

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：25403

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13019

研究課題名(和文)脳神経外科治療に必要な高精度測温を実現する配線レス熱電対内蔵凍結プローブの開発

研究課題名(英文)Development of a cryoprobe system with a built-in wireless thermocouple to realize highly accurate temperature measurement required for neurosurgery

研究代表者

常盤 達司(Tokiwa, Tatsuji)

広島市立大学・情報科学研究科・講師

研究者番号：00636219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：外科手術の1手法である凍結術では、患部を低侵襲に凍結壊死(えし)させる凍結プローブを用いる。凍結プローブを用いた施術において、確実に細胞を壊死させるには、プローブ先端の温度計測が必要不可欠である。このため従来の凍結プローブには、先端外壁の温度を計測する熱電対が付着していた。しかし、熱電対をプローブに付着させるのに必要な接着剤が熱抵抗を持つので、プローブ先端温度の計測精度が低下する問題があった。そこで本研究では、配線レス熱電対機能内蔵凍結プローブを開発し、その有効性を検証した。提案手法により、従来手法に比べ精度よく術野の温度推移を計測可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本提案凍結プローブの特長は、施術中のプローブ先端(凍結領域)温度を従来手法より正確に取得可能であること、先端部位の熱電対の配線が不要であること(術野に及ぼす影響や断線の恐れを軽減)である。これらの特長を有するので、各種生体組織と凍結温度の関係には未解明な領域が多いことから、凍結温度と細胞凍結壊死との関係を定量的に解析が可能となり、細胞凍結分野への今後の発展が期待される。さらに、腹部や胸部の手術よりも高精度で低侵襲な施術を求められる脳腫瘍やてんかん焦点(原性域)などに対する脳神経外科治療への新展開が期待できるため、産業的・社会的意義が高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cryosurgery is an important alternative surgical technique for resection and is mainly applied to tumors such as cancer. We have studied a palm-sized cryoprobe system that has the desired characteristics for cryosurgery. The conventional and general configuration of cryoprobe systems uses triple coaxial tubes. Moreover, in order to measure the temperature shift at the probe tip, a wired thermocouple is attached externally using adhesive. However, because the adhesive creates thermal resistance between the wired thermocouple and the external surface of the probe tip, the temperature measurement accuracy deteriorates. To cope with this problem, in this paper, we propose a palm-sized cryoprobe system with a built-in thermocouple to improve the temperature measurement accuracy. The proposed method makes it possible to measure the temperature shift at the probe tip more accurately than the conventional method.

研究分野：生体医工学

キーワード：低侵襲治療 凍結治療 細胞凍結壊死 てんかん 凍結プローブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外科手術の1手法である凍結術では、患部を低侵襲に壊死(えし)させる凍結プローブを用いる。凍結プローブを用いた施術において、確実に細胞を壊死(細胞凍結壊死)させるには、プローブ先端における温度計測が必要不可欠である。このため従来の凍結プローブには、先端外壁の温度を計測する熱電対が付着していた。しかし、a)熱電対の配線が術野を傷つけたり、b)熱電対をプローブに付着させるのに必要な接着剤が熱抵抗を持つので、プローブ先端温度の計測精度が低下したりする問題があった。

2. 研究の目的

本研究では、従来手法の問題を解決するために、「配線レス熱電対機能内蔵型凍結プローブ」を開発し、その有効性を検証する。具体的には、凍結プローブを設計・試作し、特性調査実験にて安全性と有効性を検証する。さらに臨床応用を見据え、薬物誘発てんかんモデルに対して、本提案プローブを用いた凍結実験を実施する。

3. 研究の方法

本研究課題では、上記研究目的を達成するために、下記3項目について主に取り組んだ。

- (1) 提案凍結プローブの設計・製作
- (2) 提案凍結プローブの特性調査実験(提案機構の有効性の立証)
- (3) 動物実験による提案凍結プローブの有効性の検証

4. 研究成果

(1) 提案プローブの設計・製作

提案した凍結プローブの写真及び概略図を図1に示す。提案プローブは、タンク部とプローブ部から構成され、我々が従来提案していた凍結プローブの構造に熱電対機能が付加されている。従来の一般的な凍結プローブの基本的な構造は3重管構造であり、熱電対を後付けする必要があったが、提案構造では、3重管のうち2管(外側管と中管)を、ゼーベック効果が現れるようにそれぞれ異なる金属にて設計、それらを先端部のみで溶接させることで、凍結プローブ構造に熱電対機能を内蔵させた。金属種は切削のしやすさ、熱伝導率の観点から、コパールとSUS304とした(図1右)。本提案プローブは、従来の金属管に熱電対とその配線の役割を持たせることで、2種金属の根元部分から各金属の配線を用いて熱起電力を取り出せるので、プローブ先端部に熱電対の配線が不要(配線レス)であり、配線が術中に断線する恐れや術野に及ぼす従来の問題が解消される。よって、我々がこれまで提案してきた先端径0.7 mmのプローブに直径を変更することなく配線レスで熱電対機能を付加することができる。さらに、プローブ先端外壁部分にて2種金属を溶接する本構造により、接着剤のような熱伝導に影響を及ぼす異物が不要となり、プローブ先端部位の高精度な測温が可能となった。

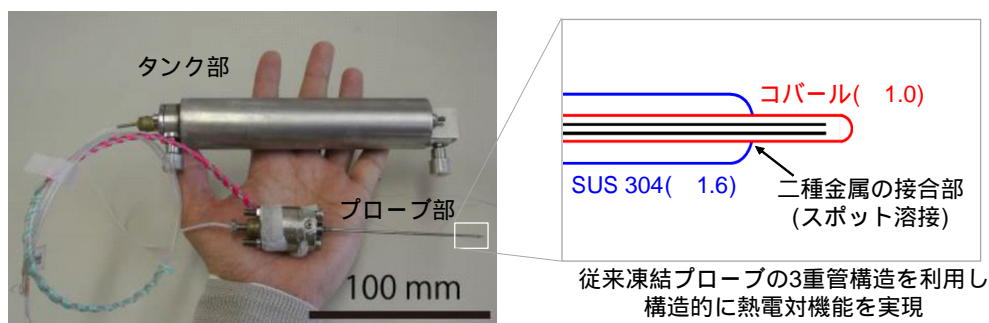


図1 提案した凍結プローブの全体写真(左)、プローブ先端部の概略図(右)

(2) 提案プローブの特性調査実験

提案プローブの特性を調査するために、内蔵型熱電対の校正曲線の取得、寒天を用いた凍結中の温度推移の計測実験を実施した

内蔵型熱電対の校正曲線の取得

内蔵された熱電対の熱起電力特性を調査するために、小型恒温槽に提案凍結プローブを入れ、-45度から50度まで恒温槽内の温度を制御した際の熱起電力を計測した。熱起電力の推移は3 Hz、0.1度の精度でデータロガー(Thermic 2300A, 江藤電機)を用いて計測した。計測は各温度において10回計測を行い、MATLABを用いてその平均と標準偏差、近似曲線を算出した。

結果より、恒温槽内温度(T_c)と内蔵型熱電対の熱起電力(V_t)の関係はほぼ近似直線であることを確認した。さらに、決定係数 R^2 の値から、温度と熱起電力の関係に再現性があることが

示された。

寒天を用いた凍結中の温度推移の計測実験

プローブ先端部位の温度推移が精度よく計測できることを確認するために、38 度一定に保った寒天内に提案凍結プローブのプローブ先端を数 cm 程度刺入し、凍結した際の温度推移を観測した。従来の測温方法と提案手法による測温精度を比較するために、市販の微小熱電対 (T 型、直径 0.1 mm、Inter Medical 社) を導電性接着剤 (2 液混合エポキシ樹脂、コニシ社) にて先端に付着させ実験を行った。

本凍結プローブの理論的な凍結温度は、使用した冷媒の沸点 (冷媒 R-410a、沸点 - 51.4 度) と同等の温度である。このことから、実験結果より、従来の測温方法 (微小熱電対を接着剤でプローブ先端に接着して測温する方法) に比べて、提案手法による測温方法 (配線レス内蔵型熱電対を用いた測温方法) の方が、より正確にプローブ先端部位の温度推移を計測していることを確認した。

(3) 提案凍結プローブの有効性の検証

提案凍結プローブのさらなる有効性を検証するために、Wistar rat を対象に、薬物誘発てんかんモデルに対する凍結実験を実施した。てんかん誘発剤であるペニシリン G にて事前にてんかん活動 (てんかん波、てんかん発作) を誘発した後、提案凍結プローブを刺入し、約 15 分間の凍結を実施した。一連の実験において、硬膜上脳波 (ECoG)、凍結部位での温度推移を計測した。実験結果より、凍結開始直後にてんかん波およびてんかん発作 (右前肢) が消失したことが確認できた。凍結期間中の最低温度は従来型熱電対で約 - 14.0 度、提案熱電対で - 45.2 ± 1.6 度であった。この結果より、提案手法を用いることで、凍結中のプローブ先端部位のより正確な温度推移が計測できることが確認できた。

さらに、熱電対内蔵型凍結プローブを開発したことで、凍結後の温度推移をより正確に評価可能となった。具体的には、凍結後 40 分間 (復温過程) でプローブ先端温度が徐々に回復する現象が観測された。その理由は、本提案プローブのプローブ部の根本部分 (金属の塊) は先端部分 (プローブ先端) に比べて、熱容量が大きいため、本プローブ本来の特性として、先端部位の復温が比較的緩やかであることが予測される。本研究で提案した、高精度な測温機能を有する内蔵型熱電対を用いることで、この特性をより正確に観測できたと考えられる。確実な凍結融解壊死に必要とされるパラメータの一つに緩慢解凍があることから、復温が遅い提案プローブの特性は、凍結治療には効果的に働くと考えられる。

さらに、凍結領域の脳組織 (冠状断、HE 染色) を観察したところ、a) プローブ刺入部を中心として半円形をした壊死領域が広がっており、b) 壊死領域と健常領域との境界は比較的明瞭で、c) その境界部には壊死領域に沿って帯状に、充血ないし出血領域が存在していたことが観測された。d) 壊死領域の神経細胞の細胞核は、すべてが濃縮傾向にあり、小型化しており、核が消失した細胞も多かった。e) 壊死領域と健常領域との境界部付近には血管内に白血球が正常よりも多く存在しており、血管周囲の組織内にも軽度の白血球浸潤が認められた。これらの傾向は、従来の凍結による組織変化の傾向と同様であった。

提案プローブは、装置全体が掌に載る程度の小型であり、開閉バルブがタンク部にあり、プローブ部とは柔軟性のある不導体チューブで繋がっているため、バルブ開閉操作による電氣的アーティファクトや機器操作による振動がプローブ先端に与える影響は皆無である。さらに、本提案により、プローブ先端部位の測温性能を向上させることができた。このような操作性、安全性に優れた特長を持つ本凍結プローブは、ミリ単位で操作が必要な焦点性てんかんやパーキンソン病などの定位脳手術への適用も可能である。ひいては、脳神経外科治療への新展開が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tokiwa Tatsuji, Zimin Lev, Ishiguro Hiroshi, Inoue Takao, Kajigaya Hiroshi, Nomura Sadahiro, Suzuki Michiyasu, Yamakawa Takeshi	4. 巻 66
2. 論文標題 A Palm-Sized Cryoprobe System With a Built-In Thermocouple and Its Application in an Animal Model of Epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 3168 ~ 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TBME.2019.2901530	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tokiwa Tatsuji, Zimin Lev, Inoue Takao, Nomura Sadahiro, Suzuki Michiyasu, Yamakawa Takeshi	4. 巻 143
2. 論文標題 Detailed spectral profile analysis of electrocorticograms during freezing against penicillin-induced epileptiform discharges in the anesthetized rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsy Research	6. 最初と最後の頁 27 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Inoue Takao, Fujii Masami, Kida Hiroyuki, Yamakawa Toshitaka, Maruta Yuichi, Tokiwa Tatsuji, He Yeting, Nomura Sadahiro, Owada Yuji, Yamakawa Takeshi, Suzuki Michiyasu	4. 巻 122
2. 論文標題 Epidural focal brain cooling abolishes neocortical seizures in cats and non-human primates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件／うち国際学会 4件）

1. 発表者名 常盤達司, Zimin Lev, 石黒博, 井上貴雄, 梶ヶ谷博, 鈴木倫保, 山川烈
2. 発表標題 脳神経外科治療に必要な高精度測温を実現する配線レス熱電対内蔵凍結プローブの開発
3. 学会等名 第43回日本生体医工学会中国四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken-ei Matsuo, Tatsuji Tokiwa, Lev ZIMIN, Takao INOUE, Sadahiro NOMURA, Michiyasu SUZUKI, and Takeshi YAMAKAWA
2. 発表標題 Detailed spectral profile analysis of electrocorticograms during freezing against penicillin-induced epileptiform discharges in an anesthetized primate
3. 学会等名 The 2020 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (NCSP'20) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tokiwa Tatsuji
2. 発表標題 Palm-Sized Cryoprobe System Based on Refrigerant Expansion and Boiling and its Application to an Animal Model of Epilepsy
3. 学会等名 The 3rd Kyutech International Workshop on Robotics and Innovation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 常盤 達司
2. 発表標題 てんかん外科治療への応用を目指した配線レス熱電対内蔵凍結プローブの開発
3. 学会等名 2019年度 第3回ヘルスケア・医療福祉機器技術研究交流会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋健太, 常盤達司
2. 発表標題 相関係数を用いたてんかん波の検出の試み
3. 学会等名 電子情報通信学会2019年総合大会 学生ポスターセッション
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Tokiwa, L. Zimin, T. Inoue, S. Nomura, M. Suzuki, T. Yamakawa
2. 発表標題 Detailed Spectral Profile Analysis of Penicillin G-Induced Epileptiform Discharges During Freezing in Anesthetized Rats
3. 学会等名 AES(American Epilepsy Society) Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Tokiwa, L. Zimin, T. Inoue, S. Nomura, M. Suzuki, T. Yamakawa
2. 発表標題 A study on spectral analysis of intraoperative electrocorticograms aimed at reliable cryotherapy against epilepsy in anesthetized rats
3. 学会等名 第45回日本低温医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 常盤達司, ジミン レフ, 石黒博, 山川 烈
2. 発表標題 測温機能の向上を目指した熱電対内蔵型凍結プローブの開発
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuji Tokiwa, Zimin Lev, Hiroshi Ishiguro, Takeshi Yamakawa
2. 発表標題 Cryoprobe System with Built-In Thermocouple for Cryosurgery
3. 学会等名 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'17) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Tokiwa, L. Zimin, H. Ishiguro, T. Inoue, H. Kajigaya, S. Nomura, M. Suzuki, T. Yamakawa
2. 発表標題 Palm-Sized Cryoprobe System with Built-in Thermocouple and Its Application to an Animal Model of Epilepsy
3. 学会等名 第44回日本低温医学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>第45回日本低温医学会総会, Nikolai N. Korpan Award, 2018年8月25日 第43回日本生体医工学会中国四国支部大会 若手講演奨励賞, 2020年5月27日</p>

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