

出國報告(出國類別:訓練)

經顱磁振導航聚焦超音波治療及研究

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名：廖庭蔚、朱永載、周聖哲

派赴國家：韓國

出國期間：112年7月2日至112年7月7日

報告日期：112年9月22日

摘要

此次由神經部朱永載醫師、影像醫學部廖庭蔚醫師、神經外科周聖哲醫師組團前往韓國首爾，參訪三家醫學中心(首爾國立大學醫院、延世大學醫院及三星醫學中心)，學習經顱磁振導航聚焦超音波治療(又稱神波刀)。本院於2022年購入神波刀儀器，2022年九月開始進行顫抖症治療，對於術前如何選取標的，以及術中如何調整燒灼位置，仍在摸索階段，故希望藉此訓練計畫，實際觀摩韓國更有經驗之醫學中心的實際治療情況，並了解最新的臨床發展，包含如何治療精神疾病以及血腦障壁的開啟應用於阿茲海默症，以增進台大醫院神波刀團隊治療與研究之能力。

目次

壹、目的-----	p.1
貳、過程-----	p.1-2
參、心得-----	p.3-13
一、首爾大學醫院	
二、延世大學醫院	
三、三星醫學中心	
四、Insightec交流	
肆、建議事項-----	p.14-15

壹、目的

本院於去年引進經顱磁振導航聚焦超音波，並為本院目前積極發展的重點項目之一。然而，本院雖已對此項治療有臨床實際經驗，仍深感外訪他院對此技術之未來應用及治療技術將有極大幫助，以開創新的治療領域並精進治療成效。韓國多家醫學中心不論臨床及研究上皆經驗豐富，實為此領域之先驅。藉由此次參訪，進而深入學習經顱聚焦超音波治療經驗、新治療靶點及最新臨床試驗，藉以改善本院治療流程、增進治療效果，並準備進行臨床試驗，以提升本院未來對經顱磁振導航聚焦超音波之相關實務經驗及研究應用。

貳、過程

此次參訪，先進行團隊會議了解韓國經顱磁振導航聚焦超音波治療概況，之後前往韓國首爾三大經顱磁振導航聚焦超音波治療中心，包含首爾大學醫院（Seoul National University Hospital）、延世大學（Yonsei University）附設的世福蘭斯醫院（Severance Hospital）、及三星醫學中心（Samsung Medical Center¹⁸），實際觀摩之經顱磁振導航聚焦超音波包含原發性顫抖症（essential tremor, ET）的VIM（ventralis intermediate nucleus）燒灼、顫抖為主之巴金森氏症（Tremor predominant Parkinson's disease, TDPD）的PTT（pallidothalamic tract）燒灼及阿茲海默症（Alzheimer's disease）的打開血腦屏障（blood brain barrier, BBB）治療。並討論強迫症之內核前肢（anterior limb of internal capsule）燒灼、轉移性腦瘤打開血腦屏障增進藥物療效等臨床試驗；學習韓國醫師治療技術及過程。

日期	地點	學習對象/與會者	治療術式與對象
7/3	Shilla Stay (with Insightec)	Sinho Kim Laurence Wong (Insightec representative)	(講解韓國治療現況與 未來發展)
7/4	首爾大學醫院SNUH Seoul National University Hospital	Eun-Jung Lee (神經外科)	(實際觀摩) Pallidothalamic tractotomy 巴金森氏症顫抖
7/5	延世大學醫院 (世福蘭 斯醫院)	Jin-Woo Chang (神經外科)	(實際觀摩) BBB opening (LIFU)

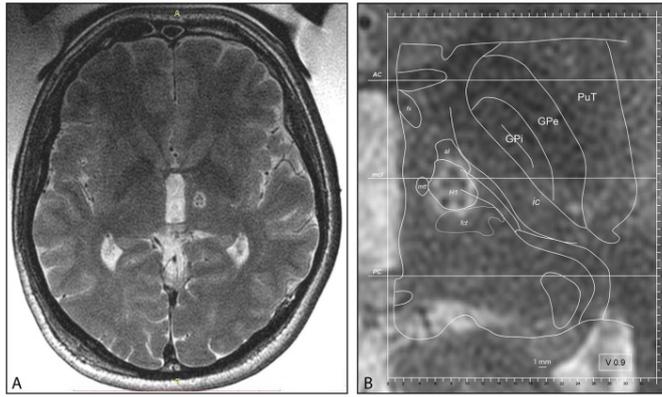
	Yonsei University Medical Center YUMC (Severance hospital)		阿茲海默症患者
7/6	三星醫學中心 SMC Samsung medical center)	Jung Il Lee (神經外科)	(實際觀摩) VIM thalamotomy 本態性顫抖
7/7	Shilla Stay (with Insightec)	Yuhee Kim (Insightec Application Specialist)	(講解) Anterior capsulotomy for OCD (強迫症)

參、心得

此次參訪三家醫學中心，學習到許多實務經驗及未來可能的研究應用。

一、首爾大學醫院 (Seoul National University Hospital):

1. 此次參訪治療對象為巴金森氏症之病患，不同於先前較為為人知的經顱磁振導航聚焦超音波時所較常利用的靶點，即視丘之腹中間核（ventral intermediate nucleus of thalamus, Vim），此次參訪醫師的靶點選擇為蒼白丘腦束（Pallidothalamic tract, PTT，如下圖所示）。雖然近期文獻對於此靶點之相關報告相當多且針對巴金森氏症顫抖、僵硬等症狀之效果被證實有效，但本院先前的治療靶點皆為腹中間核（ventral intermediate nucleus of thalamus, Vim），也發現部分病患的治療效果有限。因此藉由此次機會觀摩該院醫師在術前如何訂定靶點，並實際參與治療以學習如何燒灼，以後也能考慮應用此次經驗於未來治療，以增進部分巴金森氏症患者的治療效果。
2. Eun-Jung Lee醫師術中磁振造影掃描採用3D FIESTA，分三個軸向分別獲取影像，術前是使用FLOW sequence高解析度影像，再由影像約略看出視丘之構造，即分區（Segmentation），同時對照圖譜做為參考，來進行PTT靶點之定位，以Forel's field H1為主要目標，並在內側避開mammillothalamic tract (MTT)，下方避開subthalamic nucleus (STN)。一般論文是以座標間接定位方式定出靶點(如下圖)，即在 intercommissural plane上，由丘腦內緣往外6.5 mm，mid-commissural line往後1mm處。Eun-Jung Lee醫師的作法融合傳統間接及影像直接定靶點的方法，並根據病人臨床進步，術中調整燒灼的位置及範圍，此次治療之病患效果良好，也無副作用。



圖片參考來源(Gallay MN, et al. MRgFUS Pallidothalamic Tractotomy for Chronic Therapy-Resistant Parkinson's Disease in 51 Consecutive Patients: Single Center Experience. Front Surg. 2020 Jan 14;6:76. doi: 10.3389/fsurg.2019.00076.)

3. 另外與Eun-Jung Lee醫師討論時她也提到，如果要燒灼Vim對於改善顫抖不理想，可以考慮加上燒灼posterior subthalamic area (PSA)。而燒灼PSA時，可以考慮在接近AC-PC平面上燒灼少一點，往上的區域大一點。

現場交流實況



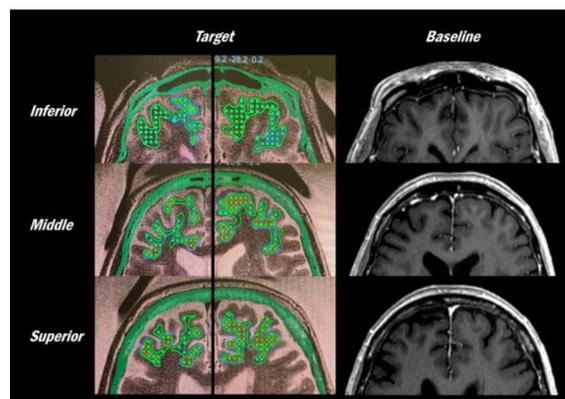
二、延世大學醫院 (Severance hospital):

1. 此次參訪的治療為針對阿茲海默症患者打開額葉血腦屏障之臨床試驗，以期改善其認知功能。藉由結合微細泡泡以產生穩定的開洞(cavitation)效果，由低強度經顱磁振導航聚焦超音波透過破壞細胞間鍵結(tight junction)及增強胞移作用(trascytosis)以打開血腦屏障。此治療在其醫院屬於臨床試驗，在本試驗中，是將額葉的灰質及灰質白質交界處，並避開supplementary motor area (SMA)以避免無力的併發症，先做左腦再做右腦，輪流往頭頂方向進行治療，並以每兩個月的週期進行兩次治療，一般使用30W的能量進行治療，如果病患是低skull density ratio (SDR)，則可以使用60W的能量進行治療。由於是低強度超音波，所以頭髮並不需要剃除，一方面也是因為未來需要反覆治療，不須剃除頭髮讓病人接受度會更高，此外也希望能夠未來能進展到不需要釘頭架，有另一種固定方式是採用mouth piece讓病人咬住，但阿茲海默症病患配合度可能會有問題。此試驗已於初步結果顯示此治療對於阿茲海默症患者的認知功能有改善效果。目前仍是以安全性為最大考量，張教授希望先證明大範圍的血腦屏障開啟是安全的，也可以週期性的給予，未來再拓展到其他腦區與證明長期的有效性，或甚至同時給予阿茲海默症藥物以期提高臨床療效。
2. 而在監測方面，一個是他們可以計算出cavitation 的劑量，不能太少，但也要避免太多，造成腦出血，期望的數值在0.3至0.5之間。影像上監測的方法可使用顯影劑來評估血管通透性，或是使用susceptibility weighted image才看是否有微小的低強度訊號，作為有成功開啟的依據。
3. 做完打開血腦屏障的聚焦超音波後，會進行術中磁振造影掃描T2*影像，在血腦屏障打開處會見到黑點，評估之後如果覺得有不足的地方，可以再做補強的治療。此T2*上出現的黑點，在兩個月後追蹤的影像就會消失。
4. 本院所使用的儀器為高強度經顱磁振導航聚焦超音波，由於儀器設定不同，所以對於打開血腦屏障之應用有限。但此次參訪仍屬難得之經驗；另張教授為全球經顱磁振導航聚焦超音波治療先驅，目前所通用的頭骨密度比例 (Skull density ratio, SDR)，即是由他發現，當時一開始在臨床試驗時，他發現亞洲病人的燒灼難度比歐美族群高，才想到可能是頭骨密度的變化造成，最後發展出SDR的參數與觀念。我們也藉治療後的討論時段也請教藉由高強度經顱磁

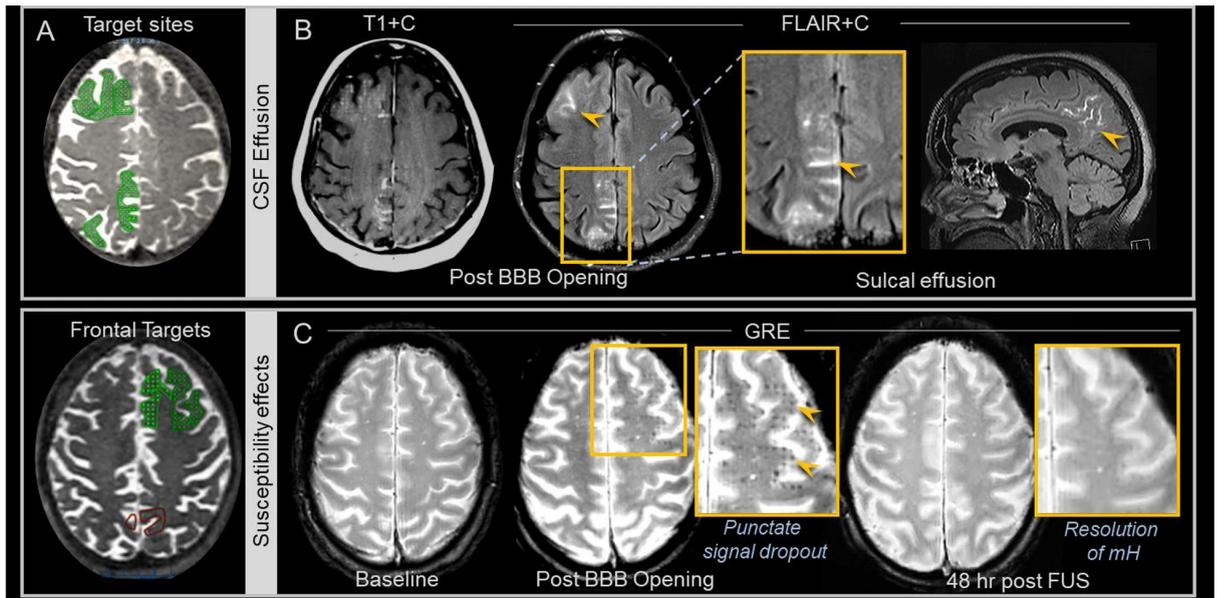
振導航聚焦超音波的靶點選擇及治療細節。張教授針對 Vim 燒灼，會傾向在54度以上燒約8個點，以較大的lesioning 來增加病患的療效及減少復發。如果是復發重複進行燒灼的病患，會建議間隔至少一年以上比較適當。如果要做 pallidotomy，因為靶點位置較遠離中線，建議SDR需要0.5 以上較為適合，避免溫昇不足而失敗。

5. 本院於後續即將與精神科合作以進行強迫症患者治療的臨床試驗，張教授為數年前發展此塊治療之先驅，因此也討論病患的選擇、術前、術中及術後的評估流程及追蹤等，以期未來順利發展。

治療操作介面示意圖 (取自延世大學團隊論文圖片 Park SH, Baik K, Jeon S, Chang WS, Ye BS, Chang JW. Extensive frontal focused ultrasound mediated blood-brain barrier opening for the treatment of Alzheimer's disease: a proof-of-concept study. Transl Neurodegener. 2021 Nov 5;10(1):44. doi: 10.1186/s40035-021-00269-8.)



治療後影像變化圖片 (Mehta, RI et al. Ultrasound-mediated blood – brain barrier opening uncovers an intracerebral perivenous fluid network in persons with Alzheimer’ s disease. Fluids Barriers CNS 20, 46 (2023))



現場交流實況



三、三星醫學中心

三星醫學中心也是韓國頂尖的醫學中心之一。韓國的頂尖醫學中心除了首爾國立大學(SNUH)與延世大學(YUMC)，再來就是公司財團經營的醫院，包含三星的三星醫學中心SMC 以及現代集團經營的Asan。

這次來三星拜訪的是Dr. Lee, Jung Il，本身的專長是加馬刀(gamma knife) 及功能性神外手術，人很熱情好客，也曾擔任韓國功能性神經外科的理事長。這次觀摩的是原發性顫抖的Vim視丘燒灼術，其流程與本院現成流程類似。治療觀念上，他比較在意病人的副作用，他認為聚焦超音波燒灼雖然有效，但有時副作用還是比較明顯，應該要讓病人知道。他有提到若病人的病況不適合聚焦超音波(如頭骨密度不足)，加馬刀(gamma knife)也可以當作VIM燒灼術的手術方式，只是療效要等一到兩個月，無法術中監測，且有輻射線，效果有時進步有限，但併發症極少，非常安全。他也有提到如果接受聚焦超音波治療後要改做深腦刺激 (deep brain stimulation, DBS)，則DBS電極的置放目標就可以設為當初聚焦超音波的靶點，效果很好。

而除了功能性手術的燒灼之外，他也有進行低能量超音波進行腦腫瘤轉移的血腦障壁開啟(BBBO for brain metastasis)，目前臨床試驗治療4顆以內之腫瘤，三週進行一次，來促進化學治療與免疫治療的療效，由於需要反覆治療，因此使用mouth piece讓病人咬著來做固定，不需每次都釘頭架，以此增加病人的接受度。在交流的時候，他也談到目前的功能性神經外科的樣貌越來越多元，像是聚焦超音波的治療，他身為外科醫師，花很多時間在MRI，而不是手術室，跟他早期的生活很不一樣。

現場交流實況



四、Insightec交流(韓國現況與強迫症治療)

行程中的周一與周五是與Insightec原廠的亞洲代表與臨床治療專員交流。

周一主要討論目前的治療現況。適應症上面，目前韓國的主要病人是以原發性顫抖為主，而泰國與菲律賓則是以巴金森氏症患者為主。在韓國，病人平均需要等候治療的時間是三周，比本院目前的流程稍快，價錢的部分目前平均是18萬美金，且無健保給付。目前有的治療機器就是這次參訪的三家醫院(首爾大學醫院，延世大學醫院，三星醫學中心)，預計今年會再新裝機一台。延世大學的治療最久，應該將近十年，而首爾及三星則是2021年才購買。

周五則是與臨床治療專員交流請教強迫症的治療經驗。韓國團隊已於2021年發表相關的治療經驗，目前僅有韓國延世大學與多倫多Sunnybrooks有相關發表。針對強迫症(OCD)，可以燒灼雙側的內囊前肢 (anterior limb of internal capsule)，以阻斷腦部基底核與前額葉的不正常迴路，以控制症況。(參考資料:<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.640832/full>) 技術上的困難，是因為這樣的靶點較偏離機器的天然聚焦點，所以燒灼比較難升溫，常常需要燒灼很多次，耗時較久。療效無法馬上看到，可能要數周到數個月，因為術中是用影像作為燒灼成功與否的依據。療效上，看起來除了強迫症的症狀改善以外，不少病人憂鬱的症狀也有進步。根據曾經執行過此項臨床試驗的張教授之說法，強迫症燒灼內囊前肢是相當安全，不須擔心燒灼造成的副作用。

現場交流實況



肆、建議事項

一、建議引進低能量超音波(LIFU)

這次在延世大學實際觀摩到低能量超音波的治療，與幾位醫師交流起來，韓國已有至少兩家中心在進行血腦障壁開啟，來治療腫瘤病患的腦轉移，以及阿茲海默症的類澱粉沈積移除。表示除了高能量的燒灼以外，低能量的神經調節(neuromodulation)也是聚焦超音波很大的應用領域，希望台大醫院未來也能引進，以從事相關研究與臨床服務。

二、新靶點與新適應症開發

這次觀摩到Pallidothalamic tractotomy治療巴金森氏症顫抖，以及聽到韓國目前用anterior capulotomy治療強迫症。無論在靶點與適應症的開發上，韓國都領先我們很多。台灣目前在台灣FDA核准的適應症仍只有單側的Vim視丘燒灼術應用於原發性顫抖與巴金森氏症顫抖，非常侷限，也跟不上美國FDA已核准GPi Pallidotomy以及雙側的Vim thalamotomy。未來我們應該開始相關的研究案，集結相關的跨科部專家團隊，開發不同疾病的適應症(肌張力不全、癲癇)與治療靶點，已跟上國際聚焦超音波燒灼術的潮流。

三、加強醫院與基礎學科之研究交流

聚焦超音波的生物物理效應還有待了解，尤其是在腦組織層次的變化，無法單靠活體的影像所量測，一定需要有腦組織的切片，所以很仰賴動物模型的實驗。而在設備技術上，如何更精準的定位、升溫以及控制參數也需要工程領域的專家參與。因此，如何精進我們對聚焦超音波的了解，需要我們與台大其他學院的合作，如醫學院醫工所以及電機所。目前已知台大也有好幾個實驗室在從事相關治療性超音波的研究，我們治療團隊與他們的交流和合作仍有限。未來應可考慮定期舉辦討論會，提出一些臨床遇到，需要基礎研究解決的問題，並提出相關的合作研究案。

四、爭取健保給付

從病人自身的立場，除了病情的嚴重程度以及藥物反應，最重要的阻礙因素就是價格，因為自費新台幣六十幾萬對於一般家庭來說還是難以承擔，以至於有不少嚴重顫抖症病人是符合臨床適應症，但卻因價錢而卻步。台灣目前已施行此技術好幾年，應由台大以及其他有設備跟經驗的醫院一同向政府當局申請相關的健保給付規範，才能照顧到更多因嚴重顫抖所苦的病人。目前國內已有計畫成立台灣經顱聚焦超音波治療學會，本院負有社會責任，應積極投入，以期以學會力量推動健保給付及拓展適應症。

