

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15731

研究課題名（和文）集束超音波技術を用いた双胎間輸血症候群に対する新しい胎児治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new fetal therapy for twin-to-twin transfusion syndrome using high intensity focused ultrasound

研究代表者

瀬尾 晃平（Seo, Kohei）

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：70791440

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は高性能なHIFUシステムの導入、TTTSへの胎児治療の確立を目的とした。1. 分割トランスデューサー作成、2. 位相変調照射導入、3. 焦点可視化プログラム実装、4. 可変焦点方式に高性能化、5. HIFUノイズ除去法導入、6. 治療モニタリング導入、動物実験、臨床照射、を計画した。動物実験にて1. 皮膚熱傷軽減化、3. 焦点可視化と意図せぬ発熱の予測、4. 可変焦点方式に高性能化、これらに成功した。一方コロナ禍による動物実験施設の閉鎖、移動制限、物流停滞が重なり、予定通りの進捗ではなかった。そのため、臨床開始を焦ることなく、より安全性、精度、効率が高いシステムにする方向に研究計画を変更した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの胎児治療は、子宮を穿刺し医療機器を羊水腔内へ挿入するため、穿刺に伴う合併症が、胎児治療成功の可否に拘らず出生児の予後を左右する可能性がある。HIFUは数ミリの範囲に超音波を収束させ組織を熱変性させる治療法である。本研究成果は子宮、胎盤に極めて低侵襲な胎児非接触治療法として、細かい血管焼灼を要するTTTSに対する胎児治療の確立を促進した。この成果は他の胎児疾患だけでなく、体内深部の穿刺が危険な臓器への応用も期待され将来の医療発展へ貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Objectives are improving the HIFU system and establishing fetal treatment for TTTS. Planned methods were 1. introduction of divided transducer, 2. introduction of phase modulation method, 3. implementation of focus visualization program, 4. changing to variable focus method, 5. introduction of HIFU noise removal method, 6. introduction of treatment monitoring, animal experiments, clinical irradiation. 1. Successful reduction of skin burns in animal experiments, 3. Successful focus visualization and prediction of unintended fever in animal experiments, and 4. Successful performance improvement to variable focus type. On the other hand, the progress was not as planned due to COVID-19 pandemic, such as closure of the animal experiment facility, the restriction of movement, and the stagnation of delivery. Therefore, the research plan was changed to make the system safer, more accurate, and more efficient without rushing to start clinical practice.

研究分野：胎児医学

キーワード：HIFU

### 1. 研究開始当初の背景

多くの胎児治療は、母体腹壁及び子宮を穿刺し、胎児鏡や穿刺針などの医療機器を羊水腔内へ挿入する方法である。そのため、出血や破水、感染に引き続く早産などの合併症のリスクが、胎児治療成功の可否に拘らず出生児の予後を左右する可能性がある。

双胎間輸血症候群 (twin to twin transfusion syndrome: TTTS) は、共有胎盤上の吻合血管を介した両児間の血流分布の不均衡により発生し、一絨毛膜二羊膜双胎の 10~20% に発症し、早期発症型は極めて予後不良な疾患である。胎児鏡下レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation: FLP) は TTTS の原因である胎盤上の吻合血管を胎内で焼灼するという治療であり、生存率・神経学的後遺症ともに優れた治療である。しかし、子宮穿刺を要する治療であること、胎盤付着部により穿刺困難例が存在すること、また、妊娠第一三半期での穿刺が困難であることなどの問題点もある。

### 2. 研究の目的

強出力集束超音波 (high intensity focused ultrasound: HIFU) は数ミリの範囲に超音波を収束させることで、瞬時に組織温度を上昇させ組織に熱変性をもたらす。焦点以外の部位に重大な影響を与えることはない。この特徴を生かした超音波治療は、他診療科領域での臨床応用もされている。HIFU 照射は胎盤が前壁に存在しても超音波が透過するため治療可能である。穿刺を要しないため、妊娠初期の早発例にも適用可能である。子宮、胎盤に極めて低侵襲な胎児非接触治療法として HIFU を応用する方法を考案した。

HIFU を用いた胎児治療として我々の研究グループは Twin Reversed Arterial Perfusion sequence: TRAPs に対して世界初の治療成功を収めた。一方、照射中の母体腹壁の熱感のため HIFU 照射中断を要し、治療完遂できない症例があるなど、HIFU による胎児治療は完全に成熟したとは言えない状況でもある。本研究は、安全、高精度、高効率なプログラムを実装した HIFU システムの導入および、TRAPs だけでなく、より細かい血管焼灼を要する TTTS に対する胎児治療の確立を目的とした。

### 3. 研究の方法

平成 30 年度

安全、高精度、高効率なプログラムを実装した HIFU システムの導入

6 分割トランスデューサーの作成。分割照射を可能にし、皮膚表面に発生する熱量を軽減する。その有効性を光学的方法、音響的方法により検証する。位相変調照射の導入。過熱作用照射 HIFU 波は、規則的な sin 波に任意の時相で cos 波を挿入するプログラムを作成し、治療効果は維持し、皮膚表面温度の上昇を抑制するシーケンスを開発する。焦点可視化プログラムの実装。温度上昇に至らない短パルス照射後、音響放射圧による組織変位から、変位量を位相差トラッキング法でマッピングし治療領域を予想する。焦点の照射前把握だけでなく凝固形状の予測や、骨や気泡による反射に伴う意図せぬ発熱の予測にも利用可能である。幾何焦点方式であったシステムを可変焦点方式に高性能化するため、RF アンプを増設する。超音波ファントムを用い実際の HIFU 照射部位と画像上の照射のキャリブレーションを行う。これによりハンドリングや、焦点深度の問題が解決する。ガイド用超音波像の HIFU ノイズ除去手法を導入する。HIFU 焦点を 6 点に高速スキャンさせる位相変調照射時に、任意の 2 時相の RF 信号取得間の組織変動の差より、超音波パルス応答のみを抽出するアルゴリズムを適用し HIFU ノイズの除去を行う。これにより照射中に精細な B モード像が得られる。超音波散乱信号変化による治療モニタリングを導入する。HIFU 照射中にパルスインバージョン法を用いて HIFU 散乱信号を受動的に取得する。これにより、HIFU 散乱信号をリアルタイムに検出することが出来る。動物実験倫理委員会、IRB への申請および承認を得る。HIFU による TRAPs 治療に対しては、すでに昭和大学医の倫理委員会の承認を得ている。一方、TTTS は TRAPs 治療よりも細い血管を対象とするため、焼灼性能自体は従来の照射プロトコルで問題ないと思われるが、より高精度でピンポイントな焼灼が求められる。上記①~⑥は in vitro では検証済みであるが、治療システムに実装し動物実験を行う。高効率、高精度、高い安全性が証明され次第、IRB に申請する。申請が承認され次第 TTTS に対して HIFU 照射を開始する。

平成 31 年度

TTTS に対する HIFU 照射治療

平成 30 年度に確定された HIFU システムを用い臨床照射を行う。母体に合併症がなく同意が得られている患者で、妊娠 16 週以下の早発症例、胎盤前壁付着による FLP 困難症例を治療対象とする。基本的に無麻酔、場合により皮膚局所麻酔を行う。隔膜直下の

吻合血管が存在する治療ラインを同定し、ソロモン法で焼灼を行う。照射部位の同定は超音波カラー Doppler で行う。Doppler 信号の消失または、高輝度エコー像を確認するまで照射を繰り返し行う。治療前後で母児の詳細なデータ収集を含めた評価を行う。

平成 32 年度

HIFU 照射による胎児治療の効果評価

対象症例の臨床データを解析し治療の有効性を評価する。分娩週数、合併症、胎児・新生児(28日)・乳児(6ヶ月)生存率、神経後遺症のない生存率、生存乳児における神経後遺症の有無について追跡調査を行う。娩出された胎盤の病理組織学的検討を行う。尚、研究が計画通り進まない場合も想定し、対象疾患は研究計画年度中、同意が得られたすべての症例で HIFU 照射治療を行うものとし、平成 32 年度の 9 月以降に治療を行った症例に関する予後追跡調査は 3 ヶ月までとする。

#### 4. 研究成果

本研究は、安全、高精度、高効率なプログラムを実装した HIFU システムの導入および、TRAPs だけでなく、より細かい血管焼灼を要する TTTS に対する胎児治療の確立を目的とした。以下 ～ を計画した。HIFU システムについて、1.6 分割トランスデューサーの作成。2. 位相変調照射の導入。3. 焦点可視化プログラムの実装。4. 幾何焦点方式であったシステムを可変焦点方式に高性能化するため、RF アンプを増設する。5. ガイド用超音波像の HIFU ノイズ除去手法を導入する。6. 超音波散乱信号変化による治療モニタリングを導入する。動物実験の実施。臨床照射開始。これらのうち以下の項目について成果があった。1.6 分割トランスデューサーの作成について。東北大学チームが作成した基礎実験用 6 分割トランスデューサーを用い、動物実験を行った。分割照射が可能であり、皮膚表面に発生する熱量を軽減することができた。論文掲載に至った。また、臨床施用するためのトランスデューサーが完成した。3. 焦点可視化プログラムの実装について。東北大チームとの共同研究において動物実験を行った。その結果焦点を事前に可視化することに成功した。また、焦点の照射前把握だけでなく凝固形状の予測や、骨や気泡による反射に伴う意図せぬ発熱の予測にも利用可能であることがわかった。現在論文投稿中である。4. 幾何焦点方式であったシステムを可変焦点方式に高性能化することができた。7. 動物実験倫理委員会、IRB への申請および承認について。動物実験倫理委員会の承認を得た。英字論文掲載が 3 編、国際学会 (ISUOG2018) での発表を 1 件行った。成果を上げた実装項目があった一方、導入を見送るべき実装項目も存在した。一方、コロナ禍における動物実験施設の閉鎖、移動の制限、物品の納入停滞などが重なり、予定通りの進捗ではなかった。そのため、を焦ることなく、より安全性、精度、効率が高いシステムにする方向に研究計画を変更した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kohei Seo	4. 巻 54(1)
2. 論文標題 Treatment of twin-reversed arterial perfusion sequence using high-intensity focused ultrasound.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ultrasound Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/uog.20101.	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Shogo Nishii, Kohei Seo(Corresponding author)	4. 巻 32
2. 論文標題 Development of an HIFU exposure protocol for reducing skin burn risk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Showa university journal of medical sciences	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15369/sujms.32.1	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Seo K., Ichizuka K., Okai T., Dohi S., Nakamura M., Hasegawa J., Matsuoka R., Yoshizawa S., Umemura S. I., Nagatsuka M., Sekizawa A.	4. 巻 54
2. 論文標題 Treatment of twin reversed arterial perfusion sequence using high intensity focused ultrasound	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/uog.20101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ichizuka Kiyotake, Seo Kohei, Izudepski Tetsuya, Nagatsuka Masaaki	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 High-intensity focused ultrasound for noninvasive fetal therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-022-01199-2	査読の有無 有
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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kohei Seo
2. 発表標題 Twin reversed arterial perfusion sequence using high intensity focused ultrasound therapy
3. 学会等名 ISUOG world congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀬尾晃平
2. 発表標題 焦点ナビゲーション法のHIFU治療への応用
3. 学会等名 日本超音波医学会学術集会2018
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西井彰悟
2. 発表標題 皮膚熱傷を低減させるためのHIFU照射プロトコルの検証
3. 学会等名 日本超音波医学会学術集会2018
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 イズデプスキ龍也
2. 発表標題 HIFU照射方式の違いによるブタ腎実質焼灼の比較検証
3. 学会等名 日本超音波医学会学術集会2018
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Seo
2. 発表標題 Twin-Reversed Arterial Perfusion Sequence Using High-Intensity Focused Ultrasound Therapy.
3. 学会等名 ISUOG 2018- 28th World Congress - Singapore (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------