

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462576

研究課題名(和文) 強出力集束超音波による胎児治療の安全性の検証および適応拡大

研究課題名(英文) Safely verification and expansion of indication of HIFU for fetal Therapy

研究代表者

市塚 清健 (Ichizuka, Kiyotake)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：00338451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：HIFUトランスデューサーの中央に画像用プローブを配置したHIFU治療器を新たに作成、脱気冷却循環装置を治療システム内に導入した。HIFU照射パターンはキャビテーション発生目的のパルス波と熱作用目的の定常波およびHIFU照射休止期を1サイクルとした。ラビットを用いた動物実験で病理学的に動脈静脈が閉塞したことを確認、従来は不可能であったHIFU照射中のリアルタイム画像描出も可能となった。HIFU機器と画像用プローブが同一軸上にあるためターゲティングが正確に行えることが確認した。TRAP sequenceの2症例に治療、無心体内血流の遮断に成功したが再開通を認めた。ラジオ波治療を追加し治療し得た。

研究成果の概要(英文)：We created the HIFU treatment device that located the probe for the image in the center of HIFU transducer newly, furthermore, we introduced a degassed cooling circulation device in a treatment system. Sequential HIFU irradiation contains a trigger wave, heating wave and rest time. We confirmed that both artery and vein could occlude by the animal experiment using the rabbit histologically. The ultrasonic irradiation sequence used in the present study allowed confirmation of ultrasound images even during HIFU irradiation. Targeting could be achieved by setting the imaging probe in the center and placing the HIFU beam and imaging ultrasonic wave on the same axis. We performed the HIFU treatment for 2 cases of TRAP sequence and succeeded in occlusion of intraacardiac fetal blood flow. However, reperfusion were observed. Radio frequency ablation was added sequentially and was able to be treated.

研究分野：周産期医学 超音波医学

キーワード：強出力集束超音波 胎児治療 TRAP sequence

1. 研究開始当初の背景

少産少死の時代を迎え、健康な児を出産することへの両親の願いは益々高まっている。また、我が国は高齢出産の割合が増加の一途を辿っており、結果的に病児出産は増加し、出生後長期に亘る保育・医療など社会医療費の増加のみではなく、様々な社会的問題を引き起こしている。現在、胎児は、その約5%が何らかの疾患を有して出生に至り、出産の高齢化に伴いその頻度は増加している。また、種々な疾患のため出生前に子宮内で死亡する胎児や出生後に生存が不能な、或は後遺症を背負っての生存を強いられる新生児も少なくない。一方、近年の胎児診断の進歩と胎児疾患の詳細な病態解明により、胎児期に治療を行うことで出生後の予後の向上が期待される疾患は増加している。にも拘らず、胎児治療に対する社会的認知度は低く、そのためこの分野の研究は他分野に比較し遅れを取って来た。胎児治療が最初に行われたのは1963年で、Lileyらが貧血胎児に対して輸血を施行したことに始まる。1987年Harrisonらは、母体腹壁に切開を加え、更に子宮筋をも切開し、胎児の身体の一部を子宮外に引き出し手術を施す“open fetal surgery”法を開発し、以後、胎児横隔膜ヘルニア、胎児仙尾部奇形腫、胎児肺腺腫、胎児尿路閉鎖などの疾患に対して種々な手術が臨床で実践された。このopen fetal surgeryは、数例で成功を収めたため、周産期医学の領域では高い評価を受けたが、実際の成功率は低く、また母体に多大な侵襲を与えることから、一般臨床には普及していない。その後、胎児治療は内視鏡下手術、カテーテルの挿入・留置などの低侵襲法へと方向を変え、2004年に閉塞性尿路疾患に対して胎児尿路-羊水腔シャント術が、2005年に胎児胸水に対して胎児胸腔-羊水腔シャント術が高度先進医療の対象と認められ、最近になって漸く臨床に定着しその重要性が認識され始めたと言える。これまでの解析で胎児治療が有益であるとされた疾患は胎児閉塞性尿路疾患、胎児胸水、一絨毛膜双胎における双胎間輸血症候群、胎児貧血、胎児頻拍性不整脈などである。また腫瘍増大に伴う血流供給から高拍出性心不全が問題となる

胎児仙尾部奇形腫や無心体胎児の血流を供給するために高拍出性心不全に陥るTwin reversed arterial perfusion (TRAP) syndrome などに対しても当初は無心体胎児を選択的に娩出するというきわめて高侵襲の治療から始まり、現在ではラジオ波による低侵襲な治療が行われるようになってきた。胎児治療を行う上で最も重要なことは母体及び胎児への安全性の配慮である。しかし、上述の胎児治療の殆どは母体腹壁及び子宮壁を通して胎児鏡をはじめとする医療機器を子宮腔内へ挿入する方法である。そのため、出血のリスクや破水、感染に引き続く早産のリスクが、胎児治療の成功の有無に関らず出生児の予後を左右する結果に至っている。また、胎盤が子宮前壁に存在する症例では医療機器の挿入が困難となるため治療が制限される。上記背景に鑑み、筆者らは、母体及び子宮・胎盤に全く侵襲を加えない胎児非接触治療法として強力集束超音波(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)を応用する方法を考案した。HIFUはミリメートル単位の微小な領域に超音波エネルギーを集め、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出来る。また、超音波は生体深部の任意の場所に集束させることが出来る。これらの特徴を生かし超音波を利用する治療法は腫瘍治療の領域で進んでおり、子宮筋腫などでは既に臨床応用されている。胎児は羊水中に存在するため超音波の透過効率がよく、HIFUは子宮内または胎児内の任意の場所で組織の熱変性を引き起こすことが可能であり、また胎児内の腫瘍血管を閉塞することも可能となる。胎児鏡などの医療器具を子宮内に挿入する場合は胎盤を避ける必要があるため胎盤が前壁に存在する場合には治療が制限される。一方、HIFU照射は胎盤が前壁に存在しても同部位を超音波は透過するため胎盤の位置に左右されずに治療を行うことが出来る。HIFU照射は子宮内に医療器具を挿入しないため、従来法で問題となっている破水や感染などの出生児の予後を左右する合併症の併発を確実に避けることが出来る。我々はこれまでの基礎的研究成果の知見からTRAPsequence症例に対して臨床応用を行

い、世界で初めてその治療に成功した。

## 2. 研究の目的

これまで行ってきた HIFU 胎児治療において母体へは adverse effect は認められなかったものの、胎児に対する adverse effect が認められた症例が存在したため本研究では、まず動物実験用に HIFU トランスデューサーを作成し、動物実験を行うことでその原因の解明および本治療に対する安全性の担保を確立することが本研究の目的である。これにより多くの胎児が救命できることが期待される。

## 3. 研究の方法

1) HIFU トランスデューサーの作製; HIFU 振動子の中央に画像用プローブを配置、さらに water bag 内を脱気冷却水が還流する HIFU トランスデューサーを作成する。

2) 1) で作成した改良型 HIFU トランスデューサーを用いた動物実験; 新たにシーケンシャル照射を採用した。条件は PRF を 10Hz に (キャピテーション発生目的のパルス波と熱作用目的の定常波および HIFU 照射休止期を 1 サイクル)、強度を 1-2kW/cm<sup>2</sup> とした。照射対象として JW ラビット腎葉間動静脈を用いた。HIFU の 10 秒間照射をドブラで血流が消失するまで繰り返した。実験終了後照射部分を組織学的に評価した。改良型 HIFU トランスデューサーのターゲティングの容易さおよび HIFU 照射中の画像描出の可否を評価した。

3) TRAP sequence の 2 症例に対して倫理委員会承認のもと改良型 HIFU トランスデューサーを用いてシーケンシャル照射パターンで胎児治療を行った。対象血管は無心体胎児内流入血管とした。照射条件は上記 2) で得られた知見をもとに 1.9kW/cm<sup>2</sup> とした。

4) 腹壁の熱傷のメカニズムの解析; 高感度サーモグラフィを用いて HIFU 照射中の腹壁の温度変化を評価した。高フレームレート超音波診断装置を用いて腹壁表面のキャピテーションの可視化を行った。本検討項目は研究開始当初は計画になかったが HIFU 強度を低減させたにもかかわらず熱傷が避けられなかつたため、その熱傷のメカニズムを解明すべく行ったものである。

## 4. 研究成果

1) HIFU 振動子の中央に画像用プローブを配置することでターゲティングがし易い HIFU トランスデューサーを作成した。Water bag 内に脱気冷却水が循環するシステムの作成に成功した。

2) シーケンシャル照射パターンを採用することで従来は不可能であった HIFU 照射中のリアルタイム画像の描出に成功した。さらに照射部位が高輝度に変化していくことが観察可能となり照射部位の確認が照射中にも可能となった。1.7kW/cm<sup>2</sup> で

ラビット腎葉間動静脈が閉塞可能であった。本強度は従来の定常照射に比し低減された強度であり、さらなる合併症の低下に寄与するものと思われた。照射部位の組織学的検討ではこれまでと同様に動脈中膜の空胞変性を認め血流閉塞が確認された。静脈においては内宮に血栓形成が確認され血流遮断が確認された。

3) TRAP sequence 2 症例に対しての HIFU 治療; 41 歳 1G1P、妊娠 14 週 5 日に無心体胎児胎内血流の遮断を目指した。複数回の照射を行うことで血管の狭窄および血流の減弱が確認されたが、腹部熱感があり治療継続できず遮断には至らなかった。

32 歳 0G、妊娠 14 週 4 日に HIFU 照射を行った。複数回の照射により血流の遮断を認めたが照射翌日血流再開を認めたが、治療前に比べ著明に減弱していた。2 症例とも母体腹壁に軽度の熱傷を来した。従来型トランスデューサーに比べターゲットティングは容易であった。脱気効率が高く、HIFU 照射中も画像が描出可能であり安全性が向上した。2 症例とも HIFU 治療後にラジオ波焼灼を行い完全閉塞した。1 例はその後胎児期に心不全釣行など認めず健児を得た。もう 1 例も胎児心不全兆候を始め、その他の異常もなく順調に妊娠継続中である。

4) 脱気冷却循環装置を組み込んだことにより皮膚表面温度の上昇を約 2 度低下させることが確認された。また HIFU 照射による皮膚表面に発生するキャピテーションの可視化に成功した。キャピテーションの発生直後に HIFU 照射を中止すれば皮膚熱傷の防止につながる可能性が考えられた。このことはさらなる母体への侵襲を低いものにするのが期待される。本知見は熱傷原因の解明の一助となり、今後の臨床応用に向けて取り入れるべき重要な知見となった。

本治療法が完全に確立されれば、世界的にもこれまでにない無侵襲な胎児治療となる。すなわち、子宮内に何一つ器具を入れずに胎児治療が行えることとなり、そのインパクトは非常に大きいと思われる。

<引用文献>

- Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in hemolytic disease. Br Med J. 1963;1107-9.
- Harrison MR. Fetal surgery. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1255-64.
- Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT, Sandberg PL, Lee H, Harrison MR, Farmer DL. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. Am J Obstet Gynecol 2002;187:635-40.
- Tempany CM, Stewart EA,

McDannold N, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. Radiology 2003;226:897-905.

#### 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 10件)

Ichizuka K, Mishina M, Hasegawa J, Matsuoka R, Sekizawa A, Pooh RK. Diagnosis of a case of Dandy-Walker malformation aided by measurement of the brainstem-vermis angle at 14 weeks gestation. J Obstet Gynaecol Res. Vol.41(5):p790-793. 2015 査読有.

市塚 清健. 超音波治療 胎児治療への応用. 滋賀県産科婦人科雑誌 vol.7 p94-98. 2015. 査読無.

市塚清健, 仲村将光, 長谷川潤一, 松岡隆, 関沢明彦. TRAP sequence における血流遮断術. 周産期医学 vol.43. p1533-1535. 2014. 査読無.

市塚清健, 瀬尾晃平, 仲村将光, 長谷川潤一, 松岡隆, 関沢明彦. 無心体双胎における非侵襲的胎児治療. 産婦人科の実際 Vol.63.p629-633 2014. 査読無.

First successful case of non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by high-intensity focused ultrasound. Okai T, Ichizuka K, Hasegawa J, Matsuoka R, Nakamura M, Shimodaira K, Sekizawa A, Kushima M, Umemura S. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jul;42. p112-4. 2013. 査読有.

市塚清健. 強出力集束超音波を用いた胎児治療. Perinatal care. vol.32. p88-91 2013. 査読無.

市塚 清健, 岡井崇. 強力集束超音波 (HIFU) の胎児治療への応用. 医学のあゆみ. Vol.244. p209-212. 2013. 査読無.

市塚清健, 仲村将光, 長谷川潤一, 松岡隆, 大槻克文, 下平和久, 関沢明彦, 岡井崇. 超音波パルスドプラ 動脈波. 産婦人科の実際 Vol. 62. p767-773 2013. 査読無.

市塚清健, 仲村将光, 長谷川潤一, 松岡隆, 下平和久, 関沢明彦. TRAP sequence. 周産期の画像診断 第2版 vol.43. p233-236. 2013. 査読無.

市塚清健, 仲村将光, 長谷川潤一, 松岡隆, 下平和久, 関沢明彦. TRAPsequence における血流遮断術. 周産期医学 vol43 .p1533-1535. 2013. 査読無.

[学会発表](計 8件)

Ichizuka K. Basic study of reducing effect of tumor by ablation of the

tumor feeding artery using HIFU; potential for fetal therapy. 25<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound and Gynecology. 2015.10.11. Montreal (Canada).

Ichizuka K. A basic study of the HIFU treatment for fetus regarding to therapeutic effectiveness. 1<sup>st</sup> Asia Pacific Symposium on Fetal Therapy. 2015.3.22. Honk Kong (China).

Ichizuka K. A case of Dandy-Walker malformation in which measurement of the Brain-vermis angle at the 14<sup>th</sup> week of gestation was useful for diagnosis. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014.9.14. Barcelona (Spain).

市塚清健. 超音波治療-胎児治療への応用-. 第6回びわこ周産期研究会. 2014.8.30. 大津プリンスホテル(大津・滋賀県).

市塚清健. 強出力集束超音波胎児治療の効率化を目指した基礎的検討. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014.4.18. 東京国際フォーラム(東京都・千代田区).

市塚清健. 強出力集束超音波を用いた非侵襲的胎児治療. 第11回日本胎児治療学会学術集会. 2013.11.16. 東京慈恵医科大学講堂(東京都・港区).

Ichizuka K. First successful case of non-invasive in utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by high intensity focused ultrasound and its short-term prognosis. 23th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2013.10.6. Sydney (Australia).

市塚清健. 強出力集束超音波を用いて TRAPsequence 治療を試みた2症例. 第49回日本周産期新生児学会学術集会. 2013.7.14. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市).

[図書](計 1件)

市塚清健 他. 超音波胎児形態異常スクリーニング. 文光堂. 2015. 135

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

市塚 清健 (ICHIZUKA, Kiyotake)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号: 00338451

##### (2)研究分担者

長谷川 潤一 (HASEGAWA, Jyunichi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 80365775