

Hiromasa Yamashita, Kiyoshi Matsumiya, Ken Masamune, Hongen Liao, Kanako Harada, Tsuneo Fukuyo, <u>Takashi Mochizuki</u> , <u>Toshio Chiba</u> , <u>Takeyoshi Dohi</u>	Miniature forceps manipulator for intrauterine fetal surgery: Mechanical performance evaluation	International Fetal Medicine & Surgery Society 26th Annual Meeting 2007 (IFMSS 2007)		抄録なし	2007
<u>Kiyoshi Oka</u> , Hiromasa Yamashita, Tetsuya Nakamura, <u>Hirohisa Ueda</u> , <u>Toshio Chiba</u>	Composite-type Optical Fiberscope for Laser Surgery for Twin-to-twin Transfusion Syndrome (TTTS)	International Fetal Medicine & Surgery Society 26th Annual Meeting 2007 (IFMSS 2007)		抄録なし	2007
<u>T. Mochizuki</u> , <u>T. Chiba</u> , R. Nakamura, Y. Nagase, H. Wakabayashi, K. Harada, H. Yamashita, Y. <u>Muragaki</u> , H. Iseki and I. Sakuma	Three-dimensional Ultrasound Navigation System for Fetoplacental Surgery	International Fetal Medicine & Surgery Society 26th Annual Meeting 2007 (IFMSS 2007)		抄録なし	2007
永瀬優子, 望月剛, 若林洋明, 中村亮一, <u>佐久間一郎</u> , 千葉敏雄	胎児治療における超音波ナビゲーションシステムの位置計測精度の検討	日本超音波医学会第80回学術集会論文集	34	S496	2007
長縄明大, 鈴木克征, 岡潔, 中村哲也, 植田裕久, 妻沼孝司, <u>千葉敏雄</u> , 森戸義美	胎児外科治療におけるレーザー照射量制御	日本福祉工学会第11回総会並びに学術講演会		108-109	2007
Tetsuya Nakamura, <u>Kiyoshi Oka</u> , Hiromasa Yamashita, Hirohisa Ueda, <u>Toshio Chiba</u>	Composite-type Optical Fiberscope for Laser Surgery for Twin-to-twin Transfusion Syndrome	The 19th International Conference of Society for Medical Innovation and Technology (SMIT 2007)		15	2007
Hiromasa Yamashita, Kiyoshi Matsumiya, Ken Masamune, Hongen Liao, <u>Toshio Chiba</u> , <u>Takeyoshi Dohi</u>	Achievement to Advanced Intrauterine Fetal Surgery with Endoscopic Miniature Bending Manipulator	The 19th International Conference of Society for Medical Innovation and Technology (SMIT 2007)		260	2007
山下紘正, 松宮潔, 正宗賢, 廖洪恩, <u>千葉敏雄</u> , <u>土肥健純</u>	子宮内胎児鏡下手術のための細径屈曲鉗子マニピュレータに関する研究	日本生体工学会誌生体医工学	45(Suppl.1)	286	2007

Hiomasa Yamashita, Kiyoshi Matsumiya, Ken Masamune, Hongen Liao, Toshio Chiba, Takeyoshi Dohi	Miniature bending manipulator for fetoscopic intrauterine laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome	Surgical Endoscopy	22(2)	430-435	2008
土肥徹次, 高橋英俊, 桑名健太, 松本潔, 下山勲	平面型マイクロコイルを用いた局所高分解能MRI に関する研究	IIP2008 情報・知能・精密機器部門(IIP部門)講演会		166-168	2008
土肥徹次, 桑名健太, 橋本康史, 松本潔, 下山勲	酸素飽和度および脈拍計測のための埋め込み型無線計測デバイス	ロボティクス・メカトロニクス講演会2008		発表予定	2008
都築正宜, 廖洪恩, 小林英津子, 佐久間一郎, 須藤政光, 永瀬優子, 望月剛, 千葉敏雄	3次元超音波画像を用いた胎盤表面のマッピングシステムの開発	日本超音波医学会第81回学術集会		発表予定	2008

THE FLEXIBLE MICRO RESONATOR FOR THE MAGNETIC RESONANCE CATHETER

Tetsuji Dohi, Kiyoshi Matsumoto, and Isao Shimoyama
 Department of Mechano-Infomatics, Graduate School of Information Science and Technology,
 The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, JAPAN
 Phone : +81-3-5841-6318, Fax : +81-3-3818-0835
 E-mail : dohi@leopard.t.u-tokyo.ac.jp

ABSTRACT

This paper reports on a flexible micro resonator for a magnetic resonance (MR) catheter. The micro resonator consists of a micro coil of $3.8 \mu\text{H}$ and a micro capacitor of 0.81 nF . The micro coil and the micro capacitor fabricated on a glass wafer became flexible by etching the glass substrate wholly. This micro resonator was flexible enough to roll around the catheter.

We built a simple nuclear magnetic resonance (NMR) system to evaluate the flexible micro resonator as a receiver. The simple NMR system can produce the static magnetic field of 45 mT . We confirmed that the NMR signal can be obtained by the simple NMR system.

Keywords: Flexible Micro Coil, Micro Resonator, Nuclear Magnetic Resonance, Magnetic Resonance Imaging

INTRODUCTION

Research on micro coils for measuring NMR signal and MR imaging were reported. Since a micro coil has a small sensitive area, the low noise NMR signal can be measured. Therefore, high resolution MR images can be obtained. Previously, the micro coil of $60\text{-}\mu\text{m}$ in diameter for the NMR spectroscopy was studied [1]. The micro coils with the micro channels for the NMR spectroscopy was also studied [2][3]. The MR image of the $16 \times 23 \times 100 \mu\text{m}^3$ resolution was taken by a micro coil [4]. Since the resolution of the usual medical MRI was about 0.5 cubic millimeters, very high resolution can be achieved by the micro coil. However, it is difficult to bring micro coils close to the diseased part, the micro coils have not been applied to medical MRI. On the other hand, a receiver coil rolled around a catheter was studied. MR images were taken by the receiver coil which was rolled around a catheter 4 mm in diameter [5]. Although the receiver was brought close to the diseased part, resolution was low compared with micro coils.

Therefore, we thought that the medical MRI with high resolution can be achieved by rolling a flexible micro coil around the catheter. Figure 1 shows our concept of the MR catheter. The micro coils and the RF MEMS circuits were fabricated around the catheter. The arrayed micro resonators have micro coils, capacitors, amplifiers, and RF filters.

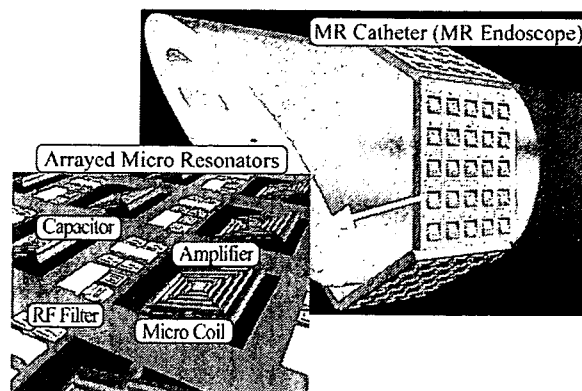


Fig. 1 Our concept of the MR catheter with the arrayed micro resonators.

Since this micro resonator can measure the NMR signal with high SN ratio, the MR catheter can take high resolution images around the catheter. In this study, we fabricated a flexible micro resonator, which consists of a micro coil and a micro capacitor, for this MR catheter. Furthermore, we fabricate the simple NMR system in order to evaluate the flexible micro resonator.

SIMPLE NMR SYSTEM

Figure 2 and figure 3 show a photograph and a schematic view of the simple NMR system. This system consists of a simple NMR device, a power supply for the static magnetic field, and a radio set for generating and receiving RF wave. The power of RF wave generated by the radio set was up to 100 W .

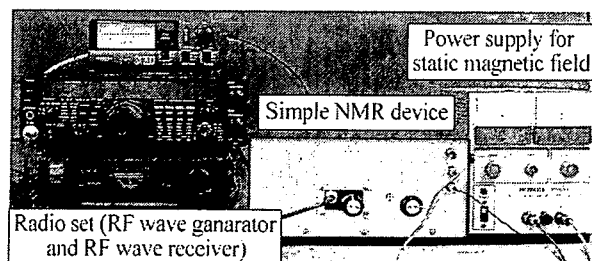


Fig. 2 Photograph of the simple NMR system.

TRANSDUCERS'05

The 13th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, Seoul, Korea, June 5-9, 2005

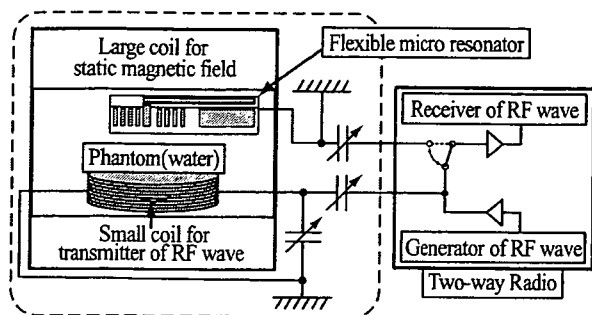


Fig. 3 Schematics of the simple NMR system.

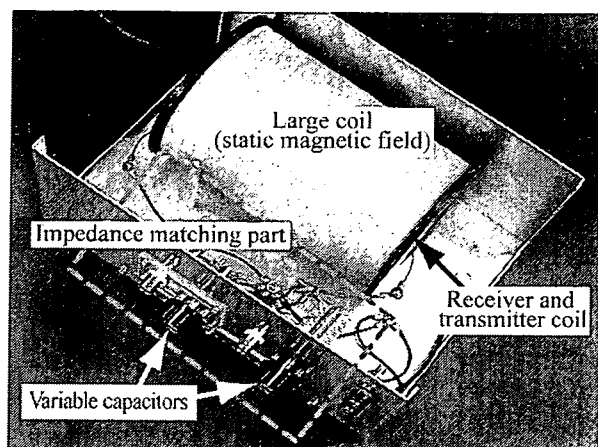


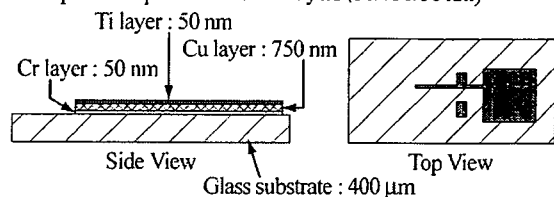
Fig. 4 Inside photograph of the simple NMR device.

The large coil, two variable capacitors, and the small coil were inside of the simple NMR device as shown in figure 4. The box of the simple NMR device was connected to the ground in order to reduce the effect of the noise. The large coil generated about 45 mT by applying the current of 2.1 A. The small coil was put inside of the large coil and transmitted RF wave to the phantom. We use water as the phantom. Since the static magnetic field was about 45 mT, the Larmor frequency of water was about 1.9 MHz. The impedance of the resonance circuit of the small coil and capacitors was set to 50Ω by controlling the capacitance of two variable capacitors. The receiver coil can be selected by the switch of the radio set. The small coil and the micro resonator can be used as a receiver for NMR signals. The hydrogen atoms were resonated by the RF wave from the small coil. The NMR signal was received by the small coil or the micro resonator. The NMR signal was amplified by the radio set and changed to the audio frequency. We can measure the audio frequency wave as a NMR signal.

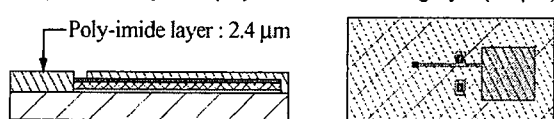
FABRICATION

Figure 5 shows a fabrication process of the micro resonator. The wiring layers of the Cr/Cu/Ti layers were evaporated on a 400- μm -thick cover glass. The thicknesses of the Cr/Cu/Ti layers were 50 nm, 750 nm, 50 nm, respectively. After etching the Cr/Cu/Ti layers, the insulating layer of the 2.4- μm -thick poly-imide was spincoated. This layer was patterned for contacting. The upper wiring layers of the 50-nm-thick Cr layer and the 1.0- μm -Cu layer were evaporated and patterned for a seed layer of the electrolytic plating.

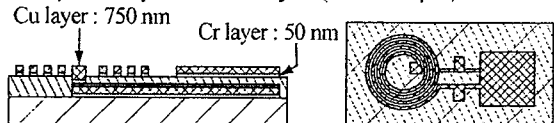
1. Deposit and pattern Cr/Cu/Ti layers (50/750/50 nm)



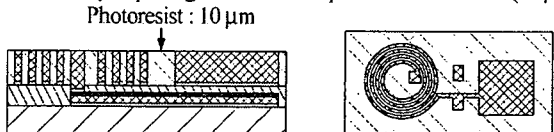
2. Spincoat and pattern poly-imide for insulating layer (2.4 μm)



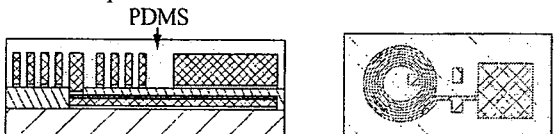
3. Deposit and pattern Cr/Cu layers (50 nm/1.0 μm)



4. Electrolytic plating of Cu with the photoresist side wall (10 μm)



5. Remove photo resist and coat PDMS



6. Remove glass substrate by HF

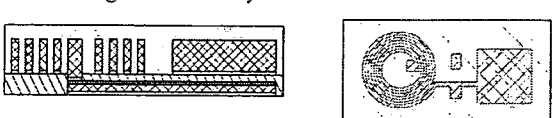


Fig. 5 Fabrication process of the flexible micro resonator.

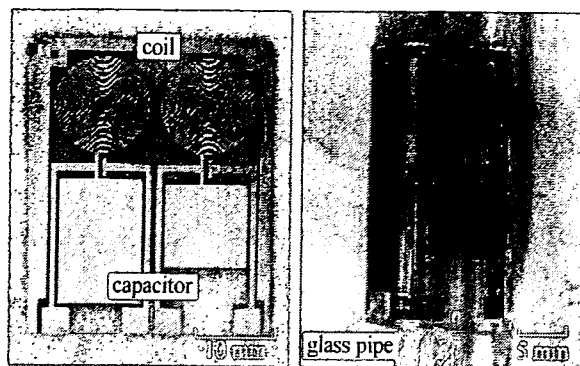


Fig. 6 Photographs of the micro resonator. (a) top view. (b) the micro resonator rolled around the glass pipe.

The wiring of the micro coil and the upper electrode of the micro capacitor were deposited by electrolytic plating of Cu with the photoresist side wall. After removing the photoresist, the surface structure was coated by the PDMS to avoid the HF damage. At last, the glass substrate was wholly etched by HF.

Figure 6 shows photographs of the flexible micro resonator fabricated by this fabrication process. Figure 6(a) is the micro resonator before coating PDMS. The size of the micro coils and the capacitors are about 10x10 mm. Figure 6(b) is the micro resonator rolled around the glass pipe 15 mm in diameter. The thickness of the micro resonator was about 1 mm. Figure 6(b) shows that the micro resonator was flexible enough to roll around the catheter.

EXPERIMENT

Figure 8 shows the characteristics of the micro coil and the micro capacitor. The micro coil and the micro capacitor were fabricated separately as shown in figure 7. The micro coil was 12x12 mm in size. The width of the wiring and the gap of wires were 150 μm and 50 μm , respectively. The inductance of the coil designed as 4.0 μH was 3.8 μH . The Q factor of the coil was about 4 at 2.0 MHz. The micro capacitor was 8x8 mm in size. The gap of the capacitor was 2.4- μm -thick poly-imide. The capacitance of the capacitor designed as 1.0 nF was 0.81 nF.

Then the micro coil and the micro capacitor were connected in parallel to measure the characteristics of the micro resonator. The designed resonance frequency of the micro resonator was 2.5 MHz. The resonance frequency calculated based on figure 8 was 2.9 MHz. Figure 9 shows the characteristics of the micro resonator. The resonance frequency of the micro resonator was 3.9 MHz.

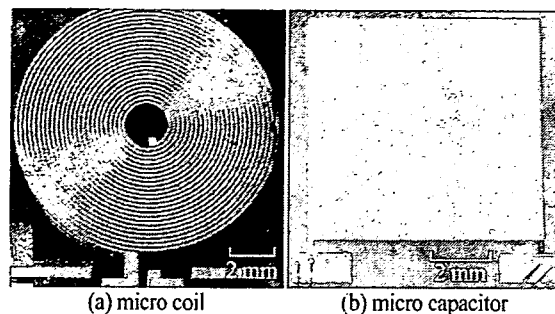


Fig. 7 Photographs of the micro coil and the micro capacitor.

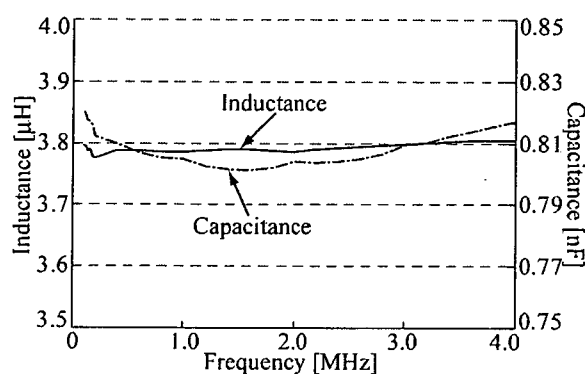


Fig. 8 Characteristics of the micro coil and the micro capacitor.

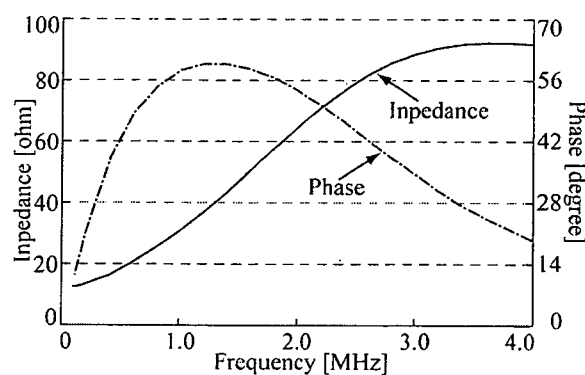


Fig. 9 Characteristics of the micro resonator..

Although the resonance frequency became high due to the parasitic capacitance, the impedance was about 50 Ω at 1.9 MHz. It was almost the same as the designed impedance. Since the resonance frequency of hydrogen at the simple NMR system is 1.9 MHz, NMR signals will be measured efficiently by the micro resonator.

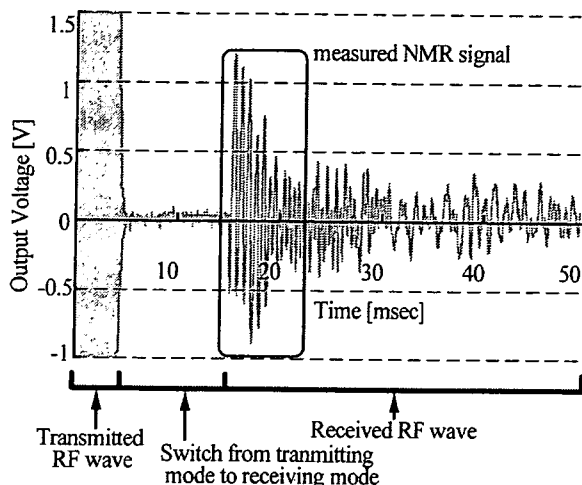


Fig. 10 Measured NMR signal obtained by the small coil.

At last, the NMR signal was measured by the simple NMR system. Figure 10 shows the NMR signal obtained by the small coil in figure 3. The RF wave was transmitted to the phantom from a few hundred milliseconds to a few seconds. The NMR signal was received 10 milliseconds after transmitting the RF wave. The NMR signal was about 2 V peak to peak. Since the noise was about 0.8 V peak to peak, the NMR signal could be measured for 10 milliseconds. Although the NMR signal was too small to receive by the micro resonator, the NMR signal could be measured by the small coil.

CONCLUSION

In conclusion, we designed and fabricated a micro resonator which consists of the micro coil of $3.8 \mu\text{H}$ and the micro capacitor of 0.81 nF . The micro resonator was flexible enough to roll around the catheter.

We built a simple NMR system with the static magnetic field of 45 mT . The resonance frequency of hydrogen at the simple NMR system is 1.9 MHz . Since the impedance of the micro resonator was about 50Ω at 1.9 MHz , NMR signals will be measured efficiently by the micro resonator. At last, the NMR signal was measured by the small coil of the simple NMR system. The NMR signal was about 2 V peak to peak and measured for 10 milliseconds.

Acknowledgements

Photomasks are fabricated with the EB equipment of VDEC (VLSI Design and Education Center) - The University of Tokyo.

References

- [1] J.E. Stocker, T.L. Peck, A.G. Webb, M. Feng, and R.L. Magin, "Nanoliter Volume, High-Resolution NMR Microspectroscopy Using a $60\text{-}\mu\text{m}$ Planar Microcoil," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, No. 11, pp. 1122-1127, 1997.
- [2] H. Wensink, D.C. Hermes, A. van den Berg, "High signal to noise ratio in low field NMR on chip, simulations and experimental results," *Proceedings of IEEE MEMS '04*, pp. 407-410, 2004.
- [3] C. Massin, F. Vincent, A. Homsy, K. Ehrmann, G. Boero, P.-A. Besse, A. Daridon, E. Verpoorte, N.F. de Rooij, and R.S. Popovic, "Planer microcoil-based microfluidic NMR probes," *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 164, pp. 242-255, 2003.
- [4] C. Massin, S. Eroglu, F. Vincent, B.S. Gimmi, P.-A. Besse, R.L. Magin and R.S. Popovic, "Planer microcoil-based magnetic resonance imaging of cells," *Proc. of the 12th International Conference on Solid-State Sensors and Actuators (Transducers '03)*, pp. 967-970, 2003.
- [5] C.M. Hillenbrand, D.R. Elgort, E.Y. Wong, A. Reykowski, F.K. Wacker, J.S. Lewin, and J.L. Duerk "Active device tracking and high-resolution intravascular MRI using a novel catheter-based, opposed-solenoid phased array coil," *Journal of Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 51, pp. 668-675, 2004.

産科と婦人科 別刷

Vol. 72 No. 4 (2005年4月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

周産期外科 14

先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療(2)

国立成育医療センター特殊診療部 千葉敏雄

同 第二専門診療部外科 北野良博, 同 周産期診療部 北川道弘

はじめに

前回は、先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia, CDH) の出生後治療の現状と問題点を挙げ、それに対する出生前の CDH 患児予後予測、およびその管理上の胎児期手術の意義につき論じた。そこで本稿では、胎児の重症 CDH に対する胎児期外科治療、特に近年再検討されている (内視鏡的) 胎児気管閉塞術について、今回と次回の 2 回に分けて解説し、併せてこの手技に対するわれわれの見解についても触れてみたい。

胎児 CDH に対する出生前手術の歴史的変遷¹⁾

胎児肺の発達過程は、その気道系・肺胞系 (含、肺胞上皮細胞等)、血管系の成長・成熟経過などからみて、従来 embryonic period (妊娠 5 週～8 週)、pseudoglandular period (妊娠 7 週から 17～18 週)、canalicular period (妊娠 16～17 週から 25～28 週)、saccular (or terminal sac) period (妊娠 24～25 週から 40 週あるいは出生時) と呼ばれる、部分的に重複した 4 つの段階に分けられてきた²⁾。CDH における胸腔内脱出臓器による肺圧迫・発達障害は、肺発達段階の早期、すなわち pseudoglandular period までに始まる early insult であり、そのために “conducting airways” の数的減少が引き起こされる。CDH に対する何らかの子宮

内外科的治療は、種々の理由〔後述〕から canalicular period に行われるため、この形態的異常 (“conducting airways” の減少) は、たとえその後の胎児治療が奏効したとしても防ぎ得ないものといえる。一方、胎児気管閉塞術による一定の術後肺成長・肺低形成是正がみられた時点で、出生前 (saccular period) に気管閉塞を解除した場合は、(気管閉塞継続期間によっては、II 型肺胞上皮細胞障害をきたしているため) 肺胞上皮における surfactant 産生の回復や出生後 PPHN (新生児期遷延性肺高血圧症 persistent pulmonary hypertension of the newborn) の発症阻止、すなわち、胎児末梢肺動脈壁の中膜筋層の正常化等も期待できる (後述)。

したがって、以下に述べる何らかの胎児期手術、すなわち、CDH 肺発達のリセット操作は、形態的・組織学的に生理的な肺形成・発達過程への reversal を目指すものではなく、それに替わり、児が子宮外生活に耐えうる呼吸・循環機能の付与のみを目的としている。

直視下根治手術から胎児気管閉塞術へ¹⁾

Harrison らにより報告された胎児外科治療の当初のものは、従来出生後に行われてきた手術、すなわち、新生児開胸ないし開腹による胸腔内脱出臓器の腹腔内還納・横隔膜形成 (胸腔・腹腔の分離) とほぼ同様の手技を、胎児期に全麻

下の妊娠母体で子宮切開にて行うもの、すなわち、直視下根治手術であった(その多くは、開胸・開腹の同時施行と人工膜による横隔膜形成を伴う)。この手術は母児への侵襲性が相対的に高いものであり、産科的合併症のリスクを考慮してもこの手術を敢えて行う目的は、上述のように発達過程にある胎児肺への圧迫を解除し、その子宮内成長・成熟を促すことにあった。しかしその後、“liver-down”症例では、出生後に開始される標準的ケアにても児生存率が高く有意差のみられないことから、胎児手術の適応はないことが明らかとなり、この手術は“liver-up(およびlow LHR)”症例のみが適応とされるようになった。この“liver-up”という解剖学的異常は重要な予後不良の徴であり、胎児期に何らかの対応を迫られるものということについては、前回既に述べた。しかし、“liver-up”症例にかかる手術操作を加えること、すなわち、胸腔内で変形成長した脱出肝葉を手術的に(つまり、短時間で物理的に)腹腔内に戻すことは、胎児・胎盤循環における胎児への唯一の酸素供給路である臍静脈の屈曲・閉塞をきたすことから、当時この胎児期直視下根治手術はほとんど不成功に終わった。

そしてこの時点で、胎児期手術は根本的見直しを迫られることとなり、直視下手術の試みはその後なされていない。この時期は、CDHにおける胎児期外科治療の目的が横隔膜欠損部の修復ではなく、あくまで肺低形成の子宮内進行阻止・是正にあるという点で出生後手術とは異なることが、改めて明確となった時期であった。この低形成肺は、単なる無気肺とは本質的に異なり、出生後人工呼吸管理のみでその機能的容積の増加を図ることはできない。その点で、胎児気管閉塞術という比較的低侵襲性の手技は、肺自体の子宮内成長・成熟を促すという合目的なもので、同時に出生後の人工呼吸管理の有効性を高めるものと期待される。(適応選択を十

分考慮すれば)胎児の重症CDHにおいては今後とも第一選択の治療手技といえる。

胎児気管閉塞術の背景、生理的意義の評価

胎児気管閉塞術(in-utero plugging¹³⁾は、先天性気管閉鎖症(congenital high airway obstruction syndrome, CHAOS)の児において(出生時に死亡)、ほぼ例外なく両側肺の過形成(hyperplasia)・過膨脹をみることからヒントを得て、検討・開発されてきた術式である。その機序は(分子生物学的背景を含め)いまだ解明されていないものの、肺胞レベルで産生され、妊娠期間中気管内を羊水腔へと上行する体液(肺胞水)の流れを気管レベルで断つことが、阻害されていた肺organogenesisをいわばリセット・促進させ(肺低形成の是正)、同時に胸腔内脱出臓器(肝を含む)を腹腔内に緩徐に還納させるものと考えられている。この手技が胎児肺で種々の生理的(ないし病理的)作用を有すること、あるいはその意義に関しては、各種哺乳動物胎仔での実験・ヒト胎児臨床例のいずれにおいても疑う余地はもはやない。たとえば、羊胎仔でのCDHモデルを用いた実験でDiFioreら¹⁴⁾は、胎仔気管閉塞が肺低形成を是正し、同時に肺成熟は維持しつつ生理的範囲を越えた肺成長(細胞肥大ではなく増殖)を引き起こし、肺コンプライアンスやガス交換能も高めることを示唆している。また、やはり羊胎仔CDHモデルでは、低形成肺において高まっている肺循環抵抗をこの気管閉塞術が低下させ(Doppler心エコー)、同時に母体酸素投与時の肺血管抵抗の生理的反応を回復させることが報告されている¹⁵⁾。しかしその一方、胎仔気管閉塞の長期間継続(prolonged or sustained tracheal occlusion; occlusion until birth)は、確かに肺成長・hyperplasiaを促すにしても、それと同時に有意のII型肺胞上皮細胞障害(surfactant産生低下)などをきたすことも知られる

ようになり、出生前の気管閉塞ではその継続期間 (duration) が問題とされるようになった。そこで報告によっては、出生後の肺機能等を考慮し、気管閉塞は一時的なものにとどめおくべきとする考えも現れてきた (temporary tracheal occlusion)。たとえば羊胎仔実験 (CDH モデル等) にて、出生前に気管閉塞を解除する手技が、気管閉塞を従来よりも短期間にとどめる実験デザイン等も含めて検討された (in utero unplugging, plug-unplug sequence)。その結果、たとえ形態的に一見肺成長を認めない場合でも、PPHN への進展阻止 (末梢肺動脈壁における異常筋層化・中膜肥厚の是正)、肺成熟・surfactant 産生能、生理的ガス交換能などにおいて有効である可能性が示唆されている^{6)~8)}。しかしその一方、この temporary occlusion は、肺成長や肺胞上皮細胞・surfactant 産生障害からの回復には有効でも、呼吸機能や肺コンプライアンスを改善させることはないとする報告もみられる⁹⁾。したがって、これらの研究結果については、後述の臨床的諸問題も含め今後多くの検討が必要と考えられる。

気管閉塞術においては、その継続期間のほかこの“lung fluid trapping”を開始するタイミングも重要で、その時期は通常 2nd trimester とされる。その理由は、他の胎児肺病変 (先天性嚢胞性腺腫様奇形 CCAM, 先天性肺気腫等) の natural history・病変の消長から類推されるように、この時期の肺胞水産生が最も盛んなことにある (3rd trimester に入ると、肺胞水産生は大きく減少する)¹⁰⁾。術後の子宮収縮・preterm labor を防ぐという意味では、一般に妊娠子宮の被刺激性が低い 2nd trimester (ただし 22 週まで) を選択することも考えられるが、肺胞水産生のダイナミックスを考慮し、Harrison らは概ね妊娠 25 週前後、最近経皮的な手技で内視鏡的気管閉塞術を行っている。Deprest らは妊娠 26 ~ 28 週で施行している。

この手術侵襲の程度に応じ、仮に術前・後に子宮収縮抑制剤 (tocolytic agents) を用いる場合は、動物実験にて肺胞水産生を抑制することが知られている β -adrenergic agents の使用を避けることが勧められている¹¹⁾¹²⁾。

胎児気管閉塞術における近年の流れ

歴史的にみれば¹⁾ 胎児気管閉塞術は、胎児の“liver-up” CDH 症例に対する直視下根治手術 (Harrison ら) が臨床的に不成功に終わった後、本格的に検討・開発されてきたものである。気管閉塞の手技を考える場合、内視鏡的手技 (母体開腹ないし非開腹、子宮非切開)、直視下手術 (母体開腹、子宮切開下) のいずれを選択するのか、また気管内腔の閉塞 (internal or intraluminal occlusion) と気管外部よりの圧迫閉塞 (external or extraluminal occlusion; clipping) のいずれを選択するのか、という観点から分類するのがよい。これらの選択肢を検討する場合、その胎児手術の母児合併症 (PROM, 早産・未熟児分娩など) のリスクに十分配慮しつつ、十分な気管閉塞と胎児気管壁の損傷・成長障害 (気管軟化症 tracheomalacia など) 最小化の同時達成が求められる。当初の Harrison らによる羊胎仔気管閉塞実験、すなわち internal occlusion (polymeric foam plug 使用) 方式が、気管閉塞度の不安定さ、tracheomalacia 併発のリスクなどから施行不可と判明した後、やはり Harrison らにより行われた初期の実験的・臨床的胎児気管閉塞術は、子宮切開による (直視下の) 胎児気管露出と clipping による external occlusion (Fetendo clip procedure, 後述) であった。しかし直視下手術の持つ侵襲性などから、当時その治療成績が有意に改善されることはなく、この external clipping は直視下から内視鏡下の手技に切り替えられることとなった。

胎児気管閉塞術の各手技と成績

1. Fetendo clip procedure

Harrisonらは、(気管閉塞術を中心とする)自らの胎児内視鏡手術手技を一般に fetal endoscopic (Fetendo) procedure, 内視鏡下の胎児頸部切開・気管剥離〔反回神経損傷を回避しつつ気管を食道から分離〕による external clipping 手技を Fetendo clip procedure と称し、この手技による重症胎児 CDH の成績向上を報告した^{13) 14)}。その成績は、内視鏡手技の低侵襲性を活かしたうえで、この治療の有効性を示す画期的なものであった。しかし retrospective にみれば、対照症例(出生後に従来の“標準的ケア”を受けた患児)が Fetendo clip procedure とは異なる他施設(tertiary care center とは限らない)でケアを受けていたため治療成績が相対的に不良であった点などの問題も指摘されている。そこで、この治療は別の側面、すなわち LHR 値と治療手技(出生後の標準的ケア、あるいは Fetendo clip procedure)との関連からも評価しておく必要がある。同じ Harrison group からの報告は、まず、(異なる)計測者間・(同一)計測者内での LHR 測定値変化を最小とすることを明らかにしたうえで、Fetendo clip procedure 施行 16 例における LHR の変化(妊娠 21~33 週)を、出生後の標準的ケア施行 40 例(いずれもすべて“liver-up”症例)と比較している。結果として、患児生存率は(同一 LHR 値で比較した場合)気管閉塞群で高いこと、しかしその一方、LHR 値が約 1.0 を越えれば児生存率は plateau に達することが示された¹⁵⁾。

2. Fetendo balloon procedure

ところで、この Fetendo clip の施行は、子宮内に最低 3 本の port (trocar) を留置せねばならない(母体全麻下、腹壁切開下)という煩雑さに加え、胎児内視鏡手術であるゆえの手技的

困難性(水中手術の問題、胎盤損傷のリスクなど)も伴っていた。そこで Harrison らは、Fetendo clip procedure の成績をさらに高めるべく、この内視鏡手技のいっそうの低侵襲化を図った。これは、やはり母体全麻下・子宮切開下の手技ではあるが、再び internal occlusion 手技に回帰するもので、子宮外より胎児気管に挿入された内視鏡(fetal tracheoscope/bronchoscope)を介し、inflatable (expandable) detachable balloon (本来は血管内カテーテル手術用)を留置するという気管内腔閉塞手技であった(Fetendo balloon procedure)。この手法の大きな利点は、子宮内に留置する port (trocar) が単一ですみ(すなわち、子宮損傷・出血、羊膜損傷リスク軽減)、母児の侵襲軽減・大幅な手術時間短縮の得られることから、成績向上が期待できるということであった。その最初の報告¹⁶⁾で Harrison らは、2 例の R-CDH (おのおの妊娠 24, 26 週)において成功をおさめている。それは、2 例とも明らかな胎児水腫(LHR は 1 例で 0.52, 他の 1 例では高度胸水により計測困難)と高度“liver-up”を有し、またいずれも術後 PROM により妊娠 31 週で EXIT 分娩(後述)となったにもかかわらず、出生後の経過が比較的順調であったためである。またこの報告では、いずれの症例も術後 10 日以内に超音波検査上肺が成長を開始し、同時に 1 例では 1 週間で胎児水腫の軽快を認めている。

この internal balloon occlusion (endoluminal plugging) の考え方は、動物実験では当時既に報告のみられていたもので¹⁷⁾、その後も肺機能・気管壁障害のリスク回避(in-utero unplugging, 後述)を含めた実験的研究が続けられている^{18) 19)}。また、気管内バルーンに求められる一見相反する二つの条件、すなわち“十分な気管閉塞(sealing, plugging)”と“気管壁の損傷・成長障害(気管軟化症 tracheomalacia など)の最小化”を同時に達成するための、

ヒト胎児気管サイズの発達過程も検討されている²⁰⁾。

なお、Fetendo procedure (clip, balloon) を施行した後、実際に児を娩出する際の気管閉塞というリスクを回避するために、Harrisonらは母体全麻下のEXIT (ex-utero intrapartum treatment) procedureを開発し、その有用性につき報告しているが、詳細については他文献を参照されたい¹⁾²⁾。

3. 胎児気管閉塞術の臨床的成績における各施設間での差異

胎児気管閉塞術は、肺の子宮内成長・成熟を期して行われるものである。しかし、その成績は施設により必ずしも一定していない。たとえば、気管内で展開しうる独自の気管内 device を考案したQuinteroらは、経皮的胎児喉頭鏡による胎児気管閉塞術 (intraluminal tracheal occlusion, 27週)、すなわち minimally invasive intraluminal tracheal occlusion (MITO) の一例を報告しているが²³⁾、その後気管内 device は2週間で脱落し満足できる成績は得られなかった (満期分娩後、患児は重症肺低形成のため ECMO 管理・CDH 根治術等を行うも、新生児期に死亡)。また、Flake らもヒト胎児 CDH の15例 (妊娠25～28週) に対し気管閉塞術を行いその成績を報告しているが、結果としては児生存率が33%という極めて不満足なものであった²³⁾。ここで言及されているポイントは、術後明らかな肺成長をみた場合でも、分娩児の未熟性や出生後の肺機能異常により患児が失われたとしている点である。全例が“liver-up”で、術後EXIT procedure (母体全麻下) にて分娩された点など共通点もみられるが、より高い生存率 (75%) がえられている Harrison group との相違を求めてみると、Flake らの報告では患児の selection criteria として $LHR \leq 1.0$ という一層厳しい基準が採られている。また、その手技としては、低侵襲性の内視鏡的手技ではな

く、より侵襲度の高い直視下手術 (全麻下での母体開腹・子宮切開による胎児気管剝離, external clipping) が行われている点に注目される。このように胎児気管閉塞術においては、これを行う各施設での selection criteria や手技にバラつきがみられ、一定の臨床的評価を得ることは決して容易ではない。このような臨床的状况の中で、胎児気管閉塞術については、そのいっそう客観的な評価が求められるようになった。次回述べる randomized controlled trial (RCT) は、このような背景のもとにデザイン・実施されたものである。

おわりに

本稿では、胎児 CDH の予後不良例への対応について、胎児気管閉塞術という視点から、その歴史的・医学/生理学的背景をまじえての解説を試みた。今回述べたように、胎児気管閉塞術の成績は、それを施行する施設の考え方・方針の相違をしばしば反映することから、その客観的評価と有効な施行デザインの確立が近年いっそう強く求められるようになってきている。そこで今回は、一昨年 of Harrison group からの RCT²⁴⁾ の結果報告以来、一部に混乱がみられる胎児気管閉塞術の臨床的意義に関する論点を整理し、その先にある最も重要な課題、すなわちその施行法の実際的な refinement と施行成績の客観的評価に迫ってみたい。

文 献

- 1) 千葉敏雄・他：Fetal surgery: past, present, and future. 新生児誌 36:524-539, 2000.
- 2) The respiratory system. In: Moore KL, Persaud TVM (ed). The Developing Human. Saunders, Philadelphia, PA:257-270, 1998.
- 3) Harrison MR, Chiba T: Minimally invasive fetal procedures. J Jpn Soc Pediatr Surg 36:13-22, 1999.

- 4) DiFiore JW, et al.: Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiologic effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 29:248-257, 1994.
- 5) Sylvester KG, et al.: Tracheal occlusion reverses the high impedance to flow in the fetal pulmonary circulation and normalizes its physiological response to oxygen at full term. *J Pediatr Surg* 33:1071-1075, 1998.
- 6) Flageole H, et al.: The plug-unplug sequence: an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg* 33:299-303, 1998.
- 7) Luks FI, et al.: Short-term tracheal occlusion corrects pulmonary vascular anomalies in the fetal lamb with diaphragmatic hernia. *Surgery* 128:266-272, 2000.
- 8) Wild YK, et al.: Short-term tracheal occlusion in fetal lamb with diaphragmatic hernia improves lung function, even in the absence of lung growth. *J Pediatr Surg* 35:775-779, 2000.
- 9) Davey MG, et al.: Temporary tracheal occlusion in fetal sheep with lung hypoplasia does not improve postnatal lung function. *J Appl Physiol* 94:1054-1062, 2003.
- 10) Olutoye OO, et al.: Prenatal diagnosis and management of congenital lobar emphysema. *J Pediatr Surg* 35:792-795, 2000.
- 11) Walters DV, Olver RE: The role of catecholamines in lung liquid absorption at birth. *Pediatr Res* 12:239-242, 1978.
- 12) Lawson EE, et al.: The effect of epinephrine on tracheal fluid flow and surfactant efflux in fetal sheep. *Am Rev Respir Dis* 118:1023-1026, 1978.
- 13) Harrison MR, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be solved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 33:1017-1022, 1998.
- 14) Harrison MR, et al.: Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg* 38:1012-1020, 2003.
- 15) Keller RL, et al.: The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion: prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:244-249, 2003.
- 16) Harrison MR, et al.: Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 185:730-733, 2001.
- 17) Luks FI, et al.: Endoscopic tracheal obstruction with an expanding device in a fetal lamb model: primary considerations. *Fetal Diagn Ther* 11:67-71, 1996.
- 18) Deprest JA, et al.: Tracheoscopic endoluminal plugging using an inflatable device in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 81:165-169, 1998.
- 19) Deprest JA, et al.: Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92:119-126, 2000.
- 20) Chiba T, et al.: Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: experimental studies. *J Pediatr Surg* 35:1566-1570, 2000.
- 21) Mychaliska GB, et al.: Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 32:227-230, 1997.
- 22) Quintero RA, et al.: Minimally invasive intraluminal tracheal occlusion in a human fetus with left congenital diaphragmatic hernia at 27 weeks' gestation via direct fetal laryngoscopy. *Prenat Neonat Med* 5:134-140, 2000.
- 23) Flake AW, et al.: Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: Clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 183:1059-1066, 2000.
- 24) Harrison MR, et al.: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 349:1916-1924, 2003.

 著者連絡先

〒157-8535
 東京都世田谷区大蔵2-10-1
 国立成育医療センター特殊診療部
 千葉敏雄

産科と婦人科 別刷

Vol. 72 No. 5 (2005年5月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療(3)

国立成育医療センター特殊診療部 千葉敏雄

同 第二専門診療部外科 北野良博, 同 周産期診療部 北川道弘

はじめに

胎児期に診断される先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia, CDH) には、周産期予後が明らかに不良と推定されるものが存在する。その管理方針についてはいまだ多くの議論がなされており、前稿までは予後不良のCDH症例に対する胎児期手術、すなわち、内視鏡的気管閉塞術の意義につき、おもにその生理学的背景を中心に解説を行った。今回は、この胎児内視鏡的気管閉塞術の臨床的側面、とくにその具体的手技・近年の治療成績とそれらの問題点を中心に述べ、併せて今後の方向についても考えてみたい。

胎児気管閉塞術の臨床的評価と randomized controlled trial (RCT)

そこで、もっとも統計的に信頼できる手法、すなわち randomized controlled trial (RCT) による胎児気管閉塞術の有効性が、Harrison group により NIH と共同で検討された¹⁾。この報告結果は多くの胎児医療関係者にとって少なからず衝撃的なものであったために、その後多くの議論を引き起こすこととなった。以下、まずこの報告につき述べてみたい。

1. 胎児気管閉塞術に関する RCT の概要・結果

この RCT における患児 selection criteria は、他の合併奇形がない (isolated) L-CDH の胎児

(妊娠 22～27 週) で、“liver-up” および “low LHR (< 1.4)” というものであり、“出生後標準的ケア” 13 例と “胎児気管閉塞術施行” 11 例間での臨床的な比較検討が行われた。なお、randomization はおのおの平均で妊娠 25.4 週、24.5 週でなされている。これら二つの治療法を比較するための outcome として、primary には生後 90 日での生存率、secondary (additional) には母体・新生児の合併症が選ばれ、primary outcome である児生存率のもっとも正確な予測法としては LHR が位置付けられている。結果として、この RCT は途中で中断されているが、それは “出生後標準的ケア” 群における予想外の高い生存率によるものであった。すなわち、primary outcome は前者・後者でおのおの 77%、73% と有意差がなく、secondary outcome のうち短期的 (新生児期) 合併症、とくに肺合併症 (ECMO 施行率、人工呼吸施行期間、supplemental な酸素投与の必要性など) や中枢神経異常発生率、入院期間ないし退院時日齢 (おのおの平均で 62.1 日、59.6 日) などにおいても、統計的差異が認められなかった。その結果、この RCT からみる限り、胎児気管閉塞術は CDH 胎児の治療成績を改善しないという結論が得られたのである。

2. この RCT における諸問題

しかし、Harrison 自身²⁾ や Eurofoetus group (後述) が強調しているように、この報

告はCDHに対する胎児気管閉塞術の意義を決して否定するものではない。このstudy結果から導き出される検討課題は大きく以下の3点と思われる。

1) なぜ“出生後標準的ケア”群において予想外に良好な成績がえられたのか？

近年の出生後治療管理の進歩には確かに目を見張るものはあるが、この報告内容を仔細に検討すると、そのstudy designなどに二つの問題が指摘される。それはまず、患児のselection criteriaにおいて、予後推定の重要指標であるLHRを1.4未満としたことである(本報告においては胎児CDH予後を推定するLHRのcutoff値は0.9とされており、他の報告からもこの前後の値は妥当と考えられる)。その結果、相対的に予後が良好と考えられるCDH症例(LHR > 0.9)の割合が、“出生後標準的ケア”群(平均LHR0.96)・“胎児気管閉塞術”群(平均LHR 0.97)のいずれにおいても高くなり、両群間の臨床成績を近づけたものと思われる。事実、このstudyに入った患児の多くはLHRが0.9～1.0を超え高い生存率を示したものの、LHR 0.9以下の症例では救命率は不良であったとされる³⁾。もう一点は、いわゆる“trial effect”の可能性である。すなわち、このstudyより以前のHarrison groupからの報告で比較対照とされていた“出生後標準的ケア”群での不満足な生存率(38%)⁴⁾の原因は、このRCT以前の治療技術の問題ばかりではなく、その“出生後標準的ケア”のなされた施設が必ずしも高度新生児専門施設(tertiary care center)ではなかったためでもあったと考えられる。これに対し、このRCTにおいては、“出生後標準的ケア”は、原則として分娩からその後の治療までが同じ施設(UCSF, すなわちHarrisonのtertiary center)においてなされている。したがって、現実のCDH患児の広範な地理的分布や家庭的・社会的状況でのバラつき等を考慮す

れば、このstudyにおけるいわゆる“出生後標準的ケア”群の治療成績が、今後とも常に真の一般的成績を反映するものか否かについては、さらなる検討を要する。

2) 胎児気管閉塞術は児の肺機能・生命的予後に正の効果をもつのか？

このstudyにおけるもっとも重要な結果は、“胎児気管閉塞術”群において術後合併症(PROM, preterm labor/delivery)が有意に増加していたにもかかわらず、治療成績では全体として“出生後標準的ケア”群との間で差がみられなかったことである。すなわち、“胎児気管閉塞術(全麻・開腹下)”群では、全例でPROMを、また、有意に高率のpreterm laborをきたしており、周術期tocolysisなどの集中的産科管理が必須であった(PROMからdeliveryまでの期間は平均9.5日)。結果的に、“出生後標準的ケア”群での分娩(経陰92%, 未熟児分娩31%)が平均で妊娠37週であったのに対し、“胎児気管閉塞術”群では全例が全麻下EXIT(ex utero intrapartum treatment; 紙数の都合上、他文献参照⁵⁾⁶⁾)による未熟児分娩で、分娩時は平均30.8週(気管閉塞期間平均36.2日)と、後者で分娩時の児未熟性が有意に高い(おのおの平均出生体重3.03 kg, 1.49 kg)。それにもかかわらず、両群間でprimaryおよびsecondary outcomeに有意差がみられなかったことは、胎児気管閉塞による肺成長・成熟効果を支持するものとも考えられる。他の文献でも述べたように³⁾、胎児期の気管閉塞が胎児肺に正の効果をもたらすことはすでに明らかな実験的・臨床的事実である。したがって、今回のHarrison groupによるRCTの結果は、胎児気管閉塞の有効性を再確認させるものとの見方もあり、同時にかかる胎児手術後の産科的管理の困難性を明らかとするものになったといえる。

3) このRCTの結果は出生後の臨床的肺機能からみた場合はどう評価されるか？

このRCTで登録された患児20人(出生後標準的ケア9例, 胎児気管閉塞術11例)に対し, Kellerら⁷⁾は出生後4つの時点(出生後24時間, CDHの待機的根治術の前・後, 気管チューブ抜管前)で肺機能検査(oxygenation index, A-a DO₂, 呼吸器系コンプライアンス)を行い報告している。両群ともコンプライアンス値は出生後の時間経過とともに増加したが, その増加率は気管閉塞術群で高く, また, その計測値もCDH根治術前・抜管前に気管閉塞術群で有意の高値を示していた。また, A-aDO₂も気管閉塞術群で低値をとっていたが, oxygenation indexは両群間に差を認めなかった。しかし, 両群間の差が全体として著明ではなかったことから, (Fetendo balloon procedureによる)胎児気管閉塞術は, 新生児期肺機能を一定程度改善はするものの, 総じてその臨床的意義は大きくないと結論づけている。確かに動物実験では, 胎児気管閉塞術が肺成熟に及ぼす負の側面, とくに肺表面活性物質産生能の低下が示唆されており⁸⁾, 気管閉塞の具体的手技については今後も慎重な検討が求められる。

3. 胎児気管閉塞術の今後の方向

胎児気管閉塞の臨床的有効性をより多く引き出すためには, 今後産科的合併症の低減を目指した手技的検討がますます重要となろう。そのなかでも, 子宮外からの内視鏡(含, trocar)穿刺・刺入で必然的に生ずる羊膜損傷(iatrogenic PROM)には十分な検討を要する。その理由は, 本手術施行時の妊娠週数ですでに羊膜上皮細胞の増殖・組織再生能が低下しており⁹⁾, たとえ満期であっても分娩時まで羊膜孔がsealされることはないためである¹⁰⁾。もし, 羊膜にかかる生物学的不活性さが, 内視鏡的気管閉塞術後の産科的合併症率(PROM, preterm labor/deliveryなど)を高めているとすれば, その十分な対応が必須となろう。この意味において, 近年臨床的に取り組まれている

amniopatch法は大きな注目を集めている^{10)~12)}。同時に今後は, RCTで設定されるoutcome(primary, secondary)の再検討を含め, 胎児気管閉塞の施行計画にも見直しが進められよう。ヒト胎児においてまだ確立されていない検討課題は, まず気管閉塞の至適タイミング(肺胞水産生動態からみた妊娠週数など)と至適継続期間(閉塞の解除時期と子宮内肺成長・成熟に要する閉塞期間)が挙げられる。これに加え, 手術侵襲度自体の軽減(母児麻酔, 母体開腹の有無, 胎児内視鏡手術における機器のサイズ・数, 機能的工夫など), 分娩方法(とくにEXIT分娩か経陰分娩かの選択)なども重要な課題であろう。事実, すでに述べた動物実験レベルのものを含め, 妊娠後期における短期の, あるいは妊娠のより早期での気管閉塞も検討されるようになってきている。

欧州を中心とする胎児気管閉塞術の新しい動き(FETO task group)

このような流れのなかで, Deprestを中心にして近年, 欧州三カ国(ベルギー, 英国, スペイン)共同で行われているFETO(fetoscopic endoluminal tracheal occlusion), およびFETO task groupによるCDHのmulticenter study(RCTではない)には大きな関心が寄せられている^{13)~16)}。その理由は, 内視鏡的胎児気管閉塞術が, 重症CDHの予後を有意に改善するというデータが, このgroupにより蓄積されつつあるためである。

1. FetendoとFETO

ここで, Harrison groupのRCTにおけるFetendo procedure(大部分balloon閉塞で, 最初の一部のみclipping閉塞)と, このFETO procedureとの間の相違につき言及しておきたい。まず, 患児のselection criteriaでは, 手術施行のタイミングが後者で遅い傾向にある(前者で妊娠22~27週・平均25週; 後者で26~

28週)ものの、この点は決定的相違とはいえない。また、いずれも“liver-up”症例ということで共通するが、もっとも重要なのは選択されるLHR値の相違である。すなわち、前者ではLHR < 1.4であったのに対し後者ではLHR < 1.0とされており、後者はいっそう予後不良の症例に対象を絞っている。

次に注目すべき点は、両者間の手技的相違である。両者いずれもが直接的胎児麻酔(含、鎮静・筋弛緩)下の胎児内視鏡(羊水混濁時は子宮内生食灌流によりirrigation施行)・balloonを用いる気管腔閉塞手技(detachable balloon, in-utero intraluminal plugging)であるが、後者は前者に比べ侵襲度が明らかに低い。後者で手技的侵襲度が低い理由は、これが母体のregional麻酔(局麻、硬膜外)下の経皮的手技(母体開腹なし)であり、しかも内視鏡機器のサイズも小さい(外径3ミリのcurved sheath, 外径1.2ミリのsemi-rigid fiberscope)という点にある。これに比べ、前者は(侵襲度が高い)全麻下の母体開腹・子宮露出手技で、その内視鏡は外径4ミリ(trocar内径5ミリ)と大きいものであった。

2. 分娩様式: EXIT (Fetendo) と経膈分娩 (FETO)

さらに大きな相違は、気管閉塞術後一定期間経過した後の児分娩法にもみられる。すなわち、Fetendoでは母体全麻下での、いわば不自然な分娩方式(EXIT分娩)がとられるのに対し、FETOは侵襲的な全麻を避け、原則として経膈分娩を目指すものである。後者では、経膈分娩という要素も母児にとって重要であるが、臨床的には、出生前に肺機能の回復・改善を図り、出生後呼吸管理における正の効果を期待するという意義がむしろ大きい。FETOで経膈分娩が可能な理由は、3rd trimesterに入り、一定の術後肺成長・肺低形成是正がみられた出生前(妊娠34~35週、すなわち、肺発生のsaccular

period)に内視鏡的にバルーン閉塞を解除する(in-utero unplugging, plug-unplug sequence)ためである。この操作は、一見出生前管理を複雑とするが、気管閉塞という胎児にとって非生理的な環境を解除することで、surfactant産生(胎児肺胞上皮)の回復や末梢肺動脈壁中膜筋層の正常化をはかり、ひいてはPPHN(persistent pulmonary hypertension of the newborn, 新生児期遷延性肺高血圧症)等の出生後呼吸循環異常を阻止するという効果が期待される¹⁷⁾。

このような経過を踏まえ、胎児気管閉塞術のパイオニアであるHarrison自身も、最近では以前のFetendoからより低侵襲のFETOに移行しつつあり²⁾、今後はFETOに準ずる手技がいっそう受け入れられてゆくと考えられる。

3. 欧州におけるFETOの適応と最近の臨床成績^{13)~16)}

DeprestらのFETO適応を総括すると、まず他に合併する先天的異常のないCDHで、妊娠26~28週のものである。L-CDHでは“liver-up”とともに“low LHR (< 1.0)”であること、あるいは妊娠26週以前の診断例で高度羊水過多(羊水ポケットが14センチを超える)を呈することが前提とされる。R-CDHの場合は、やはり妊娠26~28週であればその全例がFETOの適応とされる。このFETO task groupからは、昨年後半までの臨床成績が報告され、さらに今年はじめには、この臨床成績解析の妥当性を評価するために、フランス(Villeira)、アメリカ(Harrisonら)のgroupも加わり、胎児CDHの最近の成績・予後因子を加味したFETOの臨床成績が報告される(retrospective multicenter study)。そのなかでは、134例のL-CDH(妊娠24~28週)のうち、TOP(termination of pregnancy)例を除く123例が評価対象とされ、全体の生存率は47%である。この解析で注目されるおもな結果は以

下の2点である。すなわち、もし“liver-up”かつ“LHR < 1.0”であれば、予測生存率は9%であること、また、この123例中20例(全体の16%)でFETOが施行され、全例で手技的に成功していることである。FETO施行時および分娩時の妊娠週数(median)は、おのおの26週および33週(70%は32週以降で分娩)であった。以下、この20例のFETO症例の結果を眺めてみたい。関心がよせられるのは、全例で重篤な母体合併症はみられず(ただし52%で羊膜破裂 amniorrhexisあり)、生存率は新生児期および退院時でおのおの55%、50%に達していたこと(同時期の対照例12例では生存率8%)、さらに、長期生存者(生後7~26週)には明らかな成長発達障害が見られていないことである。しかも、FETO施行後48時間以内に肺 echogenicityが増加し、LHR(median)は、術直前の0.7(0.4~0.9)から術後2週間以内に1.8(1.1~2.9)へと増加していた。一方、これらFETO施行例では、最終的に10例(50%)が死亡している。そのうち8例では、肺低形成ないし他の呼吸器疾患を原因としていたが、2例は呼吸器以外の原因によるものであった(出生時の肺成長は正常範囲内にあった)。以上の結果から、Deprestらは、胎児CDHでは肝が脱出し(“liver-up”)LHRが低値をとる(“low LHR”)ことはやはり予後不良の徴であり、これに対する低侵襲性のFETOは、児の生存率を有意に改善できると結論している。さらに、このgroupの中間報告は、FETOの有効性をもっとも顕著にみられる肺低形成とは、統計的にLHRが0.7~0.9の範囲にあるものとしている。このことはすなわち、出生後標準的ケア・FETOを比較した場合、肺低形成が一定以上高度(LHR < 0.7)であればいずれの治療でも成績は不良であり、一方、肺低形成が相対的に軽度にとどまれば(LHR > 0.9~1.0)いずれの治療でも良好な成績が得られる、すなわち、敢

えてFETOを施行する必要はないことを示唆するものと考えられる。

おわりに

今回は、胎児CDHの予後不良例への対応につき、胎児気管閉塞術という視点からさらに踏み込んだ臨床的解説を試みた。胎児気管閉塞術が出生前の肺成長・成熟に対し有意の生物学的効果を示すことは、繰り返し触れたように疑いのない事実である。したがって、われわれの課題とは、その施行法の実際的なrefinementと施行結果の客観的評価にあるものと考え。一方、本稿では触れなかったが、胎児気管閉塞術を含めた多彩な治療手技とともに、重症CDHに対しては新たな試み(EXIT-ECMO strategy)も行われつつある¹⁰⁾。これはEXIT procedureと、EXIT分娩中に(必要に応じて)開始されるECMOを組み合わせる手技であり、心奇形を合併するなど従来手術適応とは考えられなかった重症CDHに対しても、本法による一定の成果が報告されつつあることに、大きな関心が寄せられている。この領域での今後の展開がますます注目される。

- 1) Harrison MR, et al.: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 349: 1916-1924, 2003.
- 2) Personal communication: Harrison MR (2004).
- 3) Personal communication: Jani J (2004).
- 4) Harrison MR, et al.: Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be solved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg* 33: 1017-1022, 1998.
- 5) 千葉敏雄・他: Fetal surgery: past, present, and future. *新生児誌* 36: 524-539, 2000.

- 6) Mychaliska GB, et al.: Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 32:227-230, 1997.
- 7) Keller RL, et al.: Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 56: 818-825, 2004.
- 8) Davey MG, et al.: Temporary tracheal occlusion in fetal sheep with lung hypoplasia does not improve postnatal lung function. *J Appl Physiol* 94: 1054-1062, 2003.
- 9) Terada S, et al.: Inducing proliferation of human amniotic epithelial (HAE) cells for cell therapy. *Cell Transplantation* 9:701-704, 2000.
- 10) Lewi L, et al.: Successful patching of iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Placenta* 25:352-356, 2004;
- 11) Quintero RA, et al.: Sealing of ruptured amniotic membranes with intra-amniotic platelet-cryoprecipitate plug. *Lancet* 347: 1117-1118, 1996.
- 12) Quintero RA, et al.: Treatment of iatrogenic preventable premature rupture of membranes with intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch) : Preliminary experience. *Am J Obstet Gynecol* 181:744-749, 1999.
- 13) Deprest JA, et al.: Percutaneous single-port fetal endotracheal occlusion (FETO) for prenatal therapy of severe diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 187:S179, 2002.
- 14) Jani J, et al.: Lung-to-head ratio and liver position to predict outcome in early diagnosed isolated left sided diaphragmatic hernia fetuses: A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 191:S176 (626) , 2004.
- 15) Deprest JA, et al.: Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24:121-126, 2004.
- 16) Personal communication: Deprest JA (2004) .
- 17) 千葉敏雄・他: 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療(II). *産と婦* 72:486-491, 2005.
- 18) Personal communication: Jennings RW (2004) .

 著者連絡先

〒157-8535
 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 国立成育医療センター特殊診療部
 千葉敏雄
