

# 総括研究報告

課題番号：13公 1

課題名：胎児治療の臨床応用に関する基礎的研究

千葉 敏雄 国立成育医療センター

## (要約)

本年度は、胎児外科治療を支える術中・術後の支援技術の研究・開発が大きく進展した。その中で、胎児モニタリング装置の試作と羊胎子を用いるその実験的評価体制が整った点、新たな子宮収縮抑制法の検討（臨床薬理的、人工羊水）、胎児麻酔の有用性の生理的機構解明など、次年度の研究に結びつく発展的成果が特に注目される。

## 1. 研究目的

本研究は、出生前治療に資する技術を、多岐にわたり検討することを目的としている。

娩時のリスクを抑える胎児麻酔の臨床的・基礎的（動物実験）検討や肺低形成の MRI 画像診断（水田）、先天性副腎過形成の遺伝子解析・診断（勝又）にも一定の進展がみられた。

## 2. 研究組織

研究者	所属施設
土肥 健純	東京大学
大谷 忠	東京農業大学
北川道弘	国立成育医療センター
中川 聡	国立成育医療センター
水田 祥代	九州大学
金山 尚裕	浜松医科大学
勝又 規行	国立成育医療センター

## 3. 研究成果

本年度においても引き続き、胎児外科治療に資する周辺技術の進展をみている。まず、胎児モニターであるが、現今パルスオキシメータの胎児へ応用可能性の検討（中川）、胎児にも使用可能なワイアレス式超小型体温センサーの試作が行われ（千葉、土肥）、動物胎児での実験的評価が可能となった（大谷）。一方、子宮収縮抑制剤としてのニトログリセリン使用の臨床的検討（北川）や、生理的羊水の機能に基づく人工羊水の試作（金山）により、それらの胎児手術への導入可能性が明かとなった。更に、分

## 4. 研究内容の倫理面への配慮

器機の開発と動物実験によるその技術的評価は、各施設での規定に従う（千葉、土肥、大谷、中川、金山、水田、勝又）。子宮収縮抑制剤、ニトログリセリンの使用（十分な説明と承諾を得ている）については、通常の臨床的使用目的の拡大であり、倫理的問題はないと考える（北川）。帝切分娩時の胎児麻酔は、肺低形成が画像診断にて予測される症例で、在胎週数 36 週以上または肺の成熟が確認され、両親から文書で informed consent が得られたもののみが対象となっている。厚生労働省へは高度先進医療として申請中であり、学内倫理委員会への申請準備中である（水田）。

## 5. 研究結果

1) 胎児の生体情報を連続的に遠隔転送しうる、体内埋め込み式超小型センサーの開発と臨床応用（千葉）

一端に SMT 実装フィルム PC と組み合わせた体温センサー（サーミスタ）、心拍数センサー（集

音用マイク)を内蔵し、中核部にコイル(送・受信)を巻いたフェライトコアを有する小型カプセル(超低消費電力回路を備えた外部起電式で、無線転送機能を付与)が試作された。このカプセルの心拍センサーについては将来、発光ダイオード・フォトトランジスタ方式にすることも検討する予定である。

#### 2) 子宮内胎児に直接装着可能な、超小型バイタルサインモニター-システムの開発(土肥)

通信エネルギーを体外より電波伝送し、温度データを計測する小型カプセル、また外部の電力伝送・通信システムが設計され、1)のセンサーカプセルへも応用された。

#### 3) 羊胎仔を用いる胎児モニタリング用センサーの機能評価(大谷)

乳用緬羊に季節外繁殖用の催発情薬品 MAP(酢酸メドロキシプロジェステロン; 膈内9日間)、PMSG(性腺刺激ホルモン、筋注)、GnRH(発情誘起材、筋注)を用い、一部の羊で季節繁殖妊娠に成功した。また、実際に妊娠羊を麻酔し、羊胎仔への手術(肺切除)、胎児手術のシミュレーションも行いえた。

#### 4) 低酸素飽和度域でのパルスオキシメータの精度とその改良(中川)

現行のパルスオキシメータの低酸素飽和度域での精度を検討(動脈血酸素飽和度 SaO<sub>2</sub>、パルスオキシメータでの SpO<sub>2</sub> 値を比較)し、結果として、SaO<sub>2</sub> が 85% 以下では現行器機での SpO<sub>2</sub> 値は SaO<sub>2</sub> より高い値を示すことが明らかとなったため、今後は多波長式器機の開発・反射型プローブの導入を検討することとなった。

#### 5) 胎児外科治療における子宮収縮抑制に関する研究(北川)

早産帝切分娩の全 15 症例で検討した結果、分娩直前のニトログリセリン投与は、特に副作用をきたすことなく、その子宮弛緩作用により児娩出を容易とすることが判明した。6) 胎児麻酔の実験的研究と臨床応用(水田)

先天性横隔膜ヘルニアの胎児麻酔(経胎盤的新生児麻酔)後帝切分娩症例数が更に増加し、胎児麻酔分娩の有用性が確認された。またラット胎仔実験によるその生理的基礎の解明がなされ、一方胎児 MRI による肺画像の評価結果との比較が始められた。

#### 7) 羊水情報に基づく人工羊水の開発に関する研究(金山)

天然羊水の生理活性物質(微量金属)を含む人工羊水を作製し、腹膜炎ラットモデル使用により、その生物学的抗炎症効果が明らかとなった。従って、炎症による早産をきたしやすい胎児治療において、この人工羊水は有用な緩衝液となることが期待される。

#### 8) 先天性副腎過形成症の胎内治療に関する基礎的研究(勝又)

最も頻度が高い先天性副腎過形成症(21 水酸化酵素欠損症)家系において、CYP21B 遺伝子の解析法(サザンプロット法、蛍光ラベルプライマー法)を確立するための検討を行い、これに成功した。今後は、臨床例での遺伝子解析結果をもとに、これら 2 つの方法を比較検討する予定である。

## 6. 考察

胎児外科治療は、その手術手技上の問題もさることながら、これを支える周辺技術の発展なしには、その成功は期待できない。特に、手術に伴う子宮収縮の抑制(術中・術後)および術後も子宮内にとどまる胎児の長期的モニタリングの 2 つが、最も重要な課題といえる。胎児手術という新しい領域において、これまで著しい発展をみせてきた欧米の専門施設においても、この点は決して例外ではない。従って、今年度の研究活動がこれら 2 つの問題にも積極的に取り組み、一定の成果を認めたことの意義は極めて大きいといえる。次年度はこれらの成果を踏まえ、更に大きな研究の進展に結びつけてゆくことを期待したい。

## 7 . 結論

本研究班において、胎児外科手術の支援技術に一定の進展をみた。今後は、臨床的にもより確実な手術成績の向上が期待される。

## TECHNICAL SUPPORTS OF FETAL MEDICAL INTERVENTION: GROUP STUDY

Toshio Chiba, M.D.  
Principal Investigator

National Center for Child Health and Development  
Tokyo, Japan

The aim of our group study is to promote safer, faster, and cheaper interventions for fetal disorders. A fetal surgical intervention has peculiar features especially when it must be accomplished endoscopically (without hysterotomy) because a fetus is an underwater, freely-mobile floating patient (within amniotic cavity). As many technical hardships have been already overcome in the States and European countries, we must now focus our efforts on some remaining problems. In our group, investigational activities were conducted separately by each investigator. Putting our researches altogether, following achievements can be presented ; 1. A tiny sensor to be endoscopically placed inside the fetus will allow us to continuously monitor fetal vital signs (heart rate, body temperature) in real-time from outside the mother (Chiba, Dohi), 2. According to the assessment of pulse oximetry in current clinical use, it was found that this device must be employed for fetuses with some adjustments for reading errors (Nakagawa), 3. Nitric oxide donors as a tocolytic agent can be successfully used to facilitate cesarean section delivery of preterm babies in the mid-trimester (Kitagawa), and 4. Fetal physiological environment provided by amniotic fluid is substantially protective for fetuses against in utero inflammation. This suggests that this defense mechanisms should be preserved as much as possible during fetal surgical interventions (Kanayama).

Apart from these researches, Suita has been working on introducing new fetal anesthetic procedure; delivering deeply-sedated fetuses with severe congenital diaphragmatic hernia. At present, this procedure seems somewhat promising in diminishing delivery stress that potentially causes barotrauma and/or PPHN. This beneficial mechanism was suggested to be related to suppression of disadvantageous cytokine response (Suita). Additionally, Ohtani has steadily succeeded in unseasonable breeding of ewes by deliberately changing their endocrine environment. This success is supposed to be quite important for all participating members because animal researches using pregnant ewes are expected feasible without any seasonal limitations. Finally, Katsumata has made a great progress in the field of prenatal molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. This outcome is expected to pave a road to more reliable screening strategy for the disease.

Overall, comprehensive support system for fetal treatment could be satisfactorily built up based on our group study.

Key Words: Fetal monitoring, Tocolysis, Amniotic fluid, Congenital diaphragmatic hernia, Congenital adrenal hyperplasia, Fetal sheep experiment.