

経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療 (MRgFUS) の現状と可能性

平林 秀裕¹⁾, 大西 英之²⁾, 福留 賢二²⁾, 小坂田 陽介³⁾

1) 国立病院機構奈良医療センター脳神経外科, 2) 大西脳神経外科病院脳神経外科, 3) 同 脳神経内科

MR-guided Focused Ultrasound Treatment : Current Status and Feasibility

Hidehiro Hirabayashi, M.D.¹⁾, Hideyuki Ohnishi, M.D.²⁾, Kenji Fukutome, M.D.²⁾, and Yosuke Osakada, M.D.³⁾

1) Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nara Medical Center, 2) Department of Neurosurgery, Ohnishi Neurological Center, 3) Department of Neurology, Ohnishi Neurological Center

The history of tremor surgery began with radiofrequency (RF) thalamotomy by Hassler in 1954, and deep brain stimulation (DBS) therapy replaced it as the gold standard for tremor surgery as soon as Benabid developed it in 1987. Elias reported the treatment of essential tremor (ET) with MRI-guided focused ultrasound therapy (MRgFUS) in 2010, after which ablation surgery has been revived rapidly.

ExAblate Neuro 4000® is a piece of stereotactic neurosurgical equipment that can make an ablation lesion without craniotomy under monitoring the coagulation site and temperature. Although it is a high-precision surgical device, the success or failure of treatment depends largely on the skull density ratio (SDR) and the location of the target. For ET, SDR 0.4 or higher is desirable; the highest clinical effect is obtained at a coagulation temperature of 55–56°C, and bilateral surgery could be possible. The posteroverentral pallidum is a target for dyskinesia in Parkinson's disease (PD). However, the optimal target for PD with MRgFUS is controversial. It is also clinically applied to other brain tumors, stroke, obsessive-compulsive disorder, hamartoma, etc. The reversible opening of the blood-brain barrier by the combination of ultrasound and microbubbles is expected to be a breakthrough in the treatment of intractable neurological diseases.

(Received February 9, 2022; accepted April 5, 2022)

Key words : MRI-guided focused ultrasound (MRgFUS), essential tremor (ET), Parkinson's disease (PD), blood-brain barrier (BBB), ablation surgery

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 31 : 454–463, 2022

MRgFUS が機能神経外科領域に与えるインパクト

定位脳手術の革新的なモダリティとして MR ガイド下集束超音波治療 (MRI-guided focused ultrasound : MRgFUS) が登場した。約 1,000 本の超音波ビームを、虫眼

鏡で太陽光を集めて紙を焼くようにターゲットに集束させ、切らずに脳の病気を治療できる画期的な装置である。そのインパクトは大きく、日本定位・機能神経外科学会の手術統計によると、従来の定位脳手術の総手術件数が微増、パーキンソン病や他の不随意運動疾患に対する脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) は減少

連絡先：平林秀裕, 〒630-8053 奈良県奈良市七条 2-789 国立病院機構奈良医療センター脳神経外科
Address reprint requests to: Hidehiro Hirabayashi, M.D., Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nara Medical Center, 2-789 Shichi-jo, Nara-shi, Nara 630-8053, Japan

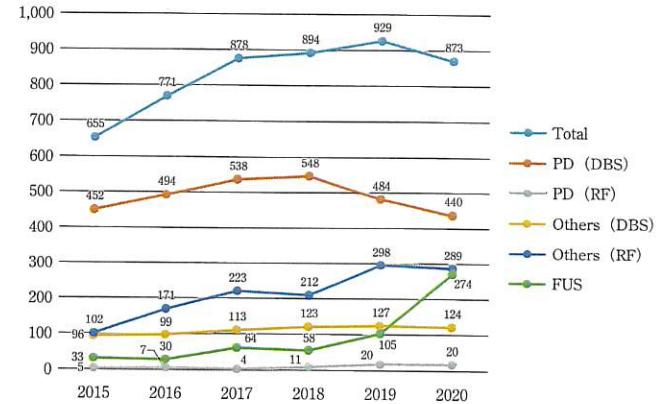


Fig. 1 Changes in the number of stereotactic surgeries in Japan

PD : Parkinson's disease, Others : essential tremor, dystonia, and pain, DBS : deep brain stimulation, RF : radiofrequency ablation, FUS : MRI-guided focused ultrasound

している。一方MRgFUSは、過去5年間で33例から274例と9倍に激増し、この影響で一度は廃れた高周波凝固術 (radiofrequency ablation : RF) も増加している (Fig. 1)。

MRI ガイド下集束超音波装置

1880年キュリー兄弟により発見された電圧効果により生み出される超音波は、軍事利用もされたが医学への応用も盛んで、1940年代にはフライ兄弟が複数の超音波発信機により超音波を標的に集束させ、周囲の組織を損傷することなく凝固巣を作成することに成功した。しかしながら当時の技術では開頭が必要で、治療の進行状態をモニタリングすることもできず実用化にはいたらなかった²⁸⁾。1990年代になるとMRI内で作動する超音波発振装置 (phased array transducers) が開発され、プロトン共鳴周波数 (proton resonant frequency : PRF) が、温度に応じてわずかにシフト (0.01 ppm/°C) する物理現象を利用した温度測定技術が確立された¹⁵⁾。また超音波は、エネルギーが密な部分と疎な部分が繰り返して進行する継波 (疎密波) のので、進路上に気泡があると減圧領域で気泡が大きくなり、加圧領域で気泡が圧縮されるキャビテーション現象を生じる。これが繰り返されると気泡は不安定なまでに大きくなり、激しく潰れる壊壊現象を起こし、高温・高圧 (5,000°C, 5,000気圧) を発生し、重大な事故の原因となる。このキャビテーションは、

超音波エネルギーが大きいほど発生しやすい²⁷⁾²⁸⁾。ExAblate Neuro 4000® (InSightec, Haifa, Israel) は、MRI下で凝固部位と温度をリアルタイムに監視し、キャビテーションをコントロールできる精密かつ安全な脳疾患治療装置として開発された (Fig. 2)。

この装置は、半球内面に1,024個の超音波発振素子 (エレメント) を配列した phased array transducers、位置決めシステム、定位ヘッドフレームで構成される¹⁶⁾²⁴⁾。

トランステューザーと頭部の間は、頭部冷却のため脱氷された冷却水 (1.2 ppm 未満の溶存酸素) で満たされる。水中を進行した超音波が垂直に頭蓋骨へ入射する (入射角 0°) ときは、反射は最小限であるが、入射角が 35 度 (臨界角度) を超えると超音波は反射されて焦点形成できない。このため頭蓋中心付近の凝固はできるが、周辺部の凝固は困難になる。各エレメントからの超音波は、通過する頭蓋骨部位により位相のずれが生じるが、CT 値をもとに位相のずれを修正して標的に超音波エネルギーが集束するようしている (Fig. 2B)。超音波エネルギーは頭蓋骨で約 1/5 に減衰される (Fig. 2C)。超音波の透過率は、頭蓋骨密度比 (skull density ratio : SDR) から計算する⁵⁾。本態性振戦 (essential tremor : ET) の場合 SDR 値 0.4 以上が望ましい。超音波照射にあたっては、異常発熱の原因となる頭蓋内石灰化領域や超音波が伝播できない副鼻腔洞、メンブレン内空気を超音波が通らないように照射計画を立てる。実際の術中モニタ

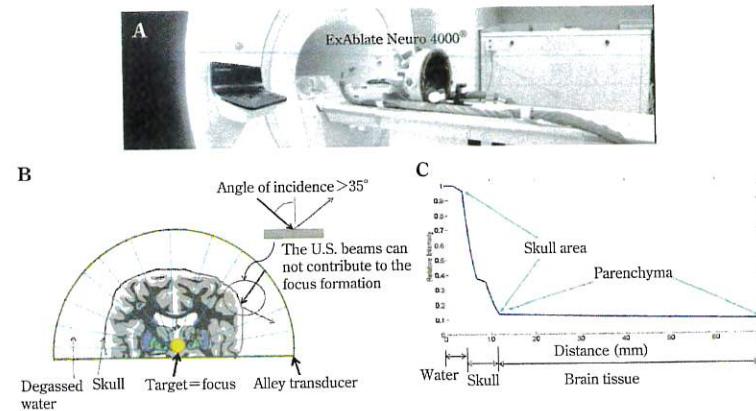


Fig. 2 MRI-guided focused ultrasound surgery

A : ExAblate Neuro 4000[®]. ExAblate Neuro 4000[®] consisting of an array transducer and a frame fixation device was set on the cradle of the MRI.
B : Propagation of acoustic energy. The focus of ultrasonic waves from the array transducer consisting of 1,024 ultrasonic oscillating elements arranged in a hemisphere was aligned with the target in the brain, and ablation surgery was conducted.

The space between the transducer and head was filled with cooling degassed water (less than 1.2 ppm of dissolved oxygen) to cool the head.

When the ultrasonic waves traveling in the water are vertically incident on the skull (incident angle 0°), the reflection is minimal; however, when the incident angle exceeds 35° (critical angle), the ultrasonic waves are reflected and are unable to form the focus. Because ultrasonic waves were scattered by air bubbles adhering to the hair, complete shaving was performed.

The skull is heterogeneous; therefore, the ultrasonic waves from each element are phase-delayed by the passage site, and the phase is adjusted such that each ultrasonic wave is focused on the target.

C : The relationship between the relative intensity of acoustic energy and the distance from the transducer.

The absorption rate of the bone (skull and calcification area) was approximately five times that of the parenchyma. The skull is composed of dense and spongy bones; however, as age increases, the spongy part becomes hollower, and ultrasonic waves are partially reflected and attenuated. The bone structure of the patient was modeled from the CT images, the skull density ratio (SDR) was calculated, and the transmittance of ultrasound was evaluated.

リング画面を Fig. 3 に示す。

本装置による治療は 2016 年に米国食品医薬品局 (FDA) に認可され、本邦では 2019 年 6 月に ET に、2020 年 9 月にパーキンソン病に対する適応が保険収載された。

本態性振戦 (ET) の治療

ET は最もポピュラーな不随意運動で、有病率は 0.4~3.9% とされる¹³⁾。特徴は両側性で、上肢に出現すること多、下肢や体幹部の振戦の有無は問わず、軽微な神経徵候を伴うときは、ET プラスと診断される³⁾。振戦の発現

には皮質-橋-小脳-視床-皮質ループとギラン・モラレの三角 (歯状核-赤核-下オーリーブ核-歯状核) が関係し、下オーリーブ核が律動の起源とされる¹²⁾。日常生活が妨げられるときに、プロプラノロール、アロチノロール、ブリミドンなどによる薬物療法が行われ、無効なときは外科治療が考慮される。手術標的は、視床腹側中間核 (Vim 核) や posterior subthalamic area (PSA) である。Vim 核は、上肢振戦には有効であるが、体幹振戦の制御には難がある。一方 PSA は Vim 核よりも近位筋、遠位筋、体幹の広い領域に効果的に作用する⁴⁾。ただし構語障害や脱力などの有害事象をきたしやすいので注意が必要である。

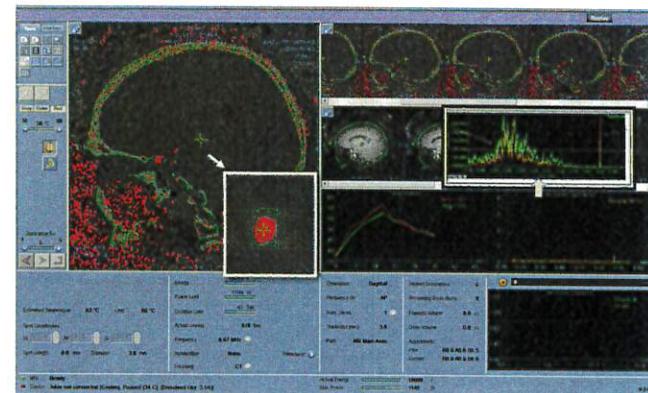


Fig. 3 Monitoring temperature and cavitation during ultrasonic irradiation

Screen left : MR temperature image. The proton resonant frequency (PRF) shifts slightly ($0.01 \text{ ppm}/^{\circ}\text{C}$) with temperature; hence, the phase of the MR consultation signal changes depending on the temperature. This phase change is reflected in the phase of each pixel in the MR image after the image reconstruction. By subtracting the phase images of two MR images that are temporally adjacent to each other during ultrasonic irradiation, an MR temperature image showing the temperature distribution can be obtained. This makes it possible to detect the position and temperature of a lesion in real-time.

Upper right of the screen : Elapsed temperature image (every 3 seconds).

Middle right of the screen : Screen (composite) when cavitation occurred. Cavitation is more likely to occur as the ultrasonic energy increases.

Lower right of the screen : The left shows the change in the temperature of the coagulation site over time. Red represents the change in one pixel of the maximum temperature. Green represents the average temperature change in the nine adjacent pixels.

1.4) を用いて、Vim 核内で凝固巣が外側、尾側寄りに形成されるよう計画している。

低出力エネルギー (約 45°C) で MR サーモグラフィによる 3 つの直交面での正確な焦点合わせを実施後、治療効果と有害反応を確認しながら徐々にエネルギーを上げ、55°C 以上になるように照射を繰り返した。

凝固巣は、“island and moat” 状となる (Fig. 4A)。その後は、急性炎症反応に続き、慢性炎症とリモデリングが起こり、細胞の再生、増殖、移動、線維芽細胞の浸潤、破片の除去が続き、3 カ月くらいするとグリオーシスによって瘢痕形成される²⁸⁾。その体積・形状はかなり一定で、上下にやや長い楕円球体である (Fig. 4B)。また誤差精度は 1 mm 以内である (Fig. 4C)。

ところで脳組織を壊死させる凝固温度と超音波照射時間の関係は、Separato and Dewey の式に従う¹⁵⁾。43°C が生体組織に対する熱線量臨界値細胞（組織を死滅させる

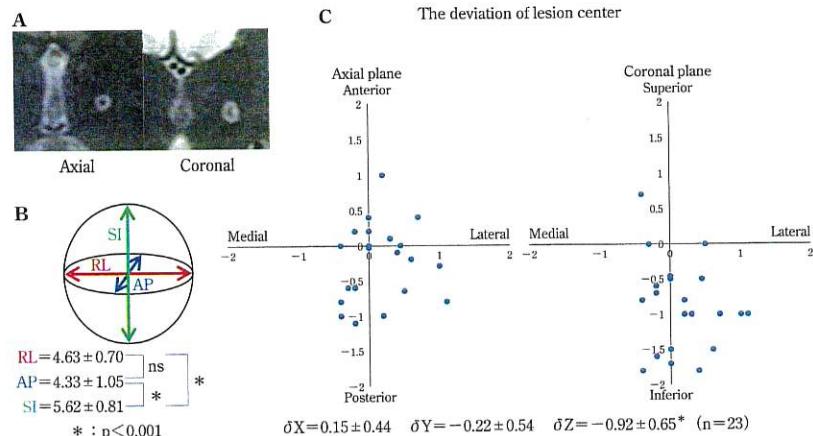


Fig. 4 Characteristics of the lesion

- A : MRI T2 image : axial and coronal section. The lesions demonstrate a necrotic center and rim of functionally impaired glycogen-poor cells, which eventually fade, leaving a sharp edge between the affected and unaffected tissues 48 h post-exposure, described as an “island and moat” presentation.
- B : The shape of the lesion. The size and shape were constant, and it was an elliptical sphere that was slightly long up and down. Anterior-posterior diameter 4.63 ± 0.70 mm, left-right diameter 4.33 ± 1.05 mm, and top-bottom diameter 5.62 ± 0.81 mm. This length was significantly longer in the vertical direction. ($n=23$, $p<0.001$).
- C : Precision of lesion location. The deviation between the center coordinates of the lesion and the target coordinates ($n=23$). The horizontal axis of the graph shows the deviation of lesion coordinates in the medial (-) and lateral (+) directions. The vertical axis of the left graph shows the deviation to the anterior (+) and posterior (-), and the right graph shows the deviation to the superior (+) and inferior (-). The deviation resulted in the medial-lateral direction $\delta X = 0.15 \pm 0.44$ mm, in the anteroposterior direction, $\delta Y = -0.22 \pm 0.54$ mm, and no significant displacement was observed. In the vertical direction, it was slightly displaced downward with $\delta Z = -0.92 \pm 0.65$ mm*.

閾値)とされ、温度が 1°C 上るごとに細胞死の速度が約2倍になり、 51°C では5秒、 56°C では2秒で組織が死滅する。 55°C に達しない症例でも照射時間を長くすれば凝固できることになるが、繰り返し照射で熱エネルギーが周囲に伝導し、標的外の組織も損傷される。

われわれは、十分な臨床効果が得られるまで照射することを原則としているので、凝固部位をsweet spotを外れているときや十分な温度上昇が得られないときに、 $0.5\sim1\text{ mm}$ くらい照射スポットを移動して照射している。自験例22例で凝固温度と凝固巣体積の関係を照射スポット数別に検討すると、スポット数1~2カ所の場合、 55°C 以上で凝固巣が急増大する傾向があるが、スポット数が3カ所になると凝固温度 $50\sim54^{\circ}\text{C}$ で、凝固体積は $19.7\sim111.3\text{ mm}^3$ とばらつきが生じる。スポットが4カ所になると凝固巣の体積は 60 mm^3 以下である(Fig.

5)。スポット数が多くても凝固巣の体積があまり増加しないのは、温度上昇が得られにくい症例でスポット数が増えたためと考えられ、凝固巣の体積が温度依存であることを示している。

治療効果は照射中から現れ、Vim核を正確に捉えていときは、 50°C くらいで振戦が改善される。振戦は施療直後から改善し(Fig. 6A)，これまでの報告同様1年後も持続した(Fig. 6B)。特に①若年者、②術前の振戦が軽度、③術中温度が 55°C 以上に達した症例で改善率が有意に高かった⁹⁾(Fig. 6C)。

有害事象は、治療中の頭痛、嘔気、めまいが多く、一過性歩行障害もあったが、永続的な後遺症は軽度の舌しびれ感1例のみであった。メタアナリシスでも、施療中のめまい(45.5%)、悪心・嘔吐(26.85%)が多く、一過性運動失調はあるも永続的後遺症は知覚異常(15.3%)が

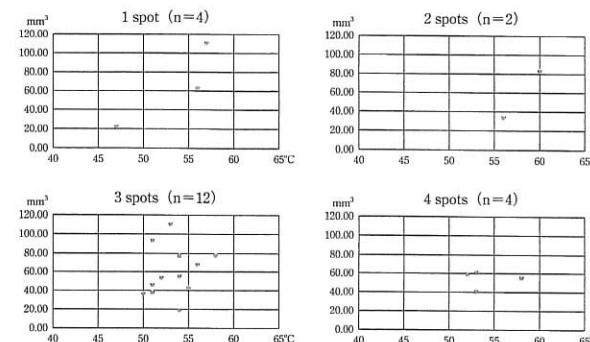


Fig. 5 The relationship between the coagulation temperature and lesion volume

Lesions were created by shifting the sonication points to obtain sufficient clinical effect.

The relationship between the temperature and volume is shown in a graph with one sonication point (four cases), two points (two cases), three points (twelve cases), and four points (four cases).

The volume increased sharply when the temperature increased, but the volume did not change significantly even when the irradiation point was moved.

多い²⁶⁾。同じ「凝固術」であるRF視床凝固術では、凝固巣が下方へ進展すると低緊張、前方内側進展では、手術反対側の上肢に無関心になる失行が、内包進展では片麻痺、構音障害、嚥下障害を生じる¹¹⁾。特に言語障害は、優位半球側手術では、非優位側手術の3倍に上る¹⁾。後方進展では巧緻運動障害やしびれ、視床痛を合併する。そのほか短期記憶障害、言語・視覚記憶障害や失見当識をきたすこともある。視床凝固術のリスクは疾患によつても異なり、ETにおけるリスクは、パーキンソン病の1/3~1/4である¹⁾。

両側手術

両側視床凝固術は禁忌とされてきたが、MRgFUSは、精度が高く有害事象も少ない²⁶⁾。ETの両側RF凝固術の合併症は低いこと、両側DBSでも合併症があるので¹⁾、院内倫理委員会の承認を得て、十分なインフォームドコンセントのうえ、段階的両側視床凝固術を行った¹⁰⁾(Fig. 7)。

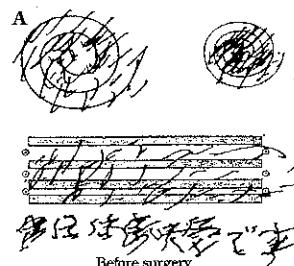
段階的手術は、1回目の手術で構音障害がない症例に限り、2回目の凝固巣は、下方伸展しないよう気をつけた。なお、両側手術の保険適応は認められていないので、一側は自由診療で行った。

2回の手術でCRSTは 63.6 ± 10.0 から 21.8 ± 27.1 へ改

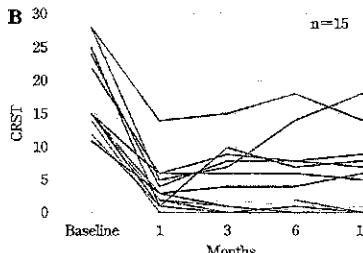
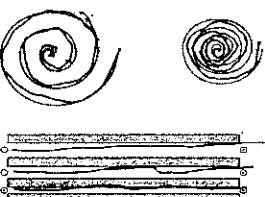
善し、特にCRST part Cは、 18.4 ± 4.6 から 2.6 ± 4.8 へと著明に改善した。1例で軽度の構音障害が後遺したが、QOL改善により満足度は高かった。ETの両側MRgFUSは、声や頭の振戦を改善させる効果²²⁾も期待できる有用な治療方法であり、安全性を含めた今後のさらなる検証が待たれるところである。

パーキンソン病

パーキンソン病に対するMRgFUSの保険適応条件として、DBSの適応が困難な症例とされているが、本米両側手術が原則の疾患にもかかわらず、一側にしか保険適応が認められていないのでその適応は限られた患者になる。RF凝固手術としては、古くから①pallidotubalamic tractotomy (PTT) (Spiegel's campotony)³⁰⁾、②posteroventral pallidotomy (PVP)¹⁹⁾、③subthalamicotomy²¹⁾、④thalamotomyが行われてきたが、MRgFUSもそれぞれのターゲットが試みられ、いずれも臨床症状は有意に改善したと報告されている⁶⁾¹⁸⁾²¹⁾²⁹⁾(Table 1)。自験例3例は、いずれもposteroventral pallidotomyを行った。症例1は58歳男性でジスキネジアが顕著な症例。術前Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) 46が術後は8に、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part 3



Before surgery



After surgery

C

Factor	p value	r^2	y
Age	0.025	0.289	144.406-1.024x
Disease duration	0.429	0.048	72.472+0.349x
Baseline CRST score	0.007	0.544	132.413-2.829x
SDR	0.657	0.022	92.687-28.592x
Skull volume	0.277	0.060	51.396+0.130x
No. of elements used	0.585	0.009	2.512+0.092x
Max delivered energy	0.632	0.000	79.760+0.000x
Max temperature	0.279	0.031	197.723-2.056x
Max temperature:55°C	0.023	0.353	461.121-6.574x

Boldface type indicates statistically significant results.

Fig. 6 Factors affecting the impact of ET treatment by MRgFUS
A : Changes in writing (CRST part B). Each score of the CRST item drawing 12-14 has improved significantly from four points to 0/1 points.
B : Change in CRST. The tremor stopped immediately after the operation, and the effect lasted for one year. The average CRST of 18.5 ± 5.8 in the baseline decreased to 4.6 ± 5.7 one year after surgery. In eight of 15 cases, the improvement rate was 90% or more.
C : Factors influencing the clinical outcome. The correlations between age, duration of illness, degree of preoperative tremor SDR, cranial volume, number of elements used, maximum irradiation energy, maximum temperature, the maximum temperature of 55°C or higher, and tremor improvement rate were examined. Significant differences were observed only in age ($p=0.025$), preoperative CRST ($p=0.007$), and a maximum temperature of 55°C or higher ($p=0.023$).

(off) 29が15へと改善した。症例2は、75歳男性。術前UDysRs 40, UPDRS part 3 (off) 24で、術後それぞれ21, 14へと改善した。症例3は、77歳男性。夕方以後のoff症状が問題の症例で、術前UPDRS part 3 (off) 35は、術後28に改善した。ジスキネジアを主訴とする2例では著効、off症状を主訴とする症例でも有効性が示され、片側手術であっても侵襲が少ないとから高齢者進行期パーキンソン病に対する有用な治療オプションと考えられた。

他疾患への応用

MRgFUSは、ETやPD以外に、neuropathic pain (2009)²⁰, tumor thermocoagulation (2010)²¹, hemor-

rhagic stroke (2013)¹⁴, sonothrombolysis (2012)³¹, obsessive-compulsive disorder (2015)¹⁷, hypothalamic hamartoma (2020)³²にも臨床応用が試みられている。

血液脳関門をコントロールする

脳腫瘍、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病といった神経疾患の治療が難しい理由の1つは、血液脳関門 (BBB) により薬剤がブロックされるからであるが、低出力の経頭蓋MRgFUSとマイクロバブルを組み合わせ、治療標的とその周辺に集束超音波を当てて振動を起こし、BBBの結合を緩めることで BBB を熱損傷なく可逆的に開通させることができると、薬剤や遺伝子の送達や病的物質の除去を可能にした²⁴。この技術を用いて、

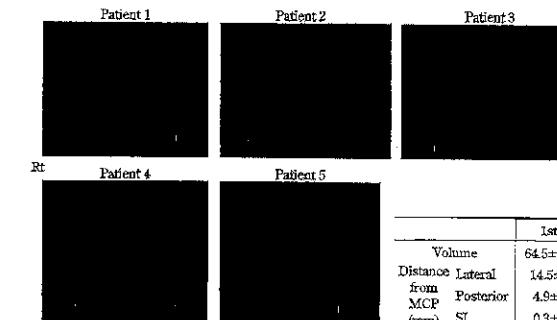


Fig. 7 Bilateral surgery

①: 1st surgery, ②: 2nd surgery

MRI T2 image after the second surgery. MRgFUS was performed first on the left side, except in case three. When comparing the lesion volume immediately after treatment, the second lesion size was slightly smaller. The center coordinates of the second lesion were slightly above those of the first lesion.

MCP : mid commissural point, SI : superior-inferior

Table 1 Treatment of Parkinson's disease by MRgFUS

Authors & year	Target	Patients, n	Age, y (range)	Sex (M/F)	Motor UPDRS (part III)				
					Pre-treatment	Post treatment 3 months	Point reduction	Change %	Significance
Magara et al. 2014	Pallidothalamic tract	4	64.5 (37-82)		18.8	16.5	2.3	12.2	NA
Group 1				8/5					
Magara et al. 2014	Pallidothalamic tract	9	59 (46-74)	6/1	18.7	7.3	11.4	61	p<0.001
Group 2									
Schlesinger et al. 2015	Thalamotomy	7	59 (46-74)	6/1	27	19.7	7.3	27	p<0.05
Zaaroor et al. 2017	Thalamotomy	12	62.8 (46-75)	11/1	24.9	13.4	11.5	46.2	p<0.05
Na et al. 2019	Pallidotomy	10	59.8 (52-73)	4/6	30.4	20.6	9.8	32.2	p<0.05
Martínez-Fernández et al. 2020	Subthalamicotomy (RCT)	27	57.1 (35-74)	16/11	19.9	9.9	10	50.2	p<0.001
Eisenberg et al. 2020	Pallidotomy	20	56.4 (34.5-73.9)	13/7	20	10.6	9.4	44.5	p<0.0001
Our case	Posteroventral pallidotomy	3	70 (58-77)	3/0	36.7	27.3	9.4	25.6	p=0.11

頭蓋内腫瘍への薬剤の送達³³や、アルツハイマー病³⁴、パーキンソン病³⁵などへの臨床応用が行われている。

ターナーしながら神経核を凝固する定位脳手術装置であり、開頭する必要もなく低侵襲な治療が可能である。また BBB をコントロールすることで、これまで不治の病とされてきた神経疾患の治療にブレイクスルーをきたす治療装置である。

おわりに

MRgFUSは、リアルタイムに凝固位置、温度をモニ

COI

小坂田陽介は、日本脳神経内科学会に、その他の著者全員は、日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。いずれも本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Alomar S, King NK, Tam J, Baxi AA, Hamani C, Lozano AM : Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders : A meta-analysis. *Mov Disord* 32 : 53–63, 2017.
- 2) Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA : Bilateral subthalamicotomy in Parkinson's disease : initial and long-term response. *Brain* 128 (Pt 3) : 570–583, 2005.
- 3) Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G : Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society : Consensus statement on the classification of tremors : from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 33 : 75–87, 2018.
- 4) Blomstedt P, Sandvik U, Fytaghorisid A, Tisch S : The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders : past, present, and future. *Neurosurgery* 64 : 1029–1042, 2009.
- 5) Chang WS, Jung HH, Zadicario E, Rachmilevitch I, Thulay T, Vitek S, Chang JW : Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment : efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *J Neurosurg* 124 : 411–416, 2016.
- 6) Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D, Aldrich CE, Fishman PS : MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease : safety and feasibility. *J Neurosurg*, 2020 [Online ahead of print].
- 7) Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghannoum P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hyynnen K, Lozano AM, Shah BB, Huss D, Dallapiazza RF, Gwinn R, Witt J, Ro S, Eisenberg HM, Fishman PS, Gandhi D, Halpern CH, Chuang R, Butts Pauly K, Tierney TS, Hayes MT, Cosgrove GR, Yamaguchi T, Abe K, Tara T, Chang JW : A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 375 : 730–739, 2016.
- 8) Fahn S, Tolosa E, Concepcion M : Clinical rating scale for tremor. In Jankovic J, Tolosa E (eds) : *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993, pp.271–280.
- 9) Fukutome K, Kuga Y, Ohnishi H, Hirabayashi H, Nakase H : What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor? *J Neurosurg* 134 : 1618–1623, 2020.
- 10) Fukutome K, Hirabayashi H, Osakada Y, Kuga Y, Ohnishi H : Bilateral magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 100 : 44–52, 2022.
- 11) Ilariz MI : Complications of movement disorder surgery and how to avoid them. Lozano AM (ed) : *Movement Disorder Surgery*. Basel, Karger, 2000 pp.246–265.
- 12) Haubenberger D, Hallett M : Essential Tremor. *N Engl J Med* 378 : 1802–1810, 2018.
- 13) 花島律子, 宇川義一: 疾病・病因・病態機序. 日本神経治療学会治療指針作成委員会編: 標準的神経治療: 本態性振戦. 神経治療 28 : 300–303, 2011.
- 14) Harmof S, Ziby Z, Hamane A, Monteith S, Grinfeld J, Schiff G, Kubalski I, Kassell N : Potential of magnetic resonance-guided focused ultrasound for intracranial hemorrhage : an in vivo feasibility study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23 : 1585–1591, 2014.
- 15) Hyynnen K, Freund WR, Cline HE, Chung AH, Watkins RD, Vetrone JB, Jolesz FA : A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method. *Radiographics* 16 : 185–195, 1996.
- 16) Jagannathan J, Sanghvi NT, Crum LA, Yen CP, Medel R, Dumont AS, Sheehan JP, Steiner L, Jolesz F, Kassell NF : High-intensity focused ultrasound surgery of the brain : part 1—A historical perspective with modern applications. *Neurosurgery* 64 : 201–210, 2009.
- 17) Jung HH, Kim SJ, Roh D, Chang JG, Chang WS, Kweon EJ, Kim CH, Chang JW : Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder : a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 20 : 1205–1211, 2015.
- 18) Jung NY, Park CK, Kim M, Lee PH, Sohn YH, Chang JW : The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease : a Phase I clinical trial. *J Neurosurg* 2018 [Online ahead of print].
- 19) Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI : Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 76 : 53–61, 1992.
- 20) Martin E, Jeannmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B : High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol* 66 : 858–61, 2009.
- 21) Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández E, Pineda-Pardo JA, Monje MHG, Fernández-Rodríguez B, Sperling SA, Mata-Marín D, Guida P, Alonso-Frech E, Obeso J, Gasca-Salas C, Vela-Desojo L, Elias WJ, Obeso JA : Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for parkinson's disease. *N Engl J Med* 383 : 2501–2513, 2020.
- 22) Martínez-Fernández R, Mahendran S, Pineda-Pardo JA, Imbach LL, Máñez-Miró JU, Büchele E, Del Álamo M, Rodríguez-Rojas R, Hernández-Fernández E, Werner B, Matarazzo M, Obeso J, Gonzalez-Quarante LH, Deuschl G, Sieglitz L, Baumann CR, Obeso JA : Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor : a case series study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92 : 927–931, 2021.
- 23) McDannold N, Clement G, Black P, Jolesz F, Hyynnen K : Transcranial MRI-guided focused ultrasound surgery of brain tumors : Initial findings in three patients. *Neurosurgery* 66 : 323–332, 2010.
- 24) Medel R, Monteith SJ, Elias WJ, Eames M, Snell J, Sheehan JP, Wintermark M, Jolesz FA, Kassell NF : Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery : Part 2 : A review of current and future applications. *Neurosurgery* 71 : 755–763, 2012.
- 25) Merello M, Tenca E, Pérez Lloret S, Martín MB, Bruno V, Cavanagh S, Antico J, Cerqueira D, Leiguardo R : Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamicotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients : a pilot study. *Br J Neurosurg* 22 : 415–422, 2008.
- 26) Mohammed N, Patra D, Nanda A : A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 44 : E4, 2018.
- 27) Ohl CD, Philipp A, Lauterborn W : Cavitation bubble collapse studied at 20 million frames per second. *Ann Physik* 4 : 26–34, 1995.
- 28) Quadri SA, Waqas M, Khan I, Khan MA, Suriya SS, Farooqui M, Fiani B : High-intensity focused ultrasound : past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 44 : E16, 2018.
- 29) Schlesinger I, Sinai A, Zaaron M : MRI-guided focused ultrasound in Parkinson's disease : a review. *Parkinsons Dis* 2017 : 8124624, 2017.
- 30) Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams DJ, Flanagan M, Baird HW 3rd : Campotony in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 20 : 871–884, 1963.
- 31) Wright C, Hyynnen K, Goertz D : In vitro and in vivo high intensity focused ultrasound thrombolysis. *Invest Radiat* 47 : 217–225, 2012.
- 32) Yamaguchi T, Hori T, Hori H, Takasaki M, Abe K, Tafta T, Ishii K, Watanabe K : Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery : a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 162 : 2513–2517, 2020.

要旨

経頭蓋MRガイド下集束超音波治療(MRgFUS)の現状と可能性

平林秀裕 大西英之 榎留賢二 小坂田陽介

ExAblate Neuro 4000®は、約1,000本の超音波ビームを凝固部位と温度をリアルタイムにモニターしながら標的に集束し、切らずに脳の病気を治療できる画期的な装置である。精度の高い凝固手術ができるが、頭蓋骨の性状(SDR)と標的の位置に影響される。本態性振戦では、凝固温度55°C以上で高い効果が得られ、両側凝固手術も期待できる。パーキンソン病のジスキネジアに沈黙球手術が有效であるが、手術的には議論がある。脳腫瘍、脳卒中、強迫神経症、過誤嚥などにも臨床応用され、さらに血液脳関門の可逆的開放が可能で、マイクロバブルとの組み合わせにより神經難病治療のブレーカスルーとなることが期待されている。

脳外誌 31 : 454–463, 2022