

主論文の要旨

**Magnetic resonance-guided focused ultrasound
thalamotomy restored distinctive resting-state
networks in patients with essential tremor**

〔 MRガイド下集束超音波治療による本態性振戦患者の
特徴的な安静時ネットワークの改善 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 脳神経外科学分野

(指導：齋藤 竜太 教授)

加藤 祥子

【緒言】

近年、磁気共鳴ガイド下集束超音波視床凝固術(MRgFUS-thalamotomy)は、本態性振戦(ET)の新たな治療方法として注目されており、世界の多くの施設から良好な治療成績が報告されている。我々は安静時機能的MRI(rsfMRI)を用いた安静時ネットワーク(RSN)の解析により、健常者と比較しET患者における特徴的な脳内ネットワーク変化について同定を行うこと、また、ET患者に対してMRgFUS-thalamotomy後に脳内ネットワークがどのように変化するのか明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】

2017年7月から2020年10月まで、名古屋共立病院において、名古屋大学の機能的脳神経外科チームと協力して、71名の連続したET患者をMRgFUS-thalamotomyで治療した。71名の患者のうち、15名(女性4名、男性11名)が研究に登録し、術前と術後にrsfMRIを含むMR画像を撮影した。患者の基本情報は、年齢、性別、罹病期間、薬物治療、およびACE-R日本語版を用いて評価した認知機能を収集した(Table 1)。健常者(HC)については、現在進行中の加齢コホート研究のrsfMRIと構造MRIのデータを使用した。参加者のデータベースから年齢と性別を一致させた15名の対照者を選んだ。HCとET患者の年齢に有意差はなかった。

rsfMRIデータを用いて、二重回帰分析によりRSNを抽出し、FUS前患者、FUS後患者、HCの間でそれぞれのネットワーク内の機能的結合度(FC)を比較した。振戦の重症度はClinical Rating Scale for Tremor(CRST)スコアを用いて術前・術後で評価し、RSNとの相関を調べた。

【結果】

まず、FUS前患者とHCの比較では、腹側デフォルトモードネットワーク(DMN)、背側DMN、サリエンスネットワーク(SN)、両側の実行制御ネットワーク(ECN)、感覚運動ネットワーク(SMN)、一次視覚ネットワーク(primary VN)、視空間ネットワーク(VSN)、前頭葉ネットワーク、言語ネットワーク、楔前部ネットワーク、小脳ネットワーク(CN)の12のRSNが抽出された。FUS前患者群では、SMN、primary VN、VSNにおいて、HCと比較して有意なFCの減少を示した($p < 0.05$, FWE)(Figure 1)。なお、SMNにおけるFCの減少は、振戦の重症度と相関していた。FCの有意な増加は、FUS前の患者ではHCと比較して観察されなかった。

次に、FUS後群とHC群の比較では、腹側DMN、背側DMN、SN、左ECN、右ECN、SMN、一次VN、VSN、高次VN、言語ネットワーク、楔前部ネットワーク、CNの12個のRSNが調べられた。FUS後群では、SMNにおいてのみ、HCと比較して有意なFCの減少を示した($p < 0.05$, FWE)(Figure 2-A、左)。SMNで有意に減少した領域は、FUS前群で観察された領域よりもHCと比較して小さかった。一方、CNはFUS後群ではHC群に比べFCの有意な増加が見られた(Figure 2-A、右)。

そして、FUS前とFUS後の患者間の比較では、DMN、前部SN、後部SN、左ECN、

右 ECN、SMN、一次 VN、VSN、言語ネットワーク、楔前部ネットワーク、CN の 11 の RSN が抽出された。FUS 後群では、SMN と VSN において FUS 前群に比べ有意に FC が増加した ($p < 0.05$ 、FWE) (Figure 2-B)。

上記の解析で同定された 4 つのネットワーク (SMN、primary VN、VSN、CN) に着目し、FUS 前、FUS 後、HC の群間で FC の強さについて定量的に比較した。SMN の FC は、FUS 前患者と HC の間で有意差が見られた (one-way ANOVA、 $p < 0.05$)。MRgFUS 後の SMN の FC は HC に近づき、正常化する傾向があることが示された (Figure 3、上)。VSN の FC でも同様に観察された (Figure 3、下)。

また、ネットワークの FC と臨床症状との相関解析を行った。術後の振戦の変化を Table 1、補足 Fig.2 にまとめた。SMN で FUS 前と HC で有意差が見られた左上頭前野の FC は、CRST の A 部の得点と負の相関を示した (Figure 4)。

【考察】

本研究の結果、以下のことが明らかとなった。(1) ET 患者では、SMN、VSN、primary VN において FC が HC よりも低く、振戦の重症度と SMN の FC は負の相関があり、すなわち振戦が高いほど FC は低い。(2) MRgFUS 後、患者の SMN では HC と比較して FC が低い領域が残っているものの、その範囲は減少している。(3) 縦断的な比較では、SMN と VSN の FC は MRgFUS 後に健常者の FC に近づき、正常化する傾向があった。

いくつかのネットワーク研究が行われているが (Table 3)、ET 患者の SMN、VN/VSN、および CN の MRgFUS 前後のネットワーク変化を包括的に示した最初の報告である (Figure 5)。

本研究では、ET 患者において SMN 内の FC が減少していることを確認した。SMN 内の FC を主に評価したため、運動野と視床や小脳との構造間の結合を直接評価することはできなかった。しかし、SMN の FC の減少は振戦の重症度と相関しており、ET 患者のネットワーク評価における本手法の有用性を正当化するものであった。

また、FUS 前患者に見られた一次 VN と VSN の FC の低下も興味深い結果である。視覚フィードバックが ET の病態生理に重要な役割を果たす可能性を示唆する報告があり、Archer らは、タスク fMRI を用いて ET 患者の視覚フィードバックの影響を評価し、振戦の悪化が大腦-視床-皮質ループおよび視覚野の BOLD 信号の変化と相関することを報告している。今回の結果は、振戦が視覚ネットワークなど小脳-視床-皮質ネットワーク以外の領域での異常によって影響を受けているのではないか、という仮説を支持するものであった。

また、Tulesca らは、定位放射線手術による thalamotomy 術後に幾つかの視覚機能関連ネットワークが改善し、振戦の抑制と相関があることを報告している。我々の研究でも、SMN、VSN、および CN を含む幾つかのネットワークが MRgFUS 後に変化することを確認しており、治療によってネットワークが回復することが示唆された。

【結論】

本研究の結果、大脳-視床-皮質ループの重要な構成要素である SMN と CN が MRgFUS-thalamotomy 後に FC 値の上昇を示すことが示された。また、術前に有意に低かった VN の FC 値が術後に回復しており、ET 患者の振戦の重症度に視覚フィードバックが関与しているという仮説を支持した。このように、rsfMRI による解析結果は、ET 患者における術前の病態と、MRgFUS の介入による病態変化を反映し、RSN の変化を効果的な治療のバイオマーカーとして活用できる可能性を示唆している。