

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32692

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01340

研究課題名(和文) 硬膜外腔内視鏡下手術における癒着剥離用超音波デバイスの開発

研究課題名(英文) Development of ultrasonic device for percutaneous epidural lysis of adhesions

研究代表者

苗村 潔 (NAEMURA, Kiyoshi)

東京工科大学・医療保健学部・准教授

研究者番号：90302752

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)：脊椎と脊髄神経の間にある硬膜外腔という狭小空間で使用するワイヤ型超音波振動子の開発に向けて、ペインクリニック領域で臨床使用が盛んなRaczカテーテルに注目し、その先端を超音波振動させることで強固な癒着の剥離が可能かを評価することを目的とした。ランジュバン振動子にRaczカテーテルの先端を固定した実験装置により、スチレンフォームへの穿刺力が40%程低下する一方で、温度上昇は2℃に抑えられ、有効性が示された。

研究成果の概要(英文)：Epidural adhesions cause chronic pain. To rescue from pain, percutaneous epidural lysis of adhesions with Racz catheter has conducted in recent years. Rigid adhesions cannot resolve only by injection of hyaluronidase through the Racz catheter. In order to develop a new methodology, current research is a feasibility study for adding ultrasonic vibration to the tip of the Racz catheter. Racz catheter cut from the tip was fixed to the Langevin-type ultrasonic vibrator as a prototype. A styrene foam block was employed as specimen of substitute for adhesion. The prototype fixed with a load cell were moved linearly against the specimen. Temperature near the insertion point was measured by a thermography. As results, insertion force decreased up to 40% owing to the ultrasonic vibration, while temperature increased only 2 degrees Celsius.

研究分野：医用システム

キーワード：超音波振動子 Raczカテーテル ペインクリニック 穿刺反力 温度分布

1. 研究開始当初の背景

平成 25 年度 (2013 年度) 厚生労働省国民生活基礎調査によると、腰痛症は日本人 1000 人に対して男性の 92 人 (有訴者率 1 位)、女性の 118 人 (有訴者率 2 位) が症状を訴え、約半数の人が通院している。平成 22 年度と比べて有訴者率が増加し、いわば国民病となっている腰痛症について、日本整形外科学会、日本腰痛学会は、科学的根拠に基づく「腰痛診療ガイドライン」を策定し、平成 24 年 (2012 年) に発刊した。腰痛症の治療には、消炎鎮痛薬などの薬物療法、注射による神経ブロック療法、温熱や牽引、装具などの理学療法、運動療法、脊椎固定術などの手術療法がある。「腰痛診療ガイドライン」では強い科学的根拠に基づいている治療法として、非ステロイド系消炎鎮痛薬の投与と運動療法を推奨している。

一方、非ステロイド系消炎鎮痛薬や神経ブロック療法の効果がない難治性腰下肢痛に対して、平成 16 年 (2004 年) より「硬膜外腔内視鏡による難治性腰下肢痛の治療」が厚生労働省の先進医療に登録された。現在、12 施設で先進医療として年間平均 16.4 症例実施されているが、先進医療を申請していない施設も含めると年間合計 310 症例以上行われている¹⁾。治療成績の全国調査結果によると、治療後 6 ヶ月にわたり除痛効果が得られている²⁾。一方、1 年間に 67 例実施した施設が行なったアンケート調査結果³⁾では、治療 3 か月目の患者満足度が 60% であっても、治療から 6 か月経つと患者満足度は 43% に低下し、悪い評価は 18% から 30% に増加した。原因として再癒着による症状の再発、悪化が挙げられている。

国外ではアメリカ合衆国、イギリス、ドイツ、韓国、スペイン、オランダなどで、臨床研究がおこなわれている。例えば、磁気共鳴画像よりも硬膜外腔内視鏡画像による診断の方が優れていること⁴⁾や、癒着が堅固な時にホロミウム YAG レーザによる蒸散が効果的である⁵⁾ことなど、硬膜外腔内視鏡は臨床上の優位性が示され、益々世界中で利用されるようになると予想される。

硬膜外腔内視鏡による治療は、脊柱管狭窄症、腰椎手術後症候群への適用が多い。両症例とも硬膜外腔内に癒着があり、神経を圧迫していることが原因である。現在は、硬膜外腔内視鏡を挿入後、癒着剥離と薬剤投与の治療を内視鏡本体を使って実施している。そのため、鈍的な剥離に限定され、索状物の切離や強固な癒着に対しては対応できておらず、治療が不十分となり、痛みの再発の一因となっている。5 年間で 44 症例に対して実施した硬膜外腔内視鏡について、癒着剥離の程度と有効率の経時変化を調査した結果⁶⁾では、神経根部の剥離ができた症例 (79%) では 3 ヶ月後の有効率が 37% 以上であったが、神経根部の剥離ができなかった症例 (21%) では有効率が 0% となった。以上のように、全ての

症例で癒着剥離が可能となり、治療による疼痛消失効果が半年以上持続させられる技術の開発が求められている。

2. 研究の目的

難治性腰下肢痛に対して硬膜外腔内視鏡下で神経根を露出させて治療できるように、癒着剥離可能な超音波デバイスを開発する。超音波振動による組織破碎モデル、超音波振動を細径ワイヤの先端に高出力で伝える技術、索状物の切離や強固な癒着の剥離に有効な振動子先端形状を明らかにするのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 関連学会や施設での調査

ペインクリニック学会 (2015 年 第 49 回大会、2016 年 第 50 回大会)、臨床麻酔学会 (2016 年 第 36 回大会)、内視鏡外科学会 (2017 年 第 30 回大会) にて調査を行った。

ペインクリニック領域の施設調査として、韓国大邱市のウリドル病院を 2016 年 9 月 23 日に日本国内の病院医師 3 名と共に訪問し、Racz カテーテルの手術見学と朴教授との意見交換を実施した。

(2) 超音波振動による組織への影響調査

超音波が生体組織に与える影響についての文献調査と、ブタ組織を用いた実験を行った。

実験は食肉処理場から購入したブタ背骨の黄色靭帯 0.3 g、神経 0.5 g、脂肪 1 g を摘出し、リン酸緩衝液 2 mL と共にマイクロチューブに入れた。超音波振動の影響を調べるために、マイクロチューブに入った各組織を超音波洗浄器 (ASU-6、アズワン) に入れ、1 分間と 6 分間処理をしたものと、超音波処理しないものを作成した。その後、試料にクロロホルムを 2 mL 加えて遠心分離し上清を回収した。上清 500 μ L を純水で 2 倍希釈し、分光光度計 (UVmini-1240、島津製作所) で 595 nm での吸光度を測定した。酸性条件下でタンパク質と結合することの出来る Coomassie brilliant blue G-250 を 100 μ L 加えて、595 nm での吸光度を測定した。超音波処理しない試料との差を求めた。

(3) ワイヤ型超音波振動子の試作と実験による評価

研究分担者の森田剛氏の研究室で製作したランジュバン型振動子に臨床使用されている Racz カテーテルを先端から 15 mm 分切断したものをエポキシ樹脂系接着剤で固定した。Racz カテーテルを固定した振動子の共振周波数をインピーダンスアナライザにより計測し、51.03 kHz と結果を得た。その後、

Racz カテーテルを固定した振動子にロードセルを装着し、直線的に移動するリニアステージにのせた。リニアステージの水平となす角度を 90°とし、試験片に向けてステージを移動させて、Racz カテーテル先端を刺し込んだ時の反力を計測した。ステージ移動速度は 0.8 mm/s, 10 mm/s とした。共振周波数で 40 V の正弦波入力を高速バイポーラ電源によりランジュバン振動子に入力した。試験片にはスチレンフォームを用い、Racz カテーテル先端とスチレンフォームが接触する部位の温度分布をサーモグラフィにより測定した。

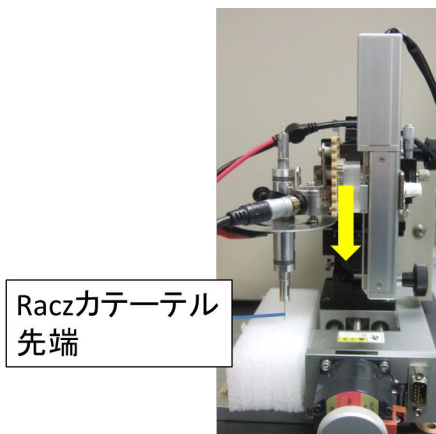


図1 ワイヤ型超音波振動子実験装置

4. 研究成果

(1) 関連学会や施設での調査

ペインクリニック学会において、硬膜外神経根形成術には Racz カテーテルが多く用いられ、硬膜外腔内視鏡では到達できない領域に有用とされていること、ヒアルロニダーゼによる化学的溶解を利用した方法であるが日本では未承認であることがわかった。また、硬膜外腔内視鏡に関する研究会（エピドラスコピー研究会）が臨床麻酔学会と同時開催されてきたが、2016年の第17回をもって同研究会は終了となった。以上の状況を鑑みて、Racz カテーテルに超音波振動を付加して機械的な癒着剥離が可能のように改良する方向性を計画した。

内視鏡外科学会では癒着剥離や超音波凝固切開装置の現状について情報収集し、本研究と競合する技術が無いことがわかった。

ウリドル病院では8症例を見学し、頸椎2例、腰椎6例、男性3名、女性5名、平均年齢72歳で最高90歳の患者もおり、Racz カテーテルの低侵襲性が明らかであった。X線照射装置のCアームを、カテーテルと造影剤の撮影に駆使し、短時間に被曝を最低限にするように行われていた。1人の治療時間は10分以内であった。手術見学後の意見交換では、MRI画像からRacz カテーテルの適用が否かを判断していること、癒着剥離により痛みが取り除ける割合は50%程度であるとのことだった。また、強固な癒着に対する対策では、レーザーを使う方法に言及があったが、超音波

振動による方法については特段の意見は頂けなかった。

(2) 超音波振動による組織への影響調査

超音波照射による赤血球の収縮現象に関する研究⁷⁾や、癌治療、ハイパーサーミアを想定した強力超音波照射による組織加温の理論解析と実験⁸⁾⁹⁾が多く見られた。注目している組織が異なり、組織の加熱変性を目的とした方法に関する検討であるため、独自の検討が必要であることがわかった。

実験の結果、図2のように黄色靭帯や神経などの超音波によって損傷がないのが望まれる組織では、タンパク質溶出が見られず、癒着を構成する一部である脂肪については、超音波振動によって破壊が進んでいることが示された。

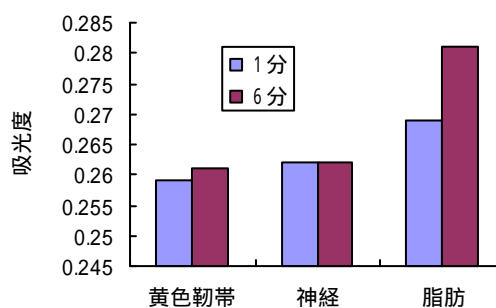


図2 超音波振動付加時間とタンパク質溶出に伴う Coomassie brilliant blue 染色の吸光度の変化

(3) ワイヤ型超音波振動子の試作と実験による評価

図3に示すように、超音波振動を付加することで、刺入反力が37%減少し、より遅い速度で刺入することで効果が大きいこと、摩擦による温度上昇は2と十分に低いことが示された。

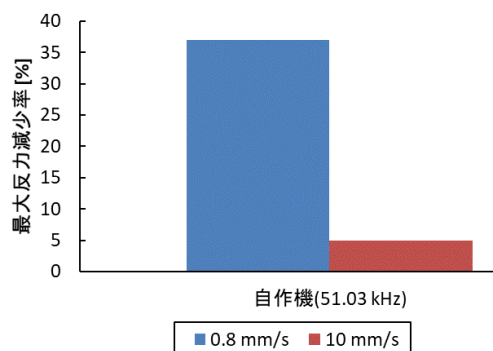


図3 ワイヤ型超音波振動子のスチレンフォームへの最大穿孔反力の超音波振動による減少率の穿孔速度間比較

<引用文献>

- 1) エピドラスコピーのコストに関する調査 - 先進医療施設と先進医療を申請してい

- ない施設との比較 -、石川亜佐子、笹栗智子、平川奈緒美、日臨麻会誌、32(2)、p. 296-300、2012
- 2) エピドラスコピーの治療成績と合併症の全国調査結果、村井邦彦、五十嵐孝、松野由以、玉井謙次、茂木康一、竹内護、日臨麻会誌、32(2)、p. 283-289、2012
 - 3) 当院で行った硬膜外内視鏡 67 例、田口弥人、三浦恭志、柴山元英、中村周、池田尚司、伊藤不二夫、日臨麻会誌、31(3)、p. 538-545、2011
 - 4) Diagnosis of the vertebral level from which low back or leg pain originates. A comparison of clinical evaluation, MRI and epiduroscopy, Bosscher HA, Heavner JE, Pain Pract, 12(7), p. 506-512, 2012
 - 5) Endoscopic surgery of the lumbar epidural space (epiduroscopy): results of therapeutic intervention in 93 patients, Ruetten S. et al., Minim Invasive Neurosurg, 46(1), p. 1-4, 2003
 - 6) エピドラスコピーにおける癒着剥離の程度と有効性の検討、渡邊秀和、滝口規子、千葉知史、伊達久、日臨麻会誌、34(2)、p.312-318、2014
 - 7) 超音波照射による赤血球の収縮のメカニズムの基礎研究、カワン・スタント、小林正広、奥島基良、信学技報、US98-1、p. 1-8、1998
 - 8) 強力超音波照射による癌治療に関する理論解析とファントム加温実験、戸田康永、山路雅人、藤井麻美子、金井寛、医用電子と生体工学、36(2)、p.101-110、1998
 - 9) Non-invasive measurement of temperature distributions during hyperthermia treatments using ultrasound B-mode images, Y. Iseki, D. Anan, T. Saito, Y. Shindo, F. Ikuta, K. Takahashi, K. Kato, Thermal Med, 32(4), p.17-30, 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

H. Yokozawa, J. Twiefel, M. Weinstein, T. Morita, Dynamic resonant frequency control of the ultrasonic transducer for stabilizing the resonant state in wide frequency band, Jpn. J. Appl. Phys, 査読有, vol.56, 07JE08, 2017
DOI: 10.7567/JJAP.56.07JE08

H. Yokozawa, J. Twiefel, M. Weinstein, H. Hosaka and T. Morita, Dynamic control of the resonant frequency of ultrasonic transducer, Sensors and Actuators A, 査読有, vol.262, 2017, 64-67.
DOI: 10.1016/j.sna.2017.04.052

〔学会発表〕(計 6 件)

K. Naemura, H. Muramatsu, T. Morita, Ultrasonic vibration of the Racz catheter's tip for adhesiolysis, 13th Asian Conference on Computer Aided Surgery, November 26, 2017, Asian Institute of TeleSurgery (Changhua, Taiwan)

T. Morita, H. Yokozawa, M. Weinstein, J. Twiefel, Resonant frequency tunable langevin transducer, International Conference on Advanced Electromaterials 2017, November 22, 2017, Ramada Plaza Jeju Hotel (Jeju Island, Korea)

苗村 潔, 澤嶋 萌香, 村松 宏, 森田 剛, 硬膜外神経形成術用ワイヤ型超音波デバイスの基礎研究~ Racz カテーテルへの超音波振動による癒着剥離機構付加, 第 26 回日本コンピュータ外科学会大会, 2017 年 10 月 30 日, 名古屋大学(愛知県名古屋市) 澤嶋 萌香, 苗村 潔, 村松 宏, 癒着剥離のための超音波デバイスによる組織への影響の定量的評価, 日本機械学会 第 29 回バイオエンジニアリング講演会, 2017 年 1 月 20 日, ウィンクあいち(愛知県名古屋市)

土生 倅也, 森田 剛, 苗村 潔, 超音波トロッカーの貫通性能の研究, ライフサポート学会 第 25 回フロンティア講演会, 2016 年 3 月 9 日, 東京工科大学(東京都大田区)

森田 康貴, 森田 剛, 苗村 潔, 超音波振動子によるキャピテーションと損傷に関する研究, ライフサポート学会 第 25 回フロンティア講演会, 2016 年 3 月 8 日, 東京工科大学(東京都大田区)

6. 研究組織

(1)研究代表者

苗村 潔 (NAEMURA, Kiyoshi)
東京工科大学・医療保健学部・准教授
研究者番号: 9 0 3 0 2 7 5 2

(2)研究分担者

森田 剛 (MORITA, Takeshi)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授
研究者番号: 6 0 3 4 4 7 3 5

(3)連携研究者

村松 宏 (MURAMATSU, Hiroshi)
東京工科大学・応用生物学部・教授
研究者番号: 2 0 3 7 3 0 4 5

(4)研究協力者

澤嶋 萌香 (SAWASHIMA, Moeka)
東京工科大学・応用生物学部・4 年

横澤 宏紀 (YOKOZAWA, Hiroki)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・
博士課程