

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10108

研究課題名(和文) HIFUを用いたTRAP sequenceに対する非侵襲的胎児治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of non-invasive therapy of TRAP sequence using HIFU

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で新たに画像用プローブを中央に配置したHIFUトランスデューサーを作成した。さらにHIFUセラミックは従来1枚であったが、熱傷の軽減を図る目的で今回は6分割とした。人の皮膚に最も近い幼若豚を用い、TRAPsequenceの治療対象血管径と同程度である腎葉間血管の血流閉塞実験を行った。6分割照射とすることで皮膚表面の定常波の発生とキャビテーションを抑えることで熱傷の軽減に繋がったと考えられた。本研究の知見により新たなTRAPsequenceに対する非侵襲的胎児治療に資するHIFU治療機器、条件および手技が新たに加わった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児は将来の社会を担うヒトの出発点であり、健康な児の出生こそが健全な人間社会の源である。しかし、これまでは、胎児が母体内に存在するという理由から疾患の診断とその治療は難しいものとされて来た。特に胎児治療は、母体に侵襲を与え、また子宮筋への侵襲が早産という致命的な副作用を引き起こす可能性を有するため、その実地臨床での普及が著しく遅れて来た経緯がある。本研究は胎児治療のこの難点を一挙に解決する治療法の確立を目指すものである。本研究で良好な成績が得られれば、HIFU治療はTRAP sequence以外にも種々な疾患への応用が期待され、本研究が周産期医学の進歩に著しく貢献することは明らかである。

研究成果の概要(英文)：In this study, an improved therapeutic HIFU transducer was constructed. As a feature, it is possible to emit HIFU beam on the same axis by arranging the imaging probe in the center and compared to the previous method, targeting has become much easier for HIFU irradiation targets. Furthermore, the HIFU ceramic has been improved to 6 divisions to reduce the generation of stationary waves and cavitation on the skin surface, it made the thermal burn reduce. We succeeded in occluding the interlobar blood vessels of juvenile pigs close to the target blood vessels of TRAP sequence without causing severe burns. The present study adds a new possible modality for non-invasive in-utero treatment of TRAP sequence.

研究分野：超音波医学

キーワード：HIFU 胎児治療 TRAPsequence

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 【現代における胎児治療の必要性】

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、我が国は高年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、出産の高年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はじまる(Liley AW, BMJ, 1963)。我が国では1966年金岡らが同治療を行ったのが最初である(金岡ら、日産婦、1966)。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(Harrison MR, N Engl J, 1990)。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、現在では胎児二分脊椎など一部の疾患を除き行われていない。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た。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。これまでの解析で外科的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(Marie VS, N Engl J, 2004)、Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequenceなどである。この様な背景からわが国でもようやく2012年から胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術、引き続き双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が相次いで保険適応となった。このことは胎児が社会的にも認知されたこととしても意義が大きい。

### 【HIFUと胎児治療】

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(Tempany CM, Radiol, 2003)。

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。

#### 【Twin reversed arterial perfusion(TRAP)sequence に対する胎児治療】

TRAP sequence は一絨毛膜双胎妊娠にみられる合併症のひとつであり、その頻度は、一絨毛膜双胎妊娠の約 1%、全妊娠においては約 35,000 例に 1 例といわれている。非無心体児の血流が胎盤の吻合血管を経由し、無心体児（心臓がない奇形胎児であり、娩出後は死産児とは扱われない）内を還流することで無心体児の成長を維持する。このため非無心体児の心臓は二人分の血流を駆出しなければならず心負荷増大により心不全に陥り、非無心体児(pump twin)の周産期予後は死亡率 50-70%と予後不良である。しかしながら、非無心体児は本来なら異常児ではないために妊娠中の管理、治療が適切に行われれば健常児として出生することが可能であり、それを目指してこれまでに様々な管理方法および胎児治療が施されてきた。TRAP sequence はまさに適切な胎児治療により健常児を得ることができる代表的な疾患であると言える。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、現在では超音波ガイド下でラジオ波針を経母体腹壁から子宮内に穿刺し、無心体胎児内血流を熱遮断する低侵襲な治療が行われるようになってきた(Taso K, AJOG 2002)。筆者らはこれまでの基礎的研究成果の知見から(Ichizuka K et al. Ultrasound obstet Gynecol.2007) Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence に対して臨床応用を行い、子宮内に医療器具を挿入することなく HIFU を用いて世界で初めてその治療に成功した(Okai T, Ichizuka K, et al. Ultrasound obstet Gynecol.2013)。しかしながらその後の症例において母体へは重度な adverse effect は認められなかったものの、HIFU 照射中の母体腹壁の熱感のため HIFU 照射が十分行えず治療完遂できなかった症例や、一旦治療完遂（無心体胎児の血流の遮断）したものの血流再開通症例があったなど、HIFU による治療は成熟したとは言えない状況である。一方、成功例では健児を得ており、治療の戦略としては正しいことは疑いがないため国内からの HIFU による TRAP sequence に対する胎児治療の要望は大きい現状がある。

## 2．研究の目的

適切な時期に胎児治療を行うことで、これまでは救うことのできなかった胎児を救うことがその病態解明から理論的に可能であることが明らかになりつつあり、それら疾患に対して胎児治療が行われるようになってきた。これら胎児治療の進歩はめざましく、より低侵襲な治療法が開発されてきている。しかしながら現在行われている胎児治療は子宮内に医療器具を挿入しなければならない。この点で破水や早産のリスクが胎児および新生児予後の最大の律速になっている現状がある。筆者らはこれまで強出力集束超音波を用いることで子宮内に医療器具を挿入することなく非接触で胎児に熱変性を起こさせ治療を行い、胎児治療により多くの救える命を安全かつ確実に救うことが最終的な真の目的となる。本研究では HIFU を用いた母体・胎児に侵襲のない確実な治療法を開発することであり、確実な血管閉塞、血流遮断の実現、母体皮膚熱傷の予防などに取り組みそれら実行可能な知見を集積すること。

## 3．研究の方法

1) 高強度短時間集束超音波照射が可能なトランスデューサーの作成 HIFU トランスデューサー

は 8cm の固定焦点距離のものを作成した。画像用プローブは HIFU 用トランスデューサーの中央に配置し、それぞれが同軸上に超音波を発することで HIFU 照射対象に対してターゲティングし易くした。2) 1)で作成した HIFU トランスデューサーを用いて、キャビテーション発生目的での高強度短時間集束超音波照射(トリガーパルス)を従来の過熱作用集束超音波照射さらに画像用超音波を挿入する目的での休止期を組み込んだ超音波照射シーケンスを開発した。3) 1)で作製した一体型治療用トランスデューサーを用い HIFU 用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った。この方法で照射部位が超音波画像上の位置と正しいことを確認した。この際 HIFU 照射部位の変性の変化の仕方(変性範囲、変性スピード、変性の方向)をビデオ撮影し詳細に観察し、特性を確認した。その際ファントム表面の温度をサーモグラフィで撮影し観察した。さらに高フレームレート(~1000FPS)で観察可能な超音波診断装置を用いて表面のキャビテーション発生を観察し、キャビテーション発生前後の温度を計測し発生直前は温度上昇のないことを確認した。4) in-vitro 実験: 固定焦点 8cm の HIFU トランスデューサーを用いた in vitro 実験として超音波ファントムを使用して照射実験を行なった。キャリブレーションも行なった上で、同条件で鳥肉に対して HIFU 照射実験を行なった。5) in-vivo 実験: 人に近い条件として幼若豚を用いた。同実験により照射効果及び安全性の確認を行なった。対象として幼若豚の腎臓血管をターゲットとした。全身麻酔下で血圧、心拍数、酸素飽和度、冠血管血流量などのバイタルサインをモニタしながら腎臓葉間血管をターゲットとして HIFU 照射を行なった。照射強度などの諸条件はこれまでの実験から算出した強度を用いトリガー照射とした。照射後剖検に供し HE 染色で病理学的に対象血管および皮膚を観察した。6) HIFU 専用ファントムを用いて照射部位の精度向上を図るべく画像用超音波の B モードでの高輝度化による HIFU 照射部位のモニタリングではなく、新たに超音波剪断波を応用したエラストグラフィーを HIFU 照射部位のモニタリングに応用して実験を行なった。7) 幼若豚を用いて腎臓葉間血管の照射を従来のトリガー照射に加え continuous 照射および HIFU 振動子の 6 分割照射、さらには同様の照射パターンで強度を増強して行った。TAP は 200W、周波数は 1.1MHz とし、照射時間は 1 回 10 秒間とした。全面照射と 6 分割照射をそれぞれ左右大腿内側 4 カ所に 1 回ずつ、計 8 カ所 に対して照射した。

#### 4 . 研究成果

キャビテーション発生前後の温度を計測し発生直前は温度上昇のないことを確認したところ、表面温度上昇に先立ちキャビテーションによるバブルが生成されることが確認できた。この事実が確認できたことより臨床応用の際に皮膚でのキャビテーション発生 直前で HIFU 照射を中止することで皮膚熱傷を防ぐことが可能になると思われた。

HIFU 照射中幼若豚の血圧、心拍数などに変化は見られなかった。一方、腎臓表面に HIFU 照射による変性は認めるものの血管の閉塞は確認できなかった。HIFU 照射により幼若豚皮膚に軽度の熱傷を認めたが、重度熱傷は認められなかった。エラストグラフィーを用いて HIFU 照射部位が鮮明に描出され、同部位が実際の被照射部位とほぼ一致することを確認した。全面照射では、照射部位に一致して硬結を触れる白色病変を認めた。6 分割照射では、一部に白色病変を認めたが、点在するのみであった。幼若豚のバイタルサインは照射前後で変化は認めなかった。6 分割照射とすることで皮膚表面の定常波の発生を抑え、キャビテーションも抑えることで、熱傷の軽減に繋がったと考えられた。本研究により人の皮膚に最も近い幼若豚を用い腎臓葉間血管の閉塞が示されヒトの臨床応用に向けての非侵襲的胎児治療の確立に資する手技および HIFU 条件が整った。一方で、さらなる皮膚障害の軽減 や焦点精度の改良は胎児治療の精度向上に向けて引

き続き改良の余地はあると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 市塚清健、奥山亜由美、瀬尾晃平、土肥聡、長塚正晃	4. 巻 86
2. 論文標題 産婦人科領域における微小血流観察SMIの有用性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 映像情報	6. 最初と最後の頁 1085 ~ 1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Seo Kohei, Ichizuka Kiyotake, Okai Takashi, Dohi Satoshi, Nakamura Masamitsu, Hasegawa Junichi, Matsuoka Ryu, Yoshizawa Shin, Umemura Shin-ichiro, Nagatsuka Masaaki, Sekizawa Akihiko	4. 巻 54
2. 論文標題 Twin-Reversed Arterial Perfusion Sequence Using High-Intensity Focused Ultrasound Therapy	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ichizuka K., Seo K., Dohi S., Ishikawa T., Sekizawa A., Nagatsuka M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Three-dimensional ultrasound imaging of intra-abdominal cervical-isthmus cerclage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 704 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.19052	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 -
1. 著者名 Ichizuka K., Seo K.	4. 巻 52
2. 論文標題 Reply	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 125 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.19089	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 市塚 清健, 長塚 正晃	4. 巻 85
2. 論文標題 【胎児心臓をみる-診断から治療へ】 胎児血流からみた胎児機能不全の診断(解説/特集)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 59-65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 市塚清健	4. 巻 20
2. 論文標題 超音波でみる胎児機能不全	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 香川産科婦人科雑誌	6. 最初と最後の頁 17-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 市塚清健, 瀬尾晃平, 松岡 隆, 仲村将光, 長塚正晃, 関沢明彦	4. 巻 146
2. 論文標題 強出力集束超音波(High-intensity focused ultrasound:HIFU)の胎児治療への応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 553-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 市塚清健	4. 巻 32
2. 論文標題 新しい超音波技術を用いた胎児評価	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 インナービジョン	6. 最初と最後の頁 74-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Ichizuka K, Matsuoka R, Aoki H, Hasegawa J, Okai T, Umemura S.	4. 巻 43
2. 論文標題 Basic study of less invasive high-intensity focused ultrasound (HIFU) in fetal therapy for twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Med Ultrason.	6. 最初と最後の頁 487-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-016-0725-x	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 -

1. 著者名 市塚清健、瀬尾晃平、松岡 隆、長塚正晃、関沢明彦、岡井 崇	4. 巻 65
2. 論文標題 無心無頭蓋体/無心体胎児の血管に対する集束超音波での治療	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1067-1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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12件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 K Ichizuka
2. 発表標題 Selection of image construction method of 3D ultrasound in fetal evaluation
3. 学会等名 11th Japan Ian Donald advance seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Ichizuka, M Iki, H Kawase, A Okuyama, K Seo, S Dohi, K Hirose, Y Sanai, M Nagatsu
2. 発表標題 Reference range of the fetal anal sphincter from 22 to 37 weeks of gestation.
3. 学会等名 29th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 瀬尾 晃平, 市塚 清健, イズデブスキ 龍也, 西井 彰悟, 土肥 聡, 岩崎 亮祐, 高木 亮, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎, 関沢 明彦
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 第91回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 イズデブスキ 龍也, 瀬尾 晃平, 西井 彰悟, 土肥 聡, 高木 亮, 吉澤 晋, 梅村 晋一郎, 関沢 明彦, 市塚 清健
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 第91回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西井 彰悟, 瀬尾 晃平, イズデブスキ 龍也, 土肥 聡, 岩崎 亮祐, 高木 亮, 吉沢 晋, 梅村 晋一郎, 関沢 明彦, 市塚 清健
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 第91回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Ichizuka K. Seo S. Dohi T. Ishikawa M. Nagatsuka
2. 発表標題 A case of cervical insufficiency-three-dimensional ultrasound for observations after intra-abdominal cervical isthmus cerclage-.
3. 学会等名 28th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Seo K. Ichizuka T. Okai S. Dohi M. Nakamura J. Hasegawa R. Matsuoka S. Yoshizawa S. Umemura M. Nagatsuka A. Sekizawa
2. 発表標題 Twin reversed arterial perfusion sequence using high intensity focused ultrasound therapy
3. 学会等名 28th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市塚清健、瀬尾晃平、松岡隆、仲村将光、関沢明彦、岡井崇、吉澤晋、梅村晋一郎
2. 発表標題 HIFUによる胎児治療
3. 学会等名 日本超音波医学会第90回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市塚清健
2. 発表標題 新しい超音波技術を用いた胎児評価
3. 学会等名 第53回日本周産期新生児医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Ichizuka, K. Seo, R. Matsuoka, T. Okai, S. Umemura, S. Yoshizawa, M. Sumie.
2. 発表標題 Non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by improved high-intensity focused ultrasound systems.
3. 学会等名 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kiyotake Ichizuka
2. 発表標題 Prenatal management and outcome in fetuses with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS).
3. 学会等名 42nd Asia pacific advanced network (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kiyotake Ichizuka, Minako Goto, Masaaki Nagatsuka
2. 発表標題 A case of fetal bilateral marked echogenic kidneys with normal amniotic fluid during pregnancy.
3. 学会等名 26th World Congress on Ultrasound and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2016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