

平成 30 年 5 月 29 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：15K10572

研究課題名(和文) 新規パルスジェットメスによる無阻血腎部分切除術の開発

研究課題名(英文) Development of off-clamp partial nephrectomy using a piezo actuator-driven pulsed water jet system

研究代表者

山下 慎一 (Yamashita, Shinichi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：10622425

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)：腎癌術後の腎機能を向上させるために、無阻血で安全に腎部分切除術が行えるパルスジェットメスを開発した。

まず、ブタ腎臓の破断強度を測定し、腎被膜や腎盂を損傷せずに腎実質を切離するパルスジェットメスの条件を見出した。その条件をもとに腹腔鏡用のパルスジェットメスを開発した。次に、ラットを用いて腎部分切除後の残存腎の腎損傷を評価し、パルスジェットメスは既存の凝固切開装置よりも術後の残存腎の腎損傷を軽減させることができた。さらに、ヒトの正常腎と腎癌の破断強度を測定した。腎癌の被膜は正常腎実質よりも破断強度が高く、腎癌を損傷せずに腎実質をパルスジェットメスで切離できる可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel surgical device, a piezo actuator-driven pulsed water jet (ADPJ) system to improve the renal function after partial nephrectomy (PN) for renal cell carcinoma.

The breaking strength of renal capsule or the renal calix was higher than renal parenchyma in the swine. By setting ADPJ pressure to renal parenchymal intensity, off-clamp laparoscopic PN using the ADPJ system could be performed with little bleeding. Also, the ADPJ system resulted in less renal damage after off-clamp PN than existing thermal coagulation devices in a rat model. Finally, the breaking strength of the pseudo tumor capsule was higher than that of renal parenchyma in human kidney. If the ADPJ pressure was set to the same intensity of renal parenchyma, the ADPJ system might dissect the renal parenchyma safely, not injured the pseudo tumor capsule.

研究分野：Urology

キーワード：腎部分切除術 腎癌 無阻血 パルスジェットメス

1. 研究開始当初の背景

検診などに腹部超音波検査や CT 検査が用いられるようになり、偶然発見される小径腎細胞癌(腎癌)が増加している。さらに、慢性腎臓病という考えが普及し、術後の腎機能が生命予後に関与することが明らかとなってきた。これまで、腎癌の標準治療は根治的腎摘除術であったが、最近では腎機能温存の観点から腎部分切除術が広く行われている。腎部分切除術では腎癌を損傷せずに摘出することが癌制御の観点でとても重要で、腎癌の周囲に一部正常腎実質をつけるように腎臓を切離するのが一般的である。正常腎を多く切除すれば腎癌を損傷する危険性は減るが、残存腎が少なくなり腎機能が低下する。一方、正常腎を少なく切除すれば残存腎は多くなるが、腎癌を損傷する危険性が高くなる。

また、腎臓は血液中の老廃物や余分な水分を排出して体のバランスを保つのにとても重要な臓器で血流が非常に豊富である。そのため、腎部分切除術の際には出血量を減らしたり、術野を確保したりするために腎動脈を阻血することが一般的で、阻血による腎機能障害が大きな課題となっている。そこで、病変の摘除と機能温存の両立が求められる腎部分切除術では無阻血で安全に行える術式を開発することが重要である。

病変の摘出や止血に用いる既存の手術用治療器は程度の差はあるものの、凝固による残存腎障害を生じる。腎部分切除術後の腎機能を温存させるには、腎動脈阻血と凝固による正常細胞の損傷を軽減させることが必要である。それらの問題を克服するには既存の治療機器ではなく、新たな手術用治療器の開発が必須である。

2. 研究の目的

パルスジェットメスは東北大学における医工連携プロジェクトとして基礎原理から開発を進めている手術用治療器で、細血管温存下に組織を剥離できるのが特徴である。術後の腎機能温存を向上させるために、無阻血で安全に腎部分切除術が行えるパルスジェットメスを開発することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) パルスジェットメスを用いた無阻血腎部分切除術の開発

【対象】ブタ

【方法】ブタの腎臓にパルスジェットメスを使用し、その切開能や血管温存、組織障害の程度を評価した。そして、腎臓に対するパルスジェットメスの条件(エネルギー、ノズルの形状など)を検討した。パルスジェットメスを用いた無阻血下での腎部分切除術を施行し手術時間や出血量などを評価した。

(2) パルスジェットメスによる術後変化の検証

【対象】ラット

【方法】パルスジェットメスが腎組織に与える影響を明らかにするために、パルスジェットメスによる無阻血腎部分切除術後の残存腎と既存の凝固切開装置を用いた腎部分切除術後の残存腎を比較し、術後の組織障害を検討した。

(3) ヒト摘出臓器(腎臓)を用いたパルスジェットメスの検討

【対象】ヒト腎臓

【方法】腎臓は一般に被膜に包まれており、根治性を得るために被膜を損傷せずに腎臓を摘出することが重要である。腎臓に対して根治的腎摘除術が施行され、そこで採取されたヒト腎臓の破断強度を測定し腎臓を損傷せずに腎臓を切離できるかを検討した。

4. 研究成果

(1) パルスジェットメスを用いた無阻血腎部分切除術の開発

パルスウォータージェットメスはピエゾ素子によりウォータージェットをパルス状、つまり断続的に発生させる手術用治療器である。パルスジェットメスは熱損傷がなく、細血管を温存しながら組織を切開することができる。

ブタの腎臓の各部位の破断強度を測定し、腎実質が腎被膜や腎盂・腎杯よりも破断強度が有意に低いことが判明した。パルスジェットメスの条件を調節することで腎被膜や腎盂・腎杯を損傷せずに、しかも細血管を温存しながら腎実質を切離することができた。

全身麻酔下のブタに対して、パルスジェットメスを用いて長径 4cm、腎杯が見える深さまで無阻血で腎部分切除を行った。具体的には、パルスジェットメスの特徴を応用してパルスジェットメスで腎を切開し、温存した血管をバイポーラーで凝固切離して腎臓の一部を摘除した。

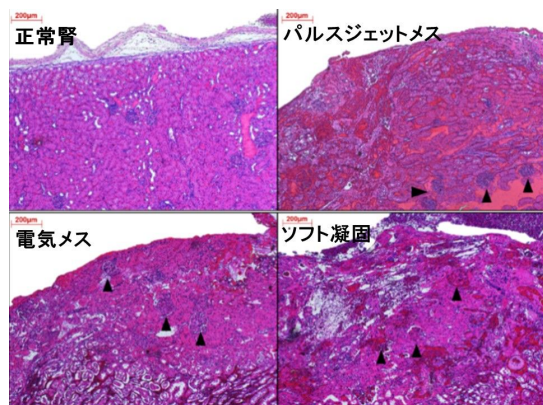
開発した腹腔鏡用パルスジェットメスを用いた腹腔鏡下無阻血腎部分切除術と開腹での無阻血腎部分切除術を施行し、手術時間と出血量を検討した。パルスジェットメスを用いた腎部分切除の時間に差を認めなかったが、出血量は腹腔鏡下手術の方が有意に少なかった。



腹腔鏡用パルスジェットメス

また、腎部分切除術後の残存腎を切除直後に採取し、残存腎の切除面を組織学的に評価した。パルスジェットメスでは切除面の内部に出血を認めたが、電気メスやソフト凝固と

比較して腎の損傷が少なかった。



(2) パルスジェットメスによる術後変化の検証

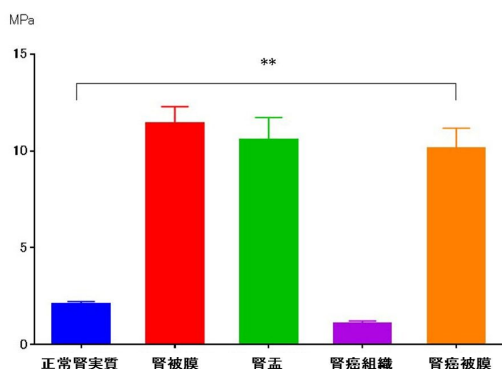
ラットを対象にパルスジェットメスを用いた腎部分切除後の腎機能および残存腎の腎損傷の程度を既存の凝固切開装置による腎部分切除術後と比較した。術後の腎機能は電気メス群よりもパルスジェットメス群で有意に低値であった。

また、組織学的評価では電気メス群では腎部分切除部の凝固変性が術後徐々に拡大していく傾向を認め、1ヶ月目以降は尿細管間質構造の変化が残存し腎損傷が持続していた。一方、パルスジェットメス群では切除による損傷は軽微であった。

本研究にてパルスジェットメスを用いることで既存の凝固切開装置よりも術後の残存腎の腎損傷が少なく、パルスジェットメスは慢性腎臓病を軽減させ生命予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

(3) ヒト摘出臓器（腎臓）を用いたパルスジェットメスの検討

腎癌にて根治的腎摘除術が施行され本研究に同意が得られた症例の摘出標本の一部を使用して、正常腎実質、腎被膜、腎盂、腎癌組織、腎癌被膜の破断強度を測定した。正常腎実質と腎癌組織は腎被膜、腎癌被膜や腎盂よりも破断強度が低いことが明らかとなった。



パルスジェットメスの条件を腎実質が切離でき、腎癌の被膜を損傷しない強さに調整

することで腎癌を損傷せずに腎部分切除術が行える可能性を見出した。

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 2 件)

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*, 査読有、243、2017、57-63、doi: 0.1620/tjem.243.57
中川敦寛、川口奉洋、遠藤俊毅、小川欣一、山下慎二、荒船龍彦、加藤峰士、鷲尾利克、荒井陽二、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、レーザー研究、査読有、44、2016、165-168、<http://iss.ndl.go.jp/books/R100000002-I000000031478-00>

[学会発表](計 6 件)

Kamiyama Y, Yamashita S, Nakagawa A, Fujii S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Ito A, Abe T, Tominaga T, Arai Y, Development of new surgical device: A piezo-actuator pulsed water jet system reduces renal damages after off-clamp partial nephrectomy in a rat model, American Urological Association Annual Meeting 2017、2017年5月14日、ボストン(アメリカ)

Kamiyama Y, Yamashita S, Nakagawa A, Fujii S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Ito A, Abe T, Tominaga T, Arai Y, Novel piezo actuator-driven pulsed water jet system is safe and effective surgical device in off-clamp laparoscopic partial nephrectomy, Japan-NIH symposium、2017年2月16日、星陵オーデトリウム(宮城県仙台市)
Kamiyama Y, Yamashita S, Nakagawa A, Fujii S, Mitsuzuka K, Yamada Y, Kaiho Y, Ito A, Tominaga T, Arai Y, New piezo actuator-driven pulsed water jet system reduces renal damage after off-clamp laparoscopic partial nephrectomy in swine、第33回日韓泌尿器科会議、2016年10月8日、リンクステーションホール青森(青森県青森市)

神山佳展、山下慎二、中川敦寛、藤井紳司、三塚浩二、海法康裕、伊藤明宏、富永悌二、荒井陽二、新規パルスウォータージェットメスを用いた腹腔鏡下無阻血腎部分切除、第13回泌尿器科再生研究会(研究会賞受賞)、2016年6月18日、鳥取大学医学部記念講堂(鳥取県米子市)

Kamiyama Y, Yamashita S, Nakagawa A,
Fujii S, Kaiho Y, Ito A, Tominaga T, Arai Y,
Novel piezo actuator-driven pulsed water jet
system reduces renal damage after off-clamp
partial nephrectomy in a rat model、第104回
日本泌尿器科学会総会（総会賞受賞）、
2016年4月23日、仙台国際センター
（宮城県仙台市）
神山佳展、山下慎一、中川敦寛、藤井
紳司、三塚浩二、海法康裕、伊藤明宏、
富永悌二、荒井陽一、パルスウォーター
ジェットメスを用いた腹腔鏡下無阻血
腎部分切除術の開発、第29回日本泌尿
器科内視鏡学会、2015年11月19日、
京王プラザホテル（東京都新宿区）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 慎一（YAMASHITA, Shinichi）
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：10622425

(2) 研究分担者

荒井 陽一（ARAI, Yoichi）
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50193058

中川 晴夫（NAKAGAWA, Haruo）
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：80222574

海法 康裕（KAIHO, Yasuhiro）
東北大学・医学系研究科・講師
研究者番号：30447130

中川 敦寛（NAKAGAWA, Atsuhiko）
東北大学・医学系研究科・講師
研究者番号：10447162

安達 尚宣（ADACHI, Hironobu）
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：20706303

大谷 清伸（OTANI, Kiyonobu）
東北大学・流体科学研究所・助教
研究者番号：80536748

川守田 直樹（KAWAMORITA, Naoki）
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：00617524

川崎 芳英（KAWASAKI, Yoshihide）
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号：80722256

川口 奉洋（KAWAGUCHI, Tomohiro）
東北大学・大学病院・非常勤講師
研究者番号：10723447

(3) 研究協力者

神山 佳展（KAMIYAMA, Yoshihiro）

藤井 紳司（FUJII, Shinji）