

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09763

研究課題名（和文）胎児治療に向けた次世代型HIFUトランスデューサを用いた治療プロトコルの開発

研究課題名（英文）Development of fetal therapy protocol using next-generation HIFU transducer

研究代表者

市塚 清健（Ichizuka, Kiyotake）

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00338451

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：可変焦点式のHIFUトランスデューサに脱気冷却循環装置を一体化させた次世代型HIFU治療器を開発し、HIFU照射シーケンスおよび焦点部位と画像上の部位の最適化を行う。得られた諸条件からヒト胎児疾患の治療への応用へ資するための新知見、臨床手技を得ることが本研究の目的である。今回は胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児気管バルーン閉塞術（FETO）が施行された胎児FETOバルーン除去にHIFUを応用する際のプロトコル作成について実験を行い、バルーン破裂が可能な至適HIFU照射条件を得ることに成功し、胎児先天性横隔膜ヘルニアへの応用に向けてのプロトコル作成に資する諸条件に関する知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

少子化に歯止めがかからない現状で今までは助けることのできない胎児に対して胎児治療を行い無事胎児を出産に導くことは社会的課題と言える。胎児治療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、現行の胎児外科治療は母体腹壁を通して医療機器を子宮腔内へ挿入する必要がある。そのため早産のリスクが少なからず存在する。一方、HIFU照射は母体に非侵襲で胎児治療を行を安全に行い得る。従来FETOバルーン除去は医療機器の子宮内挿入が必須であり母体侵襲を伴う。本研究成果では医療機器の子宮内挿入なしでバルーンの除去を可能とする諸条件に関する知見を集積できたことは学術的のみならず社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：The present study was conducted to develop a next-generation HIFU therapy device that integrates a degassing cooling circulation device with a multifocal HIFU transducer and to optimize the HIFU irradiation sequence. Through these efforts, we hoped to obtain new knowledge and develop clinical techniques that might facilitate the application of this approach to the treatment of human fetal diseases. We performed experiments to develop a protocol for applying HIFU to fetoscopic endotracheal occlusion (FETO) balloon removal after FETO for fetal congenital diaphragmatic hernia. We determined the optimal HIFU irradiation conditions that enabled balloon rupture and identified conditions that might aid in developing a protocol for application to fetal congenital diaphragmatic hernia.

研究分野：超音波医学

キーワード：HIFU 胎児治療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

強出力集束超音波(High-intensity focused ultrasound;以下 HIFU)は、出力の強い超音波を照射し、プローブから離れた任意の部分に選択的に焦点領域を作り出し、熱エネルギーやキャビテーション作用で深部組織を凝固壊死に導く。超音波が集束していない超音波の透過経路には作用を及ぼさない。そのため体外から HIFU 照射を行うことで外科的な侵襲を加えず腫瘍を焼灼し治療することが可能であり、近年さまざまな領域で臨床応用されている (Wu F et al. Br J Cancer 2003, Tempny CM et al. Radiology 2003 )

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、現行の胎児外科治療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拘らず出生児の予後を左右することも少なからず存在する。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場合がある。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安全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。すなわち HIFU の対象である胎児は羊水中に存在するため超音波透過効率が良いこと、また胎児に非接触的に外科的治療が行いうる点で HIFU は胎児治療の最も適した治療法であることに研究代表者らは着眼し、基礎的検討を踏まえた後にヒト胎児疾患に対して HIFU を世界に先駆け初めて臨床応用した (Ichizuka K et al. Ultrasound obstet Gynecol. 2012)。研究代表者らが初めて臨床応用したヒト胎児疾患は TRAPsequence 症例である。無心体の体内血管を固定焦点式 HIFU トランスデューサを用いて焼灼し血流を遮断して治療を成功させている。無心体の体内血管を焼灼する場合は、そもそも無心体は生存が不可能な心臓のない胎児のため、焼灼対象である血管の周囲、すなわち真の目的照射部位以外が焼灼されて変性を起こしても臨床問題には生じない。今後 HIFU を用いた胎児治療を遂行していく上で、照射精度の向上、それに伴う安全性の向上、及び対象となる疾患を拡大させるためには照射ターゲットの正確性が求められる。これまで胎児治療に臨床応用してきた HIFU トランスデューサは固定焦点であったため、照射部位のターゲティングは術者のハンドリングで行っており、それには限界があり照射部位の正確性は欠けていた。「この問題点を一挙に解決するには電子制御可変焦点の HIFU トランスデューサを胎児治療に用いることではないか？」と研究代表者は考え今回の研究を行うこととした。

### 2. 研究の目的

次世代型の電子制御可変焦点式マルチチャンネルの HIFU トランスデューサを開発し、同トランスデューサを用いて種々の胎児治療をなし得る至適照射条件について新知見を得ること及び臨床手技を確立することを本研究課題の目的とした。なお、本研究では HIFU を用いて先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療である fetoscopic endotracheal occlusion (FETO)術後の FETO バルーン除去を想定した実験を行った。HIFU の治療コンセプトは組織焼灼と血流遮断が主体であると考えてきた。組織焼灼は文字通り対象の腫瘍組織などを HIFU の熱エネルギーで直接焼灼することで治療効果を期待するものである。組織焼灼は前述のごとくすでにヒトに対して臨床応用されている。一方、血流遮断とは血管を焼灼し血流を遮断することで二次的に治療効果を期待するものである。今回は HIFU エネルギー上述の如く熱エネルギーの他にキャビテーションが

ある。そのキャビテーションにより FETO バルーン内に充填したエマルジョン中のミセル化したリモネンが溶液中に流出することで、そのリモネンのゴム溶解作用を期待して FETO バルーンを破裂させることを目指さずものである。

### 3. 研究の方法

#### 1) 次世代型の電子制御可変焦点式マルチチャンネルの HIFU トランスデューサの作成

研究代表者はこれまで単焦点式 HIFU トランスデューサーを用いて、イメージング用・治療用ともに 2 次元アレイを用い、動物実験からヒト胎児治療への臨床応用に成功してきた。一方で、その過程において単焦点式 HIFU トランスデューサーでの胎児治療における弱点が検討課題として挙げられた。その課題として治療対象となる焼灼領域がこれまでの単焦点式 HIFU トランスデューサーを用いて、イメージング用・治療用ともに 2 次元アレイでは焼灼対象である焦点の正確性が劣る可能性である。電子電子制御可変焦点式マルチチャンネルの HIFU トランスデューサーを用いることで三次元的に焦点が制御可能となることで、平面方向のみならず深さ方向への焼灼部位の選定が可能となる。本年度は脱気冷却循環装置を一体化させた次世代型電子制御可変焦点式マルチチャンネル HIFU 治療器を開発することとした。

#### 2) HIFU 専用ファントムを用いた精度確認

1)で作成した電子制御可変焦点式マルチチャンネルの HIFU トランスデューサーを用いて脱気水中に HIFU 専用ファントムを収め、診断用超音波断層装置を用いて HIFU 照射実験を行った。

#### 3) FETO バルーンの安定性の検討

ヒト胎児先天性横隔膜ヘルニアの FETO バルーン除去を想定した場合はおよそ妊娠 24 週頃に FETO バルーンを挿入し妊娠 34-36 週に除去を行う。したがっておよそ 3 ヶ月は FETO バルーンが破裂することなく、またエマルジョン中のミセルが破壊されないことが条件となる。

ヒト胎児先天性横隔膜ヘルニアの治療で用いられる BALT 社製 FETO バルーンにリモネン含有エマルジョンを 0.3mL を充填し、同バルーンを HIFU 専用超音波ファントム内に挿入し静置した。ヒト体温と同じ 37 度の恒温槽で 3 ヶ月間ファントムごと静置した。

#### 4) FETO バルーン破裂に関する諸条件の検討

ラテックス製バルーンにリモネン含有エマルジョンを 0.3mL 満たし、HIFU 照射開始からバルーン破裂までの時間の中央値を比較した。HIFU の出力を変化させ、照射方法（トリガーまたは定常）、リモネン濃度（100%または 50%）を比較した。

### 4. 研究成果

1)アレイ型に配置された256チャンネルのHIFU照射振動子およびイメージング探触子を一体化させ治療用HIFUトランスデューサーを作成し、同HIFUトランスデューサーに脱気循環装置からの送水排水用のダクトを装着し、冷却された脱気水で満たされた専用超音波プローブカバーに納める形とした。脱気水中で正常に作動することを確認した。

#### 2) HIFU専用ファントムを用いた精度確認

仮想焦点上にHIFUによるファントムの白色変性が認められ、またその焦点も可変的に可能であることが確認できた。超音波診断装置におい変性部位が高輝度に描出されることも確認した。

3) FETOバルーンは破裂することなくファントム中に静置されていることを確認した。したがって今回用いているリモネン含有エマルジョンは胎児治療に活用できることが示唆された。

4)リモネン濃度50%、定常照射で破裂までの時間が明らかに長かったため、トリガー照射・リモネン濃度100%で検証した。出力30Vではバルーンは破裂せず、出力40V、75V、150Vにおける破裂までの中央値は7.15[1.90-13.47]秒、6.75[2.94-10.81]秒、3.53[1.06-6.00]秒であった。出力強度依存性に破裂までの時間が短いことが証明された。胎児治療ではなるべく低侵襲であ

ることが求められる一方で、HIFU照射中の胎児の動きはHIFU焦点のズレが問題となるためなるべく照射時間は短いほうが理想的である。本研究の知見からヒト胎児先天性横隔膜ヘルニアのFETOバルーン除去において次世代型の電子制御可変焦点式マルチチャンネルのHIFUトランスデューサーを用いてリモネン濃度100%エマルジョンでFETOバルーンを充填し、HIFUシーケンスはトリガー照射、出力75Vが初期設定値として行うとの知見を得ることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ichizuka K, Seo K, Izudepski T, Nagatsuka M.	4. 巻 -
2. 論文標題 High-intensity focused ultrasound for noninvasive fetal therapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Ultrason.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ichizuka K, Kawase H, Iki M, Hirose K, Sanai Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Imaging Small Fetal Parts by High-resolution Ultrasound	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 245-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10009-1704	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 -
1. 著者名 Ichizuka K, Toyokawa S, Ikenoue T, Satoh S, Hasegawa J, Ikeda T, Tamiya N, Nakai A, Fujimori K, Maeda T, Kanayama N, Masuzaki H, Iwashita M, Suzuki H, Takeda S.	4. 巻 47
2. 論文標題 Risk factors for cerebral palsy in neonates due to placental abruption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 9-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14447.	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 -
1. 著者名 市塚清健	4. 巻 50
2. 論文標題 胎児形態評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1220-1223
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 K, Ichizuka K, Okai T, Dohi S, Nakamura M, Hasegawa J, Matsuoka R, Yoshizawa S, Umemura	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 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 -

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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 市塚清健、瀬尾晃平、奥山亜由美、小谷美帆子、長塚正晃
2. 発表標題 AIによる3D超音波データセットを用いたCRLの自動計測法の開発に向けた基礎的検討
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市塚清健
2. 発表標題 超音波 胎児診断と胎児治療
3. 学会等名 第18回日本胎児治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市塚清健
2. 発表標題 胎児診療にエビデンスを活かす
3. 学会等名 第142回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市塚清健
2. 発表標題 胎児超音波の基礎と応用
3. 学会等名 第35回秋田県周産期・新生児医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2020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 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
4. 発表年 2019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
研究協力者	梅村 晋一郎  (Uemura Shinichiro)		
研究協力者	イズデプスキ 達也  (Izudepusuki Tatsuya)		

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