

## 海外論文の紹介

ツカザキ病院 先端画像・低侵襲治療センター

神納敏夫  
(IVR 会誌編集委員)

集束超音波治療 (High Intensity Focused Ultrasound: HIFU or FUS) は超音波を target に集束させて照射することにより局所の温度を上昇させ、加熱壊死させる治療法で、世界中で様々な部位・病変に応用されつつある。本年6月1日より、薬物治療では十分な効果の得られない本態性振戦に対して保険収載(105,000点)された。本法はMRI装置と組み合わせて行うもので、MRIにて病変(target)を確認し、MRIで局所の状態・温度をモニター(MR thermometry)しながら焼灼を行う。まず、targetを確認するため対象に40℃から42℃に上昇するように低いpowerで照射し、確認できればhigh powerで54℃以上に温度上昇させる。無麻酔で患者と対話し、状態を確認しながら施行するため、症状の改善・効果がリアルタイムに把握可能である。今回は、やや古い文献も含めて、HIFUの現状について紹介する。

まずは、今回保険収載された本態性振戦に対する文献であるが、W. Jeffrey Elias, et al. A pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2013; 369: 640-648では15人の高度の薬剤不応性の本態性振戦を有する患者に対して、経頭蓋MRIガイド下収束超音波にて一側性視床ventral intermediate nucleusの焼灼を行った。評価はClinical Rating Scale for Tremor (CLST)で行った。またQuality of Life in Essential Tremor Questionnaireも評価した。結果は目的部位の焼灼は全例で行え、12ヵ月後の評価ではhand subscoreは20.4から5.2, Total tremor scoreは54.9から24.3, Disability scoreは18.2から2.8へと著明に改善し、またQOL scoreも37から11へと改善した。合併症としては、一過性の知覚、運動、言語異常を4人に、持続性の知覚異常を1人に認めた。本論文では大規模な比較試験が必要であるが、本法の効果が確認され、他の外科的手技と比較して安全であると考察している。また、Won Seok Chang, et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 10では同様に11患者に治療を行い、8例に治療を完遂し、全例症状の改善が見られ、重篤な合併症が見られなかったと報告している。

次に紹介するのは神経障害性疼痛に対するHIFUである。Daniel Jeanmonod, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: non-invasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 2012; 32: 1-11では12名の治療抵抗性の神経障害性疼痛を有する患者に対してposterior part of the central lateral thalamic nucleusを51-64℃で焼灼し、3ヵ月49%, 1年57%の患者で痛みの軽減が得られVASも平均3ヵ月42%, 1年41%と低下した。合併症としては1例でtargetに少量の出血を認めたと報告している。

中枢神経領域に対するReview ArticleとしてはNa Young Jung, et al. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Neurosurgery: Taking Lessons from the Past to inform the Future. *J Korean Med Sci* 2018 33: e279が各種の神経疾患に対する応用について紹介している。本態性振戦に対する臨床応用では、2016年の他施設研究でhand tremor scoreが18.1から9.6に改善し、最近のmeta-analysisではCRSTの改善率が62.2~69.1%, QOL in ET scoreも46.5%まで改善した。Parkinson's Diseaseに対しても有効で、Magaraはpallidothalamic tractomyを行いUnified Parkinson's Disease Rating Scale scoreで60.9%に改善が得られ3ヵ月の経過観察で56.7%の改善が得られた。本論文ではNeuropsychological disorders, Chronic painについても有用性を紹介している。その他、局所での脳腫瘍に対するdrug delivery systemとしてや脳血栓塞栓に対するsonothrombolysisについても研究段階として紹介しているが、後者では、動物実験において58~95%で閉塞血管の再開通が得られている。

頭部以外にも様々な部位に対してHIFUの適応が開始されている。比較的多くの報告が見られる部位が子宮筋腫と前立腺癌である。

Peter V. Glybochko, et al. Hemiblation of Localized Prostate Cancer by High-Intensity Focused Ultrasound: A Series of 35 Cases. *Oncology* 2019; 10: 1159では35人のcT2a以下の患者に対してHIFUによるhemiblationを行い、3, 6, 12ヵ月の値でPSAの著明な低下が得られた。6ヵ月後に生検、造影MRIを行い、治療部には組織学的にも残存腫瘍は認めなかった。12ヵ月後の再生検では対側葉に4例で癌の再発を認めた。31例でPSAの再上昇は認めなかった。重篤な合併症は認めずHIFUに伴うurination, erectile dysfunctionは認めなかった。結語として、HIFUは有効だが癌の存在部位の詳細な同定が必要であるとしている。

子宮筋腫に対する少しまとまった報告としてはKrzysztof R. Gorny, et al. Incidence of Additional Treatments in Women Treated with MR-Guided Focused US for Symptomatic Uterine Fibroids: Review of 138 Patients with an Average Follow-up of 2.8 Years. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1506-1512で、HIFUはUAEや子宮筋腫核出術と同等の治療成績を得たが、再発・悪化などにより追加治療を必要とした患者を検討しており、若年者やT2WIにて不均一やbright fibroidで追加治療が多く、手技成功の予見に役立つと報告している。

骨腫瘍に対してもHIFUが応用されている。Mark

D. Hurwitz, et al. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Patients With Painful Bone Metastases: Phase III Trial Results. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5): dju082では147の対象の内112がHIFU, 35はplaceboとし比較試験を行い, Numerical Rating Scale for pain及びmorphine量, Brief Pain Inventoryで評価した。奏効率は64.3% (placebo 20.0%) で有効であったが, 治療中の痛みが32.1%に生じ, また, 2例に病的骨折が, 1例に皮膚熱傷, 1例に神経障害が生じたと報告し, 本法は安全で有効な治療と結論づけている。また, Sharon L. Giles, et al. Comparing of Imaging Changes and Pain Responses in Patients with Intra- or Extraosseous Bone Metastases Treated Palliatively with Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 1-10.では21例のbone metastasisにHIFUを行い, 腫瘍の縮小は得られなかったもののintraosseous groupでは非造影部が認められ, worst-pain scoreではintraosseous groupのみで有意な低下が得られた。Responderはintraosseousの67%, extraosseousの33%であり, extraosseous tumorに比しintraosseous tumorに対してHIFUが有効であることを示している。

その他, 最近では, 緑内障 (Chiara Posrelli, et al. High-Intensity Focused Ultrasound procedure: the rise of a new non-invasive glaucoma procedure and its possible future applications. *Surv Ophthalmol.* 2019.05.001, 良性甲状腺腫瘍 (Pierpaolo Trimboli, et al. High-intensity

focused ultrasound HIFU for benign thyroid nodules: 2-year follow-up results. *Endocrine* 2019), 乳癌 (A.C. Schmitz, et al. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol* 2008), 肝癌 (Krisztina Fischer, et al. Focused Ultrasound as a Local Therapy for Liver Cancer. *Cancer J* 2010; 16: 118-124) など様々な疾患にも応用され, 呼吸のある部位では呼吸同期も行われている (Atsuya Okada, et al. A case of Hepatocellular Carcinoma Treated by MR-guided Focused Ultrasound Ablation with Respiratory Gating. *Magn Reson Med Sci.* 2006; 5: 167-171)。

HIFUは前述したように針を刺すことも皮膚を開けることもせず, 骨組織を通して可能な治療である。陽子線治療のような放射線被ばくの問題もなく, MRIの装置とこれに対応する治療機器があれば極めて小スペースで行うことができる。部位により装置(治療用のベッド)を交換する必要があるが, 今後様々な部位・疾患に応用されていくものと思われる。本邦ではRFAや凍結療法が様々な部位に応用され, 適応が拡大してきたが, おそらく次に来るのがこのHIFUではないだろうか。私はIVR医であり, 画像を見ながら画像ガイド下の治療を行ってきたが, 本法は病変・範囲の特定により治療範囲を決定すれば, 特殊な技術がなくても行えるという点からは画像診断医でも施行可能である。世の中は確実に低侵襲・患者にやさしい治療へと向かっており, 本法のさらなる発展を期待したい。