

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26282150

研究課題名（和文）集束超音波による子宮内胎児低侵襲治療システムの研究開発

研究課題名（英文）Development of a minimal invasive high intensity focused ultrasound system for intrauterine fetal therapy

研究代表者

山下 紘正（YAMASHITA, Hiromasa）

日本大学・総合科学研究所・准教授

研究者番号：00470005

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、低侵襲治療技術として期待が高まっている集束超音波（HIFU）を、出生前の胎児治療、特に先天性横隔膜ヘルニアの胎児期治療に応用するための、基盤技術の開発を目的としている。胎児の気管閉塞に用いるバルーンがHIFU照射で解除されるしくみとして、バルーンヘナノ液滴を注入、もしくはリモネンを封入したマイクロカプセルを注入することで、HIFU照射によりバルーンが破裂、もしくは内溶液が漏出し、気管（を模したシリコンチューブ）の閉塞が解除されることを確認した。

研究成果の概要（英文）：This study aims development of basic technologies for medical application of the high intensity focused ultrasound (HIFU) for minimal invasive before-birth fetal therapy, especially for therapy of congenital diaphragmatic hernia. We invented a new method to release a balloon, in fetal trachea by easy delivery of HIFU. We confirmed that balloon was inflated by nano-droplet or micro-capsuled limonene and wall of the balloon was broken or perforated only by HIFU-delivery with high probability in phantom and in vitro animal experiments.

研究分野：医用工学

キーワード：集束超音波 医療・福祉 胎児治療 超音波画像

1. 研究開始当初の背景

本研究は、非観血的な低侵襲治療技術として期待が高まっている集束超音波 (HIFU) を、臨床環境にて、より簡便に、より広い外科領域へと応用できるようなデバイスとして完成を目指すことを目的としている。特に我々は、出生前に先天性疾患と診断された子宮内胎児 (すなわち羊水に包まれ集束超音波を照射しやすい環境下にある患部) へ行われている侵襲的・観血的な外科治療を、HIFU 技術の応用による低侵襲・非観血的へ置き換えることを想定している。

現在治療に使用されている HIFU 装置は、基本的に静的な組織や臓器 (子宮筋腫、乳ガン、前立腺など) を対象に、広範な範囲を焼灼するものである。我々は本研究を開始するにあたり、これまで、高頻度に拍動する心腔内の心房中隔を 2D 超音波画像を手掛かりとして HIFU 照射を行なうシステムや、多チャンネルのアレイ構造により焦点位置を瞬時に移動可能なトランスデューサ、3D 超音波画像誘導により三次元的な HIFU 照射ターゲットの移動にも対応できるようにするための、3D 超音波データのリアルタイム転送技術と、3D 超音波データから特徴点を抽出するためのアルゴリズム、キャビテーションを効果的に発生・持続させ、HIFU 照射対象を効率的に凝固させる照射シーケンスなど、本研究による HIFU 照射システムを臨床応用するための基盤技術の開発を行っており、豚肉や鶏肉を HIFU 照射対象とした *in vitro* 実験や、水槽内に留置したラットや妊娠ウサギの子宮内胎児を対象とした *in vivo* 実験にて評価を進めてきた。

本研究で進める患者に与えるダメージの少ない治療デバイスの開発は、診断・治療成績や患者 QOL の向上のみならず、医療費の大幅低減など医療経済上の問題解決にも大きく貢献すると期待される。すなわち、患者の視点からみても、短時間で終了し苦痛が少なく、かつ効果が確実で安全性の高い HIFU を用いた革新的治療機器の開発、さらに、超音波による画像診断とこれに基づく治療とを融合させることにより、治療の流れを効率化・合理化することが一層可能となると期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、我々が HIFU 技術に関して保有している基盤技術の完成度を向上させ、また、臨床環境にて使用するために超えなければならない課題をクリアすることで、従来にない、コンパクトなシステムとして完成させることを目的とする。特に、子宮内胎児の先天性疾患の一つである横隔膜ヘルニアの胎児期治療を対象として、集束超音波により治療手技の一部を安全でかつ容易なものにするためのシステムの実用化を目標に、要素技術の確立および評価を行なう。具体的には、以下の 6 項目についての研究開発ならびに評価を行う。

(1) HIFU 照射トランスデューサと 2D 超音波

プローブの連結・固定治具の設計・試作

(2) HIFU 照射中の 2D 超音波画像の明瞭化

(3) 胎児治療に用いるバルーンの閉塞を解除するしくみの開発

(4) HIFU 照射の最適なパラメータ・シーケンスの探索

(5) HIFU 照射による胎児治療評価実験

3. 研究の方法

(1) HIFU 照射トランスデューサと 2D 超音波プローブの連結・固定治具の設計・試作

我々が用いる HIFU 照射用のトランスデューサは、子宮内の胎児がターゲットであるため、その焦点距離は 100mm 以上と長い。ターゲットの位置をリアルタイムで捕捉しながら、制度よく位置合わせを行うためには、超音波プローブにより超音波画像との併用が必須であり、HIFU トランスデューサの中心部分に貫通孔を設け、そこに超音波プローブが軸方向に前後に動かせるようにした。

また、従来は水槽内のファントムや動物 (ウサギなど) に対して行っていた HIFU 照射を実際にヒトへ応用ができるように、薄いラテックス膜越しに、HIFU トランスデューサのすり鉢面と体表との距離を比較的自由に調整できるようにした。これにより、HIFU 照射対象が患者体内のどの位置にあっても、対応できるような構成とした。

(2) HIFU 照射中の 2D 超音波画像の明瞭化

従来の HIFU 照射装置では、通常、HIFU 照射の周波数帯 (1MHz~) と、超音波画像の周波数帯が互いに干渉してしまうため、HIFU の照射中には、ホワイトノイズにより映像が真っ白になってしまい、焦点周辺の観測ができなくなる、という問題があった。我々は、超音波診断装置内部の画像構築のタイミングと HIFU 照射のタイミングを同期させることで、HIFU の照射中であっても、焦点に超音波が集束する様子を確認できるようにした。

(3) 胎児治療に用いるバルーンの閉塞を解除するしくみの開発

横隔膜ヘルニアの胎児期治療では、通常、内視鏡下に胎児の気管内に挿入したラテックスバルーンを、生理食塩水で膨らますことで、気管を閉塞している。一定期間留置すると、肺の中で産生された肺水の圧力により、圧迫されていた肺が成長し基の大きさに戻る、という機序を利用した治療法である (図 1)。一定期間留置した後は、出生前にバルーンを除去して閉塞を解除する必要があるため (胎児が肺呼吸に移行するため)、現在は再度内視鏡を挿入してバルーンを破裂させるなどして回収している。

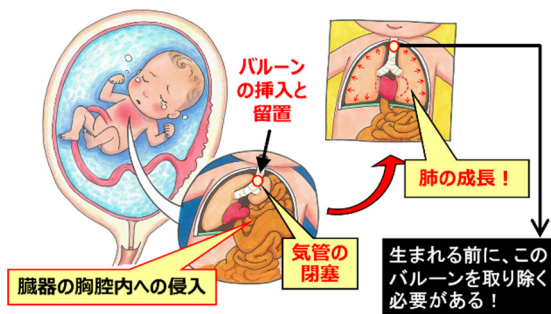


図 1 胎児横隔膜ヘルニアによる気管内バルーン閉塞とその解除について

我々は、これに対して、内視鏡を挿入することなく、母体の経腹的に、HIFU の照射だけで行えるように、バルーンに HIFU を照射するだけで、バルーンを破裂または萎ませて、気管の閉塞が解除されるような仕組みを開発する。まずは、バルーンの内部に液相から気相へと変化しやすいナノ液滴（日立製作所）を封入し、より HIFU のエネルギーが吸収されやすい状況にすることで、より最適化された HIFU の照射によりバルーンの内圧を高めつつ、かつ HIFU のエネルギーにてバルーンに極小の穿孔を生じさせることで、即時のバルーン破裂を行えるようにする。

また、別のアプローチとして、バルーンの素材であるラテックスを溶かす性質のある天然由来の溶液を、マイクロカプセル状に閉じ込めてバルーン内に留置し、HIFU のエネルギーでこのマイクロカプセル構造を破壊することで、天然由来の溶液がラテックスを溶かす、という機序を考案し、試作・検証を行う(図 2)。

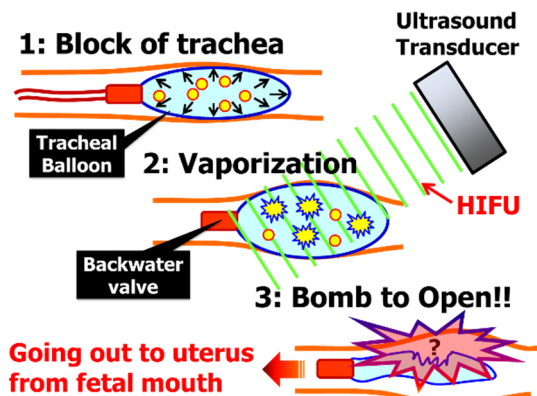


図 2 気管内に留置したバルーンへの HIFU 照射・閉塞解除のしくみ

(4) HIFU 照射の最適なパラメータ・シーケンスの探索

HIFU 照射実験におけるターゲットとしては、羊水中の胎児を模した水中に沈めたウサギの体内深部（気管内に留置した、横隔膜ヘルニア治療用のバルーン）、もしくはそのファントム（気管に模したシリコンチューブ）とする。HIFU の通過経路である皮膚や筋層、気管壁などに与えるダメージを最小限に抑えながら、バルーンのみを割るための HIFU の照射シー

ケンスとして、従来のような連続的なパースト波ではなく、間欠的で効率の良い照射シーケンスの探索を行う。

(5) HIFU 照射による胎児治療評価実験

胎児の気管内に留置したバルーンを、集束超音波の照射によっていかに素早く、確実に取り除き、気管の閉塞を解除できるか、という新しい仕組みにつき、水槽内に沈めたシリコンチューブ（子宮内胎児の気管を模したもの）とバルーンを用いて、HIFU 照射を行う実験、もしくは、犠死させたウサギ（Japanese White, 体重 1.0kg 程度）を水槽内に沈め、内視鏡によりウサギの気管内にバルーンを留置し、HIFU 照射によりバルーンの閉塞を解除する実験、を行なう（図 3）。ウサギを用いる場合には、国立成育医療研究センターの動物実験委員会による倫理審査の承認を得た上で行う（実験番号 A2006-007-C08）。

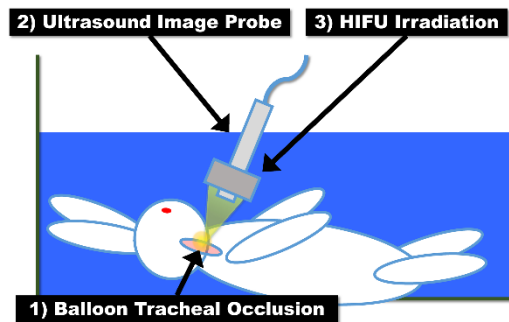


図 3 水槽に沈めた犠死ウサギの気管へのアプローチによる HIFU 照射バルーン解除実験

4. 研究成果

(1) HIFU 照射トランスデューサと 2D 超音波プローブの連結・固定治具の設計・試作

HIFU トランスデューサと超音波プローブを同軸上に連結し、超音波プローブの深さを切り替え可能な治具を設計・試作した（図 4）。水槽中での HIFU 照射ならばこの治具だけで十分であるが、麻酔下の生体への HIFU 照射を行う場合には、水槽を用いることはできないため、さらに二重構造となる治具を用意した。HIFU トランスデューサと超音波プローブの連結・固定治具の外側に、アクリルの円筒の一端に薄いラテックス膜を張った治具を同軸上に挿入して用いる。アクリルの円筒に脱気水を充填し、HIFU 照射面と脱気水が十分に接触するようにしたうえで、ラテックス膜を解して、HIFU を体内深部へ照射するものである。ラテックス膜を介することで通常よりも若干高い音圧が必要となるが、水槽内での HIFU 照射と同様に、焦点深さを細かく調整しながら、生体の深部に対する HIFU 照射が可能となった。

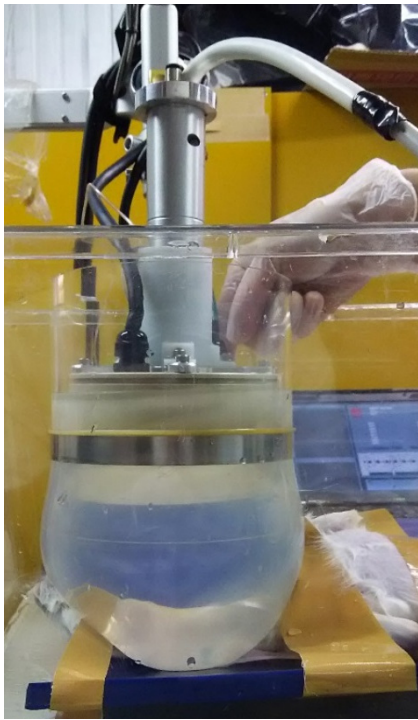


図4 HIFU トランスデューサと 2D 超音波プローブの連結・固定器具試作機。

(2) HIFU 照射中の 2D 超音波画像の明瞭化

HIFU の周波数帯域と超音波画像の周波数帯域の干渉は避けられないため、超音波画像の中心部分 (HIFU の焦点が表示される 1/3 の領域) を描画するタイミングで HIFU を照射しない、という手段をとった。HIFU 照射のコントロール基板と、超音波プローブによる受像のタイミングをコントロールする基板を同期させることで、焦点部分の時間的な変化を目に見える状態で追いかけることができるようになった。但し 1/3 時間は HIFU を照射しないことになるため、効率は若干落ちてしまうのが課題となった。単位時間当たりのエネルギーは 2/3 に落ちてしまうが、必要最低限のエネルギー量でバルーンの解除を達成できるパラメータ・シーケンスを採用することにより、本技術は実用化が高まるといえる。

(3) 胎児治療に用いるバルーンの閉塞を解除するしくみの開発

ナノ液滴を用いた場合、HIFU の通り道であるバルーンの内側に泡が集中することで、HIFU のエネルギーが透過せず泡の部分で吸収されるため、バルーンが割れやすくなる、ということが判明した (図 5)。一方でリモネンを封入したマイクロカプセルをバルーンに注入した場合、HIFU の照射により、マイクロカプセルが壊れ、中のリモネンが漏出し、バルーンを溶かすことにより、最終的にバルーンが破裂、もしくは萎んで閉塞が解除された。ナノ液滴を利用した場合に比べ、より低エネルギーでの閉塞解除が可能であることが判明した (図 6)。

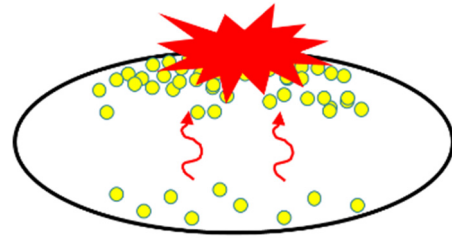


図5 ナノ液滴を封入したバルーンに上方より HIFU を照射した場合、気化したナノ液滴が上方に浮き、泡が集中するため、HIFU のエネルギーを吸収しやすくなる。

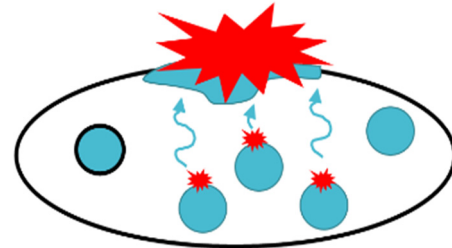


図6 リモネンを封入したマイクロカプセルをバルーンに注入した場合、HIFU 照射によりマイクロカプセルが壊れ、漏出したリモネンによりバルーン壁が溶ける。

リモネンを封入するマイクロカプセル構造としては、レシチン、脂肪酸、アミノ酸のエマルジョンを利用するものと、リン脂質二重膜構造のリポソームを利用するものがあるが (図 7)、滅菌性はエマルジョンの方が高く、また、製造しやすいこともあり、現状ではエマルジョンによるマイクロカプセル封入の方が実用性が高いと考えられる。

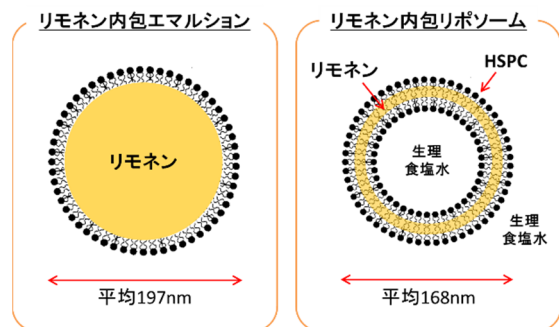


図7 リモネンを封入するマイクロカプセル構造の例。

(4) HIFU 照射の最適なパラメータ・シーケンスの探索

バルーンに封入する液体としてナノ液滴を用いた場合、最初に高出力の HIFU を数パルス照射し (Trigger Pulses)、次いで低出力の HIFU を照射することにより (Heating Waves)、バルーン内でナノ液滴の一部が気化し、発生した泡がバルーン上部に集まることわかった。一方でリモネンを利用する場合には、マイクロカプセルが割れさえすればよいため、このシーケンスは必要なく、間欠的な Heating

Wavesのみでよく、より短時間での効果が認められた(図8)。

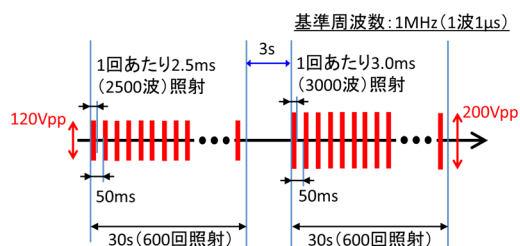


図8 ナノ液滴封入時、もしくはリモネンカプセル封入時のバルーン HIFU 照射シーケンスの例

(5) HIFU 照射による胎児治療評価実験

子宮内の胎児を模したウサギの気管に留置したバルーン(ナノ液滴を注入したもの)に対して HIFU 照射を行ったところ、11 例中、6 例でバルーンの破裂、5 例でバルーンからの液体流出による最終的な閉塞解除に至った。但し、気管周辺の皮膚や気管の組織への熱的ダメージが見られた。

一方でリモネンを利用した場合、水槽内に沈めたシリコンチューブ内に留置したバルーンへの HIFU 照射であるが、14 例の試行に対し、14 例共にバルーンが破裂または内容液が漏出し最終的にバルーンが萎み閉塞が解除されたことを確認した。

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 1 件)

- ① Shunsuke Osawa, Tomoo Sato, Hiomasa Yamashita, Takashi Mochizuki, Gontaro Kitazumi, Jacques Jani, Akira Toki, Toshio Chiba: Non-touch quick destruction of the tracheal occluding balloon using HIFU, The Showa University Journal of Medical Sciences, 査読有 (印刷中)

[学会発表] (計 8 件)

- ① 安藤晋介, 大澤俊亮, 山下紘正, ソブハン・ウバイダス, 望月剛, 土岐彰, 千葉敏雄: 先天性横隔膜ヘルニアの胎児鏡下気管閉塞術における集束超音波の応用について, 第 15 回日本超音波治療研究会 (JSTU2016), 東京, 日本, 2016 年 11 月 12 日
- ② Shinsuke Ando, Shunsuke Osawa, Hiomasa Yamashita, Ubaidus Sobhan, Takashi Mochizuki, Akira Toki, Toshio Chiba: An emerging means of balloon disruption after fetal tracheal occlusion: high intensity focused ultrasound, 35th Annual Meeting of the International Fetal Medicine and

Surgery Society (IFMSS 2016), Kasane, North-West, Botswana, 2016 年 8 月 2 日

- ③ Shunsuke Osawa, Hiomasa Yamashita, Takashi Mochizuki, Gontaro Kitazumi, Akira Toki, Jacques Jani, Toshio Chiba: Application of High-intensity Focused Ultrasound in Fetal Therapy: Balloon disruption after fetal endoscopic tracheal occlusion, 14th World Congress in Fetal Medicine (FMF2015), Creta Maris Beach Resort, Greece, 2015 年 6 月 23 日
- ④ 佐藤智夫, 大澤俊亮, 山下紘正, ソブハン・ウバイダス, 石井理絵, 望月剛, Mark I. Evans, 土岐彰, 千葉敏雄: 強力集束超音波 (HIFU) による胎児鏡下気管閉塞術のバルーン解除の検討 2. 第 12 回日本胎児治療学会学術集会, 久留米, p57, 2014 年 11 月 30 日
- ⑤ Tomoo Sato, Shunsuke Osawa, Hiomasa Yamashita, Sobhan Ubaidus, Rie Ishii, Takashi Mochizuki, Shin Yoshizawa, Shin-ichiro Umemura, Toshio Chiba: Semi Real-time Monitoring of Ultrasound Balloon Rupture for Fetal Surgery, 生体医工学シンポジウム 2014, 東京, 2014 年 9 月 26 日
- ⑥ Tomoo Sato, Shunsuke Osawa, Hiomasa Yamashita, Hiroshi Ohtake, Jun Yonai, Hiroyasu Sasaki, Takashi Mochizuki, Toshio Chiba: A Mechanism of Ultrasound Balloon Rupture for Fetal Surgery, 2014 IEEE International Ultrasonics Symposium, Chicago, USA, 2014 年 9 月 6 日
- ⑦ Shunsuke Osawa, Hiomasa Yamashita, Tomoo Sato, Takashi Mochizuki, Gontaro Kitazumi, Akira Toki, Toshio Chiba: Balloon Disruption Using High-intensity Focused Ultrasound: Evolving modality to be combined with fetal endoscopic tracheal occlusion. 13th World Congress in Fetal Medicine (FMF2014), 29 June- 3 July 2014, Nice, France.
- ⑧ T. Chiba, H. Yamashita, S. Osawa, T. Sato, R. Ishii, S. Ubaidus, A. Toki: Fetus as a prospective pediatric patient, Computer Assisted Radiology and Surgery 28th International Congress and Exhibition (CARS2014), 福岡, 2014 年 6 月 26 日

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 医療用超音波システム及び医療用超音波装置

発明者: 千葉敏雄, 山下紘正, 丸山一雄, 鈴木

亮, 望月剛
権利者：日本大学, 帝京大学, MU 研究所
種類：特許
番号：特願 2016-126601
出願年月日：2016 年 6 月 27 日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下紘正 (YAMASHITA, Hiromasa)
日本大学・総合科学研究所・准教授
研究者番号：00470005

(2) 研究分担者

梅村晋一郎 (UMEMURA, Shinichiro)
東北大学・大学院医工学研究科・教授
研究者番号：20402787

宮本義孝 (MIYAMOTO, Yoshitaka)
国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・リサーチアソシエイト
研究者番号：20425705

土岐彰 (TOKI, Akira)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：50163960

千葉敏雄 (CHIBA, Toshio)
日本大学・総合科学研究所・教授
研究者番号：20171944
(平成 28 年度より研究分担者)

杉山彰英 (SUGIYAMA, Akihide)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：10349087
(平成 28 年度より研究分担者)

(3) 研究協力者

ソブハン・ウバイダス (SOBHAN, Ubaidus)
望月剛 (MOCHIZUKI, Takashi)
大澤俊亮 (OSAWA, Shunsuke)
安藤晋介 (ANDO, Shinsuke)