

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462196

研究課題名(和文)パルスジェットメスによる深部頭蓋底腫瘍摘出法の開発

研究課題名(英文) Development of a new dissection device for deep-seated brain tumor using pulsed water-jet system.

研究代表者

川口 奉洋 (Kawaguchi, Tomohiro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：10723447

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：深部脳腫瘍に対してより安全かつ確実に摘出が可能となる、パルスジェットを用いた新たな医療機器開発を行った。本研究期間内では、より低侵襲に深部まで到達することも検討課題とし、脳室内に存在する深部腫瘍を対象を絞り開発を進めた。深部までデリバリーできる細くて長いデバイス形状の新規開発と、脳脊髄液で満たされている脳室内において液体の中でパルスジェットを射出する新たな条件の最適化とを行った。結果、正常な血管(太い静脈から細動脈まで)の温存と、有効な組織切開が液体内の環境においても達成可能であることを示し非臨床概念実証を確立した。

研究成果の概要(英文)：To achieve safe and effective resection for deep-seated brain tumor, we developed a new dissecting device using pulsed water jet system. During this study period, we focused on the lesions located inside of the ventricle system, which are one of the most difficult targets to approach. We have already reported the reduced operation time and increased resection rate by using pulsed water jet device for pituitary surgery. Compared the former evidences, there were two essential points; 1) unique shape of the device to approach inside of the ventricle, 2) anatomical characteristics of the ventricles, which are totally filled with cerebrospinal fluid. We developed long, wire-shaped devices for flexible neuroendoscope. We also optimized the condition to eject water jet inside of the cerebrospinal fluid. As a result, we revealed the preclinical proof of concept that water jet device with flexible neuroendoscope can achieve effective tissue dissection with preserving large and small vessels.

研究分野：神経内視鏡

キーワード：液体ジェット 脳腫瘍 低侵襲手術 神経内視鏡

### 1. 研究開始当初の背景

脳神経外科手術において、最大限の病変摘出と機能温存を両立させることは、大きな目標の一つである。近年の医療技術の発展に伴い低侵襲化が進んでいるが、この相反する事象を実現しうる医療機器は未だ存在しない。この問題を解決すべく我々は、液体パルスジェットメスの研究開発を行ってきた。

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（組織選択性）、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。我々は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、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た。「噴流生成装置」として特許申請し、2004年より顕微鏡手術用デバイスとして臨床応用を開始した。結果、拡大経蝶形骨洞手術において、摘出率の増加、出血量の減少、手術時間の短縮効果を示した。

神経内視鏡手術は、正常脳組織の損傷を最小限に抑えて深部病変へ到達する新たな手技である。低侵襲である一方で、出血を抑えつつ最大限の摘出を達成しうる有効な手術機器が存在しない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、深部脳腫瘍の摘出を安全かつ有効に達成すべく、低侵襲手技である神経内視鏡下で使用可能なパルスジェットメスを開発することである。

研究期間内に、基礎実験から動物実験を行い、非臨床での概念実証の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究期間内では、より低侵襲に深部まで到達することも検討課題とし、脳室内に存在する深部病変に対象を絞り開発を進めた。

#### ●機器開発改良

顕微鏡手術用デバイスとして既存のパルスジェットメスのコア技術を応用し、軟性神経内視鏡に導入しうるデバイスを試作する。材質、形状、硬さ、長さなど材料工学的視点から最適な条件を得る。

#### ●パルスジェット射出条件の最適化

組織選択性の向上および、脳脊髄液内でのパルスジェット射出条件の最適化を行う。

#### ●模擬実験および動物実験

脳模擬物質を用いたモデル実験、ブタ摘出脳を用いた Ex vivo 実験を行い、有効性と安全性を確立したのちに、ブタを用いた動物実験を行う。

### 4. 研究成果

#### ●神経内視鏡用デバイス作成 (Figure1)

脳軟性鏡のチャンネル内に挿入可能なワイヤー型のデバイスを開発した。ノズル先端の形状は、内径 0.15mm で長さ 0.75mm と極小と

することで、脳軟性鏡のチャンネル内を容易に通過し、且つコネクティングパイプがワイヤー上であることで、軟性鏡の柔軟性を損なわない形状とした。

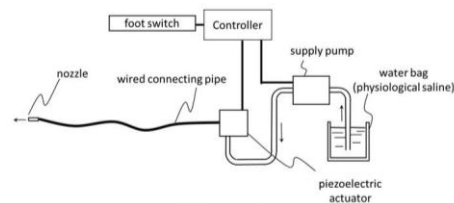


Figure 1

#### ●ノズル-対象間距離の最適化 (Figure2)

既存の顕微鏡手術用パルスジェットメスは、空気中で生理食塩水をパルスジェット状に射出する。これと比較し本機器は、脳脊髄液という液体内環境で使用するため、液体ジェットのプロファイルを工学的および流体力学的に再評価する必要がある。射出用ノズルから距離が 1mm まではジェット圧が保たれるが、2mm 離れるとその圧は約 50% 減少し、3.5mm の点ではほとんどジェット圧として検出できない。したがって、ノズルから 2mm 以上離れた組織には損傷がおこらないと考えられた（安全性の確保）。

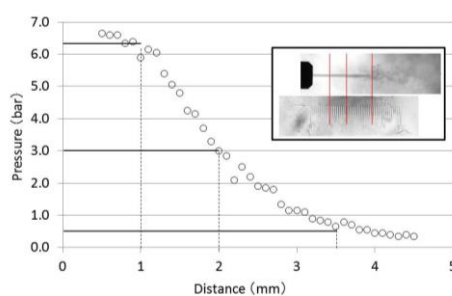


Figure 2

#### ●切開能の評価 (Figure 3)

液体環境内での切開性能を確認すべく、脳模擬物質の切開実験を行った。連続流での液体ジェットと比較しパルス状ジェットでは、より少ない水量 (Flow rate) で同等の切開深度が得られた。

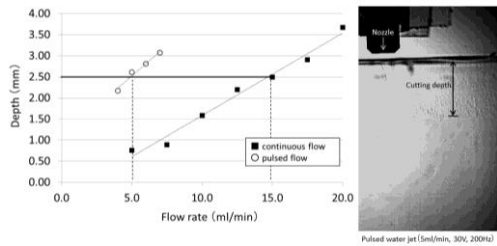


Figure 3

●頭蓋内圧上昇の危険性評価 (Figure 4)

閉鎖空間である脳室内で液体を射出するため、頭蓋内圧が上昇しないことを確認した。通常の脳内視鏡手術と同様、脳室内への到達路を意図的に閉鎖しない限り、内圧上昇は見られなかった (安全性の確保)。

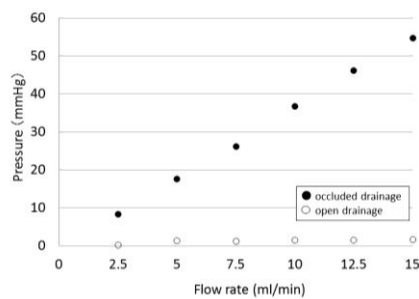


Figure 4

●ブタ脳室壁切開 (ex vivo および in vivo)

ブタ摘出脳を用いて切開実験を行った。全身麻酔下に開頭し安楽死後に全脳を摘出した。すぐに生理食塩水に浸し、脳軟性鏡内に導入したパルスジェットで脳室壁を切開した。脳室壁に沿った静脈 (上衣下静脈) 温存下に脳室壁のみ切開しえた。同部位を組織学的に検討した結果、上衣下静脈のみならず細動脈も温存しえたことを確認した (組織選択性の確立、安全性の確保)。

同様に全身麻酔下にブタを開頭し、生存下条件でパルスジェットを用いて脳室切開を行った。結果、血管温存下に組織切開が可能であることを再確認した。(Figure5)

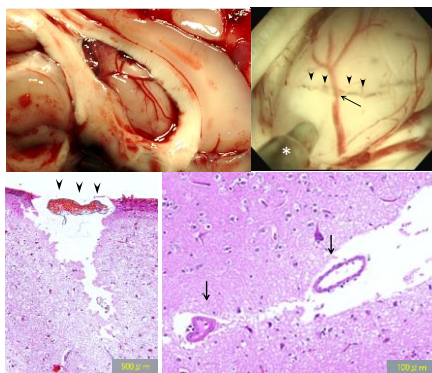


Figure 5

引用文献

- Baer HU, Metzger A, Barras JP, Mettler D, Wheatley AM, Czerniak A: Laparoscopic liver resection in the large white pig—a comparison between waterjet dissector and ultrasound dissector. **Endosc Surg Allied Technol** **2**:189-193, 1994
- Chowdhry SA, Cohen AR: Intraventricular neuroendoscopy: complication avoidance and management. **World Neurosurg** **79**(2 Suppl):S15.e1-S15.e10, 2013
- Fletcher DA, Palanker DV: Pulsed liquid microjet for microsurgery. **Appl Phys Lett** **78**:1933-1935, 2001
- Hata Y, Sasaki F, Takahashi H, Ohkawa Y, Taguchi K, Une Y, et al: Liver resection in children, using a water jet. **J Pediatr Surg** **29**:648-650, 1994
- Izumi R, Yabushita K, Shimizu K, Yagi M, Yamaguchi A, Konishi K, et al: Hepatic resection using a water jet dissector. **Surg Today** **23**:31-35, 1993
- Nakagawa A, Hirano T, Jokura H, Uenohara H, Ohki T, Hashimoto T, et al: Pulsed holmium:yttrium-aluminum-garnet laser-induced liquid jet as a novel dissection device in neuroendoscopic surgery. **J Neurosurg** **101**:145-150, 2004
- Nakagawa A, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Hirano T, Takayama K, et al: [Clinical application of pulsed laser-induced liquid jet: preliminary report in glioma surgery.] **No Shinkei Geka** **36**:1005-1010, 2008 (Jpn)
- Nezhat CH, Nezhat F, Seidman DS, Nasserbakht F, Nezhat C, Roemisch M: A new method for laparoscopic access to the space of Retzius during retropubic cystourethropexy. **J Urol** **155**:1916-1918, 1996
- 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 (Wien)** **155**:1879-1886, 2013
- 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: a clinical investigation. **Acta Neurochir (Wien)** **153**:823-830, 2011
- Papachristou D, Bartens R: Resection

- of the liver with a water jet. **Br J Surg** **69**:93-94, 1982
12. Penchev RD, Losanoff JE, Kjossev KT: Reconstructive renal surgery using a water jet. **J Urol** **162**:772-774, 1999
  13. Persson BG, Jeppsson B, Tranberg KG, Roslund K, Bengmark S: Transection of the liver with a water jet. **Surg Gynecol Obstet** **168**:267-268, 1989
  14. Sato C, Nakano T, Nakagawa A, Yamada M, Yamamoto H, Kamei T, et al: Experimental application of pulsed laser-induced water jet for endoscopic submucosal dissection: mechanical investigation and preliminary experiment in swine. **Dig Endosc** **25**:255-263, 2013
  15. Schwartz TH, Ho B, Prestigiacomo CJ, Bruce JN, Feldstein NA, Goodman RR: Ventricular volume following third ventriculostomy. **J Neurosurg** **91**:20-25, 1999
  16. Seki S, Iwamoto H: Disruptive forces for swine heart, liver, and spleen: their breaking stresses. **J Trauma** **45**:1079-1083, 1998
  17. Seto T, Yamamoto H, Takayama K, Nakagawa A, Tominaga T: Characteristics of an actuator-driven pulsed water jet generator to dissecting soft tissue. **Rev Sci Instrum** **82**:055105, 2011
  18. Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, Wood DP, Bruch HP: Hydro-jet dissection for laparoscopic nephrectomy: a new technique. **Urology** **54**:964-967, 1999
  19. Shekarriz H, Shekarriz B, Kujath P, Eckmann C, Burk C, Comman A, et al. Hydro-Jet-assisted laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized clinical study. **Surgery** **133**:635-640, 2003
  20. Yamada M, Nakano T, Sato C, Nakagawa A, Fujishima F, Kawagishi N, et al: 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** **53**:61-72, 2014

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 4 件)

1. Kawaguchi T, Nakagawa A, Endo T, Fujimura M, Sonoda Y, Tominaga T. Ventricle wall dissection and vascular preservation with the pulsed

water jet device: novel tissue dissector for flexible neuroendoscopic surgery. *Journal of Neurosurgery* **124**:817-822, 2016 doi: 10.3171/2015.3. 査読あり

2. Nakagawa A, Ogawa Y, Amano K, Ishii Y, Tahara S, Horiguchi K, Kawamata T, Yano S, Arafune T, Washio T, Kuratsu JI, Saeki N, Okada Y, Teramoto A, Tominaga T. Pulsed laser-induced Liquid Jet System for Treatment of Sellar and Parasellar tumors: Safety Evaluation. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* **75**:473-482, 2015 doi: 10.1055/s-0034-1396436. 査読あり
3. 中川敦寛, 遠藤俊毅, 川口奉洋, 富永悌二. パルスウォータージェットメスを用いた精密手術用治療器 精密工学誌 **81**:293-297, 2015  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjspe/81/4/81\\_293/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjspe/81/4/81_293/_article/-char/ja/) 査読あり
4. Kato T, Arafune T, Washio T, Nakagawa A, Ogawa A, Tominaga T, Sakuma I, Kobayashi E. Measurement analysis of internal stress distributions created in gelatin simulated-brain tissue by a pulsed laser-induced liquid jet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2014**:4419-22 doi: 10.1109/EMBC.2014.6944604 査読あり

[学会発表] (計 3 件)

1. 川口奉洋, 富永悌二 (ほか 2 名省略) 脳室内腫瘍に対する神経内視鏡手術の治療成績～Non-convulsive status epilepticusの発症に注目して～ 第 23 回日本神経内視鏡学会 2016 年 11 月 17 日 東京ドームホテル (東京・文京区)
2. 川口奉洋, 中川敦寛, 富永悌二 (ほか 3 名省略) 神経内視鏡単独手術を支援する新規デバイス開発 ～パルスジェットを用いた血管温存下の組織切開～ 第 22 回日本神経内視鏡学会 2015 年 11 月 4 日 ホテル松島大観荘 (宮城県・松島町)
3. 川口奉洋, 中川敦寛, 富永悌二 (ほか 3 名省略) 神経内視鏡単独手術を支援する新規デバイス開発 ～パルスジェットを用いた血管温存下の組織切開～ 日本脳神経外科学会第 74 回学術集会 2015 年 10 月 14 日 ロイトン札幌 (北海道・札幌市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称：薬剤噴流生成装置、及び薬剤噴流生成装置の薬剤噴流生成方法

発明者：中川敦寛、川口奉洋、富永悌二、金田道寛

権利者：同上

種類：特許

番号：2016-009728

出願年月日：2017 年 1 月 20 日

国内外の別：外国

名称：噴流生成装置、及び薬剤噴流生成装置の薬剤噴流生成方法

発明者：中川敦寛、川口奉洋、富永悌二、金田道寛

権利者：同上

種類：特許

番号：2016-009681

出願年月日：2016 年 8 月 25 日

国内外の別：外国

○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

川口 奉洋 (KAWAGUCHI, Tomohiro)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：10723447

(2) 研究分担者

中川 敦寛 (NAKAGAWA, Atsuhiko)  
東北大学・医学系研究科・講師  
研究者番号：10447162

鷺尾 利克 (WASHIO, Toshikatsu)  
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

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

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