

# 聚焦超音波在巴金森的用途更廣了！

## MRgFUS 用於治療原發性顫抖及巴金森的斷電與異動

文／郭明哲 臺大醫院癌醫分院綜合內科部神經科主治醫師

以核磁共振導引的聚焦超音波燒灼術已在臨床上用於改善原發性顫抖症，並從單側治療往雙側治療研究中；對於改善巴金森患者的斷電現象、藥物副作用導致的異動症，也有初步成果。

臺大醫院將於 2022 年 8 月開啟聚焦超音波的服務，整合了神經科、神經影像科、神經外科、放射科等多專科醫護人員的專業團隊，將為原發性顫抖症以及巴金森症的患者帶來更進階的醫療服務。

本刊第 30 期（2021 年 7 月出版）曾介紹以色列公司 InsignTec 開發的「核磁共振導引之聚焦超音波」在原發性顫抖症（essential tremor）的應用，這項技術的英文全名是 MRI-guided focused ultrasound，縮寫為 MRgFUS；中文譯名多稱為「神波刀」或「醫薩刀」。這一年以來，聚焦超音波的研究與應用又有了最新發展，本文特別位大家整理出來，並簡介治療過程中會影響療效的一些因素。

### 聚焦超音波單側丘腦燒灼術

2016 年，科學家以聚焦超音波燒灼人腦單側的丘腦（thalamus）神經核，發現可改

善原發性顫抖症的顫抖症狀將近五成<sup>1</sup>，並在治療過後的四年內，療效維持不墜<sup>2</sup>。

### 臨床應用與費用

美國和台灣的衛生主管機關相繼於 2016 及 2017 年先後核准了聚焦超音波用於治療原發性顫抖症之患者。目前這項治療尚未納入健保給付，接受治療的病患需自費約 60-70 萬元，各家醫療院所收費不等；住院療程基礎為三天，入院隔天接受超音波治療，第三日後可出院回門診追蹤治療（圖一）。

### 術前定位

然而，聚焦超音波燒灼術的成功與否，大大取決於燒灼位置的精準度及超音波能量的聚焦度。因此在接受治療前，患者須先接受腦部核磁共振影像檢查，以確認腦內神經結構與血管走向等資訊，同時也須接受頭骨電腦斷層影像檢查，以確認顱骨密度（skull density ratio, SDR）。實際作法

是藉由頭部外固定的立體定位頭架提供座標指引，讓醫師定位出丘腦中某一特定的微小區域「腹中間核（ventral intermediate nucleus of thalamus, Vim）的位置。由於 Vim 神經核與丘腦其他神經核之間無天然分界，因此會使用正常人的腦部結構常模作為測試的基準點。

### 燒灼當天

燒灼當天，病患在核磁共振機台上會先接受低能量的聚焦超音波，刺激預設的 Vim 區域，並慢慢提升至高能量（圖二）。在階梯式推進的過程中，每次刺激會造成腦部微小區域的短暫升溫，透過溫度顯像儀，醫護人員便能隔空感測超音波能量對於腦部組織的升溫效果。在一步步定位測試與提高能量的過程中，醫護人員也會進入核磁共振室為病患進行顫抖症狀評估。當確立測試區域能達到最大程度的症狀改善時，便施以最高能量燒灼，將腦部組織溫度提

升至 60 度，藉此達到永久性的燒灼。

### 術後追蹤

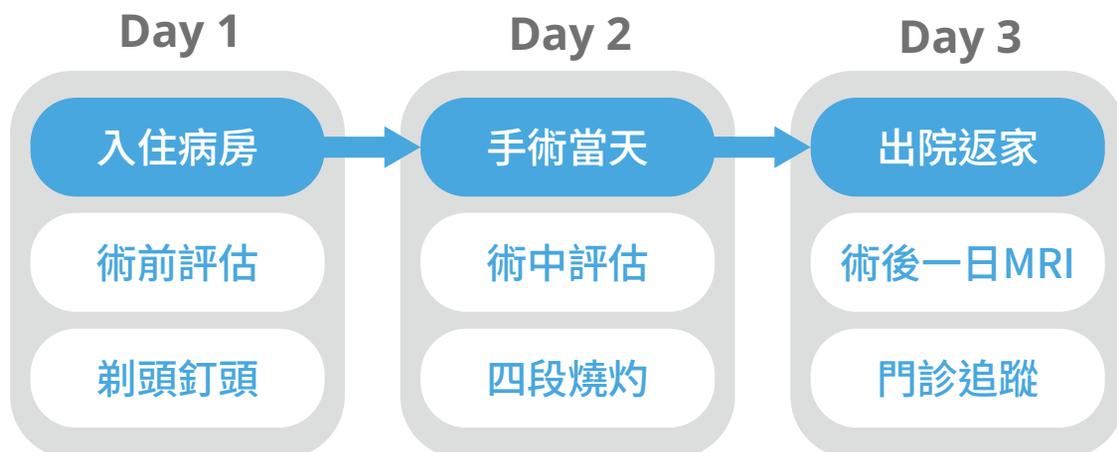
為了確認術後燒灼位置與大小，並提防多次刺激造成的局部水腫，也會在術後以核磁共振追蹤腦部狀況。

### 顱骨骨質密度

值得一提的是，儀器釋放出的超音波在抵達丘腦 Vim 神經核之前，會經過多種介質，例如：儀器與頭皮之間用來降溫的循環水袋、頭骨、腦脊髓液、大腦組織、動靜脈與微血管等，這些都會消滅超音波的能量強度，其中最重要的因素為顱骨骨質密度（SDR）。歐美研究顯示，若顱骨骨質密度越低，則需要給予更高能量的刺激才能達到有效燒灼的治療溫度，但大致不影響最終療效<sup>3</sup>。然而顱骨密度因人而異，因此術前病人須接受腦部電腦斷層來偵測患者的顱骨骨質密度，若顱骨骨質密度大於 0.4~0.45 者，更適合接受聚焦超音波的治療。

（圖一）

## 聚焦超音波住院治療流程圖



## 研究中的雙側丘腦燒灼術

由於早期的研究只燒灼單側，得到的科學實證僅限於治療單側肢體顫抖，因此臨床治療上通常只針對患者的慣用手或症狀較嚴重之患側進行燒灼。然而，原發性顫抖症大多為對稱出現的手部顫抖，僅治療單側對患者生活品質的改善畢竟有限。因此，近來國外許多研究都在探討聚焦超音

波進行雙側丘腦燒灼是否可行。

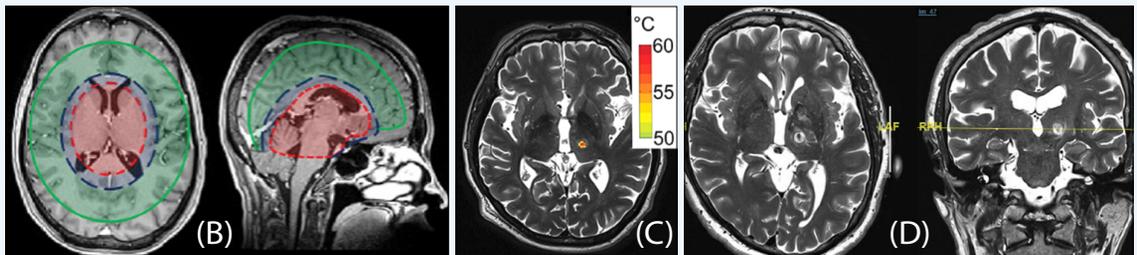
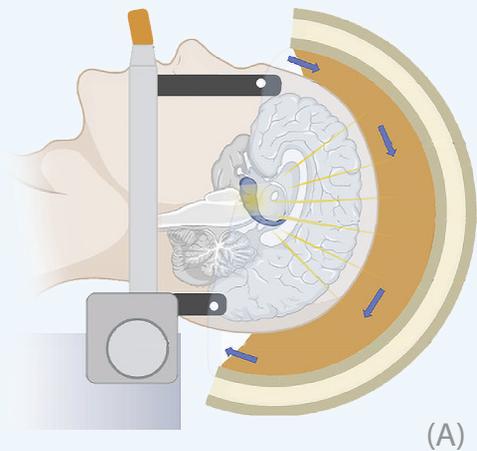
2021年7月在《神經醫學雜誌 Movement-Disorder》上發表的一個第二期臨床研究 BEST-FUS Trial 2 指出，為原發性顫抖症患者進行雙側丘腦聚焦超音波燒灼術，仍可獲得療效；但追蹤三個月後，10人當中有7人出現輕微副作用，例如：口齒不清、吞嚥困難、步態不穩等<sup>4</sup>。

筆者認為，聚焦超音波的雙側丘腦燒灼

(圖二)

### 聚焦超音波治療示意圖

- 手術前一日剃頭後，手術當日病患頭部會以頭架固定，進入核磁共振機台中聚焦超音波特製頭盔，以一可充式冷水循環冷卻之水袋包覆患者頭皮。
- 紅色區域為聚焦超音波能量較為集中之處，因此也以紅色標注之腦區病灶為目前治療對象之大宗。
- 顫抖症患者燒灼位置為丘腦特殊神經核 (Vim)，術中會以熱顯像儀偵測病灶處的溫度，以達到 55 度 C 以上為目標。
- 術後在腦部核磁共振 T2 影像上可見病灶位置呈現中間深外圈白的狀態。



資料來源：圖 A,B : Stereotact Funct Neurosurg. 2021;99(4):329-342. 圖 C : Front Neurol. 2022 Jan 21;12:808810. 圖 D : Font Neurol. 2022 Feb 18;13:743649.

術還需要更多臨床試驗與更長時間的追蹤，才能證實其療效的持久性，並確保長期的安全性。

## 聚焦超音波在巴金森的適應症更加廣泛

繼 2018 年美國食藥署通過「聚焦超音波燒灼單側基底核 (basal ganglia) 可治療巴金森患者藥物反應不佳之顫抖」後，2021 年 11 月，美國食藥署又核准了聚焦超音波燒灼蒼白球 (globus pallidus) 治療巴金森的異動症 (dyskinesia) <sup>5</sup>。

在這些核准之前，只有兩個醫療機構報告的小規模臨床試驗認為聚焦超音波進行單側蒼白球燒灼術 (unilateral pallidotomy) 可改善巴金森患者的動作併發症 (motor complication)，包含：斷電現象減少 3~4 成左右 <sup>6</sup>、異動症改善 4~5 成左右 <sup>7</sup>。此外，Insightec 公司自 2017 年就啟動了國際臨床試驗 (PD006；國際試驗案號：NCT03319485) 研究聚焦超音波蒼白球燒灼術在巴金森的療效，受試者收案地點包含美國、英國、以色列、加拿大、日本、韓國、及台灣。雖然正式的試驗結果尚未正式發表，但根據 Insightec 公司提供給美國食藥署的內部分析資料，試驗結果發現：約 7 成的受試者對蒼白球燒灼術有治療反應；經過 12 個月後，整體減少了約 3~4 成的斷電現象與異動症 <sup>8</sup>。根據這令人振奮的試驗初步報告，美國食藥署於 2021 年 11 月核准

了聚焦超音波單側蒼白球燒灼術用於中重度巴金森症的治療，更加確立了此技術在巴金森臨床治療上的重要性。期待今年臺大醫院的跨團隊聚焦超音波治療啟動後，能為原發性顫抖症及巴金森症患者提供免於開刀的新治療；更期待此項治療能盡早納入健保給付，為台灣的病友帶來福音。

### 參考文獻

1. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen 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, Taira T, Chang JW. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):730-9. doi: 10.1056/NEJMoa1600159. PMID: 27557301.
2. 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. doi: 10.1002/mds.27637. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30759322.
3. D'Souza M, Chen KS, Rosenberg J, Elias WJ, Eisenberg HM, Gwinn R, Taira T, Chang JW, Lipsman N, Krishna V, Igase K, Yamada K, Kishima H, Cosgrove R, Rumià J, Kaplitt MG, Hirabayashi H, Nandi D, Henderson JM, Butts Pauly K, Dayan M, Halpern CH, Ghanouni P. Impact of skull density ratio on efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of essential tremor. *J Neurosurg*. 2019 Apr 26;132(5):1392-1397. doi: 10.3171/2019.2.JNS183517. PMID: 31026836.
4. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, Zemmar A, Levesque M, Brisebois S, Germann J, Loh A, Boutet A, Elias GJB, Azevedo P, Adam E, Patel U, Lenis M, Kalia SK, Hodaie M, Fasano A, Lozano AM. Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord*. 2021 Nov;36(11):2653-2662. doi: 10.1002/mds.28716. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34288097.
5. FDA 網站: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/exablate-model-4000-type-10-and-11-system-exablate-neuro-pt150038s014>
6. 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 Aug 1:1-9. doi: 10.3171/2018.2.JNS172514. Epub ahead of print. PMID: 30095337.
7. 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 Nov 27:1-7. doi: 10.3171/2020.6.JNS192773. Epub ahead of print. PMID: 33481557.
8. FDA 對 ExAblate 聚焦超音波單側蒼白球燒灼術的療效安全評估: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/P150038S014B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038S014B.pdf)