

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：日野 栄絵

専攻分野：高度臨床医育成コース(内科学)

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

Effectiveness and Safety of Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Patients with Essential Tremor Who Have Low Skull Density Ratio: A Study of 101 Cases.

(低頭蓋骨密度比を有する本態性振戦患者に対する磁気共鳴ガイド下焦点超音波視床破壊術の有効性と安全性：101例の検討)

共著者：

Futaba Maki, Toshio Yamaguchi, Mayumi Kaburagi, Masayuki Nakano, Hirokazu Iwamuro, Masahito Takasaki, Ken Iijima, Masashi Kanouchi, Jinichi Sasanuma, Kazuo Watanabe, Yasuhiro Hasegawa, Yoshihisa Yamano.

緒言

近年、薬物治療抵抗性の本態性振戦患者(Essential Tremor: ET)に対し磁気共鳴ガイド下集束超音波(Magnetic-Resonance guided focused ultrasound: MRgFUS)視床破壊術が導入され、患者の生活の質が著しく改善されている。MRgFUSは、最大1024本の超音波を集束させ標的部位を熱凝固する治療法で、その治療成績は超音波の標的部位への伝達度に大きく依存する。超音波伝達度は頭蓋骨の形態や密度に影響を受けることが知られており、その指標として頭蓋骨密度比率(Skull Density Ratio: SDR)が用いられる。現在、米国食品医薬品局の指針ではSDRが $0.45 \pm 0.05$ 未満の場合、MRgFUSは適応外とされているが、日本ではSDR値は除外基準に含まれていない。現在、SDRが低いためにMRgFUSの恩恵を享受できない患者はET患者の約半数を占めていると報告されており、低SDRの患者に対するMRgFUSの有効性や安全性に関するエビデンスの集積は重要課題となっている。

そこで本研究では、低 SDR の ET 患者における MRgFUS の有効性と安全性について調査した。また、治療の有効性に影響を与える要因を検討し、低 SDR 患者への治療戦略について考察した。

## 方法・対象

2019 年 7 月から 2022 年 3 月までに MRgFUS を受けた薬剤抵抗性の ET 患者 101 例を対象とした。振戦の重症度は Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) を用いて評価した。患者は各自の SDR 平均値に基づいて四分位群に分類され、各群の属性、治療 3 ヶ月後の有効率、超音波伝達度の影響因子、および有害事象の割合を比較した。

統計学的方法は、四分位群間の比較には分散分析 (Analysis of variance: ANOVA) を用いた。CRST 総合点の改善率の評価には t-test を用いた。超音波伝達度影響因子の四分位群間における比率の傾向分析には Jonckheere-Terpstra 検定を用いた。FUS 3 ヶ月後に残存する有害事象の割合と無効患者の割合の比較には、カイ二乗検定を用いた。統計的有意性は  $p < 0.05$  に設定した。

本研究は単一施設で実施された後ろ向き観察研究で、新百合ヶ丘総合病院倫理委員会 (承認番号 20220822-2) の承認を得て実施した。

## 結果

SDR 平均値に基づいて四分位群に分類したところ、各群の SDR 平均値は Q1 群 (SDR : 0.26-0.37)、Q2 群 (SDR : 0.38-0.42)、Q3 群 (SDR : 0.43-0.49)、Q4 群 (SDR : 0.50-0.75) であった。MRgFUS により、全ての SDR 群で CRST 総合点の有意な改善を認め ( $p < 0.001$ )、4 群間で改善率に有意差は認められなかった ( $p = 0.505$ )。超音波伝達度影響因子の分析では、SDR 平均値が低いほど、標的部位の最大到達温度が低く、凝固巣の体積が小さいことが示された。有害事象については、FUS 中の頭痛、嘔気、及び手術翌日の顔面・頭部の浮腫が Q1 群で多く見られたが、3 ヶ月後には消失した。一方、しびれは Q4 群で高い傾向がみられ、3 ヶ月後も残存した症例が多く見られた。3 ヶ月後に有害事象が残存していた症例の割合は、低 SDR 群 (Q1, Q2) で 30.6% (49 例中 15 例)、高 SDR 群 (Q3, Q4) で 36.5% (52 例中 19 例) となり、有意差は認めなかった ( $p = 0.529$ )。

## 考察

本研究により、低 SDR 群(Q1, Q2)における MRgFUS の3ヶ月後の改善率および安全性が高 SDR 群(Q3, Q4)と同等で、低 SDR 患者でも臨床的な有益性が示された。特に超低 SDR (SDR:0.26-0.37)を有する Q1 群 24 例の患者の有効性と安全性に関するデータはこれまで世界的にも情報に乏しく重要なエビデンスとなる。

本研究での低 SDR 患者における治療成功は、凝固巣の体積が小さいことから、当施設で実施する際に注意した以下の2点:①標的部位の正確な設定、②適切な温度上昇方法、すなわち低周波の治療用ドメインの超音波を使用し、最大エネルギーに迅速に到達すること、が影響した可能性が示唆される。また低 SDR 群では治療中の頭痛の頻度が高く、疼痛管理がより重要であることが示された。

本研究の限界点としては、観察期間が3ヶ月と短く、日本人に限定されている点が挙げられる。今後、国際的な多施設での長期観察を可能とする研究の実施が、より安全で有効な治療の確立に重要である。

## 結論

本研究は、SDR が低い患者における MRgFUS の有効性と安全性を示唆する。ただし低 SDR 患者では標的温度の上昇が不十分となる可能性があり、通常とは異なる治療上の注意点が必要と考えられた。以上より、SDR は MRgFUS の絶対的な除外基準と見なされるべきではないことが示唆される。