

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390372
 研究課題名（和文）レーザー衝撃波液体ジェットメスを用いた穿通枝温存下神経膠腫摘出術の開発
 研究課題名（英文）New strategy for maximal resection of glioma involving perforating vessels through clinical application of laser-induced liquid jet
 研究代表者
 隈部 俊宏（KUMABE TOSHIHIRO）
 東北大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：10250747

研究成果の概要：

病変内部を通過する細動脈温存と腫瘍の最大摘出を両立し得るレーザージェットメスを開発した。当研究組織における医工学の各担当チーム間で、工学実験による理論付け・条件出し→臨床応用→フィードバックを行った。神経膠腫手術では操作性、安全性、有効性（血管径 100 μm 程度の細動脈温存）を確認、最終目標である島弁蓋部の穿通枝を巻き込む症例での使用開始に至った。低侵襲脳外科の臨床応用（拡大経蝶形骨洞到達法）、腹腔鏡下疾患（胆嚢摘出、肝臓切開、消化管（食道・胃・小腸・大腸）粘膜下剥離術）の臨床応用に向けた動物実験も行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2008 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
年度			
総計	8,100,000	2,430,000	1,0530,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：医療工学,機器開発,機能温存,低侵襲外科,レーザー工学,ロボット手術

1. 研究開始当初の背景

神経膠腫の治療成績改善のためには機能温存を図った上での可及的摘出が必要である。神経膠腫は脳実質内から発生する腫瘍であり、発生部位に関わらず腫瘍摘出時に貫通する動脈を切断すれば、末梢に梗塞巣を生じる。脳主幹動脈およびその末梢枝レベルまでは、丁寧な剥離操作と腫瘍への細かい分枝の凝固切断操作により血管の温存は十分可能である。これに対して穿通枝は、血管径が脳主幹動脈およびその末梢枝に比べて著しく細く（200 μm 程度）、脳内に埋没して走行するため術中の迅速な認識がときに困難であり、温存が極めて難しい。特に血管新生を伴

う悪性度の高い神経膠腫に対しては、既存の手術機器（電気凝固機、超音波 CUSA）では、出血のコントロールと腫瘍血管と穿通枝の区別の両立を図りながらの摘出操作は不可能である。穿通枝の障害により患者の予後が著しく低下する。したがって、穿通枝レベルの細血管の温存下に神経膠腫を摘出可能な新しい機器の開発が不可欠である。その一方で、水流を利用した液体ジェットメスは血管温存下に臓器切開が可能であることが知られており、20 年前から欧州を中心に腹部外科で臨床応用されている。この技術は細血管の温存の観点からは極めて優れた技術であり、脳神経外科手術と同様に細血管からの出

血により難渋する肝臓手術においても既存の技術（CUSA）と比較して、出血量の減少と手術時間の短縮に貢献し、200 μm 程度の血管まで温存可能であることが報告されている。このことから液体ジェット技術は神経膠腫手術の際に穿通枝温存下に腫瘍摘出操作を実現する有力な機器となり得ることは想像に難くない。しかし、従来の液体ジェット技術は高圧連続流により駆動するため水量が多く、術野内の気泡発生、スプラッシュの発生により操作性と術者の安全確保が困難といった問題点もあり、顕微鏡手術機器としての応用は不可能であった。われわれは H7 年より東北大学流体科学研究所との医工学連携体制を構築し、衝撃波およびレーザーの医療応用を継続・発展させてきた。その過程でホロミウム YAG レーザーの水中細管内パルス発振により微小高速ジェットが発生することを発見し、「噴流生成装置」として特許申請し、血管内治療、内視鏡機器として臨床応用を目指しており、従来の液体ジェットの問題点を解決し得るもので、水量が既存の液体ジェットメスと比較して格段に少量で済むことから、術野の気泡も少なく、従来の液体ジェットと同程度の血管温存能を有することを報告してきた。以上の過程より、径 200 μm 程度の穿通枝温存が可能な顕微鏡下手術用レーザー液体ジェットメスを開発し、神経膠腫摘出術における新しい機器として臨床応用するといった発想に至った。

2. 研究の目的

本研究では神経膠腫摘出術において摘出領域を通過する管径が穿通枝レベルの動脈を温存と腫瘍の摘出を両立する新しい手術デバイスであるレーザージェットメスの開発が目的である。具体的には、研究期間内に穿通枝周囲で使用可能な装置を開発し、倫理委員会の承認を経て臨床応用を行う段階までを当初の目標に掲げた。最終的にはこれまで穿通枝の温存と腫瘍の最大摘出はしばしば相反するために症例ごとにいずれかを優先していた strategy から両者を両立させるあらたな治療方法の開発への道筋を開くことを念頭においた。

3. 研究の方法

上記目的を実現するために、当初目標の応用形も含めて以下 5 項目の研究を設定した。

(1) 液体ジェットの最適化

- ・ 模擬モデルを用いた工学実験

レーザーのパルス発振により発生するマイクロジェットの工学的特性評価を可視化（高速度撮影）、圧測定により評価。ジェットの性能を規定する初圧、初速に関する

データを取得。

上記に影響を与えるレーザーエネルギー、standoff distance、ノズル（アスペクト）比、液体供給方法をパラメータとした。

- ・ ヒト神経膠腫摘出標本を用いた実験

倫理委員会の承認後、工学実験で得られた条件範囲内で摘出標本の切開実験を施行。

実際の手術で問題となる飛沫、気泡の発生をなくすためさまざまなデザインの吸引管を設計し、最適化を施行。

(2) 臨床応用（安全性試験）

- ・ 倫理委員会申請

工学実験データ、動物実験データ、ヒト神経膠腫摘出標本を用いた実験データを呈示し、承認を得た。

倫理面を考慮し、動物実験で得られた最大深達度（2 mm）の safety margin を設けた非深部病変内で臨床応用を開始。

効果、操作性も同時評価。

(3) 拡大臨床応用

- ・ 倫理委員会再申請

初期臨床応用にて安全性、効果、操作性を確認したため、深部病変、病変境界部、血管を含めた重要構造物を巻き込む病変での使用を開始。

初期臨床試験で問題となった先端部形状、材質を変更し、使用に先立ち工学実験による最適化の追試を施行。

(4) 開頭術以外の脳外科臨床応用

- ・ 拡大経蝶形骨洞到達法手術への応用

深部、かつ狭い術野内操作となるため、パヨネット型のプロトタイプを製作し、使用に先立ち工学実験による最適化の追試を施行。

(5) 脳外科領域以外での応用

- ・ 内視鏡外科への応用

内視鏡下消化管粘膜剥離術、肝臓切開術、胆嚢摘出術を念頭に摘出標本を用いた予備実験を行い、ジェットの必要強度を確認。

4. 研究成果

(1) 液体ジェットの最適化

- ・ 模擬モデルを用いた工学実験

基本構造：耐熱性、振動対策と構造の簡略化による安全性を優先したため 14G ステンレス管を採用。

ジェット強度：径 1 mm 程度、ノズル径 100 μm 程度のデバイスから従来の初速（ ~ 40 m/s）の液体ジェット発生を確認。

レーザーエネルギー：250 \sim 300 mJ/puls

eにて2 mm程度の深達度が得られることを確認。

供給液体量：基礎実験の段階からシリンジポンプ（40 ml/hr）を使用していたが、手術室での簡便性から加圧バッグの使用に変更した。50 Pa程度で同等の供給量が得られることを確認。

- ・ ヒト神経腫瘍摘出標本を用いた実験

微量の飛沫を認識するために供給に用いた細胞外液中に色素を混入。

吸引管の設置方法としては並列、射出口内部、射出口を覆う円筒形などをテストした結果、後者を採用したことにより飛沫、気泡の発生は消失。ノズル口は吸引管から突出しないデザインを採用。

(2) 臨床応用（安全性試験）

- ・ 倫理委員会申請

テント上神経腫瘍8例に対して使用（図1 No Shinkei Geka 36: 1005-1010, 2008）。

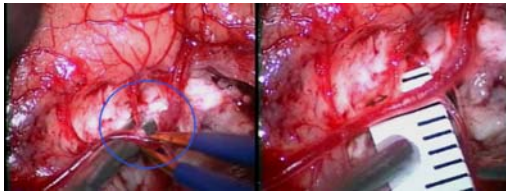


図1 組織破碎と血管温存

安全性：くも膜を含めた膜構造物は基礎実験同様切開できず、従来どおりマイクロはさみを用いて切開。明らかな熱損傷は確認されず。飛沫、気泡の発生は認められず。デバイスの使用による播種・合併症の発生は認められず。

効果：基礎実験同様100～200 μ mの動脈を温存下に腫瘍組織を切開・破碎。場合によっては更に細径の動脈も温存。静脈に関しては概ね温存できず。

操作性：すだれ状に温存した血管の合い間から更に深部の操作も可能。吸引管の材質が大径のステンレス管である点、ノズルが吸引管から突出していない点から操作部に死角が発生し、温存した血管を吸引管断端により損傷してしまうことが判明。

(3) 拡大臨床応用

- ・ 倫理委員会再申請

初期臨床応用結果を提示し、承認を得た。

初期臨床応用で問題となった吸引管断端による温存血管の損傷を防止するために吸引管の材質をテフロンに変更し、ノズルを1 mm吸引管外に突出させたデザインに変更した。さらに術者が指で調節する吸引口のデザインの最適化を施行。吸引管径自体は破碎効率を考慮し、14G相当に拡大。

工学実験の追試ではデザインの変更による明らかなジェット特性の変化は認められなかった。

穿通枝を巻き込む島弁蓋部神経腫瘍摘出術1例に臨床応用。

デバイスの使用による明らかな合併症は認められず。初期臨床応用で認められた問題点は大幅に解決された（誌上発表準備中）。

低エネルギーでは血管温存下に切開が可能であったが、破碎を目的としてエネルギーを増加させた場合、血管温存能力が低下することを確認。破碎効率も超音波デバイスには現段階では及ばない点が問題点として残された。今後の開発の方向性も含めて検討中。

(4) 開頭術以外の脳外科臨床応用

- ・ 拡大経蝶形骨洞到達法手術への応用

工学実験の追試ではバヨネット型へのデザインの変更による明らかなジェット特性の変化は認められなかった。

拡大経蝶形骨洞到達法手術（下垂体腺腫7、脊索腫2例）に臨床応用（図2 誌上投稿中）。



図2 摘出空間内に簾状に温存された血管

安全性：くも膜を含めた膜構造物は長時間、同一部位へのくも膜照射により穿孔を認めた以外は（通常手技により修復）、基礎実験同様切開できず、従来どおりマイクロはさみを用いて切開。明らかな熱損傷は確認されず。飛沫、気泡の発生は認められず。デバイスの使用による播種・合併症の発生は認められず。

効果：基礎実験同様100～200 μ mの動脈を温存下に腫瘍組織を切開・破碎。場合によっては更に細径の動脈も温存。静脈に対しても半数程度で温存を確認。

操作性：すだれ状に温存した血管の合い間から更に深部の操作も可能。

バヨネット型への変更により篩骨を削除後、前頭蓋底から斜台近傍への操作が可能になった。次段階として左右の海綿静脈洞内に浸潤した腫瘍に応用範囲を拡大するこ

とを目的としてプロトタイプを試作した。本研究課題終了後、工学実験による特性評価、再度倫理委員会に適応拡大申請を行い臨床応用を行う予定である。

(5) 脳外科領域以外での応用

・ 内視鏡外科への応用

内視鏡下消化管粘膜剥離、肝臓切開、胆嚢摘出術を念頭に摘出標本を用いた予備実験では、脳神経組織に比較して格段に強いジェット強度が必要であることを確認。肝臓に関しては300-500 mJ/pulse、胆嚢・胃粘膜は500 mJ/pulse以上、食道(図3)・大腸は500mJ/pulse程度で得られるジェットの強度を要した。胆嚢・胃に関しては500 mJ/pulse以上では血管の温存が困難であり、ジェットを使用する利点はないものと判断。

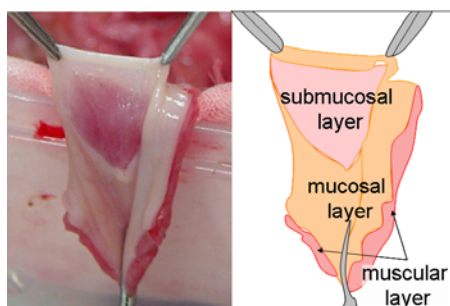


図3 摘出食道粘膜下剥離(ブタ)

本項目は、東北大学先進医学分野(食道・内視鏡外科)より新たに科学研究費(挑戦的萌芽)として申請、H21年度より採択を受けた。生体動物(ブタ)を用いた動物実験計画につき倫理委員会からの承認を得て、全麻下に切開実験を施行予定である。

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 17 件) (査読の有無)

- ① Nakagawa A, Kumabe T, Ogawa Y, Hirano T, Nakano T, Satomi S, Takayama K, Tominaga T: Pulsed laser-induced liquid jet. Evolution from shock / bubble interaction to neurosurgical application. *Shock Waves* (2009, in press) (有)
- ② 中川敦寛, 隈部俊宏, 小川欣一, 平野孝幸, 橋本時忠, 中野徹, 亀井尚, 上之原広司, 高山和喜, 富永悌二: パルスHo: YAG レーザーを用いた微小ジェットの臨床応用: 東北大学における医工学連携の取り組み. *日本レーザー医学会誌* (2009, in press) (有)
- ③ Saito R, Kumabe T, Inoue T, Takada S, Yamashita Y, Kanamori M, Sonoda Y, Tominaga T: Magnetic resonance imaging for preoperative identification of the lenticulostriate arteries in insular glioma surgery. *J Neurosurg* 2009 [Epub ahead of print] (有)
- ④ Nakagawa A, Fujimura M, Kato K, Okuyama H, Hashimoto T, Takayama K, Tominaga T: Clinical implications of intraoperative infrared brain surface monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2009 May 8 [Epub ahead of print] (有)
- ⑤ Endo H, Fujimura M, Kumabe T, Kanamori M, Watanabe M, Tominaga T: Application of high-definition flexible neuroendoscopic system to the treatment of primary pineal malignant B-cell lymphoma. *Surg Neurol* 71:344-348, 2009 (有)
- ⑥ Inoue T, Yamashita Y, Nishihara M, Sugiyama S, Sonoda Y, Kumabe T, Yokoyama M, Tominaga T: Therapeutic efficacy of a polymeric micellar doxorubicin infused by convection-enhanced delivery against intracranial 9L brain tumor models. *Neurol Oncol* 11:151-157, 2009 (有)
- ⑦ 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 斎藤竜太, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: パルスレーザージェットメス: 神経膠腫手術への臨床応用. *No Shinkei Geka* 36: 1005-1010, 2008 (有)
- ⑧ Kumabe T, Fujimura M, Jokura H, Tominaga T: Surgical treatment for chroid plexus tumors in the fourth ventricle: brain stem infiltration hinders total extirpation. *Neurosurg Rev* 31:165-172, 2008
- ⑨ Nakagawa A, Fujimura M, Kato K, Okuyama H, Hashimoto T, Takayama K, Tominaga T: Shock wave-induced brain injury in rat: Novel traumatic brain injury animal model. *Acta Neurochir Suppl* 102: 421-424, 2008 (有)
- ⑩ Kikuchi T, Saito R, Sugiyama S, Yamashita Y, Kumabe T, Krauze M, Bankiewicz K, Tominaga T: Convection-enhanced delivery of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin: characterization and efficacy in rat intracranial glioma models. *J Neurosurg* 109:867-873, 2008 (有)
- ⑪ Nagamatsu K, Kumabe T, Suzuki K, Nakasato N, Sato K, Iizuka O, Kanamori M, Sonoda Y, Tominaga T: [Clinical features and significance of negative motor response in intraoperative language mapping during

- awake craniotomy] No Shinkei Geka 36:693-700, 2008 (Jpn) (有)
- ⑫ Hirano T, Nakagawa A, Sato Y, Uenohara H, Takahashi A, Takayama K, Tominaga T: Pulsed laser-induced liquid jet microcatheter system for rapid and reliable fibrinolysis in acute cerebral embolisms. *Minim Invas Neurosurg* 51: 324-328, 2008 (有)
- ⑬ Kanamori M, Kumabe T, Sonoda Y, Nishino Y, Watanabe M, Tominaga T: Predictive factors for overall and progression-free survival, and dissemination in oligodendrial tumors. *J Neurooncol* 2008 [Epub ahead of print] (有)
- ⑭ Sugiyama S, Yamashita Y, Kikuchi T, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T: Enhanced antitumor effect of combined-modality treatment using convection-enhanced delivery of hydrophilic nitrosourea with irradiation or systemic administration of temozolomide in intracranial brain tumor xenografts. *Neurol Res* 30:960-967, 2008 (有)
- ⑮ Kato K, Fujimura M, Nakagawa A, Saito T, Ohki T, Takayama K, Tominaga T: Pressure-dependent effect of shock waves on rat brain: induction of neuronal apoptosis mediated by a caspase-dependent pathway. *J Neurosurg* 106: 667-676, 2007 (有)
- ⑯ Kumabe T, Higano S, Takahashi S, Tominaga T: Ischemic complications associated with resection of opercular glioma. *J Neurosurg* 106:263-269, 2007 (有)
- ⑰ Sato Y, Nakagawa A, Hirano T, Ohki H, Uenohara H, Takayama K, Tominaga T: Pulsed Laser-Induced Liquid Jet Microcatheter System for Rapid and Reliable Fibrinolysis in Acute Cerebral Embolisms: Experiments on Safety and Preliminary Application in Porcine Cranial Vessels. *Minim Invas Neurosurg* 50: 212-218, 2007 (有)

[学会発表] (計 14 件)

- ① 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 小川欣一, 橋本時忠, 渡辺みか, 斉藤竜太, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: パルス Ho: YAG レーザーを用いた微小噴流生成装置の臨床応用: 東北大学における医工学連携の取り組み. 第 29 回日本レーザー医学会総会 2008 年 11 月 15 日 東京 東京工科大学
- ② 中川敦寛, 芳賀洋一, 孫明宇, 藤村幹, 隈部俊宏, 金森政之, 小川欣一, 中野徹, 橋本時忠, 船本健一, 高山和喜, 富永悌二: 細血管温存可能な内視鏡手術デバイス (パルスレーザージェットメス) の開発. 東北大学若手研究者萌芽研究育成プ

- ログラム研究成果発表会 2008 年 7 月 16 日 仙台 東北大学 さくらホール
- ③ 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 渡辺みか, 斉藤竜太, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: レーザージェットメスによる穿通枝温存下悪性神経膠腫摘出術: 8 例の経験を踏まえて. 第 17 回脳神経外科手術と機器学会 2008 年 4 月 19 日 長崎 ブリックホール
- ④ Nakagawa A, Kumabe T, Kanamori M, Sasaki K, Saito R, Takayama K, Tominaga T: Application of pulsed laser-induced liquid jet for glioma surgery. *Society for Medical Innovation and Technology* November 21, 2007. Sendai, Tokyu Hotel
- ⑤ Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Yamaguchi T, Kobayashi E, Sakuma I, Tominaga T: Intraoperative brain surface monitoring using IRIS-V infrared imaging in moyamoya disease. *Society for Medical Innovation and Technology* November 21, 2007. Sendai, Tokyu Hotel
- ⑥ 隈部俊宏, 中川敦寛, 金森政之, 渡辺みか, 斉藤竜太, 平野孝幸, 佐々木健吾, 高山和喜, 富永悌二: 最大摘出と細血管温存の両立を目的としたレーザージェットメスの開発: 悪性神経膠腫 4 例の経験を踏まえて. 第 12 回日本脳腫瘍の外科学会 2007 年 11 月 2・3 日 神戸 神戸商工会議所会館
- ⑦ 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 渡辺みか, 平野孝幸, 佐々木健吾, 斉藤竜太, 高山和喜, 富永悌二: 細血管温存と神経膠腫最大摘出の両立を目的としたレーザージェットメスの開発. 第 43 回社団法人 日本脳神経外科学会 東北支部会 2007 年 9 月 8 日 弘前 弘前文化センター
- ⑧ 中川敦寛, 藤村幹, 加藤薫子, 奥山洋信, 斉藤敦志, 高山和喜, 富永悌二: 衝撃波による脳組織損傷: 圧損傷閾値の同定と損傷機序に関する検討. 第 8 回日本分子脳神経外科学会 2007 年 8 月 31 日 神戸 兵庫医科大学平成記念会館
- ⑨ Nakagawa A, Fujimura M, Kato K, Okuyama H, Takayama K, Tominaga T: Shock Wave induced brain injury: Pathological evaluation using rat 13 th International Symposium on ICP and Brain Monitoring July 25, 2007 The Palace Hotel, San Francisco
- ⑩ Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Yamaguchi T, Sakuma I, Tominaga T: Intraoperative brain surface monitoring using IRIS-V infrared imaging system in moyamoya disease. 13 th International

Symposium on ICP and Brain Monitoring
July 23, 2007. The Palace Hotel, San
Francisco

- ⑪ 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 斉藤竜太, 佐々木健吾, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: 神経膠腫摘出術における細血管温存下切開デバイスの開発. 第 26 回日本脳神経超音波学会総会 2007 年 7 月 9 日 横浜 パシフィコ横浜
- ⑫ 加藤薫子, 藤村幹, 中川敦寛, 斉藤敦志, 奥山洋信, 高山和喜, 富永悌二: 衝撃波による脳神経組織損傷 - 閾値・機序の解明 -. 第 26 回日本脳神経超音波学会総会 2007 年 7 月 9 日 横浜 パシフィコ横浜
- ⑬ 加藤薫子, 中川敦寛, 藤村幹, 斉藤敦志, 奥山洋信, 高山和喜, 富永悌二: 衝撃波による脳神経組織損傷: 過剰圧依存的損傷とアポトーシス発現に関する検討. 第 46 回日本生体医工学会 2007 年 4 月 25 日 仙台 仙台国際センター
- ⑭ 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 斉藤竜太, 佐々木健吾, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: 神経膠腫摘出術における細血管温存のための新規脳腫瘍切開デバイス. 第 16 回脳神経外科手術と機器学会 CNTT 2007 年 4 月 12 日 東京 東京ドームホテル

[その他]

液体ジェットメスの臨床応用、条件の最適化に関しては今後、脳腫瘍の臨床、研究に関して世界的な中心の一つであるカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF)・脳神経外科 (主任: Michelle S Berger 教授) との共同研究へ発展・継続する予定である。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

隈部 俊宏 (KUMABE TOSHIHIRO) 東北大学・大学院医学系研究科・准教授 研究者番号: 10250747

(2) 研究分担者

金森 政之 (MASAYUKI KANAMORI) 東北大学・大学院医学系研究科・助教 研究者番号: 60420022

中川 敦寛 (ATSUHIRO NAKAGAWA) 東北大学・病院・助教 研究者番号: 10447162

(3) 連携研究者

井小萩 利明 (IKOHAGI TOSHIAKI) 東北大学・流体科学研究所・教授 研究者番号: 90091652

孫 明宇 (SUN MINGYU) 東北大学・学際科学国際高等研究センター・准教授 研究者番号: 00311556