

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月20日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592112

研究課題名（和文）強出力集束超音波の胎児治療へ向けての基礎的検討

研究課題名（英文）Basic study of High-intensity focused ultrasound for fetal therapy

研究代表者

市塚 清健 (ICHIZUKA KIYOTAKE)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：00338451

研究成果の概要（和文）：HIFU を用いて動物実験を通して胎児治療が可能であることを示した。ファントム実験を行い HIFU 焦点と画像上のターゲットポイントがほぼ一致させることに成功した。これらの知見をもとに倫理委員会承認のもと TRAP sequence 症例に対して HIFU 照射を行った。母体に副作用なく胎児に変性を起こす事に成功したが、血流遮断には至らなかった。実際の臨床では組織による超音波の減衰と焦点距離の不足が考えられた。この点をクリアすれば HIFU を用いた胎児治療は可能であると思われた。

研究成果の概要（英文）：We conducted basic research on animal models and phantom experiment, which involved the application of HIFU to fetal treatment. This study, which investigated the optimum intensity and ultrasound frequency of HIFU, exposure time, effectiveness for arterial occlusion, and safety, led to the conclusion that we can apply HIFU to human fetuses. The Ethics Committee for Clinical Studies approved the procedure and consent was obtained from the patient after a full explanation. Although the procedure was not completely successful in this case, the possibility of inducing localized denaturation of human fetal tissue has been demonstrated for the first time, thus marking a step toward the future use of HIFU in fetal treatment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：HIFU、胎児治療、超音波診断、動物実験、ファントム実験

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 胎児治療はこれまでも侵襲的な治療から低侵襲治療に向けて検討され実施されてきた。最近では胎児鏡を用いたものやラジオ波を用いた低侵襲治療が行われているが、これらでさえ子宮内に医療器具を挿入しなければならない。従って破水や流産が治療効果そのものの効果による周産期予後の律速に

なっている現状がある。

(2) HIFU は一点に高エネルギーを集束することが可能で、同部位に熱変性およびキャビテーション作用を起こすことが可能である。HIFU を用いる事で子宮内に一切医療器具を挿入する事なく治療を行う事ができれば画期的な次世代胎児治療となると考えた。

## 2. 研究の目的

母体および子宮、胎盤に全く侵襲を加えない胎児治療法として生体深部の任意の場所に超音波を集束させてミリメートル単位の微小な領域にエネルギーを集め、瞬時に組織温度を上昇させ、組織に変性をもたらすことができる強力集束超音波 (HIFU) を応用する方法を考案した。胎児疾患に対する HIFU 治療の有用性と安全性を動物モデル実験で検証することでその治療に至適な HIFU 照射装置を作成、至適照射条件の確認し、治療法を開発する事である。

## 3. 研究の方法

(1)胎児疾患モデルの作成；本研究では下部尿路閉塞性疾患(Lower urinary tract obstruction; LUTO)の疾患モデルの作成を行うこととした。妊娠 25 日齢の JW ラビットを麻酔下で開腹し、子宮および卵膜を切開した後、胎仔外尿道口を 4-0 ナイロンで結紮し、子宮内に戻し卵膜、子宮を縫合後、閉腹した。妊娠 28 日齢に超音波検査を用いて巨大膀胱となっているかを確認する (n=4)。

(2)超音波ファントム実験；HIFU 照射にあたり、超音波画像上の照射ポイントと実際の照射部位にずれが生じることが判明したため、超音波ファントムを用いた誤差の修正を行った。イメージング用プローブ(8MHz)を結合させた HIFU トランスデューサー(焦点距離 5cm, 周波数 2.3MHz)を用いた。ファントムを用い治療領域の大きさ(縦方向および横方向)を検討した。超音波画像上の照射部位とファントム上の照射部位の誤差を比較検討した。

(3)HIFU 照射部位の病理学的検討；動物実験で HIFU 照射後に照射部位および周辺の組織について HE 染色を用いて病理学的変化を観察した。

(4)HIFU 照射による胎児への影響の評価；胎児の心機能を超音波 Doppler を用いて時相解析方法のひとつである Tei index(等容収縮時間と等容拡張時間を駆出時間で除した指標)を用いて評価した。

(5)クリニカルトライアル；倫理委員会承認のもと患者へ説明を行い、書面による同意を得た後行った。

(6)動物実験およびクリニカルトライアル症例から安全性の検討；1 動物実験ではラビット胎仔の臍動脈に HIFU 照射を行い、同ラビット母獣および照射胎仔および非照射胎仔について皮膚肉眼所見および病理学的検討、クリニカルトライアルでは経時的に肉眼的所見より副障害について評価した。

## 4. 研究成果

(1)n=4 で行った。全例で早産することなく妊娠 28 日齢まで妊娠継続できた。母獣に感染

症や出血などの合併症は認められなかった。妊娠 28 日齢超音波検査を行ったところ本研究方法を用いることで再現性を持って胎仔下部尿路閉塞性疾患モデルができることが確認された。

(2) HIFU 照射部位は直径 2.5mm 深さ方向 3.0mm であった。画像上のポイントと実際の照射部位の誤差については縦方向には誤差はほとんど認められず、横方向のずれが 3-5mm 程度認められた。治療用 HIFU トランスデューサーと画像用プローブを一体型させた治療を用いた基礎実験を行い、HIFU の実際の焦点とモニタ表示されるターゲットポイントにずれが生じる事が判明したため、再度 HIFU ファントムを用いてアライメントの微調整おこなった。その結果、HIFU 焦点と画像上のターゲットポイントがほぼ一致することに成功した。この際理論上の HIFU 焦点と実際ファントム上に変性ができる部位とのずれが確認されたため、モニター上に理論上の焦点に加え、実際の焦点ポイントも表示させることで HIFU 照射部位を確認可能とした。

(3)すべてに共通して超音波照射による影響として照射領域の空胞変性を伴う凝固壊死変性が認められた。空胞変性は HIFU 照射に特異的であることが分かった。

(4)病的状態では Tei index が上昇することが判明し、心機能の評価法に用いられる事がわかった。

(5)症例：23 歳 0 経妊、自然妊娠。妊娠初期に MD 双胎の診断を受け近医より紹介された。妊娠 11 週の超音波で両胎児とも心拍動がありと考えられたが 1 児に胸腹水が認められた。妊娠 16 週に羊水染色体検査を行い 46, XX と正常核型であった。患児の浮腫が徐々に増悪傾向であったため妊娠 22 週に管理目的で入院となった。入院後の超音波検査で TRAP sequence と診断し経過観察していた。羊水過多、心不全徴候などは認められなかったが、無心体児の増大傾向が著明であったため妊娠 26 週に倫理委員会承認のもと患者の同意を得た後超音波ガイド下で HIFU 照射を行い無心体児の体内血流を遮断し、無心胎児の増大を止める方針とした。目標は臍帯が体内に流入した部位の体内血流とした。使用した HIFU トランスデューサーは焦点距離 6cm で HIFU 強度は約 2300W/cm<sup>2</sup>、照射時間は 10 秒間で血流遮断が得られる迄とした。コンタクトメディアはオリーブオイルを使用した。複数回の照射を行い超音波で血流の減弱が確認されたが結果的に遮断には至らなかった。照射血管周囲に高輝度領域が確認され変性が考えられた。健常児および母体への副障害は認められなかった。妊娠 27 週羊水過多が出現し切迫早産のコントロールが不可能となり帝王切開で分娩となった。健常児は 845g、AP1/2 点で NICU 管理となった。無心体児は

2800gであった。HIFU照射部位の無心胎児皮膚表面に熱変性と思われる部位が観察された。HIFUを用いて副障害がなくヒト胎児の組織の熱変性を誘起できることが確認された。今回、血流遮断にまで至らなかった原因としては、比較的血管が太かったこととHIFUプローブの焦点距離がやや短かったことが考えられた。この点をクリアすれば胎児治療を完遂することは可能と思われる。胎児治療外科的を行う際に子宮内に医療器具を入れずに行うことは究極の低侵襲治療になり、この方法はこれまで世界的にも行われておらず、我が国で開発された医療技術として画期的であり世界的にも注目されると思われる。今後次世代の胎児無侵襲治療になるとと思われる。

(6)動物実験では対象血管周囲約6mmに凝固壊死像が認められたが、超音波透過経路には組織学的変化は認められなかった。腹腔内にもHIFU照射の影響と思われる変化は認められなかった。5500 W/cm<sup>2</sup>の強度で母獣腹壁に水泡形成を伴う中等度熱傷が認められたが、照射中またその後、胎児および母獣に心拍数の変化など身体的影響は認められなかった。クリニカルトライアル症例では健常児に心拍数変化などの副障害はみられなかった。母体においても子宮収縮などの副障害は認められなかったが、照射直後に腹壁に軽度の発赤が一時的に認められた。水袋で冷却し熱傷の合併はなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

① Kiyotake Ichizuka, Jyunichi Hasegawa, Ryu Matsuoka 他4名  
A Clinical Trial of Ultrasound Treatment for TRAP Sequence.

Ultrasound Obstet Gynecol. 査読有, PMID:22302667 DOI 2012 Feb

② Kiyotake Ichizuka, Ryu Matsuoka, Hasegawa Jyunichi 他4名

Ultrasonic studies on amniotic fluid umbilical cord and placenta.

Donald school Journal of ultrasound in obstetrics and gynecology. 査読無, Vol. 5, 2011, 65-72

③ Kiyotake Ichizuka, Ryu Matsuoka, Hasegawa Jyunichi 他4名.

Ultrasonic diagnosis in preterm labor. Donald school Journal of ultrasound in obstetrics and gynecology. 査読無, Vol. 5, 2011, 57-64

④ Hasegawa Jyunichi, Ryu Matsuoka, Kiyotake Ichizuka 他4名

Evaluation of placental function using near infrared spectroscopy during fetal growth restriction.

J Perinat Med. 査読有, Vol 38, 2010, 29-32

⑤ 市塚清健, 松岡隆, 長谷川潤一他3名. 査読有

Tei indexを用いた双胎間輸血症候群(TTTS)発症予知についての検討

日本産婦人科・新生児血液学会誌. 18巻, 2009, 99-105

⑥ 市塚清健, 長谷川潤一, 松岡隆他3名. 査読有

超音波3D Doppler法を用いた胎盤血流評価産婦人科の実際, 58巻, 2009, 943-946

[学会発表] (計7件)

① 市塚清健

強出力集束超音波を用いたTRAPsequenceへの胎児治療の1臨床経験

第9回日本胎児治療学会

2011.12.2, 福岡

② 市塚清健

HIFUの臨床応用に向けた基礎研究-子宮筋腫および胎児治療への応用-

第84回日本超音波医学会学術集会

2011.5.29, 東京

③ Kiyotake Ichizuka

The Tei index in fetuses of diabetic mothers.

21th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

2011.9.21, Los Angeles, USA

④ 市塚清健

疾病胎児におけるTei index

第83回日本超音波医学会学術集会

2010.5.29, 東京

⑤ Kiyotake Ichizuka

The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in FGR fetuses.

20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

2010.10.14, Prague, Czech Republic

⑥ Kiyotake Ichizuka

Evaluation of placental blood flow indices measured by 3D power Doppler in Fetal growth restriction.

19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

2009.9.16, Hamburg Germany

⑦ 青木弘子

強出力集束超音波(HIFU)の胎盤表在血管への照射実験 TTTS治療への応用を目指して

第61回日本産科婦人科学会学術集会

2009.4.3, 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市塚 清健 (ICHIZUKA KIYOTAKE)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：00338451

(2) 研究分担者

松岡 隆 (MATSUOKA RYU)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20349111