

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10353

研究課題名(和文)パルスジェットメスを用いた軟性内視鏡下垂体病変摘出法の開発

研究課題名(英文) Experimental application of pulsed liquid jet for neuroendoscopic surgery for pituitary lesion.

研究代表者

小川 欣一 (OGAWA, YOSHIKAZU)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：60606383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、軟性内視鏡下に末梢神経機能、細血管温存下に病変摘出が可能な手術用治療器の開発である。デバイスを試作し、流体力学的検討により臨床試験段階にある顕微鏡下デバイスと同等以上のパルスジェット射出技術を確立し、非臨床で概念実証を行う。

臓器・組織物性値から想定されるパルスジェット射出条件に関する検討を模擬モデル実験、最速度撮影、圧測定で行いレーザーエネルギー、ノズル先端形状、ノズルファイバー先端間距離、パルスジェットによる飛沫制御、操作性に関する知見を得た。さらに、ブタ脳室内でパルスジェットメスを使用し、内視鏡画面下で細血管温存下に脳室壁を切開し、非臨床概念実証確立に向け目途をつけた。

研究成果の概要(英文)：Neuroendoscopic surgery allows minimally invasive surgery, but lacks effective methods to control bleeding. Water jet dissection with continuous flow has been used in liver and kidney surgery, and is effective for tissue manipulation with vascular and nerve preservation, but involves some potential risks during application in the deep brain lesion. The purpose of present study is to develop pulsed laser-induced liquid jet (LILJ) that can be incorporated into neuroendoscopic surgery.

LILJ have been applied in the swine ventricle after development of prototype of LILJ generator for neuroendoscopy application. Relationship between laser energy, standoff distance between tip of optical fiber and nozzle, nozzle aspect ratio, and contrabability of splash were evaluated by high speed photography, pressure measurement, and test in phantom model. The histological specimen and intraoperative finding showed the preservation of small vessels during ventricle wall dissection.

研究分野：医歯薬学

キーワード：医療機器開発 衝撃波 低侵襲手術 内視鏡 流体力学

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は既に研究分担者との産学連携体制で組織選択性の向上により、細動脈ならびに視神経の温存下に病変摘出が可能な顕微鏡下に使用可能な手術デバイスの開発に成功し、拡大蝶形骨洞的到達法のうち、最も難易度が高い症例において、historical control と比較し、統計学的有意に病変摘出率増加、術中出血量減少、手術時間短縮効果、さらには視神経機能温存下の病変摘出に関する臨床的概念を実証し、報告した。

その一方で、神経内視鏡手術はこの10年で大きく進歩し、細血管や末梢神経を温存下に操作できる手術用治療器が存在しないために手術適応が限定されているという課題が存在する。

パルスジェットメスは水流の組織選択性を生かし、細血管や神経を温存下に組織を切開、破碎、剥離する手術用治療器である。これまで顕微鏡手術用治療器としては原理開発から非臨床試験、臨床研究で概念実証を確立してきた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、軟性内視鏡下に末梢神経機能、細血管温存下に病変摘出が可能な手術デバイス(パルスジェットメス)の開発である。具体的には、軟性内視鏡に導入可能なデバイスを試作し、流体工学的基礎実験を行い顕微鏡下デバイスと同等以上のパルスジェットの射出技術を確立し、得られた結果を動物実験で検証し、研究期間終了時に倫理委員会の承認を得て臨床試験への移行を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 軟性内視鏡用パルスジェットメス発生装置に求められる流体制御と組織選択性向上に関する工学的検討

(2) 流体工学的基礎実験により顕微鏡下デバイスと同等以上のパルスジェットの射出

## 技術を確立

臓器・組織物性値計測、神経に関する物性値(ヤング率、ポワソン比、破断強度)測定は東北大学臨床研究推進センター内開発拠点で実施(小川/鷲尾/中川/川口)。パルスジェット射出条件の最適化に関する検討は東北大学流体科学研究所で実施。(大谷/荒船/中川)

(3) 工学的に得られた知見を非臨床試験(ブタ脳室)で検証(小川/中川/川口)

## 4. 研究成果

(1) 軟性内視鏡用パルスジェットメス発生装置に求められる流体制御と組織選択性向上に関する工学的検討

臓器・組織物性値計測(ヤング率、ポワソン比、破断強度)を東北大学臨床研究推進センター内開発拠点で実施し、軟性内視鏡用パルスジェットメス発生装置に求められるパルス流体発生と組織選択性に必要な条件を算出した。

(2) 流体工学的基礎実験により顕微鏡下デバイスと同等以上のパルスジェットの射出技術を確立

(1)で算出した条件を模擬モデル実験による最適化、理論解析、可視化(最速度撮影)、圧測定で実測し、最適化条件を達成するパラメータ(レーザー(エネルギー・周波数)、形状(ノズル先端形状・ノズルファイバー先端間距離)に関する知見、さらにはパルスジェットによる飛沫制御、操作性に関する知見を得た。

(3) 工学的に得られた知見を非臨床試験(ブタ脳室)で検証

ブタ脳室内でパルスジェットメスを使用し、内視鏡画面下で細血管温存下に脳室壁を切開し、非臨床概念実証確立に向け目途をつけた。組織学的検討でも血管の温存を確認。

## 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 27 件 )

Suzuki T, Kawamoto S, Nakagawa A, Endo T, Tominaga T, Akiyama M, Adachi O, Kumagai K, Saiki Y. Application of actuator-driven pulsed water jet for coronary artery bypass grafting: assessment in a swine model. *J Artif Organ*. 2018 Jun;21(2):247-253. doi: 10.1007/s10047-017-1008-z. Epub 2017 Nov 16. 査読有

Ogawa Y, Jokura H, Niizuma K, Tominaga T. Mid-term prognosis of non-functioning pituitary adenomas with high proliferative potential: really an aggressive variant? *J Neurooncol*. 2018 May;137(3):543-549. doi: 10.1007/s11060-017-2740-1. Epub 2018 Jan 9. 査読有

Nakayashiki A, Kawaguchi T, Nakagawa A, Sato M, Mochizuki F, Endo T, Tominaga T. Water veil effect to control splashing from the pulsed water jet device: Minimization of the potential risk of dissemination using surgical aspirators. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2018 Jan 2. doi: 10.1055/s-0037-1608836. 査読有

Endo T, Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. A Case of Pituitary Carcinoma Initially Diagnosed as an Ectopic Growth Hormone Producing Pituitary Adenoma with a High Ki-67 Labeling Index. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 79:90-95, 2018 査読有

Kawaguchi T, Arakawa K, Nomura K, Ogawa Y, Katori Y, Tominaga T. [Bath Plug Closure Method for Cerebrospinal Fluid Leakage by Endoscopic Endonasal Approach: Cooperative Treatment by Neurosurgeons and Otolaryngologists]. *No Shinkei Geka*. 2017 Dec;45(12):1067-1073. doi: 10.11477/mf.1436203648. Japanese. 査読有

Nakagawa A, Kumabe T, Ogawa Y, Hirano T, Kawaguchi T, Ohtani K, Nakano T, Sato C, Yamada M, Washio T, Arafune T, Tsujita T, Konno A, Satomi S, Takayama K, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet: Evolution from shock / bubble interaction to neurosurgical application. *Shock Waves* 27:1-14, 2017

査読有

Nakagawa A, Ohtani K, Armonda R, Tomita H, Sakuma A, Mugikura S, Takayama K, Kushimoto S, Tominaga T. Primary blast-induced traumatic brain injury: lessons from lithotripsy. *Shock Waves* November 2017, Volume 27, Issue 6, pp 863-878 査読有

Endo H, Endo T, Nakagawa A, Fujimura M, Tominaga T. Application of actuator-driven pulsed water jet in aneurysmal subarachnoid hemorrhage surgery: its effectiveness for dissection around ruptured aneurysmal walls and subarachnoid clot removal. *Neurosurg Rev* 40(3):485-493, 2017 査読有

Kamiyama Y, Yamashita S, Nakagawa A, Fujii S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Ito A, Abe T, Tominaga T, Arai Y. The Piezo Actuator-Driven Pulsed Water Jet System for Minimizing Renal Damage after Off-Clamp Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Tohoku J Exp Med* 243: 57-65, 2017 査読有

Ogawa Y, Niizuma K, Tominaga T. Recovery from diabetes insipidus and preservation of thyroid function after craniopharyngioma removal and pituitary stalk sectioning. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Nov;162:36-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.09.005. Epub 2017 Sep 9. 査読有

Ogawa Y, Niizuma K, Tominaga T. Fine morphological evaluation of hypothalamus in patients with hyperphagia. *Acta Neurochir (Wien)* 159:865-887, 2017 査読有

Tashiro R, Ogawa Y, Tominaga T. Rapid Deterioration of Latent HBV Hepatitis during Cushing Disease and Posttraumatic Stress Disorder after Earthquake. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 78:407-411, 2017 査読有

Omodaka S, Ogawa Y, Sato K, Matsumoto Y, Tominaga T. Preoperative embolization and immediate removal of a giant pituitary adenoma: a case report. *BMC Res Notes* 10:63, 2017 査読有

Ogawa Y, Niizuma K, Tominaga T. Fine morphological evaluation of hypothalamus in patients with hyperphagia. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Feb 21. doi: 10.1007/s00701-017-3112-5. [Epub ahead of print] 査読有

- Endo T, Wenting J, Nakagawa A, Endo H, Sagae Y, Iwasaki M, Tominaga T. New Application of Actuator-Driven Pulsed Water Jet for Spinal Cord Dissection: An Experimental Study in Pigs. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017 Mar;78(2):137-143. doi: 10.1055/s-0036-1584919. 査読有
- Ogawa Y, Niizuma K, Mugikura S, Tominaga T. Ischemic pituitary adenoma apoplexy-Clinical appearance and prognosis after surgical intervention. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Sep;148:142-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.013. 査読有
- Ogawa Y, Sato K, Matsumoto Y, Tominaga T. Evaluation of Fine Feeding System and Angioarchitecture of Giant Pituitary Adenoma--Implications for Establishment of Surgical Strategy. *World Neurosurg*. 2016 Jan;85:244-51. doi: 10.1016/j.wneu.2015.09.087. 査読有
- Endo H, Endo T, Nakagawa A, Fujimura M, Tominaga T. Application of actuator-driven pulsed water jet in aneurysmal subarachnoid hemorrhage surgery: its effectiveness for dissection around ruptured aneurysmal walls and subarachnoid clot removal. *Neurosurg Rev*. 2016 Dec 22. doi: 10.1007/s10143-016-0809-5. [Epub ahead of print] 査読有
- Takahashi Y, Iwasaki M, Nakagawa A, Sato S, Nakasato N, Tominaga T. Predicting Tissue Breaking Strengths in the Epileptic Brain with T2 Relaxometry: Application of Pulsed Water Jet Dissection System for Epilepsy Surgery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016 Nov 30. [Epub ahead of print] .DOI: 10.1055/s-0036-1593959 査読有
- Nakano T, Sato C, Yamada M, Nakagawa A, Yamamoto H, Fujishima F, Tominaga T, Satomi S, Ohuchi N. A laser-induced pulsed water jet for layer-selective submucosal dissection of the esophagus. *Laser Ther*. 2016 Oct 1;25(3):185-191 査読有
- ⑳ Nakanishi C, Nakano T, Nakagawa A, Sato C, Yamada M, Kawagishi N, Tominaga T, Ohuchi N. Evaluation of a newly developed piezo actuator-driven pulsed water jet system for liver resection in a surviving swine animal model. *Biomed Eng Online*. 2016 Jan 25;15:9. doi: 10.1186/s12938-016-0126-9. 査読有
- ㉑ Kawaguchi T, Nakagawa A, Endo T, Fujimura M, Sonoda Y, Tominaga T. Ventricle wall dissection and vascular preservation with the pulsed water jet device: novel tissue dissector for flexible neuroendoscopic surgery. *J Neurosurg*. 2016 Mar;124(3):817-22. doi: 10.3171/2015.3.JNS142121. 査読有
- ㉒ 中川敦寛、池田浩治、池野文昭、伊藤香織、五十嵐修一、高橋千明、富永悌二。「真の」アンメットニーズに基づいた医療機器開発：東北大学病院ベッドサイドソリューションプログラム（ASU）とバイオデザイン。機能的脳神経外科 55: 73-39, 2016 査読有
- ㉓ 中川敦寛、川口奉洋、遠藤俊毅、小川欣二、山下慎一、荒船龍彦、加藤峰士、鷺尾利克、荒井陽一、富永悌二。パルスレーザージェットメス：原理開発から臨床試験まで。レーザー学会誌 44(3), 165-168, 2016-03 査読有
- ㉔ Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. Prognostic factors of craniopharyngioma with special reference to autocrine/paracrine signaling: underestimated implication of growth hormone receptor. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct;157(10):1731-40. doi: 10.1007/s00701-015-2519-0. 査読有
- ㉕ Ogawa Y, Tominaga T. Sellar and parasellar tumor removal without discontinuing antithrombotic therapy. *J Neurosurg*. 2015 Sep;123(3):794-8. doi: 10.3171/2014.9.JNS141088. 査読有
- ㉖ 中川敦寛、遠藤俊毅、川口奉洋、富永悌二。パルスウォータージェットメスを用いた精密手術用治療器。精密工学会誌 Vol. 81 (2015) No. 4 p. 293-297. Doi:10.2493/jjspe.81.293 査読有
- 〔学会発表〕(計 2 件)
1. Fine morphological evaluation of hypothalamus in patients with hyperphagia  
Yoshikazu Ogawa, Kuniyasu Niizuma, and Teiji Tominaga  
2<sup>nd</sup> international conference on obesity and chronic diseases  
July 6-8, 2017 at San Francisco
  2. Evaluation of fine feeding system and angioarchitecture of giant pituitary

adenoma  
Yoshikazu Ogawa, Kenichi Sato, Yasushi  
Matsumoto, and Teiji Tominaga  
12<sup>th</sup> congerss of the European skull base  
society  
May 26-28, 2016 at Berlin

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小川 欣一 (OGAWA, Yoshikazu)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：60606383

### (2) 研究分担者

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)  
東北大学・大学病院・特任准教授  
研究者番号：10447162

川口 奉洋 (KAWAGUCHI, Tomohiro)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：10723447

鷺尾 利克 (WASHIO, Toshikatsu)  
国立研究開発法人産業技術総合研究所・健  
康工学研究部門・主任研究員

研究者番号：40358370

荒船 龍彦 (ARAFUNE, Tatsuhiko)  
東京電機大学・理工学部・准教授  
研究者番号：50376597

大谷 清伸 (OOTANI, Kiyonobu)  
東北大学・流体科学研究所・特任准教授  
研究者番号：80536748

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし