

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 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：24592152

研究課題名(和文)パルスジェットメスによる末梢神経機能温存下拡大経蝶形骨洞腫瘍摘出法の開発

研究課題名(英文)Application of pulsed water jet for tumor removal through transsphenoidal approach: Evaluation of nerve preservation

研究代表者

小川 欣一(Ogawa, Yoshikazu)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：60606383

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):平成24年度に実施したホルミウムヤグ(Ho:YAG)レーザーのパルス発振で誘発した液体ジェットの組織選択性向上のため各パラメータの最適化を行った。平成25年度にはデバイス試作を行うとともに、ブタモデルを用いた動物実験の評価系を構築した。平成26年度は動物実験で病理学的、電気生理学的検討を行い、削開能力、末梢神経温存能と、手術操作性・安全性の確保等の諸因子の両立が可能な条件を明らかにした。当初計画していたよりも大幅に進捗したことから、倫理委員会の承認を得て臨床において申請に必要なデータの獲得を行った。

研究成果の概要(英文):Water jet technology provides tissue dissection with preservation of fine blood vessels. The purpose of present study is to evaluate functional preservation of peripheral nerves and dissection under intraoperative electrophysiological monitoring in patients with skull base tumors manifesting as severe visual disturbance through the extended transsphenoidal approach using pulsed laser-induced liquid jet (LILJ) system. Intraoperative visual evoked potential (VEP), and pre/postoperative conventional visual assessments were investigated. Precise dissections of the tumor were obtained, resulting in gross total removal. Most of the cases showed immediate improvement on intraoperative VEP and showed good recovery at discharge, and all patients evaluated had recovered good visual status. The LILJ system can achieve safe and optimal removal with functional preservation of optic nerves, probably because of the high resistance of the arachnoidal sheath and fine vascular tissue.

研究分野：脳神経外科学 間脳下垂体 内分泌

キーワード：低侵襲手術 医工学 破断強度 機能温存 流体力学 視覚誘発電位 脳神経外科 医療機器開発

1. 研究開始当初の背景

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・破砕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200 μ m程度の細血管の温存まで可能とする技術であり、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、出血量減少による手術時間短縮効果が報告されている。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、ときに調節性が損なわれる、術野内の気泡発生、スプラッシュの発生など操作性と術者の安全確保の問題点があった。われわれは1995年より東北大学流体科学研究所との医工連携体制を構築し、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、流体工学実験、動物実験を経て、2004年より東北大学病院・広南病院倫理委員会の承認を経て顕微鏡手術用デバイスとして臨床応用を開始した。

広南病院倫理委員会の承認を経て施行した拡大蝶形骨洞的腫瘍摘出術への臨床応用では、難易度の高い頭蓋底腫瘍摘出において基礎実験から予測されていた腫瘍組織破砕が証明され、とくに内部を走行する100~200ミクロン前後の腫瘍動脈まで温存が確認された。この高い組織選択性が再現されたことにより、本デバイスが治療成績の向上に寄与し得るポテンシャルを有していることが示され(統計学的有意に摘出率の増加、出血量の減少、手術時間の短縮効果) 米国脳神経外科学会と英文査読誌(Ogawa Y, et al. Acta Neurochir (Wien) 2011)で報告している。この結果を受け、応募者を含めた産学連携組織は、経済産業省の事業である「課題解決型医療機器の開発・改良に向けた病院・企業間連携事業」として採択を受け、2011年秋より新規医療機器としての多施設臨床試験の開始を予定している。その一方で、細血管同様に摘出困難の主要な要因と考えられている末梢神経を巻き込んだ頭蓋底腫瘍に対し、神経機能温存下に病変摘出が可能となれば、さらなる生命予後、機能予後の改善が見込まれると予想されるが、この目的に沿った検討や知見は皆無であり、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、末梢神経機能温存下に腫瘍を摘出する手術デバイス(パルスジェットメス)の開発である。応募者は既に研究分担者との産学連携体制で組織選択性の向上により、細血管の温存が可能な手術デバイスの開発に成功した。難易度の高い拡大蝶形骨洞的到達法に適応し、historical control と比較

し、統計学的有意に病変摘出率増加、術中出血量減少、手術時間短縮効果を報告した。

本研究では、更に難易度の高い末梢神経の機能温存下の腫瘍摘出を目的とし、組織選択性を高めるための流体工学的基礎実験を行い、得られた結果を動物実験で検証し、研究期間終了時に倫理委員会の承認を得て臨床応用に移行可能な知見を得る事を達成目標とした。

3. 研究の方法

平成24年度には、ホルミウムヤグ(Ho:YAG)レーザーのパルス発振で誘発した微小液体ジェットの流体制御に関する流体工学的な基礎実験を行い、模擬モデル実験と併せて、組織選択性向上のため各パラメータの最適化を行った。平成25年度には前年度の実験結果を踏まえ、デバイス試作を行うとともに、ブタモデルを用いた動物実験の評価系を構築した。平成26年度は動物実験を行い、病理学的、電気生理学的検討を行い、削開能力(組織深達度と破砕範囲)、末梢神経温存能と、手術操作性・安全性の確保等の諸因子の両立が可能な条件を明らかにした。本研究期間中に倫理委員会の承認を得て「神経近傍での操作を行う」要素を追加する形での拡大申請を行った。

4. 研究成果

平成24年度に実施したホルミウムヤグ(Ho:YAG)レーザーのパルス発振で誘発した微小液体ジェットの流体制御に関する流体工学的な基礎実験では、模擬モデル実験と併せて、組織選択性向上のため各パラメータ(レーザー条件(エネルギー・周波数)、形状(ノズル先端形状・ノズルファイバー先端間距離)の最適化を行った。

平成25年度には前年度の実験結果を踏まえ、デバイス試作を行うとともに、ブタモデルを用いた動物実験の評価系を構築した。とくに神経に関する物性値(ヤング率、破断強度)に関してはデータの集積に努め、過去その他臓器、組織のデータとの比較により必要と思われるパルスジェットの条件を算出した。

平成26年度は動物実験を行い、病理学的、電気生理学的検討を行い、削開能力(組織深達度と破砕範囲)、末梢神経温存能と、手術操作性・安全性の確保等の諸因子の両立が可能な条件を明らかにした。

本研究期間中に倫理委員会の承認を得て「神経近傍での操作を行う」要素を追加する形での拡大申請を行うことを達成目標としていたが、当初計画していたよりも大幅に進捗したことから、臨床において申請に必要なデータの獲得を行った。

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 14 件)

1. 中川敦寛, 富永悌二. 平成 25 年度文科省橋渡し拠点ネットワーク事業成果報告会 神経・血管温存下に最大限の病変摘出を行う手術用治療器(パルスウォータージェットメス)の開発. 臨床評価 42(Suppl XXXIII): pp.129-133(質疑応答 p134-135), 2014, 非査読
2. Kato T, Arafune T, Washio T, Nakagawa A, Ogawa Y, Tominaga T, Sakuma I, Kobayashi E. Mechanics of the injected pulsejet into gelatin gel and evaluation of the effect by puncture and crack generation and growth. J Appl Phys 2014, 査読
3. Yamashita S, Kamiyama Y, Nakagawa A, Kaiho Y, Tominaga T, Arai Y. Novel pulsed water jet system permits off-clamp partial nephrectomy in swine. Internat J Urol, 2014, 査読
4. 遠藤俊毅, 中川敦寛, 藤村幹, 清水宏明, 園田順彦, 富永悌二. パルスジェットメスを用いた蝶形骨縁髄膜腫摘出手術- 血管温存能を活用して. 脳神経外科, 2014, 査読
5. Nakagawa A, Ogawa Y, Amano K, Ishii Y, Tahara S, Horiguchi K, Kawamata T, Yano S, Arafune T, Washio T, Kuratsu J, Saeki N, Okada Y, Teramoto A, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet system for treatment of sellar and parasellar tumors: Initial experience in a multicenter clinical study. J Neurol Surg A, 2014, 査読
6. Yamada M, Nakano T, Nakagawa A, Sato C, Fujishima F, Tanno H, Kawagishi N, Miyata G, Sato A, Tominaga T, Satomi S, Ohuchi N. The piezo actuator-driven pulsed water jet as a new modality for surgery: laboratory investigation of its dissection profile and physical properties using swine liver. Eur J Surg Res 53:pp.61-72, 2014, 査読
7. Ogawa Y, Nakagawa A, Washio T, Arafune T, Tominaga T. Tissue dissection before direct manipulation to the pathology with pulsed laser-induced liquid jet system in skull base surgery - Preservation of fine vessels and maintained optic nerve function. Acta Neurochir 155(10): pp.1879-86, 2013, 査読
8. Arafune T, Kato T, Kobayashi E, Washio T, Nakagawa A, Ogawa Y, Tominaga T. Analysis of liquid reservoir effect induced by pulsed laser liquid jet. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2013: pp.918-921, 2013, 査読
9. Ogawa Y, Nakagawa A, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet for skull base tumor removal with vascular preservation through the transsphenoidal approach. 6 th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies & 10 th European Skull Base Society Abstract Award 2012 (受賞報告) 東北医誌 125: pp.94-97, 2013, 非査読
10. 中川敦寛, 富永悌二. 平成 24 年度文科省橋渡し拠点ネットワーク事業成果報告会 神経・血管温存下に最大限の病変摘出を行う手術用治療器(パルスウォータージェットメス)の開発. 臨床評価 41(1): pp.92-95, 2013, 非査読
11. 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 25(3): pp.255-263, 2013, 査読
12. ムハマドヒルミビンシャピエン, 孫明宇, 中川敦寛, 富永悌二. 相変化を考慮したレーザー誘起液体ジェットに対するノズル形状の影響. 平成 23 年度衝撃波シンポジウム, 2012, 非査読
13. 石川大樹, 孫明宇, 中川敦寛, 富永悌二. 管壁の弾性変形を考慮したレーザー誘起液体ジェットの数値解析モデルの開発及び液体ジェットの特性

評価 .日本機械学会論文集 B 編 78: No. 793, pp.1467-1482, 2012, 査読

14. 中川敦寛, 富永悌二 . 衝撃波による血管病変治療法: 現状と今後の展開 . 分子脳血管病 11(1): pp.35-39, 2012, 非査読

[学会発表](計 18 件)

1. 中川敦寛, 遠藤俊毅, 園田順彦, 齋藤竜太, 岩崎真樹, 藤村幹, 川口奉洋, 遠藤英徳, 小川欣二, 富永悌二 . ピエゾ方式パルスウォータージェットメス: 有用性と安全性 . 第 53 回日本生体医工学会大会, 2014 年 6 月 24 日(仙台国際センター, 宮城県仙台市)
2. Nakagawa A, Ohtani K, Goda K, Tominaga T. Understanding the mechanisms of shock wave injury: implications for blast-induced TBI and development of a novel neurosurgical instrument, 2014 年 5 月 21 日(Grand Round, The University of Pittsburgh, US)
3. Nakagawa A, Ohtani K, Goda K, Tominaga T. Mechanism of traumatic brain injury at distant locations after blast wave exposure: Preliminary results from animal and phantom experiments, 2014 年 5 月 19 日(Lewis Hall, Eastern Virginia Medical School, USA)
4. (シンポジウム・指定) 中川敦寛, 小川欣二, 遠藤俊毅, 園田順彦, 岩崎真樹, 齋藤竜太, 山下慎一, 中野徹, 中西史, 櫻井, 國方彦志, 中佑治, 鈴木, 川本俊輔, 富永悌二 . 最大限の病変摘出と機能温存の両立を支援するパルスジェットメス: 薬事承認申請、市場創出に向けた取り組み . 第 23 回脳神経外科手術と機器学会, 2014 年 4 月 18~19 日(ヒルトン福岡シーホーク, 福岡県福岡市)
5. (国際学会・指定) Nakagawa A, Ohtani K, Ogawa Y, Endo T, Iwasaki M, Niizuma K, Arafune T, Washio T, Kato T, Kudo D, Irinoda T, Nakanishi C, Sakurai T, Kamiyama Y, Sato C, Yamada M, Nakano T, Yamashita S, Suzuki T, Tanaka Y, Takagi N, Imai Y, Hagiwara Y, Kunikata H, Kawamoto S, Tominaga T. Pulsed-Liquid Jet Surgical Device: Evolution from Shock Bubble Interaction to Clinical Application. Tenth International Conference on Flow Dynamics, 2013

年 11 月 27 日(仙台国際センター, 宮城県仙台市)

6. (国際学会・口演) Nakagawa A, Endo T, Ogawa Y, Iwasaki M, Niizuma K, Kanamori M, Washio T, Tominaga T. Piezo actuator-driven pulsed water jet for neurosurgery: laboratory evaluation with the swine model and implications of mechanical properties, MASSIN 2013, 2013 年 9 月 4 日(神戸ポートピアホテル, 兵庫県神戸市)
7. (招待講演) 中川敦寛, 大谷清伸, 小川欣二, 遠藤俊毅, 岩崎真樹, 鷲尾利克, 荒船龍彦, 加藤峰士, 山内康司, 富永悌二 . 衝撃波のトランスレーショナルリサーチ: 脳損傷から医療機器開発まで . 第 9 回流体科学におけるバイオ・医療に関する講演会 主催: 東北大学流体科学研究所ライフサイエンスクラスター 共催: 日本機械学会バイオエンジニアリング部門 制御と情報 - 生体への応用研究会, 2013 年 7 月 24 日(東北大学流体科学研究所, 宮城県仙台市)
8. (国際学会・シンポジウム・指定) Nakagawa A, Ohtani K, Arafune T, Washio T, Iwasaki M, Endo T, Ogawa Y, Takayama K, Tominaga T. Translational research for blast-induced traumatic brain injury: Injury mechanism to development of medical instruments, 29th International Symposium on Shock Wave, 2013 年 7 月 16 日(Madison WI, USA)
9. (招待講演) 中川敦寛, 大谷清伸, 小川欣二, 遠藤俊毅, 岩崎真樹, 鷲尾利克, 荒船龍彦, 加藤峰士, 山内康司, 富永悌二 . 爆風による脳損傷 - 機序解明から医療機器開発までのトランスレーショナルリサーチ -, 第 8 回戦傷学セミナー 2013 年 6 月 28 日(防衛大学医学校, 埼玉県所沢市)
10. (シンポジウム) 中川敦寛, 小川欣二, 隈部俊宏, 遠藤俊毅, 岩崎真樹, 新妻邦泰, 荒船龍彦, 鷲尾利克, 加藤峰士, 富永悌二 . 最大限の病変摘出と機能温存の両立を支援するパルスジェットメス: 低侵襲手術用治療器開発に向けた取り組み . 第 22 回 脳神経外科手術と機器学会, 2013 年 4 月 13 日(キッセイ文化ホール, 長野県松本市)
11. (依頼講演) 中川敦寛, 荒船龍彦, 鷲尾利克, 富永悌二 . 最大限の病変摘出と術後の機能温存を支援するパルスジェッ

トメス 若手研究者のサイエンストーク
東北大学イノベーションフェア2013 仙
台, 2013年1月17日(仙台国際センタ
ー, 宮城県仙台市)

12. (シンポジウム・指定) 中川敦寛, 小川欣一, 隈部俊宏, 岩崎真樹, 遠藤俊毅, 新妻邦泰, 荒船龍彦, 鷺尾利克, 富永悌二. 細血管温存下に組織破碎可能なパルスジェットメス: 脳腫瘍摘出術への臨床応用. 日本放射線腫瘍学会 第 25 回学術集会, 2012年11月24日(東京国際フォーラム, 東京都)
13. (シンポジウム) 中川敦寛, 小川欣一, 石井 雄道, 田原重志, 天野耕作, 川俣貴一, 堀口 健太郎, 矢野茂敏, 倉津純一, 佐伯直勝, 岡田芳和, 寺本明, 富永悌二. 最大限の病変摘出と機能温存の両立を支援するパルスジェットメス: 多施設臨床試験 中間報告. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会, 2012年10月17日(大阪国際会議場, 大阪府大阪市)
14. (ポスター) Nakagawa A, Ohtani K, Goda K, Arafune T, Washio T, Hayase T, Tominaga T. Propagation of Shock Wave within Complex Biomaterial Layer: Implications for the Mechanism Blast-Induced Traumatic Brain Injury. 9 th International Conference on Flow Dynamics. CRF-52 IFS Collaborative Research Forum (AFI/TFI-2012), 2012年9月20日(ホテルメトロポリタン仙台, 宮城県仙台市)
15. (招待講演) 中川敦寛, 富永悌二. 分野横断型医工学連携プラットフォーム BASIC. 最大限の病変摘出と機能温存を両立するパルスジェットメスの開発: シーズから製品化に向けて経験した3つの壁. Bay Area Seminar, 2012年6月6日(Genentech Hall, UCSF Mission Bay Campus, Sanfrancisco, CA, USA)
16. (招待講演) Nakagawa A, Tominaga T. Pulsed Jet System: From Basic Science toward Commercialization: Three barriers. Beattie and Bresnahan Lab, 2012年6月6日(BASIC, UCSF, US)
17. (Best Abstract Award) Ogawa Y, Nakagawa A, Takayama K, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet for skull base tumor removal with vascular preservation through the transsphenoidal approach. 10 th

European Skull Base Congress (6 th International Congress of the World Federation of Skull Base Society) Brighton, 2012年5月17日(Brighton, UK)

18. (シンポジウム) 中川敦寛, 小川欣一, 隈部俊宏, 岩崎真樹, 鷺尾利克, 荒船龍彦, 孫明宇, 仲井正昭, 新家光雄, 富永悌二. 最大限の病変摘出と機能温存を両立するパルスジェットメス 脳外科顕微鏡手術への臨床応用. 第 51 回日本生体医工学学会大会, 2012年5月10日(福岡国際会議場, 福岡県福岡市)

[図書](計 1 件)

1. 小川欣一, 中川敦寛, 富永悌二. レーザー誘発液体ジェットを用いた頭蓋底腫瘍摘出. 困難な脳神経外科手術-最近の進歩. 臨床医のための最新脳神経外科(2014)非査読, 先端医療技術研究所

[産業財産権]

出願状況(計 1 件)

名称: 流体噴射装置
発明者: 中川敦寛, 富永悌二, 金田道寛
権利者: 独立行政法人東北大学
種類: 特許
番号: 特願 2014-029014
出願年月日: 平成 26 年 2 月 18 日
国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 欣一 (OGAWA YOSHIKAZU)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 60606383

(2) 研究分担者

富永 悌二 (TOMINAGA TEIJI)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 00217548

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

鷺尾 利克 (WASHIO TOSHIKATSU)
独立行政法人産業技術総合研究所・
健康工学研究部門・主任研究員
研究者番号：40358370

荒船 龍彦 (ARAFUNE TATSUHIKO)
東京電機大学・理工学部・助教
研究者番号：50376597

大谷 清伸 (OHTANI KIYONOBU)
東北大学・流体科学研究所・助教
研究者番号：80536748