

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：15K10018

研究課題名(和文) 新規パルスジェットメスを用いた内視鏡下肝臓手術の開発

研究課題名(英文) Development of the piezo-actuator pulsed water jet system for laparoscopic liver resection

研究代表者

中西 史(Nakanishi, Chikashi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：00547408

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)：腹腔鏡手術用のピエゾ駆動方式パルスジェット(ADPJ)を作成し、豚を用いた腹腔鏡下肝部分切除比較実験を行ったところ、既存の手術器具と同等の出血量と手術時間で腹腔鏡下肝部分切除が可能であった。さらに先端3穴のADPJを作製したところ、切除速度は向上したが、駆動電圧や周波数によって大きく速度が変動することも判明した。ヒト切除肝を用いた物性値測定実験では、ADPJで硬変肝でも脈管を温存し肝実質破碎可能であることが示唆された。ラットを用いた比較実験では、ADPJは既存器具より術後肝逸脱酵素の上昇が軽度であり、切除に伴う肝障害が軽減される可能性を示唆することができた。

研究成果の概要(英文)：We assessed the feasibility of a newly developed, piezo actuator driven pulsed water jet (ADPJ) for laparoscopic liver resection in swine model. Laparoscopic liver resection was safely performed using ADPJ without increasing surgical duration or blood loss. And we built a prototype of ADPJ with three nozzles to improve resection speed. ADPJ with three nozzles improved resection speed, but it was noted experimentally that its resection speed depends on the driving voltage and pulse frequency. The physical properties of human liver were evaluated. There were significant differences in the breaking strength among three groups (cirrhotic liver parenchyma, hepatic vein, and Glisson's sheaths). It was suggested that ADPJ can be used for liver resection in cirrhotic patients. Furthermore, animal experiments using rat model showed that ADPJ attenuate hepatic damage more than ultrasonic surgical aspirator after liver resection.

研究分野：肝臓外科

キーワード：パルスジェット 腹腔鏡下肝部分切除 多ノズル 肝障害

1. 研究開始当初の背景

止血能力に優れたエネルギーデバイスは肝臓手術の出血量減少に大きく寄与してきたが、ときに熱損傷から思わぬ合併症を起こす(金本真美ら、外科,2013)。また、肝実質破碎と迅速正確な脈管の分離なしには、安全で適切な肝臓手術は不可能であり、その方法は主に鉗子等による用手法と超音波外科吸引装置を用いる二通りがある。主な欠点として、用手法は高度な技術と経験を要すること、超音波外科吸引装置は熱を発生するうえに、微細な脈管は損傷が生じ易く、肝硬変では静脈損傷を生じ易くなること(島田和明ら、肝胆膵高難度外科手術,2010)が挙げられる。連続噴流を用いたウォータージェットは1980年代より肝切除へ応用されていた(Papachristou, Br J Surg 1982)。水流を使用するため、組織への熱損傷がなく、100-200 μm の細い脈管も温存可能である(Oertel, Neurosurgery 2003)。また内視鏡下使用も可能で、その自由度も高く、腹腔鏡下肝切除の臨床報告(Rau, HPB(Oxford) 2008)や、体表に全く傷を残さないNOTE(natural orifice transluminal endoscopic surgery)肝切除の大動物成功例(Shi, World J Gastroenterol 2011)も報告されている。しかし、水量の多さに起因する医療従事者への飛沫感染の可能性、視野の悪化や、切開深達度の微調整の困難さなどの問題がある(Une, Cancer Chemother Pharmacol 1989)。このように、いずれの方法も課題を有しており、肝臓手術をより安全な手術とするためにも、革新的な進展が待たれる。そこで我々は、ウォータージェットの水量の多さに起因する欠点を克服する非定常噴流(パルスジェット)方式を開発してきた(Nakagawa, Proceedings of the Tenth ICFD 2013)。

このパルスジェットは、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する。脳神経外科領域では、下垂体腫瘍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(Ohki, Laser Surg Med 2004)。また、内視鏡使用も可能で、大動物で内視鏡下粘膜切除術も成功させた(Sato, Dig Endosc, 2013)。さらに、ピエゾ駆動方式を開発し、駆動電圧の調整により出力の制御と組織切開深達度の制御も可能とし(Seto, Rev Sci Instrum 2011)、このピエゾ駆動方式パルスジェットでブタ摘出肝を切除したところ、脈管を適切に温存して肝実質破碎が可能であった(Yamada, Eur Surg Res, 2014)。しかし、既存パルスジェットは、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、最適なパルスジェット射出条件も不明である。

2. 研究の目的

ピエゾ駆動方式パルスジェットを胆汁漏や

熱損傷による合併症を回避し、高い自由度でどのような部位でも少ない出血で安全に腹腔鏡下肝臓手術を行うための、革新的な手術器具として研究開発することを目的とする。

既存ピエゾ駆動方式パルスジェットの課題を克服し、腹腔鏡肝切除に臨床応用可能と証明する為、腹腔鏡操作に最適なピエゾ駆動方式パルスジェットを作成し、その実行可能性と安全性を既存器具と比較検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 腹腔鏡用ピエゾ駆動方式パルスジェットの作成

既存のピエゾ駆動方式パルスジェットを改良。家畜豚を用いて、全身麻酔下に腹腔鏡下肝部分切除術を施行。肝左外側葉下縁の部分切除を行い、術者の官能評価にて、切除しやすい吸引内径や先端形状を評価する。さらに、1回の切除に要する内視鏡カメラの拭き取り回数を計測し、飛沫による内視鏡カメラ汚染を軽減できる形態を評価する。以上より、術者がストレスなく手術可能な形態を作成する。

(2) 家畜豚を用いた腹腔鏡下肝部分切除術比較実験

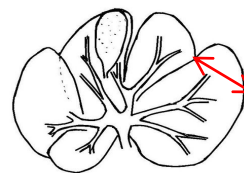


図1 腹腔鏡下肝部分切除実験

家畜豚を用いて全身麻酔下に肝左外側葉の肝部分切除を行なった。全身麻酔導入後に頸部をカットダウンし、内頸静脈および外頸動脈よりCVP測定ラインおよび動脈圧測定ラインを挿入した。ポートは臍下12mm1個、左肋骨弓下12mm2個、右肋骨弓下12mm2個の計5ポートを留置。気腹圧10mmHgで気腹し、左外側葉の下縁を直線上に5cm切除した(図1)。実質破碎には上記(1)で作成したピエゾ駆動方式パルスジェット(パルスジェット群、N=3)もしくは既存の超音波外科吸引装置(超音波群、N=3)を用い、脈管は超音波凝固切開装置で切離し、止血はモノポーラ電気メスを用いた。肝切除終了後直ちに開腹し、切除標本を摘出。さらに肝臓を全摘出した。採血は動脈圧測定ライン挿入直後と肝

切除直後に行なった。ピエゾ駆動方式パルスジェットはノズル径 0.15mm、駆動電圧 60V、水量 6ml/分、pulse rate 400Hz で使用。超音波外科吸引装置は SonoSurg® (超音波出力 50%, 送水量 10%、吸引) を使用した。

(3) 腹腔鏡用 3 穴ピエゾ駆動方式パルスジェットによる豚を用いた腹腔鏡下肝部分切除実験

新たに試作した 3 穴ピエゾ駆動方式パルスジェットを用いて、実験 (2) と同様に家畜豚を用いて全身麻酔下に肝左外側葉の肝部分切除を行ない、ノズル先端の多穴化により、血管温存性を確保したまま切除時間を短縮できるかを検討した。

(4) 豚開腹肝切除による比較実験

家畜豚 (N=3) を用いて、全身麻酔下に開腹し、肝左外側葉、左内側葉、右内側葉より 3 箇所を選択し、Pringle 法による肝流入血遮断下に 3 種類のデバイスで一定時間 (10 ~ 15 分肝) 肝離断を行なった。肝離断のデバイスは既存の超音波外科吸引装置 (CUSA Excel®)、1 穴のピエゾ駆動方式パルスジェット、3 穴のピエゾ駆動方式パルスジェットの 3 種類を使用。肝離断の間に剥離同定された肝実質内の脈管をカウントした (血管温存本数)。最後に肝摘出を行い、離断面積を測定し、切除速さを計算した。

(5) 摘出豚肝臓を用いた条件検討試験

豚摘出肝臓を用いて、3 穴ピエゾ駆動方式パルスジェットと CUSA で肝切除を行い、3 穴ピエゾ駆動方式パルスジェットでの最適な機器条件を検討した。摘出肝臓を長方体に切り分けてゴム板の上に固定。それぞれの機器を用いて、3 分間切除する。その後、切除断面積を測定した。機器の条件は CUSA Excel 出力 60%、吸引 30%、3ml/min、3 穴ピエゾ駆動方式パルスジェットの周波数 133Hz、水量 10ml/min で出力を 100V、120V、140V の 3 条件で検討 (各群 N=5)。周波数 70Hz、出力 140V 水量 5ml/min (N=3) でも検討した。

(6) ヒト切除肝を用いた物性値測定実験

肝腫瘍に対する切除手術にて切除された、肝腫瘍および肝実質、肝静脈およびグリソソ鞘の物性値を、小型卓上試験機 EZ-TEST EZ-S を用いて測定した。プランジャーをサンプル表面から押し込み Breaking point (第一降伏点) を破断点とし、そのときの圧を破断強度として計測した。

(7) ラットを用いたデバイス間肝障害比較試験

9 週例の雄性 Sprague-Dawley ラットをイソフルランで麻酔し、腹部正中切開で開腹。肝左外側葉の被膜をメスで切開し、電気メス、ピエゾ駆動方式パルスジェット、CUSA Excel

で切除肝重量が 1.5g 前後となるように肝部分切除を施行。露出した脈管は結紮切離した。1、3、7、14、28 病日に各群 5 匹ずつ犠牲死させ、検体 (血液、肝臓) を採取した。

4. 研究成果

(1) 腹腔鏡用ピエゾ駆動方式パルスジェットの作成

吸引部分の修正と先端を曲げつつ斜めに 20 度カットすることにより、飛沫の軽減が得られ、飛沫汚染によるカメラ拭き取り回数の軽減が得られた。

豚を用いた腹腔鏡下肝部分切除では、先端を 90 度カットした形状では 6 回の内視鏡先端の汚染による拭き取りが必要であったが、20 度にカットすることにより、カメラ拭き取り回数が 4 回に減少した (それぞれ n=1)。その他、吸引機能を付加し、吸引先端部分にサイドホールを作成した。

(2) 家畜豚を用いた腹腔鏡下肝部分切除術比較実験

使用した豚の体重はパルスジェット群で 50.1 ± 5.0 kg、超音波群で 45.4 ± 1.2 kg、切除肝重量はパルスジェット群 2.7 ± 0.7 g、超音波群 3.2 ± 1.1 g (図 2) であった。術前後の CVP は 2-11mmHg の範囲であった。出血量はパルスジェット群で 43.3ml, 10.1ml, -2ml、超音波群で 39ml, 7.3ml, -42.9ml と変動が大きく、噴射した生理食塩水を腹腔内から回収しきれない分がマイナスとなり正確な計測が出来なかったが、両群とも全例で大量出血を生じることなく安全に肝切除可能であった。離断面の面積はパルスジェット群 3.5 ± 0.8 cm²、超音波群 3.7 ± 0.5 cm² で、切除時間はパルスジェット群 32.7 ± 16.8 分、超音波群 30.7 ± 12.5 分 (図 3) で、求められる肝切除の速さはパルスジェット群 0.119 ± 0.033 cm²/分、超音波群 0.133 ± 0.043 cm²/分であった (図 4)。いずれも有意な差は認めなかった。

採血結果では肝切除前と肝切除後でそれぞれ、ヘモグロビン濃度はパルスジェット群 9.93 ± 1.25 g/dl, 10.13 ± 1.31 g/dl、超音波群 9.97 ± 0.80 g/dl, 10.67 ± 0.85 g/dl、AST がパルスジェット群 19.3 ± 11.0 IU/l、 24 ± 8.9 IU/l、超音波群 19.7 ± 6.0 IU/l, 70 ± 57.2 IU/l、ALT がパルスジェット群 40.7 ± 10.7 IU/l、 40.3 ± 11.2 IU/l、超音波群 64.3 ± 4.7 IU/l, 66 ± 3 IU/l であり、2 群間で血算生化学データへの影響に明らかな違いは認められなかった。また、血清 Na 濃度切除前後差はパルスジェット群では 1 例で 1mEq/l 低下、超音波群で 1 例が 1mEq/l 低下、1 例が 2mEq/l 低下、その他は切除前後で血清 Na 濃度の変化を認めず、パルスジェットで使用する生理食塩水の血清電解質濃度への影響は認められなかった。

以上より、作成した腹腔鏡用ピエゾ駆動方式パルスジェットで、従来器具の同等の安全性で腹腔鏡下肝部分切除が可能であった。

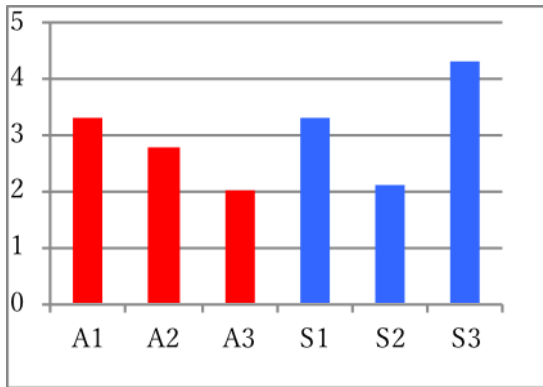


図2 切除肝重量 (g)

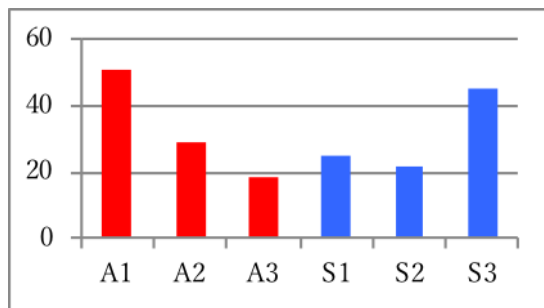


図3 切除時間 (分)

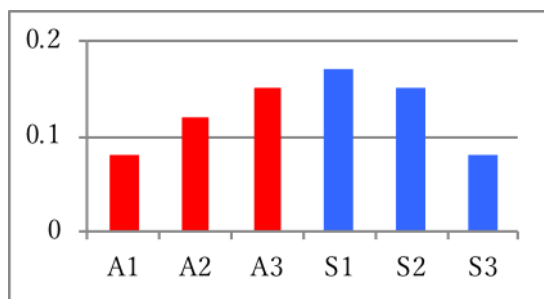


図4 肝切除速さ (cm²/分)

(3) 腹腔鏡用3穴ピエゾ駆動方式パルスジェットを用いた豚を用いた腹腔鏡下肝部分切除実験

3穴ピエゾ駆動方式パルスジェットでは切除時間をデバイス駆動時間で除した離断速さが1.35mm²/秒であった。実験(2)において得られた1穴パルスジェットでの離断速さは0.67±0.001mm²/秒であり、パルスジェットノズル先端の多穴化で切除時間短縮できる可能性が示唆された。

(4) 豚開腹肝切除による比較実験

温存血管本数は1穴ピエゾ駆動方式パルスジェット、3穴パピエゾ駆動方式パルスジェット、CUSA Excel®でそれぞれ、4.7±2.1本、7.3±6.7本、6.7本±2.1本であり、温存本数を切除面積で除した単位面積あたりの温存本数も3回の実験で変動が大きく、明確な差は認められなかった(図5)。切除時間を

デバイス駆動時間で除した離断速さも比較した。ピエゾ駆動方式パルスジェットの条件は1穴で駆動電圧60V、周波数400Hz、水量8ml/minと先行実験と同等、3穴では1回目が140V、133Hz、20ml/min、2回目が140V、300Hz、20ml/min、3回目が100V、300Hz、20ml/minと条件を変更して切除。CUSA Excelは出力60%、3ml/min、吸引30%の条件で切除した。結果は図6のごとく、3穴にすることで1穴より切除速さが上がるが、駆動電圧や周波数によって大きく変動することが判明した。

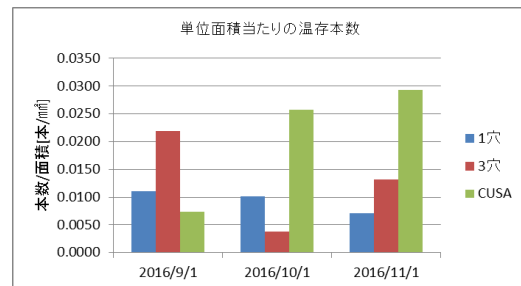


図5 温存血管本数

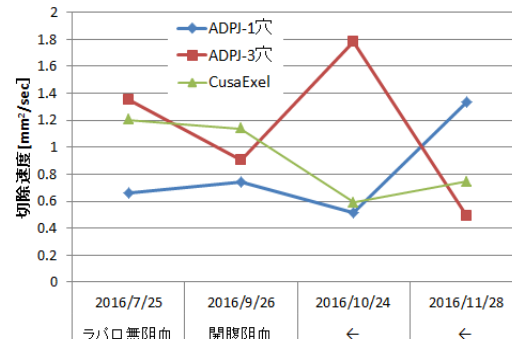


図6 切除速さ (1穴、3穴、CUSA Excel)

(5) 摘出豚肝臓を用いた条件検討試験

切除速さを比較すると3穴ピエゾ駆動方式パルスジェットでは同一周波数、同一水量であれば駆動電圧を高くすると切除速さが増した。3穴ピエゾ駆動方式パルスジェット110V、133Hz、10ml/minでCUSA Excelと同等の切除速度であった(図7)。

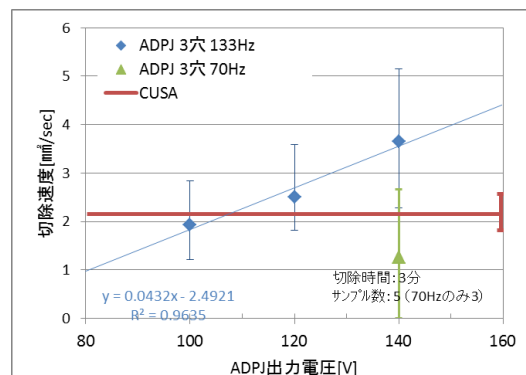


図7 摘出豚肝臓での切除速さ比較

(6) ヒト切除肝を用いた物性値測定実験

切除肝には肝硬変と正常肝を認めた。肝硬変では正常肝よりも破断強度が高かったが、肝静脈やグリソン鞘よりは低かった(図8)。実臨床で肝切除が行われる程度の肝硬変であれば、その肝実質は肝静脈やグリソン鞘といった温存すべき脈管構造物より破断強度が高いため、パルスジェットメスで脈管を温存しつつ肝切除が可能であることが示唆された。

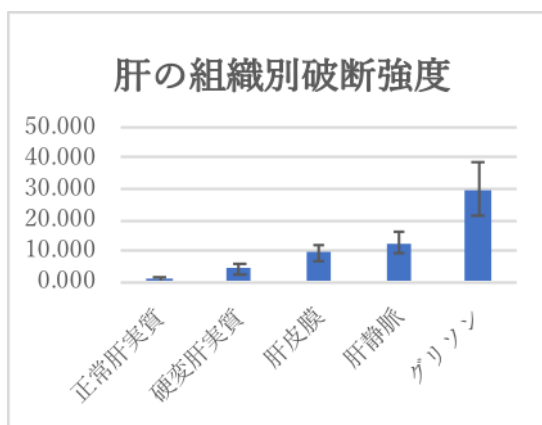


図8 ヒト切除肝臓を用いた物性値

(7) ラットを用いたデバイス間肝障害比較試験

術後1病日でパルスジェット群は電気メスおよびCUSA群と比べて有意にAST、ALTが低値であった(図9 AST, $P < 0.05$)、(図10 ALT, $P < 0.05$)。また残存肝組織のHE染色では、離断面近くの変性が、パルスジェットでは電気メスやCUSAと比べて軽度であった。

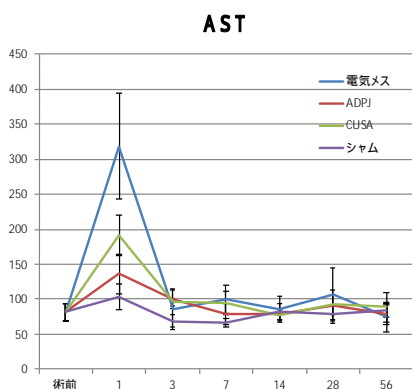


図9

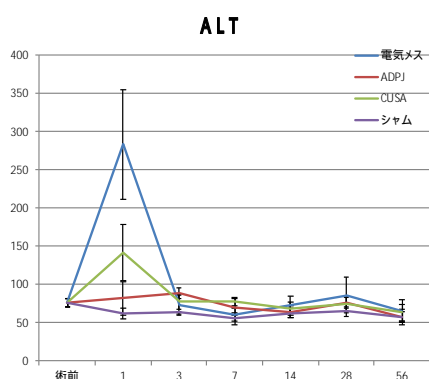


図10

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1件)

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 model. *BioMedical Engineering OnLine*, 査読有、Vol.15、2016、page 9、DOI 10.1186/s12938-016-0126-9

〔学会発表〕(計4件)

横沢 友樹、中西 史 他、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、2018年6月15日、大阪国際会議場(大阪市)

中西 史 他、パルスジェットメスの開発～肝切除への臨床応用を目指して～、第79回日本臨床外科学会総会、2017年11月23日、東京国際フォーラム(東京都)

横沢 友樹、中西 史 他、ピエゾ駆動方式パルスウォータージェットメス(ADPJ)を用いたヒト摘出肝における臓器物理特性と臓器切開能力の検討、第72回日本消化器外科学会総会、2017年7月22日、ANAクラウンプラザホテル金沢(金沢市)

中西 史 他、ピエゾ駆動方式パルスジェットメスを用いた肝切除(ブタを用いた超音波外科吸引装置との比較実験)、第70回日本消化器外科学会総会、2015年7月16日、アクトシティ浜松(浜松市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中西 史 (NAKANISHI, Chikashi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号: 00547408

(2) 研究分担者

川岸 直樹 (KAWAGISHI, Naoki)

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号: 00333807

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

中野 徹 (NAKANO, Toru)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講
師
研究者番号：50451571

大谷 清伸 (OTANI, 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

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

横沢 友樹 (YOKOSAWA, Tomoki)