

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10891

研究課題名（和文）多様なmodalityによる振戦の病態解明とFUSやDBSによる病態修飾

研究課題名（英文）Pathological elucidation of tremor by various modality and modification by Focal Ultrasounds and Deep Brain Stimulation

研究代表者

中坪 大輔（Nakatsubo, Daisuke）

名古屋大学・医学部附属病院・病院准教授

研究者番号：70378165

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本態性振戦などの不随意運動の治療において、非侵襲的な凝固術として、MRガイド下集束超音波治療MRgFUS（MR-guided focused ultrasound）が日本でも可能となった。本研究では、治療後1年後の上肢の改善率が約65%であり、重篤な合併症は認めなかった。また、安静時fMRIによるネットワーク解析により、振戦が重度であるほど、ネットワークの結合性が低下していることが判明し、前頭葉を中心とした高次脳機能の障害も進む傾向にあることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本態性振戦の病因、病態に関してはまだ不明な点が多く、小脳下オリーブ核系の機能異常の関与が示唆されているものの、視床Vim核の治療により、どのように改善するか不明である。安静時fMRIによる本研究では、そのネットワーク異常を可視化し、治療による病態修飾の解明に繋がると考えられる。また、本態性振戦は有効な薬剤がなく、振戦が進行するとMRgFUSなど外科治療でしか症状を緩和することができない。高次脳機能障害を伴うことも多く、どのような患者に治療が有効となるかバイオマーカーを確立することで、振戦で困っている患者の助けとなる。

研究成果の概要（英文）：MRgFUS（MR-guided focused ultrasound）has become possible in Japan as a non-invasive coagulation therapy for the treatment of involuntary movements such as essential tremor. In this study, the improvement rate of the upper limbs was about 65% one year after treatment, and no serious complications were observed. In addition, network analysis by resting fMRI revealed that the more severe the tremor, the lower the connectivity of the network, and the higher brain function mainly in the frontal lobe is also impaired.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：FUS 集束超音波 本態性振戦 安静時fMRI connectivity network tremor 高次脳機能

1. 研究開始当初の背景

本態性振戦やパーキンソン病などの不随意運動の治療において、**定位温熱凝固術 RFL (Radiofrequency Lesioning)**、**脳深部刺激術 DBS (Deep Brain Stimulation)**と治療手段が進歩し、現在非侵襲的な凝固術として、**MR ガイド下集束超音波治療 MRgFUS (MR-guided focused ultrasound)** が注目を集めている。これはトランスデューサーにより電子的に焦点を調整し、**1000 本の超音波ビームを設定した治療領域に収束させ、標的組織を焼灼する技術**である。MRI により、治療された組織の画像を確認すると同時に、温度データを分析することができるようになり、安全で効果的な治療効果を得られるようになった。



2013 年にバージニア大学から本態性振戦に対する **pilot study** が報告され (J.Elias, et.al, **NEJM**, 2013.)、有効性と安全性の検証がなされた。2016 年 8 月 **The New England Journal of Medicine** に日本も含む多施設共同の **RCT** が報告された (J.Elias, T.Taira, et al, **NEJM**, 2016.)。76 人の患者を対象としてシャム刺激と比較している。手の振戦のスコアが有意に改善し、12 か月後も効果が維持できていた。副作用は浮遊感やしびれ等が一過性に出現したが、永続的な合併症は少なかったという結果であった。

このように新たな治療手段として、**MRgFUS** の役割が期待できそうな状況であるが、両側を治療すると、構音障害などの副作用が出現する可能性が高く、現時点では片側の病変に対してのみ適応がある。本態性振戦は、左右差があるものの、年数が経過すると両側に振戦が生じることも多く、その場合 **MRgFUS** や **RFL** より **DBS** が必要とされる。ガンマナイフを用いた視床破壊術も一部で行われているが、脳深部刺激術などと比べ効果が弱く、放射線障害の問題も回避できない。どの患者にどの治療法を適応すべきか、そのバイオマーカーは未だ確立されていない。

2. 研究の目的

本態性振戦の発現機序に関しては、小脳から前頭葉への中継核である**視床中間腹側核 Vim (nucleus ventralis intermedius thalami)** での手術により振戦が消失し、小脳病変の代謝が亢進しているなどの報告もあり、小脳 - 視床系の関与が考えられている。しかし左右差がなぜ生じるか、病状の進行についてなど、解明されていないことも多い。また、パーキンソン病の振戦は小脳 - 視床 - 大脳皮質系だけでなく、大脳基底核 - 視床 - 大脳皮質回路の関与も重要な役割を果たしており、**DBS** での淡蒼球や視床下核の刺激により振戦が消失することが根拠となっている。実際の臨床症状でも典型的な安静時振戦だけでなく、姿勢時や運動時に出現する振戦もみられ、おそらく複数のネットワーク異常が関与していると考えられている。

最近となって、海外の第一線の研究施設より、安静時 **fMRI** や **MEG** を使って、振戦に関わるネットワークとして小脳ネットワークの低下や大脳基底核ネットワークの相対的增加 (過活動) が報告され、また非運動症状と関連して、デフォルトネットワークの変化や、前頭側頭ネットワークや遂行制御ネットワーク、注意ネットワークの変化、視覚性ネットワークの変化と幻覚の關係などが報告されている。

振戦の治療としての **MRgFUS** は国内でもまだ稼働しているところに限りがあり、日本人におけるその治療効果、安全性、病態的意義を明らかにする研究も乏しい。今後我々の研究で振戦の病態、治療効果が明らかになり、どのような患者で治療効果が期待でき、将来的に振戦以外のネットワーク異常を来すことになるか、解明することが目的である。進行性の疾患であることを考えると、患者の治療選択に十分な情報を提供することは非常に有意義となり、最大限の効果を得ることが可能となる。

3. 研究の方法

本研究は本態性振戦の患者などを対象とし、脳内ネットワークの変化を、安静時 fMRI や MEG の解析によって同定する。ネットワーク異常と病態、病状との関連の有無について検討を行う。

治療適応を医学的見地及び対象者の意向も含めて十分に検討し、MRgFUS、RFL、DBS のいずれかの治療介入を行う。MRgFUS もしくは RFL では、術後に再度安静時 fMRI や MEG を行い、術前後の比較を行う。またその後の症状の変化を追跡し、長期成績も検討に加える。3 年間で 20 例を目標とし、病態の解明と治療法の選択に有用なバイオマーカーの確立を目指す。

(1) 対象患者の検討

薬剤抵抗性の難治性振戦を来す患者で、MRgFUS、外科手術を希望されている者が対象となる。治療の適切な対象者であることを脳神経外科及び脳神経内科で十分に検討を行い、他の甲状腺疾患や中毒性、薬剤性、末梢性の振戦などを除外する。本態性振戦とパーキンソン病の鑑別において罹病期間は重要であり、少なくとも発症から 3 年以上経過していることも基準とする。振戦の程度としては、CRST(Clinical Rating Scale for Tremor)を用いて評価を行う。**脳血流 SPECT、ドーパミントランスポーターシンチ、高次脳機能検査**などを行う。全ての対象者に十分なインフォームドコンセントを得る。

(2) 安静時 fMRI の実施、解析

脳とこころの研究センター（大幸地区）にて、3T-MRI を用いて解剖的画像(MPRAGE)、DTI(64 軸)、及び**安静時 fMRI** (TR=2.5sec, 8 分間程度)を行う。安静時 fMRI に関しては、安静閉眼、及び固視点注視による安静開眼の二つの状態で記録する。獲得されたデータは匿名化され、オフラインで脳とこころの研究センターの画像解析室（鶴舞地区）へ搬送される。解析は MATLAB 上で FSL を使って行う。機能連絡解析としては、主に小脳、線条体、被殻、視床を起点とした **seed based analysis**、ICA(**independent component analysis**)を行う。これらの結果を**健常人コホートデータと比較して統計学的有意に低下、もしくは増加している機能連絡を明らかにする。**

(3) MEG のネットワーク解析

脳とこころの研究センター（大幸地区）で、**安静時 MEG** を安静閉眼及び開眼状態で各々 4 分間ずつ記録する。MEG の匿名化されたデータを用いて、大脳皮質間の相関や phase-amplitude coupling を使って神経連絡の数値化を行いネットワーク的に解析する。これらの結果と安静時 fMRI で得られた結果との相違を比較検討する。

(4) MRgFUS の実施

名古屋大学脳神経外科と連携病院である共立病院にて MRgFUS での治療を行う。主たる治療部位である**視床 Vim 核**をワークステーション上で設定し、**55-60 での凝固巣を作成する**。術中は副作用が生じないか注意しつつ、**振戦の抑制が十分に得られることを確認する。**

(5) RFL もしくは DBS の実施

名古屋大学医学附属病院にて実施する。局所麻酔下に電極を挿入し、振戦の評価をしながら、RFL もしくは DBS を行う。術中は微小電極記録を行い、振戦を駆動する **tremor related cell** の同定、**治療効果を判断する。**

(6) 術後の臨床評価

治療後の振戦の評価、経時的変化を追い、症状の再発や程度などを検討する。治療による効果の差異の有無についても評価する。また治療による合併症や疾患の進行による変化も重要であるため、発声障害や高次脳機能の変化など臨床的評価を行う。

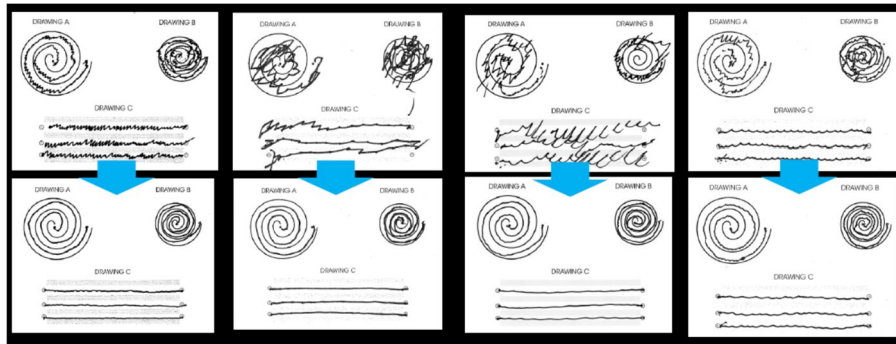
(7) 術後の安静時 fMRI、MEG の実施及びネットワーク解析

MRgFUS、RFL を行った患者に関しては術前と同様の MEG、MRI 実施、解析が可能であり、術前後での比較検討を行う事で、ネットワークの変化と臨床症状の変化との相関を調べる。

4. 研究成果

(1) 本態性振戦に対する MRgFUS の効果と安全性

MRgFUS は、2015 年 12 月から薬事承認、2019 年 6 月から保険収載となり、名古屋大学脳神経外科と名古屋共立病院の協力のもと、治療を実施した。**累計 48 例実施**し、治療後 6 ヶ月の時点で評価された 30 例において、**治療側上肢振戦の改善率 67%**、1 年後で評価が実施された 20 例において**改善率 65%**であった。効果に関しては従来の海外での報告に比べても遜色なく、重篤な合併症もなかった。48 例において**一過性に出現した合併症**としては、**ふらつき 20 例 (41.6%)**、**しびれ 19 例 (39.5%)**、**脱力感 14 例 (29.1%)**、**頭痛 12 例 (25.0%)**、**顔面浮腫 8 例 (16.6%)**、**構音障害 6 例 (12.5%)**、**吐き気 3 例 (6.25%)**、**味覚障害 2 例 (4.1%)**であった。これらの副作用も、地領部位からして、予想の範囲内であり、概ね数週間から数ヶ月で改善が見られた。

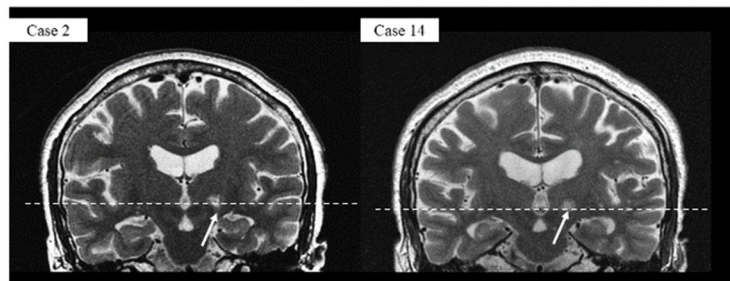


(2) 本態性振戦に対する至適治療部位の検討について

2017年7月から2018年4月までにMRgFUSを実施した患者で、3ヶ月以上 follow-up が可能な15例(男性10例・女性5例)の治療効果と副作用、凝固巣の位置について検討を加えた。3か月後の治療側上肢のCRSTの改善率が60%以上の群(11例)を改善群、60%未満の群(4例)を不良群として分けた。

治療直後のMRIで計測した凝固巣の位置は、改善群では第3脳室壁から平均11.5mm、不良群では平均10.4mmであり、改善群ではより外側の傾向であったが有意差はなかった。また、脳浮腫を含まない凝固巣のサイズは、上下方向については改善群で平均6.5mm、不良群で平均4.9mmであり、改善群では有意に上下方向に大きい傾向にあった。

Representative coronal images immediately after treatment in good-control group and poor-control group



副作用については、一過性のものを含めると治療直後から3ヶ月後の時点まで、下肢脱力9例(60%)、痺れ・感覚異常(味覚障害含む)7例(47%)、構音障害4例(27%)、dysmetria3例(20%)、耳鳴1例(1%)があった。下肢脱力は治療の翌日頃から生じ、明らかな筋力低下を認めないが、歩行時にストンと力が抜ける、といった症状が多く、時間とともに症状は改善がみられた。下肢脱力は改善群の多くで観察され、(9/11例)、一方で不良群ではみられなかった。

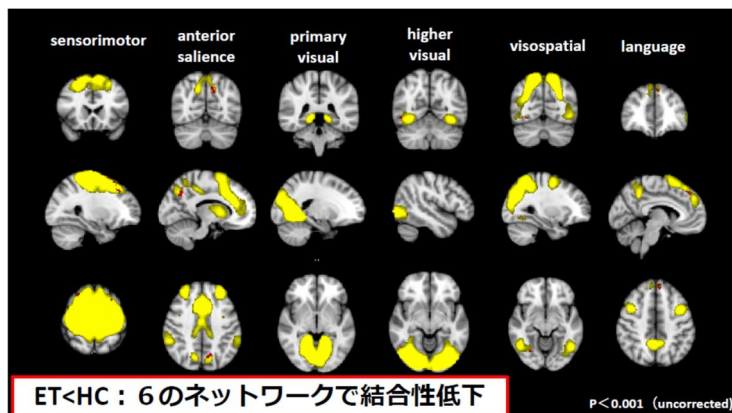
今回の検討では、下肢の脱力感が上下方向に Lesion サイズが大きい改善群のみで認められたことが注目した。下肢脱力の原因としては、Vim 下方の視床下領域に凝固巣が及んだことによる hypotonia と考えられた。視床下領域への凝固術による有効性は、subthalamotomy 効果として知られ、古い報告としては、Blacker らは15例の本態性振戦患者の subthalamotomy の結果、全例で振戦が改善し、また hypotonia がみられたと報告している。解剖学的には不確帯(Zi:Zona incerta)とラプル束からなるPSA (posterior subthalamic area)である。PSAはVim核より内側下方、STNより上方で後方の領域である。PSA-DBSでは、同領域に対する刺激により、振戦への有効性の報告が多数されており、今回、特にVimの直下にあるZiに対する影響が振戦を改善させたのではないかと推測された。Vimへの凝固だけでは効果が不十分な場合、より下方に伸ばしたような凝固巣の作成が望ましい可能性がある。しかしながら、Subthalamotomyの合併症として、hypotonia、小脳症状、歩行障害、根音障害、Horner症候群が報告されており、内側下方を狙いすぎるとPSAだけでなく視床下核への影響から、hemichorea-ballismの危険性もあると考えられるので、注意する必要がある。

(3) 本態性振戦患者における安静時ネットワークの変化について

本態性振戦患者20名(平均年齢71.7歳、男性14名女性6名)、年齢性別を適合した健常ボランティア20名を対象に検討を行った。安静時fMRIデータをSPM12で前処理した後、FSLを使って独立成分分析(ICA)を行った。fMRIデータを20の独立成分(IC)に分け、dual regression analysisの手法を使い、default mode network (DMN)など各ネットワークを患者群および健常者群で群間比較を行った。統計学的有意差は $P < 0.001$ (uncorrected)とした。また、構造学的MRI(T1画像)を使ったVBM(volume based morphometry)解析による二群の比較も追加した。

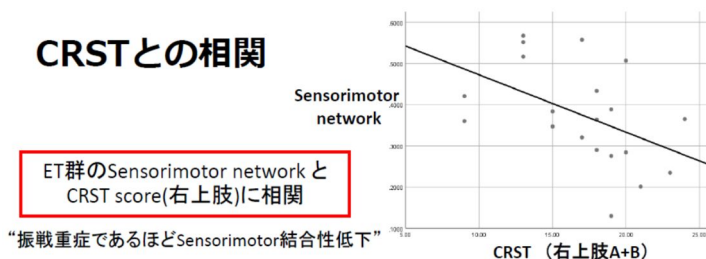
本解析でanterior salience、DMN、ventral DMN、precuneus、primary visual、higher visual、visuospatial、executive control network(ECN)、hippocampus-brainstem、language、sensorimotor、cerebellum networkの13の安静時ネットワークが抽出された。患者群では、健

常者群と比べて、sensorimotor、anterior salience、primary visual、higher visual、visospatial、language network で有意な結合性低下が認められた。



network の結合性と患者の振戦の重症度について相関をみたところ、患者群の sensorimotor network 結合性 と CRST の右上肢 score に有意に相関しており、“振戦が重症であるほど sensorimotor の結合性が低下している”という結果であった。これらは病態の進行に伴い、小脳-視床-大脳皮質ループの異常が進む可能性を示唆していると考えられた。

CRSTとの相関



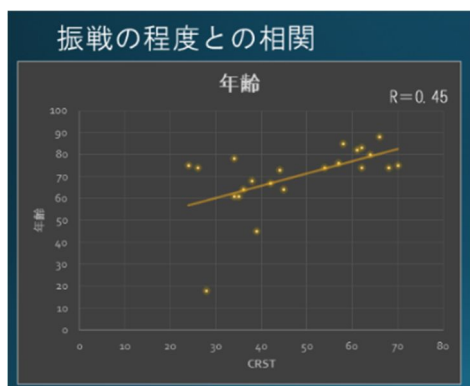
また、今回のVBM解析では、患者群で右小脳扁桃灰白質に容積の低下が認められた。他の報告では、本態性振戦群で小脳と視覚ネットワークで結合性の低下がみられとの報告や、VBM解析にて本態性振戦群で小脳灰白質が低下しているという報告もあり、今回の我々の検討でも、本態性振戦の病態において小脳の関与が示唆される結果であった。

治療後の患者群では運動感覚野および視覚野のネットワーク内の結合性に有意差がみられなくなっており、これは集束超音波治療によるネットワークの正常化が観察している可能性が考えられた。また小脳の結合性の変化も皮質小脳運動ループの関与を支持する所見と考えられた。さらなる病態の修飾について解析を進めている。

(4) 本態性振戦における認知機能低下について

本態性振戦と診断された患者27人(年齢61-88歳、男性17人、女性10人)に高次脳機能検査(ACE-R、FAB、RCPM、line orientation)と振戦のスコアであるCRSTを施行し、健常人との比較、CRST総点と各項目との相関について統計解析を加えた。

健常者と比較しACE-R総点は60代では健常人と同等であったが、70代では有意に低下していた(92.5vs86.9, p=0.04)。下位項目の検討では、流暢性が有意に低下しており(p=0.04)、記憶も低下の傾向があった(p=0.06)。CRST総点は年齢との相関が強く(R=0.45)、振戦の程度と年齢との間に強い相関がある事が示された。これは本態性振戦の変性疾患としての特徴を示すものであり、振戦の進行に伴い、特に前頭葉機能が障害される可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 加藤祥子、前澤聡、中坪大輔、津川隆彦、石崎友崇、柴田昌志、高井想生、若林俊彦	4. 巻 58
2. 論文標題 本態性振戦に対するMRgFUSと下肢脱力の関係について	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 機能的脳神経外科	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 4件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、中坪大輔、津川隆彦、石崎友崇、柴田昌志、高井想生、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦患者における安静時ネットワークの変化について
3. 学会等名 第59回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中坪大輔、前澤聡、津川隆彦、加藤祥子、林部昌弘、木村崇志
2. 発表標題 FUS治療後に多彩な神経症状を来した一例
3. 学会等名 第2回日本経頭蓋MRガイド下集束超音波治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前澤聡
2. 発表標題 FUS - 広がる振戦治療の可能性
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田昌志、前澤聡、中坪大輔、田中康博、加藤祥子、高井想生、津川隆彦、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦患者における高次脳機能の検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、津川隆彦、中坪大輔、柴田昌志、高井想生、石崎友崇、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦患者における安静時ネットワークの変化について
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前澤聡
2. 発表標題 FUSを使った臨床と将来性の最新レビュー
3. 学会等名 第22回日本臨床脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、中坪大輔、津川隆彦、石崎友崇、柴田昌志、高井想生、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRgFUSの振戦抑制効果と下肢脱力の関係について
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前澤聡
2. 発表標題 本態性振戦に対する超音波集束治療（FUS）の初期経験
3. 学会等名 第10回日本放射線外科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田昌志、中坪大輔、前澤聡、野田寛、加藤祥子、高井想生、若林俊彦
2. 発表標題 振戦を有する進行期パーキンソン病に対するDBSの刺激条件と副作用の検討
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、中坪大輔、津川隆彦、柴田昌志、高井想生、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRgFUSの初期経験と臨床研究
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、木村崇志、林部昌弘、津川隆彦、中坪大輔、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRgFUSの振戦抑制と下肢脱力との関係について
3. 学会等名 第1回日本経頭蓋MRガイド下集束超音波治療研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、柴田昌志、中坪大輔、津川隆彦、若林俊彦
2. 発表標題 本態性振戦に対するMRgFUSの振戦抑制と下肢脱力との関係について
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前澤聡
2. 発表標題 本態性振戦に対するFUS-初期20例より学んだこと
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第77回学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前澤聡
2. 発表標題 集束超音波治療（FUS）の現状と今後
3. 学会等名 第一回本態性振戦治療フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤祥子、前澤聡、津川隆彦、石崎友崇、柴田昌志、中坪大輔、若林俊彦
2. 発表標題 MRガイド下集束超音波治療器(MRgFUS)の導入および本態性振戦の病態解明に向けた臨床研究について
3. 学会等名 第57回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤祥子、津川隆彦、石崎友崇、柴田昌志、中坪大輔、前澤聡、若林俊彦
2. 発表標題 MRガイド下集束超音波治療器(MRgFUS)の導入および本態性振戦の病態解明に向けた臨床研究について
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 前澤聡	4. 発行年 2019年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 382
3. 書名 脳神経外科学レビュー：FUS治療の現状と将来	

1. 著者名 前澤聡、中坪大輔	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 445
3. 書名 神経疾患治療ストラテジー、脳深部刺激術	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>名古屋大学脳神経外科 HP https://med-nagoya-neurosurgery.jp/intro/nou</p> <p>脳とこころの研究センター HP https://www.med.nagoya-u.ac.jp/noutokokoro/introduction/noushinkeigeka.html</p> <p>名古屋大学脳神経外科 最先端医療について HP https://med-nagoya-neurosurgery.jp/patients/professional-treatment/treatment05</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	前澤 聡 (MAESAWA Satoshi) (90566960)	名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任教授 (13901)	
研究分担者	寶珠山 稔 (HOSHIYAMA Minoru) (30270482)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授 (13901)	
研究分担者	渡辺 宏久 (WATANABE Hirohisa) (10378177)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	B a g a r i n a o E . (BAGARINAO Epifanio) (00443218)	名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任准教授 (13901)	
研究分担者	坪井 崇 (TSUBOI Takashi) (50772266)	名古屋大学・医学部附属病院・医員 (13901)	削除：2018年5月10日
研究協力者	若林 俊彦 (WAKABAYASHI Toshihiko)	名古屋共立病院・集束超音波治療センター・顧問	
研究協力者	津川 隆彦 (TSUGAWA Takahiko)	名古屋共立病院・集束超音波センター・センター長	
研究協力者	加藤 祥子 (KATO Sachiko)	名古屋共立病院・集束超音波センター・医師	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	柴田 昌志 (SHIBATA Masashi)	名古屋大学・医学系研究科・大学院生 (13901)	
研究協力者	高井 想生 (TAKAI Sou)	名古屋大学・医学系研究科・大学院生 (13901)	