

令和元年5月21日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11126

研究課題名（和文）パルスジェットメスによる精度の高い腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘出術の開発

研究課題名（英文）The development of the pulsed water jet for precise and complete laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy

研究代表者

岡本 聡（OKAMOTO, Satoshi）

東北大学・大学病院・臨床検査技師

研究者番号：40420020

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：まずブタを用いた開腹での実験により、パルスジェットメスの至適条件を確立し、膀胱神経の刺激を可能とするバイポーラ型の腹腔鏡用電気刺激装置を開発した。さらに、腹腔鏡下手術用に改変し、ブタを用いた実験で神経を温存できることが確認できた。最終的にこの腹腔鏡手術用のパルスジェットメスを用いてThiel法により固定されたヒト解剖体の使用により、腹腔鏡下手術は本来の腹腔鏡下手術と同様な手技を再現することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

婦人科がんに対する広汎子宮全摘術は骨盤内臓神経、神経叢、膀胱枝を損傷し、排尿障害を起こすことで患者のQOLを著しく損なう可能性のある術式である。神経を損傷せず一方で根治性を低下させないためには、神経を血管から正確に分離することが重要でさらに熱損傷を起こさないことが望ましい。パルスジェットメスの使用によりその手技を腹腔鏡下を実現することができ、婦人科がん患者の術後の排尿障害を大幅に減少させることが可能である。

研究成果の概要（英文）：Firstly, we decided the adequate condition of pulsed water jet for open gynecologic surgery by experiment using pig. Secondly, we developed bladder-nerve stimulation device and pulsed water jet during laparoscopic surgery. The residual ability of bladder-nerve could be confirmed by this procedure. Finally, laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy for cadaver with Thiel's method could be accomplished utilizing pulsed water jet.

研究分野：腫瘍病理学

キーワード：子宮頸がん 神経温存 広汎子宮全摘出術 腹腔鏡 パルスジェット 機能温存

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

広汎子宮全摘出術では排尿にかかわる神経の損傷は避けられず、術後の排尿障害はほぼ必発であるため、これまでも神経温存術式の検討がなされ、様々な工夫が続けられてきた。手術により神経因性膀胱という医原性の新たな病気が発生し、特に対象となる患者の多くが30代から50代の女性であるために、排尿障害による重大なQOL低下は長期間にわたることになる。簡便で、確実な神経温存法を確立することはQOLの改善だけでなく医療資源の節約にもつながり、重要と考えられる。また、内視鏡下手術の発展により腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘出術も今後、一般化されるようになると考えられるが高度な技術が必要であり、容易な神経の分離、温存法の確立が望まれている。神経や神経節は熱により容易に損傷され、特に神経節は再生しないと考えられているため、熱損傷を伴うようなパワーデバイスの使用は神経温存のためには避けたいものの、パワーデバイスを使用しないような内視鏡下手術は特に難易度が高いため、使用は避けられないのが現状である。一方我々はこれまでに広汎子宮全摘出術の術中に、電気生理学的手法で骨盤神経の各部位での自律神経を刺激することによる、神経温存率の高い手術術式や術中の排尿機能評価法を確立し発表してきた(Katahira A, Niikura H Gynecol Oncol 2005, Nagai T, Niikura H Int J Gynecol Cancer 2012)。さらに骨盤内の排尿をつかさどる神経節の分布を解剖学的に明らかにし、報告してきた(Katahira A, Niikura H Int J Gynecol cancer 2008)。温存すべき神経の走行やガングリオンの分布は明らかになってきたものの、実際に神経、血管、結合織が混然となった膀胱子宮靭帯後層から損傷なく神経を分離、温存することは難しく、手術前と全く変わらない排尿機能を維持することも現実的には難しい。今後、内視鏡下での神経温存術式が必要になればその手技上の困難さはさらに増加すると考えられる。水流を利用した液体ジェットメスは血管温存下に臓器切開、破砕が可能であることが知られている。東北大学では1990年代後半よりHo:YAGレーザー/ピエゾを水中細管内でパルス発振することにより極微量のパルスジェットを発生させる技術を開発してきた(特許第4417078、特許第4247098)。連続噴流を用いたウォータージェットと比べ格段に少ない水量で組織切開を可能とし、水量の多さに起因する欠点を克服している。また、共同研究者はこれまで動物実験、工学実験を行い、その優れた調節性、操作性、血管温存能について報告してきた。(Hirano T, Nakagawa A 2008 Minim invasive Neurosurg)すでに、脳神経外科領域では下垂体摘出にパルスジェットを使用することで有意に出血量と手術時間を減らすことに成功している。(Ogawa Y, Nakagawa A Acta Neurochir (Wien) 2011) さらに内視鏡用にも応用可能で大動物での内視鏡下粘膜炎層剥離術も成功している。(Sato C, Nakagawa A Dig Endosc, 2013)しかし、現存のパルスジェットは、腹腔鏡用に開発されておらず、カメラレンズの汚染や操作性の自由度に課題があり、婦人科領域の広汎子宮全摘出術で神経、血管を温存し周囲の結合織だけを切断するような最適なパルスジェット射出条件も不明である。以上より直接的な損傷のみならず熱損傷による神経障害も防ぐことで排尿障害の副作用をなくし、腹腔鏡下の神経温存手技を簡便、確実に行うための革新的な手術器具として研究開発する着想に至った。

### 2. 研究の目的

腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘出術にパルスジェットメスを安全に臨床応用し、排尿障害をなくすことによりQOLの低下がおきないようにすることが本研究の最終的な目標である。そのために膀胱子宮靭帯後層内の結合織を切断し神経、血管を温存できる至適条件を明らかにする必要がある。まず、全身麻酔下ブタを用いた動物実験を行う。ブタにおける膀胱神経、膀胱静脈の解剖学的な情報、温存の評価については不明であるためヒトでこれまで我々が行ってきた方法を応用して膀胱神経を同定し、バイポーラ型電極による神経刺激により膀胱の収縮を確認することで、膀胱神経、膀胱静脈を剥離、温存を確実に、かつ効率的に行う各パラメータの最適化の評価のためのブタ膀胱神経温存評価モデルを確立する。このモデルを用いて腹腔鏡下に使用できるようなパルスジェットメスの形状、射出条件を設定する。最終的に全身麻酔下ブタに対し腹腔鏡下に上述の神経、血管温存剥離を施行し、組織学的にも神経損傷なく温存できていることを確認する。さらにヒト生体への応用に向けて、まず解剖体を用いて腹腔鏡下手術への応用が可能かどうか検証することで実際のヒトへの臨床応用可能な器具を開発する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘術に最適な形状のパルスジェットメスの作成

現行のハンドアプリーケーターをもとに腹腔鏡下手術用のパルスジェットメスを作成する。腹腔鏡手術モデルやブタを用いた動物実験で、1、最適な形状や2、射出条件を検討する。1)形状の最適化：骨盤深部での腹腔鏡操作に最適なノズルの形状(長さや外径、先端角度など)、吸引パイプの内径・長さや位置などを、腹腔鏡モデルを用いて検討して、既存モデルを改良する。2)射出条件の最適化：腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘術に最適な出力、周波数、水量を実験で明らかにする。摘出臓器や腹腔鏡モデルで周辺への飛沫の飛散観察も行い、飛沫も最小化する。

(2) 開腹動物実験による神経温存広汎子宮全摘手技に最適なパルスジェットメスの各種パラメーターの決定 1)ブタを用いた開腹実験：全身麻酔下にブタの開腹による神経の分離、温存を施行する。安全に、血管、神経を温存できる条件を決定する。2)温存された神経の組織学的評価：分離温存した神経を改めて摘出し、組織学的に損傷を受けていないことを確認する。3)先行研究で明らかにされた 30mA、10Hz、1 秒のバイポーラ型電極による電気刺激条件により、神経温存の証明として膀胱の収縮を圧測定で客観的に評価できるブタモデル作成：開腹で神経温存広汎子宮全摘を施行し、分離、温存した神経をブタ子宮摘出後に再度刺激し、機能的にも神経が温存されていることを確認する。

(3) 動物実験での腹腔鏡下神経温存手術の再現と固定献体での効果判定 1)最終的に腹腔鏡下に神経、血管を温存して膀胱子宮靭帯を切断する手技を動物実験で再現：完成した腹腔鏡下手術用のアプリーケーターを用いて、ブタを用いた動物実験で実際に神経温存を施行し、安全かつ容易に試行できる手技であることを確認する。2)臨床試験を念頭に thiel 法による固定献体で効果を評価：さらに当科で腹腔鏡下手術のトレーニングに用いており新鮮献体に近い靭帯の柔軟性、触感が得られることを確認している thiel 法を用いた固定献体を用いて実際に腹腔鏡下神経温存広汎子宮全摘術が安全、確実に容易に行えることを確認する。

### 4. 研究成果

ブタ(N=4)を用いた開腹での実験により、30V,400Hz,10ml/min の条件でパルスジェットメスを用いることで血管や神経に損傷を起こさず脂肪組織や結合織を分離切断することができること、神経刺激装置については 30mA,10Hz,1sec のバイポーラ型の腹腔鏡用電気刺激装置を実際に腹腔鏡下に用いて膀胱を収縮させることが可能であることの再現性を確認した。(図1)続いて腹腔鏡下に使用できるように開発したパルスジェットメスおよび神経刺激装置を用いて幼若ブタの代わりに成熟したミニブタを使用して腹腔鏡下の神経温存手術でのパルスジェットメスが使用可能であることについても確認した。開発された腹腔鏡用のパルスジェットメスを用いて、膀胱神経を分離する際にパルスジェットメスを使用する際の腹腔鏡下手術を施行、神経の損傷の有無について病理組織学的にも検証した。パルスジェットメスにより神経線維を切断することなく比較的容易に神経線維を周囲組織より分離することができるだけでなく、術後の神経刺激により膀胱の収縮による膀胱内圧の上昇も確認され、さらには組織学的にも明らかな損傷の所見は認められなかった。最終的にこの腹腔鏡手術用のパルスジェットメスを用いて実際にヒトでの腹腔鏡下広汎子宮全摘術を行い、神経温存に有効であるかを評価するための前段階として解剖体を用いた腹腔鏡下手術用パルスジェットメスの有効性評価を行った。解剖体は通常ホルマリン固定では腹腔鏡下手術の再現は困難であると考え、Thiel 法による解剖体を用いた。Thiel 法の解剖体の使用により、腹腔鏡下手術は本来の腹腔鏡下手術と同様な手技を再現することができた。(図2)

図 1

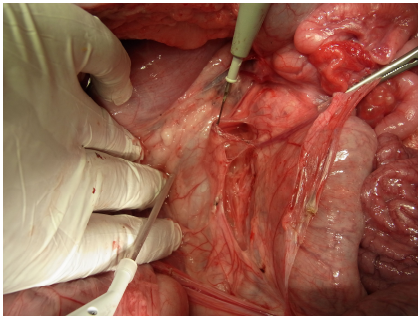
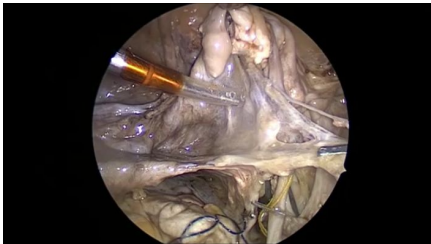


図 2



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

子宮頸癌 センチネルリンパ節同定

新倉仁、八重樫伸生

日本臨床 76 巻増刊 2 婦人科がん 314-318 2018

リンパ流を意識した手術解剖学

新倉仁

日本産科婦人科学会雑誌 70 巻 11 号 2259-2264 2018

Thiel 法固定遺体献体を用いた腔式子宮全摘術の習得

辻圭太、新倉仁、藤峯絢子、久野貴司、渋谷祐介、豊島将文、徳永英樹、八重樫伸生

産婦人科手術 28 号 39-42 2017

### 〔学会発表〕(計2件)

2019 年 2 月 9 日 第 7 回日本婦人科ロボット手術学会 シンポジウム 2 「ロボット支援子宮頸癌手術の可能性とメリット」 倉敷市芸文館

当科におけるロボット支援広汎子宮全摘出術

新倉仁、渡邊善、橋本千明、田邊康次郎、徳永英樹、島田宗昭、八重樫伸生

2018 年 12 月 7 日 第 31 回日本内視鏡外科学会 シンポジウム 9 ロボット支援手術でわかる骨盤内外科解剖 福岡国際会議場

ロボット支援広汎子宮全摘出術に必要な骨盤解剖

新倉仁、渡邊善、橋本千明、田邊康次郎、徳永英樹、島田宗昭、八重樫伸生

### 〔図書〕(計0件)

### 〔その他〕

なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：中川 敦寛  
ローマ字氏名：(NAKAGAWA, Atsuhiro)  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：大学病院  
職名：特任准教授  
研究者番号(8桁)：10447162

研究分担者氏名：川口 奉洋  
ローマ字氏名：(KAWAGUCHI, Tomohiro)  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：医学系研究科  
職名：非常勤講師  
研究者番号(8桁)：10723447

研究分担者氏名：渡邊 善  
ローマ字氏名：(WATANABE, Zen)  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：大学病院  
職名：助手  
研究者番号(8桁)：40722567

研究分担者氏名：新倉 仁  
ローマ字氏名：(NIIKURA, Hitoshi)  
所属研究機関名：東北大学  
部局名：医学系研究科  
職名：非常勤講師  
研究者番号(8桁)：80261634

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。