

双胎間輸血症候群における胎児鏡レーザー照射制御

In vivo 実験による血流遮断の検証

関 健 史*・長 縄 明 大*
岡 潔**・千 葉 敏 雄***

Laser Irradiation Control of Fetal Endoscopic Surgery for Twin-twin Transfusion Syndrome
Verification of blood-flow interception by in vivo experiment

Takeshi SEKI*, Akihiro NAGANAWA*,
Kiyoshi OKA** and Toshio CHIBA***

Fetoscopic laser photocoagulation (FLPC) of chorionic plate anastomoses is the main treatment for severe previsible twin-twin transfusion syndrome (TTTS). However, this treatment requires the use of highly advanced endoscopic technologies that enable the measurement of parameters such as blood flow and distance between the placental vessels and irradiation fiber tip. However, a clear protocol of this treatment procedure has not yet been determined. In this study, we developed a composite-type optical fiberscope (diameter, 2.2 mm) that has a centrally located laser cautery made of fiber and is surrounded by fiberglasses for viewing. The transmitting efficiency of the laser in our fiberscope was very high (84.7 %). A certain degree of cauterization could be performed with 20 W-40 W laser power when the distance between the irradiated area and the fiber tip was 10 mm. In a previous study, as a basic research for placental blood-flow interception, we emitted the irradiation laser to a porcine liver to test laser power control, and using a thermocouple, we found the temperature of the irradiation spot to be within ± 0.3 error. In this study, we irradiated a porcine mesenteric vessel with blood flow in vivo with a laser beam to test laser power control while monitoring the temperature. The experimental results were as follows: target temperatures of 60 and 70 were controlled by a feedback control system using a thermocouple at a low power of approximately 17 W. The target temperature was maintained within 0 ~ -2.0 error. In addition, we measured the blood flow by a laser Doppler blood-flow meter before and after the laser irradiation and quantitatively confirmed the blocking of blood flow.

Key Words: Fetal surgical treatment, Composite-type optical fiber, Laser power control, Temperature measurement, Blood flow measurement

1. はじめに

近年、双胎間輸血症候群 (TTTS) に対して、胎盤表面の吻合血管を内視鏡で観察しながらレーザー焼灼することで閉塞し、双胎間の血流を分離する治療が行われている (FLPC 治療)^{1)~5)}。しかし、内視鏡画像の限られた視野の中、子宮内 (羊水内) に浮遊する胎児を避けながらレーザーを照射するこ

とから、現在の内視鏡手術機器には高度な技術的進歩が望まれている。また、レーザーの出力値や照射時間、血流遮断の判断は、医師の経験や直感に依存しており、適切なレーザー照射治療を行うための明確な指針がないのが現状である。

そこで著者らは、焼灼用の単一レーザーファイバを観察用ファイバ束の中心に配置した複合型光ファイバによる新しいレーザー治療装置の研究開発を行っている。その特徴は、従来の装置では焼灼用レーザーが内視鏡画像内のどこに照射されるか経験的な判断が必要であったが、本装置では常に視野中心に標的血管を捉えることができるため正確なレーザー照射を行えることである^{6)~8)}。これまで得られた結果は、以下の通りである。

- (1) 焼灼用レーザーの伝送効率は 84.7% と非常に高く、20 ~ 40W (照射距離 10mm) のレーザー照射に対して、ほぼ一定の大きさや深さの焼灼が可能であることを確認した⁹⁾。
- (2) 胎盤吻合血管とほぼ同じ太さの豚腸間膜血管に対して、設

* 秋田大学工学資源学部

秋田県秋田市手形学園町 1 番 1 号

** 日本原子力研究開発機構

*** 国立成育医療センター

* Faculty of Engineering and Resource Science, Akita University

** Japan Atomic Energy Agency

*** National Center for Child Health and Development

(Received September 18, 2009)

TRIA 010/10/0910 ©2009 SICE

定した出力値で一定時間レーザー照射を行ったところ、従来のレーザーファイバと同等の焼灼が可能であり、血流遮断を行うのに十分な性能を有することを確認した¹⁰⁾。

- (3) 現在の治療は、レーザー出力値や照射時間を医師が経験的に決定しているが、過度のレーザーが照射され、治療中に血管破裂や周辺組織の破壊などが問題になっている。そこで著者らは、照射部の温度管理を行いながら、血管閉塞に必要な量だけの低出力レーザーで治療を行う方法について検討を行っており、前報では熱電対を用いたフィードバック制御系を構成し、豚レバーに対して行った実験結果を報告した¹¹⁾。

しかし、温度フィードバックによるレーザー照射を実際の血管に行った場合、温度制御精度や血流遮断に効果があるかどうかは不明である。

そこで本論文では、前報で行った結果を基に、動物実験において実際の血管にレーザーを照射し、温度制御精度とレーザー出力値、血流遮断の効果について得られた結果を述べる。

本論文の構成は、以下の通りである。まず2章で装置の概要を述べ、3章でレーザー照射制御の手法について述べる。つぎに、4章では前報と同様に、目標温度を60と70に設定して行った温度制御の結果と、照射前後の血流量の定量評価について述べ、最後に5章で結論を述べる。

2. 複合型光ファイバシステム

Fig. 1は複合型光ファイバシステムの構成図を、Fig. 2はファイバ先端と内視鏡画像を示している。本システムは、複合型光ファイバスコープ、レーザー発生装置、カップリング装置、レーザー照射制御およびデータ処理を行うPC、照明

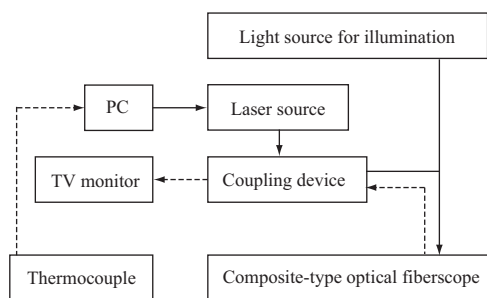


Fig. 1 Composition of optical fiberscope system

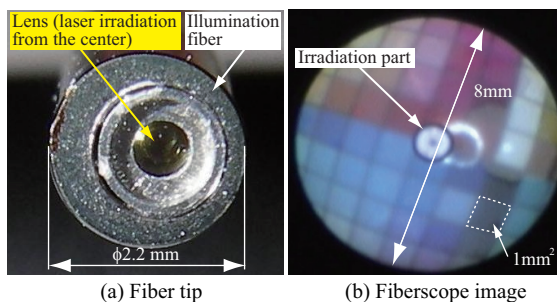


Fig. 2 Composite-type optical fiberscope

光源、TV モニタなどで構成されている。温度制御に用いられる熱電対の信号は、AD 変換器を介して PC に取り込まれる。焼灼用レーザーの光ファイバ径は $\phi 0.1\text{mm}$ に細径化し、Fig. 2(a) に示すように焼灼用レーザーの光ファイバの周囲に画像伝送用光ファイバを、さらに照明光を伝送するための光ファイバを周囲に配置して一体化し、全体外径を $\phi 2.2\text{mm}$ と子宮内に挿入可能な大きさに設計している。ファイバ先端に配置されたレンズは、焼灼用レーザーをファイバ先端から 10mm 離れた位置で集光させてビームウエストを生成し焼灼性能を向上させるとともに、ファイバスコープ映像の視野を広げる役目がある。Fig. 2(b) の映像は、1mm 四方の正方形を並べたカラーチャートを観察した際の写真であり、照射距離 10mm のときの視野は直径約 8mm である。レーザー照射量は、内視鏡画像の中心部に、PC からの指令により 0~50W の Yb(イッテルビウム) ファイバレーザーをリアルタイムに調整できる。

3. レーザー照射制御

Fig. 3は、胎盤上の吻合血管とレーザー照射点の関係を示しており、(a) が内視鏡映像により血管を観察している様子を、また (b) は (a) における A-B 間の断面図を示している。FLPC 治療の適用は妊娠 18~26 週目までとされており、その時の血管の太さは約 1~2mm である¹²⁾。レーザー照射制御を行うためには、レーザー照射部の温度を熱電対により直接測定することが理想的であるが、レーザー照射点に熱電対を設置すると、(1) 熱電対がレーザー光を遮り、焼灼性能に影響を与えること、(2) レーザー光が熱電対を直接加熱し、正確な温度測定ができないこと、(3) 急激な加熱により熱電対が破損する可能性があることなどの理由により、本研究では

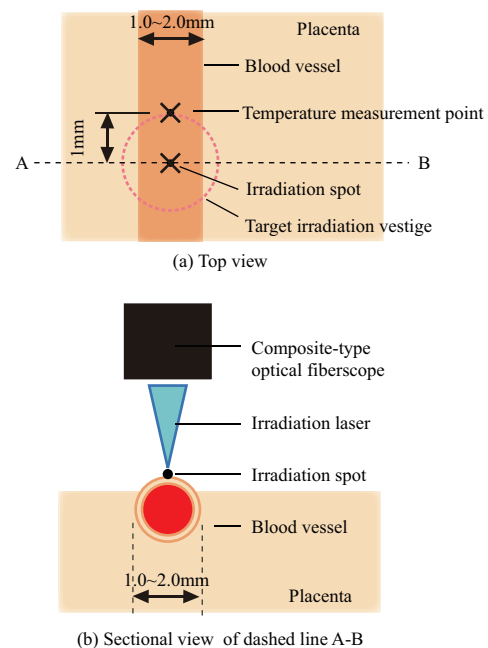


Fig. 3 Relation between blood vessel and irradiation spot

照射点から血流方向に 1mm 離れた位置に熱電対を設置した。この部分の温度が血流閉塞が可能な温度に到達すれば、照射点の温度はそれ以上になるため、吻合血管の血流を遮断できると考えられる。

Fig. 4 は、豚腸間膜血管に対してレーザー照射制御を行うためのフィードバック制御系の構成を示している。本研究では、熱電対 ($\phi 1.0\text{mm}$, K-type) を光ファイバースコープと平行に設置し、熱電対先端部を内視鏡画像を見ながら照射点から 1mm 離れた位置に設置した。熱電対で測定した温度は、AD 変換器を介して PC に取り込まれ、目標温度との偏差に基づきコントローラからレーザー装置へ適切な指令を送り、レーザー照射量を制御する。一方、コントローラは、前報と同じ次式で与えられる PID コントローラとし、ゲインも以下の理由により前報と同じ値とした。前報では、(1) 照射部の過加熱を抑えるためオーバーシュートすることなく、(2) 治療を行う医師に焼灼が行われているかどうかの不安を与えないようにするため、立ち上がり時間を可能な限り短くするように PID ゲインを試行錯誤により調整した。本実験においても、豚レバーと腸間膜血管では物性が異なるため、PID ゲインの調整を試みたが、呼吸や水中に浮遊する腸間膜を抑える手の手ぶれの影響により、照射部が振動し調整が困難であったため、また前報と結果を比較するためにも同じゲインを用いた。

$$C(z) = K_p + \frac{K_i z^{-1}}{1 - z^{-1}} + K_d(1 - z^{-1}) \quad (1)$$

ここで、 $K_p = 1.0$, $K_i = 0.02$, $K_d = 0.01$ であり、サンプリング周期は 50msec である。

4. 実験結果

4.1 動物実験

Fig. 5 は、動物実験の様子を示している。豚の腸間膜血管は、開腹した腹の表皮および腹壁を左右に開いて写真のように取り出し、熱電対と平行に固定された複合型光ファイバースコープは、垂直にレーザーを照射できるように XYZ ステージに固定した。レーザーを照射する血管は、数回行う実験においてばらつきがないように可能な限りまっすぐで、実際の吻合血管の太さに近い約 0.8mm のものを選んだ。一方、羊水下を想定した水中は、表皮および腹壁を一緒に左右に引っ張り上げながら、約 37 に調節した生理食塩水を浸して作った。なお、水中下では豚の腸間膜は浮遊している状態にあるため、レーザー照射を行う血管以外の場所を手で押さえ、照射距離が変わらないようにした。

レーザー照射距離は 10mm、目標温度はタンパク質変性 ($40 \sim 65$) や血液凝固 ($68 \sim 85$) などの温度を参考にして前報と同じ 60 と 70 に設定して、実験開始 10 秒後に目標温度を変化させた¹³⁾。なお、目標温度変化直後のレーザーの過出力を抑えるため、レーザー出力値の上限を、目標温度が 60 の場合は前報と同様に 20W とした。また、目標温度が 70 の場合は、前報と同様に 20W に設定して数回実験

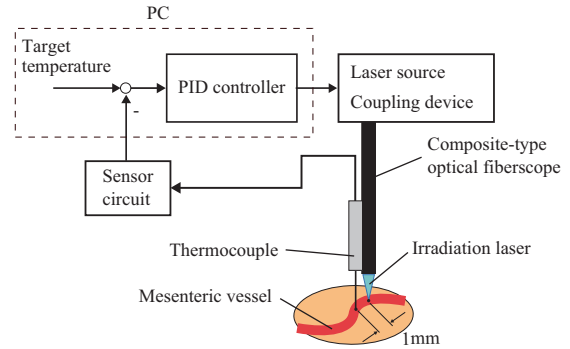


Fig. 4 Feedback control system with temperature sensor

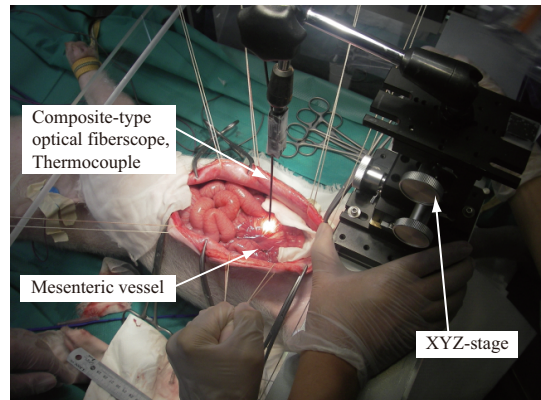
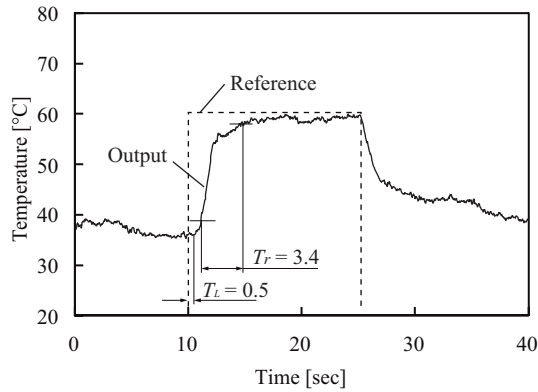


Fig. 5 Overview of experiment

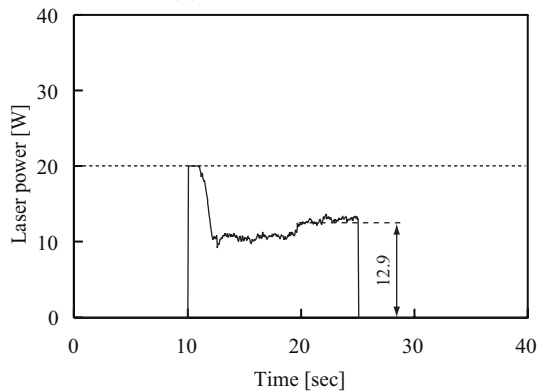
を行ったが 70 に到達しなかったため、上限を 30W まで上げた。

Fig. 6 は、目標温度を 60、目標温度変化後の制御時間を 15 秒間とした場合の結果であり、(a) は熱電対で測定した温度、(b) は PC で演算されたレーザー出力値を示している。Fig. 6(a) より、遅れ時間は $T_L = 0.5\text{sec}$ 、立ち上がり時間は $T_r = 3.4\text{sec}$ であり、制御開始約 5 秒後にほぼ 60 に到達し、目標温度到達後はオーバーシュートもなく、 $0 \sim -2.0$ の精度で温度保持ができている様子がわかる。また Fig. 6(b) より、レーザー出力値は制御開始から約 1 秒間は 20W の上限に飽和しているものの操作量の変動は少なく、目標温度 60 を保持している際には約 12.9W (実験開始後 20 ~ 25sec の平均値) のレーザー照射量で温度を保持できているのがわかる。

つぎに Fig. 7 は、目標温度を 70、目標温度変化後の制御時間を 10 秒間とした場合の結果であり、(a) は熱電対で測定した温度、(b) は PC で演算されたレーザー出力値を示している。Fig. 7(a) より、照射開始から約 2 秒後にタンパク質凝固が生じる 60 に到達し、遅れ時間は $T_L = 0.7\text{sec}$ 、立ち上がり時間は $T_r = 4.0\text{sec}$ であり、制御開始約 6 秒後には 70 近くに到達し、 $0 \sim -2.0$ の精度で温度管理ができている様子がわかる。また Fig. 7(b) より、レーザー出力値は制御開始から約 1 秒間は 30W の上限に飽和しているものの変動は少なく、目標温度 70 を保持している際には約 16.7W (実験開始後 15 ~ 20sec の平均値) のレーザー照射量で温度を保持できているのがわかる。



(a) Irradiation result



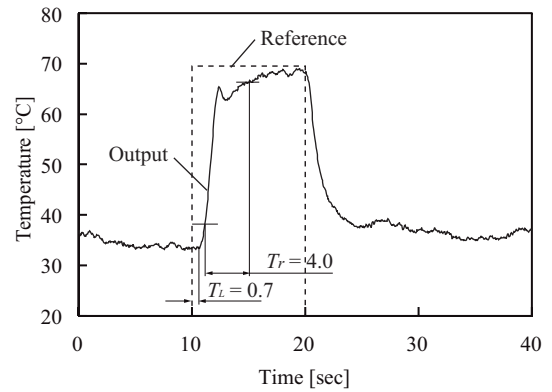
(b) Laser power

Fig. 6 Experimental results of irradiation control (Target temperature 60 , irradiation time 15 sec.)

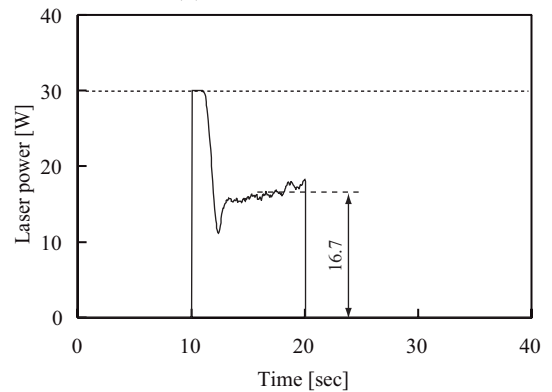
4.2 豚レバーに対する結果との比較

本研究で行った動物実験と前報で行った豚レバーに対する実験の結果を比較するため、目標温度 T_t に対する遅れ時間 T_L 、立ち上がり時間 T_r 、温度保持時の平均レーザー出力値 L_p 、制御精度 ϵ を Table 1 にまとめた。表より、遅れ時間 T_L に多少のばらつきはあるもののほぼ同じ値となっているが、豚レバーに比べて腸間膜血管に対する結果は、立ち上がり時間 T_r が大きく、平均レーザー出力値 L_p が高く、制御精度 ϵ が劣っていることがわかる。この原因として、以下の理由が考えられる。

- (1) 腸間膜血管のレーザー照射部は、呼吸に伴って上下にずれてしまうことに加え、水中で浮遊する腸間膜を押さえていた手の手ぶれによっても照射部が振動していた可能性があること。
 - (2) 体液などにより生理食塩水が濁り、レーザー透過率が減少したこと。
 - (3) 豚レバーでは焼灼時に発生する熱が照射部に蓄積されるのに対して、腸間膜血管に対する焼灼では熱が血管内を流れる血流にも奪われていること。
 - (4) 羊水下を想定した生理食塩水の量は、豚レバーの実験時より動物実験時の方が多く、熱引きの影響があったこと。
- 以上のように、前報より実験条件が厳しかったことは、目標温度を保持するために平均レーザー出力値 L_p の値が高く



(a) Irradiation result



(b) Laser power

Fig. 7 Experimental results of irradiation control (Target temperature 70 , irradiation time 10 sec.)

Table 1 Results of Laser irradiation control

Object	T_t []	T_L [sec]	T_r [sec]	L_p [W]	ϵ []
porcine liver	60	0.55	2.0	3.8	± 0.3
	70	0.45	3.4	4.3	± 0.3
mesenteric vessel	60	0.50	3.4	12.9	0 ~ - 2.0
	70	0.70	4.0	16.7	0 ~ - 2.0

Table 2 Thermal conductivity of experimental object

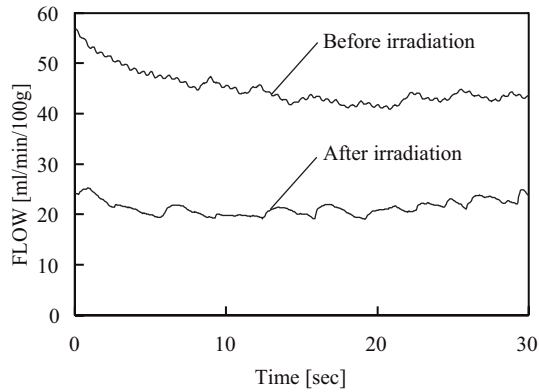
Object	λ [W/(mK)]
porcine liver	0.746
human blood	0.506
human skin	0.480

なっていることからわかる。

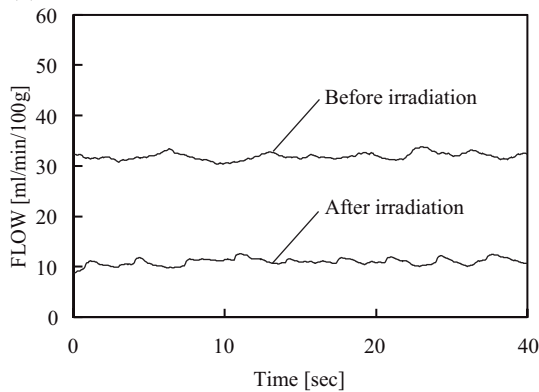
一方、熱伝導率の影響について考察するため、Table 2 に文献値を示す¹⁴⁾。なお、腸間膜血管の熱伝導率は不明であったため、ここでは人体血液および皮膚の熱伝導率を示している。表より、豚レバーに比べて人体血液および皮膚の熱伝導率は小さいことから、腸間膜血管の熱伝導率も人体と同程度と仮定すると、温度上昇や目標温度保持の際にその違いが現れ、実験結果にもこの傾向が現れていると考えられる。

4.3 血流遮断の評価

Fig. 8 は、レーザードップラ式血流計 (ADVANCE:ALF 21N, 非接触式) を用いて計測したレーザー照射前後の腸間膜血管の組織血流量 (FLOW [ml/min/100g]) の結果を示して



(a) Target temperature 60 °C, irradiation time 15 sec.



(b) Target temperature 70 °C, irradiation time 10 sec.

Fig. 8 Results of blood-flow measurement

Table 3 Results of blood-flow measurement

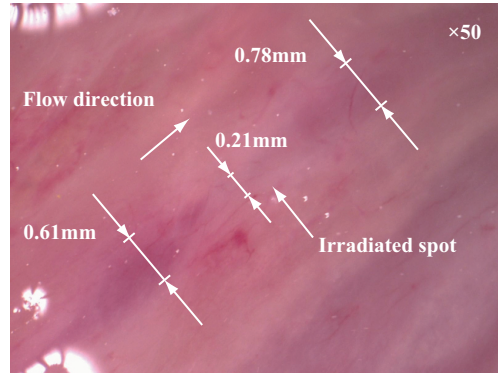
T_t [°C]	F_{before} [ml/min/100g]	F_{after} [ml/min/100g]	F_{ratio} [%]
60	45.0	21.3	47.3
70	31.9	11.0	34.5

いる。(a)は目標温度60°Cの場合、(b)は目標温度70°Cの時の結果である。組織血流量は、組織100g、1分間当りに流れる血液量に相当する値であり、値が小さいほど計測した部分を通る血液の量が少なくなっていることを意味する。Table 3は、Fig. 8で示した各目標温度に対する組織血流量の平均値(照射前: F_{before} 、照射後: F_{after})と、(2)式で求めた組織血流量の変化の割合(F_{ratio})を示す。

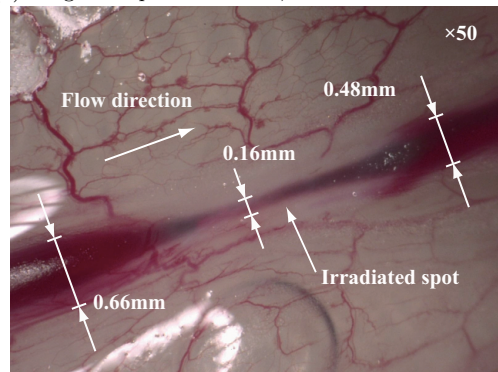
$$F_{ratio} = \frac{F_{after}}{F_{before}} \times 100 \quad (2)$$

Fig. 8より、目標温度が60°C、70°Cの場合の組織血流量は、両者ともにレーザー照射前に比べて照射後の方が減少している様子がわかる。また、Table 3より、計測した組織血流量は、目標温度が60°Cの場合は約47.3%、目標温度が70°Cの場合は約34.5%まで減少しており、レーザー照射による血流減少の効果を定量的に確認することができた。なお、照射後の血流量が0にならないのは、血管径より血流プローブが大きく、周辺組織の血流も計測しているためである。

つぎに、レーザー照射後の腸間膜血管をマイクロSCOPE(KEYENCE:VHX-500)で50倍に拡大して撮影した写真を



(a) Target temperature 60 °C, irradiation time 15 sec.



(b) Target temperature 70 °C, irradiation time 10 sec.

Fig. 9 The mesenteric vessel's macrophotographs at laser irradiation spot

Fig. 9に示す。(a)は目標温度60°Cの場合、(b)は目標温度70°Cの場合の結果であり、図にはレーザー照射点および照射点の上流部、下流部の血管の直径を計測した結果も示している。この写真より、レーザー照射点の血管の直径は、血管の上流および下流の直径に比べて収縮している様子が確認できる。なお、実験に立ち会った医師の目視により、血流が遮断されていることが確認されている。

5. おわりに

本研究では、双胎間輸血症候群(TTTS)を治療する胎児鏡下レーザー治療におけるレーザー照射制御に関する検証として、血流が存在する腸間膜血管に対してin vivoによる制御実験を実施した。得られた結果をまとめると以下の通りとなる。

- (1) 生理食塩水下に設置した腸間膜血管に対して目標温度を60°Cと70°Cに設定し、熱電対を用いたフィードバック制御を行ったところ、オーバーシュートすることなく約0~2.0°Cの精度で温度管理をすることができた。
- (2) 目標温度を保持している際のレーザー出力値は、最大約17Wであった。現在のFLPC治療は、直径0.6mmのファイバを用いて、レーザー出力値を30~40Wに設定して行っている。本ファイバのレーザー照射部分の直径は0.1mmと細く、レーザー出力値も低いことから、低出力のレーザー照射で血管を閉塞することができたとい

える。

- (3) レーザー照射制御を実施する前後の血流を計測し、照射前に比べて照射後の方が血流が減少していることを定量的に確認した。

これらの結果から、腸間膜血管に対して温度管理を行いながらレーザー照射制御を行うことにより、従来のFLPC治療よりも低出力なレーザー照射で十分に血流の遮断を行うことができると思われる。

今後の課題として、本論文では熱電対を用いた検証を行ったが、本研究で得られた結果を目標指針とし、非接触で照射部の温度を推定し制御する方法について検討を進める。

本研究は文部科学省科学技術振興調整費「平成19～21年度光医療産業バレー拠点創出」の一環として実施したものである。また、本論文を取りまとめるに当たり、実験装置の試作および改良などにご協力して頂きましたHOYAペンタックスホールディングス(株)、(株)フジクラ、(株)関電工、エーテック(株)の関係各位に謝意を表します。

[参考文献]

- 1) De Lia JE, Cruikshank DP and Keye WR: Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-to-twin transfusion syndrome, *Obstetrics and Gynecology*, **75**-6, 1046/1053 (1990)
- 2) De Lia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, et al: Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe previsible twin-twin transfusion syndrome, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **172**-4, 1202/1211 (1995)
- 3) Y. Ville, J. Hyett, K. Hecher and K. Nicolaides: Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome, *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, **332**-4, 224/227 (1995)
- 4) RA. Quintero, C. Comas, PW. Bornick, MH. Allen and M. Kruger: Selective versus nonselective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **16**-3, 230/236 (2000)
- 5) MV. Senat, J. Deprest, M. Boulvain, A. Paupe, N. Winer and Y. Ville: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome, *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, **351**-2, 136/144 (2004)
- 6) 岡潔:リアルタイム遠隔観測機能を有するYAGレーザー溶接用複合型光ファイバシステム, *レーザー学会誌*, **31**-9, 612/617 (2003)
- 7) K. Oka, T. Nakamura, K. Harada, Y. Ohkawa, T. Hidaka and T. Chiba: Development of laser forceps for fetal surgical treatment, *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, 2976/2979 (2006)
- 8) T. Nakamura, K. Oka, H. Yamashita, H. Ueda and T. Chiba: Composite-type Optical Fiberscope for Laser Surgery for Twin-to-twin Transfusion Syndrome, *The 19th International Conference of Society for Medical Innovation and Technology, Minimally Invasive Therapy*, 259 (2007)
- 9) K. Oka, A. Naganawa, H. Yamashita, T. Nakamura and T. Chiba: Composite-type Optical Fiberscope for Laser Surgery for Twin-to-twin Transfusion Syndrome, *Medical Imaging and Augmented Reality (Springer Berlin / Heidelberg, Lecture Notes in Computer Science)*, 5128, 251/259 (2008)

- 10) K. Oka, T. Seki, A. Naganawa, H. Yamashita, K. Kim and T. Chiba: The development of composite-type optical fiberscope system for fetoscopic laser photocoagulation of chorionic plate anastomosing vessels, *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* (submitted 2009)
- 11) 長縄明大, 岡潔, 鈴木克征, 関健史, 千葉敏雄: 双胎間輸血症候群における胎児鏡レーザー照射制御-温度センサを用いた性能検証-, *計測自動制御学会産業論文集*, **7**-8, 53/59 (2008)
- 12) 千葉敏雄:胎児外科, *日本評論社* (2007)
- 13) 谷野隆三郎, 波利井清紀:レーザー治療:最近の進歩, **211**, 克誠堂出版 (2004)
- 14) 日本熱物性学会:熱物性ハンドブック, 養賢堂 (1990)

[著者紹介]

関 健 史 (正会員)



2005年4月秋田大学大学院工学資源学研究科機械工学専攻博士前期課程入学, 2006年5月より日本原子力研究開発機構学生実習生, 2007年3月博士前期課程修了。2007年4月ファナック(株)入社, 2008年4月秋田大学工学資源学部特任助教, 現在に至る。複合型光ファイバシステムの高機能化に関する研究に従事。日本コンピュータ外科学会, 日本機械学会などの正会員

長 縄 明 大 (正会員)



1995年3月東北大学大学院工学研究科機械工学専攻博士課程修了。同年4月東北大学助手, 96年新潟大学助手を経て, 99年秋田大学工学資源学部機械工学科講師。2001年同助教授, 2007年より准教授, 現在に至る。博士(工学)。機械システムの制御に関する研究に従事。日本コンピュータ外科学会, 日本機械学会などの正会員。

岡 潔 (正会員)



1992年日本原子力研究開発機構(旧日本原子力研究所)入所。2004年3月名古屋大学大学院博士課程機械工学専攻(社会人特別選抜)修了。博士(工学)取得。同年4月より研究副主幹, 現在に至る。核融合炉保守用遠隔操作機器の研究・開発, 原子力事故時対応ロボットの研究・開発などを経て, 現在, 医療産業応用に関する研究・開発に従事。日本機械学会などの正会員。

千 葉 敏 雄



1975年3月東北大学医学部医学科卒業。国立小児病院外科, 東北大学第二外科を経て, 1978年より大阪大学たんばく質研究所, 1982年東北大学医学部医学博士, 1984年同大学小児外科助手, 1986年米国ピッツバーグ大学小児外科客員助教授, 1992年東北大学小児外科講師, 1998年米国カリフォルニア大学胎児治療センター客員教授・上席研究員, 2001年国立成育医療センター特殊診療部部长, 2005年昭和大学小児外科客員教授, 2007年早稲田大学理工学部客員教授となり現在に至る。日本小児外科学会, 日本産科産科新生児学会などの正会員。