手術機器が与える熱損傷の非臨床的評価手法に関する調査

Survey on Preclinical Methods to Assess Collateral Thermal Damage to Tissues Caused by Surgical Devices

石島 歩 (学生会員)^a, 小関義彦^b, 東 隆^c, 山本恵介^d, 立石敬介^d, 鎮西清行^{a,b}, 佐久間一郎^a, 小林英津子^{a*}

^a 東京大学大学院工学系研究科

^b 産業技術総合研究所

^c 東京大学疾患生命工学センター

^d 東京大学医学部附属病院消化器内科

Ayumu Ishijima^a, Yoshihiko Koseki^b, Takashi Azuma^c, Keisuke Yamamoto^d, Keisuke Tateishi^d, Kiyoyuki Chinzei^{a,b}, Ichiro Sakuma^a, Etsuko Kobayashi^a

^a The University of Tokyo, Graduate School of Engineering

^b The National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Health Research Institute

^c The University of Tokyo, Center for Disease Biology and Integrative Medicine

^d The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterology

Abstract

Here we review the preclinical evaluation methodologies of thermal induced damage to tissues caused by surgical devices. Many innovative surgical devices based on thermal energy sources have been studied to offer less invasive treatment with fewer complications. Before these devices are used clinically, their safety must be validated using various methods to simulate the clinical situation with reasonable accuracy. We surveyed various preclinical studies and summarized methodologies to evaluate thermal induced damages. All the methodologies were categorized according to their invasiveness and measurement parameters (physical or biological parameters). In these studies, the damage was evaluated by one or more sub-assessments and attempted to clarify effective intensity and distribution of intervention to minimize the damage. For damage evaluation research, choice of techniques is extensive but decisions must be based on the nature of intervention.

Key words

Tissue damage, Thermal damage, Injury, Surgical device.

1. はじめに

多種多様な手術機器が臨床現場では用いられ、それらは手術の安全性、効率、効果を向上させることに大いに貢献している。新規の物理作用や高度な制御方法を用いた革新的手術機器の研究開発が世界中で

盛んに行われており、手術機器のさらなる技術進歩が期待される。これらの機器を実用化するうえで、そのリスクを合理的に評価する必要がある。その機器が潜在的あるいは顕在的に患者に与える損傷の可能性、損傷の程度を評価することが重要である。Fig. 1に革新的医療機器開発における損傷評価の位置づけを示す。

手術機器の使用によって生じる損傷には大きく分けて短期(術中)・長期(術後)の異なる時間スケール

*東京大学大学院工学系研究科

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

etsuko@bmpe.t.u-tokyo.ac.jp

受付 2016 年 9 月 8 日；採択 2016 年 12 月 6 日

Fig. 1 革新的医療機器開発における損傷評価の位置づけ

で生じるものと、さらにそれらが可逆的・不可逆的であるかに分類される。ここでいう可逆的な損傷とは急性炎症反応後に肉芽組織形成を経て治癒することであり、不可逆的とは瘢痕形成する損傷をいう。本稿では短期的な損傷の評価手法に限って紹介し、可逆的・不可逆的損傷に関しては区別しない。評価手法には物理パラメータ（ヤング率など）を対象とした手法、生化学的パラメータ（血清アミラーゼなど）を対象とした手法、シミュレーション的手法の三種類に大別される。それらが組み合わせて使用され、目的に応じて使い分けられる。

本稿の目的は手術機器や関連する物理作用が患者に与える影響の評価方法を包括的に調査・分類することで、革新的手術機器が患者に与える損傷の可能性の評価を容易かつ効率的にすることにあり、損傷に関連する評価指標とその定量手法を紹介する。現在の手術機器において、対象となる物理作用は大別して機械的作用と熱的作用があり、本稿では加熱による熱的作用に着目した。機械的作用については文献¹⁾を参照されたい。各文献に散在している評価手法を調査し、まとめた本稿は手術機器の研究開発に従事する者や手術機器の承認に必要な安全性（組織損傷）の評価手法を選定しようとする者にとって有意義であると考えられる。本稿の構成は、まず、熱的損傷について概説し、熱を利用した手術機器、温度分布測定手法、組織損傷評価手法に関して幾つか紹介する。最後に全体を総括し、本分野における今後の展望を述べる。なお、本稿では病理学的な熱損傷評価については触れないため、他の論文^{2)~5)}を参照されたい。

2. 熱を利用した手術機器と組織損傷

手術機器の熱源としてはラジオ波、レーザー、超音波が例として挙げられる。電気メスや超音波メス等の熱エネルギー源を搭載したメスは切断と同時に端面の蛋白質を凝固させ止血することによって今までの手技を大きく変容させた⁶⁾。

ラジオ波およびマイクロ波焼却術は肝臓がんや腎臓がんの治療法として臨床で用いられている。細いアンテナを腫瘍部位に導入し加熱凝固させる治療である。ラジオ波とマイクロ波の主要な違いは周波数にある。マイクロ波ではラジオ波よりも高い周波数（約 900～2450 MHz）が選択され、組織を短時間で高い温度に到達させることが可能である⁷⁾。

レーザーは生体組織を高効率で切断し瞬時に止血する手法の一つである。レーザーの利点は、光ファイバを用いることによって様々な箇所へ光を送達可能、レーザーの波長を選択することによって特異的に特定の組織の切断効率を高めることが可能な点にある。しかしながら、レーザーによって損傷を受けた組織は治癒が遅い問題点がある⁸⁾。

ドリルを用いた穿孔においても機械的損傷のみならず摩擦熱に伴う温度上昇による熱的損傷を生じる。穿孔の対象は主に骨組織であるが、1 分間 47℃の状態に晒されると熱的損傷を生じることが知られている^{9)~12)}。ドリルによる骨組織の損傷については Augustin らの文献³⁾にまとめられている。

集束超音波（HIFU：High Intensity Focused Ultrasound）は超音波ビームを一点に集束させ、焦点付近の組織を加熱凝固させる非侵襲的手法である。近年では脳、乳房、肝臓、前立腺、膵臓などの様々な臓器に対しての臨床応用が期待されている^{13)~17)}。治療に

においては病変部位に超音波を集束させて焼灼するが、音波の焦点以外においても熱損傷のリスクがある。特に骨組織周辺の組織では骨による超音波エネルギーの吸収率が高く、そのため骨組織周辺の神経組織は熱損傷しやすく、治療標的領域以外の組織における損傷評価は非常に重要である。HIFUでは熱的損傷の評価指標として定性的な評価指標が多く用いられ、一般的にHIFUを照射された組織が正常組織と比較して白く変性した場合に熱的損傷が生じたとされる。しかし、白濁部位の全領域でネクロシスが生じているとは限らないため注意が必要である¹⁸⁾。

このように、近年では体内の病変領域に熱を局所的に集中させることによる低侵襲治療方法が注目を浴びている。しかしながら、熱は意図した部位以外の周囲組織に拡散するため、正常組織に対して損傷を生じさせてしまう。

3. 熱的損傷

熱が組織に与えられた際の温度上昇は、組織の熱容量と熱伝導率に大きく依存する。熱源となる手術機器と組織の間には熱勾配が生じ、熱はその勾配に比例する拡散速度で伝導する。この作用によって治療部位以外の正常部位においても高い温度まで到達し、正常組織の損傷である細胞のネクロシスと蛋白質凝固を引き起こす¹⁷⁾。以降、特に断りが無ければ、組織は軟組織に局限する。

蛋白質変性の生じる温度は4相に分別され^{19),20)}、25~37℃領域(第1相)ではミオシンとコラーゲンが温度上昇と共にアンフォールディングするため、せん断弾性率が線形的に減少し組織を柔らかくする。37~43℃領域(第2相)ではミオシンが凝集し始めるため、せん断弾性率の下降が緩やかになる。43~57℃領域(第3相)では初期においてミオシンがゲル化するため、せん断弾性率が指数関数的に減少し組織が柔らかくなるが、後期においては筋原繊維が収縮しコラーゲンが変性するため、せん断弾性率が安定化し組織が硬くなり始める。57℃以上の領域(第4相)では筋原繊維とコラーゲンが共に収縮するため、せん断弾性率が上昇し組織が硬くなる、といった特徴を有することが知られている。

損傷の程度は組織が曝露された温度とその曝露時間に大きく依存する^{21),22)}。曝露温度と曝露時間の関数である thermal dose という指標が熱を利用した治療法における安全性の指標および組織変性の生じる閾

値や組織変性判定指標として利用されている^{5),23),24)}。

Thermal dose は式(1)で表される。

$$t_{43} = \sum_{t=0}^{t=final} R^{(43-T_t)} \Delta t \quad (1)$$

ここで T_t は時間幅 Δt における平均温度、43℃以上の時 $R=0.5$ 、42℃以下の時 $R=0.25$ である。つまり、温度 T_t による影響を43℃で t_{43} 秒間に保った際の影響に換算した指標である。一般的に $t_{43}=240$ min. 以上が組織変性の生じる閾値とされる。

4. 温度測定手法

熱を利用した手術機器において加熱後の組織温度分布は熱凝固領域を決定付けるのに重要な役割を有する^{25),26)}。温度分布測定によって損傷領域の空間分布を想定することが可能となると考えられ、加熱中における温度分布を測定する手法が数多く導入されてきた。その手法は主に侵襲的な手法と非侵襲的な手法に大別される。

4.1 侵襲的な手法

侵襲的な手法として熱電対は生体組織の温度分布を測定するために最も広く利用される手法である^{13),27)-29)}。利点としては簡単・測定可能な温度範囲が広い・コストが低いことが挙げられるが、欠点としてはプローブの絶縁処理、計測深さ、センサ材料の要因によって温度測定結果が左右されてしまうことから測定値の信頼性に疑問が残る^{30),31)}。さらに、熱電対自体が熱源と直接的に作用してしまい、生体内の温度分布を正確に測定することが困難である場合がある^{32),33)}。ほかにも熱電対を多数配置しなければ温度分布の十分な空間分解能を得ることが出来ない点、イメージングモダリティのアーチファクト源となる点も欠点である³¹⁾。

ファイバ光学センサの一種であるFBG(Fiber Bragg Grating)センサやFluoropticセンサはその材料費コストの低下によって近年広く普及するようになった^{32),34)}。これらのセンサはそれを組織に接触させるため若干の侵襲性を伴うが、温度測定が電磁波の影響を受けにくい。そのためMRI測定中に使用することが可能である利点を有する^{35),36)}。FBGの原理はファイバの軸方向負荷歪や温度変化によるブラッグシフト波長のシフト量検出に基づく^{36),37)}。ブラッグ波長は式(2)として表される。

$$\lambda_B = 2n_{eff}\Lambda \quad (2)$$

ここで λ_B はブラッグ波長, n_{eff} は光ファイバの実効屈折率, Λ はグレーティング間隔である. 実効屈折率およびグレーティング間隔は温度の影響を受けて変化する. そのためブラッグ波長がシフトする. 温度変化 ΔT を与えた時のブラッグ波長のシフト量 $\Delta\lambda_B$ は

$$\Delta\lambda_B = \lambda_B (\zeta + \alpha) \Delta T \quad (3)$$

として与えられる. ここで ζ は屈折率温度係数, α は光ファイバの線膨張係数である. FBG はこれまでに *ex vivo*, *in vivo*, 臨床で使用され, 生体の温度分布計測手法として有望であることが示されてきた³⁸⁾. しかしながら, FBG は計測器およびファイバが高価であり, ファイバが曲がる条件では歪みと温度を分離する必要がある. 光ファイバを用いたセンサとしては FBG のほかにも Fluoroptic センサが用いられ, 励起光源, 光ファイバ, 光ファイバの先端に設置された温度によって蛍光寿命が変化する蛍光材料からなる. 測定される蛍光寿命から温度を算出することが可能である^{32), 35)}.

4.2 非侵襲的手法

非侵襲的温度測定手法としてはサーモグラフィー, MRI, 超音波を利用した手法が現在までに使用されてきている.

サーモグラフィーは組織表面の温度分布における経時の変化を非侵襲的にリアルタイム測定することが可能であり, 1960 年代初頭から臨床で用いられるようになった^{9), 31), 39) - 41)}. 被測定物の放射率を機器に設定することによって絶対的な温度を測定することが可能である. 簡便性等の利点を多数持ち合わせるが, 周囲媒質との熱交換による熱損失による影響が無視することが出来ず, 測定結果の解釈が難しい⁴²⁾. そのためサーモグラフィーを用いた測定においては測定環境中の外部熱源を遮断し, 空気を対流させ, 湿度を高く保たなければならない^{9), 43)}.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) による熱治療手術支援は近年盛んに行われている. MR 温度計測は核磁気共鳴周波数が温度依存性を有することを利用した手法であり^{44) - 47)}, 非侵襲的に生体内の温度分布を高精度・高分解能・高コントラストで測定することが可能である^{22), 28), 47)}. 多種多様な臓器に利用することが可能である^{14), 17), 48)}. 加えて, MRI で取得した温度分

布情報が病理観察で明らかとなった熱的損傷部位と相関を有することから, 熱損傷を非侵襲的に測定する手法としても有望であると考えられる^{49), 50)}. 温度計測法としての欠点としては, 装置が大型で高価であり, フレームレートが低く急速な温度変化を測定するには不向きなこと, モーションアーチファクトの影響を受けやすいことが挙げられるが, 近年ではこれらを検出および補正する研究が進められている^{45), 51), 52)}. MRI を使用する際の留意点は手術機器が MRI 環境下で使用可能である必要があり, 手術機器の種類によっては MRI が使用できない場合が多々ある. また熱電対やサーモグラフィーとは異なり, 絶対温度ではなく, 温度変化を計測する手法であることにも注意が必要である.

超音波による温度測定を行うことも可能である. MRI と同様に絶対温度ではなく温度変化しか計測できない. 温度の関数である音響的な特徴量 (音速) を用いることによって温度分布を測定する^{53) - 57)}. 温度が上昇すると多くの生体組織では音速が上昇し, 検出されるエコー信号が僅かに遷移するため, 特定領域のある温度におけるエコー信号と異なる温度におけるエコー信号の相互相関を取ることによって約 0.5℃ の温度変化を検出可能であることが示されている⁵⁸⁾. 欠点としては, 温度上昇による音速の変化や組織の熱膨張を検出することによって温度分布を取得する手法であるためモーションアーチファクトの影響を受ける. また, 全ての組織で温度と音響パラメータが線形関係にあるとは限らないため注意が必要である⁵⁹⁾. 具体的には, 脂肪と水で音速の温度依存性が大きく異なるために局所の脂肪含有率がわからないと音速変化が推定できない. また, 脂肪と水で音速の温度依存性が逆であるために脂肪含有率によって, ある程度で音速の温度依存性の傾きがほぼゼロになる脂肪含有率が存在し, 温度推定の精度が大幅に低下してしまうことがある.

5. 損傷評価

組織の微視的な損傷の評価手法として gold standard であるのが病理観察である. 本稿では病理学的な熱損傷評価については, あまり多くは触れないため, 他の論文^{2) - 5)}および病理学の教科書を参照されたい. 病理学的な評価手法は侵襲的・破壊的であることから, 同一組織での保存的, 経時的観察が困難である. 本節では経時的評価が可能な手法を含めて, 物理量

を計測することによる損傷評価手法、生化学的パラメータを計測することによる損傷評価手法、シミュレーションによる損傷評価手法を紹介する。

5.1 物理量計測に基づく損傷評価

光干渉断層法 (Optical Coherence Tomography: OCT) は高速断層イメージング法である。生体組織によって後方散乱された光の強度値から断層像を取得する。イメージング可能な深度は、生体組織による光の散乱吸収によって数ミリメートルに限られてしまうが、組織の光学係数の変化と組織損傷の分布をリアルタイム・高分解能で測定することが可能である^{60)~62)}。複屈折性を有する筋肉や腱等の組織においては偏光 OCT によって熱的損傷に伴う複屈折性の変化を測定することが可能である。偏光 OCT によって早期熱損傷を検出可能である一方で、特定の組織にしか応用できない欠点がある^{60),63),64)}。

光音響法では生体組織の光吸収による熱弾性効果を超音波として検出することによって生体組織中の光学的特徴量を再構成する手法であり、非侵襲的、リアルタイム且つ高コントラストで熱的損傷に伴う組織内の光学係数の変化及び温度をモニタリングすることが可能である^{65)~68)}。単一モダリティーで組織の損傷と温度分布を取得することが可能であることから術中でのフィードバックシステムとしての利用が期待される。

MRI は温度分布測定が可能のみならず組織損傷も評価可能な手法として注目を浴びている^{22),28)}。病理観察で明らかとなった組織損傷の程度が MRI で取得した温度分布を用いたアレニウス解析結果と良く一致していることから、非侵襲的に熱的損傷を予測する手法として有望である²⁶⁾。

超音波エラストグラフィによって温度上昇に伴う組織の剛性変化を測定することが可能であるため、加熱治療による凝固領域を非侵襲的に可視化することが可能であり、熱損傷を定量的に評価する手法として有望であると考えられる³⁵⁾。手法の原理については文献^{69)~71)}参照されたい。熱による組織の剛性の変化については Sapin ら¹⁹⁾の文献を参照されたい。

以上のほかにも、材料試験機を用い引っ張り強度を測定することにより、組織損傷及びその回復を定量的に評価する研究^{72)~74)}がある。この方法は病理観察と同程度に破壊的であるうえ、巨視的な評価である。また、筋電計を用いた神経損傷評価⁷⁵⁾、尿管閉塞

および拡張を測定するための尿路造影による評価⁷⁶⁾が行われている。しかしながら、物理的な評価手法は、それぞれの計測手法によって、評価することが可能である熱損傷に限られる。例えば、弾性率の変化が生じない程度の熱損傷は弾性率変化を用いた計測手法で損傷を検出することは原理的に難しい。また、カウントートラクションなどの術中の手技によって組織の緊張状態を変化させていることが知られている⁷⁷⁾。そのため術中では大きく組織の弾性率が変化する。つまり、リアルタイムで弾性率による損傷の評価を行う場合には手技による弾性率変化に注意が必要である。加えて、物理計測結果を病理学的解釈に関連づけるには、病理観察と組み合わせて論じることが必要である。

5.2 生化学的パラメータに基づく損傷評価

病理学的な評価、物理量計測に基づく損傷評価以外に、生化学的なマーカーを使用することによる臓器・組織レベルでの損傷評価も数多く用いられている。生化学的評価手法は損傷の生理学的な解釈を行うことが可能である。例えば、Hwang ら¹⁵⁾は膵臓を対象とした HIFU 治療において、HIFU 治療が膵臓機能に与える影響を血中生化学分析によって検証した。膵臓から主に分泌される血清アミラーゼとリパーゼを測定することによって膵炎の発生及びその程度を評価した。血中生化学分析の欠点として考えられるのは、損傷が生じた場所の特定が難しい点である。また結果の解釈において個体差によるバックグラウンドの違いに留意する必要がある。

球状蛋白質や筋原繊維蛋白質の水溶性蛋白質量を測定する手法⁷⁸⁾を用いて、組織中の熱によって変性した蛋白質の割合を定量化する手法が Wang ら¹⁸⁾によって用いられている。本来この手法は食肉中の親水性の脂質分子が変性すると水溶液中および塩類溶液に溶けなくなる効果を利用した手法である。ここで留意しておきたい点としては、コラーゲン等の繊維状蛋白質は不溶性であるため本手法で評価することは困難である (肝臓や心臓組織を構成する主要な蛋白質は水溶性であるため本手法は有用)。

さらに、出血、炎症、凝固、癒着、再上皮化の度合いの点数評価表を用いることも有用である⁷³⁾。組織レベルでの損傷の指標としては血管周囲のコラーゲン変性や浮腫、細胞レベルでは核濃縮や空胞変性、ヒートショックプロテインの発現量を熱的損傷の指

標として用いる場合がある^{79),80)}。

6. シミュレーション

6.1 温度分布シミュレーション

生体内での温度分布や熱拡散現象を正確に計測および予測することは、下記の理由から困難である。1. 生体は血流や代謝などのホメオスタシスを維持する機構を有する、2. 生体組織の不均一性、3. 温度センサを配置することが難しい部位が存在する。

有限要素法 (Finite Element Method : FEM) による数値シミュレーションは、どのように熱エネルギーが発生し拡散・消失していくかを理解するために有用な道具であり、実測では計測できない箇所の温度分布を予測することも可能である。シミュレーションは手術機器の機能改善や手技の改良に多いに役立つことが示されている^{81)~83)}。有限要素法のほかに有限差分時間領域法 (Finite Difference Time Domain Method) もそのアルゴリズムの単純さから広く利用されている。

代謝と血液灌流による熱損失と生体内での熱輸送を考慮した単純なモデルとして式 (4) で表される bioheat transfer model (生体伝熱モデル) が知られている⁸⁴⁾。熱拡散方程式に熱源と血流による熱損失の項を加えたものである。

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = k \nabla^2 T + \rho_b c_b w_b (T - T_b) + q_m + q_g \quad (4)$$

ここで ρ は組織の密度 (kg/m^3)、 c は熱容量 ($\text{J}/\text{kg} \cdot \text{K}$)、 k は熱伝導率 ($\text{W}/\text{m} \cdot \text{K}$)、 w_b は血液灌流率 ($1/\text{s}$) と呼ばれる物性値で生体内に流入する単位体積当たりの血液流量、 ρ_b は血液の密度 (kg/m^3)、 c_b は血液の熱容量 ($\text{J}/\text{kg} \cdot \text{K}$)、 T は組織の温度 ($^{\circ}\text{C}$)、 T_b は血液の温度 ($^{\circ}\text{C}$)、 q_m は代謝による発熱 (W/m^3)、 q_g は外部から投入された熱 (W/m^3)、 t は時間 (s) を表す。これまでに生体伝熱モデルを利用した生体内温度分布のシミュレーションがマイクロ波およびラジオ波^{81)~83),85),86)}、ドリル^{87),88)}、レーザー^{25),44)}、超音波^{89)~91)}を用いた機器で行われてきた。しかし、本モデルは、ある程度の大きさを有する大血管が加熱対象組織内に存在する場合は、使用することはできない。そのため、各文献で紹介されている他のモデルを使用する必要がある^{92),93)}。

6.2 損傷分布シミュレーション

温度分布シミュレーションと同様に、損傷部位の

シミュレーションも近年盛んに行われている。熱的損傷はアレニウスの式を用いて記述され^{25),81),94)~96)}、組織損傷を表す任意関数 Ω を用いて定量化することが可能である。

$$\Omega(t) = \ln \left(\frac{C(0)}{C(t)} \right) = \int_0^t A e^{-\frac{\Delta E}{RT}} dt \quad (5)$$

ここで $C(0)$ と $C(t)$ は初期と時刻 t において損傷を受けていない分子の濃度、 A は周波数ファクター (s^{-1} : 分子の衝突頻度を示す)、 ΔE は分子が変性するために必要なエネルギー量 (J/mole)、 T は温度 (K)、 R は気体の状態定数 ($8.31 \text{ J}/\text{mole} \cdot \text{K}$)、 ρ_b は血液の密度 (kg/m^3)、 c_b は血液の熱容量 ($\text{J}/\text{kg} \cdot \text{K}$)、 T は組織の温度 ($^{\circ}\text{C}$)、 T_b は血液の温度 ($^{\circ}\text{C}$)、 q_m は代謝による発熱 (W/m^3)、 q_g は外部から投入された熱 (W/m^3)、 t は時間 (s) を表す。ここで、 A と ΔE は温度の関数であり実験的に求められる。多くの研究では組織損傷の閾値として $\Omega=1$ が選定される。 $\Omega=1$ は 63% の組織中分子が損傷を受けており、組織の加熱凝固が開始する閾値と考えられている^{25),97)}。熱損傷の指標である Ω と温度分布のシミュレーションを同時に用いることで、*in silico* で損傷が生じる部位を想定可能である²⁵⁾。

7. 考察とまとめ

これまでに紹介したように、損傷の評価手法は大別して実験的手法とシミュレーションによる手法がある。実験的手法では、ファントム、培養組織 (*in vitro*)、摘出臓器 (*ex vivo*)、動物 (*in vivo*) を用いて執り行われる。損傷の評価指標となる計測値としては、主に物理パラメータを対象とした手法と生化学的パラメータを対象とした手法がある。シミュレーションの手法では主に物理的パラメータのみを対象としている。そして、それらが組み合わせて使用され、目的に応じて使い分けられる。物理的手法は主に手術機器が生体に与える局所的な影響およびその与えている物理量を計測する場合に使用され、生化学的手法は主に損傷による臓器機能の経時的変化を計測する場合に使用される。シミュレーションは主に実験的な計測が困難な場合に使用され、動物実験及び臨床評価の例数の削減が期待できる。また、実験的手法に比べて物理パラメータ、手技手法、機器間の比較が比較的短時間で可能である。しかしながら、シミュレーション上で生物学的な評価をすることは難しく、損傷の評価は更に難易度が高い。それは損傷の解釈

の中に生物学的な事柄だけではなく医学的な所見が追加されるためである。計算によって医学的な所見を予想するためには、医学所見との整合性を確認する評価が必須である。以上より、評価したい項目に応じて、それぞれの手法を組み合わせることで損傷評価を行うことが望ましい。

損傷評価は、物理量を計測している場合においては、それら計測される各種パラメータと計測結果の医学的解釈を伴う。したがって、計測のみでは損傷評価としては不十分であり、生化学的あるいは病理学的な知見、所見と照らし合わせて計測結果を解釈する必要がある。そのため組織損傷の評価方法として物理量計測を用いる場合は、革新的な評価手法が開発されるまで、生化学的あるいは病理学的な手法と定量性・リアルタイム性に優れた物理量計測の組み合わせによって執り行われるべきである。これらの観点から継続的な評価手法の開発が望まれる。

加えて、導入部分でも述べたように損傷は幅広い時間スケールで生じる。手術機器と生体組織のインタラクション直後の場合もあれば、数日後に初めて損傷が生じる場合もある。長期的に生じる熱損傷は温度プロファイルのみならず、ほかの様々な要因を受けて損傷を生じるために評価が難しい。そのため、長期的な損傷と投入物理量及び他の様々な要因との相関関係を導き出し、それらを評価可能とすることは今後の課題である。

熱的損傷評価における特徴としては、実験的な損傷評価と平行してシミュレーション研究が盛んに行われている。熱を利用した手術機器は生体に作用する主要な物理パラメータが温度のみであることが多い。また、生物学的な熱的損傷の特徴、熱損傷の生じる閾値は長い間研究され、十分な知見が得られている。そのため、シミュレーションを行うことが可能で、近年では温度分布および熱損傷の研究ではシミュレーションを取り入れることが標準となっている。*Ex vivo* や *in vivo* 環境下での実験的研究と比較してシミュレーション研究は安価且つ簡便なだけでなく、熱伝播解析や計測が困難な箇所の温度分布を知ることが有用である。また、どのように熱エネルギーが発生し拡散・消失していくかを理解するために有用な道具であり、実測では計測できない箇所の温度分布を予測することも可能である。加えて、手術機器開発の開発スピードの向上、開発コストの削減も期待できる。

一方で、現在までにシミュレーション上で生体組織の再現が十分とはいえない点としては、血管系による冷却効果の模擬である。冷却効果の影響によって温度分布に大きな変化をもたらす、熱的損傷の生じる範囲を大いに縮小させる^{98)–100)}ことが知られているため、シミュレーション上で血管や血流による冷却効果の影響を加味したシミュレーションモデルの構築が重要である。また、温度上昇に伴う組織の変化に関わる物理的特徴量の知見が十分であるとはいえない⁸¹⁾。したがってそれらを調査する実験的研究を行うことが今後重要であると考えられる。

Fig. 1 に示したように、損傷評価は安全性評価の一部であり、安全性は規制の枠組みの中で評価される。また安全性を評価することは、その医療機器が潜在的に有するリスクを評価することに近い。リスクというのは常に手術機器がもたらすベネフィットと対になって評価され、新規手術機器が規制科学の枠組みで承認されるためには、その医療機器がもたらし得るベネフィットが、もたらし得るリスクを上回る必要がある。これらの観点から損傷評価を行うことは重要なことであり、手術機器の研究開発を社会に還元するために必要不可欠である。損傷評価のガイドラインがあれば、それに沿って評価を行えば良く、スムーズな研究開発を促進可能だと考えられる。損傷評価におけるガイドライン作成にあたっては対象疾患を絞らない形で、それぞれの手術機器の検討項目について評価指標と具体的方法を示すことが重要であると考えられる。この場合生体組織に与える物理作用が同様な手術機器毎にガイドラインをまとめることも有用であると考えられる。臨床では、対象疾患ごとに要求が異なり、一つのガイドラインに纏めるのは難しいので、基本的な考え方、臨床分野ごとの品目仕様上の重要項目を比較、考え方を整理することが重要であろう。

謝辞

本研究の一部は JSPS 科研費 26108008 の助成を受けたものである。

文献

- 1) Ishijima A, Koseki Y, Ando T, et al. Preclinical Methods to Assess Collateral Mechanical Damage to Tissues Caused by Surgical Procedures and Devices. J JSCAS 2016;18:19–32.
- 2) Alam M, Hsu TS, Dover JS, et al. Nonablative laser and light

- treatments: histology and tissue effects—a review. *Lasers Surg Med* 2003;33:30–39.
- 3) Augustin G, Zigman T, Davila S, Udilljak T, et al. Cortical bone drilling and thermal osteonecrosis. *Clin Biomech* 2012;27:313–325.
- 4) Gravante G, Ong SL, Metcalfe MS, et al. Hepatic microwave ablation: a review of the histological changes following thermal damage. *Liver Int* 2008;28:911–921.
- 5) Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *Int J Hyperthermia* 2011;27:320–343.
- 6) Koch C, Friedrich T, Metternich F, et al. Determination of temperature elevation in tissue during the application of the harmonic scalpel. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:301–309.
- 7) Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications 1. *Radiographics* 2005;25:S 69–S 83.
- 8) Walsh JT Jr, Flotte TJ, Deutsch TF. Er: YAG laser ablation of tissue effect of pulse duration and tissue type on thermal damage. *Lasers Surg Med* 1989;9:314–326.
- 9) Benington IC, Biagioni PA, Crossey PJ, et al. Temperature changes in bovine mandibular bone during implant site preparation: an assessment using infra-red thermography. *J Dent* 1996;24:263–267.
- 10) Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent* 1983;50:101–107.
- 11) Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, et al. Thermal injury to bone. A vital-microscopic description of heat effects. *Int J Oral Surg* 1982;11:115–121.
- 12) Eriksson RA, Albrektsson T. The effect of heat on bone regeneration: an experimental study in the rabbit using the bone growth chamber. *J Oral Maxillofac Surg* 1984;42:705–711.
- 13) Goldberg SH, Cohen MS, Young M, Bradnock B. Thermal tissue damage caused by ultrasonic cement removal from the humerus. *J Bone Joint Surg* 2005;87:583–591.
- 14) Graham SJ, Chen L, Leitch M, et al. Quantifying tissue damage due to focused ultrasound heating observed by MRI. *Magn Reson Med* 1999;41:321–328.
- 15) Hwang JH, Wang YN, Warren C, et al. Preclinical in vivo evaluation of an extracorporeal HIFU device for ablation of pancreatic tumors. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:967–975.
- 16) Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005;5:321–327.
- 17) Smith NB, Temkin JM, Shapiro F, et al. Thermal effects of focused ultrasound energy on bone tissue. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:1427–1433.
- 18) Wang YN, Khokhlova T, Bailey M, et al. Histological and biochemical analysis of mechanical and thermal bioeffects in boiling histotripsy lesions induced by high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:424–438.
- 19) Sapin-de Broses E, Gennisson JL, Pernot M, et al. Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound. *Phys Med Biol* 2010;55:1701–1718.
- 20) Tornberg E. Effects of heat on meat proteins—Implications on structure and quality of meat products. *Meat Sci* 2005;70:493–508.
- 21) Poppas DP, Stewart RB, Massicotte JM, et al. Temperature-controlled laser photocoagulation of soft tissue: in vivo evaluation using a tissue welding model. *Lasers Surg Med* 1996;18:335–344.
- 22) Sherar M, Moriarty JA, Kolios MC, et al. Comparison of thermal damage calculated using magnetic resonance thermometry, with magnetic resonance imaging post-treatment and histology, after interstitial microwave thermal therapy of rabbit brain. *Phys Med Biol* 2000;45:3563–3576.
- 23) Damianou CA, Sanghvi NT, Fry FJ, et al. Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose. *J Acoust Soc Am* 1997;102:628–634.
- 24) Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:787–800.
- 25) Marqa MF, Colin P, Nevoux P, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: numerical simulation of temperature and damage distribution. *Biomed Eng Online* 2011;10:45.
- 26) Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, et al. A theoretical comparison of energy sources—microwave, ultrasound and laser—for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* 1998;43:3535–3547.
- 27) Elliott-Lewis EW, Mason AM, Barrow DL. Evaluation of a new bipolar coagulation forceps in a thermal damage assessment. *Neurosurgery* 2009;65:1182–1187.
- 28) McDannold NJ, King RL, Jolesz FA, et al. Usefulness of MR imaging-derived thermometry and dosimetry in determining the threshold for tissue damage induced by thermal surgery in rabbits. *Radiology* 2000;216:517–523.
- 29) Umemura S, Kawabata K, Sasaki K. In vivo acceleration of ultrasonic tissue heating by microbubble agent. *IEEE Trans on Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2005;52:1690–1698.
- 30) Huang CC, Liu YC, Chen LW, et al. Temperature rise of alveolar bone during dental implant drilling using the finite element simulation. *Life Sci* 2010;7:68–72.

- 31) Laurito D, Lamazza L, Garreffa G, et al. An alternative method to record rising temperatures during dental implant site preparation: a preliminary study using bovine bone. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46:405-410.
- 32) Saccomandi P, Schena E, Silvestri S. Techniques for temperature monitoring during laser-induced thermotherapy: An overview. *Int J Hyperthermia* 2013;29:609-619.
- 33) Sun Z, Ying H. A multi-gate time-of-flight technique for estimation of temperature distribution in heated tissue: theory and computer simulation. *Ultrasonics* 1999;37:107-122.
- 34) Mishra V, Singh N, Tiwari U, et al. Fiber grating sensors in medicine: Current and emerging applications. *Sens Actuators A Phys* 2011;167:279-290.
- 35) Hübner F, Bazrafshan B, Roland J, et al. The influence of Nd: YAG laser irradiation on Fluoroptic[®] temperature measurement: an experimental evaluation. *Lasers Med Sci* 2013;28:487-496.
- 36) Rao YJ. In-fibre Bragg grating sensors. *Meas Sci Technol* 1997; 8:355.
- 37) Kersey AD, Davis MA, Patrick HJ, et al. Fiber grating sensors. *J Lightwave Technol* 1997;5:1442-1463.
- 38) Taffoni F, Formica D, Saccomandi P, et al. Optical fiber-based MR-compatible sensors for medical applications: An overview. *Sensors* 2013;13:14105-14120.
- 39) Emam TA, Cuschieri A. How safe is high-power ultrasonic dissection? *Ann Surg* 2003;237:186.
- 40) Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, et al. Experimental study on heat production by a 23.5-kHz ultrasonically activated device for endoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999;13:621-625.
- 41) Lahiri BB, Bagavathiappan S, Jayakumar T, et al. Medical applications of infrared thermography: a review. *Infrared Phys Technol* 2012;55:221-235.
- 42) Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, et al. Assessment of burn depth and burn wound healing potential. *Burns* 2008;34:761-769.
- 43) Sener BC, Dergin G, Gursoy B, et al. Effects of irrigation temperature on heat control in vitro at different drilling depths. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:294-298.
- 44) Chen X, Saidel GM. Modeling of laser coagulation of tissue with MRI temperature monitoring. *J Biomech Eng* 2010;132:064503.
- 45) de Senneville BD, Mougnot C, Moonen CT. Real-time adaptive methods for treatment of mobile organs by MRI-controlled high-intensity focused ultrasound. *Magn Reson Med* 2007;57: 319-330.
- 46) Hindman JC. Proton resonance shift of water in the gas and liquid states. *J Chem Phys* 1966;44:4582-4592.
- 47) Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, et al. A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magn Reson Med* 1995;34:814-823.
- 48) Hynynen K, Vykhodtseva NI, Chung AH, et al. Thermal effects of focused ultrasound on the brain: determination with MR imaging. *Radiology* 1997;204:247-253.
- 49) Hazle JD, Stafford RJ, Price RE. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thermal therapy in experimental animal models: correlation of ablation volumes with pathology in rabbit muscle and VX 2 tumors. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15:185-194.
- 50) Weidensteiner C, Quesson B, Caire-Gana B, et al. Real-time MR temperature mapping of rabbit liver in vivo during thermal ablation. *Magn Reson Med* 2003;50:322-330.
- 51) Pipe JG. Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging. *Magn Reson Med* 1999;42:963-969.
- 52) Ries M, De Senneville BD, Roujol S, et al. Real-time 3 D target tracking in MRI guided focused ultrasound ablations in moving tissues. *Magn Reson Med* 2010;64:1704-1712.
- 53) Anand A, Kaczkowski PJ. Noninvasive measurement of local thermal diffusivity using backscattered ultrasound and focused ultrasound heating. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1449-1464.
- 54) Liu D, Ebbini ES. Real-time 2-D temperature imaging using ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57:12-16.
- 55) Mamou J, Oelze ML. *Quantitative Ultrasound in Soft Tissues*. Springer 2013.
- 56) Miller NR, Bamber JC, Meaney PM. Fundamental limitations of noninvasive temperature imaging by means of ultrasound echo strain estimation. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:1319-1333.
- 57) Seip R, Ebbini ES. Noninvasive estimation of tissue temperature response to heating fields using diagnostic ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;42:828-839.
- 58) Anand A, Savéry D, Hall C. Three-dimensional spatial and temporal temperature imaging in gel phantoms using backscattered ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007;54:23-31.
- 59) Bamber JC, Hill CR. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol* 1979;5:149-157.
- 60) Boppart SA, Herrmann J, Pitris C, et al. High-resolution optical coherence tomography-guided laser ablation of surgical tissue. *J Surg Res* 1999;82:275-284.
- 61) Shakhov AV, Terentjeva AB, Kamensky VA, et al. Optical coherence tomography monitoring for laser surgery of laryngeal carcinoma. *J Surg Oncol* 2001;77:253-258.

- 62) Torkian BA, Guo S, Jahng AW, et al. Noninvasive measurement of ablation crater size and thermal injury after CO₂ laser in the vocal cord with optical coherence tomography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:86–91.
- 63) De Boer JF, Milner TE, van Gemert MJ, Nelson JS. Two-dimensional birefringence imaging in biological tissue by polarization-sensitive optical coherence tomography. *Optics letters* 1997;22:934–936.
- 64) Everett MJ, Schoenenberger K, Colston BW, et al. Birefringence characterization of biological tissue by use of optical coherence tomography. *Optics letters* 1998;23:228–230.
- 65) Esenaliev RO, Petrov YY, Cicinaite I, et al. Real-time noninvasive optoacoustic monitoring of nanoparticle-mediated photothermal therapy of tumors. *International Biomedical Optics Symposium* 2007;64370 Q–64370 Q.
- 66) Esenaliev RO, Larina IV, Larin KV, et al. Laser optoacoustic technique for real-time measurement of thermal damage in tissues. *International Biomedical Optics Symposium* 1999;98–109.
- 67) Karabutov AA, Savateeva EV, Oraevsky AA. Optoacoustic tomography: New modality of laser diagnostic systems. *Laser Phys* 2003;13:711–723.
- 68) Larina IV, Larin KV, Esenaliev RO. Real-time optoacoustic monitoring of temperature in tissues. *J Phys D: Appl Phys* 2005;38:2633.
- 69) Bercoff J, Pernot M, Tanter M, et al. Monitoring thermally-induced lesions with supersonic shear imaging. *Ultrason Imaging* 2004;26:71–84.
- 70) Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396–409.
- 71) Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111–134.
- 72) Howes EL, Sooy JW, Harvey SC. The healing of wounds as determined by their tensile strength. *JAMA* 1929;92:42–45.
- 73) Sinha UK, Gallagher LA. Effects of steel scalpel, ultrasonic scalpel, CO₂ laser, and monopolar and bipolar electrosurgery on wound healing in guinea pig oral mucosa. *Laryngoscope* 2003;113:228–236.
- 74) Speyer M, Joe J, Davidson JM, et al. Thermal injury patterns and tensile strength of canine oral mucosa after carbon dioxide laser incisions. *Laryngoscope* 1996;106:845–850.
- 75) Carlander J, Johansson K, Lindström S, et al. Comparison of experimental nerve injury caused by ultrasonically activated scalpel and electrosurgery. *Br J Surg* 2005;92:772–777.
- 76) Boddy S, Ramsay J, Carter SS, et al. Tissue effects of an ultrasonic scalpel for clinical surgical use. *Urol Res* 1987;15:49–52.
- 77) Kondo A, Nishizawa Y, Ito M, et al. Relationship between tissue tension and thermal diffusion to peripheral tissue using an energy device. *Asian J Endosc Surg* 2016;9:226–230.
- 78) Zayas JF. *Functionality of proteins in food*. Springer 1997.
- 79) Hwang JH, Brayman AA, Reidy MA, et al. Vascular effects induced by combined 1-MHz ultrasound and microbubble contrast agent treatments in vivo. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:553–564.
- 80) Sajjadi AY, Mitra K, Grace M. Expression of heat shock proteins 70 and 47 in tissues following short-pulse laser irradiation: assessment of thermal damage and healing. *Med Eng Phys* 2013;35:1406–1414.
- 81) Berjano EJ. Theoretical modeling for radiofrequency ablation: state-of-the-art and challenges for the future. *Biomed Eng Online* 2006;5:24.
- 82) Dodde RE, Gee JS, Geiger JD, et al. Monopolar electrosurgical thermal management for minimizing tissue damage. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:167–173.
- 83) Dodde RE, Miller SF, Geiger JD, et al. Thermal-electric finite element analysis and experimental validation of bipolar electrosurgical cautery. *J Manuf Sci Eng* 2008;130:021015.
- 84) Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 1948;1:93–122.
- 85) Schramm W, Yang D, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2006;5013–5016.
- 86) Tungjitkusolmun S, Staelin ST, Haemmerich D, et al. Three-Dimensional finite-element analyses for radio-frequency hepatic tumor ablation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:3–9.
- 87) Alam K, Khan M, Silberschmidt VV. 3D finite element modeling of drilling cortical bone: Temperature analysis. *J Med Biol Eng* 2014;34:618–623.
- 88) Tu YK, Chen LW, Ciou JS, et al. Finite element simulations of bone temperature rise during bone drilling based on a bone analog. *J Med Biol Eng* 2013;33:269–274.
- 89) Meaney PM, Clarke RL, ter Haar GR, et al. A 3-D finite-element model for computation of temperature profiles and regions of thermal damage during focused ultrasound surgery exposures. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1489–1499.
- 90) Souchon R, Bouchoux G, Maciejko E, et al. Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain

- imaging: A feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:251–259.
- 91) Ye G, Smith PP, Noble JA. Model-based ultrasound temperature visualization during and following HIFU exposure. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:234–249.
 - 92) Bhowmik A, Singh R, Repaka R, et al. Conventional and newly developed bioheat transport models in vascularized tissues: A review. *J Therm Biol* 2013;38:107–125.
 - 93) Paul A, Narasimhan A, Kahlen FJ, et al. Temperature evolution in tissues embedded with large blood vessels during photo-thermal heating. *J Therm Biol* 2014;41:77–87.
 - 94) Diller KR, Pearce JA. Issues in Modeling Thermal Alterations in Tissues. *Ann N Y Acad Sci* 1999;888:153–164.
 - 95) Henriques FC Jr. Studies of thermal injury : the predictability and the significance of thermally induced rate processes leading to irreversible epidermal injury. *Arch Pathol* 1947;43:489–502.
 - 96) Moritz AR, Henriques FC Jr. Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *Am J Pathol* 1947;23:695–720.
 - 97) Van Nimwegen SA, L'Eplattenier HF, Rem AI, et al. Nd: YAG surgical laser effects in canine prostate tissue: temperature and damage distribution. *Phys Med Biol* 2008;54:29–44.
 - 98) Haemmerich D, Wright A, Mahvi D, et al. Hepatic bipolar radiofrequency ablation creates coagulation zones close to blood vessels: a finite element study. *Med Biol Eng Comput* 2003;41:317–323.
 - 99) Kolios MC, Sherar MD, Hunt JW. Large blood vessel cooling in heated tissues: a numerical study. *Phys Med Biol* 1995;40:477–494.
 - 100) Nan Q, Zheng W, Fan Z, et al. Analysis to a critical state of thermal field in microwave ablation of liver cancer influenced by large vessels. *Int J Hyperthermia* 2010;26:34–38.