

醫薩刀在巴金森症與原發性顫抖症的效益 核磁共振導引聚焦超音波

文 / 郭明哲 臺大醫院神經部主治醫師

聚焦超音波用於治療原發性顫抖症已於 2017 年通過台灣食藥署核准；用於治療巴金森病人的顫抖也於 2018 年通過美國 FDA 核准；顫抖症以外的動作症狀相關研究也持續進行中，「前景」值得期待。

在現有藥物治療下控制仍不佳的巴金森症患者，可考慮非藥物治療，而功能性神經外科手術（functional neurosurgery）是治療巴金森症狀的另一大利器，其中包含了深腦刺激術（deep brain stimulation, DBS）以及這次我們要介紹的「經顱磁振導航超音波聚焦手術（Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound, MRgFUS）」。

前言

巴金森症發病達五年以上、合併出現藥物併發症（例如藥效波動等開關電現象、異動症）之患者，在接受深腦刺激術後，一部份的藥物量可由刺激電量取代，進而減少惱人的併發症。但是，深腦刺激術在術前評估時患者不能有失智或憂鬱之徵狀；術後也不宜靠近高功率之電磁設備，以免影響電池的功效。最重要的是，深腦刺激術畢竟是一種侵入性高的腦外科手術，這或多或少降低了患者對深腦刺激術的接受度。

非侵入性穿顱聚焦超音波

隨著功能性神經外科手術領域的進步，科學家發現，高功率之超音波在特殊定位儀器的輔助下，可將體內特定深度之組織加溫。較表淺的高功率超音波可用於皮膚疾病與美容領域，例如常見的「音波拉提」，即是利用高能聚焦超音波（high-intensity focused ultrasound, HIFU，中文簡稱「海福刀」），將肌肉肌膜加溫到攝氏 60~70 度，達到刺激並拉提顏面肌群的美容效果。但音波拉提所使用的聚焦效果仍不夠精準，無法應用於需要分毫不差的腦外科手術。

一家以色列的公司 Insightec (<https://www.insightec.com/us>)，針對醫療用腦神經燒灼手術的需求，開發出聚焦超音波系統 ExAblate Neuro（中文簡稱「醫薩刀」），以特製頭盔聚集了 1024 束超音波束，搭配腦部核磁共振影像之立體定位功能，以非侵入性的方式，精準燒灼腦部深處幾毫米

(mm) 大小的神經組織。治療過程不需開腦，不需全身麻醉，也大幅降低了感染與出血的風險。以此為濫觴，非侵入性穿顱聚焦超音波的應用研究開始飛躍性發展。

對原發性顫抖症的療效

西元 2013 年，第一篇以聚焦超音波治療藥物控制不佳之原發性顫抖症的成果正式發表。整體而言，經由聚焦超音波燒灼單側丘腦 (thalamus) 之特定區域後，患者肢體的顫抖症狀改善高達五成¹！但此研究尚未納入對照組。

直到 2016 年，第二篇聚焦超音波治療原發性顫抖症的研究刊登，接受聚焦超音波燒灼治療的 56 位患者當中，一年後的顫抖症狀進步達四成；而未接受燒灼的 20 位對照組患者未有任何進步²。基於這篇優秀的研究報告，美國食品藥物管理局 (FDA) 於 2016 年核准了聚焦超音波用於治療原發性顫抖症的許可。隨後，台灣食品與藥物管理署 (TFDA) 也於 2017 年核准這項技術。同時，醫薩刀在治療原發性顫抖症的長期療效也獲得了更強的科學驗證，一長期追蹤的研究指出，患者在接受治療的四年後，顫抖症狀仍穩定改善達五成以上³。

提供此服務的醫療院所及費用

目前我國僅少數幾家醫學中心擁有醫薩刀，包含彰化秀傳醫院、北醫附設雙和醫院、中國醫藥大學附設醫院新竹分院；臺大醫院也將於 2021 年添購，屆時可加惠更多的患者。

值得一提的是，直至截稿日前，醫薩刀治療原發性顫抖症的健保給付尚未通過健保核准，因此患者若要接受醫薩刀治療，需考量費用約莫在新台幣 60 萬上下，目前需全額自付。這樣的經濟負擔相對地大大阻礙了新醫療技術的推廣與接受度，衷心期盼健保給付的審核能盡速通過以嘉惠患者。

改善顫抖為主的巴金森症狀

雖然醫薩刀可用於治療原發性顫抖症的症狀，但能否用於改善巴金森症狀呢？這是本刊讀者關心的，也是門診患者與家屬在門診詢問很多的。

確實，2017 年的一篇實驗對照組研究顯示，以顫抖為主要症狀的巴金森患者接受了醫薩刀燒灼單側丘腦 (unilateral thalamotomy) 後，一年內「顫抖」症狀平均進步高達六成之多；而未接受燒灼的對照組進步僅兩成而已⁴。直至截稿為止，美國 FDA 僅於 2018 年核准了醫薩刀在治療顫抖為主的巴金森患者，台灣食藥署 TFDA 則尚在審查中，讓我們拭目以待今年底是否會有正式行文公告核准。

治療巴金森症顫抖以外的動作症狀

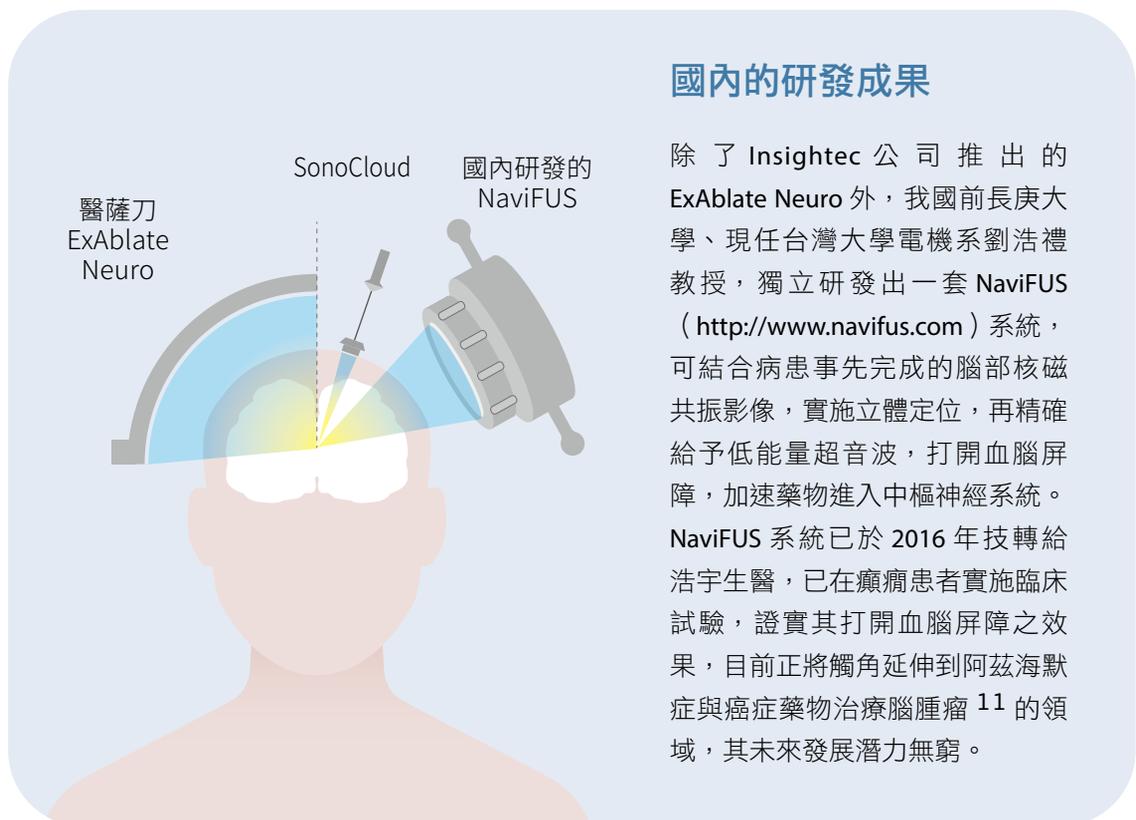
至於，針對巴金森症的僵硬 (rigidity)、動作遲緩 (bradykinesia) 或藥物造成的異動症 (dyskinesia)，聚焦超音波尚未拿到美國 FDA 與台灣 TFDA 的適應症核可。

2018 年一項小規模的研究指出，患者燒灼單側丘腦下核 (subthalamotomy)

高能量聚焦超音波之其他應用

高能量的聚焦超音波可加熱組織，當溫度達六十度以上，細胞的蛋白質變性、凝固、壞死，達到燒灼病變組織之目的。因此，燒灼之目標可以是腦部以外的器官，例如 **Insightec** 針對肢體軀幹所設計的系统 **ExAblate Body System**，可減緩腫瘤骨轉移造成的疼痛，或治療子宮肌瘤。

後，僵硬和遲緩在六個月內進步幅度可達五成⁵。另有一項小規模的研究，對象是產生異動症（**dyskinesia**）的巴金森患者，在燒灼了單側蒼白球（**pallidotomy**）後，一年內異動症進步可達四成⁶。比較可惜的是，這兩次小規模研究的受試人數都不到 10 人，且沒有對照組，在科學證據等級上強度不足。2020 年發表的另一篇研究則採用實驗對照組設計，在 27 位接受聚焦超音波治療的患者身上，4 個月內的巴金森動作量表分數平均改善 9.8 分；相較於 13 位對照組僅改善 1.7 分左右⁷ 而言，效果明顯。



國內的研發成果

除了 **Insightec** 公司推出的 **ExAblate Neuro** 外，我國前長庚大學、現任台灣大學電機系劉浩禮教授，獨立研發出一套 **NaviFUS** (<http://www.navifus.com>) 系統，可結合病患事先完成的腦部核磁共振影像，實施立體定位，再精確給予低能量超音波，打開血腦屏障，加速藥物進入中樞神經系統。**NaviFUS** 系統已於 2016 年技轉給浩宇生醫，已在癲癇患者實施臨床試驗，證實其打開血腦屏障之效果，目前正將觸角延伸到阿茲海默症與癌症藥物治療腦腫瘤¹¹ 的領域，其未來發展潛力無窮。

綜合以上研究，可得知醫薩刀燒灼單側的丘腦、丘腦下核、蒼白球等區域，可改善巴金森症的顫抖、僵硬與遲緩、甚至異動症，讓我們也期待 TFDA 核准醫薩刀應用於巴金森症各動作症狀的那天早日來臨。

打開血腦屏障，促進藥物吸收

特別的是，若使用較低能量的聚焦超音波，即可控制熱能僅僅造成組織細胞麻痺，而非壞死。這項技術可用來短暫開啟血腦屏障（blood-brain barrier, BBB），嘗試讓周邊血中的藥物更容易進入原本被血腦屏

障保護得密不透風的中樞神經系統，促進神經相關藥物之作用。

打開血腦屏障這類型的研究，大多應用在癌症患者，讓原本不易進入中樞神經系統的化療或抗腫瘤藥物能夠更有效率的進入腦中，以接近腫瘤所在位置，獲得更好的療效。目前 Insightec 有推出 ExAblate 低能量機型，已被科學家們應用在運動神經元疾病（俗稱漸凍人）⁸、阿茲海默症⁹和巴金森症合併失智症¹⁰患者。期待此技術能拓展我們對神經退化疾病之瞭解，以利後續應用在臨床醫療照護的實際面。

| 參考資料 |

1. Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013 Aug 15;369(7):640-8.
2. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):730-9.
3. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019 May;34(5):727-734.
4. Bond AE, Shah BB, Huss DS, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Dec 1;74(12):1412-1418.
5. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):54-63.
6. Jung NY, Park CK, Kim M, et al. The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a Phase I clinical trial. *J Neurosurg*. 2018 Aug 1:1-9.
7. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2501-2513.
8. Abrahao, A., Meng, Y., Llinas, M. et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun* 2019;10: 4373.
9. Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun*. 2018;9(1):2336.
10. Gasca-Salas, C., Fernández-Rodríguez, B., Pineda-Pardo, J.A. et al. Blood-brain barrier opening with focused ultrasound in Parkinson's disease dementia. *Nat Commun* 12, 779 (2021).
11. Chen KT, Lin YJ, Chai WY, Lin CJ, Chen PY, Huang CY, Kuo JS, Liu HL, Wei KC. Neuronavigation-guided focused ultrasound (NaviFUS) for transcranial blood-brain barrier opening in recurrent glioblastoma patients: clinical trial protocol. *Ann Transl Med*. 2020 Jun;8(11):673.
12. Meng, Y., Hynynen, K. & Lipsman, N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat Rev Neurol* 17, 7-22 (2021)

延伸閱讀資料



Focused
ultrasound
foundation



台灣介入治療
超音波學會



2021
國際治療性
超音波年會



以色列公司
Insightec



浩宇生醫
NaviFUS