

#### 4-1-8-4 胎児外科治療（胎児・胎盤外科手術）

##### 1. 臨床的検討

本年度も前年度に引き続き、各専門診療部門との密接な連携のもとに、双胎間輸血症候群や無心体双胎妊娠に対する出生前治療（双胎間輸血症候群：内視鏡的胎盤血管レーザー凝固術、無心体双胎妊娠：無心体へのラジオ波焼灼術）・管理を行っているが、治療成績の安定とともに症例数は確実に増加傾向にある。これらの症例はいずれも、当センター倫理委員会にて審査・承認を受けた後、患者家族への十分な説明に基づく同意を得て、周産期診療部（胎児診療科、産科、新生児科）・麻酔科・集中治療科、第二専門診療部（外科）・放射線診療部等との協力の下に施行されている。また、脊髄髄膜瘤の胎児期修復術など、当センターではすでに倫理審査承認の得られた胎児手術が他にも存在し、適応があればこれらの治療も次年度に実施してゆくことが可能な状況にある。しかし、本治療で使用される現行の機器・装置はいまだ十分なものとはいえない。事実、胎児・胎盤手術においては従来から指摘されるごとく、術前の問題（胎児水腫・ミラー症候群、絨毛膜羊膜炎など）・術後合併症（胎盤早期剥離・子宮出血、羊膜剥離・破水、子宮収縮・流/早産・未熟児分娩など）への対策については、今後ともその改善が不可欠な状況にある。従って今後とも、これらの問題解決に積極的に取り組んでゆくことが求められる。

そこで今年度も、胎児（外科）治療に求められる種々の技術・機器開発を目指した研究を継続、ないし新規に開始している。すなわち、今年度は、1 昨年度認められた成育医療研究委託事業（成育医療における低侵襲外科治療の開発に関する研究；3年計画）が3年目に入り、また厚生労働科学研究費補助（ハイリスク胎児の子宮内手術におけるナノインテリジェント技術デバイスの開発研究；3年計画）が2年目に入っていること、さらに文部科学省研究費補助（基盤B：胎盤血管レーザー手術用の新しい蛍光内視鏡の開発、3年計画）が新規採択されたことから、画期的な低侵襲性胎児治療機器開発の一層の進展が期待される。

##### 2. 研究・開発活動（医工連携、遠隔医療システム）

胎児外科治療は、手術的治療を必要とする母体・胎児患者を中心に、その治療を各専門診療科との連携により行うものである。しかし、現在でも手技的に完成されたものではなく、画像技術・手術機器などの多くの面で、さらなる開発研究を必要とする。

3年目に入った成育医療研究委託事業は昨年引き続き順調に進められており、これに2年目に入った厚生労働科学研究費補助（リサーチレジデント原田香奈子）、新規採択の文部科学省研究費補助による研究推進が加わったことにより、胎児治療機器研究体制は大きく充実することとなった。今年度も前年度に引き続き、当センター研究所4Fの2室を主たるスペースとして様々な研究・開発を進めた。また、その成果は数多くの論文発表、学会発表、講演を通して行った。

これと同時に、当部門の非常勤・客員研究員の数も徐々に増加している。

## 2.1 成育医療研究委託事業

### (16-公3：成育医療における低侵襲外科治療法の開発に関する研究)

本事業の研究体制は、当センターの病院特殊診療部（千葉）、病院周産期診療部（北川）、研究所移植研究部（絵野沢）に加え、東京大学大学院（情報理工学系研究科；土肥）、東京女子医科大学大学院（先端生命医科学研究所；伊関）、神奈川県立こども医療センター（未熟児新生児科；川瀧）、農業生物資源研究所（生体機能研究グループ；竹澤）からなる。

本研究の目的は、出生後外科治療が困難を極める先天性異常に対する胎児期外科治療法の確立であり、特に(1)胎児心疾患の子宮内治療、(2)脊髄髄膜瘤(MMC)の子宮内被覆術、(3)胎児手術に伴う羊膜被損傷部の癒着閉鎖技術を対象として、低侵襲治療手技及びその実現に不可欠な技術開発を行なった。

#### 2.1.1 胎児心疾患の子宮内治療

治療対象となる心疾患の4D超音波診断技術向上を目指し、先天性心疾患のスクリーニングに必要な超音波情報を収集する方法を確立した。また、新しい情報解析法であるSonoVCADを用いたスクリーニングを検討し、ほぼすべての症例で簡単に胎児心流出路を描出できることがわかった。さらに他施設から診断を依頼された症例の超音波データが遠隔診断の普及に有用であることが示唆された。

治療手技の開発に関しては、左心低形成症候群胎児に対する非接触低侵襲治療を対象とし、高周波の強力集束超音波(High Intensity Focused Ultrasound: HIFU)システムを提案した。超音波を発生するトランスデューサ装置と、胎児の周期的心拍動をベースとした2D超音波画像処理ソフトウェアから構成される本システムを用いて、縦隔で露出したウサギ拍動心の心房中隔壁に対する *in vivo* の穿孔能力を評価した。この結果、高頻度に拍動する心臓に対し、非接触に心房中隔壁のみに1~2mmの孔を形成しうることを確認した。

#### 2.1.2 脊髄髄膜瘤(MMC)子宮内修復術

露出した脊髄組織あるいは非破裂性髄膜瘤を出生までの間一時的に被覆・保護し、同時に髄液漏出防止を行いうるパッチ貼付術(将来の内視鏡的手術を目指す)を対象とした。パッチとしては、細胞培養担体として優れるコラーゲンビトリゲル薄膜を検討し、さらに光硬化性キトサンを利用した接着力の強化を図った。

子宮内でのパッチ貼付術のため、小型超音波振動子を先端部に搭載したワイヤ駆動式超音波メス用の多自由度マニピュレータを試作した。子宮内での多自由度操作を模擬し、ブタ腸間膜へのアプローチを行い、超音波メスによる組織の凝固・切除が効率よく行われることを確認した。

また、子宮内パッチ貼付術は内視鏡下に行われる予定であるが、その内視鏡の頻繁な動作は子宮壁や羊膜損傷を拡大し、破水・早産等に至る可能性を高める。そこで1本で直視と側視を切り替えることが可能なビームスプリッタ式可変視野内視鏡を試作した。すなわち、1組の向かい合った偏光板を取付けた2本のスリーブを同軸回りに回転することにより、胎児ファントムに対して頭部と腕部を切り替えながら観察することを可能とした。

#### 2.1.3 胎児手術に伴う羊膜被損傷部の癒着閉鎖技術

胎児外科手術後の子宮切開部に対する癒着閉鎖と前期破水症例の治療を対象とし、光硬化性キトサン(PC)を用いた羊膜接着の基礎的研究を行った。羊膜の接着効果がfibrin glueより高く、しかも弾力を持ちながら被覆効果も優れていることが確認された。

## 2.2 厚生労働科学研究費補助(H17-フィジー一般-006：ハイリスク胎児の子宮内手術におけるナノインテリジェント技術)

本研究体制は、当センター特殊診療部（千葉）を中心とし、東京大学大学院（情報理工学系研究科；土肥、下山）、東京大学大学院（工学系研究科；佐久間）、東京女子医科大学大学院（先端生命医科学研究所；伊関）、早稲田大学大学院（藤江）、日本原子力研究開発機構（産学連携推進部；岡）、ペンタックス株式会社（研究開発部；植田）、アロカ株式会社（研究所；望月）からなる。

本研究はハイリスク胎児の子宮内手術を安全・確実にこなうことで、治療成績の飛躍的な向上、患児の長期 QOL の大幅な改善、医療費の低減を目的とする。特に双胎間輸血症候群（TTTS）のレーザー治療や脊髄髄膜瘤（MMC）修復術など、現在の子宮内手術が抱える技術的限界を超えた低侵襲手術を遂行するための手術デバイスと手術システムの開発を行なった。特に各種デバイスの小型化・高機能化・高精度化、統合によるシステム化を進め、大きく完成度を高めることができた。

### 2.2.1 レーザー治療用デバイス

子宮内手術におけるレーザー治療では、子宮内に留置した内視鏡のチャンネルにレーザーファイバを通し、例えば TTTS の治療では胎盤吻合血管のレーザー照射・凝固を行う。対象部位は患者によって異なるが、挿入されたレーザーファイバの位置・方向は限られているため（特に、胎盤の付着部位により制限される）、子宮内でレーザー照射方向を自由に変えるデバイスが必要であった。そこでレーザーファイバを搭載した上で屈曲が可能な、直径 2.4mm の屈曲マニピュレータ（屈曲半径 12.1mm）と直径 3.5mm の屈曲鉗子マニピュレータ（屈曲半径 4mm）を開発した。直径 2.4mm のレーザー搭載屈曲マニピュレータは、位置・方向を決める上で極めて高い再現性を有しており、またラット腸間膜の焼灼実験では、90 度まで屈曲させてもレーザー照射に支障のないことを確認した。直径 3.5mm のレーザー屈曲鉗子マニピュレータは、ファイバを搭載した状態で、-52.6~80.0 度まで屈曲させることができ、96.6%以上の高い伝達効率で、*in vitro*（水中）のブタ肝臓表面焼灼を可能とした。

また、レーザー照射機能と内視鏡機能を一体化させ、より正確なレーザー照射を行うために開発された複合型光ファイバスコープ（直径 2.2mm）の評価を行った。これにより、水中でのレーザー照射（30W）の反復（300 回連続繰り返し）にも十分な耐久性を有することが確認された。また、対象物までの距離と標的血管血流をリアルタイムに計測することが可能となり、*in vivo* 動物実験にてその有用性を確認した。

### 2.2.2 子宮内手術支援デバイス

MMC 修復術においては、露出した脊髄髄膜瘤表面にパッチをあてることで患部を保護し、髄液漏出を防ぐ方法も有効と期待されている。そこでこのパッチを貼付・被覆するための癒合デバイス、パッチを患部周辺皮膚に密着させるためのスタビライザ、パッチ癒合の際に胎児の動きを保持・固定するための多関節屈曲デバイスを開発した。癒合デバイスについては、シリコンシートに配列し埋め込んだ細い固定用のピン角度を 90 度と 45 度の 2 種類に変え、胎児皮膚を模擬したシリコンに対して貼り付け・引っ張り試験を行った。ピンを 90 度とした場合により大きな貼付力の発生することを確認した。スタビライザについては、非常に小さな接触力において、誤差 3.5%の接触力推定が可能であった。胎児保持のための多関節屈曲デバイスは、1 関節辺り 1 度以下のばらつきに抑え、膨張させたバルーンで 500g までの外力付加に抗することができた。また、パッチ貼付の際には脆弱な胎児皮膚に接触させることになるため、胎児組織の物性的特性評価を並行して進めた。組織モデリングの手法により、脆弱な胎児組織では弾性・粘性共に小さいことが明らかとなった。

### 2.2.3 ナノ技術センサデバイス

術中・術後の胎児モニタリングを行うため、胎児生理データ計測システムの要素技術と

して、マイクロファブリ・ペロー干渉計 (Fabry-Perot Interferometer: FPI) を用いた分光カメラの研究開発を進めた。Double Silicon On Insulator (DSOI) を用いることで、低電圧での駆動と製作プロセスの簡素化を実現しえた。さらに試作したマイクロ FPI と CCD カメラを組み合わせることで、分光カメラのプロトタイプを試作し、静脈と動脈の差異を強調した画像化をなしえた。

#### 2.2.4 術中画像誘導支援システム

一般に内視鏡下手術では、広角視野の得られる斜視内視鏡が主に用いられる。そこで三次元直視内視鏡として開発された技術を応用し、子宮内手術にも適用可能な直径 5.4mm の三次元斜視内視鏡を開発した。前年度に開発したレンズユニットを硬性鏡として組み込み、光学性能評価を進めた。

また、従来の open MRI 下手術では患者体外に信号受信コイルが設置されるが、このことは、将来想定される高い自由度の求められる MRI 下子宮内手術では手技施行の妨げともなる。そこで、マイクロ MRI を内視鏡の先端に配置した術中ナビゲーションシステム開発のため、MRI カテーテルの基礎的研究と平面型コイルを利用した高分解能 MRI 画像計測を進めた。その結果、局所的には従来より高い S/N 比の撮像が可能となった。

さらに術中に取得する超音波画像と内視鏡画像を用いて、術具操作の補助となる情報を術者に提示するナビゲーション技術を開発した。TTTS の治療においては、胎盤上の吻合血管をレーザ凝固する治療法が有効とされる。そこで、より安全で効率的な手技を実現するため、内視鏡画像 (個々のものは狭視野) に含まれる歪みを補正した上で順次合成し、胎盤モデルの表面に広域にマッピングするシステムを開発した。また、術具が胎盤や胎児に接触して損傷されることを避けるため、術具と患部の接近状態をリアルタイムに把握し、超音波画像ナビゲーションの下に危険領域への接近を提示・警告する近接覚ナビゲーションの開発を進めた。これらの技術には、胎盤や胎児の三次元位置・形状データが不可欠である。そこでリアルタイムで取得した 3 次元超音波画像データを、術具の座標系と同じ統合座標系で扱うための超音波ナビゲーションシステムの構築を進め、精度よく動作することを確認した。

#### 2.3 文部科学省科学研究費補助 (基盤研究 (B): 臓器内部血流の in situ 可視化にて胎児手術成績向上を目指した特殊内視鏡の開発)

本研究体制は、当センター特殊診療部 (千葉) を中心とし、当センター研究所移植研究部 (絵野沢)、浜松ホトニクス株式会社中央研究所 (三輪) から構成される。

本研究では、ヒトを含む動物臓器内部の血流、特に子宮内胎児手術の代表的な適応疾患である双胎間輸血症候群 (TTTS) の胎盤吻合血管レーザ凝固術において、吻合血管の血流を (通常の肉眼観察の限界を超えて) 可視化する特殊内視鏡装置 (新型蛍光内視鏡) の開発を目的とした。この研究は、生体組織中において近赤外波長領域 (800~900nm) に蛍光を発するインドシアニングリーン (ICG) を光造影剤として用いる ICG 蛍光画像化手法を利用することで、近赤外光に対して吸光度が低い血中ヘモグロビンを可視化する ICG 蛍光硬性鏡の開発を行っている。

内視鏡としては直径 10mm の硬性鏡をベースとして試作を行った。光源には通常用いられるキセノン白色光源に、蛍光帯域である 800nm 超の長波長をカットするローパスフィルタと光量調整板を加えた。撮像部には 400~950nm の広い帯域に感度を有する CCD カメラを用い、カメラの直前に可視光透過用ローパスフィルタと近赤外蛍光透過用ハイパスフィルタを電氣的に切り替え可能とする機構を搭載した。また、取得した画像の調整用に外部コントローラを用意し、従来の内視鏡と同様のコンパクトな構成とした。

蛍光ファントムを用い、可視光モード時と蛍光モード時で画像を明瞭に切り替えることが可能であることを確認した。また、妊娠カニクイザルから娩出された胎盤を用い、混濁した羊水に浸した状態での画像評価を行なった。なお、この胎盤は医薬基盤研究所霊長類医科学研究センターの規定に従って採取、供与されたものである。可視光モードでは全く見えない胎盤表面の血管が、蛍光モードに切り替えることで明瞭に観察することができるようになっている。さらに胎盤表面から数 mm の深部を通る血管も観察可能であり、子宮内環境下での TTTS 治療に有効であることを確認した。

#### **2.4 その他**

また、前年度から引き続く NTT 中央研究所との連携・協力により、米国 UCSF の胎児治療センター、および一部国内遠隔施設との診断画像転送（実時間）にも成功し、遠隔診療・カンファランス等における今後の本格的展開がさらに現実的なものとなっている。

#### **2.5 動物実験**

高度医療技術の発展・完成のためには、動物実験による基礎的検討が不可欠である。当センターでは今年度もマウス、ラット、ウサギ、ブタを用いる動物実験を行い、医療機器開発の実をあげることに努めている。またセンター外では、主にサル胎仔（於、医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター・筑波医学実験用霊長類センター）を用いる実験を行っている。