

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591931

研究課題名(和文)パルスジェットメスによる内視鏡的治療技術の応用開発

研究課題名(英文)Application and development of endoscopic treatment technology by pulsed water jet

研究代表者

中野 徹(Nakano, Toru)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50451571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：近年、消化管内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は急速に普及したが、電気メス使用による熱損傷は避けられず、出血、穿孔等の重篤な合併症に至る可能性がある。本研究では熱損傷がなく、組織選択性(血管等の策状物を温存する性質)に優れたパルスウォータージェットメスを内視鏡治療に導入するための検討を行った。工学的にはレーザー発振部に適した金属、至適なノズルや噴射条件を検討した。動物実験では全身麻酔下にブタ食道粘膜下層剥離を行い、その有効性と安全性を示した。食道の各層の物性値を測定することで選択的剥離のメカニズムを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In recent years, endoscopic submucosal dissection (ESD) in the digestive tract has been rapidly spread. Thermal damage can not be avoided by using the electric knife, thus, bleeding is likely to lead to serious complications such as perforation. In this study, we developed the prototype of the pulsed water jet scalpel for ESD and investigated the optimal parameter of the pulsed jet and instrument included suitable material for laser oscillation part in engineering. In animal experiments under general anesthesia, ESD was performed and showed its efficacy and safety. The mechanism of the selective dissection was analyzed by measuring the physical properties of each layer of the esophagus.

研究分野：食道

キーワード：食道 粘膜下層剥離

1. 研究開始当初の背景

近年、早期の消化器癌に対する治療として内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection: 以下ESDと略す)が開発され、侵襲の低さと根治性から患者の受ける恩恵は大きい。症例数は増加傾向にあるが手技の熟練を要し、切開剥離する従来機器として高周波電流を用いた電気メスが用いられているために熱損傷に起因する出血、穿孔といった重篤な合併症を起こす危険性がある。したがってより安全にESDを行うための新たな機器の開発が強く望まれている。

水流を利用した液体ジェットメスは熱によらず、細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、80年代から欧州を中心に腹部外科で臨床応用されている。最大の特徴は熱損傷がないことと、200 μm 程度の細血管温存下に組織切開ができること(組織選択性)である(Rau et al. HPB, 2008)。これらのことから熱損傷による穿孔や出血といった危険を回避し、安全に粘膜下層の剥離を行う有力な機器になり得ると考える。しかし、従来の技術である高圧ポンプを用いた連続流液体ジェットメスは、術野での気泡発生や大量の水を放出することによる視野悪化、微調整や小型化が困難であるためESDへの応用は困難であった。我々は1990年代後半より東北大学脳神経外科、東北大学流体科学研究所、東北大学金属材料研究所、スパークリングフォトン(株)と共同でHo:YAGレーザーを水中細管内でパルス発振することにより極微量のパルスジェットを発生させる技術を開発してきた(図1)。本研究課題で用いるパルスジェットは動物実験、工学実験を行い、連続流によるジェットと同等以上の調節性、血管温存能について報告している(Tominaga, et al. 2006 Shock Waves)。脳神経外科顕微鏡手術領域では、東北大学病院、広南病院の倫理委員会の承認を経て脳腫瘍に対して腫瘍摘出率の増加、手術時間の短縮と出血量の減少を認め、その効果と安全性を報告している(Ogawa Y., Nakagawa A, Tominaga T, et al. Acta Neurochirur

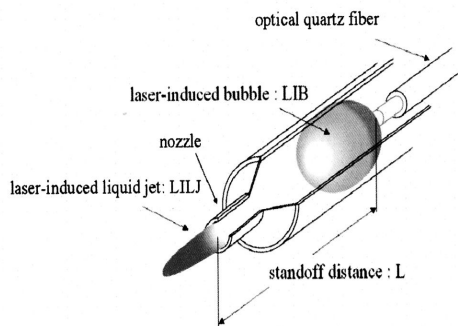


図1. パルスジェットメスの原理

(Wien) 153: 823-830, 2011)。さらに我々は経済産業省の「解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間の連携支援事業」課題において国内6大学病院が連携し、脳腫瘍に対するハンドアプリケーター型パルスジェットメス(図2)の臨床試験に参画し、これら一環としたプロジェクトの中で、消化管内視鏡的治療への応用のために研究を継続してきた。ステンレス製ノズルを備えたパルスジェットメス(図2)を用いて豚の食道を剥離するには概ね0.9~1.3 J/pulseのレーザーエネルギーにおいて、0.5~1.5 N/pulseのパルスウォータージェット衝撃力が必要であり、この条件で周囲組織(筋層や粘膜)を損傷せずに効果的に粘膜下層剥離を選択的に行えることを報告している(中野、宮田、中川、里見 他、2010年)。



図2. 実験用ハンドピース型パルスジェットメス(ステンレスノズル)

2. 研究の目的

本研究課題では以下の点について検討する。

(1) 新たに消化管内視鏡下に操作可能な内視鏡用パルスジェットメスを試作する。開発した試作品が前述の0.5~1.5 N/pulseのジェット衝撃力を発生すること、レーザーエネルギーとstandoff distance(レーザー照射部である石英ファイバー先端とノズル先端までの距離)で良好に調節できることを検証する。レーザー照射部に最適な金属材料を選択する為の材料学的検討を行うとともに使用する生理食塩水による金属の腐食を考慮し耐久性の検討を行う。(2) 試作した内視鏡用パルスウォータージェットメスを用いて全身麻酔下豚の食道ESDを行う。操作性と安全性を既存の機器である高周波電気メスと比較検討する。(3) パルスウォータージェットを照射し、消化管に対する照射の影響を病理学的に検討する。食道の各層について物性値を測定し、選択的剥離のメカニズムについて検討する。以上について実験、考察を行い、熱損傷と細血管損傷を回避し得る安全な消化管内視鏡治療技術を開発することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1)内視鏡用パルスジェットメスを作成し、食道粘膜下層を剥離するに至適な0.5~1.5 N/pulseのジェット衝撃力を生じる機器の条件を明らかにする。レーザーエネルギーはパワーメーター(スパークリングフォトン製、東京)で測定し、ジェット衝突力はフォース

メーター（スパークリングフォトン製，東京）で測定する。レーザー発光部安全性を担保する最適な金属を選択するために金属腐食実験と金属へのレーザー照射実験を行う。(2) 全身麻酔下豚を用いて、ESDを施行し、十分な切開能力と組織選択性を明らかにするとともに、機器の操作性、安全性、手術時間などについて既存の機器である電気メスと比較し有効性を検証する。急性期評価として剥離面の温存血管と熱損傷の範囲を病理学的に解析する。慢性期評価としてESD後1週間後の剥離面を狭窄の程度を含めた創傷治癒への影響を内視鏡のおよび病理学的に解析する。(3) 東北大学倫理委員会の承認を経てヒト摘出食道を用いてヒト粘膜下層の破断応力を測定し剥離のメカニズムを明らかにする。

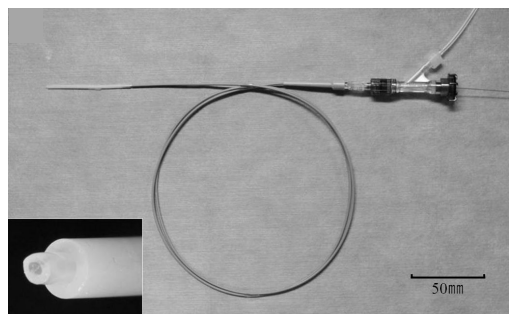


図3

4. 研究成果

(1) 冠動脈造影用カテーテルに金属チューブとテフロン性ノズルを連結させ、内視鏡用パルスジェットメスを作成した(図3)。食道粘膜下層を剥離するに至適なジェット衝撃力は先行研究により 0.5 ~ 1.5 N/pulse とされているため、この出力を発生する機器の条件を検討した。レーザーエネルギー、ノズル口径、スタンドオフディスタンス(レーザー発光部とノズル先端までの距離)をパラメーターとし、フォースメーターとオシロスコープを用いてパルスジェット衝撃力を測定した。レーザーエネルギーは 1.1 ~ 1.5 J/pulse、ノズル口径は 0.5 mm、スタンドオフディスタンスは 60 mm から 100 mm で目的の衝撃力を得ることが可能となった。レーザー発光部の金属の安全性を担保するため検討を行った。レーザー照射部金属と同径の金属チューブの内腔に石英ファイバーを誘導し、レーザー照射実験(から撃ち)を行った。金属チューブの断面を作成し金属の損傷の有無を検討した。SUS316ではレーザーによる金属の穿孔を認め、Cuでは破損を認めなかった。1 cm x 1 cmの金属角を用いてアノード腐食実験をおこなった。Cuについては腐食後のレーザー照射実験でも損傷を認めなかった。

(2) 全身麻酔下豚に対して食道粘膜下層剥離術(ESD)を施行した(図4)。従来機器として、国内海外で広く使用されている高周波

電気メスと比較してその優位性を検証した。内視鏡用パルスジェットメス(カテーテル)を用いて豚食道ESDを施行し、機器の操作性、安全性、手術時間を評価した。平均切除時間は高周波電気メスで 31.3 ± 16.4 分、パルスジェット群 50.7 ± 29.9 分とパルスジェット群にやや時間がかかる傾向があったが有意な差を認めなかった。周術期に問題となる合併症を認めず安全に施行することができたと考えられた。急性期評価：剥離面の損傷範囲を病理組織学的に解析した。豚食道ESDで得られた摘出標本の粘膜下層面の剥離距離に対する熱損傷距離の比を計算し評価した(図5)。平均熱損傷割合は高周波電気メスで 15.09 ± 20.06%、パルスジェット群で 1.01 ± 4.29% (P < 0.05) と有意にパルスジェット群で減少していた。慢性期評価：パルスジェットと高周波電気メスを用いて豚ESDを施行し、一週間後に内視鏡検査で再生粘膜と狭窄の程度を評価した後、犠牲死させ組織学的に解析した。パルスジェット群で炎症細胞の数が少なく、線維化が少ない傾向が認められた。パルスジェット群の方が従来の高周波電気メスと比較して粘膜下層の熱損傷が少ないため、組織に対する熱侵襲が軽減されることで出血や穿孔といった合併症を回避できる可能性や切除標本における深部断端においてより正確な病理診断を可能にする可能性が示唆された。

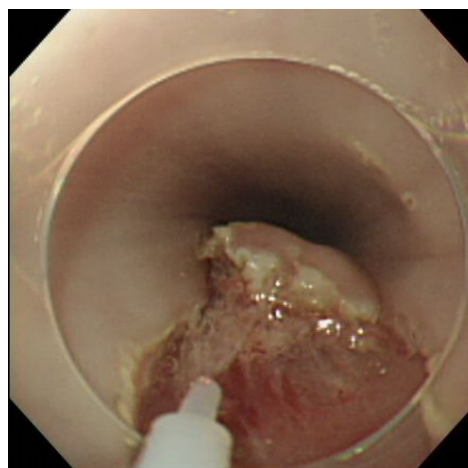


図4



図5

(3) 摘出標本の健常部で病理組織学的診断に影響が及ばない部分を用いて内視鏡用パルスジェットメスで粘膜下層剥離を行った。

ヒト食道の粘膜下層が効果的に剥離できるジェット衝撃力を解析した。食道粘膜下層の剥離量はジェットの出力に依存することが明らかとなった。最大エネルギーにおける組織深達度を病理学的に評価した。食道粘膜、食道筋層に垂直にジェットを噴射したが今回の実験条件で粘膜や筋層を穿孔することはなく、この条件で安全に食道パルスジェットを照射可能と考えられた。食道の粘膜下層剥離に関わるとされる物性値を測定した。ヒト食道にたいして剥離力測定器を用いて食道の単位幅あたりの剥離力を測定した。その結果 200 N/m 前後であることが明らかとなった。同様にブタ食道についても実験を行った結果、剥離力は 100 N/m と種によって物性値が違うことが明らかとなった。ブタ食道筋層、粘膜下層、粘膜層の破断応力をテンシプレッサー（硬度測定器）で測定し、各層による違いを評価検討した。各層の破断強度の違いを評価した。筋層と粘膜に比較して粘膜下層の破断強度は著明に低いことが明らかとなり、粘膜下層が選択的にジェットで剥離されるメカニズムと考えられた。

以上の動物実験により食道粘膜下層の剥離に必要な内視鏡用パルスジェットの条件と選択的粘膜下層剥離のメカニズムのメカニズムが明らかとなった。本研究で開発した内視鏡用パルスジェットメスを用いて安全に食道 ESD が施行できることが示された。ヒト摘出食道で得られた知見をもとに内視鏡用パルスジェットメスの機器としての改良とジェット出力特性にフィードバックし次段階である臨床応用の為今後研究の展開が可能と考える。

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 8 件)

Nakano T, Sakurai T, Maruyama S, Ogawa Y, Kamei T, Miyata G, Ohuchi N. Indocyanine green fluorescence and three-dimensional imaging of right gastroepiploic artery in gastric tube cancer. World Journal of Gastroenterology 2015 January 7; 21(1): 369-372 (査読あり)

Yamada M, Nakano T, Sato C, Atsuhiko N, Fujishima F, Kawagishi N, Nakanishi C, Sakurai T, Miyata G, Tomonaga T, Ohuchi N. The Dissection Profile And Mechanism of Tissue-Selective Dissection of The Piezo Actuator Driven Pulsed Water

Jet As A Surgical Instrument: Laboratory Investigation Using Swine Liver. Eur Surg Res 2014; 53: 61-72 (査読あり)

Nakano T, Go Miyata, Ko Onodera, Ichikawa H, Kamei T, Hoshida T, Kikuchi H, Jingu K, Ohuchi N. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma after chemoradiotherapy for esophageal cancer. Esophagus 2014; 11:273-276. (査読あり)

Nakano T, Okamoto H, Maruyama S, Ohuchi N. Three-dimensional imaging of a thoracic duct cyst before thoracoscopic surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2014; 45(3): 585 (査読あり)

Sato C, Nakano T, Nakagawa A, Yamada M, Yamamoto H, Kamei T, Miyata G, Sato A, Fujishima F, Nakai M, Niinomi M, Takayama K, Tominaga T, Satomi S. Experimental application of pulsed laser-induced water jet for endoscopic submucosal dissection: mechanical investigation and preliminary experiment in swine. Dig Endosc 2013 May;25(3):255-63. (査読あり)

Nakagawa A, Nakano T. Pulsed-liquid jet surgical device: Evolution from shock/bubble interaction to clinical application. Proceedings of the Thirteenth International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration 2013; P568-569 (査読あり)

Ichikawa H, Miyata G, Miyazaki S, Onodera K, Kamei T, Hoshida T, Kikuchi H, Kanba R, Nakano T, Akaishi T, Satomi S. Esophagectomy using a thoracoscopic approach with an open laparotomic or hand-assisted laparoscopic abdominal stage for esophageal cancer: analysis of survival and prognostic factors in 315 patients. Ann Surg 2013 May;257(5):873-85 (査読あり)

Taniyama Y, Nakamura T, Mitamura A, Teshima J, Katsura K, Abe S, Nakano T, Kamei T, Miyata G, Ohuchi N. A strategy for supraclavicular lymph node dissection using recurrent laryngeal nerve lymph node status in thoracic

esophageal squamous cell carcinoma. Ann Thorac Surg 2013 Jun;95(6):1930-7 (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

Toru Nakano, Masato Yamada, Chiaki Sato, Chikashi Nakanishi, Naoki Kawagishi, Atsuhiko Nakagawa, Teiji Tominaga and Noriaki Ohuchi. Pulsed water jet dissection and tissue selectivity in swine model. The 49th International Congress of European Society for Surgical Research. 2014.5.21-24, Budapest (Hungary)

Nakano T, Miyata G, Naoshima K, Kamei T, Abe S, Katsura K, Taniyama Y, Mitamura A, Teshima J, Ohuchi N. Effects of low-carbohydrate enteral nutrition on the stabilization of blood sugar level after esophageal surgery: a randomized controlled trial. 10th European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. 2013.8.31-9.3, Leipzig (Germany)

Masato Yamada, Toru Nakano, Chiaki Sato, Chikashi Nakanishi, Atsuhiko Nakagawa, Takashi Kamei, Go Miyata, Naoki Kawagishi, Akira Sato, and Noriaki Ohuchi. Analysis of vessel preservation and dissection depth using a novel piezo actuator-driven pulsed water jet. 35th Annual international conference of the IEEE Engineering in Medicine and biology Society 2013.7.3-7 Osaka International Convention Center, (Osaka city)

Toru Nakano, Go Miyata, Takashi Kamei, Shigeo Abe, Kazunori Katsura, Yusuke Taniyama, Atsushi Mitamura, Jin Teshima, Noriaki Ohuchi. Gastric tube cancer after radical surgery for

esophageal cancer. The 10th International Gastric Cancer Congress. 2013.6.22, Verona (Italy)
佐藤 千晃, 中野 徹, 山田 誠人, 中川 敦寛, 亀井 尚, 宮田 剛, 佐藤 成, 富永 悌二, 大内 憲明.
パルスウォータージェットメスによる豚食道 ESD 後の剥離面についての検討. 第 67 回日本食道学会学術集会, 2013.6.13 -14, 大阪国際会議場(大阪市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 液体噴射装置を用いた粘膜下層剥離による治療方法

発明者: 櫻井 直、中野 徹、山田 誠人、中川 敦寛、富永 悌二

権利者: 櫻井 直、中野 徹、山田 誠人、中川 敦寛、富永 悌二

種類: 医療機器

番号: P20140186

出願年月日: 2014 年 8 月 11 日

国内外の別: 国内

名称: 体腔内深部操作や内視鏡外科を可能とする外科手術器具用変換器

発明者: 日景 允、中野 徹

権利者: 日景 允、中野 徹

種類: 医療機器

番号: P20140235

出願年月日: 2014 年 9 月 30 日

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野 徹 (NAKANO, Toru)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号: 50451571

(2) 研究分担者

亀井 尚 (KAMEI, Takashi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号: 10436115

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)

東北大学・大学病院・特任助教

研究者番号： 10447162

仲井 正昭 (NAKAI, Masaaki)
東北大学・金属材料研究所・准教授
研究者番号： 20431603

宮田 剛 (MIYATA, Go)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号： 60282076