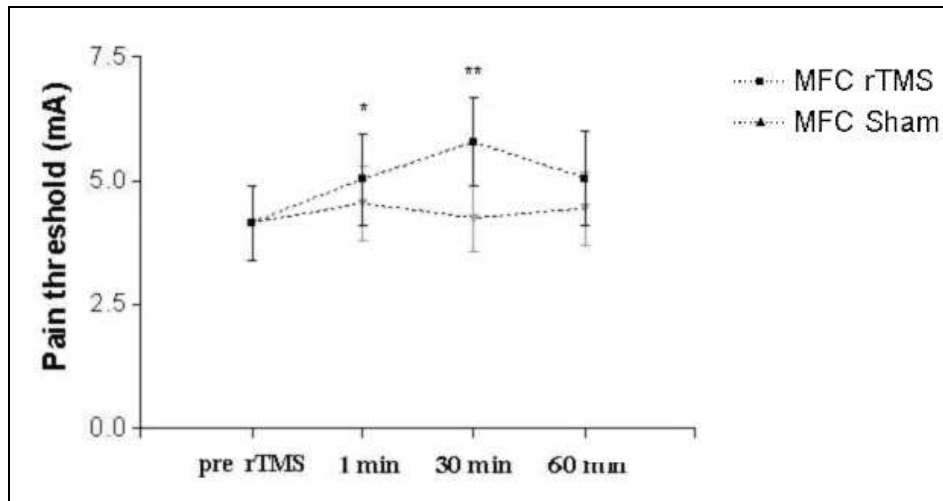


그림 4. 일차운동영역 반복 경두개 자기자극 후 통증역치의 변화. 자극 전과 비교하여 자극 후 1분과 30분에서 위자극과 비교하여 의미 있는 통증역치의 증가를 보였다. PTT: Pain tolerance threshold (1 PTT = 0.01 mAmperes). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. MFC rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation on medial frontal cortex, MFC Sham: Sham stimulation on medial frontal cortex.

VI. 고찰

경막외 전극의 삽입을 통한 운동영역자극은 심한 신경인성 통증 조절에 효과가 있음이 보고되어 왔다.^{1,18} 이러한 통증의 조절은 처음으로 대상이 되었던 시상통증¹ 뿐 만이 아니라 삼차신경통,² 환상통,³ 신경병성 통증⁴ 등 다양한 질환에서 효과가 보고되고 있다. 이와 같은 효과에도 불구하고 심한 신경병성 통증에 국한되어 사용되는 것은 이러한 방법이 침습적이기 때문으로 생각된다.

최근에 많이 사용되고 있는 경두부 자기자극은 비침습적으로 대뇌피질을 자극할 수 있는 방법으로 특히 일정 빈도로 반복해서 자극을 할 수 있는 반복 경두부 자기자극은 빈도에 따라 대뇌 피질의 흥분성을 조절할 수 있어 다양한 치료방법으로 사용될 수 있다.⁵⁻⁸

따라서 이와 같은 반복 경두부 자기자극이 침습적 운동영역자극 효과를 좀 더 간단하고 비침습적으로 통증을 조절하기 위한 방법으로 사용되고 있다. 반복 경두부 자기자극을 통증 조절에 이용한 연구들을 보면 Lefaucheur 등¹¹은 18 명의 심한 신경성 통증에서 10 Hz 와 0.5 Hz 의 반복 경두부 자기자극을 시행하여 비교하였을 때 0.5 Hz 자극에서는 효과가 없었으며, 10 Hz 의 자극에서만 효과가 있었음을 보고하였다. 또 Pleger 등¹²은 복합국소통증증후군 I 형 환자에서는 7 명의 대상으로 하였을 때 모두에서 의미 있게 통증이 감소한다고 하여 반복 경두부 자기자극이 통증 조절에 효과가 있음을 보고하였다. 반면에 Rollnik 등¹³은 20 Hz 의 고빈도 반복 경두부

자기자극을 만성통증 환자에서 시행하였을 때 일부에서만 효과가 있었으나 전체적으로는 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않았다고 하여 그 효과 및 자극의 조건 등이 다양하게 보고되고 있다. 따라서 이 연구에서는 일차적으로 운동영역의 반복 경두부 자극이 실제로 효과가 있는지 확인하기 위하여 일반적으로 많이 사용하는 고빈도 (10 Hz)로 일차운동영역을 자극하였다. 또 지금까지 대부분의 연구와는 달리 정상인에서 반복 경두부 자기자극이 유도된 급성 통증 및 감각 역치의 변화를 확인하여 Capsaicin 을 주사하거나 레이저를 이용한 통증의 시간에 따른 변화에서 있을 수 있는 통제하기 어려운 요인들로 인한 오류를 줄이고자 하였다.

결과적으로 일차운동영역의 자극 군에서는 감각역치와 통증역치가 모두 증가되는 것을 확인할 수 있었다. 운동영역자극에서 감각의 변화는 통증의 조절과 밀접한 관련이 있음이 보고되어 왔다.¹⁹ 즉 통증 부위의 감각 손상이 적을수록 운동영역자극의 효과가 좋은 결과를 보였고, 운동영역자극을 통해서 통증을 호전 시켰을 뿐만 아니라 감각 판별 능력의 향상을 가져왔는데, 이는 운동영역자극이 비통증성 감각 입력의 조절을 강화하여 통증의 조절에 관여하였을 것으로 설명하고 있다. 그러나 이 연구의 결과에서는 일차운동영역의 반복 경두부 자기자극 후 감각역치가 오히려 증가되는 소견을 관찰할 수 있었다. 이전의 연구에서는 통증이 있는 환자에서는 통증감각에 대한 시상의 과반응으로 정상적인 감각의 처리과정이 장애를 받게

되고 따라서 자극 후 오히려 감각관별 능력은 좋아지는 결과를 얻었을 것으로 보고되었지만, 정상인에서는 이러한 과반응이 나타나지 않으므로 억제성 연결의 강화가 통증뿐만이 아니라 감각 역치의 상승으로 나타날 수 있을 것이다. 이는 단일 경두부 자기자극에 의한 감각의 변화 연구들에서 확인할 수 있다.²⁰⁻²² 또 이러한 운동영역의 자극이 빈도에 따른 반응의 차이가 없는 점도 빈도보다는 다른 기전에 의해서 조절이 될 수 있음을 제시한다고 할 수 있다. 즉 직접적인 대뇌피질의 흥분도의 변화에 따른 변화라면 저빈도 자극과 고빈도 자극이 서로 다른 효과를 가져와야 할 것으로 예상할 수 있지만 통증의 조절에서 저빈도 자극과 고빈도 자극에서 효과는 비슷하게 보고되는 것도 이러한 전달기전이 직접적인 대뇌피질의 흥분도의 변화가 아닌 빈도와 상관없는 이차적인 부분의 변화에 의해서 이루어진다고 생각할 수 있다.^{11,12,17,23} 이 연구에서도 통증 역치는 이전의 연구들과 같이 증가되었는데,^{12,24} 이러한 통증 역치의 증가는 이 연구에서 시행한 자극이 역치하 자극으로 손의 근육의 수축이 없었고 다른 말초에 가해진 자극이 없는 점 등으로 미루어 중추신경계에 의한 조절일 것으로 생각할 수 있다.²⁵ 이러한 통증의 조절 기전으로 가장 유력하게 설명되고 있는 기전은 위에서 간단하게 언급한 바와 같이 운동영역 자극이 척수로 내려가는 하행성 경로에 억제성 조절을 한다는 가설이다.^{26,27} 실제로 운동영역과 감각과정에 관여하는 여러 구조, 특히 시상의 핵과 서로

해부학적으로 연결이 되어 있음이 보고되었으며,²⁸ 이 연결은 대부분 억제성인 것으로 보고되었다.²⁸⁻³¹ 따라서 운동영역의 고빈도 자극에 의한 일차운동영역의 활성화에 의해 동측 시상의 억제성 신경활성화에 의해 당대사가 증가되는 변화를 초래하고,^{26,27,32} 통증의 상행성 경로를 차단하는 결과를 유도하여 통증이 조절되는 것으로 생각된다. 따라서 이 연구에서도 다른 침습적 운동영역 자극 결과와 마찬가지로 기전으로 통증 역치가 증가하는 결과를 보였을 것으로 생각된다.

그러나 통증의 대뇌피질의 조절에 대한 기능적 영상 연구들에서 앞띠영역이 통증의 조절에 중요하게 작용할 것이라는 연구들이 많이 이루어졌다. 앞띠엽이 통증의 인지과정에 작용하며, 유해한 자극에 직접적으로 반응하는 것으로 알려져 있다.³³ 특히 통증 자극이 길고 강할수록 앞띠엽의 활성화도가 증가하며,^{34,35} 통증 환자에서 띠절제술(cingulotomy)을 시행한 경우 통증을 없애는 것이 아니라 통증의 인지를 변화시켜 더 이상 통증에 의해 일상생활의 작업들이 방해받지 않는다고 하였다.^{36,37} 최근 Valet 등¹⁴의 연구에서는 앞띠영역과 뒤시상핵과 연결이 밀접한 내측전두엽의 활성화가 통증의 조절에 중요할 것임을 시사하는 연구결과를 보여 통증의 조절에서 운동영역의 자극만이 아니라 내측전두엽의 자극이 통증의 조절에 영향을 줄 수 있음을 제시하였다. 그러나 이러한 결과들에서 앞띠엽의 활성화가 통증이 발생하였을 때 이를 억제하기 위하여 활성화가 증가되는지 이 영역의 활성화도의 증가가 통증의 민감도를 증가시켜서

활성이 증가되는지에 대한 부분은 명확하지 않다. 따라서 이 연구에서는 일차운동영역의 자극과 마찬가지로 대뇌피질의 흥분도를 증가시키는 고빈도 자극을 가하였을 때 변화를 확인하였는데 그 결과는 일차운동영역과 반대로 오히려 통증 역치가 감소하는 결과를 보였다. 이는 앞띠엽의 자극이 통증의 민감도를 증가시키는 결과를 가져왔고 이는 일차운동영역의 자극과는 다른 기전으로 통증에 관여함을 알 수 있다고 할 수 있다. 동물실험에서 포르말린 검사 (formalin test)를 이용하였을 때 앞띠엽은 통증을 세밀화하는 복잡한 기능이 있다고 하였고,³⁸⁻⁴⁰ 특히 앞띠영역의 병변은 포르말린 주사 후 15-20 분에 통증 행동 지표의 감소를 초래하며,⁴¹ 통증에 의해 유도된 조건 회피 반사도 감소되는 등의 결과⁴² 이 연구의 결과와 일치한다고 할 수 있다. 또 운동영역 자극에서는 감각 역치의 변화가 같이 일어난 것과는 달리 통증 역치 만의 변화를 보인 것은 앞띠엽의 흥분도의 변화는 주로 통증의 처리에 영향을 미치고 감각의 처리 과정과는 밀접한 관계가 없음을 수 있음을 보여준다.

V. 결론

16 명의 정상 성인에서 8 명의 내측전두엽 자극 군과 8 명의 일차운동영역 자극 군으로 나누어 10 Hz 고빈도 반복 경두부 자기자극을 하였을 때 통증 역치와 감각 역치의 변화를 측정한 결과 통증 역치의 경우 위자극 군과 비교하여 내측전두엽 자극 군의 경우는 통증 역치가 의미있게 감소하는 것을 알 수 있었으며, 반대로 일차운동영역 자극 군에서는 통증 역치가 의미 있게 증가되는 결과를 얻었으며, 감각 역치의 경우는 일차운동영역의 자극만이 위자극과 비교해서 유의한 역치의 증가를 보였다. 이는 일차운동영역과 마찬가지로 내측전두엽 영역이 통증의 조절에 관여하는 것을 보여주는 결과이나, 고빈도 반복 경두부 자기자극에 대한 반응이 서로 달라 통증의 조절에 두 영역이 서로 다른 기전으로 관여할 수 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S.
Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:131-134.
2. Meyerson BA, Lindblom U, Linderöth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:150-153.
3. Sol JC, Casaux J, Roux FE, Lotterie JA, Bousquet P, Verdier JC, et al.
Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: correlations between pain relief and functional imaging studies. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:172-176.
4. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, et al. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain* 1999;82:245-251.
5. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117 :847-858.

6. Jennum P, Winkel H, Fuglsang-Frederiksen A. Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:96-101.
7. Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998;122:79-84.
8. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000;133:425-430.
9. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-343.
10. Romero JR, Anshel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2002;113:101-107.
11. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12:2963-2965.

12. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M.
Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 2004;356:87-90.
13. Rollnik JD, Wustefeld S, Dauper J, Karst M, Fink M, Kossev A, et al.
Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *Eur Neurol* 2002;48:6-10.
14. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, et al.
Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004;109:399-408.
15. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
16. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79-92.
17. Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, et al.
Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2003;114:860-866.

18. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:137-139.
19. Drouot X, Nguyen JP, Peschanski M, Lefaucheur JP. The antalgic efficacy of chronic motor cortex stimulation is related to sensory changes in the painful zone. *Brain* 2002;125:1660-1664.
20. Cohen LG, Bandinelli S, Sato S, Kufta C, Hallett M. Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:366-376.
21. Morita H, Petersen N, Nielsen J. Gating of somatosensory evoked potentials during voluntary movement of the lower limb in man. *Exp Brain Res* 1998;120:143-152.
22. McKay DR, Ridding MC, Miles TS. Magnetic stimulation of motor and somatosensory cortices suppresses perception of ulnar nerve stimuli. *Int J Psychophysiol* 2003;48:25-33.
23. Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, D NS, Arai N, Mochio S, et al. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain* 2004;107:107-115.
24. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Nguyen JP. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive

transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2004;34:91-95.

25. Touge T, Gerschlager W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 2001;112:2138-2145.
26. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, et al. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995;62:275-286.
27. 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;83:259-273.
28. Shin HC, Chapin JK. Mapping the effects of motor cortex stimulation on somatosensory relay neurons in the rat thalamus: direct responses and afferent modulation. *Brain Res Bull* 1990;24:257-265.
29. Coulter JD, Maunz RA, Willis WD. Effects of stimulation of sensorimotor cortex on primate spinothalamic neurons. *Brain Res* 1974;65:351-356.
30. Anderson J. Sensory intervention with the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Am J Occup Ther* 1986;40:19-26.

31. Shin HC, Chapin JK. Mapping the effects of motor cortex stimulation on single neurons in the dorsal column nuclei in the rat: direct responses and afferent modulation. *Brain Res Bull* 1989;22:245-252.
32. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Bonnefoi F, et al. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;68:141-148.
33. Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 1999;2:403-405.
34. Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, Minoshima S. Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 2001;85:951-959.
35. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968-971.
36. Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H. Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 1999;53:819-824.
37. Cohen RA, Kaplan RF, Zuffante P, Moser DJ, Jenkins MA, Salloway S, et al. Alteration of intention and self-initiated action associated with bilateral anterior cingulotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:444-453.

38. Vaccarino AL, Melzack R. Temporal processes of formalin pain: differential role of the cingulum bundle, fornix pathway and medial bulboreticular formation. *Pain* 1992;49:257-271.
39. Fuchs PN, Balinsky M, Melzack R. Electrical stimulation of the cingulum bundle and surrounding cortical tissue reduces formalin-test pain in the rat. *Brain Res* 1996;743:116-123.
40. Wei F, Wang GD, Kerchner GA, Kim SJ, Xu HM, Chen ZF, et al. Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression. *Nat Neurosci* 2001;4:164-169.
41. Donahue RR, LaGraize SC, Fuchs PN. Electrolytic lesion of the anterior cingulate cortex decreases inflammatory, but not neuropathic nociceptive behavior in rats. *Brain Res* 2001;897:131-138.
42. Johansen JP, Fields HL, Manning BH. The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8077-8082.

Abstract

**Comparison of the effects of the primary motor cortex
and medial frontal cortex stimulation
on pain and sensory perception in healthy volunteers
using 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation**

Won Su Doh

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Eun Suk Park)

It is known that motor cortex stimulation by inserting an electrical probe through the epidural space decreases pain. Researchers reported in previous studies that this stimulation is also effective for reducing thalamic pain, trigeminal neuropathic pain, phantom limbic pain, and neuropathic pain. The effectiveness of motor cortex stimulation for controlling pain was reported recently using non-invasive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Nonetheless, the degree of pain reduction has been different in each study, and not many studies have been done on the effects of stimulating other areas of the brain important for controlling pain by stimulating the primary motor cortex area. Thus, repetitive transcranial magnetic stimulation (10Hz) was applied in

the motor cortex and medial frontal cortex to examine the effects on current perception threshold (CPT) and pain tolerance threshold (PTT) in healthy adults, for the purpose of examining the role of each area of the brain for controlling pain and the possibility of actually applying this method in clinical settings.

In 16 healthy young male and female adults (9 men and 7 women whose mean age was 26.7 ± 4.9 years), repetitive transcranial magnetic stimulation was applied in the primary motor cortex in 8 subjects and the medial frontal cortex, 8 subjects. Changes in CPT and PTT were measured before stimulation and by stimulation 1, 30 and 60 min. Repetitive transcranial magnetic stimulation was applied at 10 Hz, which was 90% of motor threshold, at 900 sites (50 sites x 18 areas at an interval of 10 sec between stimulation areas). Sham stimulation was also done by changing the order of stimulation.

In the subjects whose medial frontal cortex was stimulated, CPT was not significant difference according to time after repetitive transcranial magnetic stimulation, but PTT was significantly decreased by 30 min after stimulation compared with sham stimulation ($p < 0.05$). On the other hand, in the subjects whose primary motor cortex was stimulated, CPT was significantly increased by 30 min after stimulation compared with sham stimulation and PTT was also significantly increased by 1 and 30 min after stimulation ($p < 0.05$), suggesting that the medial frontal cortex also participates in controlling pain as in the case of primary motor cortex. However, each area showed an opposite response to

repetitive transcranial magnetic stimulation, suggesting that a different mechanism of controlling pain is involved in each area.

Keywords: repetitive transcranial magnetic stimulation, primary motor cortex, medial frontal cortex, anterior cingulate area, pain