

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670565

研究課題名(和文)新規パルスジェットメスによる胸腔鏡下反回神経機能温存手術の研究

研究課題名(英文)Development of a novel pulsed water jet for laryngeal nerve function-sparing thoracoscopic surgery

研究代表者

宮田 剛 (Miyata, Go)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・大学院非常勤講師

研究者番号：60282076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：胸腔鏡下に使用可能にするためにカテーテル型ジェットメスを試作し工学実験と動物実験を行った。工学実験により組織切開と神経温存が両立されるパルスジェットの条件を検討した。全身麻酔下豚を用いたパルスジェット照射実験を行った。神経伝導速度が低下する傾向が見られたが、声帯機能を温存することが可能であった。豚反回神経の病理組織学的検討により測定範囲において神経の損傷を認めなかった。胸腔鏡下食道手術において、熱デバイスを用いた手術操作による反回神経への影響が重要な課題の一つである。パルスウォータージェットメスは神経機能に与える影響が少なく、より低侵襲下に神経周囲組織の手術操作が施行可能であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：A prototype of pulsed water jet system was developed to introduce to thoracoscopic surgery. The mechanical setting of pulsed jet was investigated to dissect tissue while sparing nerve function. Pulsed water jet was irradiated to swine recurrent laryngeal nerve under general anesthesia. Nerve conduction velocity tended to decrease, but it was possible to preserve the vocal cords function. Nerve conduction velocity was tends to be decreased after irradiation of pulsed water jet, however, the function of vocal cord was maintained. There was no damage in the nerve tissue by the histological examination. The injury of the recurrent laryngeal nerve using the thermal device is one of the most important problems in thoracoscopic esophageal surgery. It was suggested that the pulsed water jet dissect tissue preserving the nerve and it's function.

研究分野：消化器外科

キーワード：食道 ジェットメス

### 1. 研究開始当初の背景

胸腔鏡下食道切除術は近年普及する一方、操作に高い技量を要し、特に反回神経麻痺の発現頻度は標準的開胸手術に比較して多いといわれている(井上、他 手術、1998)。熱デバイスと牽引による物理的障害が原因といわれている反回神経麻痺は嘔声あるいは呼吸困難のみならず、誤嚥や肺炎の原因となるため食道癌手術の大きな課題である。熱を発生せず、かつ出血と機能的障害を回避できる新しいデバイスの登場が本手術の課題を解決しようとする。水流を利用した液体ジェットメスの最大の特徴は熱損傷がないことと、200  $\mu\text{m}$  程度の細血管等の索状物を温存下に組織切開ができること(組織選択性)である。80年代から欧州を中心に腹部外科で臨床応用され、肝手術において既存の技術(CUSA)と比較して、出血量減少と手術時間短縮に貢献している。また直腸周囲の剥離において排尿障害を減少させたという報告がある(Shekarriz B, J Endourilog2004)。しかし、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、水量の微調整や切開能力の制御性が困難であるため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、神経周囲の剥離といった微細な操作と鏡視下手術に導入することは不可能であった。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(約2  $\mu\text{l}$ )のパルスジェットを発生させる技術(図1)を開発し、脳神経外科顕微鏡手術領域では、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、繊細な操作性を保ちつつ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 (Wien) 153: 823-830, 2011)。以上より熱損傷回避により神経機能を温存し、かつ細血管温存による出血の危険を回避することで、安全に反回神経機能を担保し郭清を行う有力な手術器を研究開発することに着手した。

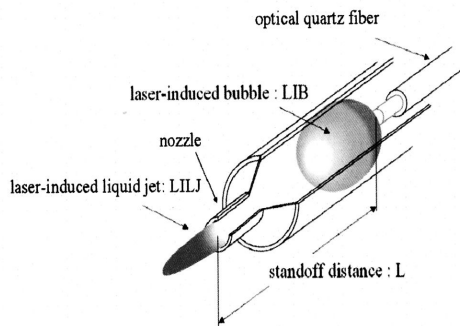


図1. パルスジェットメスの原理

### 2. 研究の目的

本研究課題では胸腔鏡手術に導入可能なパルスジェットメスを作成し、工学実験でノズルの形状を含めた装置と切開能力の最適化を行い、動物実験により反回神経の機能的温存を確立できる手術器の開発を目指す。(1)胸腔鏡下で操作可能なレーザー誘発パルスジェットメスの作成;装置形状(ノズル形状、吸引管形状)、レーザーエネルギー、周波数を最適化し、反回神経リンパ節周囲の脂肪織を切開するに最適な諸条件を動物実験と工学実験により明らかにする。胸腔鏡に導入する上でノズルの延長と standoff distance の再検討を行う。したがって、工学的には噴流発生部の安全性確保(レーザーの照射部の保護のため材料工学的検討を要する)と噴流特性を流体力学的に評価を行う。(2)反回神経の機能的温存と周囲組織に対する安全性;動物実験により反回神経機能への影響を電気生理学的に明らかにし、反回神経とさらに周囲臓器に与える高速噴流の影響を組織学的に明らかにする。末梢神経に対する高速パルス噴流の影響に関してはこれまで知見が存在しないため、圧依存性の変化に関する電気生理学的検討と組織学的検討を行う。

(3)外科手技全般的に低侵襲化が進む中、転帰改善のため最大限の病変摘出と細血管、神経の温存による術後機能温存の両立、同時に医療技術の高度化と標準化が求められる。現在、これらを包括的に満たす手術用治療器は存在しないが、パルスジェットメスは、これらの要請に応える新規手術用治療器として安全性と効果を兼ね備えた機器として期待される。上記の研究を行うことで本研究により新しいレーザー応用:Ho:YAGレーザーのみならず、近赤外線領域のレーザーの新しい応用として共通した知見を提供する。

### 3. 研究の方法

(1)胸腔鏡下で操作可能なレーザー誘発パルスジェットメスの作成を行う。ノズルおよび装置形状、材質の検討:ノズル直径、吸引装置形状の検討を行う。ノズルおよび装置の材料工学的検討:試作品はステンレスであるがレーザー照射実験を種々の金属を用いて耐久性評価を材料工学的に検討する。アノード腐食試験を行い生理食塩水下での照射部の耐久性について検討する。腐食した金属に照射実験を行い、実臨床使用を想定した耐久性の評価を行う。試作したパルスジェ

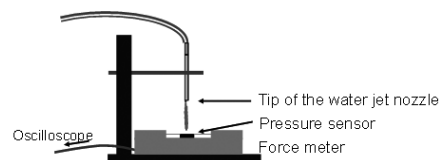


図2. フォースメーターを用いたパルスジェット衝撃力の測定

スの流体力学的検討: Standoff-distance (ノズルとレーザー照射部との距離)、レーザーエネルギー、ノズル直径をパラメータとし、パルスジェット衝撃力をフォースメーターによって測定する(図.2)

(2) 反回神経の機能的温存と周囲組織に対する安全性の検討。全身麻酔下豚の頸部にて反回神経を露出し、パルスジェットを噴射する。神経刺激装置(日本光電社製)と活動電位測定装置(生体システム生理学分野)を用いて神経伝達速度を測定する(図3)。全身麻酔を施した豚の気管内にEMGチューブ(メドトロニクス社製)を挿管し声帯の動きを活動電位として導出しオシロスコー

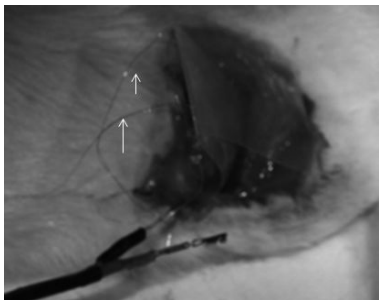


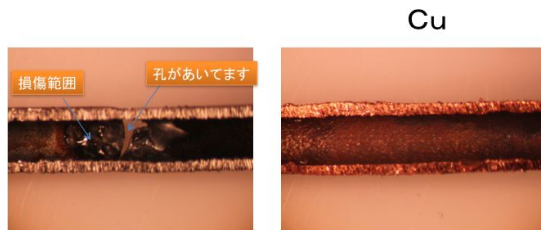
図.3 双極誘導による神経伝達速度測定実験  
: 双極誘導針

プでモニターする。頸部を切開し反回神経の活動電位を測定する。

#### 4. 研究成果

(1) 胸腔鏡下で操作可能なレーザー誘発パルスジェットメスの作成

ノズルおよび装置形状、材質の検討: Au, Ag, SUS, Cu などの金属を候補として照射実験を行った。Cuにおいてレーザーによる破損はほとんど見られなかった。レーザー照射部金属チューブに3Hz, 360秒の照射を行ってもCuでは破損を認めなかった。実際の照射は生理食塩水中でレーザー照射を行なうため、レーザーの金属に与える直接エネルギーは減少する。たとえ生理食塩水の供給が途絶えても十分耐えうると考えられた。生理食塩水中でのレーザー照射部金属の腐食実験を行った。



両パイプとも: 外径1.2mm 内径0.9mm 壁厚0.15mm  
レーザー: 1.3J 空撃ち約1000発(3Hz×360秒間)

図.4 照射部金属に対するレーザー照射実験

アノード腐食試験では腐食を起こす電位はCuが最も高かった。今回実験を行った金属の中での検討に限られるがCuがレーザージェ

ットメスの照射部金属に最適である可能性が示唆された。

試作したパルスジェットの流体力学的検討: 神経温存に至適な条件を明らかにする為

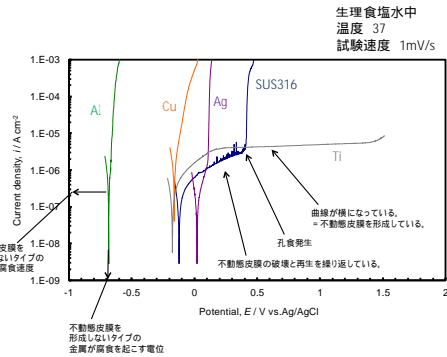


図.5 アノード腐食試験

に Stand-off distance (ノズル先端から石英光ファイバー先端までの距離)、レーザーエネルギー、周波数をパラメータとして、圧力センサーによって、その衝撃力を測した。Stand-off distance が 40 mm から 120 mm、レーザーエネルギーを 1.1-1.5 J/pulse として衝撃力を計測した(3Hz、外径 1.2mm、内径 0.9mm)(図.6)。Stand-off distance によって衝撃力は低下していき、レーザーエネルギーによって衝撃力は上昇した(図.7)。

(2) 反回神経の機能的温存と周囲組織に対する安全性の検討

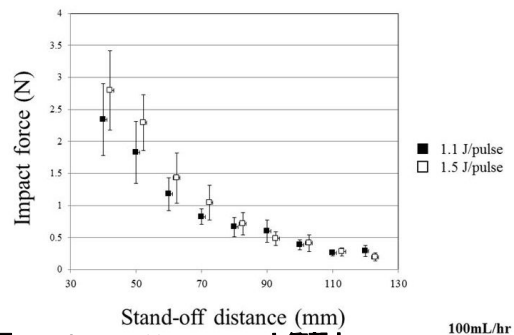


図.6 Stand-off distance と衝撃力

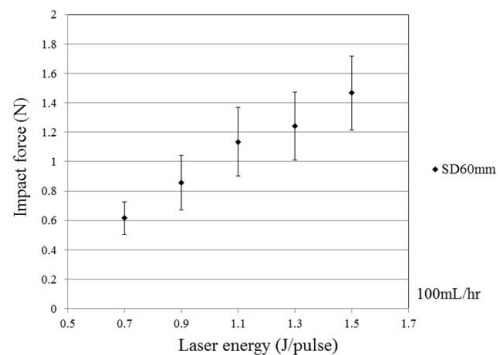


図.7 レーザーエネルギーと衝撃力

全身麻酔下豚反回神経に対するパルスジェット照射実験: これらの条件の範囲内で組織切開と神経温存が両立されると考えられた。豚反回神経にパルスウォータージェ

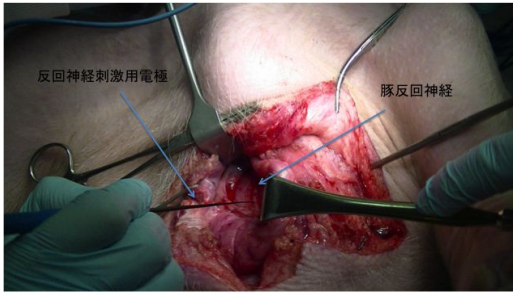


図.8 パルスジェット照射前後の反回神経刺激

ットを噴射した際には神経伝導速度と声帯の筋電図が低下する傾向が見られたが(図.8) 今回の条件下では声帯機能を温存することが可能であった(図.9)。犠牲死させた豚反回神経の病理組織学的検討により測定範囲の高出力条件下においても神経鞘の損傷を認めなかった。胸腔鏡下食道手術の臨床では、熱デバイスを用いた手術操作による反回神経への影響が重要な課題の一つである。本研究によって、パルスウォータージェットメスは神経組織に与える影響が少なく、より低侵襲下に神経周囲組織の手術操作が施行可能であると考えられた。



図.9 声帯機能モニタリングによるパルスジェットの影響を検討した。

## 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 8 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 animal model. Biomedical Engineering Online 2016, 25,(3),Open Access 10.1186/s12938-016-0126-9. (査読あり)

Nakano T, Sato C, Sakurai T, Kamei T, Nakagawa A, Ohuchi N. Use of water jet instruments in gastrointestinal endoscopy. World Journal of

Gastrointestinal Endoscopy. 2016 February 10; 8(3): 122-127. DOI: 10.4253/wjge.v8.i3.122 (査読あり)

Nakano T, Sato C, Masato Y, Nakagawa A, Susumu Satomi, Noriaki Ohuchi. A laser-induced pulsed water jet for layer-selective submucosal dissection of the esophagus. Laser Therapy 2016 in press (査読あり)

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)

Teshima J, Miyata G, Kamei T, Nakano T, Abe S, Katsura K, Taniyama Y, Sakurai T, Hikage M, Nakamura T, Takaya K, Zuguchi M, Okamoto H, Ozawa Y, Ohuchi N. Comparison of short-term outcomes between prone and lateral decubitus positions for thoracoscopic esophagectomy. Surgical Endoscopy. 2015 Sep; 29(9): 2756-2762. doi: 10.1007/s00464-014-4003-y. (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)

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, 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)

〔学会発表〕(計 5 件)

中野 徹, 佐藤 千晃, 櫻井 直, 亀井 尚, 中川 敦寛, 富永 悌二, 大内 憲明. レーザー誘導パルスウォータージェットメスによる選択的消化管粘膜下層

剥離のメカニズム .日本レーザー医学会  
総会 2015.10.24-25 栃木県宇都宮市、  
栃木県総合文化センター

日景 允, 亀井 尚, 中野 徹, 谷山 裕  
亮, 櫻井 直, 手島 仁, 岡本 宏史, 福  
富 俊明, 伊藤 想一, 新妻 展近 . 食道  
癌術後合併症の診断と治療 新しい工  
夫 食道癌術後合併症の低減を目的とし  
た術中反回神経モニタリングと神経機  
能温存予測 . 日本食道学会学術集会  
2015.7.2-3 . 横浜市, パシフィコ横浜

日景 允, 宮田 剛, 亀井 尚, 中野 徹,  
阿部 薫夫, 桂 一憲, 谷山 裕亮, 櫻井  
直, 手島 仁, 岡本 宏史, 新妻 展近,  
山田 誠人, 丸山 祥太 . 胸部食道癌切除  
術後の反回神経麻痺 後方視的検討 . 日  
本内視鏡外科学会 2014.10.2-4 . 盛岡  
市、盛岡地域交流センター

中西 史, 中野 徹, 山田 誠人, 佐藤  
千晃, 宮澤 恒持, 清水 健司, 中川 敦  
寛, 川岸 直樹, 宮田 剛, 富永 悌二,  
大内 憲明 . ピエゾ駆動方式パルスウォ  
ータージェットメスを用いた肝切除  
ブタ生存実験における超音波外科吸引  
装置 SonoSurg との比較検討 . 日本外科  
学会 2014.4.3-5 . 京都市、国立京都国  
際会館

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)

〔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: 特許権

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: 特許権

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)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

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

宮田 剛 (MIYATA, Go)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講  
師

研究者番号: 60282076

(2) 研究分担者

大内 憲明 (OHUCHI, Noriaki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 90203710

中野 徹 (NAKANO, Toru)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号: 50451571

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)

東北大学・大学病院・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

松坂 義也 (MATSUZAKA, Yoshiya)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号: 30312557

川岸 直樹 (KAWAGISHI, Naoki)

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号: 00333807