

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08561

研究課題名(和文) 肝硬変から脂肪肝まで、あらゆる肝臓の切除を容易にする新規パルスジェットメスの開発

研究課題名(英文) Development of a new piezo-actuator pulsed water jet system that facilitates easy resection of liver tissue, from hepatic cirrhosis to fatty liver

研究代表者

中西 史 (Nakanishi, Chikashi)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：00547408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ピエゾ駆動方式パルスジェットメス(ADPJ)による肝切除では、既存機器を使用した場合と比較し術後肝障害が軽減することを、ラット肝切除実験で生化学検査および組織学所見から証明した。ヒトの摘出組織を用いて、肝硬変を含めた非腫瘍肝実質の破断応力値が、肝腫瘍(被膜)や肝静脈、グリソン鞘の破断応力値より低いことを実験で示した。さらにADPJの駆動電圧や切除組織の破断応力値と切開深達度の相関を検討した。ブタ摘出肝を用いADPJが良好に血管温存できること、既存の超音波手術器と比較し有意に切開速度が速いことも証明した。本研究でADPJが既存機器と比較して肝硬変も含めた肝切除において有用であることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ピエゾ駆動方式パルスジェットメスは、既存機器と比較し出血量と熱損傷の少ない肝切除が行えることを証明できた。破断応力値の実験結果からは、理論的には肝細胞癌に多い肝硬変でも腫瘍被膜を損傷することなく肝切除可能であることも証明された。肝細胞癌や転移性肝腫瘍では肝切除が唯一の根治治療となることが多く、その際に出血量の少なく安全かつ迅速な肝切除を容易に可能にできれば、患者や医療従事者の身体的負担軽減のみならず、輸血量の削減や術後合併症の低減が期待できる。その結果として医療費抑制も期待できるなどその社会的意義も大きい。また、当然ながら患者の生命予後へも大きく寄与できるものである。

研究成果の概要(英文)：Biochemical and histological findings in rat hepatectomy experiments demonstrated that the use of a piezo-actuator pulsed water jet system (ADPJ) in liver resection reduced postoperative liver damages when compared with the use of existing instruments. In experiments using resected human tissues, it was shown that the rupture stress values in liver parenchyma, including hepatic cirrhosis, were lower than rupture stress values in liver tumor capsules, hepatic veins, and Glisson's sheath. Moreover, the relationship between the drive voltage of the ADPJ and rupture stress values in resected tissues and the depth of incision were investigated. Preservation of blood vessels with ADPJ was demonstrated using resected porcine livers and the speed of incision was shown to be significantly faster than that of the existing instruments. In this study, the benefits of ADPJ in liver resection, including hepatic cirrhosis, in comparison with existing ultrasonic surgical instruments were demonstrated.

研究分野：肝臓外科

キーワード：パルスジェット 肝切除 肝硬変 肝障害軽減 血管温存

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 出血の少ない適切な肝切除は肝実質破碎と正確な脈管分離なしには不可能であるが、肝臓の硬さは患者ごとに大きく異なり、とくに肝硬変患者では線維化と凝固障害から高い技量を要する。一方、止血能力の優れたエネルギーデバイスは熱損傷から思わぬ合併症を起こすことが知られている。

(2) これまで我々が開発を進めてきたピエゾ駆動方式パルスジェットメスは、熱損傷がなく組織選択性(脈管などの索状物を温存する性質)に優れ、肝切除において出血量と熱損傷の少ない肝実質破碎と脈管分離が期待できる。出力の制御と切開深達度の調整も可能で、実臨床において想定される様々な性質(硬さ)の肝臓切除への応用も期待できると考えられた。

2. 研究の目的

(1) 肝硬変を含むあらゆる病態の肝臓で、出血量の少なく安全かつ迅速な肝切除を容易に可能とする手術器具の開発を目的とした。

(2) そのためにピエゾ駆動方式パルスジェットメスの改良と、その実行可能性・安全性・優位性を既存器具と比較検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ピエゾ駆動方式パルスジェットメスと CUSA® Excel+の比較

ブタ摘出肝に一定時間のもと、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスと既存の超音波手術器(CUSA® Excel+)を用いて切開を入れ、血管温存率と切開速度を測定した。

(2) ラットモデルにおける肝部分切除後の肝組織損傷度と回復の検討

120匹のラットをシャム群、電気メス群、ピエゾ駆動方式パルスジェットメス群、CUSA® Excel+群の4群に分けて、肝部分切除を施行した。術後1、3、7、14、28、および56日目に、各群5匹のラットから血液検体を採取し、残留肝臓を採取した後、安楽死させた。血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase: ALT)、およびグルタミン酸デヒドロゲナーゼ(glutamate dehydrogenase: GLDH)の濃度を測定した。切除表面を、ヘマトキシリン-エオシン(hematoxylin-eosin: HE)染色し、顕微鏡にて評価した。

(3) ヒト摘出肝の物理学特性の調査

小型卓上試験機を用いて肝組織の破断応力値を測定した。

(4) ヒト肝臓におけるADPJの切開能力の検討(移動切除)

肝組織を移動ステージの上のせ、一定速度で移動させながら、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスにて切開し、その深達度を測定した。

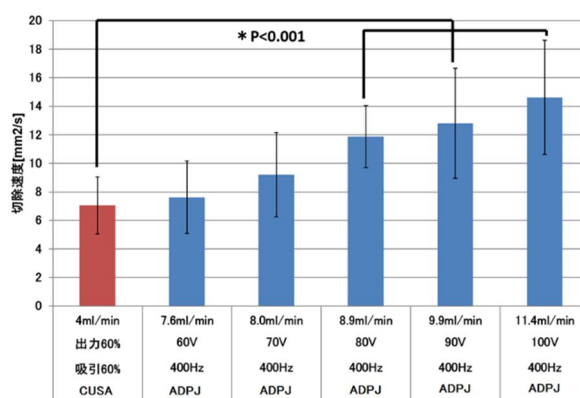
(5) ブタ摘出肝とヒト摘出肝における比較

同様の方法で、ブタ摘出肝の各組織の破断応力値と切開深達度を測定し、ヒト摘出肝の結果と比較・検討した。

4. 研究成果

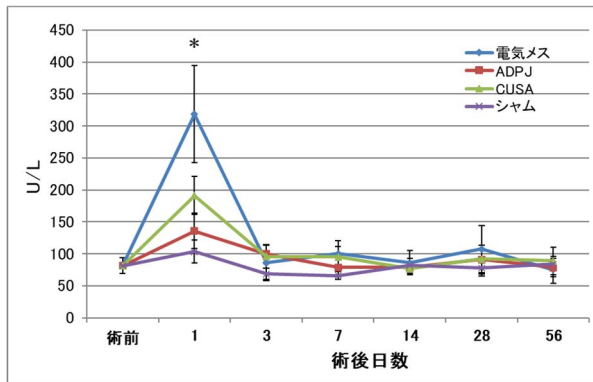
(1) ピエゾ駆動方式パルスジェットメスと CUSA® Excel+の比較

ピエゾ駆動方式パルスジェットメスでブタ摘出肝を切開したところ、血管温存率は、80Vまでは100%であった。ピエゾ駆動方式パルスジェットメスによる切開速度は駆動電圧に正の相関を示し($P < 0.001$)、80Vでは、有意にCUSA® Excel+よりも早かった($P < 0.001$)。

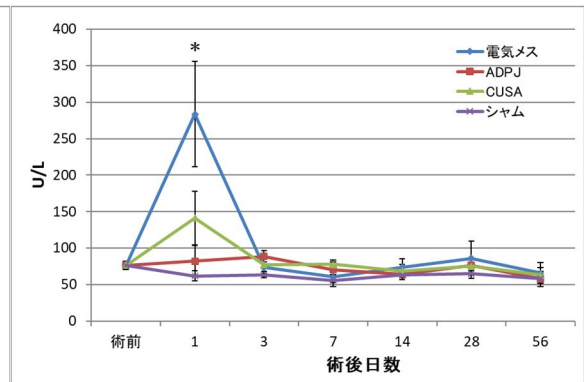


(2) ラットモデルにおける肝部分切除後の肝組織損傷度と回復の検討

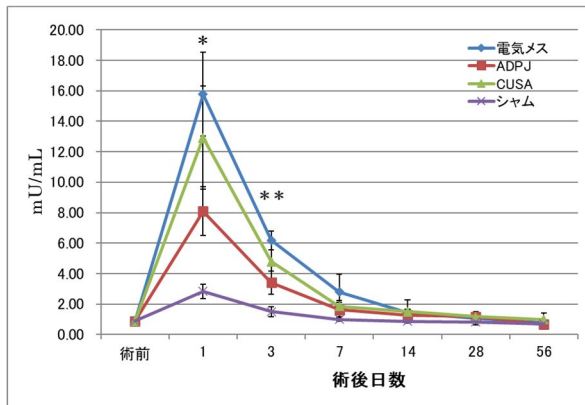
ラットモデルによる肝部分切除では、1日目のAST、ALT、GLDHの値は、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスで有意に低かった($P < 0.05$)。ピエゾ駆動方式パルスジェットメス群の離断面からの変性の最大深度は、CUSA® Excel+群と比較し、28日目で有意に浅かった($P < 0.05$)。



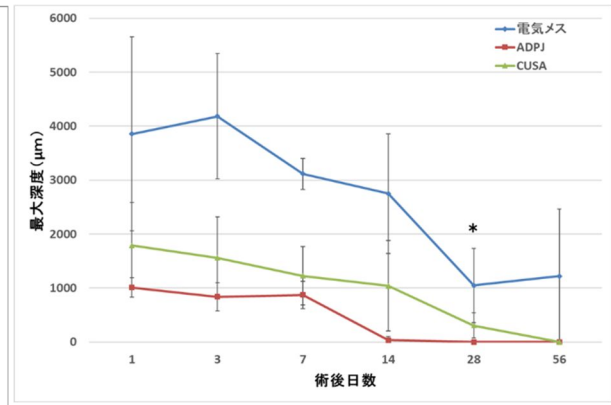
AST



ALT



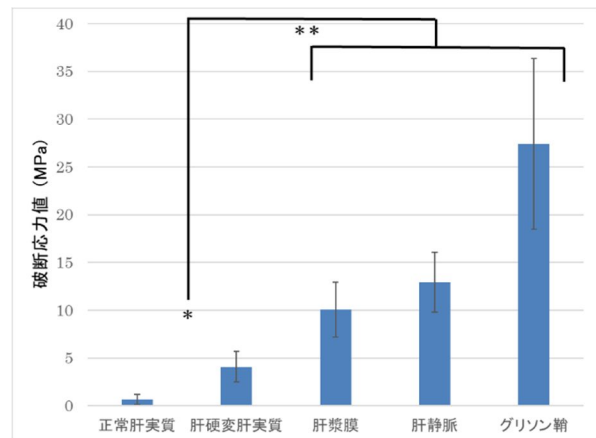
GLDH



変性の最大深度

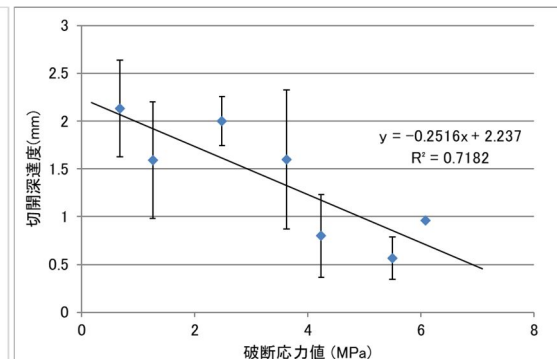
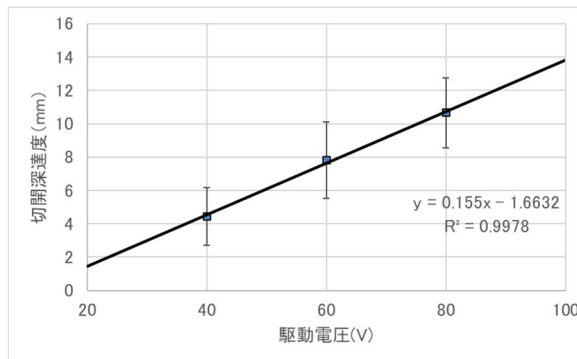
(3) ヒト摘出肝の物理学特性の調査

ヒト摘出肝における正常肝実質は肝硬変肝実質に対して、有意に低い破断応力値を示した ($P = 0.001$)。正常肝実質および肝硬変肝実質はともに肝静脈やグリソン鞘より有意に低い破断応力値を示した ($P < 0.001$)。また、肝腫瘍の破断応力値は、背景肝実質よりも有意に高かった ($P < 0.001$)。



(4) ヒト肝臓におけるピエゾ駆動方式パルスジェットメスの切開能力の検討 (移動切除)

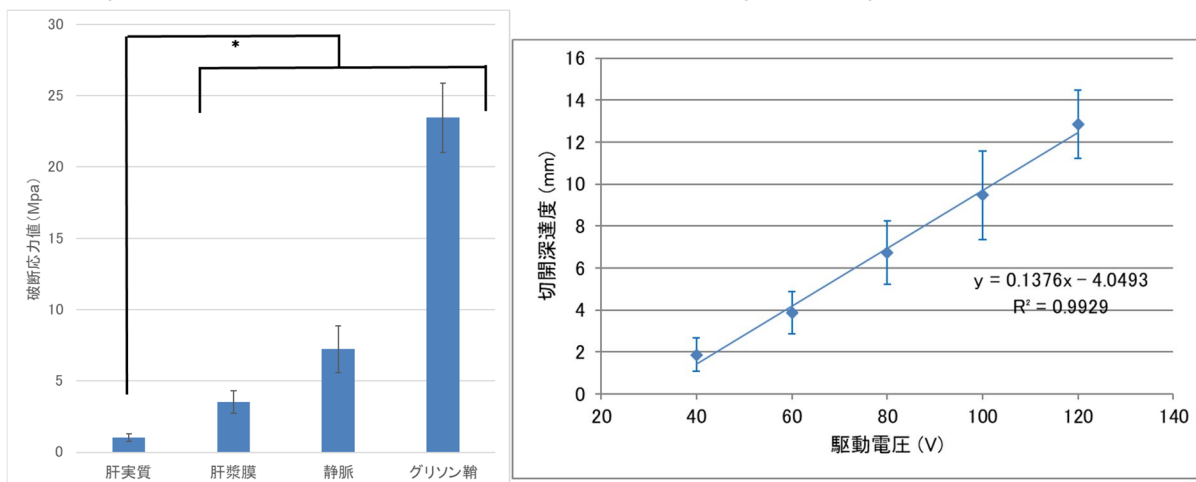
ピエゾ駆動方式パルスジェットメスによる切開深達度は、駆動電圧に正の相関を示し ($P = 0.01$)、破断応力値と切開深達度には弱い負の相関がみられた ($P < 0.01$)。



(5) ブタ摘出肝とヒト摘出肝における比較

ブタ摘出肝でも同様に、肝実質では肝静脈やグリソン鞘より有意に低い破断応力値を示し (P

< 0.001) 切開深達度は駆動電圧に対し、正の相関を示した (P < 0.01)



以上より、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスによる臓器切開深達度は駆動電圧と破断応力値に依存した。臓器内の各組織が異なる物性値を有するが故に組織選択性をもった切開が可能になると考える。また、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスは既存の超音波手術器(CUSA® Excel+)よりも血管を温存しつつ、早く肝切除が出来る可能性が示された。さらには、肝切除後の肝組織損傷を減らし、回復を早めた。したがって、出血量の減少や手術時間の短縮、術後の早期回復や合併症の減少に寄与する可能性がある。ヒトの肝臓はブタの肝臓よりも破断応力値の組織間の差が大きいことから、より安全に肝切除が行える可能性が示された。過去には生体ブタを用いた肝切除実験に成功した経験があり、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスは十分に臨床応用可能な手術器具であると考えられる。今後は、実際の臨床での試用を行い、安全性や有効性を検討することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横沢友樹、中西史、中川敦寛、宮城重人、富永悌二、亀井尚
2. 発表標題 ピエゾ駆動方式パルスジェットメスと超音波手術器による肝障害度の比較
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横沢友樹、中西史、中野徹、宮城重人、海野倫明、亀井尚
2. 発表標題 超音波手術器を比較対象としたピエゾ駆動式パルスウォータージェットメスの切開能力の検討
3. 学会等名 第18回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮城 重人 (MIYAGI Shigehito) (00420042)	東北大学・大学病院・准教授 (11301)	
研究分担者	中川 敦寛 (NAKAGAWA Atsuhiko) (10447162)	東北大学・大学病院・特任准教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荒船 龍彦 (ARAFUNE Tatsuhiko) (50376597)	東京電機大学・理工学部・准教授 (32657)	
研究分担者	大谷 清伸 (OTANI Kiyonobu) (80536748)	東北大学・流体科学研究所・特任准教授 (11301)	
研究分担者	中野 徹 (NAKANO Toru) (50451571)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師 (11301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	横沢 友樹 (YOKOSAWA Tomoki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関