

原著 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可能性

¹⁾昭和大学医学部 外科学講座 (小児外科学部門)

²⁾日本大学総合科学研究所

³⁾国立研究開発法人 港湾空港技術研究所

⁴⁾MU 研究所

⁵⁾Control AD

大澤 俊亮^{*1,2)} 佐藤 智夫³⁾ 山下 紘正²⁾
望月 剛⁴⁾ 北角権太郎⁵⁾ 千葉 敏雄²⁾
土岐 彰¹⁾

抄録：近年，先天性横隔膜ヘルニアに対して，胎児鏡下気管閉塞術 (Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion ; FETO) の有用性が報告されている。着脱式バルーンによって気管を閉塞することで，胎児肺・気道に肺胞液が貯留し，肺の成長を促進できるとされる。一方，バルーンによるこの閉塞の解除法に関してはこれまでさまざまな手技が試行されているものの，母児への負担が大きい再度の胎児鏡手術による気管内バルーンの摘出などが主体となるため，より低侵襲的で簡便な手法の開発が望まれている。本研究では，バルーンによる気管閉塞解除の手段として，強力集束超音波 (High Intensity Focused Ultrasound ; HIFU) に着目し，その可能性につき検討を行った。脱気水で満たした水槽内にシリコンチューブを固定し，ナノ液滴 0.5 ~ 1.0 ml を注入した着脱式バルーンをシリコンチューブ内に留置し，チューブを閉塞した。次にバルーンの後壁を焦点として，超音波ガイド下に HIFU を 3 kW/cm² の音響強度で 2 秒間照射した。バルーンが破裂した時点で HIFU 照射を終了し，バルーンおよびシリコンチューブを観察した。シリコンチューブ内に留置したバルーンは 4 例全例で破裂した。また，シリコンチューブ前壁には熱変性を認めた。胎児鏡下気管閉塞術の有用性が報告されてきているが，その閉塞解除の手段とその時期についてはいまだ議論が乏しい。HIFU を気管閉塞解除に応用できれば，将来より低侵襲に気管閉塞解除を行うことが可能となり，従来特定の医療施設でのみ実施可能であった先天性横隔膜ヘルニアに対するより安全な FETO がさらに多くの施設で導入可能となる。今後，動物実験を加えることにより，本治療の技術精度・安全性を高め，同時に HIFU の新たな臨床応用を目指していく。

キーワード：強力集束超音波，先天性横隔膜ヘルニア，胎児鏡下気管閉塞術

近年，先天性横隔膜ヘルニアの重症例に伴う肺低形成の出生前治療が注目され¹⁾，胎児鏡下気管閉塞術 (Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion ; FETO) の有用性が報告されている^{2,3)}。この手技では母体腹壁および子宮壁を介して妊娠子宮内腔に胎児鏡を挿入し，胎児気管内に着脱式バルーンを留置して気管を閉塞することで，肺の成長を促進できると期待される。

しかし，このバルーンによる気管閉塞は，分娩時直ちに解除されなければならない。たとえ，待機的に閉塞を解除する場合でも，胎児鏡再挿入によるバルーン除去，あるいは超音波ガイド下のバルーン穿刺など，いずれも侵襲性の高い観血的な手技が必要となるため，母体および胎児への負荷・侵襲も大きい^{3,4)}。

そこで今回われわれは，その低侵襲性が注目され

*責任著者

ている強力集束超音波（High Intensity Focused Ultrasound；HIFU）に着目した。HIFUを照射してバルーン内容を気化させて、バルーンを膨張・破裂させることにより、気管閉塞を解除するという手法である。われわれはまず、このHIFUによる気管閉塞解除の可能性につき、*in vitro*での実験を行い、評価・検討を行ったので報告する。

研究方法

1. 実験方法

HIFU照射中、バルーンの状態を視認・観察できるように、気管モデルとして半透明のシリコンチューブ（外径9.5 mm，内径7 mm）を使用した。脱気水で満たした水槽内にシリコンチューブを固定し、水槽内で着脱式バルーン（BALT；GOLDBAL2，膨張時：7.5×22 mm，最大容量：0.6 ml）にナノ液滴（HITACHI；PCND-US-100LG）を注入して、バルーンを膨らませてチューブ内に留置した。

ナノ液滴とは、液状のパーフルオロカーボンをリン脂質などによりコーティングし、ナノサイズにエマルジョン化したものである。パーフルオロカーボンとしては沸点29℃のperfluoro-n-pentaneと沸点59℃のperfluorohexaneとを混合したものをを用いている。ナノ液滴内のパーフルオロカーボンは見かけ

の沸点が上昇する過熱状態で存在しており、この過熱状態が外部刺激により解消されると液体パーフルオロカーボンは気体状になる^{5,6)}。

次に膨張させたチューブ内に留置してあるバルーンの後壁を焦点として、バルーンへのHIFU照射を行った。使用したHIFUトランスデューサは、直径120 mm，周波数1.0 MHz，焦点距離120 mm，焦点におけるビーム幅約2 mmで、トランスデューサ中央部に画像診断用マイクロコンベックスプローブ（日立アロカメディカル株式会社；UST-9120）が固定されているものである。このトランスデューサをロボットアームで把持し、位置設定を行って3 kW/cm²の音響強度で2秒間照射した。HIFU照射後、バルーンの破裂が視認できた時点で、HIFU照射を終了し、遺残バルーン片およびシリコンチューブの状態を観察した。

2. 評価項目

1) バルーン破裂の有無

HIFUを照射し、バルーン破裂の有無を確認した。

2) シリコンチューブの評価

HIFU照射およびバルーン破裂によるシリコンチューブの物理的変化（加熱変性など）について評価を行った。



図1 実験概観

2台の高速カメラを用いて、バルーン破裂の様子を撮影した。

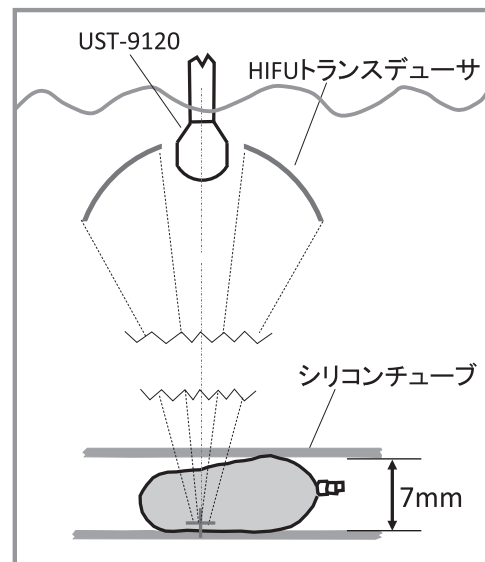


図2 HIFU照射シェーマ図

シリコンチューブ内に留置したバルーン後壁を焦点として、超音波ガイド下にHIFUを照射した。

結 果

1. バルーン破裂の有無

HIFUを照射した4例全例でシリコンチューブ内に留置したバルーンは破裂した。4例中1例は1回目の照射では破裂しなかったが、20分の間隔をおいて行った2回目の照射で破裂した。

2. シリコンチューブの評価

4例に照射部位と一致するシリコンチューブ前壁に熱変性を認めた。

考 察

先天性横隔膜ヘルニアは先天的な横隔膜の欠損により腹部臓器が胸腔内に脱出するために肺低形成をきたす疾患であり、しばしば出生後に嚴重な呼吸循環管理が必要となる⁷⁾。周産期医療の発展により、生命予後は改善されてきているが、重症例は依然として予後不良であることから、胎児期の治療による肺低形成の是正に注目が置かれている。この意味において現在最も有効とされる手技は、胎児鏡下気管閉塞術(Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion; FETO)とされている。すなわちこの手技では、胎児内視鏡を用いて気管内に留置されたバルーンを、カテーテルを介して母体外より膨らますことで気管を完全に閉塞し、低形成肺の子宮内成長を促進できることが期待される³⁾。

一方、このような胎児期の着脱式バルーンによる気管閉塞の解除は、母体・胎盤・臍帯系と切り離さ

れ自ら呼吸を開始することになる児の安全・安定を確保する上では必須の操作であり、これは分娩時(経膈、帝切)あるいは分娩前に行われねばならない。しかし、特に予期せぬ早期・前期分娩時などの場合、胎児内視鏡施行(あるいは超音波ガイド下の胎児気管内バルーン穿刺)によるバルーンの除去という緊急の対応が可能な専門施設・専門医はまだまだ極めて限られている。この点は基本的には、緊急ではなく待機的に胎児の気管閉塞を解除する場合でも同様である。いずれの場合でも、胎児の気管内バルーンを除去するためには、比較的侵襲の高い観血的な専門的手技が必要であり、母体および胎児への負荷・侵襲、流・早産のリスクなどは無視できないものとなる⁴⁾。したがってFETOを施行することにより、胎児肺の成長を促し、分娩時・分娩後の児の

表 1 HIFU 照射によるバルーン破裂の結果

	バルーン注入量	HIFU 照準	照射回数	チューブ熱変性
1	1.0 ml	バルーン中央	1 回	(+)
2	0.7 ml	バルーン後壁	1 回	(+)
3	0.5 ml	バルーン後壁	2 回	(+)
4	0.7 ml	バルーン後壁	1 回	(+)

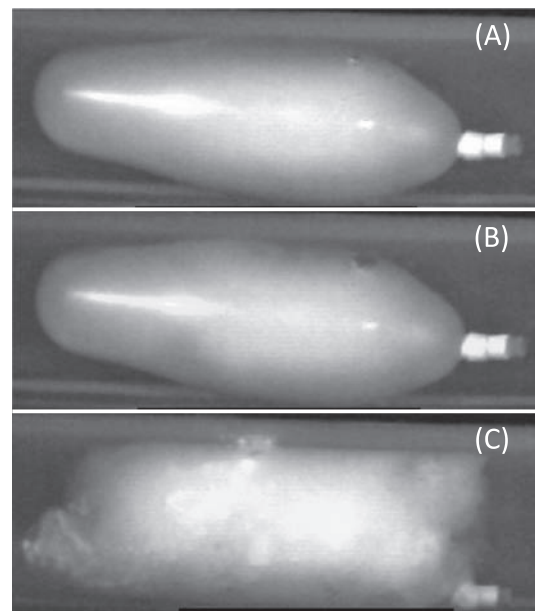


図 3 HIFU 照射時のバルーン内の変化
(A) HIFU 照射前
(B) HIFU 照射中、バルーン内に気泡が発生している。
(C) バルーン破裂の瞬間

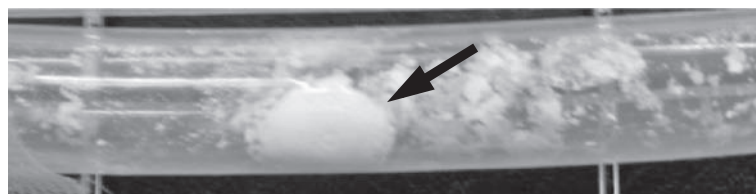


図 4 HIFU 照射後のシリコンチューブ
HIFU 照射後、シリコンチューブ前壁に熱変性を認めた。

良好な成長・発育に繋げるためには、より低侵襲で簡潔かつ安定した気管閉塞解除手技の開発が必要といえる。

そこでわれわれは、気管閉塞解除の手技として、強力集束超音波 (High Intensity Focused Ultrasound; HIFU) の応用を検討することとした。この HIFU は一点の焦点部位に超音波エネルギーを照射することにより組織ないし標的部位を加熱・凝固しうる手技であるが、その非観血性、低侵襲性からみて、新しい治療手技開発の基本的要素として大いに注目されてきたもので、前立腺癌や子宮筋腫などの腫瘍の治療としてすでに臨床応用され^{8,9)}、さらにこれを胎児治療に応用した報告もみられる¹⁰⁾。

われわれの今回の研究では、気管に見立てたシリコンチューブ内に着脱式バルーンを留置して膨らませるに際し、生体には無害で化学的にも不活性な溶液系 (溶質, 溶媒) を用い、バルーン内腔を焦点として HIFU を照射することにより、バルーン内容液成分の気化・膨張とバルーン内圧上昇による破裂をきたすことで、気管 (シリコンチューブ) の閉塞を解除するという手法である。

今回のこの研究は、この HIFU により標的部位を凝固・変性させるのではなく、その加熱作用を応用したという意味において、従来の概念とは異なる全く新しい HIFU の導入を試みたといえる。

われわれの今回の実験では、結果的にバルーンの破裂に成功している。バルーン破裂のメカニズムについては上述のごとく、バルーン内の溶液が気化し、バルーンが膨張して破裂すると考えているが、その詳細については今後の検討課題といえる。

またさらなる今後の課題は、全例でシリコンチューブ前壁の熱変性がみられたことである。本来の HIFU の特徴は、トランスデューサから焦点までの到達経路上にある組織に障害を与えない点にある。しかし、音波は、反射率の大きい物質では音響エネルギーの反射を生じるため、HIFU の到達経路上に音響強度の異なるものや反射率が大きい物体が介在する場合には、HIFU の照射により組織ないし標的物体の損傷を起こす可能性も否定できない。事実、これまでの HIFU の動物実験の合併症として皮膚熱傷の報告が多く見られている¹¹⁾。この反射の影響は、特にエネルギーが集中する焦点付近では顕著に現れると考えられるため、この点は今後とも考

慮していかなければならない点であろう。すなわち、HIFU 照射による気道熱傷、周囲重要臓器の損傷など、生体での合併症については、バルーン破裂時の周囲への影響が極力少なくなるよう、いくつかの方法を試みた上で、最終的には動物実験を行いながら、その安全性についても検討していくべき課題であるといえる。

HIFU の音響強度に関しては、HIFU でバルーンを破裂させることが可能であるか否かを示すために、今回は可能な限り強い値に設定している。HIFU 照射によるリスクを最小限にするためにも HIFU のより正確な照射方法と、それを可能とする装置の開発がいつそう望まれる。

以上、いまだ解決すべき課題は見られるものの、今回われわれは、先天性横隔膜ヘルニアの胎児期治療 (FETO) に対して、子宮を穿刺することなくバルーン解除が出来る新しい低侵襲手技としての HIFU の可能性につき検討を行った。今後は水槽内での動物実験により本治療手技の精度を高めて実証し、将来的にはヒト胎児への応用を検討していく予定である。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Ali K, Grigoratos D, Cornelius V, *et al.* Outcome of CDH infants following fetoscopic tracheal occlusion-influence of premature delivery. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1831-1836.
- 2) Deprest JA, Nicolaides K, Gratacos E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29:6-17.
- 3) Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, *et al.* A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39:20-27.
- 4) Cruz-Martinez R, Castanon M, Moreno-Alvarez O, *et al.* Usefulness of lung-to-head ratio and intrapulmonary arterial Doppler in predicting neonatal morbidity in fetuses with congenital diaphragmatic hernia treated with fetoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:59-65.

- 5) 川畑健一, 浅見玲衣, 東 隆, ほか. 相変化ナノ液滴を用いる次世代超音波がん治療. *Drug Delivery Syst.* 2010;25:456-465.
- 6) Kawabata K, Asami R, Azuma T, *et al.* Acoustic response of microbubbles derived from phase-change nanodroplet. *Jpn J Appl Phys.* 2010;49:07HF18-07HF18-9.
- 7) Haroon J, Chamberlain RS. An evidence-based review of the current treatment of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52:115-124.
- 8) Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190:702-710.
- 9) Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, *et al.* Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2006;85:22-29.
- 10) Okai T, Ichizuka K, Hasegawa J, *et al.* First successful case of non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:112-114.
- 11) Li JJ, Gu MF, Luo GY, *et al.* Complications of high intensity focused ultrasound for patients with hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2009;8:217-224.

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND FOR FETAL SURGERY: TECHNIQUE FOR REMOVAL OF BALLOON OCCLUSION

Shunsuke OSAWA^{1,2)}, Tomoo SATO³⁾, Hiromasa YAMASHITA²⁾,
Takashi MOCHIZUKI⁴⁾, Gontaro KITAZUMI⁵⁾, Toshio CHIBA²⁾
and Akira TOKI¹⁾

¹⁾Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Showa University School of Medicine

²⁾University Research Center, Nihon University

³⁾Port and Airport Research Institute

⁴⁾Medical Ultrasound Laboratory

⁵⁾Control AD

Abstract — Recently, fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) has been reported to be beneficial for fetuses with congenital diaphragmatic hernia (CDH). A balloon occludes the trachea to retain pulmonary fluid and to force the lung to expand, which promotes the fetal lung to grow. However, balloon removal requires highly invasive surgical procedures which puts a burden on both mother and fetus. A minimally invasive procedure is needed. We examined the application of high intensity focused ultrasound (HIFU) as a means of trachea occlusion removal. The balloon was placed into a silicon tube in a water tank filled with degassed water. The balloon was inflated by injecting 0.5 ~ 1.0 ml of Phase-Change Nanodroplet. HIFU was irradiated for 2 seconds, focusing on the back wall of the balloon under ultrasound guidance. In all cases, the balloon in the silicon tube ruptured. Also thermal denaturation in the silicon tube was seen. Although the utility of FETO has been reported, the removal methods have not been sufficiently discussed. HIFU might be suitable for clinical application technology for congenital diaphragmatic hernia. This study demonstrated that occlusion removal can be performed using this minimally invasive technique. In the future, we will carry out animal experiments to improve our HIFU system.

Key words: High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), Congenital Diaphragmatic Hernia, Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion (FETO)

〔受付：12月22日，2015，受理：1月19日，2016〕