

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	水蒸気を用いた凝固止血用外科手術器の開発
Title(English)	Development of Surgical Cauterization Device Using Steam Jet
著者(和文)	吉木 均
Author(English)	Hitoshi Yoshiki
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10662号, 授与年月日:2017年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:只野 耕太郎,吉田 和弘,小俣 透,進士 忠彦,柳田 保子
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10662号, Conferred date:2017/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

東京工業大学



平成 29 年度 博士論文

水蒸気を用いた 凝固止血用外科手術器の開発

Development of Surgical Cauterization Device
Using Steam Jet

指導教員 只野 耕太郎 准教授

吉田 和弘 教授

東京工業大学大学院総合理工学研究科

メカノマイクロ工学専攻

吉木 均

目次

本論文で使用する記号	iii
第一章 序論	1
1.1 肝がん治療と肝切除術	1
1.2 肝切除術と外科手術用エネルギーデバイス	4
1.2.1 肝切除術の発展	4
1.2.2 肝切除術に用いられる主要な外科手術用エネルギーデバイス	6
1.2.3 外科手術用エネルギーデバイスの作用機序による分類	12
1.2.4 Pringle Maneuver	14
1.2.5 腹腔鏡下肝切除術	14
1.3 水蒸気の特徴	17
1.3.1 熱媒としての特性	17
1.3.2 医療における水蒸気利用	18
1.4 本研究の目的	21
1.5 本論文の構成	23
第二章 水蒸気噴流を用いた凝固止血法の開発	24
2.1 水蒸気を用いた凝固止血法の提案	24
2.1.1 水蒸気を用いた凝固止血法の原理	24
2.1.2 肝切除術における提案手法	26
2.1.3 想定される特徴	26
2.2 熱伝達特性の理論的検討	27
2.2.1 水蒸気噴流の熱伝達率に関わるパラメータ	27
2.2.2 水蒸気噴流の流速	29
2.2.3 強制対流膜状凝縮熱伝達モデルによる熱伝達率	32
2.3 水蒸気噴流凝固止血装置の開発	36
2.3.1 装置の設計	36
2.3.2 水蒸気噴流ノズルの設計	42
2.4 水蒸気噴流による凝固性能の定量評価	44
2.4.1 目的と方法	44
2.4.2 実験結果	46
2.4.3 考察	50
2.5 水蒸気噴流による凝固止血の <i>in vivo</i> 実証	51
2.5.1 目的と方法	51
2.5.2 実験結果	52
2.5.3 考察	52
2.6 まとめ	55
第三章 吸引併用水蒸気凝固止血装置の開発	56
3.1 水蒸気噴流と吸引流の併用による凝固止血原理	56
3.2 吸引可能性の CFD 解析による検討	58

3.2.1	解析対象.....	58
3.2.2	解析環境と流体モデル.....	59
3.2.3	解析結果.....	61
3.3	吸引併用水蒸気凝固止血装置の開発.....	64
3.3.1	吸引系の導入.....	64
3.3.2	水蒸気噴流・吸引流併用二重管ノズル.....	64
3.3.3	ドレン除去機構.....	71
3.3.4	制御系.....	73
3.4	吸引併用水蒸気凝固止血装置による凝固性能の定量評価.....	81
3.4.1	目的と方法.....	81
3.4.2	実験結果.....	81
3.4.3	考察.....	85
3.5	まとめ.....	87
第四章 水蒸気凝固止血法の効用評価.....		88
4.1	<i>in vivo</i> 機能評価.....	88
4.1.1	目的と方法.....	88
4.1.2	開腹手術における水蒸気凝固止血法.....	89
4.1.3	腹腔鏡下手術における水蒸気凝固止血法.....	91
4.2	凝固止血機序の病理組織学的評価.....	95
4.2.1	目的と方法.....	95
4.2.2	組織像による凝固止血機序の検討.....	96
4.3	水蒸気, バイポーラ, アルゴンプラズマによる凝固形態比較.....	102
4.3.1	目的と方法.....	102
4.3.2	結果と考察.....	103
4.4	まとめ.....	108
第五章 結論.....		109
5.1	総括.....	109
5.2	今後の課題.....	110
5.2.1	肝切除術への適用に関して.....	110
5.2.2	その他領域への展開.....	111
5.2.3	熱流体力学に関する諸問題.....	111
5.2.4	吸引併用水蒸気生体凝固装置の設計.....	113
Appendix.....		114
A.	水平平板上の強制対流膜状凝縮熱伝達理論 ^[88]	114
B.	ボイラおよび圧力容器に関する法規.....	117
C.	ボイラの安全性について.....	120
D.	組織標本の染色法 ^{[121],[122]}	123
参考文献.....		125
謝辞.....		133

本論文で使用する記号

記号一覧

記号	単位	説明
c_p	$\text{kJ/K}\cdot\text{kg}$	定圧比熱
d_{in}	mm	水蒸気ノズルの内径
d_{cd}	mm	熱伝達領域の直径
D	mm	ノズルと対象の距離
h	$\text{W/m}^2\text{K}$	熱伝達率
Nu	-	Nusselt 数
P	kPa(G)^*	ゲージ圧力 (*特に指定があるものは絶対圧 kPa(abs))
Ph	-	相変化数
Pr	-	Prandtl 数
R_{st}	$\text{J/kg}\cdot\text{K}$	水蒸気のガス定数
Re_x	-	x における局所レイノルズ数
u	m/s	流速
U_{∞}	m/s	無限遠方での流速
θ	K	温度
κ	-	比熱比
λ	$\text{J/s}\cdot\text{kg}\cdot\text{m}$	熱伝導率
μ	$\text{Pa}\cdot\text{s}$	粘度
ρ	kg/m^3	密度

添字一覽

添字	説明
(abs)	絶対圧
env	雰囲気
in	流入
<i>L</i>	凝縮液膜
out	流出
sat	飽和蒸気
sc	吸引流
st	水蒸気
<i>V</i>	蒸気境界層
w	壁面
lim	目標設定値

第一章

序論

1.1 肝がん治療と肝切除術

がん（悪性腫瘍，あるいは悪性新生物）は人類の主要な死亡原因疾患のひとつである．2012年には約1400万人が新たに罹患し，このうち約820万人の死亡原因疾患であった．このうち肝がんの罹患者数は約78万人（5.6%）で全がん種中第6位であった．一方，肝がんによる死亡者数をみると約74万人で，全がん種中第2位（9.1%）であった．がんが主要な死亡原因疾患となるのは高所得国であることから，低所得国においては経済発展にともないがん患者が増加すると考えられる．特に肝がん注目すると，地域別では人口増加率の大きいアジア・アフリカ地域に発症が多いことから，これらの地域の経済発展にともなう主要疾患の変遷にともない，がん患者数が急増する可能性が指摘されている[1]．

我が国においては，がんは死亡原因疾患の第一位であり，2013年には年間約36.5万人の死亡原因疾患となった．このうち肝がん（胆のう・胆管がん含む）は約3.0万人で全がん種中第5位に位置しており，肺がん（7.3万人），胃がん（4.9万人），大腸がん（4.8万人），膵がん（3.1万人）に次いでいる [2]．また国立がん研究センターが2016年に発表した，2006年から2008年にがんと診断された患者における部位別5年相対生存率は，肝がんにおいて32.6%であり，主要5部位中で2番目に低い（肺がん(31.9%)，胃がん(37.2%)，大腸がん(71.1%)，乳がん(91.1%) [3]．したがって，肝がん治療の発展は，我が国，ひいては世界的な課題だと言える．

Table 1.1 Therapies for hepatocellular carcinoma [1],[4]-[6].

Therapy	Description
Surgical Resection	A part of liver parenchyma is removed surgically and another part is reserved. The removed part has one or more hepatocellular carcinoma (malignant tumor). This is the gold-standard procedure for hepatocellular carcinoma as far as the conditions of patient allows.
Loco-regional therapies (Percutaneous ablation therapy)	A part of liver around tumors is destroyed using chemical agents (PEI: percutaneous ethanol injection), heat (RFA: radiofrequency ablation, PMCT: percutaneous microwave coagulation therapy), or cold (cryoablation).
Transcatheter arterial (chemo)embolization (TAE/TACE)	Particles are injected through a catheter into hepatic arteries that provide nourishment for the tumor. The embolization at the feeding arteries cause ischemic necrosis of the tumor.
Chemotherapy	One or more anti-cancer drugs are used to cure cancer. In particular, the molecular targeted drug named Sorafenib is used for hepatocellular carcinomas in more than 70 countries worldwide.
Liver Transplantation	A whole or partial liver with malignant tumor(s) is replaced with a healthy liver from another person. In Japan, liver transplantation is deprecated. Other treatments such as resection, ablation, or TACE are considered prior to this.
Physical therapy (Radiation therapy)	High-energy particles or waves, such as x-rays, gamma rays, electron beams, or protons, destroy cells including malignant tumor cells.

肝がんの主な治療方法を Table 1.1 にまとめる。我が国においては、腫瘍の個数、腫瘍の大きさ、がんの進行ステージ、肝炎などの背景疾患の有無、既往歴などを踏まえた上で、Fig. 1.1 に示すプロトコルにもとづき、肝切除、（局所）焼灼療法、塞栓療法、化学療法、肝移植、放射線治療といった治療が推奨されている[4]。

肝切除術は、肝がん治療法のうち最も術後生存率が高く、再発率が低い治療法であるため、他の治療法を選択する十分な理由がない限り第一選択である、と世界的に認識されている[1],[2], [4]-[6]。我が国における最新の大規模コホート研究により導かれた肝がん治療手術後の全生存率において、Fig. 1.2 のとおり、肝切除術（SR）が2種類の焼灼療法（ラジオ波焼灼療法(RFA)、経皮的エタノール注入療法(PEI)）に対して優れていることが示されている[6]。ただし、患者群は 2000 年から 2005 年から追跡されているため、2006 年以降に導入された手技や機器による改善については評価できない。

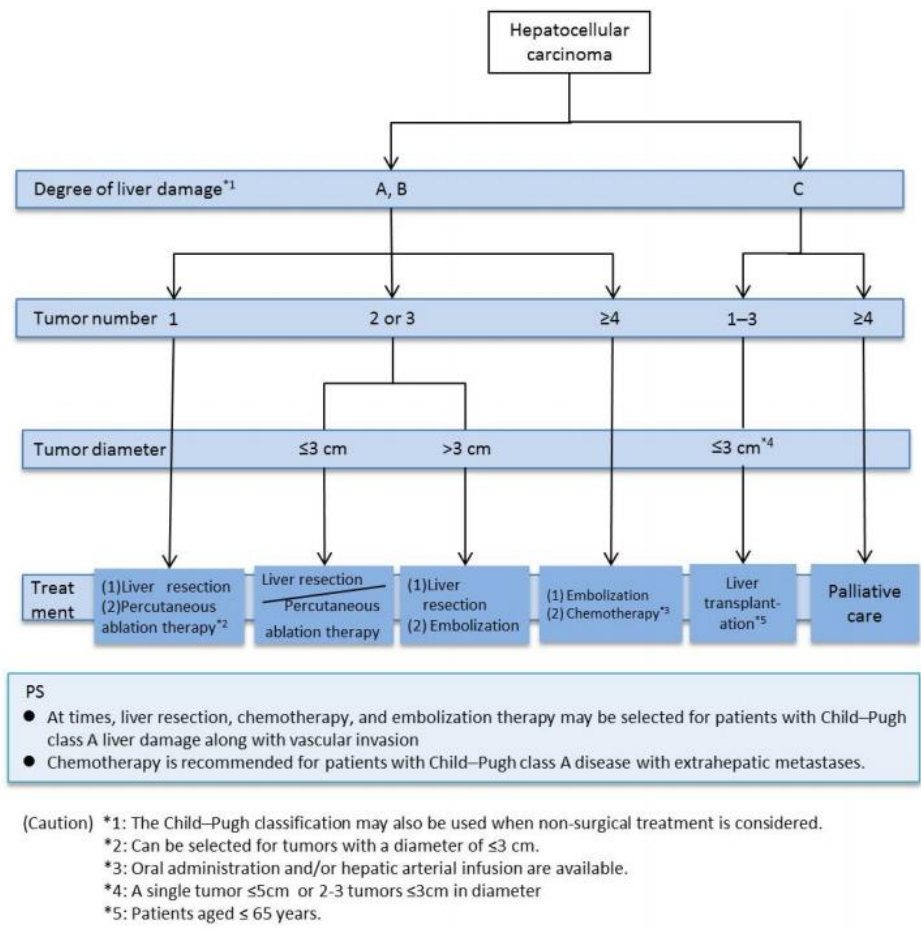


Fig. 1.1 Decision-making protocol for hepatocellular carcinoma in Japan [4].

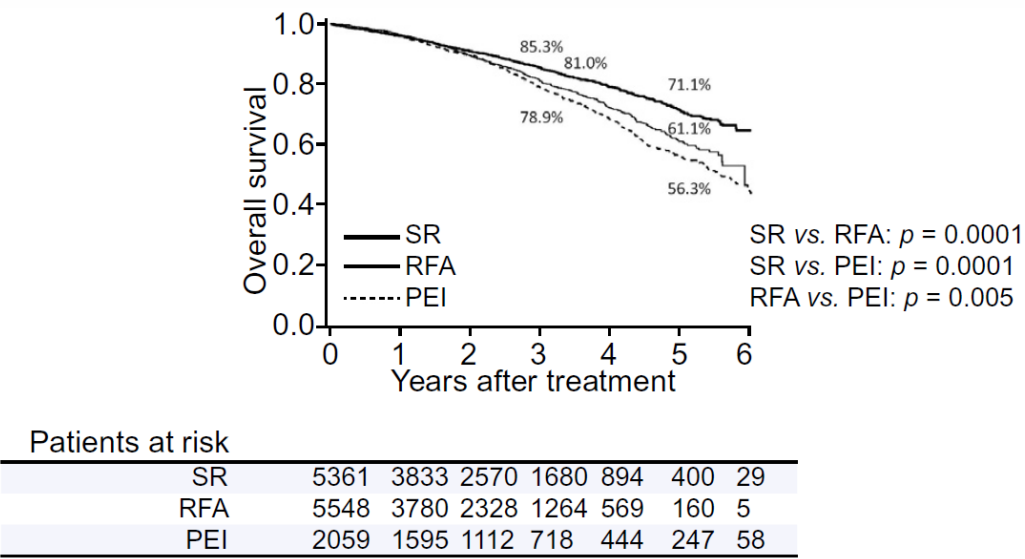


Fig. 1.2 Overall survival curves after surgical resection (SR), radiofrequency ablation (RFA), and percutaneous ethanol injection (PEI) [6].

Table 1.2 Incremental Cost-Effectiveness Ratios Comparing Liver Resection Versus Cadaveric Liver Transplantation in the Three Countries at the Base Case [7].

Various Costs	USA		Switzerland		Singapore	
	LR	CLT	LR	CLT	LR	CLT
QALYs (years)	3.9	5.3	3.9	5.3	3.9	5.3
Incremental QALY gained (years)	—	1.4	—	1.4	—	1.4
Lifetime cost (US\$)	81,870	244,876	100,256	320,379	39,097	196,578
Incremental cost (US\$)	—	163,005	—	220,122	—	157,481
ICER (US\$)	—	115,743	—	156,300	—	111,821
Cost-effectiveness threshold (US\$)	50,000		51,507		50,123	
Is CLT cost-effective?	No		No		No	

我が国の治療方針では、生体肝移植が推奨されるのは肝障害度が高く（Child-Pugh 分類 C），ミラノ基準（腫瘍径 3cm 以下，腫瘍個数 3 個以下もしくは単発で腫瘍径 5cm 以内）を満たす患者のみである。一方，海外では肝障害度が低く（Child-Pugh 分類 A/B），かつミラノ基準を満たす肝がんにおいて生体肝移植が選択されている。米国，スイス，シンガポールの 3 ケ国における Child-Pugh 分類 A/B の肝がん患者を対象にした後ろ向きコホート研究の結果では，3 年生存率では肝切除術の方が優れている（74%，肝移植は 69%）が，5 年生存率では肝移植の方が優れているとされている（57%，肝切除は 53%）。さらに，3 ケ国全てにおいて，肝移植のほうが肝切除に比べて 1.4 QALYs¹ 多く獲得できるということが示されている。ただし，費用対効果の観点からは，3 ケ国全てにおいて肝移植を選択するのは不適切であるという分析がなされている[7]。

1.2 肝切除術と外科手術用エネルギーデバイス

1.2.1 肝切除術の発展

肝切除術は 19 世紀末ごろから実施されており[8-10]，1899 年までに実施された 76 件の肝切除術の死亡率は，14.9%であった[10]。その後 1980 年代まで手術中の死亡率は 10～20%で推移し，その原因は出血多量であった[11]-[13]。このとき，Finger-Fracture あるいは Crush-Clump と呼ばれる手技が実施されていた。これは，外科医の指，あるいは

¹ Quality Adjusted Life Years, 質調整生存年。術後の健康状態を 0~1 の効用値として定量化し（完全な健康状態で 1，死亡が 0），術後生存年数に積算することで算出される。QALYs により，QOL (Quality of Life) の向上も含めた医療行為・医薬品・医療機器の費用対効果を検討できる。

は鋼製鉗子（主にペアン鉗子）を用いて肝実質を把持・破碎することで肝臓を切除する手技である。肝実質の切離に伴い肝実質内の血管・胆管が切断されるため、切離面全体から血液・胆汁が漏洩する。また肝実質中に埋没している脈管と呼ばれる太い血管を傷つけると、多量の出血につながるため、破碎には十分な注意を要した。脈管からの出血を防ぐためには、破碎中に脈管を発見し、鉗子・サージカルクリップなどで出血を防ぐ手段を講じた上で、剪刀などで切断する必要があった。

1990 年代から、外科手術用エネルギーデバイスと総称される様々な機器が開発・導入されたことで手術成績は大きく向上した。具体的には、超音波吸引外科手術器（CUSATM, Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator），ウォータージェットメス，シーリングデバイス，生理食塩水滴下型シーラー，アルゴンプラズマ凝固装置などである[13],[14]。2005 年，CUSA と Dissecting sealer を組み合わせて肝切除する Two-surgeon technique と呼ばれる手技が開発され[15]，出血量を有意に低減できることが示された[16],[17]。2000 年以降はこのような複数のデバイスの組み合わせによる肝切除術における出血量や術後再発率の低減が進められてきた。このような肝切除術の発展により，現代の肝切除術における死亡率は我が国では 2%以下，他国では 5%以下になっている[6]。1989 年～2011 年の 22 年間に単一施設（広島赤十字・原爆病院）で実施された 1000 件の肝切除術の術後成績評価では，初期（1989～1995 年），中期（1996～2004 年），後期（2005～2011 年）の 3 期に分けて肝切除術の成績の長期推移を分析し，死亡率は 3.9%，1.0%，0.5%と低下し，5 年生存率は 50%，72%，78%と改善したことを示した[18]。成績改善の要因として術中の出血量低減を挙げており，出血量低減は CUSA と生理食塩水滴下型シーラーのひとつである VIO soft-coagulation system の導入，肝静脈還流制御（後述する Pringle Maneuver）といった外科手術用エネルギーデバイスの導入と手技の変容によってもたらされたとしている[17],[18]。

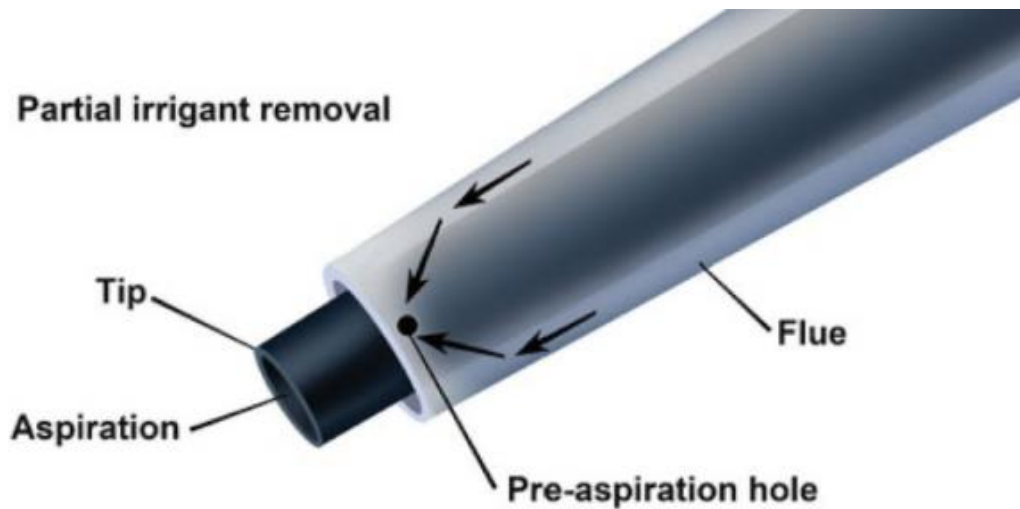


Fig. 1.3 Mechanism of the CUSA™ tip [19].

1.2.2 肝切除術に用いられる主要な外科手術用エネルギーデバイス

・超音波吸引外科手術器（CUSA）

CUSA は、超音波振動により軟性組織を破碎し、吸引することで肝臓を切離する機器である。先端の構造を Fig.1.3 に示す。超音波振動する先端（Tip）は、肝実質をはじめとする軟性組織を破碎・凝固する一方で、血管壁や筋肉のような比較的硬い組織には破碎作用をほとんど発生しない。そのため、肝実質を選択的に除去できることから、肝切除術に用いられている。プラスチックのカバー（Flue）と振動子の間には生理食塩水を灌流する。このうち 95%は Pre-aspiration hole から吸引される。先端に到達する生理食塩水は、破碎組織および血液を洗い流し、術野を洗浄し、吸引流により回収される。Pre-aspiration hole から吸引される生理食塩水には、(1)超音波振動子の放熱、(2)吸引経路の洗浄・潤滑、(3)灌流する生理食塩水の量を制限し、術野の妨げとならないようにするといった役割がある[20]。Fig.1.4に CUSA による肝切除術の様子を示す。肝実質に対し Tip を作用させ、掘るように切離をすすめる。肝切離面にある黒変部分は、バイポーラ電気手術器により凝固止血した部分である。CUSA には止血作用はないため、なんらかの凝固止血機器を組み合わせる必要がある。

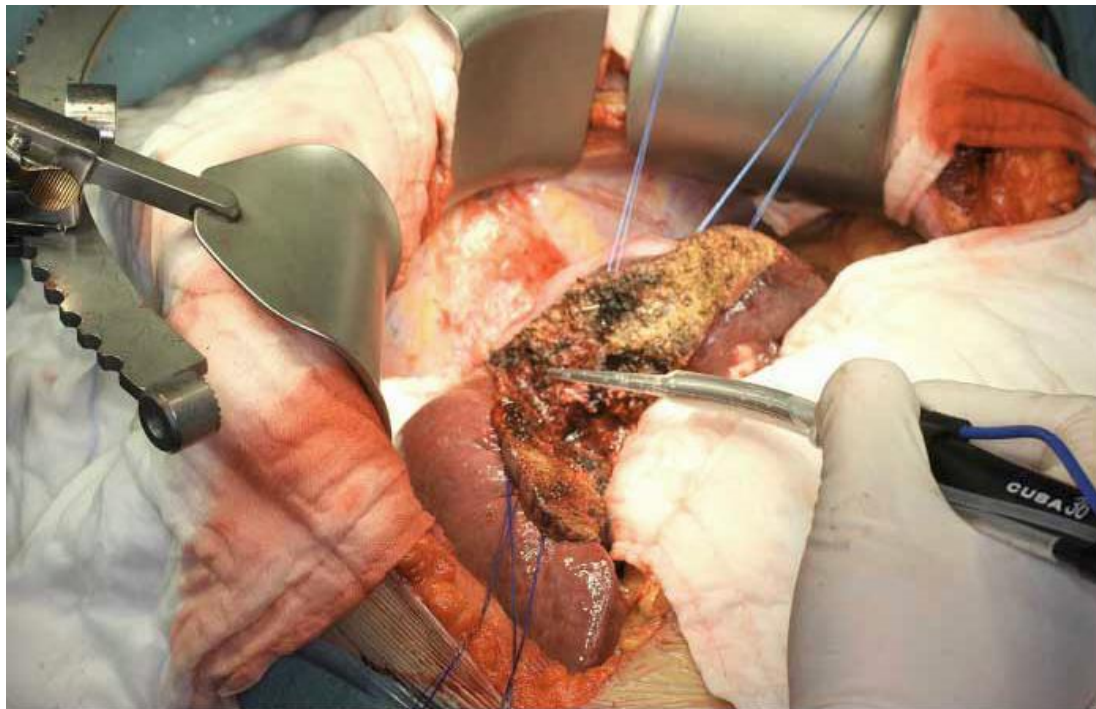


Fig. 1.4 Liver transection with CUSA™ [13]



Fig. 1.5 An example of vessel sealing devices (LigaSure Impact™)[21].

・ベッセルシーリングデバイス

ベッセルシーリングデバイスは高周波電気手術器のうちバイポーラと呼称されるものの一種で、Fig.1.5 に示すように比較的大きな把持面積をもつことが特徴である。基本原理はバイポーラであり、先端で対をなす電極に高周波電流を印加し、電極間にある組織を加熱・凝固する。加熱速度が十分大きければ、組織内の水分を爆発・蒸散させることで組織の切開が可能である。



Fig. 1.6 Liver transection with a vessel sealing device [13].

Fig.1.6 のようにベッセルシーリングデバイスで切離することで、切開と凝固止血を同時にでき、手術時間を短縮することができるとされていた。しかし 2006 年 2 月から 9 月の間に東大病院で 165 症例実施された無作為比較臨床試験では、Crush-Clamp 法に対する有意な優位性はないとされた[22]。

- ・生理食塩水滴下シーリングデバイス

高周波電気手術器の一種。常温の生理食塩水を Fig.1.7 に示すように電極先端に滴下することで(1)電流を分散させ局所的な炭化防止、(2)電極および組織を冷却し過加熱防止を実現する機器である。モノポーラ (Fig.1.8(a))、バイポーラ (Fig.1.8(b)) とともに肝切除術に用いられている。

- ・アルゴンプラズマ凝固装置 (APC, Argon plasma coagulator)

APC はモノポーラ高周波電気手術器から派生した機器で、Fig.1.9 に示すように単電極の周囲にアルゴンガスを流し、アルゴンを電離させプラズマ化し、このプラズマを

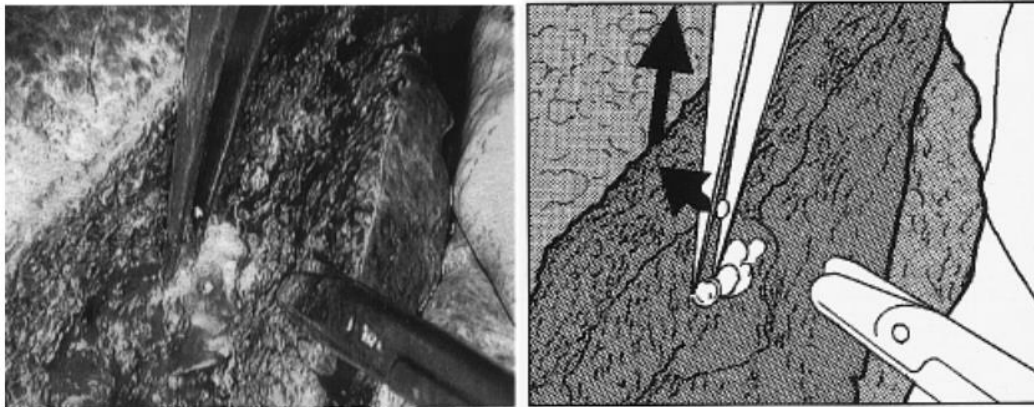
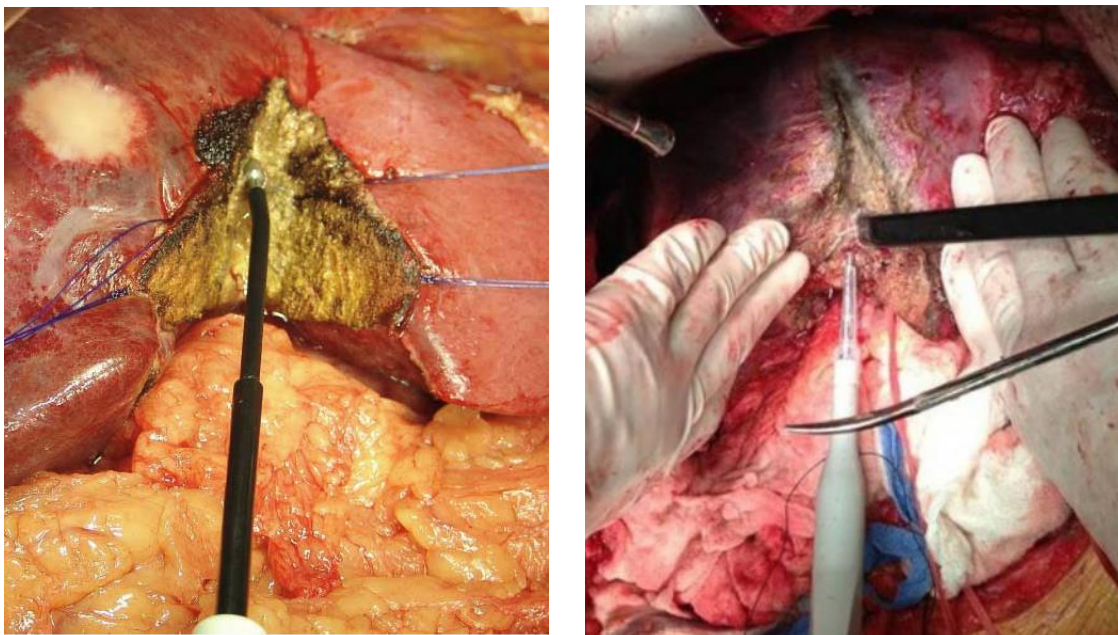


Fig. 1.7 Saline-coupled bipolar electrocautery device in liver transection [22].



(a) TissueLink™ saline-linked monopolar device (b) Aquamantys® saline-linked bipolar device

Fig. 1.8 Liver transection with saline-coupled sealing devices [13], [23].

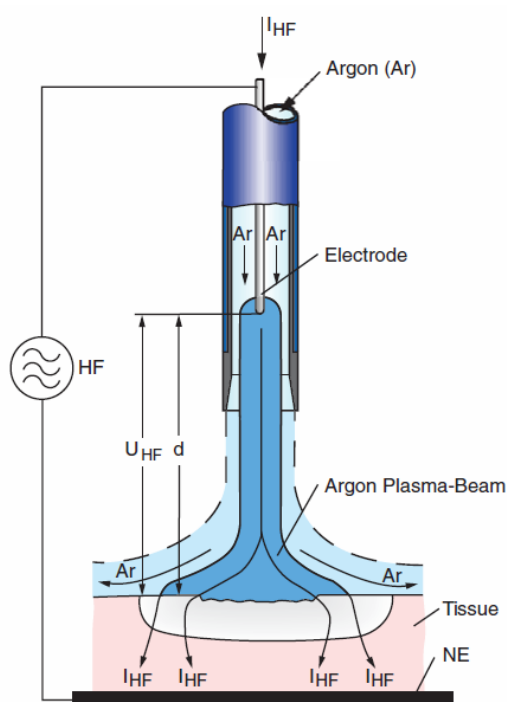


Fig. 1.9 Schematic image of mechanism of APC (Argon plasma coagulator) [24].

アルゴンプラズマ凝固と CUSA による切離との組み合わせは、バイポーラと CUSA の組み合わせに比べて術中出血量および施術時間を短縮できることが報告されている [25]。しかしアルゴンの噴流を切離面に衝突させるため、不活性ガスであるアルゴンが開放血管を介して血管内に侵入し、致死性および非致死性の塞栓が発生することが複数報告されており [27]-[29]、肝切除術への使用は推奨されていない [29]。

・ウォータージェット切開装置

約 0.1mm 径のノズルから、最大 80MPa の高圧で生理食塩水の噴流を発生させ、肝実質を破碎・切開する装置。Fig.1.11 に作用の様子を示す。噴流の径が小さいため、精密な切離が可能である。また、熱損傷が生じない。凝固および止血作用はないため、他の凝固止血機器と組み合わせて使用する必要がある。



Fig. 1.10 Cauterization of transactional surface of liver with the APC [26].

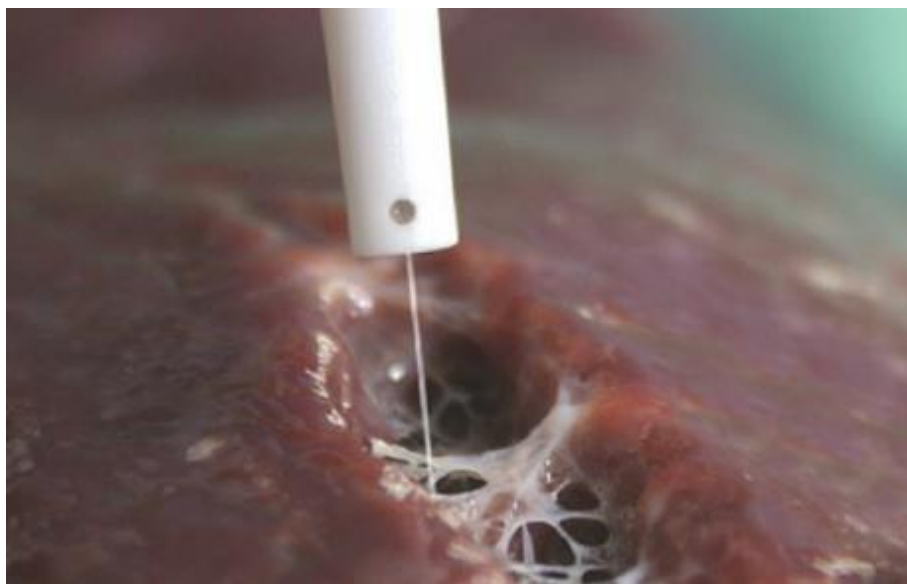


Fig. 1.11 Dissection of liver with the water-jet dissector [14].

1.2.3 外科手術用エネルギーデバイスの作用機序による分類

肝切除術，ならびに肝臓を対象とする外科手術に適用されている外科手術用エネルギーデバイスは，それぞれ異なる作用機序で切開・凝固・封止といった機能を実現している．ここで，各デバイスの作用機序に着目し，各種エネルギーを作用させる際に接触が必要かどうか，作用対象への伝達が点，面，空間のいずれにおけるものかによって分類し，Table1.3にまとめた．ここでは，それぞれの類型別の特徴と，肝切除術における有用性について論ずる．

点に接触作用するデバイスとして，バイポーラ高周波電気手術器，超音波メス，CUSA，生理食塩水滴下シーリングデバイスがあげられる．これらは電極や振動子などを肝実質に接触させ，接触点から電流，振動，熱といったエネルギーを伝達する．接触点を中心に作用範囲が拡大するため，局所的に作用させる場合に適している．生理食塩水による表面の冷却は，表面の過加熱を防ぐ一方で深部の加熱は抑制しないため，作用点を中心とした温度分布を調整する手法と考えられる．広範囲な面へ作用させるためには，作用点を動かすことで作用面を形成する必要がある，時間を要する上，十分に凝固止血されていない部分が生じる可能性がある．また，接触しているため，機器の先端に血液や凝固組織が固着し作用を妨げる．これを定期的に除去することが求められる．

面に接触作用するデバイスとして，ベッセルシーリングデバイスがある．接触する電極を広くすることで作用範囲を面にしている．これにより，点作用型デバイスに比べ広く，強固な凝固領域を確実に形成できる利点がある．ただし固着による機能低下は発生する．

点に非接触で作用するデバイスとして，モノポーラ高周波電気手術器，レーザー手術器がある．これらは電弧あるいはレーザーにより対象の焼灼，切開，凝固止血を行なう．点差用である特徴がある一方で，非接触で作用できるため，固着による機能低下は生じない．

Table 1.3 Surgical energy devices used in hepatic surgeries

		Applying energy:	
		in contact	without contact
Applying energy to:	Point	Bipolar electrodes Ultrasonic scalpel CUSA Saline-linked monopolar/bipolar Water-jet dissector	Monopolar electrode Surgical laser
	Surface	Vessel sealing device	Argon plasma coagulator
	Space	(Radiofrequency ablation needle)	(Radiological therapy device)

面に非接触で作用するデバイスとして、アルゴンプラズマ凝固装置がある。電離したアルゴンガスを媒介にモノポーラ高周波電気手術器の電弧を分散させることで、広範囲面への作用を可能にした機器である。固着の問題がないうえ、面的に作用できるため、血液が豊富な面の止血としての肝切除術に原理的に最も適していると考えられる。

空間的に作用する機器として、ラジオ波焼灼装置、放射線治療装置が挙げられる。いずれも肝がん治療には使用されているが、肝切除術には使用されていない。

2013 年時点では、特定の状況下で、どのエネルギーデバイスを選択するべきか、という点についての明確なコンセンサスは存在しない[29]。そのうえで、さまざまなデバイス、あるいはそれらの組み合わせを比較する研究が多くなされている。

2013 年には、切開機能のみに限定して CUSA、ウォータージェット、LigaSure（ベッセルシーリングデバイス）、高周波電気手術器と外科手術用ステープラという 4 つのデバイスによる肝切除術の成績比較が、単施設の前向きコホート研究として実施された。結果、有意差は見られなかった[30]。2016 年には肝切除における止血技術について、CUSA と何らかの止血デバイスを組み合わせること、生理食塩水滴下バイポーラシーリングデバイスのひとつである Aquamantys® が特に優れているとするメタアナリシスにもとづく専門医の見解がまとめられている[31]。ただしこの見解については、前向きコホート研究で得られた結論でないこと、研究は Medtronic の出資のもとに実施されていること、共著者の一人は Medtronic の社員であること、結論として推奨されている生理食塩水滴下バイポーラ（Aquamantys®）は Medtronic の製品であることに留意する必要がある。

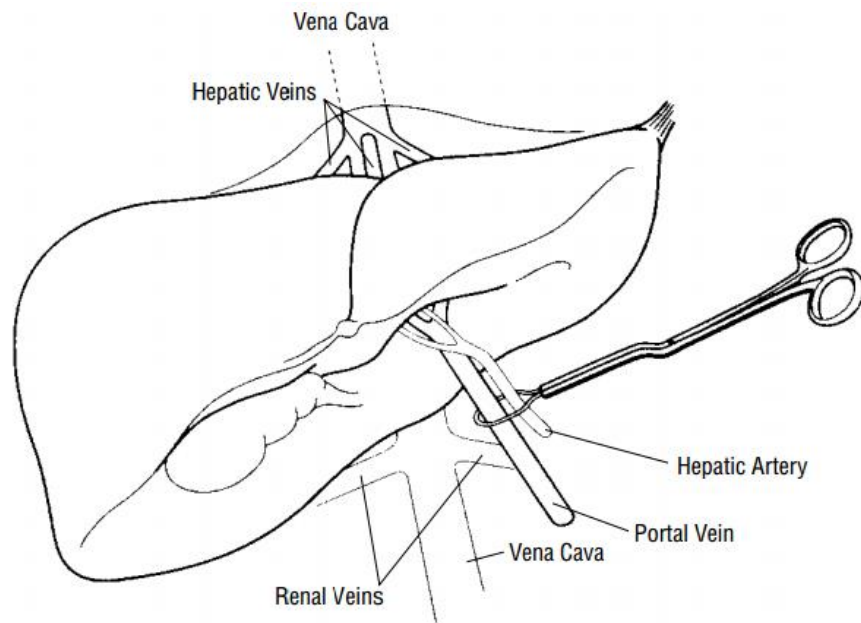


Fig. 1.12 Schematic of the Pringle maneuver[32]

1.2.4 Pringle Maneuver

Pringle maneuver は，1908 年に J. G. Pringle が発表し[33]，以後改良を重ねながら現在も実施される手技であり[34]，Fig.1.12 に示すように肝静脈を結紮し血流を遮断することで肝切除時の出血量の抑制をねらう手技である．血流の遮断は間欠的に実施され，例えば 20 分間遮断し 10 分灌流する．2013 年の世界的な肝臓手術の実態調査では，42 施設中 21 施設が本手法あるいは同等の血液遮断手技をルーチンとして実施している[34]．

出血量が抑制されることにより，各種高周波電気手術器の電極への血液固着といった問題が低減され，効率の良い施術が可能になる．また，脈管の止血も比較的容易にできる．ただし，Pringle maneuver は一時的に肝臓を虚血状態にするため，肝機能障害や，虚血性再灌流障害，血圧変動による血管疾患の誘発といったリスクがともなう[30], [36], [37]．

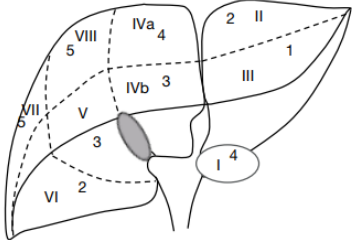
1.2.5 腹腔鏡下肝切除術

腹腔鏡下手術は，1987 年に前立腺摘出術に適用されて以来，幅広い領域の外科手術に適用されてきた[38]．一般に患者にとっては術中出血量が少なく，術創が小さく，

術後入院日数が短縮されるといったメリットがある一方、施術する医師には腹腔鏡下手術に独特な手技の習得が要求され、開腹手術の手技・機器を援用できない場合があるといった難しさがある[39]-[41].

腹腔鏡下肝切除術は 1992 年に初めて実施されて以降[42], その技術的難易度の高さ, 術中出血の多さによる危険性, 気腹によるガス塞栓といった懸念のために開発・臨床適用が進まなかった. イタリアのトリノ大学医学部の Morino らは, 2003 年までに開腹手術との比較を通して腹腔鏡下肝切除術の有効性を評価した研究は前向き・後ろ向き問わずほとんど存在せず, 彼らの実施した 1997-2001 年の 155 件の肝切除術を対象にした単施設比較研究が, 1998 年にドイツで実施された 34 件を対象にした単施設比較研究 [43]に次ぐ 2 件目の比較研究であるとしている[44]. その後, 2008 年に国際的な専門医間での合意として The Louisville Statement[45]が発表され, 原理的な安全性と有効性が確認された. 一方で適用が容認できるのは 5cm 以下の単腫瘍が特定の領域に存在する場合のみで, 熟練した専門医による施術が推奨され, 開腹移行も検討すべきであるとされた. また, 医学的根拠を実証するために必要な前向き無作為化試験の実施がほぼ不可能である (logistically prohibitive) とし, 国内外の学会および各国規制当局に対策を求めるものであった. 腹腔鏡下肝切除術に関する最新の合意は, 2014 年 10 月に盛岡市で開催された第二回会合で取りまとめられたものである[46]. ここでは, IWATE criteria (Fig.1.13) という難易度点数化システムの提案や評価研究に関わる合意形成がなされた. また, 腹腔鏡下肝切除術が高度な技術を要求する新しい開発途上の手術であるとされている[47].

腹腔鏡下での肝切除術を更に発展させる取組みとして, 器具を挿入するトロッカをひとつにすることでさらなる低侵襲化をねらう単孔式腹腔鏡下肝切除術の実施例が報告されている[48]-[50]. ただし単孔式にすることにはさらに高度な技術が要求される一方でメリットが特に示されていないのが現状である[50].

IWATE Criteria																																									
Difficulty index	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																												
Difficulty level	Low				Intermediate			Advanced			Expert																														
Index surgery	Left lateral sectionectomy Right or left hepatectomy Simple and small partial hepatectomy in segment III Posterior sectionectomy for segment VII tumor ≥ 3 cm																																								
Scoring system																																									
Tumor location (Couinaud segment)								Tumor size																																	
								<table><thead><tr><th>Segment</th><th>Score</th></tr></thead><tbody><tr><td>S1</td><td>4</td></tr><tr><td>S2</td><td>2</td></tr><tr><td>S3</td><td>1</td></tr><tr><td>S4a</td><td>4</td></tr><tr><td>S4b</td><td>3</td></tr><tr><td>S5</td><td>3</td></tr><tr><td>S6</td><td>2</td></tr><tr><td>S7</td><td>5</td></tr><tr><td>S8</td><td>5</td></tr></tbody></table>		Segment	Score	S1	4	S2	2	S3	1	S4a	4	S4b	3	S5	3	S6	2	S7	5	S8	5	<table><thead><tr><th colspan="2">Score</th></tr></thead><tbody><tr><td><3cm</td><td>0</td></tr><tr><td>≥ 3cm</td><td>1</td></tr></tbody></table>						Score		<3cm	0	≥ 3 cm	1
Segment	Score																																								
S1	4																																								
S2	2																																								
S3	1																																								
S4a	4																																								
S4b	3																																								
S5	3																																								
S6	2																																								
S7	5																																								
S8	5																																								
Score																																									
<3cm	0																																								
≥ 3 cm	1																																								
								<table><thead><tr><th colspan="2">Proximity to major vessel*</th><th>Score</th></tr></thead><tbody><tr><td>No</td><td></td><td>0</td></tr><tr><td>Yes</td><td></td><td>1</td></tr></tbody></table>						Proximity to major vessel*		Score	No		0	Yes		1																			
Proximity to major vessel*		Score																																							
No		0																																							
Yes		1																																							
								*Main or second branch of Glisson's tree, major hepatic vein, or inferior vena cava																																	
Extent of liver resection					HALS/Hybrid				Liver function																																
Partial resection	_____			0	No	Yes	Score																																		
Left lateral sectionectomy	_____			2																																					
Segmentectomy	_____			3																																					
Sectionectomy and more	_____			4																																					

1.3 水蒸気的特性

1.3.1 熱媒としての特性

水蒸気は 18 世紀初頭に鉱山の排水用に実用化されたニューコメンの蒸気機関に端を発し、現在に至るまでに幅広い産業において活用されている[54]。これは水蒸気の原料たる水が容易に入手できること、水の比熱ならびに水蒸気の比エンタルピが大きいことが要因であるとされている[54]-[55]。利用方法を大別すると、蒸気機関や蒸気タービンに代表される動力源としての利用、水蒸気を直接対象に作用させる直接利用、水蒸気を熱源とする間接利用の 3 つに分類される。本研究では、水蒸気の直接利用に注目した。直接利用の例として、オートクレーブによる滅菌消毒 [56]-[59]、食品加工プロセス[60]-[63]がある。なお、水蒸気中に微細な液滴（ミスト）として液相成分を含有するものも水蒸気と呼ばれており、加湿や乾燥制御に用いられている。

直接利用を念頭においた場合、熱媒としての水蒸気は比エンタルピが大きく（100℃, 1 気圧下で 2.68kJ/g）、そのうちの大部分（100℃, 1 気圧下で 2.26kJ/g）が潜熱であり、凝縮時に放出できる特徴がある。また凝縮温度は飽和蒸気圧に依存し、圧力制御により加熱温度の制御が可能となる。さらに凝縮時に生成するドレン（凝縮水）、毒性や生体への影響はなく安全である。

凝縮熱伝達は、凝縮する瞬間に発生する高速な現象である。Table1.4 に示す熱伝達率の概数から考えると、水蒸気の凝縮熱伝達では、気体の熱伝達率に対して約 10~25,000 倍、水の熱伝達率に対して約 3.3~1,400 倍という大きな熱伝達率による素早い加熱が期待される。ただし、熱伝達率は、流速、伝熱面の表面物性、雰囲気といった熱伝達環境に依存し変化する。

これらの特徴から、直接利用における水蒸気は、非接触で面を素早く加熱でき、かつ生体適合性に優れた凝縮性気体であるといえる。

Table 1.4 Approximate values of heat transfer coefficient[64]

Conditions of heat transfer	W/m ² K
Gases in free convection	5-37
Water in free convection	100-1,200
Gas flow in tubes and between tubes	10-350
Water flowing in tubes	500-1,200
Film-type condensation of water vapor	4,000-17,000
Dropwise condensation of water vapor	30,000-140,000

1.3.2 医療における水蒸気利用

医療分野における水蒸気利用は、滅菌消毒のためにオートクレーブで利用されるのが主である。オートクレーブとは単に内部を加圧できる耐圧容器および装置の総称であるが、医療機器の滅菌消毒に用いられる場合は飽和水蒸気を用いることが主である。国際薬局方²においても滅菌消毒法の第一にオートクレーブを用いた加圧水蒸気滅菌が規定されており、15 分間 121~124°C (200kPa(abs)) の水蒸気を作用させることが推奨されている[65]。

治療あるいは外科手術を目的とした水蒸気利用の例は、一般的ではないが存在する。

Yu らは Fig.1.14 に示す水蒸気により先端を加熱する低侵襲な腫瘍温熱療法用プローブを開発した[66]。プローブは腫瘍が存在する組織に刺入され、プローブ先端内の銅線が詰められた空間にて水蒸気を凝縮させ、先端周辺の組織を約 42-43°C に数分間保つようにプローブを水蒸気で加熱するシステムである。このとき、水蒸気は直接生体に触れない。そのため、伝熱現象としては接触面における熱伝導であり、電氣的に加熱するヒートプローブ[67], [68]と伝熱原理は同様である。熱伝導加熱デバイスの加熱能力は伝熱面積に比例するため、小形化すると寸法の 2 乗に比例して加熱能力が低下することから、原理的に小形化に不利である。一方、低侵襲化のために刺入径を小さくすることが求められ、原理的に課題があるといえる。こうした深部加熱のための低侵襲デバイスで、原理的に小形化に適しているのはマイクロ波焼灼装置およびラジオ波焼灼装置である[69]-[71]。マイクロ波焼灼では 915MHz あるいは 2.45GHz のマイクロ波

² The International Pharmacopoeia. 世界保健機構(WHO)が作成するもので、医薬品や関連技術の国際標準として参照される。法的拘束力は持たない。主要各国・地域では法的拘束力を有する薬局方(Pharmacopoeia)がそれぞれ定められている。

で分子を振動させ加熱するが、ラジオ波焼灼では 900MHz 以上の高周波電流により抵抗加熱するため、物理現象としては異なるが、作用としては類似している[69].

SVS (Steam Vein Sclerosis) system は、水蒸気を用いた血管内焼灼機器である。外観を Fig.1.15 に示す。Fig.1.15(a)のジェネレータで発生した水蒸気を Fig.1.15(b)に示すカテーテル経由で血管内に噴射することで、血管壁を焼灼する。対象疾患は、静脈瘤である。静脈瘤は血管壁が伸長した部分に血液が滞留している状態のため、この血管壁を焼灼・縮小させることで静脈瘤の解消をねらう[71],[72]。SVS system は、既存の血管内焼灼手法であるレーザ、ラジオ波による焼灼に比べ、同等の成績が出ることが 50 名を対象に実施された臨床試験により確認されている[73]。なお、SVS Syetem で用いられている水蒸気の圧力は不明である。

蒸気吸入療法は、蒸気を吸引させ気道を加熱することで鼻づまりや副鼻腔炎の寛解をねらうものである[75]-[78]。伝統的に家庭でもできる療法とされてきたが、近年はその効用が疑問視されており[76]、深刻な熱傷を引き起こすリスクが高いことが示唆されている[77], [78]。なお、本治療法における蒸気(steam)とは、乾き度の低い、すなわち微細な凝縮液滴を含む比エンタルピが小さい水蒸気、あるいはミストを含む空気のことであり、狭義の（乾き度 100%, 気相成分のみ）水蒸気を意味していない。

水蒸気によるヒトへの影響評価は、呼吸器系の熱傷について実施されている。水蒸気を利用するプラントや各種機械の付近で発生する労働災害のひとつとして水蒸気吸引による気道あるいは肺の熱傷があるためであり、動物およびヒトの気道および肺における水蒸気による熱傷の研究が古くからなされている [79]-[81]。このなかで、水蒸気が加熱空気や火炎と比較しても生体へ重篤な熱傷をもたらすこと、すなわち水蒸気には高い生体加熱能力があることが明らかになっている。

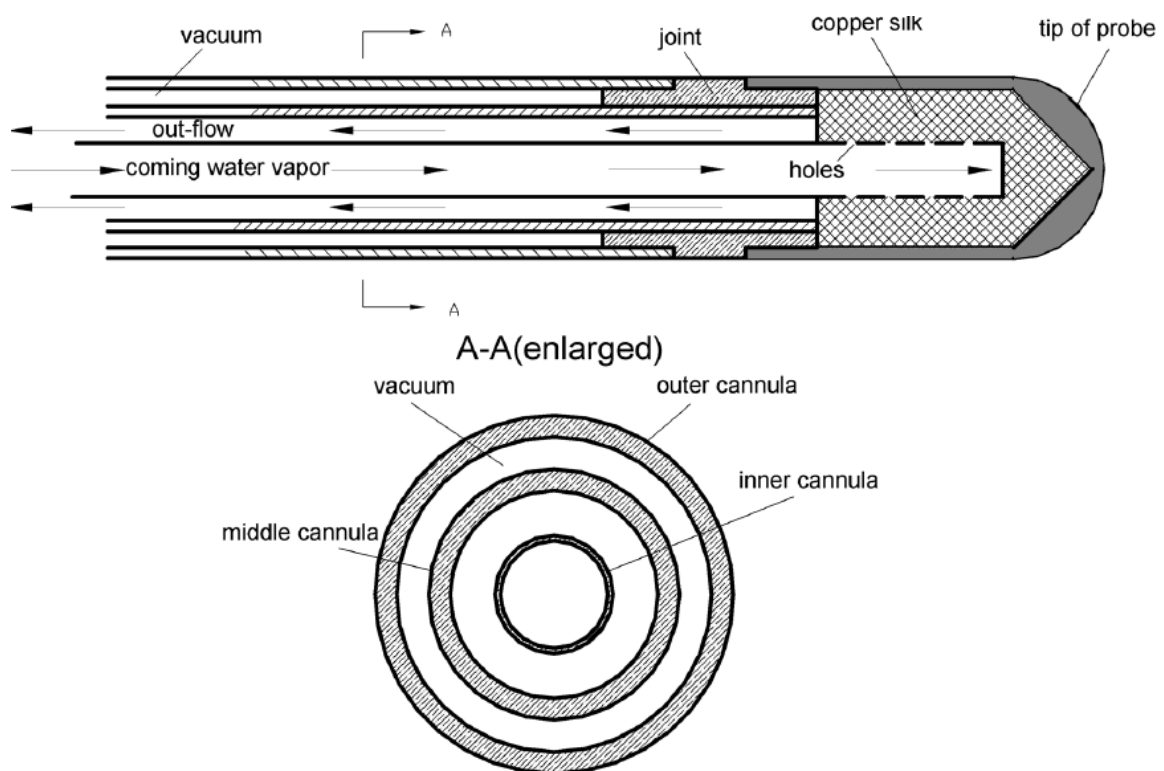


Fig. 1.14 Structure of the surgical heating prove and flow path of the steam[67]

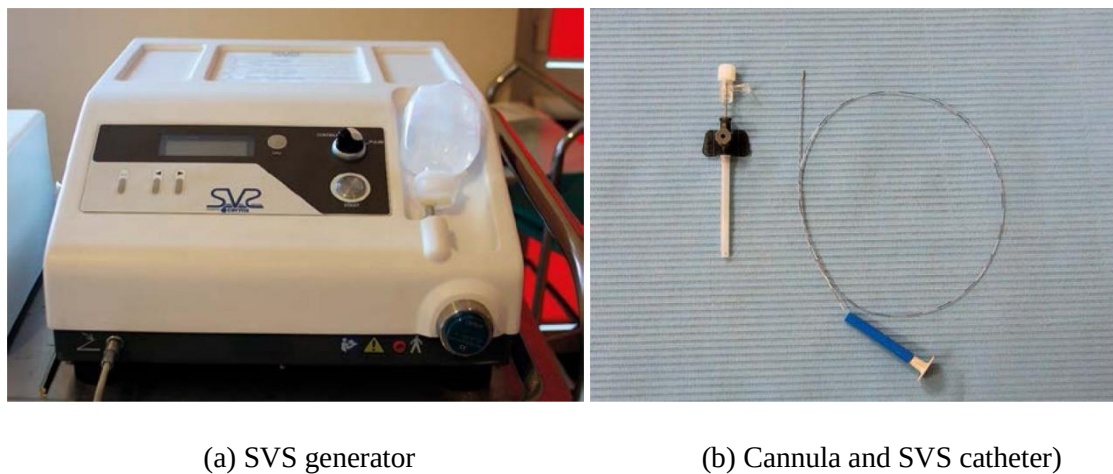


Fig. 1.15 Structure of the surgical heating prove and flow path of the steam[74]

1.4 本研究の目的

本研究では、肝切除術のさらなる発展および低侵襲化に貢献する、塞栓リスクのない新たな非接触・面作用型の外科手術用凝固止血デバイスを開発することを目的とする。

この非接触で面的な凝固作用の実現のために、本研究では水蒸気の凝縮伝熱を活用した凝固止血手法を提案し、提案手法の有効性の理論的な検討、試作および実験を通じた定量評価、さらに *in vivo* での止血実証および組織観察を通し、機能を定性評価する。

ここで、本研究の医療機器開発プロセスとしての位置付けを明確にする。石島らは、新規の物理作用や高度な制御方法を用いた手術機器を革新的手術機器とし、その研究開発プロセスの全体像、およびその中での手術機器が患者に与える損傷の可能性評価の位置付けを Fig.1.16 のように明らかにした[82]。革新的医療機器開発プロセスは4つの段階からなり、各段階において実証が要求されるものが異なる。第一段階の発明においては、独創性と新規性が求められる。第二段階のレギュラトリアクセプタンスにおいては、臨床応用に向けて安全性と効用の実証が求められる。第三段階の社会的アクセプタンスにおいては、合理的費用負担、臨床での必要性、入手容易性といった条件を満たす必要があり、第四段階の市場アクセプタンスにおいては、利益と事業展開性が求められる。本研究は、凝固止血法としては新たな物理作用といえる水蒸気噴流の凝縮熱伝達による加熱を提案するものであり、革新的医療機器であるといえる。本研究の取り扱う範囲および対応する章を Fig.1.16 を参考に、Fig.1.17 に示す。本研究は、第一段階、第二段階を対象とする。水蒸気を用いた凝固止血法、および水蒸気噴流と吸引流を併用した凝固止血法の提案と、これらを実現する装置の開発を通し、第一段階に求められる独創性と新規性を示す。これは、第二章 2.1 節～2.3 節、第三章 3.1 節～3.3 節にて扱う。第二段階に求められる安全性については、*ex vivo* 凝固実験、病理組織学的評価、*in vivo* 実証を通して示す。これは第二章 2.4 節、2.5 節、第三章 3.4 節、第四章 4.1 節、4.2 節にて扱う。効用については、既存の機器との病理組織学的機能比較および *in vivo* 実証を通して示す。これは第四章 4.1 節、4.3 節にて扱う。

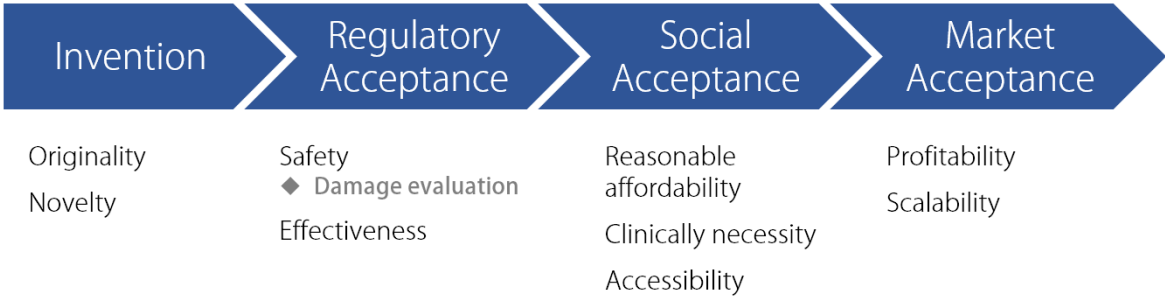


Fig. 1.16 Damage evaluation in the development process of innovative medical devices [82].

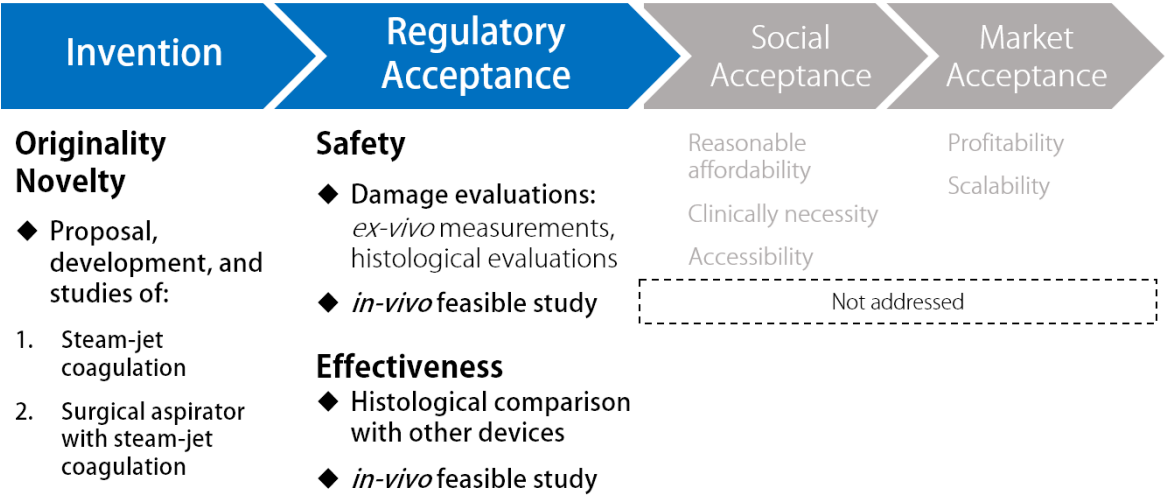


Fig. 1.17 Scope of this study in the development process of innovative medical devices.

1.5 本論文の構成

本論文は全 5 章から構成されている。

第一章 序論では、本研究の背景および目的を述べ、研究の対象範囲を明らかにする。

第二章 水蒸気凝固止血法の提案では、新たな非接触・面作用型の凝固止血法として水蒸気凝固止血法を提案し、理論的にその実現性を検討する。そして水蒸気噴流凝固止血装置を開発し、凝固性能の定量評価ならびに提案手法による凝固止血を実証する。

第三章 水蒸気凝固吸引外科手術機の開発では、提案手法における課題であった水蒸気の拡散による副次熱傷を解消するため、水蒸気噴流と吸引流を併用する手法を提案する。吸引流を水蒸気噴流ノズルの周囲に発生させるため、二重管構造のノズルを開発し、これを用いて吸引流を併用した場合の凝固性能を定量的に明らかにする。

第四章 水蒸気凝固止血法の効用評価では、ブタを用いた *in vivo* 開腹手術および腹腔鏡下手術環境で、提案手法が生体に与える効用を定性的に明らかにし、その有効性を示す。さらに既存の外科手術用エネルギーデバイスと効用を比較し、提案手法の特徴を明らかにする。

第五章 結論では、各章で得られた結論を総括し、今後の展望について述べる。

第二章

水蒸気噴流を用いた凝固止血法の開発

2.1 水蒸気を用いた凝固止血法の提案

2.1.1 水蒸気を用いた凝固止血法の原理

提案手法の原理図を Fig. 2.1 に示す．本手法では水蒸気噴流をノズルから生体組織に向けて発生させ，水蒸気噴流が生体に衝突する部分で凝縮し，凝縮熱（潜熱）を生体組織に与え，加熱する．このとき，凝縮と同時に純水が生じる．本手法の特徴として予測されるものを物理的な特性，および生物学的な効用に大別し，整理する．

物理学的な特性としては，水蒸気の凝縮熱伝達による素早い加熱，圧力依存の安定した温度制御，噴流の流体力による異物排除が挙げられる．水蒸気の凝縮温度は環境の圧力に依存し，大気圧下では約 100℃ である．圧力を制御した飽和水蒸気を用いることで，凝縮温度を制御でき，加熱の上限温度をフィードフォワード的に決定できる．高周波電流，超音波振動，レーザーといった他の手法では，温度や電氣的インピーダンス等を計測しフィードバック制御をするか，生理食塩水などで冷却し温度上昇を抑制している[83]-[85]．水蒸気噴流が対象に衝突する際，凝縮熱伝達に加え，噴流の流体力による効果が見込まれる．流体力により，衝突した対象の変形，衝突領域周辺に付着した異物の除去が期待される．

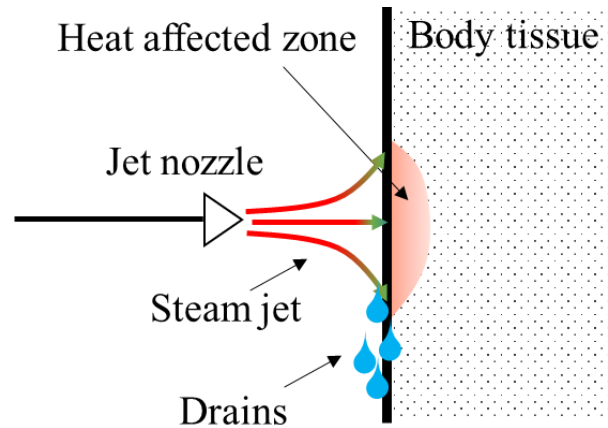


Fig. 2.1 Conceptual diagram of the Steam Jet Coagulation method

Table 2.1 Effects on tissues caused by electrical ablation[85]			
Temperature [°C]	Effect		Mechanism
	Acute/Visible	Delayed	
34-44	None	Oedema	Vasodilatation and inflammation
44-50	None	Necrosis	Disruption of cell metabolism
50-60	Blanching	Sloughing	Cell death over 1-6 minutes
60-80			Collagen denaturation
80-90	Shrinkage		Desiccation
90-100			Instant cell death
100-200	Steam 'popping'	Ulceration	Vaporization
>200	Carbonization	Larger ulcer	Combustion of tissue, hydrocarbons

生物学的な効用としては、加熱による生体組織内のタンパク質の変性によって発生する、細胞壊死、組織の収縮、凝固が挙げられる。Table2.1に生体組織における熱的損傷と温度の関係を示す。加熱によって細胞内の代謝に関わる酵素が熱により変性した場合、細胞は代謝ができなくなり、機能不全に陥り、最終的に壊死する。組織構造を構成しているコラーゲンのようなタンパク質が熱により変性した場合、組織全体が熱収縮する。この収縮作用を活用することで、微細な血管を収縮させて血流を止めることができるため、微細な血管からの出血を防ぐ、あるいは止めることができる。組織構造を構成しているタンパク質の熱変性は、構造の変化だけでなく物性の変化もともなう。骨や体毛、爪を除く生体組織のほとんどは柔軟で弾性を有するが、加熱変性によって分子の立体構造が崩れるため、本来の性質を失い、硬化・脆化する。

提案手法は、水蒸気による加熱により約 60℃ を超えると膠原線維（コラーゲン）が変性し、約 80℃ を超えると組織が収縮する。本手法は、組織の熱収縮による血管の封止、血液の凝固を期待するものである。

2.1.2 肝切除術における提案手法

肝切除術に活用される外科手術用エネルギーデバイスに求められる機能は、(1) 肝実質の破碎・除去・切開、(2)肝切離面の凝固・止血、(3)脈管の封止の 3 つのうちひとつあるいは複数である。提案する水蒸気による凝固止血法は、(2)肝切離面の凝固・止血を対象とするものである。

肝切離面に対しては、血液が豊富に存在する環境でも凝固止血機能を発揮できる非接触作用型、および面的に作用できる面作用型という 2 つの特性を併せ持つデバイスが原理的に有利である（1.2.4 節参照）。水蒸気を用いた凝固止血法は、非接触作用型かつ面作用型の手法である。水蒸気の流体力により血液を排除し凝縮面を露出させることができるため、血液が豊富に存在する環境でも凝固止血機能を発揮できる。また非接触で作用するため、接触型デバイスにおいて見られる血液の凝着による機能低下は生じない。凝縮現象は水蒸気が接触した面全体で発生し、凝固止血作用をもたらす。

2.1.3 想定される特徴

同様に非接触・面作用型といえるアルゴンプラズマ凝固法と提案手法である水蒸気凝固止血法の特徴を比較すると、凝固形態、術中事故リスク、術後事故リスクが異なると考えられる。Table2.2に比較をまとめた。なお、本章において述べる水蒸気凝固止血法の特徴については全て仮説であり、本研究を通し検証する。

アルゴンプラズマ凝固法は、電離したアルゴンガスを介して高周波電流を生体組織表面に作用させ、作用面の温度を急激に高め、組織を凝固・乾燥・炭化することで止血を達成する。また、乾燥・炭化した部分は、瘡蓋となる。提案手法では、水蒸気の凝縮熱伝達により組織を加熱する。雰囲気が大気圧であればそのため、組織は乾燥せず炭化しない。

Table 2.2 Characteristic comparison between Argon plasma coagulation and steam cauterization

	Argon plasma coagulation	Steam cauterization (proposed)
Cauterization mechanism	Desiccation and carbonization by high frequency electricity sparks in Argon gas jet	Shrinkage by heating with condensation heat transfer of steam
Intraoperative risks	General risks of electrocautery devices (fire and explosion, electrical interference, unintentional spark, etc.)	Collateral acute thermal damage
Postoperative risks	Fatal and non-fatal gas embolisms by Argon	Gas embolisms by entrained air

術中事故リスクとして、アルゴンプラズマ凝固法の場合、高周波電流を用いることに起因するリスク（引火性気体への引火・爆発、他の医療機器への干渉、導電性機器への誤印加）がある。水蒸気凝固止血法の場合、水蒸気は圧縮性気体であり拡散するため、周囲に副次的熱傷を発生する可能性がある。

術後事故リスクについて、提案する水蒸気凝固止血法は、APC を用いた肝切除術において複数報告されている致死性・非致死性の塞栓発生リスクが小さい。APC は不活性ガスであるアルゴンの噴流を用いるため、一旦血管内に侵入したアルゴンは気泡を形成し残留するため塞栓の発生源となる。提案手法で用いる水蒸気は凝縮性気体であるため、血管内に侵入した場合、放熱した後に水になる。そのため血管内に気泡が形成されず、塞栓も発生しないと考えられる。ただし、水蒸気噴流が周囲の空気を巻き込み、この空気が凝固止血作用よりも早く血管内に侵入した場合に、血管内に空気による気泡を形成する可能性がある。

2.2 熱伝達特性の理論的検討

2.2.1 水蒸気噴流の熱伝達率に関わるパラメータ

外科手術用エネルギーデバイスの開発において、機器の出力と作用範囲の関係を明らかにすることは重要である。提案手法は臨床における知見の蓄積がないため、理論的および実験的にこれを明らかにする必要がある。提案手法は、加熱により凝固止血

を実現するため、組織を加熱・凝固変性する能力を定量評価できる物理量として水蒸気噴流の熱伝達率を検討する必要がある。

ノズルから水蒸気噴流が発生し、対象に衝突し、凝縮する現象の模式図を Fig. 2.2 に示す。理論的検討の対象となりうる領域は、(a)ノズル近傍の流れ場、(b)自由噴流領域の流れ場、(c)噴流衝突領域、(d)蒸気の凝縮熱伝達面、(e)生体組織内の温度分布の 5 つと考えられる。領域(a)~(c)については、自己膨張や放熱によって凝縮する水蒸気の密度の定義が難しいこと、蒸気中のドレンを厳密に扱うと非常に複雑になることから、解析は困難である。領域(d)は凝縮伝熱の条件が明らかになれば、熱伝達率が推定可能である。したがって、領域(a)~(c)における基礎的な情報から、領域(d)の凝縮伝熱条件を仮定した上で熱伝達率を算出することを考える。領域(e)は、生体組織の熱伝導率に個体差があるうえ、組織周辺の血液灌流による熱輸送現象がある。ただし、本研究においては、深部加熱を目的とせず、凝縮熱伝達現象が瞬間的な現象であるため、単純化して一様温度の壁面として考えた。

熱伝達条件を検討する上で基礎となるのは、水蒸気の圧力 P_{st} である。水蒸気の凝縮による熱伝達現象は水蒸気の流速 u_{st} および密度 ρ_{st} に依存し、これらは P_{st} と使用雰囲気 P_{env} の差圧に依存するためである。このうち u_{st} は対流現象に大きく影響するため、熱伝達条件を決定する重要なパラメータである。 u_{st} はノズル形状および有効断面積に依存する。ノズルを円形と仮定すればノズル内径 d_{in} に依存する。ノズルから対象までの距離 D は(b)自由噴流領域の流れ場に大きな影響を与えられられるが、前述のとおり現象が複雑なため、単純化のため直接検討しない。 $D \rightarrow +0$ の場合を考えると形成される熱伝達領域(d)の直径 d_{ht} は d_{in} として近似できる一方、圧縮性流体である水蒸気の噴流は領域(b)において拡散すると考えられるため、 $d_{ht} - d_{in} > 0$ の関係が成り立つ。

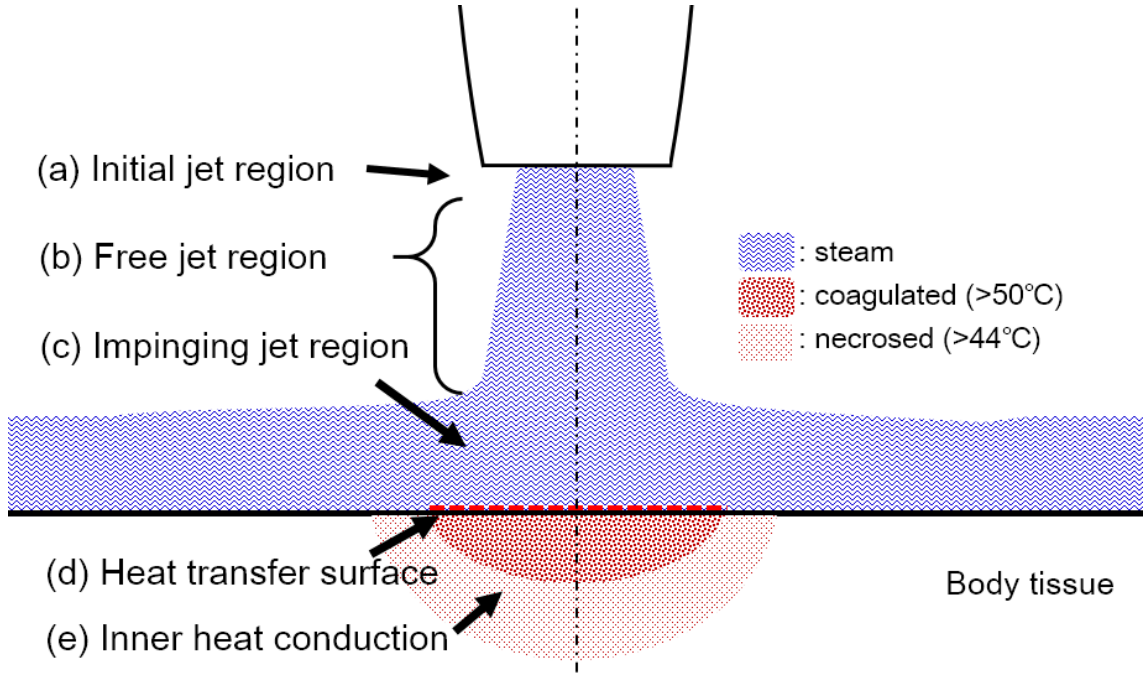


Fig. 2.2 Schematic diagram of a steam-jet impinging and condensation region

2.2.2 水蒸気噴流の流速

水蒸気流速 u_{st} と圧力 P_{st} の関係を理論的に求める．ノズル先端は円筒絞りと考えられるため，蒸気流速 u_{st} は式(2.1)，(2.2)の圧縮性流れの流速式によって与えられる．ここに $P_{st(abs)}$ は水蒸気の絶対圧力， $P_{env(abs)}$ は噴流が発生する雰囲気気の絶対圧力， θ_{st} は水蒸気の温度， ρ_{env} は雰囲気気の密度， κ_{st} は水蒸気の比熱比， R_{st} は水蒸気のガス定数である．

流速は， $P_{env(abs)}/P_{st(abs)} > 0.5386$ となる場合に式(2.1)， $P_{env(abs)}/P_{st(abs)} \leq 0.5386$ となる場合には流速が音速となりチョーク流れとなるため，下流圧力の P_{env} に依存しない式(2.2)によって表現される．

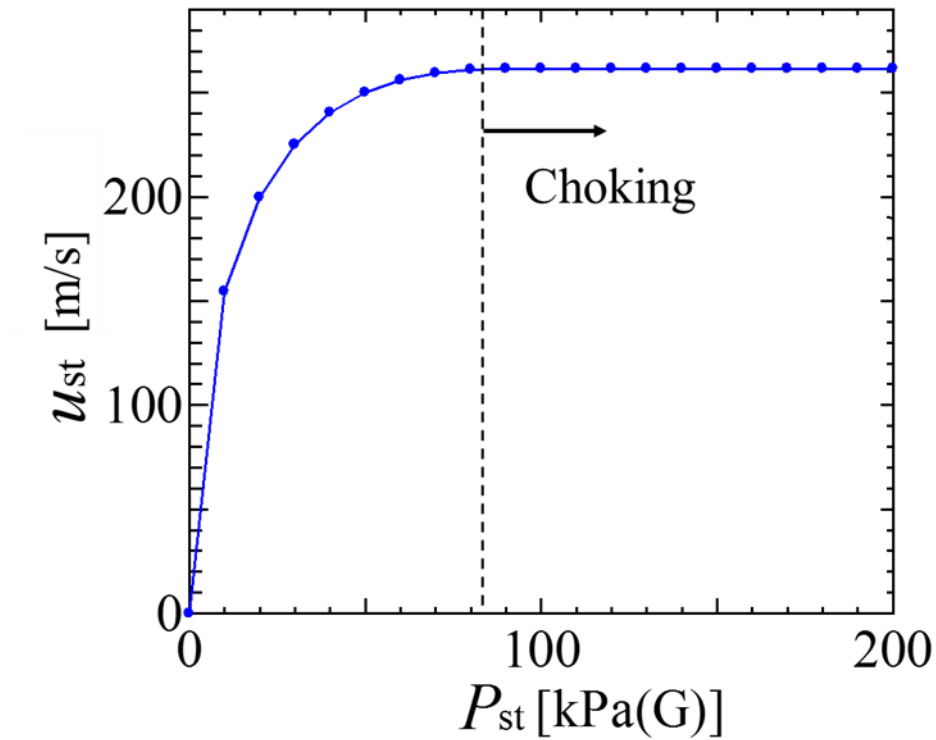
$$u_{st} = \frac{P_{st(abs)}}{\rho_{env}} \sqrt{\left(\frac{2\kappa_{st}}{\kappa_{st}-1}\right) \cdot \frac{1}{R_{st}\theta_{st}} \left[\left(\frac{P_{env(abs)}}{P_{st(abs)}}\right)^{\frac{2}{\kappa_{st}}} - \left(\frac{P_{env(abs)}}{P_{st(abs)}}\right)^{\frac{\kappa_{st}+1}{\kappa_{st}}} \right]} \quad \left(\frac{P_{env(abs)}}{P_{st(abs)}} > 0.5386\right) \quad (2.1)$$

$$u_{st} = \frac{P_{st(abs)}}{\rho_{env}} \sqrt{\frac{\kappa_{st}}{R_{st}\theta_{st}} \left(\frac{2}{\kappa_{st}+1}\right)^{\frac{\kappa_{st}+1}{\kappa_{st}-1}}} \quad \left(\frac{P_{out(abs)}}{P_{st(abs)}} \leq 0.5386\right) \quad (2.2)$$

使用する水蒸気を飽和水蒸気だとすると、 θ_{st} は P_{st} に依存する飽和水蒸気温度になる。Table2.3 に今回計算に用いる水蒸気の物性は IAPWS³ が 1995 年に取りまとめた蒸気表にしたがう[86]。これらと比熱比 $\kappa_{st}=1.34$ ， $P_{env}=0\text{kPa(G)}$ ，蒸気ガス定数 $R_{st}=461.7\text{J/kg}\cdot\text{K}$ を使い， $0\sim 200\text{kPa(G)}$ のときのノズルにおける飽和蒸気の流速を求めた。結果を Fig.2.3 に示す。計算結果が不連続であるが，これは 10kPa 毎の飽和温度における水蒸気の物性値から計算したためである。ただし，圧力が 80kPa(G) を超え 90kPa(G) までの間にチョーク流れとなる。

³ The International Association for the Properties of Water and Steam, 水および水蒸気の物性に関する国際委員会.

Pressure [kPa(G)]	Saturated temperature[°C]	Density [kg/m ³]	Enthalpy [kJ/kg]	Latent heat [kJ/kg]
0	99.61	0.5903	2675	2257
10	102.3	0.6454	2679	2250
20	104.8	0.7001	2683	2244
30	107.1	0.7545	2687	2238
40	109.3	0.8087	2690	2232
50	111.4	0.8626	2693	2226
60	113.3	0.9163	2696	2220
70	115.2	0.9697	2699	2216
80	116.9	1.023	2701	2211
90	118.6	1.076	2704	2206
100	120.2	1.129	2706	2202
110	121.8	1.182	2709	2197
120	123.3	1.234	2711	2193
130	124.7	1.287	2713	2189
140	126.1	1.339	2715	2185
150	127.4	1.392	2717	2181
160	128.7	1.444	2718	2177
170	130.0	1.496	2720	2174
180	131.2	1.547	2722	2170
190	132.4	1.599	2723	2169
200	133.5	1.651	2725	2164

Fig. 2.3 Theoretical flow speed u_{st} of steam jet of the research prototype

2.2.3 強制対流膜状凝縮熱伝達モデルによる熱伝達率

Fig.2.3 より，解析対象となる熱伝達における水蒸気噴流の流速は 100m/s 以上であることが明らかとなった．そこで以下(I)~(IV)の仮定のもと，Fig.2.4 に示すように，熱伝達面近傍において水平平板上の強制対流膜状凝縮熱伝達モデルを適用する．仮定は対象領域の大きさ ($10^{-4}\sim 10^{-2}\text{m}$) に対し流速が十分に大きい ($>10^2\text{m/s}$) ために成り立つと考えられる．

仮定

- (I) 衝突噴流の垂直方向の流体力により，凝縮液膜および蒸気境界層は十分薄くなっている．
- (II) 液膜および境界層は十分薄いため，流れは層流である．
- (III) 蒸気は，衝突により減速しない．
- (IV) 流体の連続性から，境界層近傍においては蒸気の流れ線ベクトルは凝縮面に対し平行になる．

Fig.2.4 のモデルは，水平平板，凝縮液膜，蒸気境界層からなる．液膜および境界層の発生地点を原点として x - y 直交座標をとる．液膜および蒸気の流速は，それぞれ x 方向成分を u, U とし， y 方向成分を v, V とする．蒸気流速は平板から無限遠にて U_∞ とする．また，凝縮液膜，蒸気境界層の厚さをそれぞれ δ, Δ とする．

膜状凝縮熱伝達の解析においては，Nusselt が垂直平板での凝縮を対象に，液膜の慣性項と対流項，蒸気の運動の影響を無視した上で，液膜と蒸気境界層の流れ場の基礎方程式から解析解を得た[87]．一方今回のように蒸気流速が大きく液膜が薄い場合，蒸気から受けるせん断応力が支配的となり，強制対流凝縮となるため Nusselt の解を適用できない．そこで流れ場の基礎方程式を強制対流凝縮条件のもとで解き局所 Nusselt 数を求めることができるが (Appendix A 参照)，解析解を得ることができない[88]．Cess らは，壁面に直角に吸い込みがある場合の境界層の解を用いることで，強制対流凝縮熱伝達における局所 Nusselt 数の近似解 (式(2.3), (2.4)) を得た[89]． Re_x は局所 Reynolds 数， Pr は Prandtl 数であり，それぞれ式(2.5), (2.6)で計算される． $R_{\rho\mu}$ は $\rho\mu$ 比

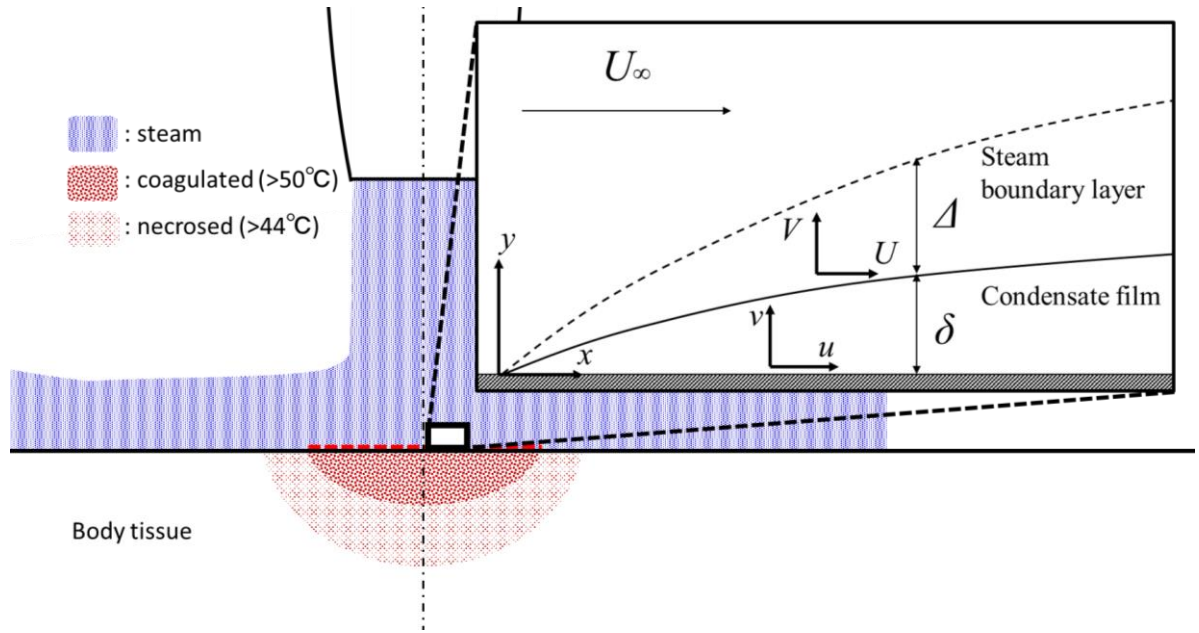


Fig. 2.4 Physics model of forced-convection laminar film condensation on the horizontal plate

と呼ばれ、式(2.7)で定義される。 Ph は相変化数と呼ばれ、式(2.8)で定義される。 ρ は密度、 μ は粘度、 c_p は定圧比熱、 λ は熱伝導率、 T は温度であり、添字はそれぞれ、 L が液膜、 V が蒸気、 sat が飽和蒸気、 w が壁面を表す。

$$Nu_x = 0.436 \left(\frac{R \cdot Ph}{Pr_L} \right)^{\frac{1}{3}} (Re_x)_L^{\frac{1}{2}} \quad \left(\frac{R \cdot Ph}{Pr_L} \ll 1 \right) \quad (2.3)$$

$$Nu_x = 0.5 (Re_x)_L^{\frac{1}{2}} \quad \left(\frac{R \cdot Ph}{Pr_L} \approx 10 \right) \quad (2.4)$$

$$(Re_x)_{L,V} = \frac{U_\infty \rho_{L,V}}{\eta_{L,V}} x \quad (2.5)$$

$$Pr_L = \frac{\eta_L c_{pL}}{\lambda_L} \quad (2.6)$$

$$R = \left(\frac{\rho_L \mu_L}{\rho_V \mu_V} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.7)$$

$$Ph = \frac{c_{pL}(T_{\text{sat}} - T_w)}{L} \quad (2.8)$$

この Cess の結果を元に藤井・上原は近似式(2.9), (2.10)を提案した[90]. この式を用いて $x=0 \sim l$ における平均 Nusselt 数 Nu_l は, 式(2.11)となる. 理論上の Nu_l が 2×10^4 より小さいとき, 実験値が $\pm 20\%$ の範囲に収まり, 理論と実験がよく一致することが確認されている[88]. このとき代表長さは l であるから, 平均熱伝達率 h_l は式(4.14)になる.

$$Nu_x = \chi_1 (Re_x)_L^{\frac{1}{2}} \left(\frac{R \cdot Ph}{Pr_L} < 10 \right) \quad (2.9)$$

$$\chi_1 = 0.45 \left(1.20 + \frac{Pr_L}{R \cdot Ph} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.10)$$

$$Nu_l = 2\chi_1 (Re_l)_L^{\frac{1}{2}} \quad (2.11)$$

$$h_l = \frac{2\chi_1 (Re_l)_L^{\frac{1}{2}} \lambda_L}{l} \quad (2.12)$$

式(2.12)を用いることで, 凝縮領域径 $D=2l$, 水蒸気流速 u_{st} と熱伝達率 h の関係が明らかになる. u_{st} は圧力 P_{st} により一意に決定するため, 熱伝達率 h は圧力制御できることが理論的に示された. 凝縮領域の大きさによって熱伝達率は変化するため, ここでは領域の半径をパラメータ d_{cd} として変化させた. 雰囲気圧力が大気圧であることから凝縮液膜温度は 100°C と考えられるため, Table2.3, Table2.4 に示す物性値を用いて P_{st} , d_{cd} から, 理論的な Nusselt 数 Nu , 局所平均熱伝達率 h_{theo} を計算した. 結果を Fig.2.5, Fig.2.6 に示す. Nusselt 数は 1,000~4,000 程度となり, 熱伝達率は $0.5 \sim 2.0 \times 10^6 \text{W/m}^2\text{K}$ 程度となった. これは, 自由対流条件下での水の熱伝達率は $1.0 \times 10^2 \sim 1.2 \times 10^3 \text{W/m}^2\text{K}$ 程度であることと比較すると, 強制対流膜状凝縮熱伝達モデルでは 400~20000 倍の熱伝達率が予測されている.

Table 2.4 Properties of water at 100°C

Density[kg/m ³]	Viscosity[Pa·s]	c_p [kJ/K·kg]	Thermal conductivity [W/mK]
958.4	2.818×10^{-4}	4.216	0.6791

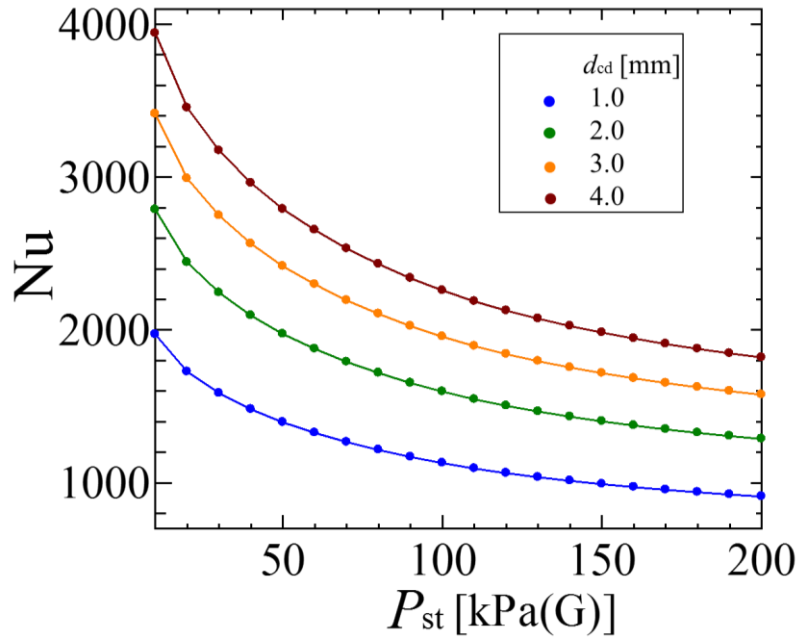


Fig. 2.5 Theoretical Nusselt number at condensation area

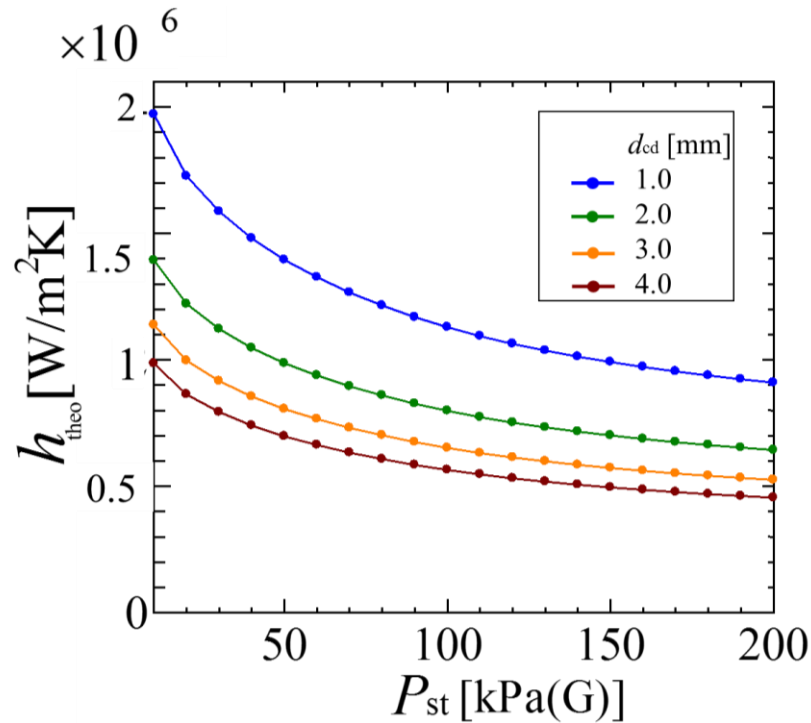


Fig. 2.6 Theoretical heat transfer ratio at condensation area

2.3 水蒸気噴流凝固止血装置の開発

2.3.1 装置の設計

提案する水蒸気凝固止血法の原理実証のため、水蒸気噴流生体凝固装置を開発した。装置の模式図を Fig.2.7 に、全体外観を Fig.2.8 に示す。装置は、ボイラ、スチームバッファ、スチームトラップ、電磁弁、水蒸気噴流ノズルからなり、全体外寸は高さ 850mm、幅 600mm、奥行き 400mm である。

ボイラの諸元を Table2.5 に示す。ボイラは医療従事者が使用することを想定し、取扱資格が要求されない外形寸法および内容量とした（ボイラおよび圧力容器に関する法規については Appendix B 参照）。材質は SUS304 である。ボイラヒータは、出力 $1.0\text{kW} \pm 10\%$ 、全体外径 56.5mm、高さ 60.25mm の電熱ヒータで、ボイラ下部に取り付けた。

製作したボイラを Fig.2.9 に示す。ボイラ胴体は円筒形で、上下端はフランジがあり、上部と底部はそれぞれガスケットを挟んでボルト締結されている。ガスケットは膨張黒鉛製で、熱サイクル負荷を受けてもクリープ現象が発生しないため、加熱・放熱サイクルの繰り返しの耐える設計となっている。なおボイラ板厚の設計およびボルト締結によるフランジ接合については、各種規格を参考に安全性に配慮して設計した（Appendix C 参照）。ボイラ上部には、注水口、蒸気取り出し口、内圧測定用パイプサイホン、デジタル圧力計（長野計器製 KM31, No.4509469。ブルトン管圧力計（長野計器製, AA10）により校正した）、安全弁、ボイラ内部の水位を観察するためのサイトチューブが取付けられている。注水口は、使用時はねじ込みプラグで封止されている。ボイラ底部には、設置されている。ヒータは自身の一部がテーパねじになっており、ボイラ内部からボイラ底部に向け、ねじ込まれて固定されている。全てのねじ部はテフロン製シールテープによりシールされている。

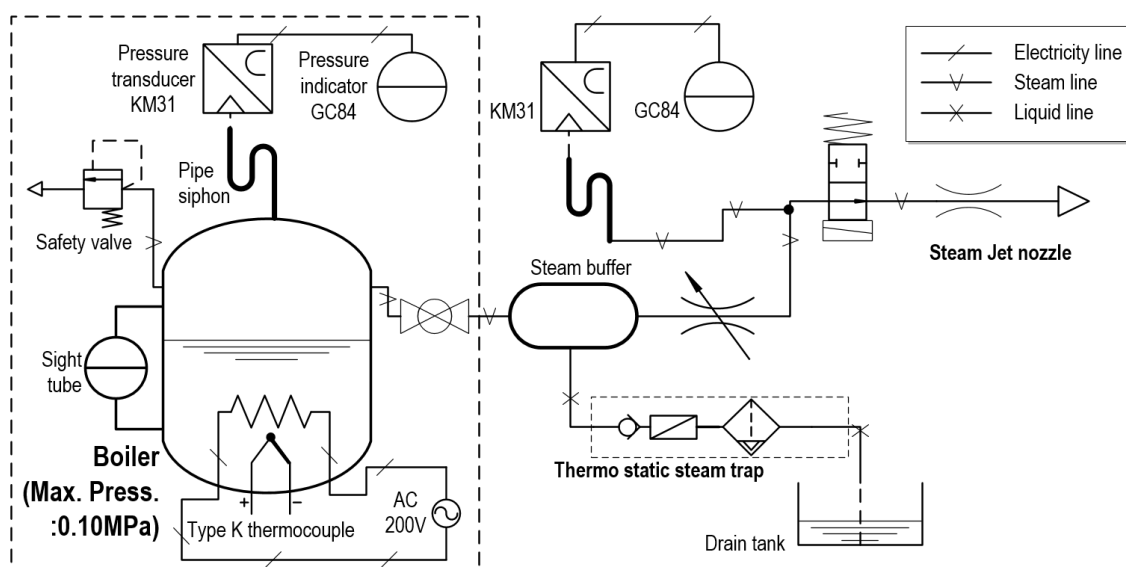


Fig. 2.7 Schematic diagram of developed steam-jet coagulator

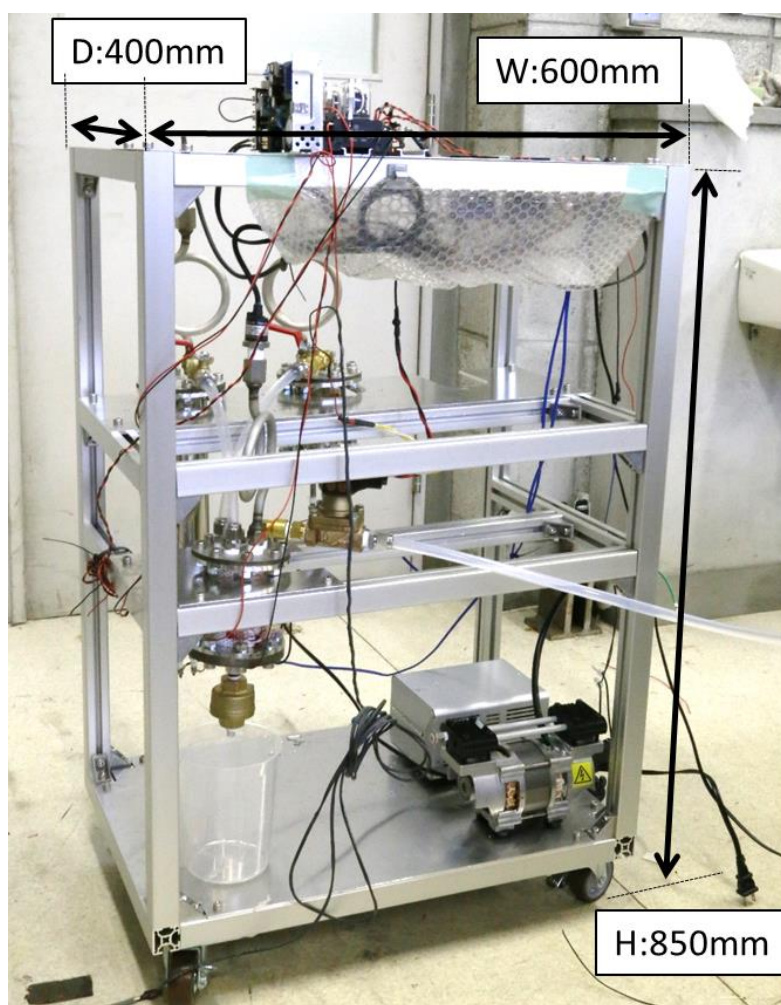


Fig. 2.8 Overview of the fabricated steam-jet coagulator

Table 2.5 Specifications of the boiler of the research prototype

Material	Size (H×O.D.)[mm]	Inner volume[mm ³]	Heater power[kW]
SUS304	300×130	9.00×10^5	1.0

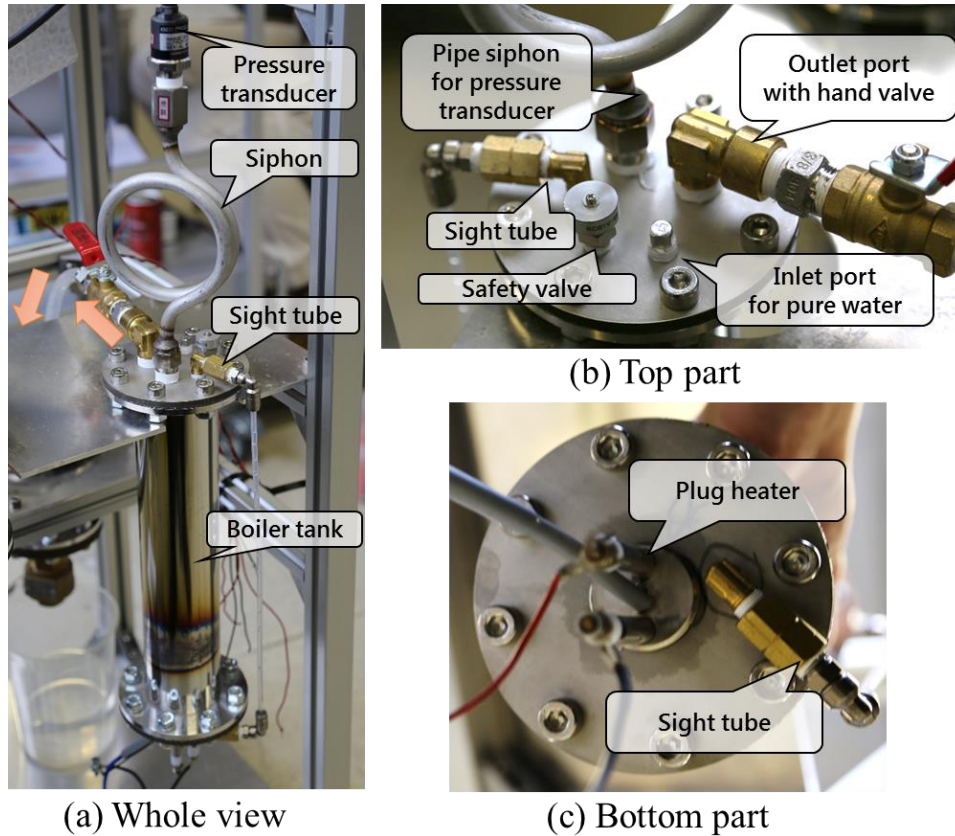


Fig. 2.9 Boiler system of the steam-jet coagulator

Fig.2.10 に示すスチームバッファは、水蒸気を内部に蓄え、水蒸気噴流を発生するときの圧力変動を低減する。諸元を Table2.6 に示す。内部の蒸気の凝縮放熱を低減するため、胴体をグラスウールにより断熱した。飽和水蒸気の供給圧がボイラの設計上 90kPa(G)以下であるため、水蒸気の温度は 118.6℃以下になる。このとき飽和水蒸気の密度は常に空気の密度よりも小さいため、水蒸気はタンク上方に滞留する。下部に取り付けたスチームトラップはサーモスタティック型で、通常時は弁開状態である。はじめ、スチームバッファ内には空気が満たされており、ボイラからの水蒸気流入により上方から水蒸気に置換され弁開状態のスチームトラップから空気・ドレンが排除される。内部に水蒸気が満たされると、弁体が加熱され膨張し、温度 T_{sb} のときの飽和蒸気圧 $P(T_{sb})$ で弁開状態になる。放熱により水蒸気が凝縮すると、下方にドレンが滞留し、

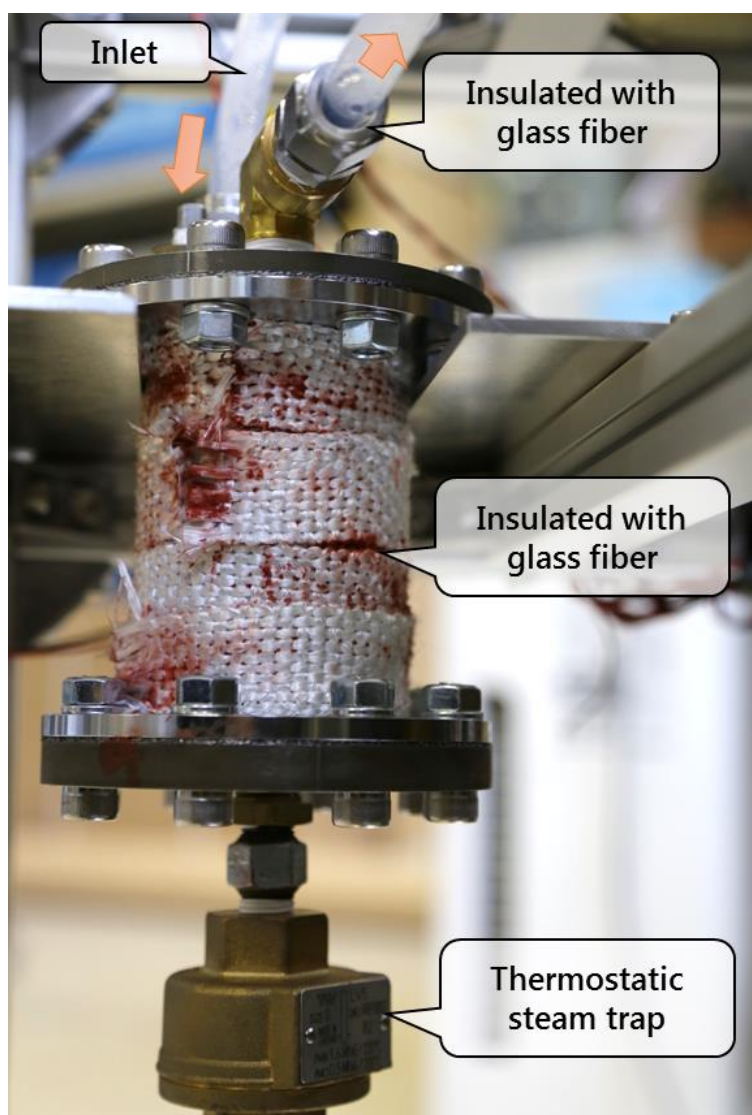


Fig. 2.10 Apparatus of the fabricated steam buffer and steam trap

Table 2.6 Specifications of the steam buffer of the research prototype

Material	Size (H×O.D.)[mm]	Inner volume[mm ³]
SUS304	300×63	9.00×10^5

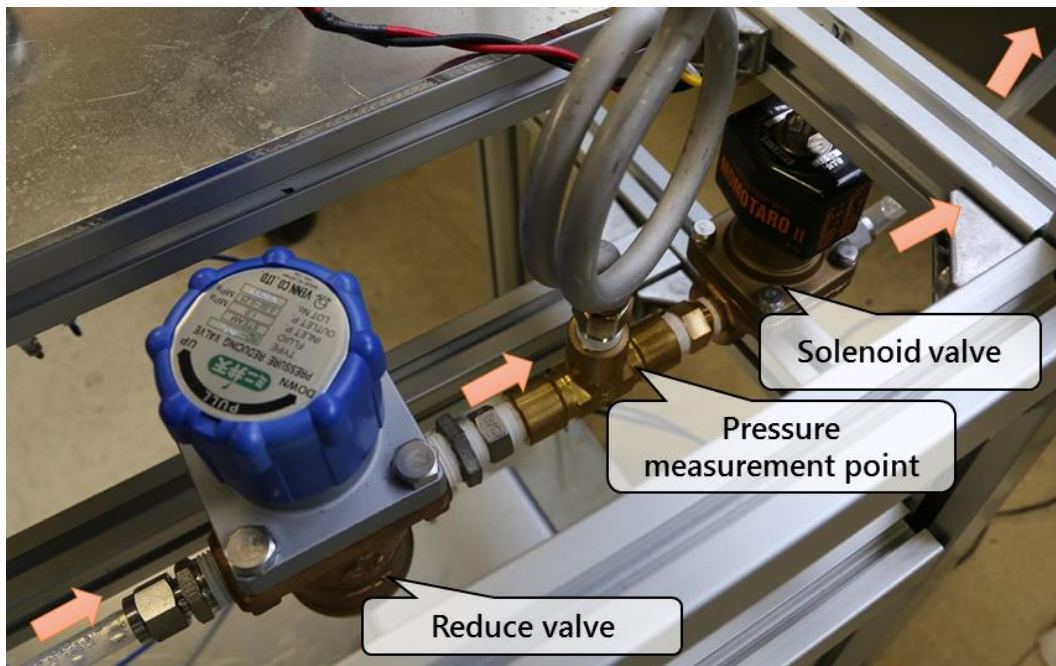
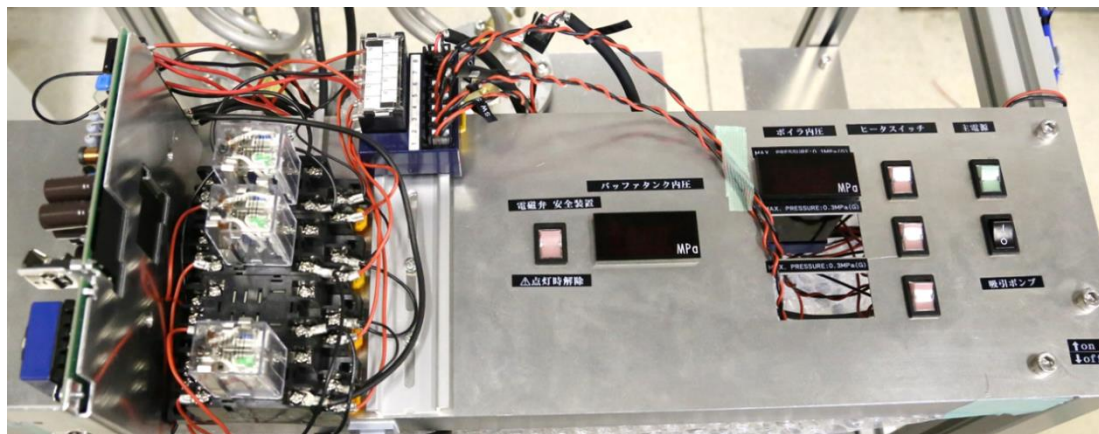


Fig. 2.11 Pressure regulation valve, pressure transducer and solenoid valve of the system

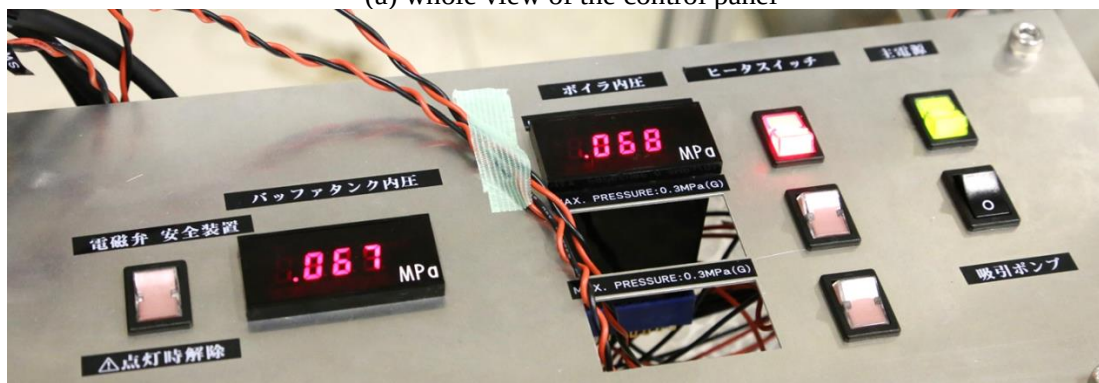
弁体が冷却されて収縮することで弁開になり、ドレンがふたたび排除される機構となっている。上方に滞留する水蒸気を利用し空気とドレンが混入しないよう、流入口・流出口は上方にもうけた。

減圧弁、圧力計、電磁弁の写真を Fig.2.11 に示す。スチームバッファ内の乾き蒸気は、減圧弁により一定圧力に調整される。減圧弁下流にて蒸気圧力を計測し、これを水蒸気噴流の上流圧とした。圧力計には長野計器製デジタル圧力計 KM31 (No.4509470. ブルトン管圧力計 (長野計器製, AA10) により校正した) を用いた。なお、圧力計が破損しないようパイプサイホンを通して圧力を計測した。圧力計の下流には通常弁開の電磁弁があり、弁開時に水蒸気噴流を発生させる。

装置の上部は、Fig.2.12 に示すように制御パネルになっている。制御パネルには +5V/+24V 直流電源、ボイラヒータと電磁弁の開閉用リレー、ボイラ内圧と減圧弁下流の蒸気圧を表示するデジタル圧力指示計、装置全体の電源スイッチ、ヒータの ON/OFF スイッチ、安全装置スイッチが設置されている。



(a) whole view of the control panel



(b) operating state of the control panel

Fig. 2.12 Apparatus of control panel of the research prototype

制御パネルにはフットスイッチが接続されており、電源スイッチおよび安全装置スイッチが ON になった状態でフットスイッチを踏むと、電磁弁のリレーが開状態になり、電磁弁が開き、スチームバッファからノズルへ蒸気が供給される。安全装置を設置することで、誤作動による蒸気噴出がない設計としている。デジタル圧力指示計は長野計器製 GC84 を使い、ボイラおよび蒸気制御系のデジタル圧力計 KM31 の出力電圧から圧力を表示している。安全のため、ボイラ内圧が安全弁作動圧に到達する前に自動でボイラヒータが OFF になるよう自動調圧回路が組み込まれている。自動調圧回路はボイラ内圧センサの出力が設定電圧以上になったとき、ボイラヒータのリレーを閉にする。

2.3.2 水蒸気噴流ノズルの設計

2.3.1 で述べた水蒸気噴流発生装置で発生した水蒸気は、Fig.2.13 に示す水蒸気噴流ノズルに送られ、ノズル先端から水蒸気噴流が発生する。ノズルは開腹手術を想定し、ハンドヘルド形とした。断面図を Fig.2.14 に示す。ノズルユニットは手で持ちやすい形状とし、手で触れる外装は生体適合性および 100°C 以上での連続使用が可能な PP（ポリプロピレン）を用いている。外装内部のユニットコア、蒸気を噴出するノズルシャフト、ノズルチップは加圧蒸気により加熱されるため、耐熱性・耐蒸気性に優れ、生体適合性も有する PEEK（ポリエーテルエーテルケトン、Victrex 社製 TECAPEEK MT natural）で製作している。水蒸気は、水蒸気噴流発生装置から内径 10mm のシリコンチューブを通り、PEEK 製のユニットコア内部を通過し、ドレントラップでドレンと分離されたのち、ノズルシャフト内の内径 3mm のシリコンチューブを通過し、ノズルチップ先端から噴流として外部に噴出する。ドレントラップでは、水蒸気流内の残留ドレンが慣性により直進し、蒸気のみが外部に向けて方向転換するため、ドレンが分離できる。分離されたドレンはユニットコア内のドレン溜まりに滞留し、下部の排出ポートよりドレンを排出できる機構となっている。概観を Fig.2.15 (a) に示す。また、蒸気の拡散を低減し、組織を圧迫しながら噴流を発生できるよう、Fig.2.15 (b) に示す PP 製のツメ形アタッチメントを製作した。



Fig. 2.13 Apparatus of fabricated steam jet nozzle unit of the research prototype

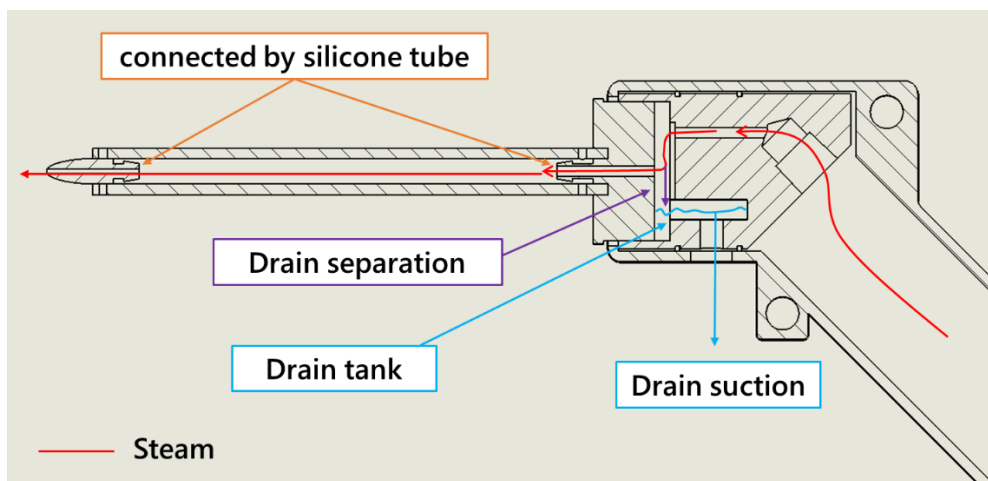
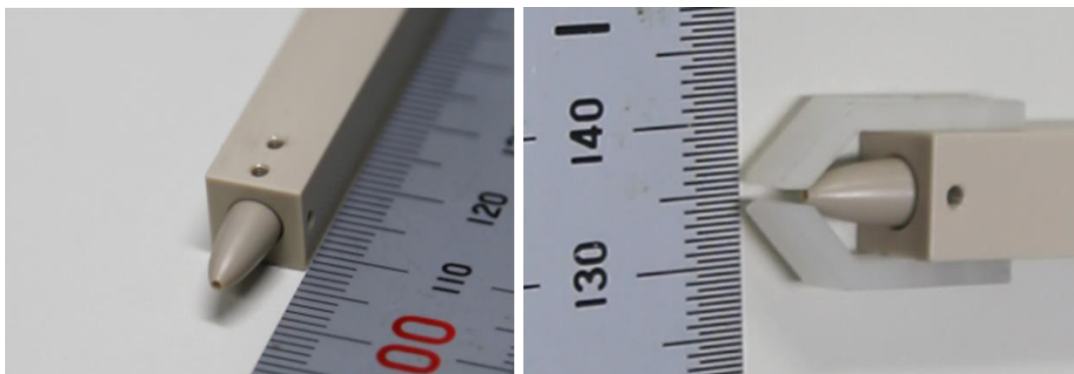


Fig. 2.14 Cross-sectional schematic drawing of the steam jet nozzle unit



(a) 1mm steam jet nozzle

(b) nozzle with nail type attachment

Fig. 2.15

Apparatus of the nozzle tip

2.4 水蒸気噴流による凝固性能の定量評価

2.4.1 目的と方法

提案する手法による生体凝固を確認し、水蒸気の供給圧力およびノズルとの距離による凝固性能の変化を定量的に評価した。凝固性能の指標としては、凝固深さ、表面における凝固面積を用いた。実験条件を揃えるため、本評価は屠殺後のブタの肝臓を用いた *ex vivo* 評価とした。凝固には、2.3 節にて開発した水蒸気噴流生体凝固装置を用いた。

屠殺後 24 時間以内の新鮮なブタの肝臓から、鋼刃メスを用いて縦横 30mm 四方、高さ 10mm 程度のブロックを切り出した。これを固定し、ブロック表面から距離 D の位置にクランプを用いて水蒸気ノズルを固定し、水蒸気噴流が鉛直に衝突するようにし、水蒸気噴流生体凝固装置から供給圧を P_{st} に設定し水蒸気噴流を発生させた。弁開してから 3 秒程度は管路内の凝縮ドレンが噴出するため、ドレンが抜けるまではブタの肝臓ブロックに噴流が衝突せず、かつ伝熱が生じないように遮蔽した。実験に用いたパラメータを Table 2.7 にまとめる。距離 D は 3 通り、 P_{st} は 4 通りとし、合計 12 通りの条件で各 5 回試行した。水蒸気への暴露時間、ノズル径は一定とした。

凝固した後、表面および断面を Fig. 2.16 に示すように撮影した。断面は、凝固領域の中央を通る最も長い線分を通過し凝固面に鉛直な平面となるようにした。画像は凝固領域判定の明確化および面積の定量評価のため、8bit グレースケール化処理および対象部分をトリミングしたのち、Fig. 2.17 に示すようにトーンカーブを調整し Fig. 2.18 のような画像とし、凝固領域の表面からの深さおよびピクセル数から換算した表面における凝固面積を測定した。なお、トーンカーブの調整にあたっては、暗色側の出力を 0（黒）、明色側の出力を 255（白）としたうえで、暗色側の最大ピーク（健常肝部分と推察される）後のカーブと出力側トーン 127（縦軸）付近にて交差する傾きが 5 の直線になるよう修正した。この場合、直線部の暗色側始点は 76、明色側終点は 127 となった。

Table 2.7 Parameters for *ex vivo* coagulation experiments with the steam-jet coagulator

Parameters	Values
Distance D [mm]	1, 2, 6
Pressure of steam P_{st} [kPa(G)]	10,30,50,70
Exposure time t [s]	3
Nozzle diameter [mm]	2.0

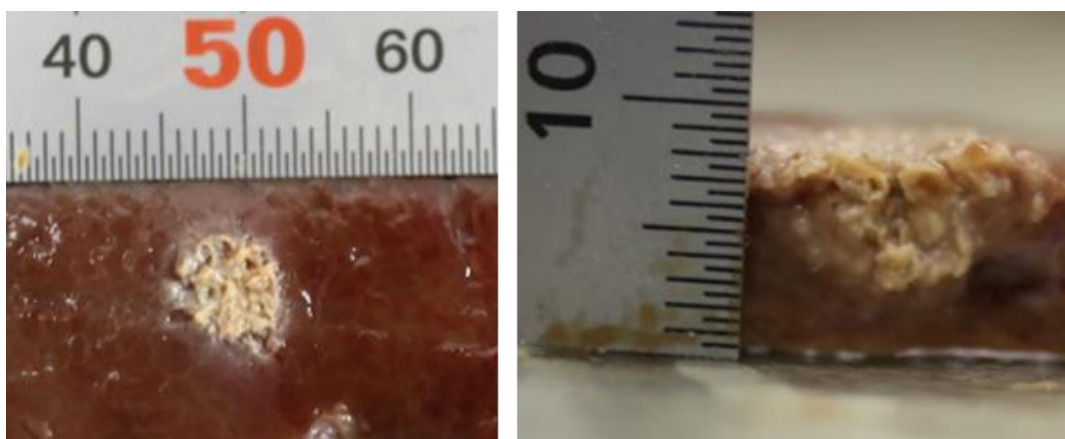
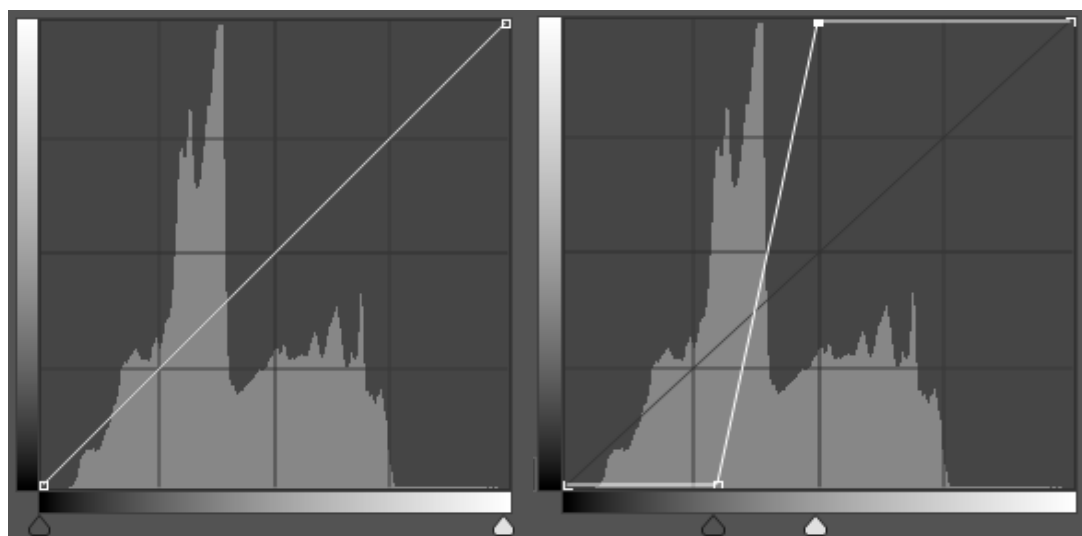


Fig. 2.16 Trimmed pictures for coagulated depth and coagulated depth measurement



(a) Raw curve before modification (b) Modification to the tone curve

Fig. 2.17 Tone curve modification of pictures after trimming and 8-bit gray scaling

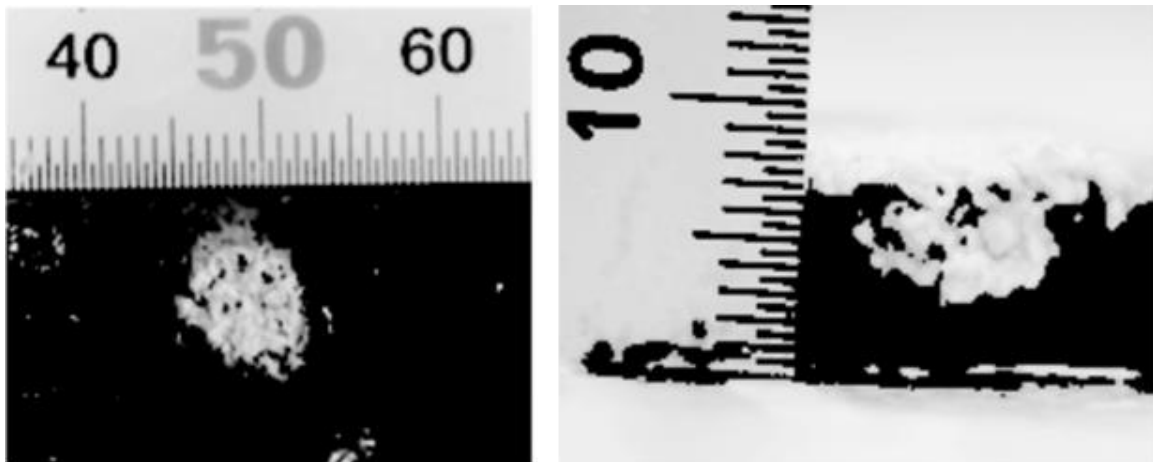


Fig. 2.18 Modified pictures for coagulated depth and coagulated depth measurement

2.4.2 実験結果

凝固深さの計測結果を Fig.2.19 に示す. なお, Fig.2.19, Fig.2.21, Fig.2.22 の箱ひげ図については, 箱の上下端はそれぞれ第三四分位点と第一四分位点で, 箱内の仕切りは中央値である. ひげの上下端はそれぞれ最大値と最小値であり, 外れ値を考慮していない. これは試行回数が各 5 回と少ないためである. 凝固深さは, P_{st} が同じであれば距離が大きくなるほど小さくなる傾向が見られた. 距離 D が同じ場合は, $P_{st}=70\text{kPa(G)}$ のときに最大 6.9mm の凝固深さを達成している. これは Fig.2.20 に示すように水蒸気噴流によって肝実質に穿孔が生じたためである. P_{st} が 50kPa(G)以下のとき, および距離が 6mm のときには穿孔は確認されなかった. このような穿孔は実用上回避する必要があるため, 今後の実験においては $P_{st}=50\text{kPa(G)}$ を超える圧力での運用は原則避け, 本手法は 50kPa(G)以下で運用および評価すべきものであると考える.

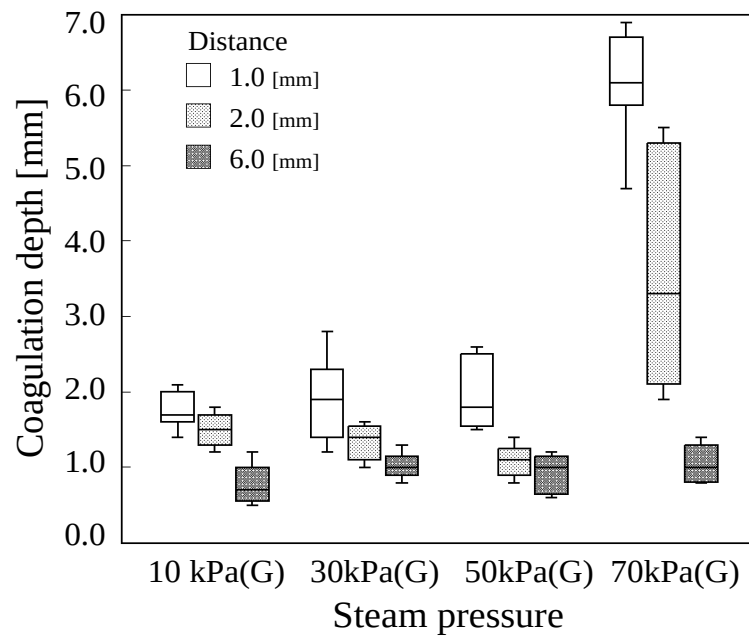


Fig. 2.19 Coagulation depth of porcine liver blocks exposed to steam-jet

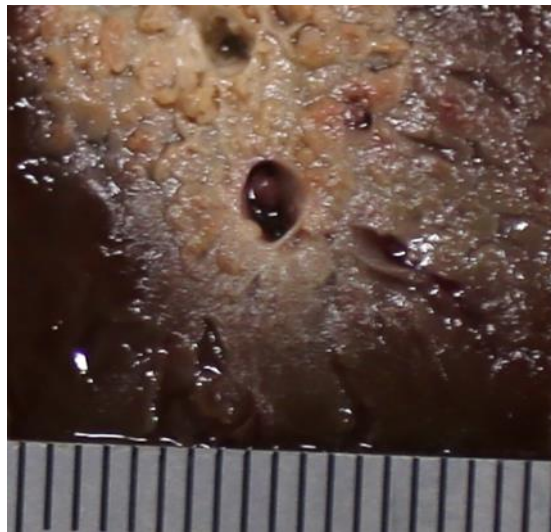


Fig. 2.20 Perforation observed on a liver block exposed to a steam-jet of $P_{st}=70\text{kPa(G)}$ from 1mm distance

Fig.2.21, Fig.2.22 に 50kPa(G) 以下の場合についての凝固深さおよび凝固面積の計測結果を示す. Table2.8 には P_{st} を一定にした場合の D の違いによる凝固深さおよび凝固面積の平均値の差について, Table2.9 に D を一定にした場合の P_{st} の違いによる凝固深さおよび凝固面積の平均値の差について, それぞれ t 検定をおこなった結果をまとめた.

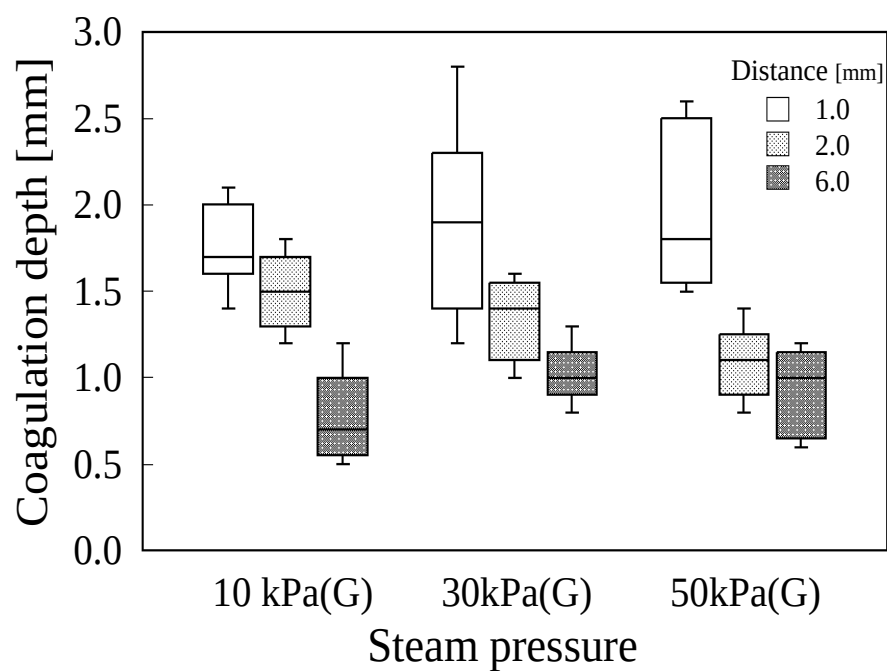


Fig. 2.21 Coagulation depth of porcine liver blocks exposed to steam-jet (excluded $P_{st}=70\text{kPa(G)}$ cases due to perforation)

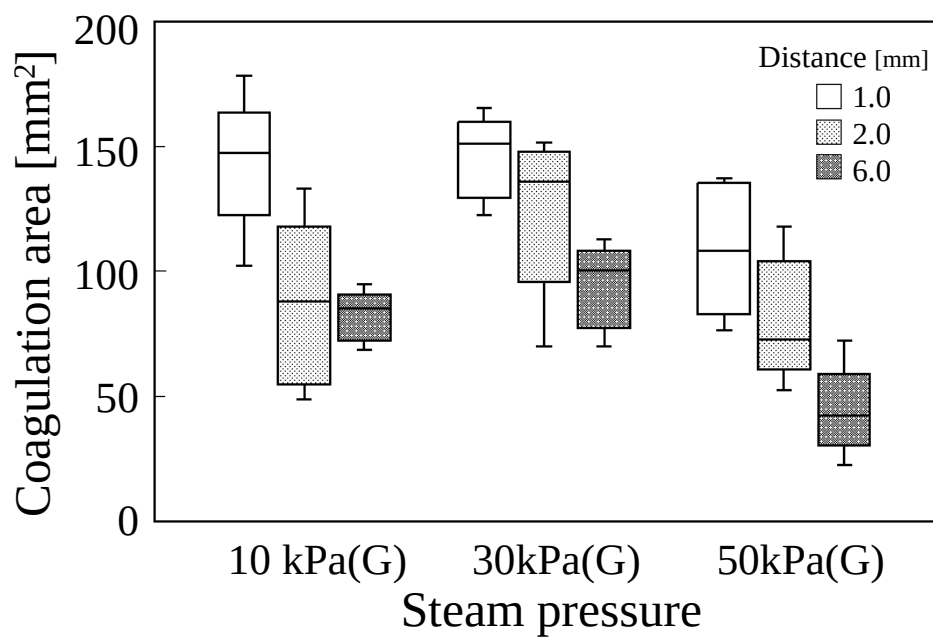


Fig. 2.22 Coagulation area of porcine liver blocks exposed to steam-jet (excluded $P_{st}=70\text{kPa(G)}$ cases due to perforation)

Table 2.8 Parameters for ex vivo coagulation experiments with the steam-jet coagulator

Pressure P_{st} [kPa(G)]	Distance D [mm]	Significant difference	
		Coagulated depth	Coagulated surface area
10	1 vs 2		*
	2 vs 6	*	
	1 vs 6	**	*
30	1 vs 2		
	2 vs 6	*	
	1 vs 6	*	*
50	1 vs 2	*	
	2 vs 6		*
	1 vs 6	**	**

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Table 2.9 Parameters for ex vivo coagulation experiments with the steam-jet coagulator

Distance D [mm]	Pressure P_{st} [kPa(G)]	Significant difference	
		Coagulated depth	Coagulated surface area
1	10 vs 30		
	30 vs 50		*
	10 vs 50		
2	10 vs 30		
	30 vs 50		
	10 vs 50		
6	10 vs 30		
	30 vs 50		*
	10 vs 50		*

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

ノズルと対象の距離 D が 1mm のときに比べ、2mm、6mm と距離が大きくなると、凝固深さが有意に小さくなることがわかった。ただし、水蒸気供給圧 P_{st} が 30kPa(G) 以下のときは D が 1~2mm、50kPa(G) のときは D が 2~6mm のとき、有意差は見られなかった。このことから、低圧 ($\leq 30\text{kPa(G)}$) では距離が 1~2mm と変動しても凝固深さへの影響が少ないといえる。一方、比較的高圧な 50kPa(G) での凝固においては、距離が離れると凝固深さが大きく低下するため、常に近接して作用させることが必要になることがわかった。また、距離を一定とした場合には、凝固深さについて統計的な有意差は見られなかった。凝固面積については、ノズルと対象の距離 D が 1mm のときに比べ、 $D=6\text{mm}$ のとき凝固面積が有意に小さくなることがわかった。また、有意水準を満たしていないが、傾向としては距離が大きくなるに連れて凝固面積は小さくなっている。これらの結果から、水蒸気噴流の自由噴流領域が増えたことによる影響のうち、拡散により衝突面積が拡大し凝固面積が大きくなる要因よりも、噴流衝突前の水蒸気

の凝縮、雰囲気との混合による分圧低下による凝縮温度の低下，といった凝縮熱伝達率および凝縮温度の低下要因による影響が大きいことを示していると考えられる。

2.4.3 考察

ある特定の手技について，凝固深さおよび凝固面積がどの程度求められるかは，定量的な指標はほとんどなく，既存の外科手術用エネルギーデバイスにおいても一意にデバイスの種類や使用方法を決定する合意されたプロトコルは存在しない[29]ため，ここではどの使用方法が一般に最も優れているかという議論はできない。

提案手法は凝固作用が面的であり，点作用型デバイスに比べて一定時間内での凝固面積が大きいことがひとつの特徴であるが，どの程度凝固面積の大きさが必要か，またそのときにどの程度の凝固深さが要求されるかについては，肝切除術という手技ひとつを対象にしても，使用時の状況や使用者の選好，患者の状態などにより多様に変化する。そのため，本研究においては凝固止血に用いる場合に想定される要求について，適している設定条件を考察する。なお前提として，作用時間が一定と仮定する。

凝固深さと凝固面積をいずれも大きくしたい場合， $P_{st}=30\text{kPa(G)}$ ， $D=1\sim 2\text{mm}$ での使用が適していると考えられる。凝固深さは最大 2.8mm 達成でき，凝固面積の大きさも 10kPa(G)の場合と同等，50kPa(G)の場合よりも有意に大きい場合もある。凝固深さのみを大きく，凝固面積は小さくしたい場合は， $P_{st}=50\text{kPa(G)}$ ， $D=1\text{mm}$ での使用が適していると考えられる。凝固深さは最低でも 1.5mm になり，凝固面積は $P_{st}=30\text{kPa(G)}$ ， $D=1\text{mm}$ の場合に比べて有意に小さい。 $P_{st}=10\text{kPa(G)}$ ， $D=1\text{mm}$ の場合と比べると凝固深さおよび凝固面積に有意差は見られないが，凝固深さは最大値，最小値，中央値全てが大きく，凝固面積は最大値，最小値，中央値全てが小さい傾向にあることがわかる。凝固深さを抑制しながら凝固面積を大きくする場合， $P_{st}=10\sim 30\text{kPa(G)}$ ， $D=6\text{mm}$ での使用が適している。凝固深さを抑制するためには， D を大きくすればよい。ただし $D=6\text{mm}$ のとき $P_{st}=50\text{kPa(G)}$ では有意に凝固面積が小さくなることため，比較的低压で作用させることが望ましい。

2.2 節において、水蒸気の供給圧力が大きくなると熱伝達率が小さくなることが示唆された。本節の Table2.9 から、水蒸気の供給設定圧力の違いにより凝固深さに与える影響については有意差が見られなかった。これは、対象としている圧力範囲における熱伝達率の変化率として想定されるのは高々3割程度の増減であること、凝固深さは熱伝達率に比例するものではなく、熱伝達面からの熱伝導距離であることによると考えられる。一方、Table2.8から、供給設定圧力が大きくなると、距離が大きくなった場合に有意に凝固深さが小さくなることが示され、距離 1~2mm の範囲内で凝固深さを維持するためには 30kPa(G)以下が適しているという結果が示された。ここから、距離によって熱伝達率が小さくなる影響が大きい一方で、供給圧力が大きくなることも熱伝達率が小さくなる要因のひとつであると考えられる。

2.5 水蒸気噴流による凝固止血の *in vivo* 実証

2.5.1 目的と方法

提案手法による止血作用を実証するため、ブタの肝臓を対象に *in vivo* で止血を試みた。

実験に用いたブタは、体重 40kg 程度で去勢した LW 種の SPF ブタ⁴を用いた。実験中は気管挿管により全身麻酔（イソフルランによる吸入麻酔）管理下におき、開腹し、肝臓を把持して腹腔外に引出し、操作をおこなった。ブタは実験後、所定の方法により安楽死させた。本実験は東京医科歯科大学低浸襲医学研究センターならびに動物実験センターの監修、および東京医科歯科大学動物実験委員会の承認のもとに適切に実施された。

本実験では、肝臓を人為的に損傷させ、出血創をつくり、この止血を試みた。確実な止血をおこない、また出血部以外に熱損傷を発生させないために、凝固深さを大き

⁴ L (Landrace) 種と W (Large White) 種を交配した雑種ブタで、帝王切開により無菌的に生産した子豚から育成・繁殖した病原菌や疾患を持たない (Specific Pathogen Free) ブタ。

く、凝固面積を小さくできる条件として、2.4.3 節を参考に水蒸気の供給圧力を 50kPa(G)とし、作用距離を 1mm 程度に保つよう操作した。ノズル径は 1.0mm であった。また、出血量を抑制するための Pringle maneuver およびそれに類する血液灌流制御はおこなわなかった。

2.5.2 実験結果

まず、Fig.2.23(a)に示すように肝実質を深さ 1~2mm 程度まで切り取り、Fig.2.23(b)に示す出血創をつくった。ここから分かるとおり、実質表面全体から滲むように出血している。このような出血の場合、モノポーラでおよびバイポーラメスを接触させて出血を試みると、止血点周辺からの出た血液が電極先端に付着・凝固し、通電を妨げる。特に近年は 電極先端のインピーダンス増加を検知して出力を自動的に低下させる制御が導入されており、処置を中断して電極を研磨しなければ凝固・止血が継続できなくなる。超音波凝固装置の場合、接触した組織を振動により破碎・乳化することはできるが、挟まなければ摩擦熱を発生できないため、凝固止血には至らない。これらの観点から、既存のエネルギーデバイスでの止血が難しいといえる。この出血創に対し Fig.2.23(c)に示すように水蒸気噴流を約 20 秒間作用させた。結果、Fig.2.23(d)に示すとおり、凝固・止血に成功した。ただし、副次的な熱損傷が周囲に発生していることがわかる。

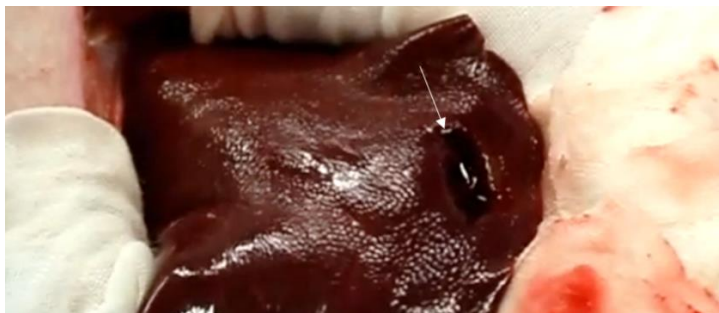
2.5.3 考察

本実験を通し、提案手法による肝臓の止血が *in vivo* にて実証された。既存のエネルギーデバイス単体での止血が難しい流血部の面的な止血に成功しており、提案手法の原理的な特性を示した結果であるといえる。一方、凝固面積を比較的抑制できる設定で使用したにもかかわらず、対象となる創傷の周辺に副次的な熱傷が確認された。これは、ノズルから拡散した水蒸気によるもので、水蒸気の拡散が目視された瞬間に形成された熱傷である。止血対象がより広範な面であれば、この熱傷は問題とならないが、一般に止血対象となる領域以外に熱傷をもたらすことは望ましくない。拡散する

水蒸気の制御は開発した装置では原理的にできないことから、実用性および安全性の観点から、この制御方法の開発が必要である。また、本実験では肝実質の凝固止血に成功したが、大きな脈管の止血、および肝切除術を想定するより広範囲面の止血が実証されていないため、より厳しい条件での評価が必要である。



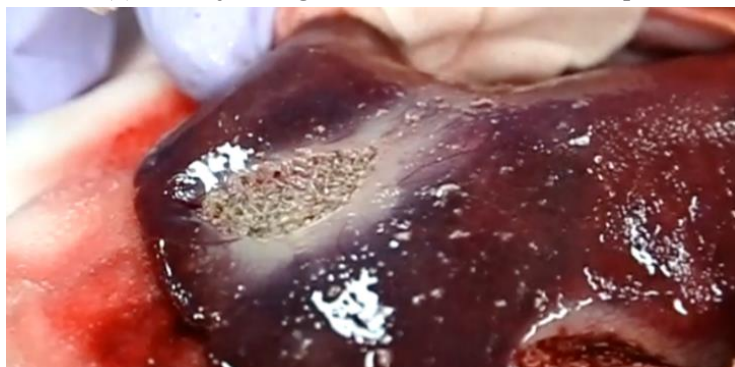
(a) wound creation with a surgical scissor



(b) apparatus of bleeding wound



(c) steam jet coagulator in action with nail tips



(d) successful cauterization and collateral thermal damage were observed

Fig. 2.23 Cauterization on bleeding porcine liver using the steam-jet coagulator

2.6 まとめ

2.1 節では、水蒸気の凝縮伝熱を活用した新たな凝固止血法である水蒸気凝固止血法を提案し、その物理学的特性と生物学的な効用をまとめ、肝切除術を対象とした場合の提案手法の効用を整理した。さらに、同様に非接触・面作用型といえるアルゴンプラズマ凝固法との原理的な特徴比較を通し、予想される特徴を示した。

2.2 節では、提案手法による作用の大きさを決定する重要な指標である、水蒸気の熱伝達特性を理論的に検討した。水蒸気噴流を対象に衝突させ、凝縮伝熱を発生させる現象について、強制対流膜状凝縮熱伝達理論および圧縮性を考慮した水蒸気の流速計算を適用し、Nusselt 数および熱伝達率を計算した。

2.3 節では、提案する水蒸気凝固止血法の原理実証のために開発した、水蒸気噴流生体凝固装置についてまとめた。

2.4 節では、提案する手法による生体凝固を確認し、水蒸気の供給圧力およびノズルとの距離による凝固性能の変化を定量的に評価した。凝固性能の指標としては、凝固深さと凝固面積を用い、対象は屠殺後のブタの肝臓とした。実験結果から、凝固深さと凝固面積が定量的に明らかとなり、実際の手術における要求を考慮した使用方法について考察した。

2.5 節では、ブタの肝臓を対象に提案手法による止血を *in vivo* で試み、成功した。ただし副次的な熱損傷が周囲に発生しており、この原因となった拡散する水蒸気を制御する方法の開発が必要であることが明らかとなった。

以上をまとめると、第二章では、新たな非接触・面作用型の凝固止血法として水蒸気凝固止血法を提案し、理論的にその実現性が検討された。さらに水蒸気噴流凝固止血装置を開発し、凝固性能が *ex vivo* にて定量評価された。さらに、提案手法による凝固止血も *in vivo* にて実証された。

第三章

吸引併用水蒸気凝固止血装置の開発

3.1 水蒸気噴流と吸引流の併用による凝固止血原理

水蒸気凝固止血法の基本原理（2.1 節参照）は、水蒸気を対象となる生体組織において凝縮させ、凝縮熱伝達により組織を加熱し、急速な加熱による組織の熱変性および収縮によって凝固止血を実現するものである。一方で水蒸気は気体であり拡散するため、実際には凝縮せずに周囲に拡散する水蒸気が存在する。水蒸気を噴流として衝突させた場合について考えると、衝突面近傍における流れに沿って拡散する水蒸気と、雰囲気中に拡散する水蒸気の存在が考えられる。衝突面近傍における流れに沿って拡散する水蒸気は、衝突領域周辺において凝縮し、水蒸気噴流の衝突領域よりも広い範囲において熱を放出する。このとき、凝固止血の対象でない部分で副次的に熱傷を発生する可能性があり、2.5 節の *in vivo* 止血実証にて実際に確認された。周辺空間に拡散した水蒸気は、雰囲気との混合により分圧が低下するため、その分圧下における飽和水蒸気量をこえるものは凝縮し、液滴となる。熱的な影響はないが、腹腔鏡下での運用を考えると、腹腔鏡を曇らせ術野を妨げる要因になりうるため、好ましくない。

これらの拡散蒸気による問題を解決するため、吸引流を水蒸気噴流と組み合わせ、拡散する水蒸気を除去することを提案する。原理図を Fig.3.1 に示す。周辺に拡散する水蒸気を吸引・回収するために、水蒸気噴流が発生するノズルの周辺に吸引流を発生させる。吸引流は、拡散した水蒸気、凝縮した水分、周辺の雰囲気、血液、組織を吸引し、水蒸気噴流が衝突する面から回収する。これにより、水蒸気の拡散を抑制できると考えた。

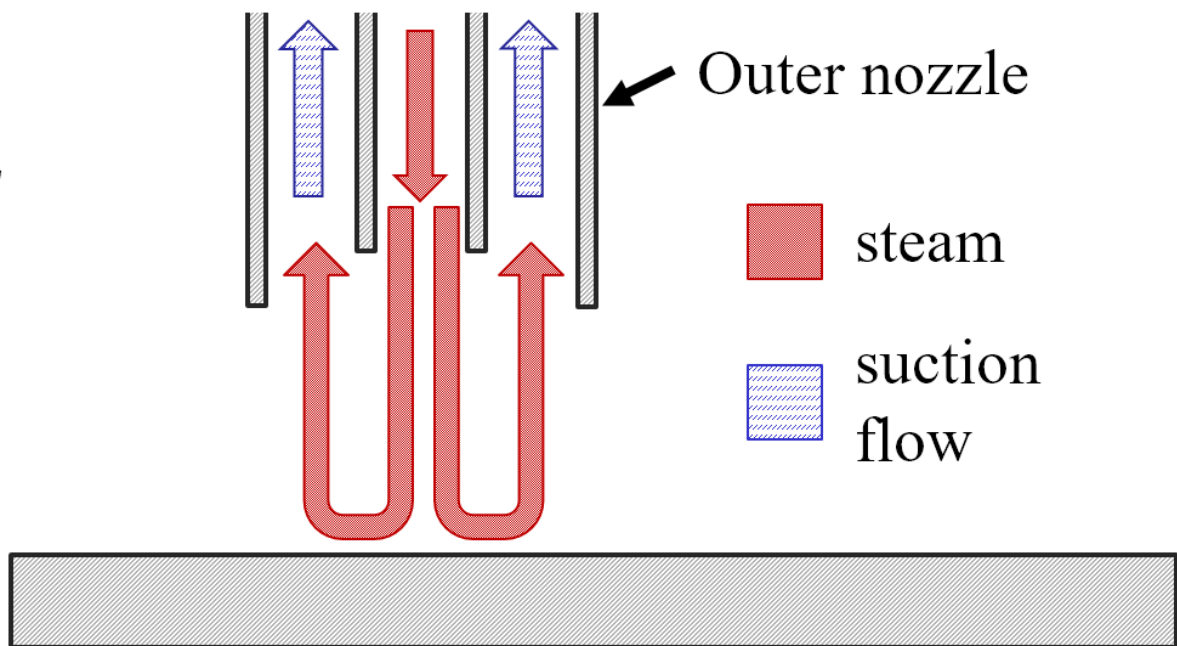


Fig. 3.1 Conceptual diagram of the integration of steam-jet and suction flow for safer cauterization

吸引流を水蒸気噴流の周囲に発生させた場合の現象は、非定常的な挙動を示すと考えられ、挙動の傾向は吸引流と水蒸気噴流の圧力バランスおよび衝突噴流が形成する流れ場の形態によって変化すると考えられる。吸引圧力が不十分であると、噴出・拡散する水蒸気を吸引できず、主に周辺雰囲気を吸引することになる。吸引圧力が過大であると、水蒸気が対象に衝突する前に全て吸引してしまい、凝固止血が発生しなくなる。最も望ましい状態は、水蒸気が対象に衝突し、一部が凝縮伝熱をおこない、伝熱に寄与しない水蒸気を全て吸引できる状態である。

ただし、扱う流体が圧縮性流体であること、流速が大きいこと、相変化と熱輸送をともなうこと、実際には水蒸気、空気、大小様々な水滴が混合していることから、望ましい状態を厳密かつ定常的に実現することは非常に困難であると考えられる。本研究においては、研究目的である凝固止血デバイスの開発に主眼をおき、吸引流の導入により拡散水蒸気、凝縮水および血液の吸引回収が実現し、かつ拡散水蒸気による副熱傷の発生を十分抑制できる状態を目標とする。

3.2 吸引可能性の CFD 解析による検討

3.2.1 解析対象

水蒸気噴流の周辺に吸引流を発生させ、水蒸気が対象に衝突し、かつ拡散水蒸気が回収されるという現象の発生可能性を検討するため、数値流体力学（CFD, Computational Fluid Dynamics）を用いた解析をおこなった。解析対象となるモデルの断面図を Fig.3.2 に示す。水蒸気噴流が発生する内側ノズルは内径 1.6mm、肉厚 0.2mm とし、内径 3.6mm、肉厚 0.2mm の吸引用の外側ノズルをもうけた。いずれも断面は円筒形である。外側ノズルは $4D$ 内側ノズルよりも噴流衝突壁面に近い。衝突壁面は水平な平面であり、衝突壁面と内側ノズルの距離は 1.6mm とした。解析対象としたのは中央から半径 6mm、衝突壁面から高さ 8mm までの円筒形の空間で、外側ノズルの外側の空間も解析対象とした。水蒸気の流入口は内側ノズル、負圧を生じ吸引流が生じる流出口は外側ノズルの内部かつ内側ノズルの外側の部分とした（それぞれ Fig.3.2 中赤線部と青線部）。水蒸気は体積分率 100%で流入し、雰囲気はすべて体積分率 100%の空気とした。本解析では壁面衝突後の水蒸気噴流の回収可能性を検討するものであるため、ノズルにおける管内摩擦による圧損および衝突壁面上での摩擦損失は主な解析対象ではないため、単純のためにノズル内外壁および衝突壁面は摩擦のないなめらかな壁面とした。壁面に接していない解析対象空間の外縁部は雰囲気が空気の開放空間とした。

Table3.1 に、CFD 解析をおこなったモデルに代入した設計パラメータをまとめる。全てで 36 通りのモデルについて計算をおこない、吸引による拡散水蒸気の回収可能性および水蒸気噴流の対象への衝突現象の有無を確認した。

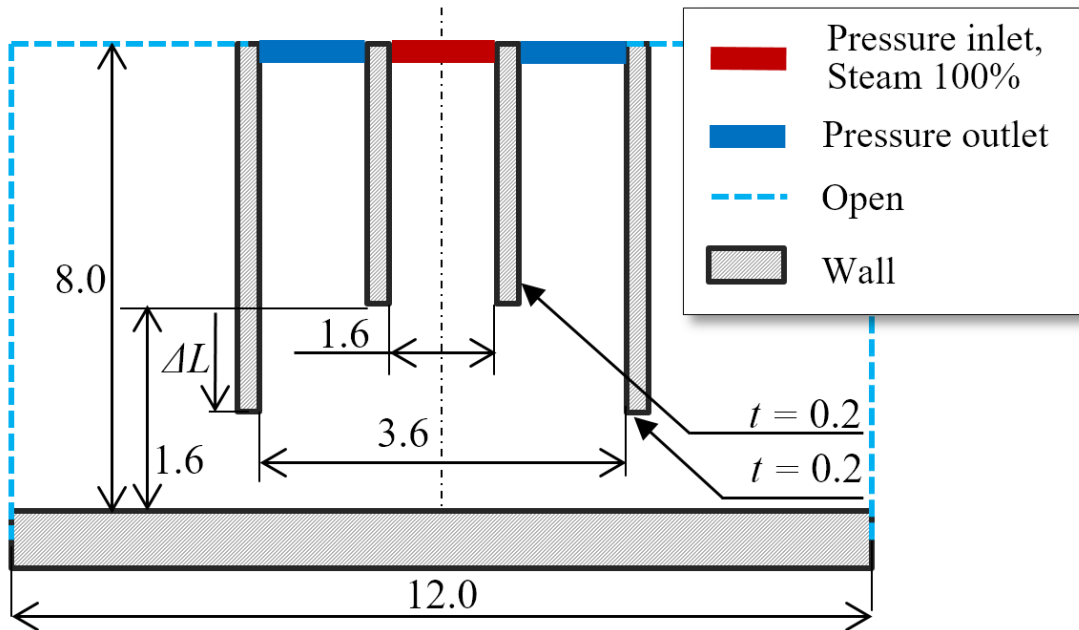


Fig. 3.2 Cross-sectional view of 3D model for CFD analysis

Table 3.1 Parameters for CFD analysis

Parameters	Values
P_{in} : Pressure at steam inlet [kPa(G)]	10, 12.5, 15, 17.5, 20, 30
P_{out} : Pressure at suction outlet [kPa(G)]	-50, -60, -70
ΔD : Displacement of outer nozzle [kPa(G)]	0, 1.0

3.2.2 解析環境と流体モデル

解析にあたっては、想定される現象を表現するのに適した流体モデルおよび計算法を選択する必要がある。解析対象流体の特徴と、本解析で考慮に入れる現象をTable3.2に整理する。2.2.2の結果からマッハ数が大きい ($M > 0.6$) ことが想定され、亜音速域～音速域の現象を取り扱うことになる。そのため圧縮性流体である水蒸気および空気の圧縮性を無視できない。また、代表長さが 10^{-3}m 程度であることを考慮してもレイノルズ数は十分大きく ($Re > 10^6$) 流れは乱流となる。雰囲気は空気である空間に水蒸気噴流を発生させると、温度の異なる水蒸気と空気が混合する。この混合過程では熱交換が行われ、体積分率にしたがって分圧が低下する。水蒸気は分圧の低下に伴い凝縮し、飽和温度まで温度が低下し、体積分率が減少する。一方、非凝縮気体である空気の体積分率は大きくなる。凝縮過程では凝縮液滴の生成・浮遊・凝集といった挙動が

Table 3.2 Considered and ignored physical phenomenon associated with the impinging steam-jet model in CFD analysis

Considered	Ignored
• Subsonic – Sonic flow • Turbulence • Compressible flow • Mixture • Wall friction • Impinging jet	• Heat exchange • Condensation • Water droplets • Condensation film

見られ、凝縮液膜を形成したのちは流動および熱交換が発生する。また、水蒸気および空気の噴流は壁面に衝突するため、壁面近傍での挙動が重要になる。このとき壁面との摩擦を考慮する必要がある、また凝縮液膜の厚さも関係する。これらの現象は高速に伝播し、相互に作用し、非定常である。

関連のある研究として、遷音速～超音速域の水蒸気噴流の直接接触凝縮に関する研究[91]-[93]、遷音速～超音速水蒸気流の非定常凝縮に関する研究[94]-[96]、非凝縮気体が混在する場合の凝縮現象を取り扱う研究[97]-[99]、水蒸気噴流の凝縮に関する研究[99]-[101]があったが、今回のような代表長さの小さい領域で非凝縮性気体が存在する環境での高速な水蒸気の非定常凝縮を取り扱う研究例は発見できず、今回の現象を精緻なモデルで分析することが難しい。

本研究においては、吸引による拡散水蒸気の回収が実現する条件を検討することを主目的とし、ノズル周辺の空気と水蒸気の流動に注目した。そのため、気体の熱交換、凝縮現象、凝縮液滴、凝縮液膜については考慮しないこととし、これら以外の現象を反映するように CFD をおこなった。ただし、用いているモデルは不正確なため、おおまかな現象や傾向の把握はできるが、得られる解析結果の圧力条件等は正確な数値ではない点は留意すべきである。

解析ソフトは ANSYS Fluent 14.0 および CFX 14.0 を用いた。流体モデルとしては、混相流モデルに混合モデル、乱流モデルには DES(Detached Eddy Simulation)を用いた。DES は Spalart らが 1997 年に提案し[102]、1999 年に発表した[103]RANS(Reynolds-

Averaged Navier-Stokes Simulation)と LES(Large-Eddy Simulation)のハイブリッド手法であり、高レイノルズ数環境での圧縮性流れのシミュレーションに広く用いられている[104],[105]。RANS および LES には数多くのモデルがある[106]-[110]が、RANS はチョークをはじめとするマッハ数の大きい圧縮性流体特有の挙動の再現性がよく計算も堅牢なモデルとして 1 次の Spalart-Allmaras モデルを、LES には Smagorinsky モデルを採用した。

Fig.3.2 に示したモデルの 3D モデルを製作し、Fig.3.3 に示すようにメッシュを生成した。メッシュ形状は正四面体で、68598 セルからなる。壁面近傍ではメッシュサイズを小さくするよう設定しており、最大 10 層、成長率 1.3 でスムーズに移行するメッシュを生成した。このメッシュ内に、Fig.3.2 および Table 3.1 に示したとおりに境界条件を設定し、Table 3.3 にまとめる計算手法および空間離散化手法にもとづき、3 秒間分の非定常流れを計算した。

3.2.3 解析結果

解析結果から、水蒸気噴流が対象（底面）に衝突し、かつ吸引流により回収され拡散が抑制されている条件を整理した。この 2 つの現象が両立した条件を(A)成功 (Success)、水蒸気噴流は衝突するが、回収が不十分で拡散してしまう場合を(B)吸引失敗 (Poor suction)、水蒸気噴流が衝突する前に吸引流により回収される場合を(C)過吸引 (Over suction)として分類した。3つの状態の典型的な状態を Fig.3.4, Fig.3.5, Fig. 3.6 にそれぞれ示す。

$\Delta D = 0\text{mm}$ のとき、全ての解析において(B)吸引失敗となった。 $\Delta D = 1\text{mm}$ 、すなわち内側ノズルに対して外側ノズルが 1mm 突出しているモデルにおける解析結果を Fig.3.7 にまとめる。吸引圧-60kPa(G)以下のとき、17.5kPa(G)から 22.5kPa(G) の範囲内の圧力で水蒸気噴流を発生させた場合に、所望の 2 つの現象が両立する可能性が示された。この結果にもとづき、 $\Delta L = 1\text{mm}$ となるようなノズルの開発と、水蒸気供給圧 20kPa(G) 前後、吸引圧-60kPa(G)以上で運用することで、水蒸気の拡散抑制と水蒸気噴流を用いた凝固止血が両立すると考えられる。

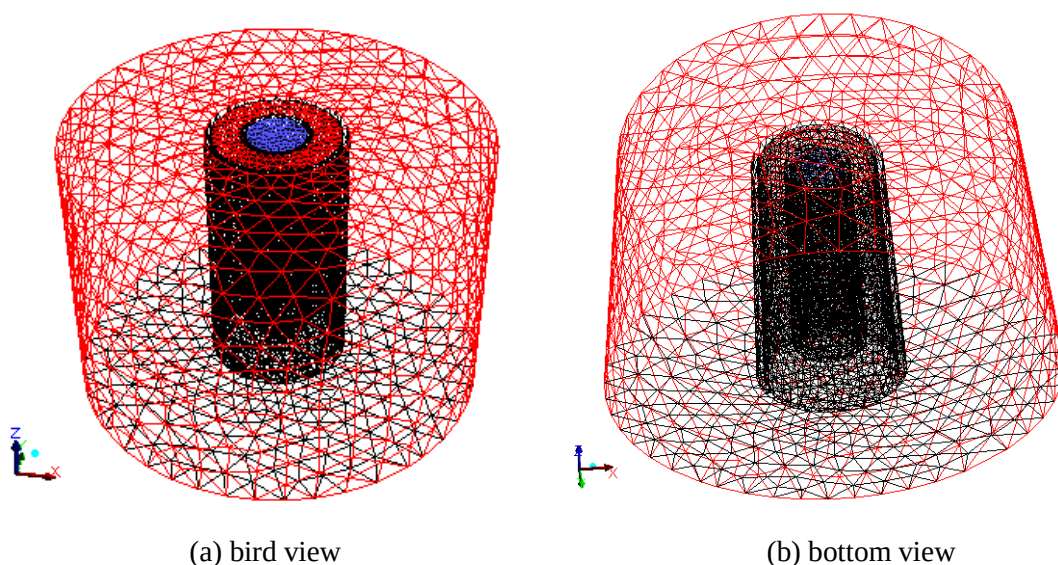


Fig. 3.3 Generated calculation mesh of the 3D model for CFD analysis

Table 3.3 Solution method applied for CFD calculation for transient flow

Items	Applied methods
Pressure-Velocity coupling	SIMPLEC
Gradient discretization	Least Squares Cell Based
Pressure discretization	PRESTO!
Momentum discretization	First Order Upwind
Volume fraction discretization	First Order Upwind
Modified Turbulent viscosity	Second Order Upwind
Transient formulation	Second Order Implicit

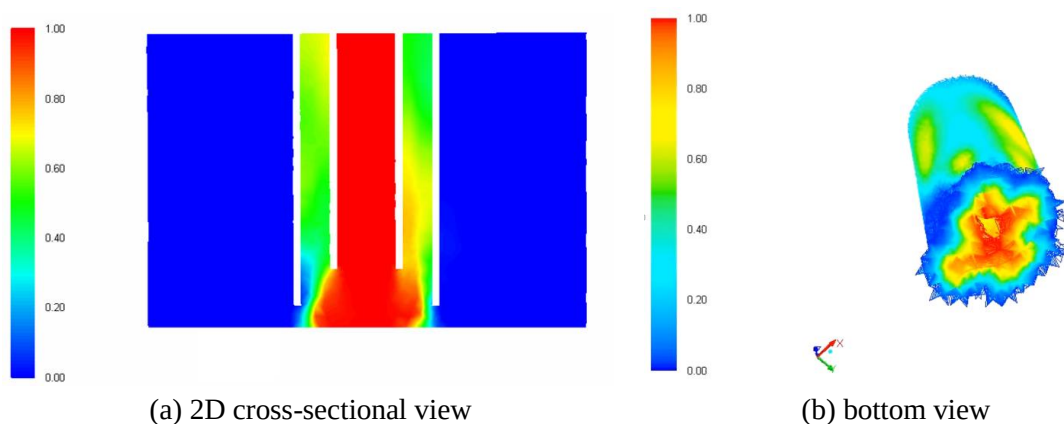


Fig. 3.4 A CFD result of (A) success of an integration of steam-jet and suction flow (volume fraction of steam, at 1.00sec $P_{in}=20\text{kPa(G)}$, $P_{out}=-70\text{kPa(G)}$)

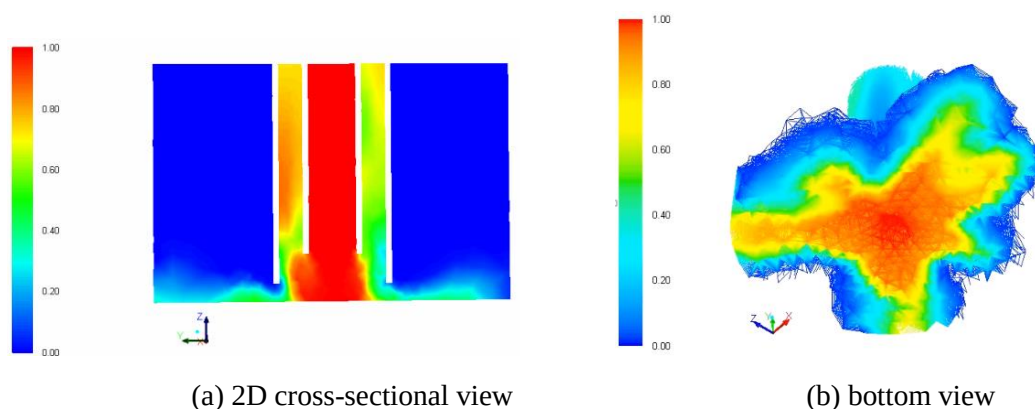


Fig. 3.5 A CFD result of (B) Poor suction (volume fraction of steam, at 1.00sec $P_{in}=30\text{kPa(G)}$, $P_{out}=-60\text{kPa(G)}$)

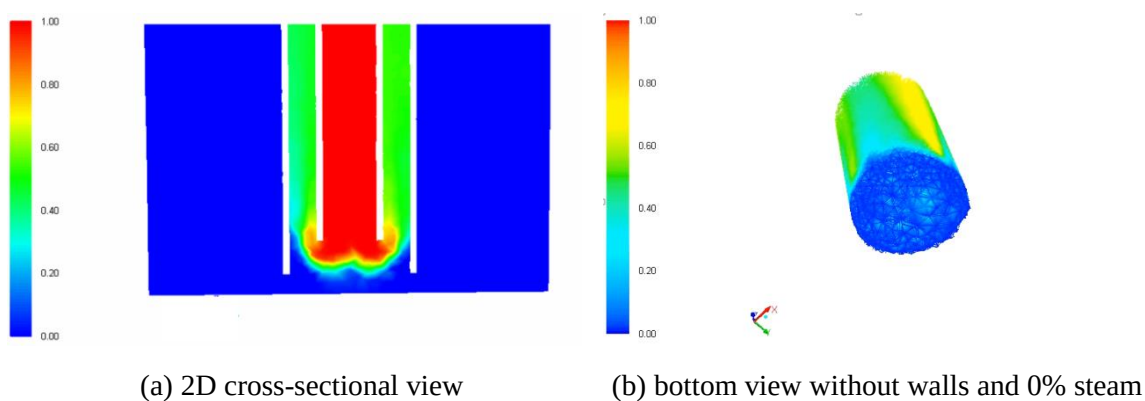


Fig. 3.6 A CFD result of (C) Over suction (volume fraction of steam, at 1.00sec, $P_{in}=17.5\text{kPa(G)}$, $P_{out}=-70\text{kPa(G)}$)

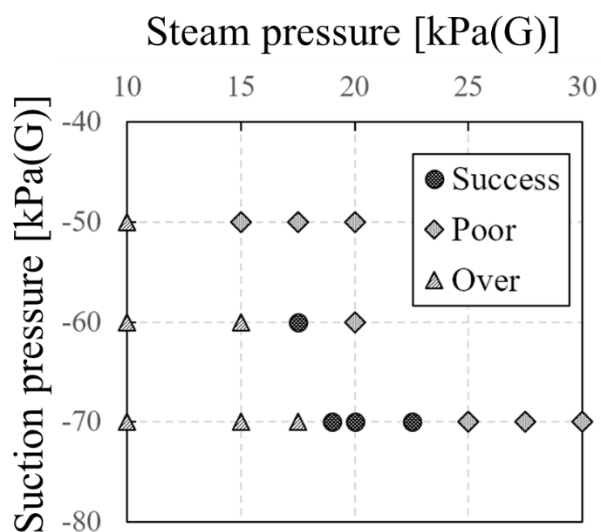


Fig. 3.7 Summary plot of the CFD analysis ($\Delta D=1[\text{mm}]$)

3.3 吸引併用水蒸気凝固止血装置の開発

3.1 節で提案した水蒸気噴流と吸引流を組み合わせ、水蒸気の拡散を防ぐとともに凝固止血を実現する装置として、吸引併用水蒸気凝固止血装置を開発した。

開発にあたっては、2.3 節にて製作した水蒸気噴流生体凝固装置に吸引系を導入し、水蒸気噴流と吸引流が併用できる新たなノズルを開発することとした。また、水蒸気系と吸引系のふたつの系を同調させ、また圧力条件を簡便に設定できるように、電子制御システムを導入した。

3.3.1 吸引系の導入

Fig.3.8 に吸引系を含めた吸引併用水蒸気生体凝固装置の模式図を示す。吸引系は、吸引ポンプ、負圧タンク、電磁弁、ウォーターセパレータからなる。吸引ポンプの諸元を Table3.4 に示す。ポンプの到達圧力は 15kPa(abs) (-85kPa(G)) であるが、継ぎ手や各要素のからの漏れにより吸引系全体としての到達圧力はこれより大きくなる。負圧タンクは、設定した負圧で一定時間吸引流を発生するために負圧を蓄える。電磁弁は常時閉であり、弁開にすることで吸引を開始する。また、圧力計はボイラ、水蒸気系のレギュレータ下流、ウォーターセパレータ上流、吸引ポンプ付近の 4 箇所に設けられている。ウォーターセパレータは、吸引系全体に水蒸気、水滴、血液などの空気以外のものが混入しないよう除去し、タンク、レギュレータ、ポンプを清浄に保つ。Fig.3.9 に吸引系を導入した装置の外観を示す。装置の下部空間に負圧タンク、吸引ポンプをはじめとする吸引系の要素を配置した。

3.3.2 水蒸気噴流・吸引流併用二重管ノズル

3.1 節において、水蒸気噴流を発生させるとともに、周囲に発生させる吸引流によって拡散水蒸気を回収する機構の実現可能性について検討した。本研究で検討した中央から噴流を、周囲から吸引流を発生する二重構造となっているノズルは一般に存在しなかった。

そこで、解析で検討した構造の二重管ノズルを設計し製作した。水蒸気を通じる部分については、120℃での連続使用に耐え、高温時に外力により変形しないことが求められる。加えて血液および生理食塩水により接触しても腐食しないことも必要である。さらに、実用性を考慮し、分解・洗浄ができ、繰り返し使用に耐えること、想定される圧力範囲および温度範囲において繰り返しの圧力および熱サイクル下でも漏れが生じない構造とすることを要件とした。これらの要件を満たすように設計した二重管ノズルを Fig.3.10 に示す。二重管部は、水蒸気を通じる内側ノズルと、吸引流を通じる外側ノズルの 2 つのパーツからなる。外側ノズルの内部に内側ノズルを挿入することで二重管ノズルを実現する設計となっている。内側ノズルには Fig.3.11 に示すように 4 つのねじ穴が設けてあり、外側ノズルとねじにより締結される。締結面には O リング溝があり、O リングを潰すことによってシールする構造となっている。この締結部の締結力を調整することで、外側ノズルと内側ノズルの同軸度を微調整することが可能となっている。外側ノズル下部には吸引口があり、耐熱継手、シリコンチューブを介して吸引系と接続する。腹腔鏡下手術で使えるように全体の外径は 10mm とした。

Fig.3.12 に二重管ノズルを取り付けたノズルユニット全体の 3D モデルを示す。ノズルユニットは、二重管ノズル部と、使用者が持つためのグリップからなり、グリップの内部にあるドレン除去機構に二重管ノズルを脱着する構造となっている。

実際に製作したノズルユニットのパーツを Fig.3.13 に示す。開腹手術での使用を想定した通常ノズルと、腹腔鏡下手術での使用を想定した長手のラパロノズルの 2 種類の長さで内側ノズル・外側ノズルを作製した。材質は、耐食性と溶接性に優れ、生体適合性のある SUS303 とした。Fig.3.14 は組立の様子、Fig.3.15 は組み立て後の様子である。

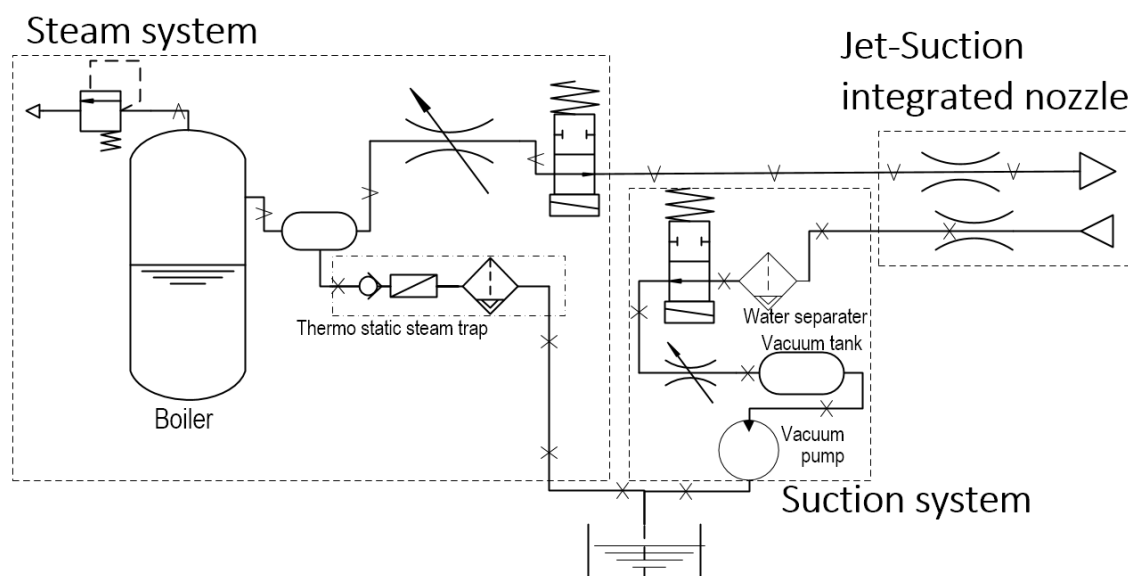


Fig. 3.8 Process diagram of the suction integrated steam cauterization device

Table 3.4 Specification of the vacuum pump

Items	Description/Value
Product name	PSL-20, Shibaura Eletec corp.
Size (W×D×H) [mm]	90 × 135 × 198
Intake air flow [L/min]	14
Ultimate pressure [kPa(abs)]	15

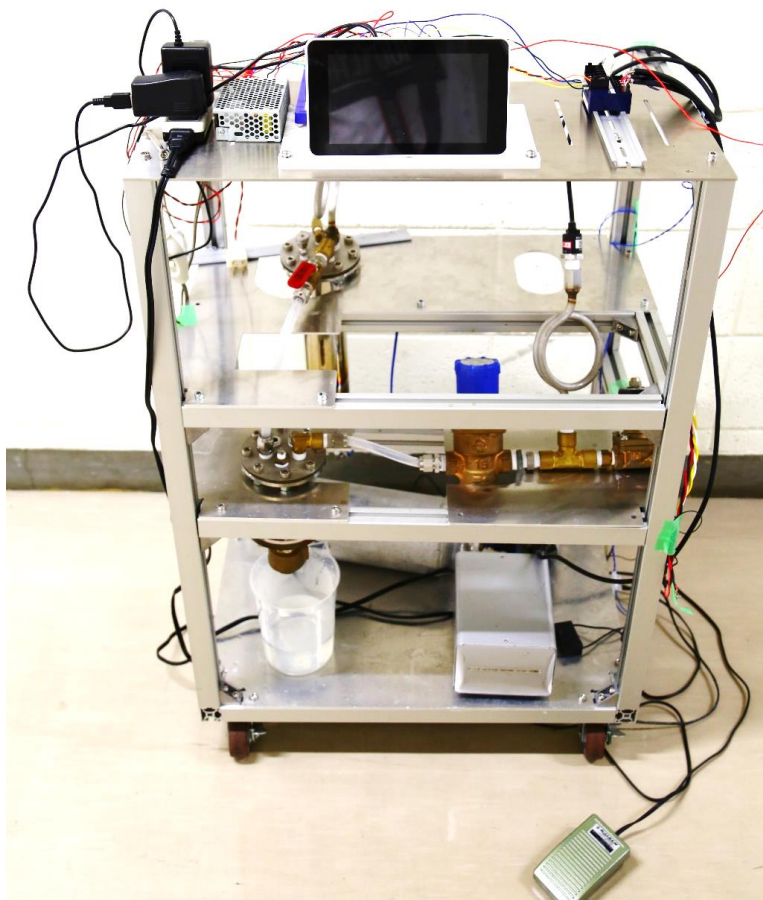


Fig. 3.9 Whole apparatus of the suction integrated steam cauterization device

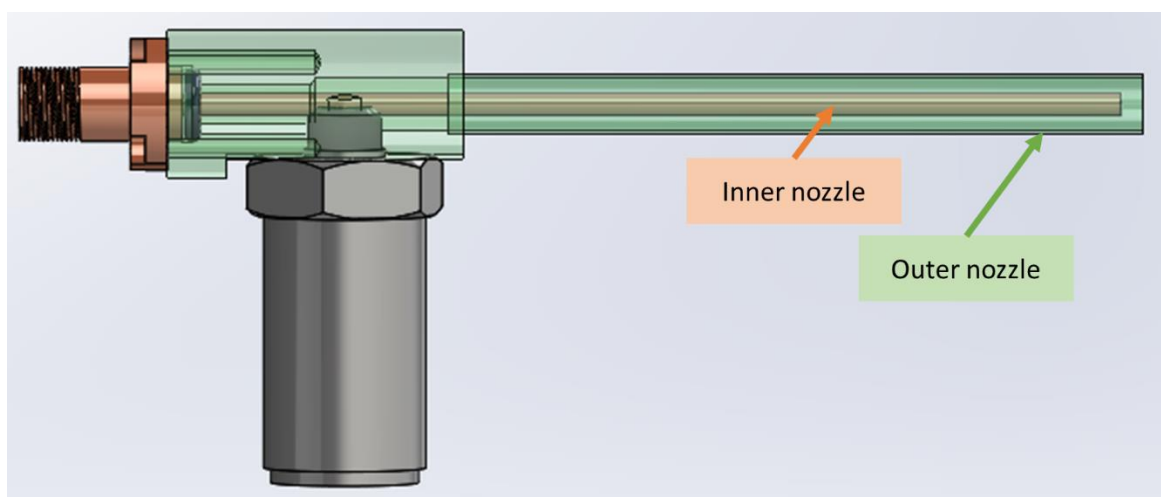


Fig. 3.10 3D CAD model of the developed double-layered nozzle for the integration of steam-jet and suction flow

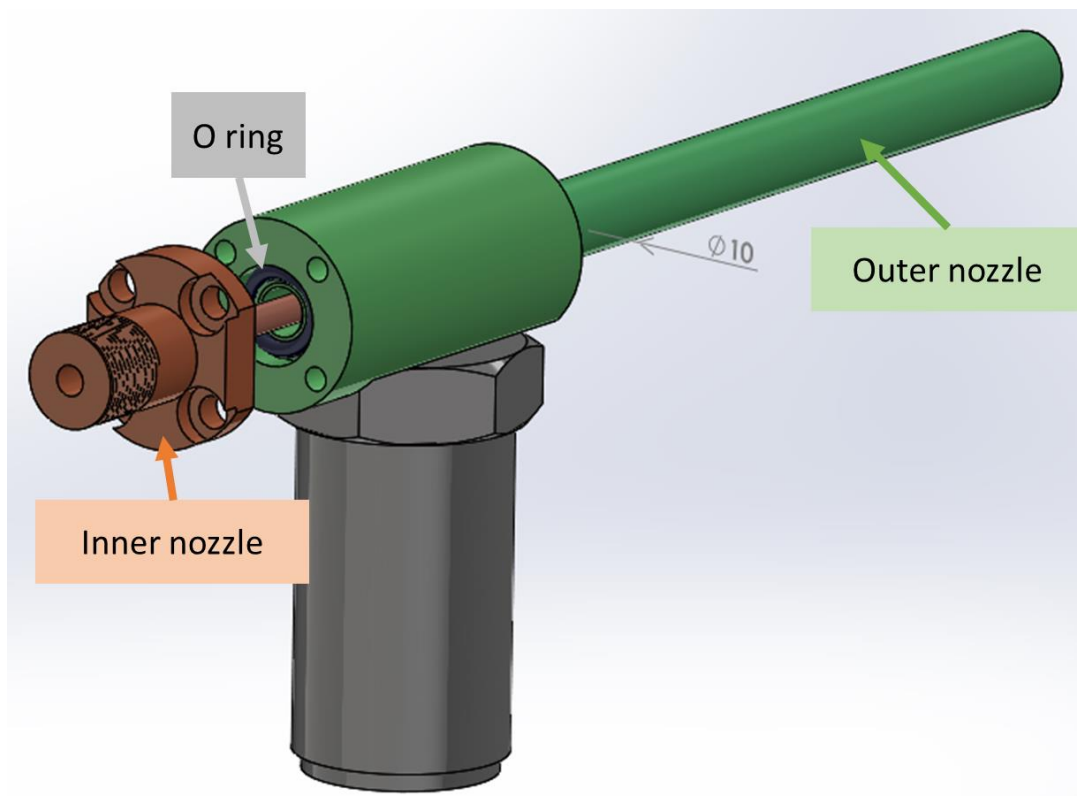
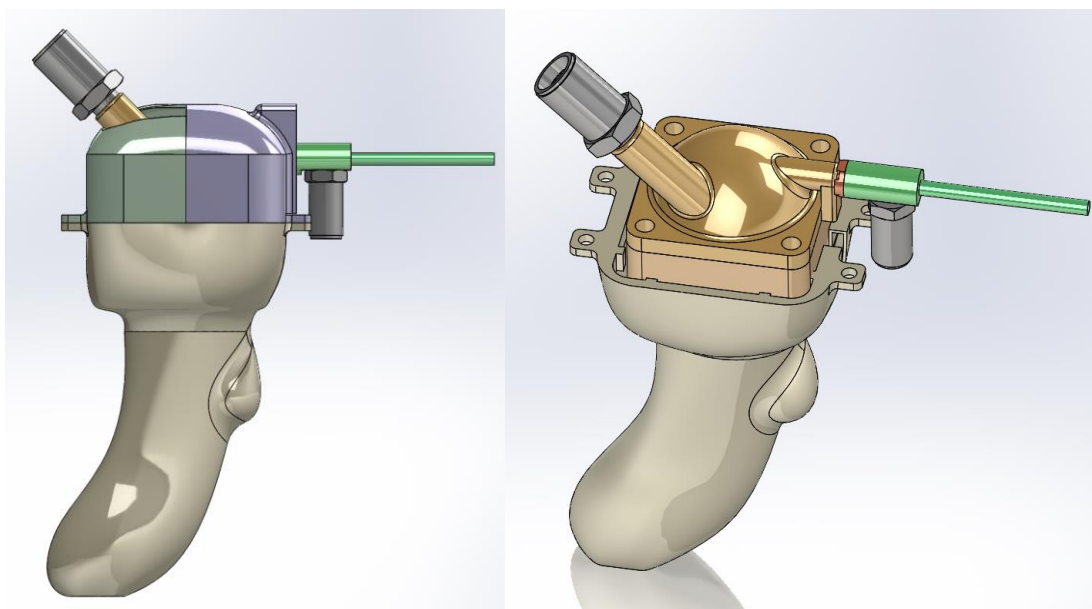


Fig. 3.11 Fabrication method of the inner nozzle and the outer nozzle



(a) side view

(b) the drain separator inside the cover

Fig. 3.12 3D CAD model of the nozzle unit for steam-jet and suction flow integration

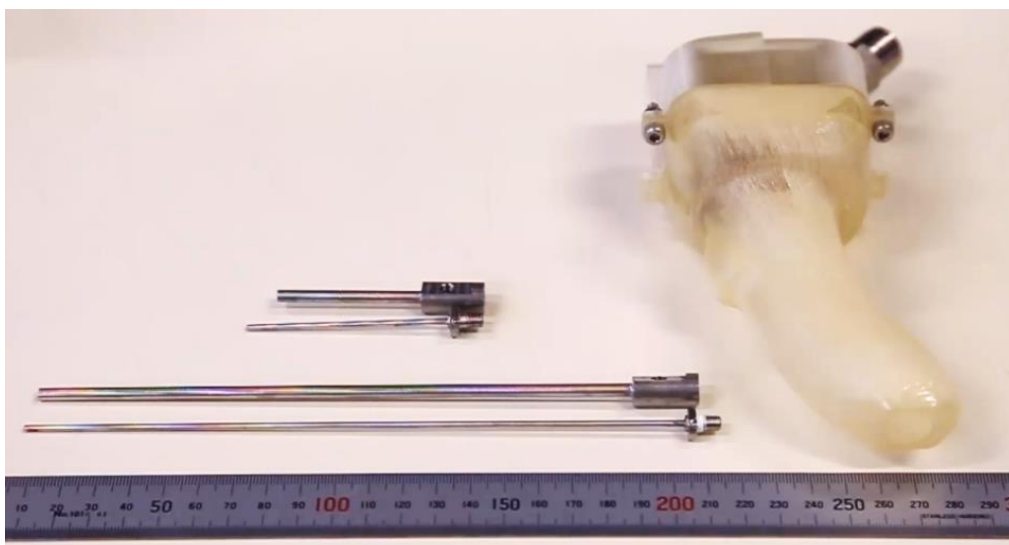
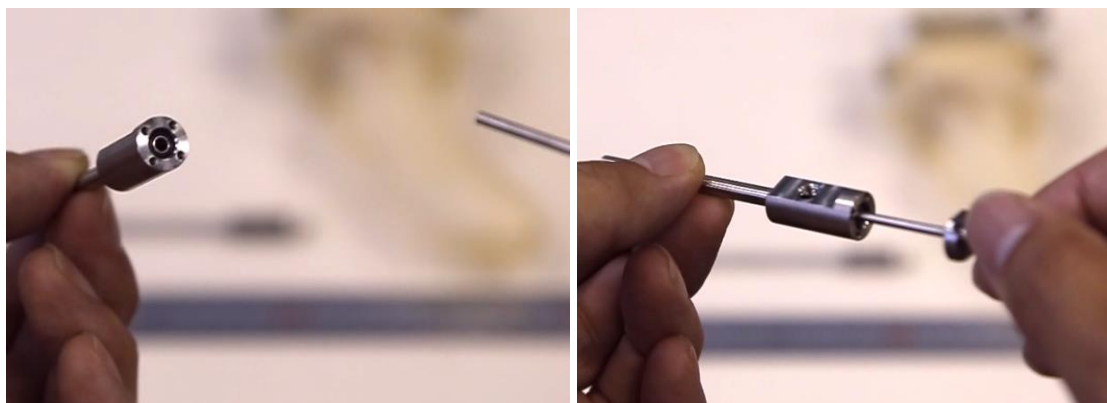


Fig. 3.13 Manufactured parts of the nozzle unit for steam-jet and suction integration



(a) before assembly

(b) insertion of the inner nozzle



(c) screwing the nozzle into the drain separator

Fig. 3.14 Assembling process of the nozzle unit

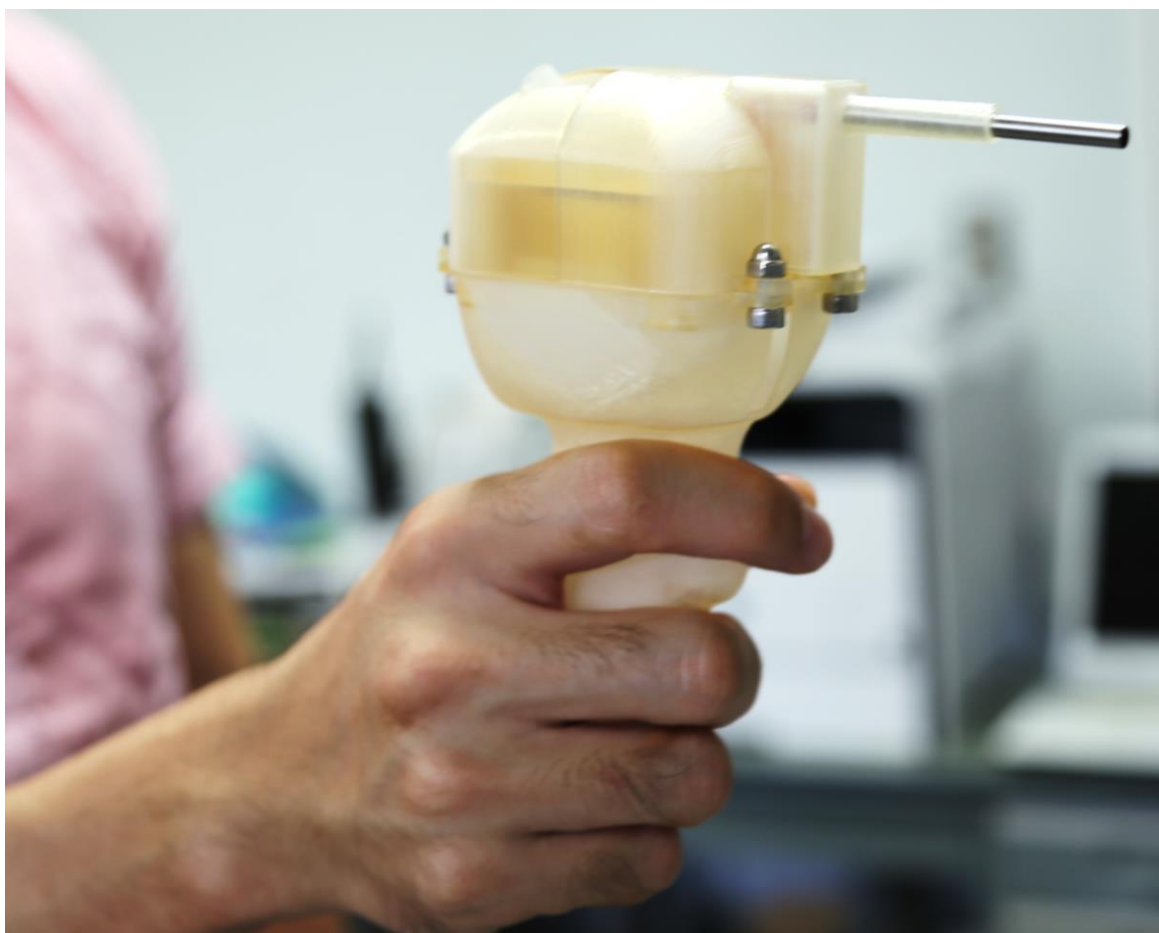


Fig. 3.15 Assembled double-layered nozzle unit for the suction-integrated steam cauterization device

3.3.3 ドレン除去機構

吸引流による拡散水蒸気の回収を実現するためには、水蒸気の圧力は 20kPa(G) 程度にすべきであることが CFD の結果から示唆されている。一方、水蒸気噴流生体凝固装置において、水蒸気の圧力を 30kPa(G) 以下にすると管路内でのドレンが多く発生するようになり、特に間欠的に使用する場合に水蒸気噴流の発生が困難になることがわかっていった。そこで、比較的低圧においても水蒸気噴流を安定して生成するため、水蒸気噴流を発生する直前であるノズル保持部にドレン除去機構を設けることとした。

Fig.3.16 に設計したドレン排出機構の 3D モデルを示す。機構上部から湿り水蒸気を流入させ、内部で下向きの旋回流を発生させることで、重力と遠心力によりドレンを機構下部に分離する。水蒸気のみが機構上部に設けられた出口からノズル部に向けて流れる構造となっている。機構下部にはドレン排出チューブおよび開閉弁があり、ドレンが十分に溜まった時点で弁を開しドレンを外部に排出する設計とした。製作したドレン排出機構を Fig.3.17 に示す。光造形式 3D プリンタで造形し、材料はポリカーボネート様耐熱透明樹脂の SL5530HT を用い、造形後アニール処理をおこなった。物性として 4.5 気圧下での熱変形温度が $170\sim 250^{\circ}\text{C}$ 、ガラス転移温度が 122°C であり、気密性、耐蒸気性も有するため、要求を満たす。実際に本装置の水蒸気を 85kPa(G) で連続 1 分以上通じ応力をかけても変形および漏れが生じないことを確認した。

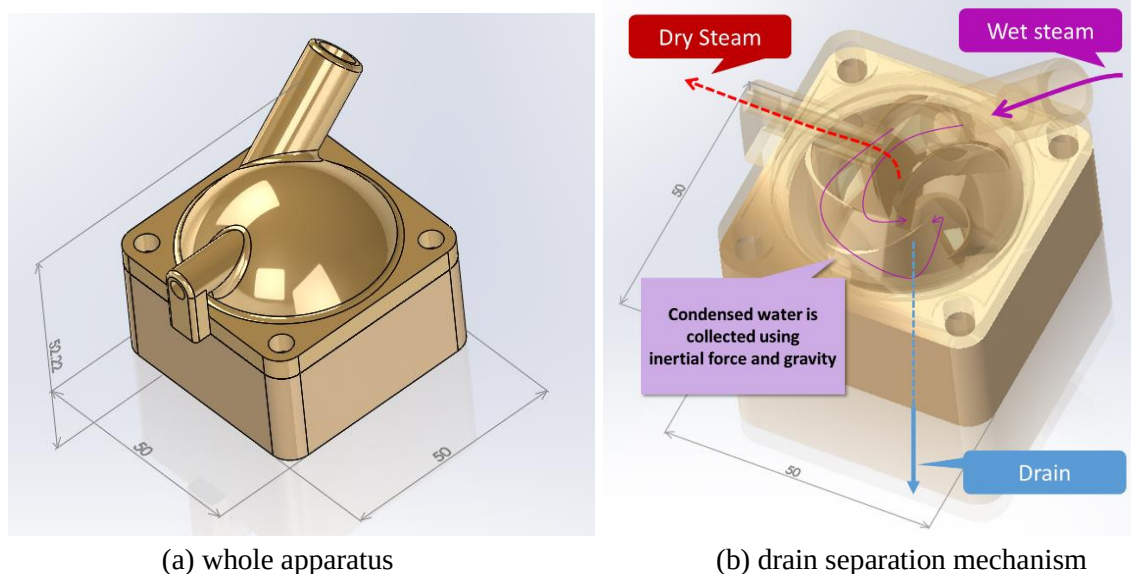


Fig. 3.16 3D CAD model of the drain separation unit



Fig. 3.17

The drain separation unit made of Polycarbonate-like heat-resistant clear plastic SL5530SL printed with Stereolithography

3.3.4 制御系

水蒸気系と吸引系の圧力をそれぞれ管理し水蒸気噴流と吸引流を同調して発生させるため、電子制御系を導入した。機能として、水蒸気系および吸引系の圧力の監視、蒸気系および吸引系の要素の自動および手動制御、設定可能な目標圧力に応じた自動制御がある。

自動制御のために配置したデジタル圧力計の配置を Fig.3.18 に示す。蒸気系においてはボイラにて PTD1、電磁弁上流にて PTD2 が配置されている。この 2 つは水蒸気の圧力を計測するが、水蒸気に直接接触すると凝縮水および熱の影響で正確に計測できないため、パイプサイホンを介して測定している。吸引系においては、電磁弁下流に PTD3、吸引タンク下流に PTD4 が配置されている。それぞれの計測した圧力を $P_1 \sim P_4$ とする。各圧力計の仕様を Table 3.5 にまとめる。長野計器製の圧力トランスミッタ KM31 を使用し、それぞれ蒸気系、吸引系に適した測定レンジのものを使用した。

圧力トランスミッタから出力される圧力信号と、ユーザが設定する目標値を用いて装置を制御した。ここに、蒸気系と吸引系の目標設定圧力をそれぞれ P_{stlim} 、 P_{sclim} としたとき、制御アルゴリズムは Fig.3.19 に示すように目標設定圧力の $\pm 2\%$ の範囲内に収まるようにボイラヒータおよび吸引ポンプを ON/OFF するものとした。具体的には、まずボイラヒータおよび吸引ポンプを P_{stlim} 、 P_{sclim} を 2% 超過するまで稼働する。超過した時点で超過フラグ "flag_hot", "flag_suck" を true にし、停止する。その後、放熱に伴うボイラ内圧の低下によって P_2 が P_{stlim} を 2% 下回ったとき、"flag_hot" はクリアされ (false になる)、加熱が再開される。 P_3 が P_{sclim} を 2% 上回ったとき、"flag_suck" はクリアされ (false になる)、吸引が再開される。

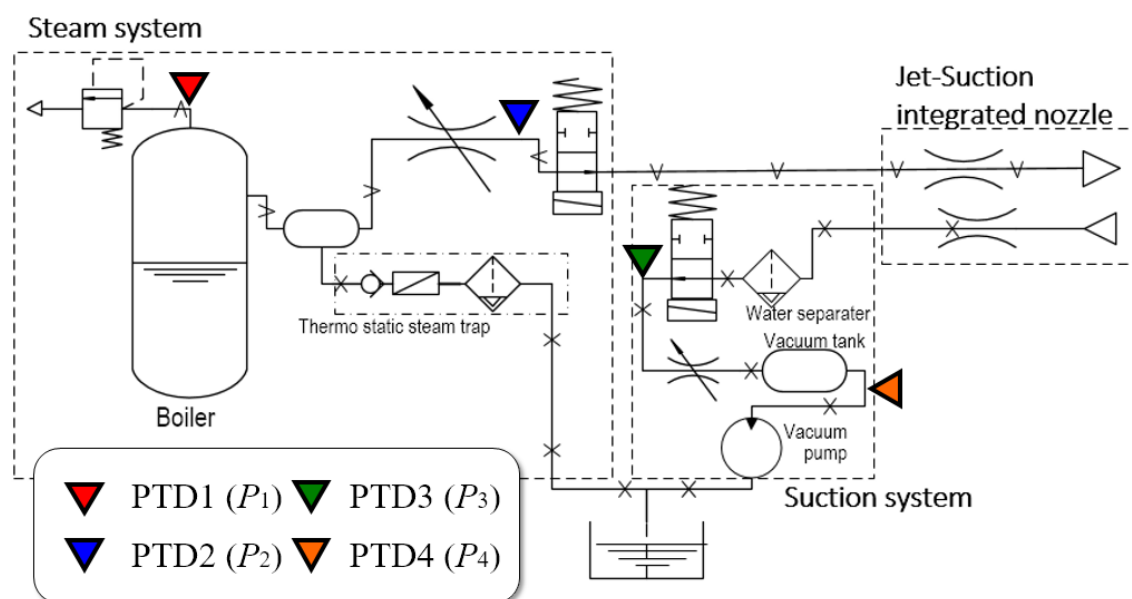


Fig. 3.18 Locations of four pressure transmitters (PTD1 – PTD4) in the process of the suction integrated steam cauterization device.

Items	Specifications of the pressure transducers Specifications
Product name	KM31 pressure transmitter, Nagano Keiki Co.
Power supply	24V DC
Output voltage	1.0 – 5.0V
Measurable range	0 – 0.5 MPa(G) : PTD1, PTD2
	-0.1-0.2MPa(G) : PTD3, PTD4

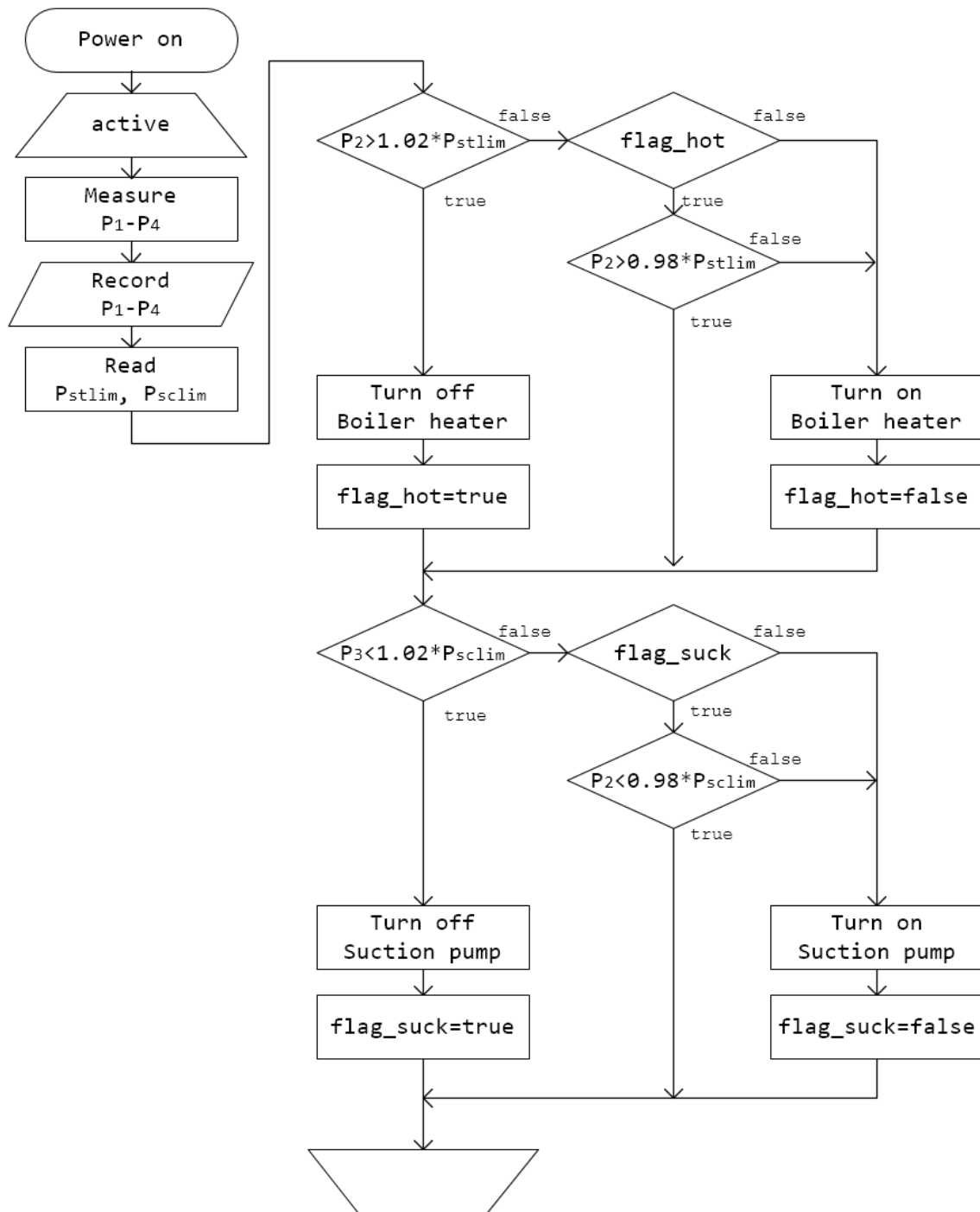


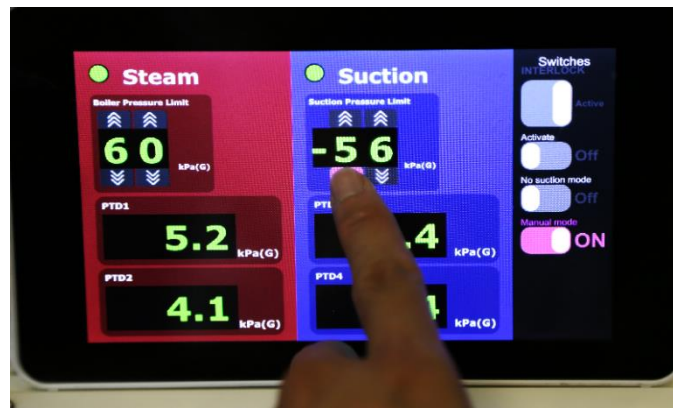
Fig. 3.19 Flow chart of the pressure control algorithm of the suction integrated steam cauterization device

Component	Specifications
Computer	Raspberry Pi 3 B+
CPU	Broadcom BCM2837 (Quad-core, 1.2GHz, 64-bit)
CPU Architecture	ARM Cortex-A8, 1
Operating System	Raspbian (Jessy, Linux kernel 4.4.23-v7+)
GUI Framework	Qt 5.8.1 (LGPL v2.x, Native build)
Compiler	GCC 4.8 (Native)
A/D converter	MCP3204 – BI/P (12-bit, 4ch)

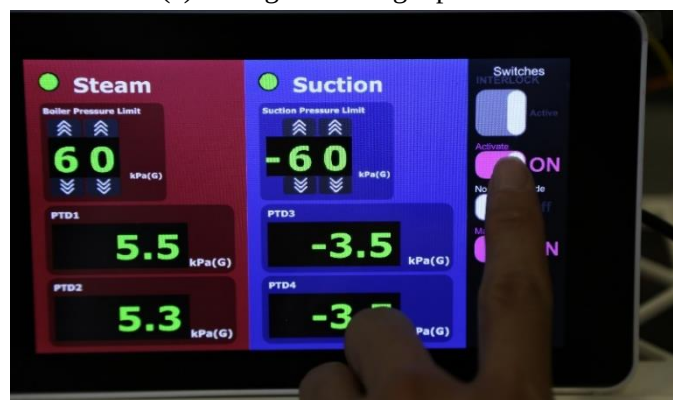


Fig. 3.20 Apparatus of the developed control panel with 7-inch touchscreen LCD

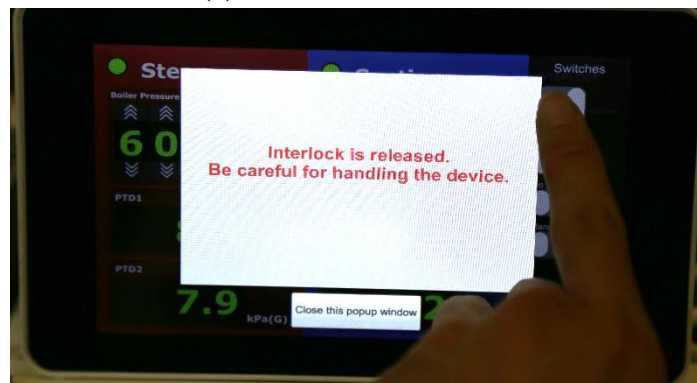
実際に製作したシステムの仕様を Table3.6 に、外観を Fig.3.20 に示す．制御系は Raspberry Pi 3 B+を中心にトランジスタおよびリレーを介して各種負荷を制御する構成とした．画面は7インチの静電容量式タッチパネル LCD で、高い視認性とサージカルグローブ着用時に直感的な操作ができるインターフェースとなっている．ソフトウェアはLinuxベースのOSである Raspbian OS 上に、C/C++ベースのQt言語およびJavascriptベースのQML言語からなるGUIフレームワークであるQt5を用いてGUIアプリケーションを動作させた．GUIの操作例を Fig.3.21(a)～(c)に示す．Fig.3.21(a)に示すように設定圧力は1kPa(G)刻みで設定できる．Fig.3.21(b)のソフトスイッチを押し、桃色のActive状態にすると、ボイラヒータおよび吸引ポンプが起動し、自動制御が始まる．ただし、現状では安全のためのインターロックがかかっているため、画面右上の比較的大きいソフトスイッチを押す必要がある．インターロックを解除するとき、



(a) setting of the target pressure



(b) activation of the device



(c) popup caution for unlocking the interlock for safety

Fig. 3.21 Usage examples of the graphical user interface of the device

Fig.3.21(c)に示す警告表示が 5 秒間表示される。これら一連の操作と警告の後に、フットペダル操作をすることで水蒸気噴流が発生するようになっており、意図しない水蒸気噴射による事故発生を防ぐ機構とした。

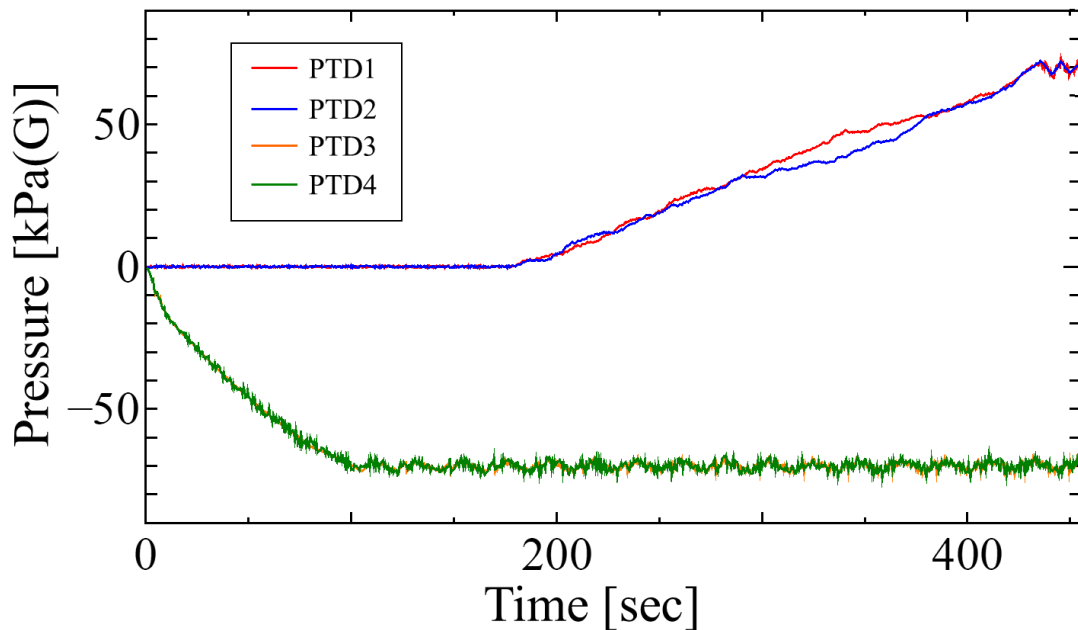


Fig. 3.22 Measured pressures from the start of an operation ($P_{\text{stim}}=70\text{kPa(G)}$, $P_{\text{sclim}}=-70\text{kPa(G)}$)

製作した装置を $P_{\text{stim}}=70\text{kPa(G)}$, $P_{\text{sclim}}=-70\text{kPa(G)}$ で運転した際の圧力の推移を Fig.3.22 に示す. 約 100 秒後に吸引系は目標圧力に到達した. 約 190 秒後にボイラ内およびスチームバッファ内が飽和蒸気圧に到達し, スチームトラップが閉じ, 圧力上昇が始まった. その後, 約 430 秒後に目標圧力に到達した.

Fig. 3.23 に $P_{\text{stim}}=50\text{kPa(G)}$, $P_{\text{sclim}}=-70\text{kPa(G)}$ で運転し, 電磁弁を開き水蒸気噴流及び吸引流を約 10 秒間同時に発生させた際の圧力推移を示す. 圧力は弁開時に大きく変化し, その後も変化を続け, 水蒸気は P_2 が 43.6kPa(G) , 負圧は P_3 が -56.7kPa(G) まで到達した. 弁閉後は目標値に向けて加圧・減圧されている.

また, Fig.3.24 に $P_{\text{stim}}=30\text{kPa(G)}$, Fig.3.25 に $P_{\text{stim}}=10\text{kPa(G)}$ で運転し, 電磁弁を開き水蒸気噴流を約 10 秒間同時に発生させた際の圧力推移をそれぞれ示す. それぞれ, 噴流発生終了時の P_2 は 26.1kPa(G) , 8.0kPa(G) であった.

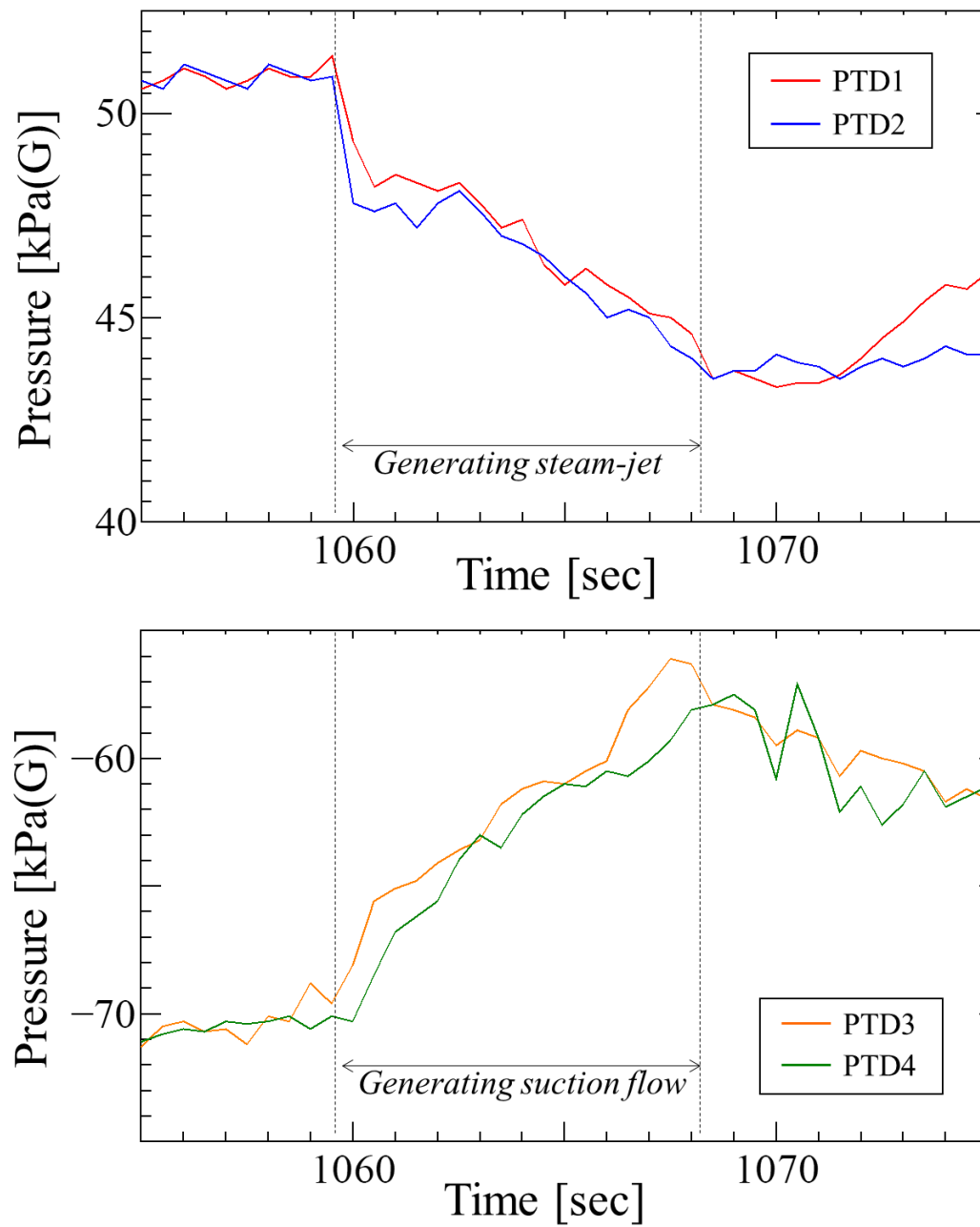


Fig. 3.23 Pressures when the steam-jet and suction flow were generated
 $(P_{\text{stim}}=50\text{kPa(G)}, P_{\text{sclim}}=-70\text{kPa(G)})$

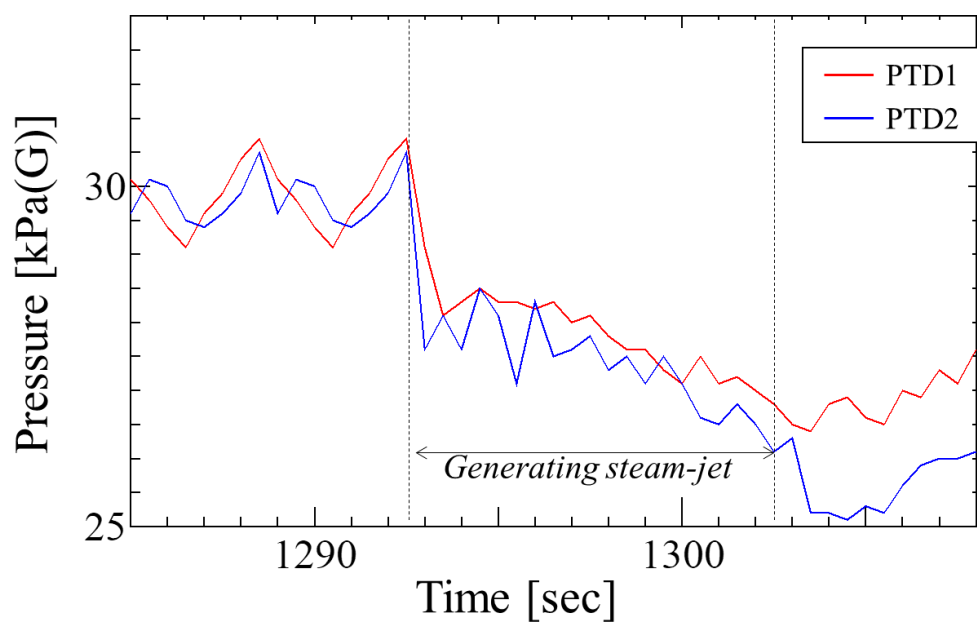


Fig. 3.24 Pressures when the steam-jet and suction flow were generated ($P_{\text{stim}}=30\text{kPa(G)}$)

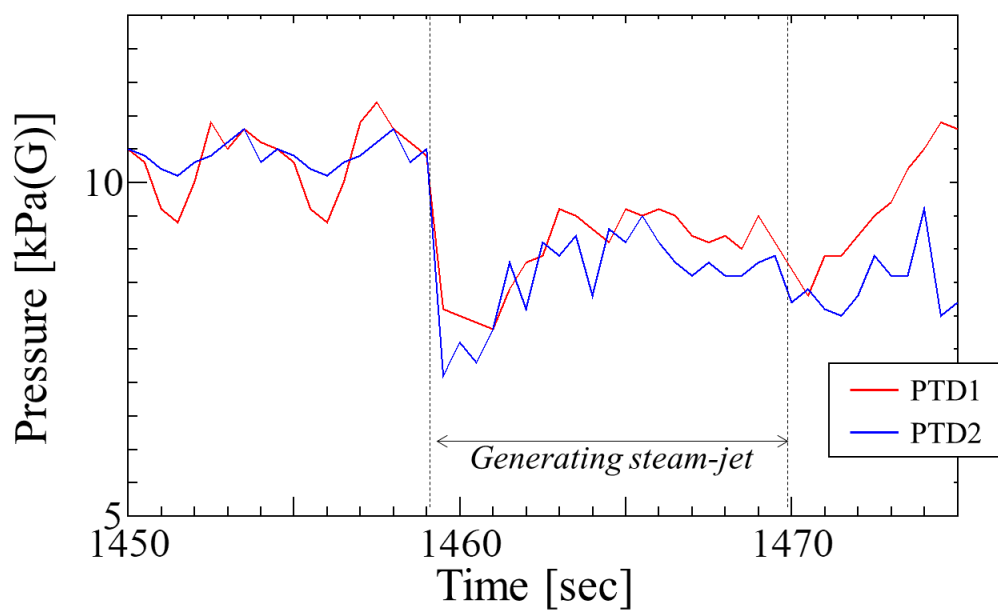


Fig. 3.25 Pressures when the steam-jet and suction flow were generated ($P_{\text{stim}}=10\text{kPa(G)}$)

3.4 吸引併用水蒸気凝固止血装置による凝固性能の定量評価

3.4.1 目的と方法

吸引流の併用効果を定量的に評価するため、水蒸気噴流と同時に吸引流を発生した場合における生体組織の凝固深さおよび凝固面積を、吸引流を併用しない場合と比較する。

屠殺後 24 時間以内の新鮮なブタの肝臓から、鋼刃メスを用いて縦横 30mm 四方、高さ 10mm 程度のブロックを切り出した。これを固定し、ブロック表面から距離 D の位置にクランプを用いて水蒸気ノズルを固定し、水蒸気噴流が鉛直に衝突するようにし、吸引併用水蒸気凝固装置から、水蒸気を供給圧 P_{st} で、吸引流を P_{sc} ($P_{sc} < 0$) で発生させた。実験に用いたパラメータを Table3.7 にまとめる。距離 D は 2 通り、 P_{st} は 3 通りとし、6 通りの条件のそれぞれに吸引あり、吸引なしの 2 つの場合について各 5 回試行した。吸引圧力 P_{sc} 、水蒸気への暴露時間、ノズル径は一定とした。

凝固した後、2.4.1 節と同様に凝固部分の断面および面積を撮影し、画像を用いて計測した。

3.4.2 実験結果

凝固深さの計測結果を Fig.3.26 に示す。なお、Fig.3.26, Fig.3.27 の箱ひげ図については、箱の上下端はそれぞれ第三四分位点と第一四分位点で、箱内の仕切りは中央値である。ひげの上下端はそれぞれ最大値と最小値であり、外れ値を考慮していない。これは試行回数が各 5 回と少ないためである。また、吸引なしの場合が白抜き、他方が吸引ありの場合である。 $P_{st} = 10\text{kPa(G)}$ のとき、吸引ありの場合は吸引なしの場合に比べて凝固深さが小さい。 $P_{st} = 30 \sim 50\text{kPa(G)}$ のとき、吸引による凝固深さの低下は見られない。また、 P_{st} と凝固深さの間に吸引なしの場合には相関はない一方、吸引ありの場合は P_{st} が大きくなると凝固深さの中央値、第一四分位点、最小値も大きくなっている。

Table 3.7 Parameters for *ex vivo* coagulation experiments with the suction integrated steam cauterization device

Parameters	Values
Distance D [mm]	1, 2
Pressure of steam P_{st} [kPa(G)]	10,30,50
Suction pressure P_{sc} [kPa(G)]	-70
Exposure time t [s]	3
Nozzle diameter [mm]	1.6

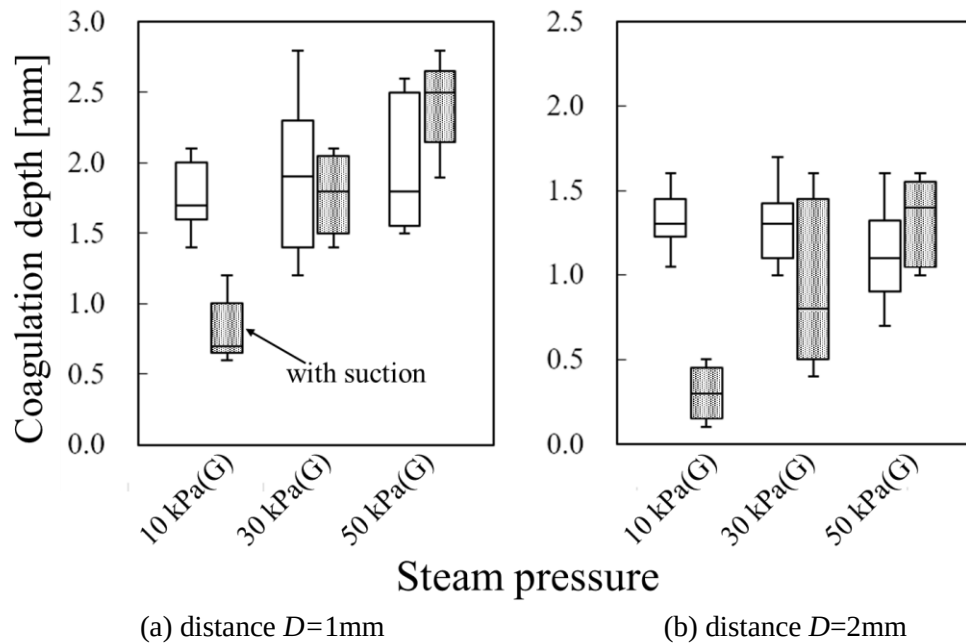


Fig. 3.26 Coagulation depth of porcine liver blocks exposed to steam-jet with suction

Fig.3.27 に凝固面積の計測結果を示す． $P_{st}=10\text{kPa(G)}$ ， $D=1\text{mm}$ のとき，吸引ありの場合は吸引なしの場合に比べて凝固面積が顕著に小さく，値のばらつきも小さい． $D=1\text{mm}$ の場合には凝固面積の中央値，最小値は小さくなっているが，傾向として小さくなっているとはいえない． $P_{st}=30\text{kPa(G)}$ の場合は， $D=1\text{mm}$ ， 2mm いずれの場合においても凝固面積は小さくなっている．

Table3.8に，凝固深さおよび凝固面積の平均値の差について吸引の有無により有意差があるかどうか t 検定をおこなった結果をまとめた．

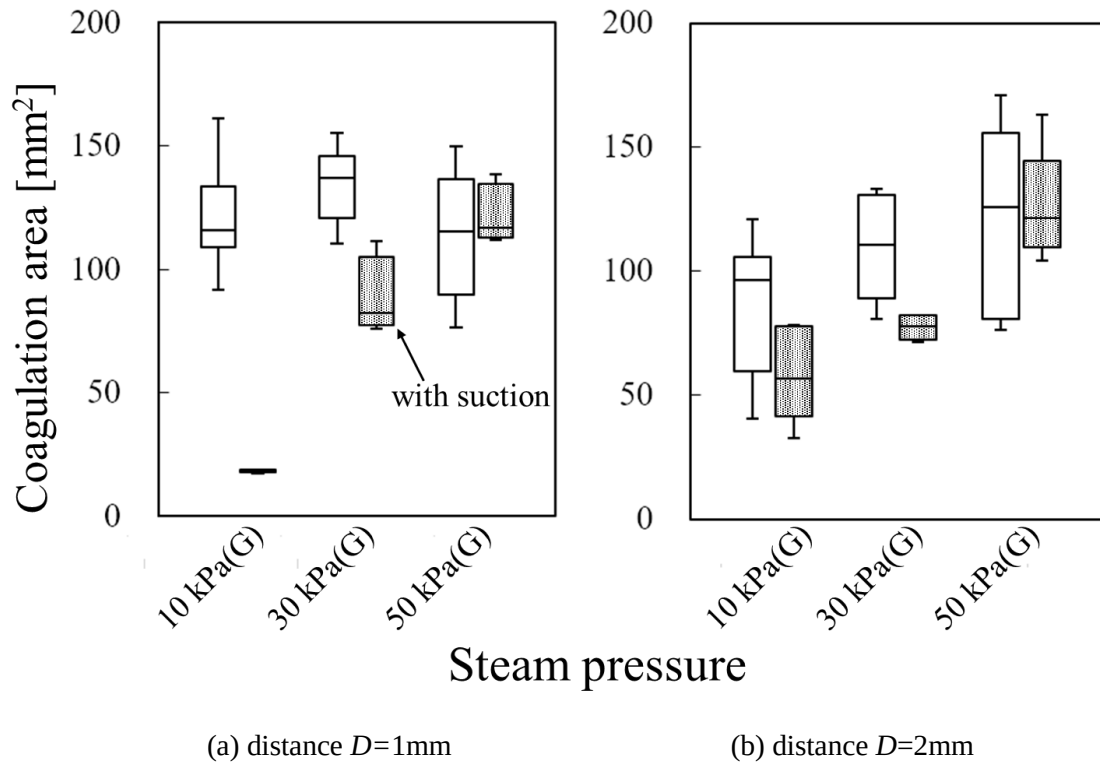


Fig. 3.27 Coagulation depth of porcine liver blocks exposed to steam-jet with suction

Distance D [mm]	Pressure P_{st} [kPa(G)]	Significant difference with/without suction flow	
		Coagulated depth	Coagulated surface area
1	10	*	**
	30		*
	50		
2	10	**	
	30		*
	50		

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Fig.3.26, Fig.3.27, Table3.8 から、吸引流の導入効果は以下のようにまとめられる。(1) $P_{st} = 10\text{kPa(G)}$, $D=1\text{mm}$ の場合には、凝固深さ、凝固面積が有意に小さくなった。特に凝固面積は顕著に小さい。(2) $P_{st} = 30\text{kPa(G)}$ の場合は、 D によらず、凝固深さを有意に減ずることなく凝固面積を有意に低減できている。(3) $P_{st} = 50\text{kPa(G)}$ の場合、吸引流による有意な効果は確認されなかった。

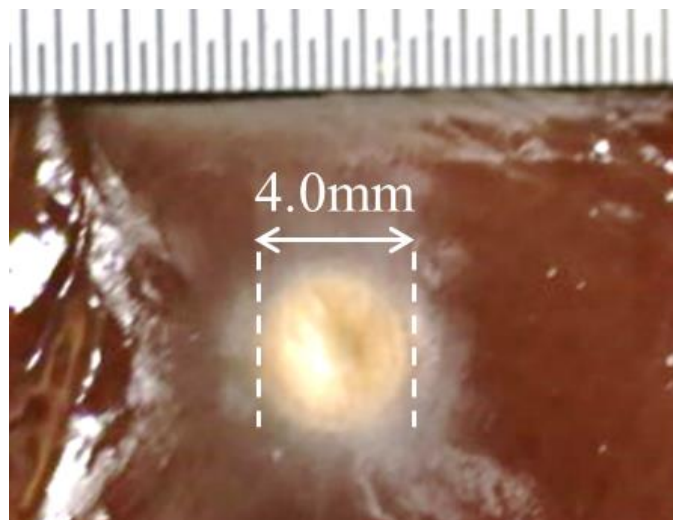


Fig. 3.28 Apparatus of a coagulated part of liver with the suction-closure coagulation

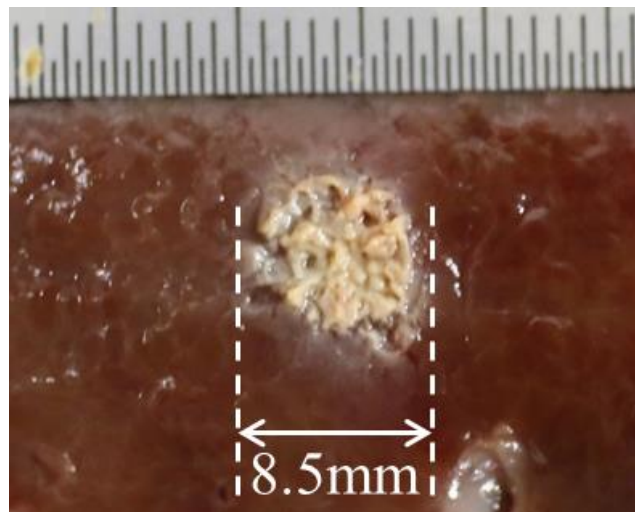


Fig. 3.29 Apparatus of a coagulated part of liver with the contactless coagulation

(1), (2)の異なる傾向について、実験を通してそれぞれ異なる凝固過程が観察された。(1)の条件では、外側ノズルが肝臓を吸着し、閉鎖空間を形成して水蒸気噴流が作用していた。そのため、凝固領域は Fig.3.28 に示すように外側ノズルの外径に制限されたため、凝固面積およびそのばらつきが小さくなったと考えられる。(2)の条件では Fig.3.2 で想定したような非接触状態で水蒸気噴流が衝突し、吸引流が拡散する水蒸気を回収していた。凝固領域の外観は、Fig.3.29 に示すとおり Fig.3.28 とは異なるものであった。

3.4.3 考察

吸引流の導入目的は、水蒸気噴流による加熱と拡散抑制を両立させることであった。

(1)の吸着閉鎖凝固は、対象を吸着することで水蒸気の拡散を防ぐ。凝固面積はノズル外径により決定し限定される一方、凝固深さは有意に減少する。したがって、範囲を限定した浅い面的焼灼を実現したい場合は有用な凝固法であるといえる。

吸引流による凝固面積限定が有意に見られた水蒸気の供給設定圧力の範囲は10~30kPa(G)であり、50kPa(G)の場合は凝固面積の低減は見られなかった。この結果は、3.2節のCFDにより示された、吸引圧-60kPa(G)以下かつ17.5kPa(G)から22.5kPa(G)の範囲内の圧力において吸引による水蒸気の拡散抑制が見られる、という結果に概ね合致する。10kPa(G)という低い水蒸気の供給圧力でも凝固面積が低減したのは、距離1mmのときは後述する吸着閉鎖凝固という別の現象に移行したためであり、距離2mmのときは吸引により凝固深さが有意に小さくなったことから、水蒸気噴流が衝突していない過吸引の状態にあったためであると考えられる。30kPa(G)という高い水蒸気の供給圧力でも凝固面積が低減したのは、装置の設定圧力が30kPa(G)の場合、対象となる0~3秒の間では実際の水蒸気の圧力は27~30kPa(G)と低下していることによると考えられる。また、CFDでは気体の熱交換、凝縮現象、凝縮液滴、凝縮液膜を考慮していないため、これらが熱伝達率の減少要因になった可能性がある。

凝固深さが減少した原因は2つ考えられる。ひとつは、3.2.3節のCFD解析における過吸引状態になっている可能性である。CFDにおいては衝突壁面の変形を考慮していないが、壁面がノズル側に凸な曲面を形成して吸着された場合、過吸引状態で形成されている水蒸気流との接触が発生し、凝縮すると考えられる。この凝縮量が水蒸気噴流の衝突よりも少ない場合、凝固対象への熱入力小さくなり、凝固深さが小さくなる。もうひとつは、水蒸気の流速増加による凝縮熱伝達率の低下である。閉鎖空間内が吸引により負圧になることから、水蒸気と雰囲気との差圧が大きくなり、水蒸気の流速が増加することが予測される。2.2.3節の解析結果から、水蒸気の流速増加により凝

縮熱伝達率が低下することが示されている。これら 2 つの原因のひとつあるいは両方により、吸着閉鎖凝固は凝固深さが小さくなったと考える。

(2)の非接触凝固は、対象に衝突した水蒸気噴流を吸引流により回収することで水蒸気の拡散を防ぐ。凝固面積は吸引なしの場合に比べ有意に抑制されるが、焼灼範囲が常に一定になるわけではない。凝固深さは吸引なしの場合に比べ減少傾向にあるが、有意な減少とはいえない。したがって、比較的広い範囲を 1.5mm~2mm 程度の深さまで凝固したい場合に適した技術であると言える。なお、凝固深さは作用時間を延長することで拡大できる。

ただし 2.4.3 節でも述べたように、この 2 つは単純な優劣があるものではない。

3.5 まとめ

3.1 節では、吸引流を水蒸気噴流と組み合わせることで副次的な熱傷や腹腔鏡の視野を妨げる原因となる拡散水蒸気を回収すること、そしてこれを実現する二重管ノズルを提案した。吸引流の導入により、拡散水蒸気の吸引回収、拡散水蒸気による副次熱傷の抑制を目指した。

3.2 節では、水蒸気噴流の周辺に吸引流を発生させ、水蒸気が対象に衝突し、かつ拡散水蒸気が回収されるという現象の発生可能性を CFD 解析により検討した。解析結果より、二重管ノズルの外側ノズルを内側ノズルより 1mm 延長する構造とし、水蒸気供給圧 20kPa(G)前後、吸引圧-60kPa(G)以上で運用することで水蒸気の拡散抑制と水蒸気噴流を用いた凝固止血が両立すると考えられた。

3.3 節では、3.1 節で提案した水蒸気噴流と吸引流を組み合わせ、水蒸気の拡散を防ぐとともに凝固止血を実現する装置として、吸引併用水蒸気凝固止血装置を開発した。開発にあたっては、2.3 節にて製作した水蒸気噴流生体凝固装置に吸引系を導入し、水蒸気噴流と吸引流が併用できる新たなノズルを開発することとした。

3.4 節では吸引流の併用効果を定量的に評価するため、水蒸気噴流と同時に吸引流を発生した場合における生体組織の凝固深さおよび凝固面積を、吸引流を併用しない場合と比較した。実験を通して、吸着閉鎖凝固と非接触凝固の 2 つの現象が確認された。吸着閉鎖凝固は、対象を吸着することで水蒸気の拡散を防ぎ、凝固面積はノズル外径により決定し限定される。ただし凝固深さは有意に減少するため、範囲を限定した浅い面的焼灼を実現したい場合は有用な凝固法である。非接触凝固は、対象に衝突した水蒸気噴流を吸引流により回収することで水蒸気の拡散を防ぐ。凝固面積は吸引なしの場合に比べ有意に抑制されるが、焼灼範囲が常に一定になるわけではない。比較的広い範囲を 1.5mm~2mm 程度の深さまで凝固したい場合に適した凝固法と言える。

第四章

水蒸気凝固止血法の効用評価

本章では、実際の臨床を想定し、提案手法が生体を与える効用を定性的に評価し、その有効性を示す。ブタを用いた *in vivo* 開腹手術および腹腔鏡下手術環境をつくり、実際に止血を試みた。また、その際に凝固した組織を採取・切片化し、組織像観察をおこなった。さらにこれを踏まえ、既存の外科手術用エネルギーデバイスとの効用比較を *ex vivo* で製作した凝固組織切片の組織像観察を通しおこなった。最後に、これらの結果として得られた、臨床適用にむけた本手法の知見・課題をまとめる。

4.1 *in vivo* 機能評価

4.1.1 目的と方法

本実験では、提案する水蒸気噴流による凝固止血法および水蒸気噴流と吸引流を併用した凝固止血法により、肝実質の出血を止血できることを *in vivo* 実証することを目指した。

ブタを用いて模擬手術をおこない、水蒸気凝固止血法による肝臓の止血を試みた。体重 40kg 程度で去勢した LW 種の SPF ブタを用い、実験中は気管挿管により全身麻酔（イソフルランによる吸入麻酔）管理下におき、手術台に仰臥位に固定した。開腹手術環境を模する場合、腹部を切開したのち肝臓を把持できる程度に引き出してから、鋼製鉗子により肝実質を破碎し、出血させた。腹腔鏡下手術環境を模する場合、腹部に十分な数のトロッカを挿入し、気腹装置により CO₂ 気腹をおこない、外科内視鏡システムにより腹腔内を可視化した。さらに適当な腹腔鏡下手術用鉗子を用い、肝実質を破碎し、出血させた。操作は医師の監督・指導のもと非医師により実施された。凝固止

血には、3.3 節で開発した吸引併用水蒸気凝固止血装置を用いた。水蒸気の圧力は条件により設定し、吸引圧は-70kPa(G)で一定とした。開腹手術においては開腹手術用のノズルを、腹腔鏡下手術においては長手の腹腔鏡下手術用のノズルを使用した。

実験は東京医科歯科大学低浸襲医学研究センターならびに動物実験センターの監修および東京医科歯科大学動物実験委員会の承認のもと動物実験倫理に十分配慮し実施された。

4.1.2 開腹手術における水蒸気凝固止血法

4.1.2.1 水蒸気のみによる止血

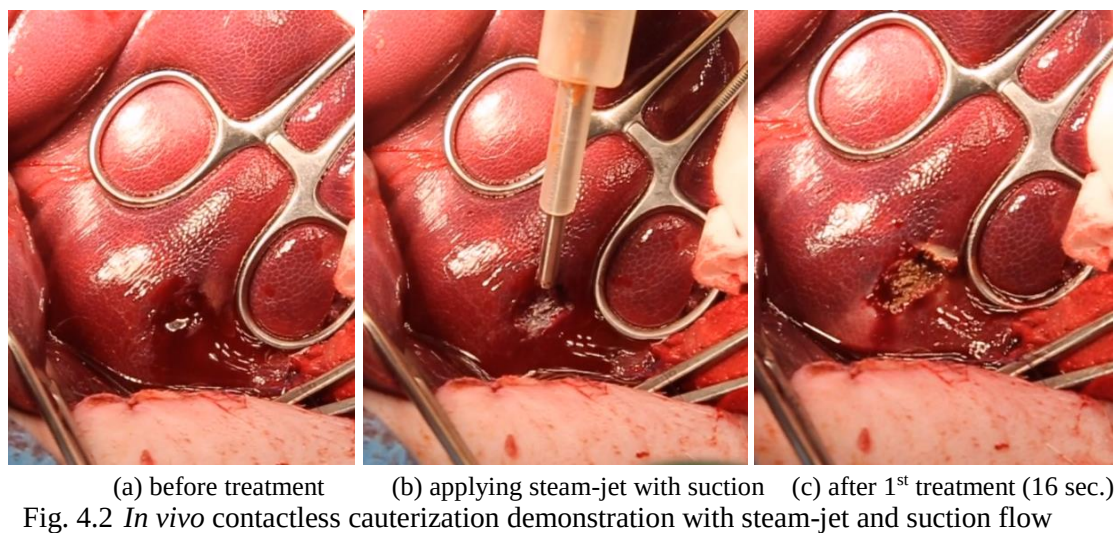
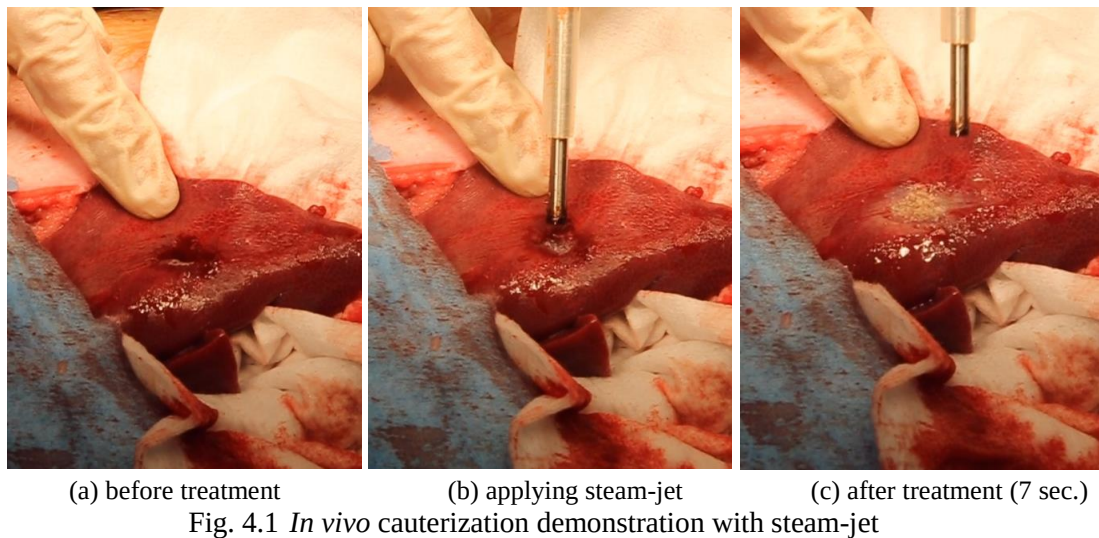
吸引併用水蒸気凝固止血装置を用い、吸引流を発生させず、水蒸気噴流のみによって凝固止血をおこなった。2.5 節においておこなった凝固止血と比較すると、ノズル径が 1mm から 1.6mm になり、ドレン除去機構が追加されている。水蒸気の供給圧は 20kPa(G)とした。

Fig.4.1 に結果を示す。Fig.4.1(a)に示す肝実質上の創傷（直径約 5mm、深さ約 2mm 程度の円形）に対し、Fig.4.1(b)のように水蒸気噴流のみを作用させた。7 秒間作用させた後、Fig.4.1(c)に示すとおり凝固止血が達成された。作用中、創傷の周辺に凝縮水および血液が飛散した。作用後、創傷の辺縁部全体に副次的な熱傷が発生した。Fig.4.1 に示した例の他、同様な 1 例の凝固止血に成功した。作用時間は 11 秒であった。

4.1.2.2 水蒸気噴流および吸引流による非接触止血

吸引併用水蒸気凝固止血装置を用い、吸引流を発生させ、水蒸気噴流と併用して凝固止血をおこなった。水蒸気の供給圧は 30kPa(G)とした。

Fig.4.2 に結果を示す。Fig.4.2(a)に示す肝実質上の流血する創傷(直径約 7mm、深さ約 3mm)に対し、Fig.4.2(b)のように水蒸気噴流および吸引流を創傷部に作用させた。16 秒間



作用させた後，Fig.4.2(c)に示すとおりに凝固止血が達成された．作用中，創傷面からの流血は一部が吸引され，一部が噴流により下方へ凝縮水とともに排除された．血液・凝縮水の飛散は視認されなかった．一部，副次的な熱傷が確認された．Fig.4.2 に示した例の他，同様な2件について凝固止血を試み，1例では26秒の作用後に成功した．1例では25秒の作用後に止血を断念した．

4.1.2.3 水蒸気噴流および吸引流による吸着閉鎖止血

吸引併用水蒸気凝固止血装置を用い，水蒸気の供給圧を10kPa(G)としたとき，ノズルが凝固対象を吸着し，閉鎖空間を形成しながら作用した．作用の様子をFig.4.3 に示

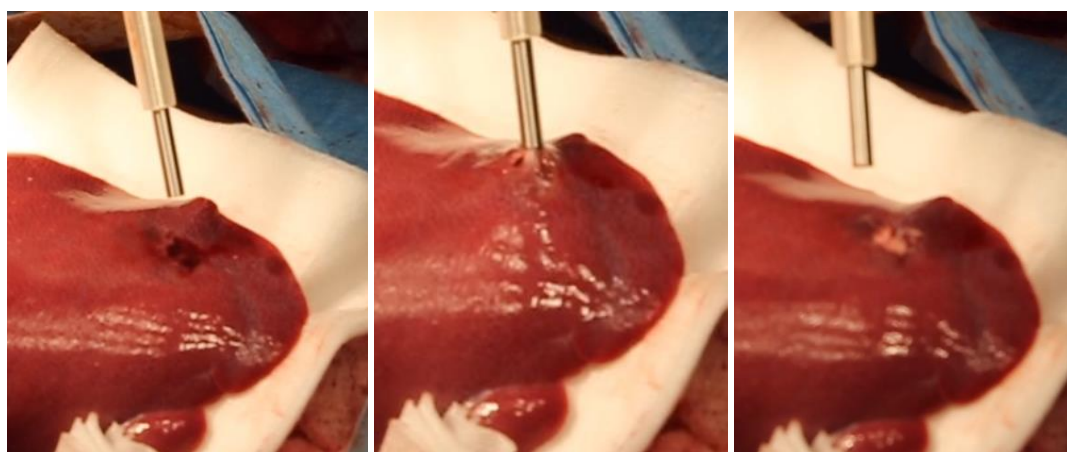
す。Fig.4.3(a)に示す肝実質上の流血する創傷（直径約 7mm，深さ約 2mm）に対し，Fig.4.3(b)のように肝をノズルで吸着しながら作用させた。8 回の吸着，合計 12 秒間の作用によって Fig.4.3(c)に示すとおり止血が達成された。作用中，凝縮水および血液の周囲への飛散，副次熱傷は確認されなかった。Fig.4.3 に示した例の他，同様な 1 例について凝固止血を試み，同様に吸着閉鎖現象が確認され，10 秒の作用後に成功した。

4.1.2.4 模擬肝切除術

吸引併用水蒸気凝固止血装置を凝固止血デバイスとして，モノポーラを切開デバイスとして併用し，肝切除術を模擬的に実施した。施術段階ごとの様子を Fig.4.4 に示す。Fig.4.4(a)に示すように，腹部から露出させた肝をモノポーラの Cut モードで切離した。凝固止血作用ははたらいておらず，切開部から流血した。この切開部に Fig.4.4(b)に示すようにノズルを接近させ，水蒸気噴流および吸引流を作用させた。水蒸気の供給圧は 30kPa(G)とし，非接触での凝固止血をねらった。15 秒程度の作用の結果，概ね切開部全域において凝固止血が達成された。周囲に水蒸気および血液の飛散は確認されなかった。熱変性範囲も切開部に限定されており，周囲に副次的な熱傷は確認されなかった。ただし，Fig.4.4(c)中白矢印で図示する部分にある太い血管においては止血が達成されず，出血が継続した。ただし血管の位置は容易に特定できるため，Fig.4.4(d)のように機械的にクリッピングすることで封止を実現すれば，肝切除が実施できることが実証された。このように，水蒸気による凝固止血法のみでは止血が難しい大きさの血管に対して別途封止方法を導入することの有効性が確認された。

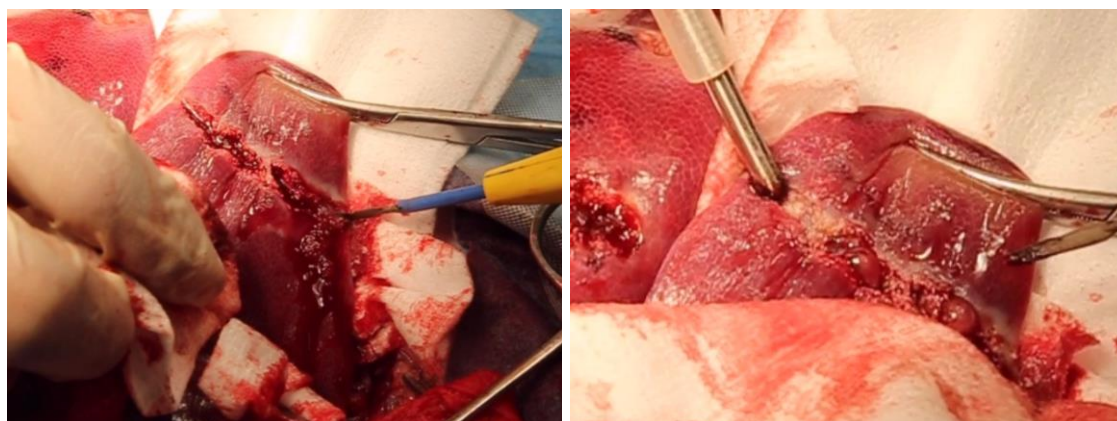
4.1.3 腹腔鏡下手術における水蒸気凝固止血法

腹腔鏡下において，吸引併用水蒸気凝固止血装置を用いて凝固止血をおこなった。水蒸気の供給圧力は 30kPa(G)とした。作用の様子を Fig.4.5 に示す。Fig.4.5(a)のように腹腔鏡下で肝の切離をおこない Fig.4.5(b)のように水蒸気噴流および吸引流を切離面に作用させた。21 秒間作用させた後，作用部においては Fig.4.5(c)のように凝固止血が達成された。Fig.4.5 に示した例の他，同様に 1 件の凝固止血を試み，18 秒の作用後に成功した。



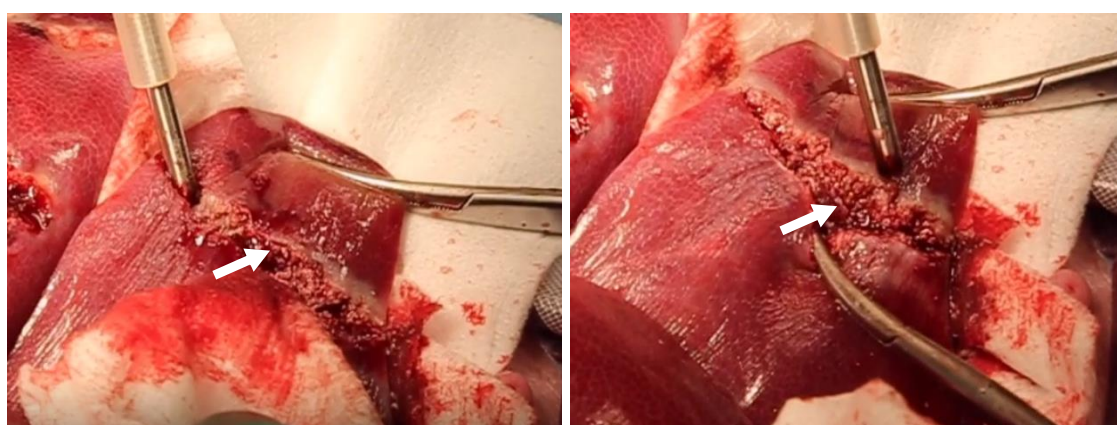
(a) before treatment (b) applying steam-jet with suction (c) after treatment (12 sec.)

Fig. 4.3 *In vivo* closure cauterization demonstration with steam-jet and suction flow



(a) resection with monopolar

(b) cauterization with steam-jet and suction



(c) finding the large vascular

(d) mechanical clipping with the forceps

Fig. 4.4 *In vivo* demonstration of cauterization in liver resection with steam-jet and suction flow.

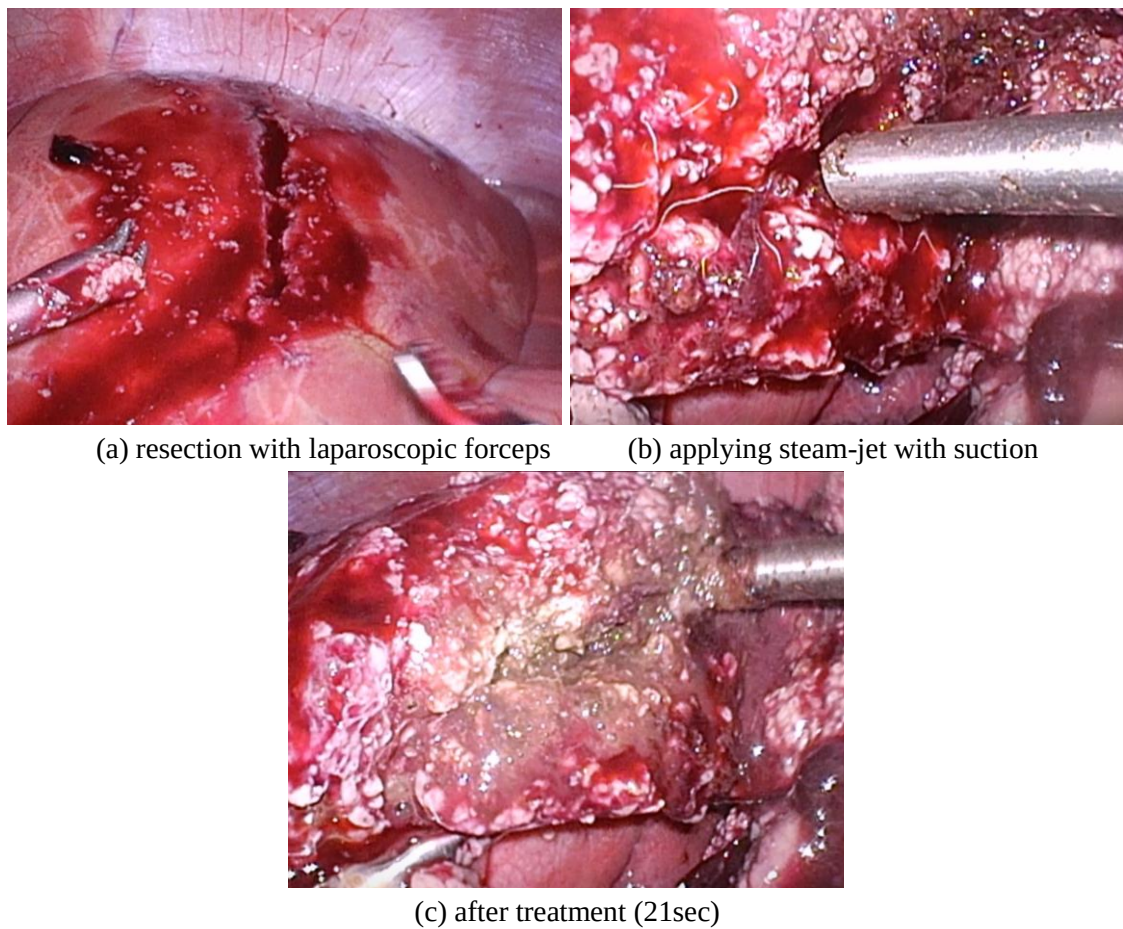


Fig. 4.5 *In vivo* laparoscopic cauterization demonstration with steam-jet and suction flow.

このほかに、多量の出血をしている脈管部分に限定して止血を試みた。作用の様子を Fig.4.6 に示す。Fig.4.6(a)中央矢印部に見られる直径 3mm 程度の脈管に対し、Fig.4.6(b)のように水蒸気噴流および吸引流を 40 秒間作用させた。止血は Fig.4.6(c)のとおりに失敗した。さらにこの試行の後、二重管ノズルは吸引能力を失い、Fig.4.7 に示すように拡散した水蒸気により内視鏡が曇り、術野が損なわれた。

実験後の腹腔鏡下手術用の二重管ノズルの先端を Fig.4.8 に示す。ノズル内は血液および肝実質の凝固体により閉塞しており、内側の水蒸気ノズルも確認できない。二重管ノズルを分解すると、Fig.4.9 に示すように内側ノズルの外壁全体に凝固体が付着しており、吸引路全体が閉塞されていたことが明らかになった。

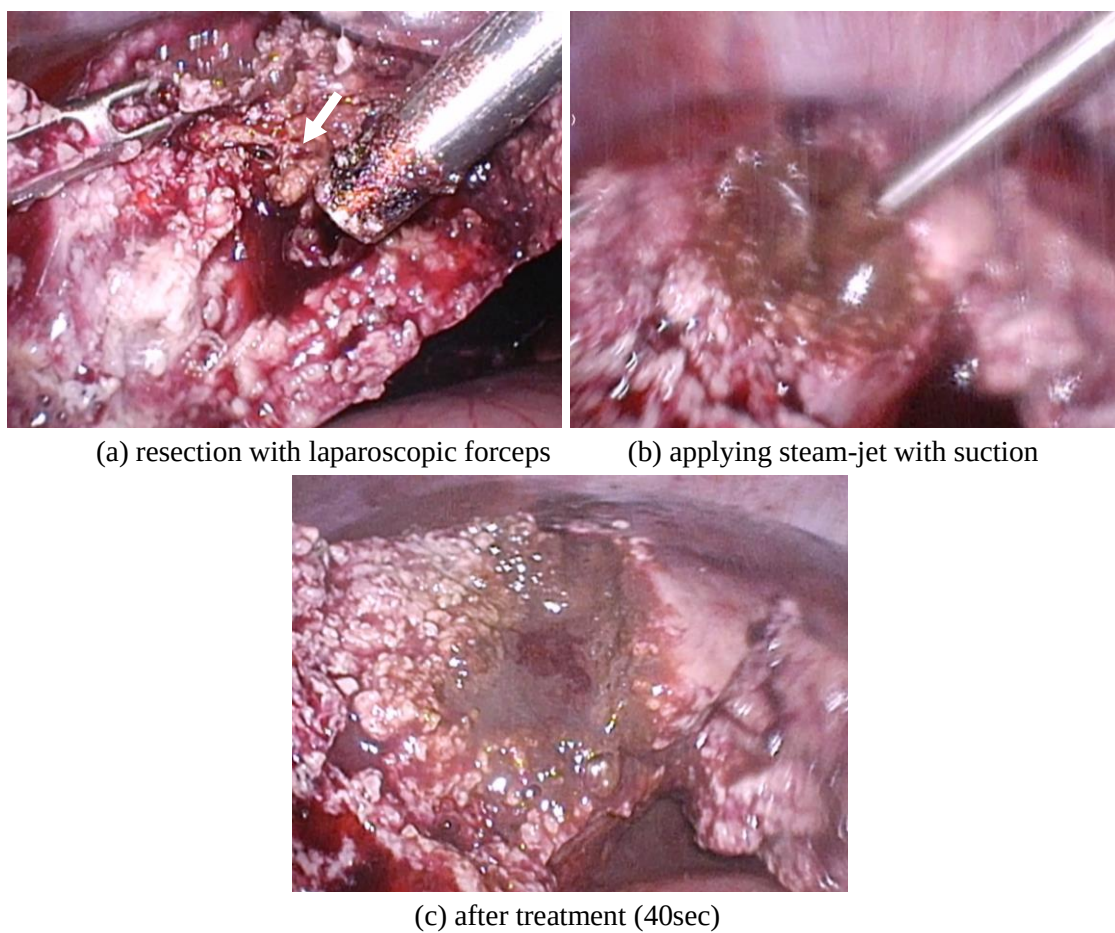


Fig. 4.6 *In vivo* laparoscopic cauterization trial for a large vascular with steam-jet and suction flow.

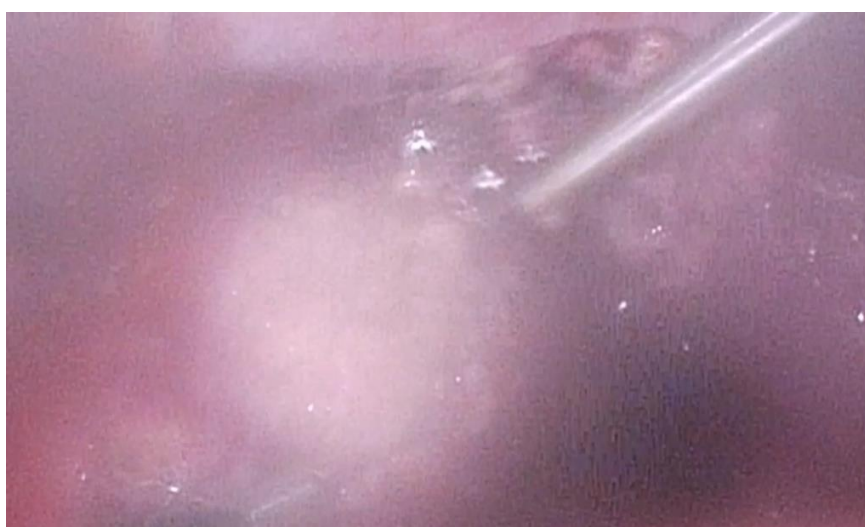


Fig. 4.7 Fogging of laparoscopic view caused by steam.

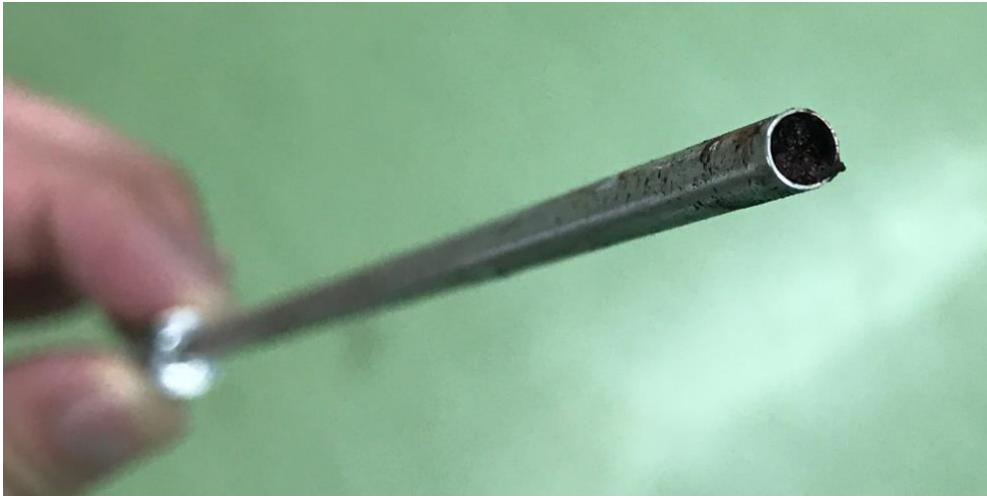


Fig. 4.8 The double-layered nozzle occluded with coagulum of blood and liver parenchyma after *in vivo* cauterization experiment.

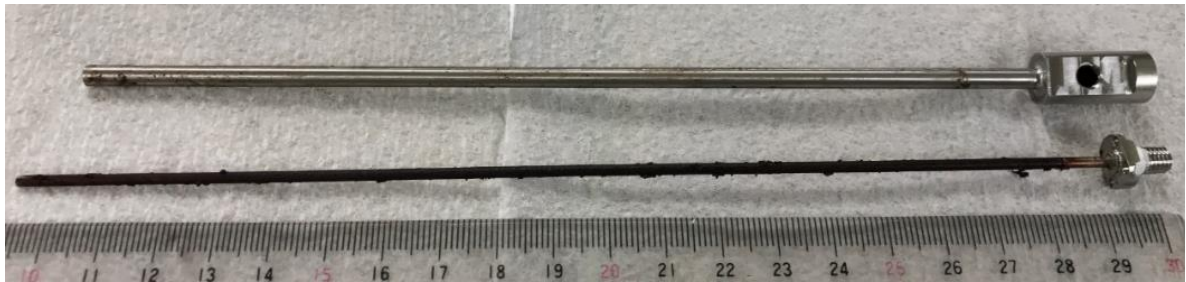


Fig. 4.9 Disassembled double-layered nozzle after *in vivo* cauterization experiment.

4.2 凝固止血機序の病理組織学的評価

4.2.1 目的と方法

4.1 節において、水蒸気噴流および吸引流を併用した凝固止血が実証された。第二章および第三章では提案手法の作用を工学的に明らかにしたが、生体における凝固止血機序については未解明であった。そこで、*in vivo* 実験にて凝固止血された組織を観察し、病理組織学的評価を行なうことで、この機序を明らかにすることを目指した。

まず、*in vivo* 実験（開腹手術）で凝固止血した後、対象となった肝臓から凝固部分を含むブロックを Fig.4.10 に示すように摘出した。その後すぐ、Fig.4.11 に示すように

高さ 10mm, 縦横 15mm 四方形程度のブロックとして凝固部分を切り出し, 中性緩衝ホルマリン 10%溶液にて固定した. 48 時間程度固定した後, パラフィンに包埋しパラフィンブロックとし, 凝固部分の中央をとる断面において切片を作製した. 1ブロックにつき2枚の切片を切り出し, それぞれ Azan 染色および Masson-Trichrome 染色を実施した (染色法の詳細については Appendix B 参照). この内, 検討においては Fig.4.12 に示す作製した組織標本を, 光学顕微鏡を用いて観察・撮影し, 組織評価を実施した.

4.2.2 組織像による凝固止血機序の検討

Fig.4.13 に非接触で水蒸気噴流および吸引流が作用した創傷部の Azan 染色組織像を示す. 表面に凝固層 (図中 a1, 紫色) が形成され, 内部には血球が集中している層 (図中 a2, 黄色) が見られる. a1 層と a2 層の間には白色の層 (図中 a3) があるが, この部分は細胞が熱変性したが凝固体を形成する前段階の層であると考えられる. そのため, 熱で急性壊死した層であると考えられる. 図中 a4 部分では肝実質が裂けており, 内部には血液と見られるものが残っており, この部分から出血していたと考えられる. 裂け目 a4 内部は一様に凝固層を形成しており, ここから a4 内においても水蒸気が凝縮し, 出血部分を含め表面全体を凝固したことがわかる. 一方 a4 以外には水蒸気が侵入した痕跡は見られなかった. ただし, Fig.4.13 からは空気が血管内に侵入した可能性も否定できない. なお, 最も深部まで変性している部分において, a1 層の深さは 1.2mm, a3 層の深さは 0.6mm, a2 層は 0.3mm であった. 3.4 の *ex vivo* 実験では作用時間 3 秒により凝固深さが最大 1.5mm であった条件で, Fig.4.13 は 16 秒作用させた結果である. a1 層および a3 層の深さを合計しても凝固変性深さは 1.8mm であり, *in vivo* で凝固深さは *ex vivo* に比べて小さくなっている. これは, *in vivo* では流出した血液により表面の凝縮熱が奪われること, 肝内部で灌流する血液により熱が輸送されることにより, 深部の温度上昇速度が小さくなったことによると考えられる. なお, Fig.4.14 に Masson-Trichrome 染色組織像を示すが, このとき a3 層とその下の健常領域の鑑別が難しいことがわかる.



Fig. 4.10 Extracted porcine livers coagulated in the *in vivo* cauterization experiment.

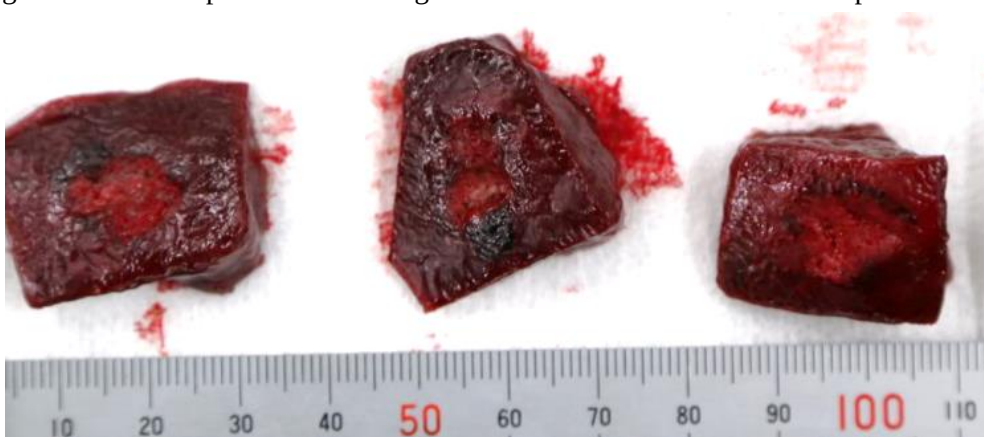


Fig. 4.11 Blocks of porcine coagulated livers.

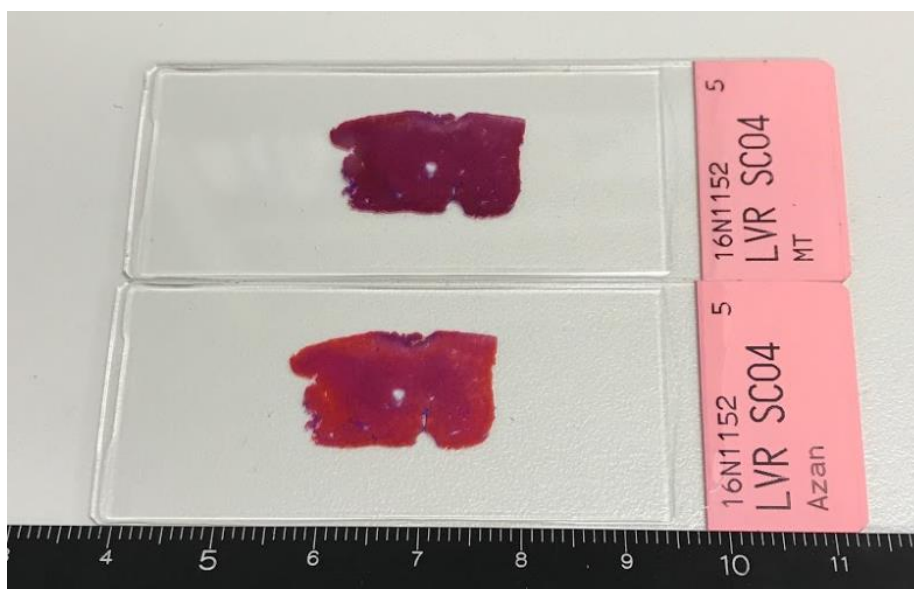


Fig. 4.12 Specimens with different stains created from a coagulated porcine liver block

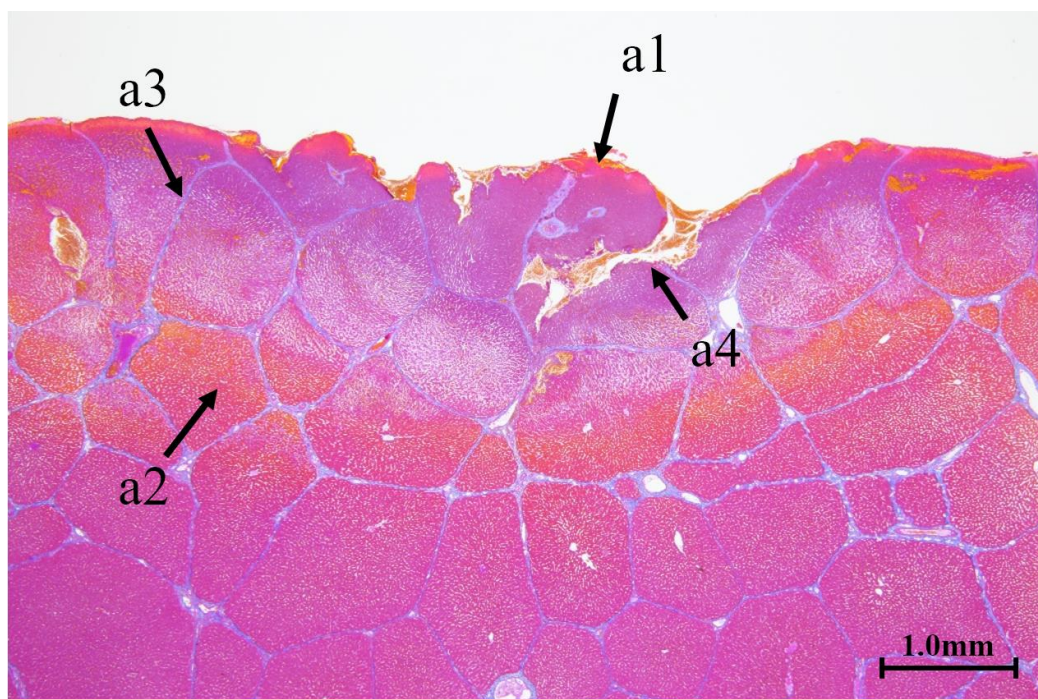


Fig. 4.13 Microscopic image of the coagulated porcine liver in the *in vivo* experiment with the contactless treatment (16 sec.) by steam-jet and suction flow (x40, Azan stain).

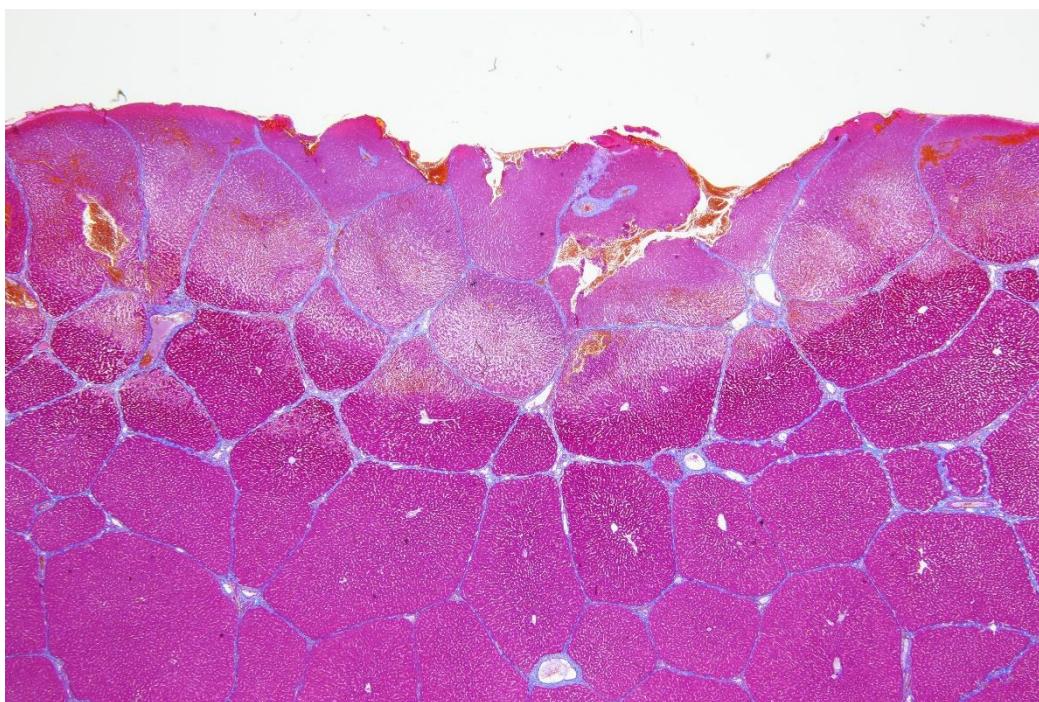


Fig. 4.14 Microscopic image of the coagulated porcine liver in the *in vivo* experiment with the contactless treatment (16 sec.) by steam-jet and suction flow (x40, Masson-Trichrome stain).

Fig.4.15 に吸着閉鎖止血をおこなった場合の創傷部の Azan 染色組織像を示す。表面に凝固層（図中 b1, 紫色）が形成され、血球が集中している層（図中 b2, 黄色）が見られる。Fig.4.13 に見られた白色の急性壊死層は確認できない。これは、凝固変性温度に到達したのは表層のみであり、b2 層は急性壊死にいたらない温度（50℃以下）に保たれたことを意味する。この原因として 2 つの可能性のうちひとつ、あるいは両方による効果であることが考えられる。ひとつは熱伝達率が小さくなった可能性である。吸着閉鎖状態においては水蒸気ノズルの雰囲気圧力が負圧になるため、雰囲気との差圧に依存する水蒸気流速は大きくなる。そのため 2.2.3 の解析結果より熱伝達率は低下すると考えられる。この場合、血液灌流による放熱が優位になるため、表面のみが温度上昇し、深部は加熱されにくくなり、温度が 50℃を超えなかったと考えられる。もうひとつは水蒸気の凝縮温度が低下した可能性である。吸着閉鎖状態において、吸引流による負圧によって対象表面近傍で水蒸気の圧力が非接触状態に比べ小さい場合、水蒸気の凝縮温度は低下する。水蒸気の圧力は最大 30kPa(G), 吸引圧は-70kPa(G)であるため、水蒸気のゲージ圧力が最低で-70kPa(G)になる可能性がある。Table4.1 にゲージ圧が負のときの飽和水蒸気の凝縮温度を示す。ここから、65℃以上 100℃以下で水蒸気が凝縮していた可能性がわかる。

Fig.4.16 は、非接触で水蒸気噴流および吸引流が作用した創傷部において、止血に失敗した場合の Masson-Trichrome 染色組織像である。凝固層（図中 c1, 紫色）が形成され、紅色に染色された赤血球と細胞死による空白が混在する層（図中 c2/c3）が見られる。表面には血液が存在しており、止血の失敗がわかる。この出血は脈管（図中 c4）によるものと推察された。c1 凝固層の内部に含まれている中心静脈（図中 c5）および脈管（図中 c6）は凝固止血が達成された一方で、c4 は十分に凝固できていないことがわかる。なお、Fig.4.17 に示す Azan 染色組織像では、c2/c3 層と健常領域の境界が不明瞭であった。

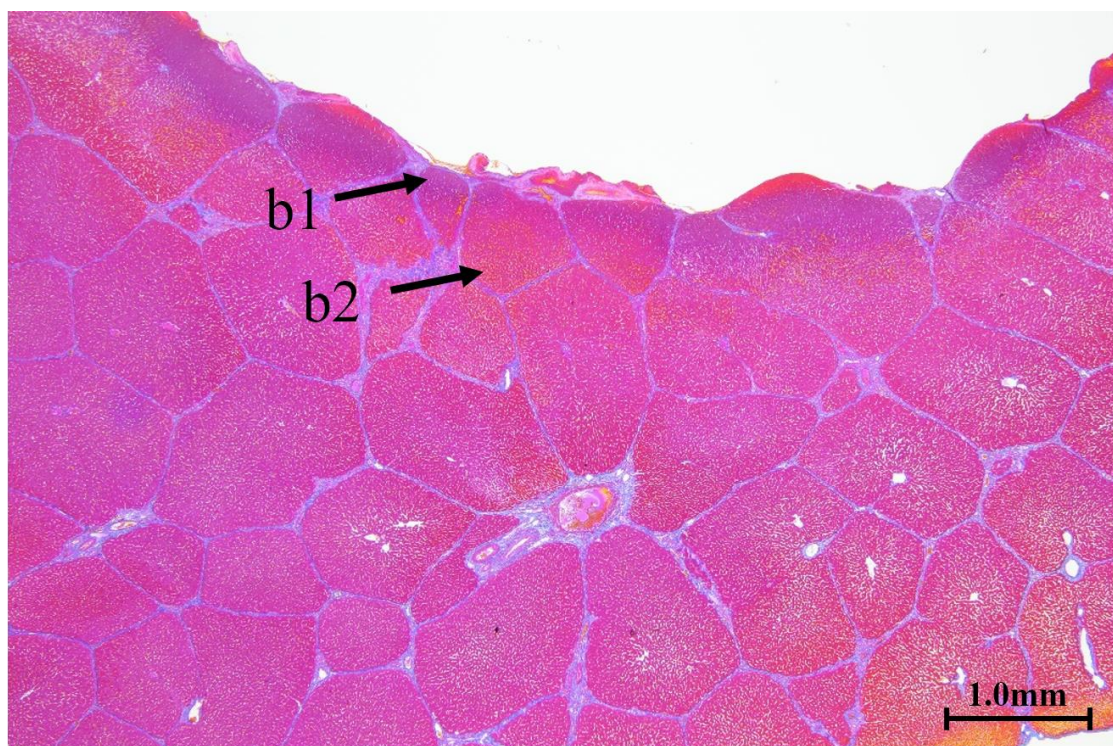


Fig. 4.15 Microscopic image of the coagulated porcine liver in the *in vivo* experiment with the suction closure treatment (12 sec.) by steam-jet and suction flow (x40, Azan stain).

Table 4.1 Properties of saturated steam[401]	
Pressure [kPa(G)]	Saturated temperature[°C]
0	99.63
-25	91.78
-50	81.34
-75	65.00

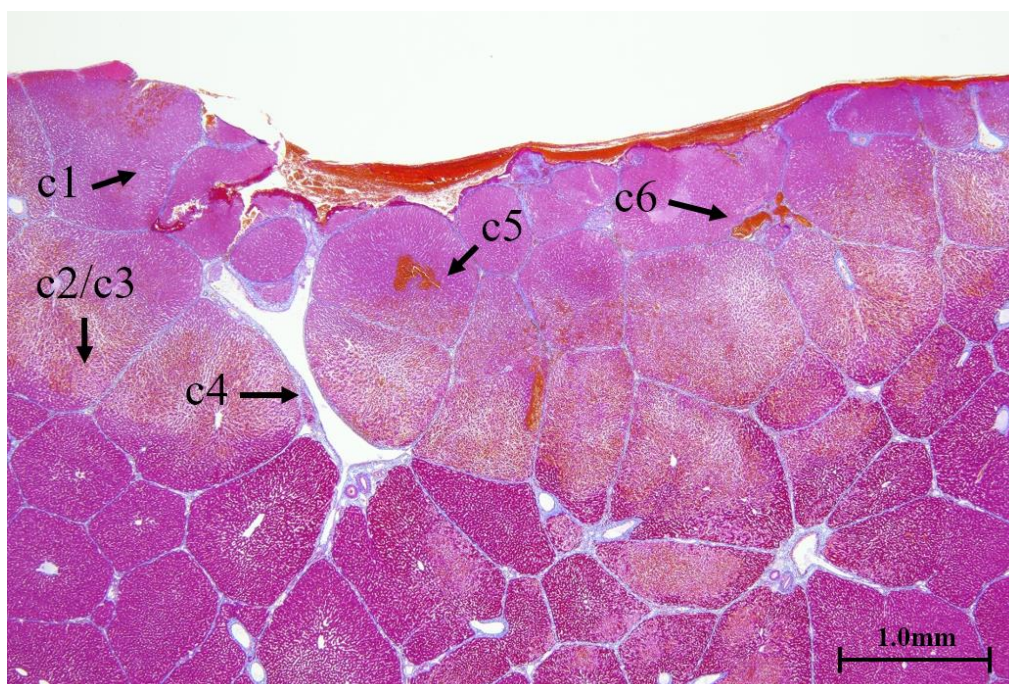


Fig. 4.16 Microscopic image of the coagulated porcine liver in the *in vivo* experiment with the contactless treatment ended in failure by steam-jet and suction flow (x40, Masson-Trichrome stain).

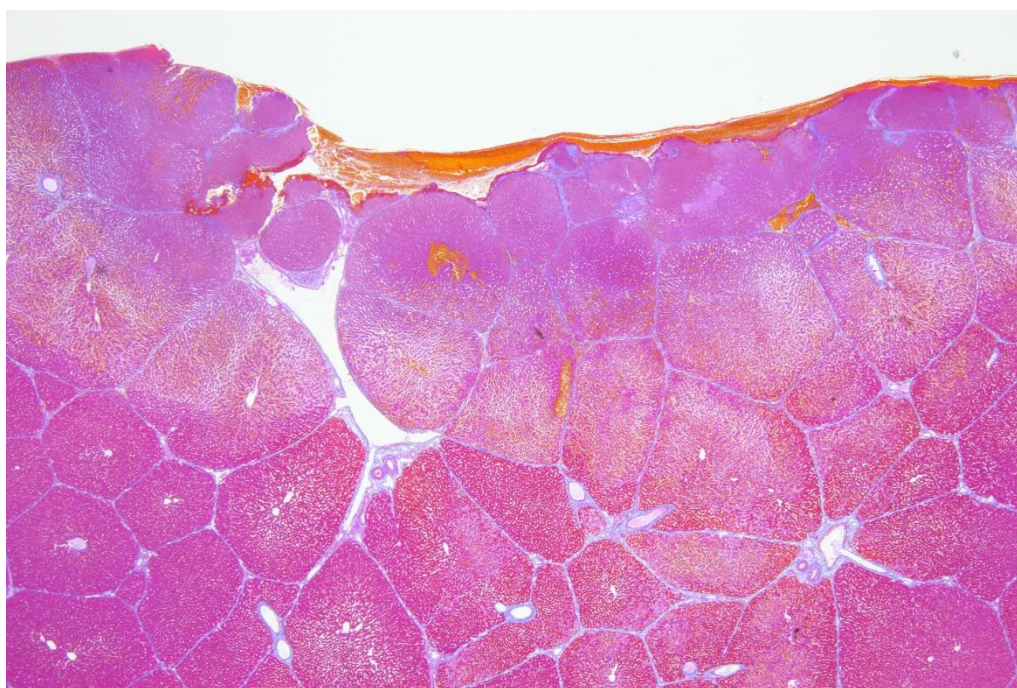


Fig. 4.17 Microscopic image of the coagulated porcine liver in the *in vivo* experiment with the contactless treatment ended in failure by steam-jet and suction flow (x40, Azan stain).

4.3 水蒸気，バイポーラ，アルゴンプラズマによる凝固形態比較

4.3.1 目的と方法

4.1 節および 4.2 節において，水蒸気噴流および吸引流を併用した凝固止血が実証され，その機序が明らかになった．しかし，提案手法の臨床における有用性が十分に示されたとは言えない．また，提案手法は焼灼を伴う侵襲度が高い技術であるため，現段階でヒトに使用して臨床的有用性を確認することは非現実的である．そこで，既に臨床での知見が蓄積されている既存の外科手術用エネルギーデバイスの凝固形態と，病理組織観察を通して比較し，提案手法の特徴を明らかにすることを目指した．

今回比較対象としたのは，作用機序が非接触・面作用型であり類似性があるアルゴンプラズマ凝固装置と，一般に用いられるバイポーラ高周波電気手術器である．アルゴンプラズマ凝固装置およびバイポーラ高周波電気手術器は，ERBE社製の高周波電気手術器 VIO 300D/ APC2 を用いた．作用対象として，屠殺後 24 時間以内の新鮮なブタ肝を用いた．作用条件を Table 4.2 に示す．比較対象となる 3 つの機器は作用原理が異なるため，厳密に同一条件で作用させることはできない．そのため，凝固深さのような定量的指標をもって比較検討することは難しい．本実験ではそれぞれの機器による凝固法の特徴が明らかになるよう，各種文献から一般的に用いられていると考えられる作用条件を適当に決定している．なお，バイポーラは通常の凝固条件と生理食塩水滴下条件での凝固の 2 通りの凝固を実施した．凝固後，高さ 3mm, 縦横 10mm 四方程度のブロックとして凝固部分を切り出し，中性緩衝ホルマリン 10% 溶液にて固定した．48 時間程度固定した後，パラフィンに包埋しパラフィンブロックとし，凝固部分の中央を通る断面において切片を作製した．切片は HE 染色（詳細は Appendix D 参照）し，光学顕微鏡にて形態的特徴を観察・比較・撮影した．

Table 4.2 Settings for ex vivo coagulation characteristics comparison

General name	Product	Settings
Bipolar electrode	ERBE VIO®300	1)Soft coag, Effect5, 50W, 3s 2)Soft coag, Effect3, 20W, 5s, with saline irrigation
Argon plasma coagulator (APC)	ERBE VIO®300/APC™2	Coag, 1mm distance, 70W, 1s
Steam-jet coagulator	—	10kPa(G), 1mm distance, no suction, 3s

4.3.2 結果と考察

まず, Fig.4.18 に比較対象となる健常肝の写真を示す. 表層から深さ方向に細胞が疎になっており, 一様に細胞核(図中紫色)が観察される. Fig.4.19 に水蒸気で凝固した肝の写真を示す. 表層の細胞および細胞核が変性し, 稠密な凝固層を形成している. 一方, 図中下方では変性が発生しておらず, 少なくとも急性の熱損傷は発生していないと考えられる. Fig.4.20 に APC で凝固した肝の写真を示す. 表面は乾燥し, 空隙の多い凝固変性領域を形成しており, 表面から一様な深さまで変性している. Fig.4.21 にバイポーラのみにより凝固した肝の写真を示す. 変性部分は乾燥し, 空隙の多い凝固部分を形成している. 凝固変性は同心円状に生じている. Fig.4.22 に生理食塩水を滴下しつつバイポーラで凝固した肝の写真を示す. 凝固領域は稠密で, 同心円状に凝固領域を形成している.

Fig.4.19～Fig.4.22 の凝固形態比較から, 水蒸気による凝固変性領域は APC およびバイポーラによる凝固とは異なり乾燥せず稠密であること, 生理食塩水滴下を併用したバイポーラによる凝固と同様の凝固変性形態を示すことがわかった. ただし, 水蒸気は表面全体に凝固領域を形成している一方, 生理食塩水滴下併用バイポーラは同心円状に凝固領域を形成している. そのため, 広範囲面の凝固には水蒸気が, 深部の凝固には生理食塩水滴下併用バイポーラが適しているといえる.

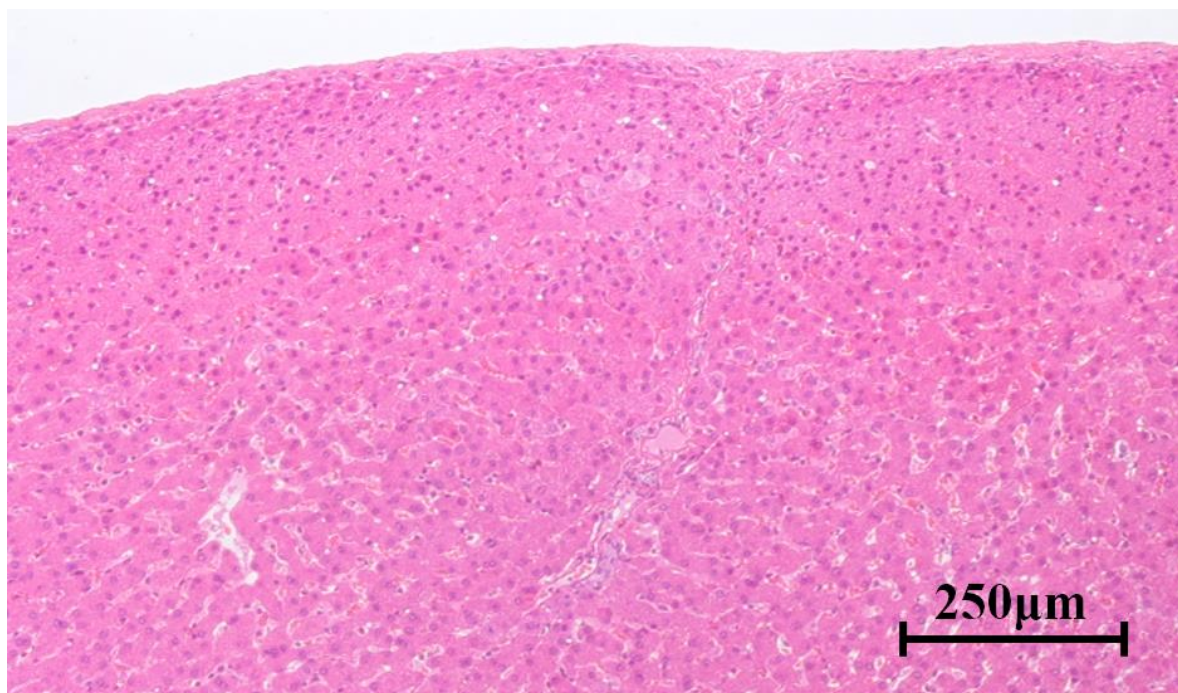


Fig. 4.18 Microscopic image of the control of an *ex vivo* porcine liver (x100, HE stain).

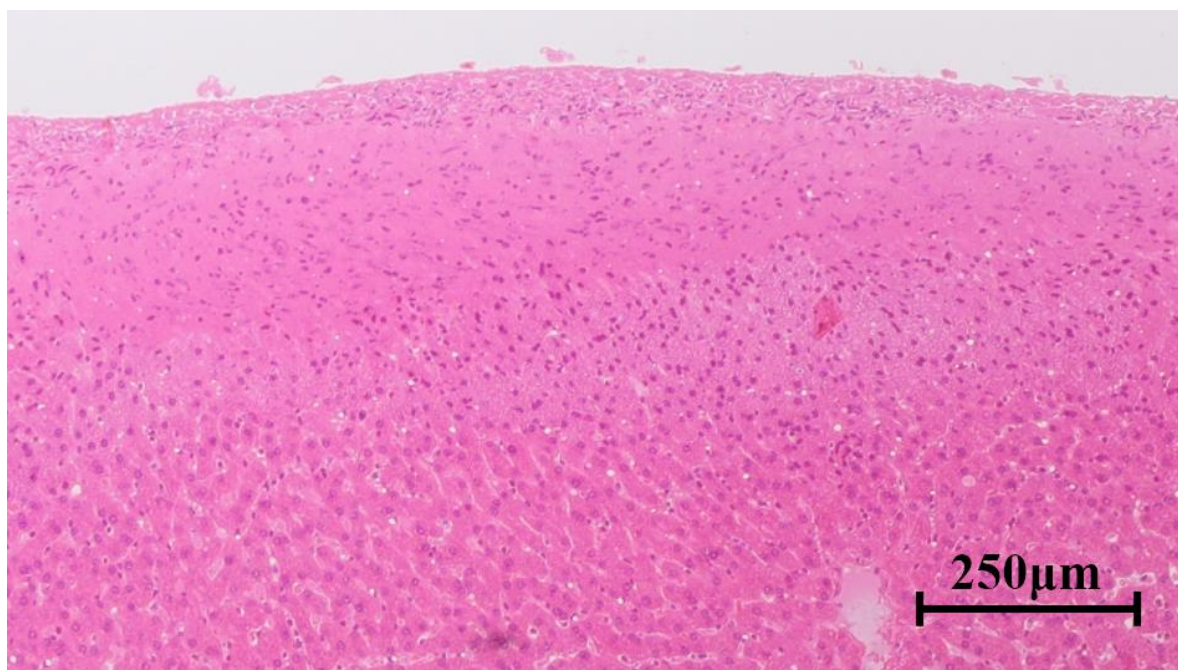


Fig. 4.19 Microscopic image of the *ex vivo* porcine liver coagulated with the steam-jet coagulator (x100, HE stain).

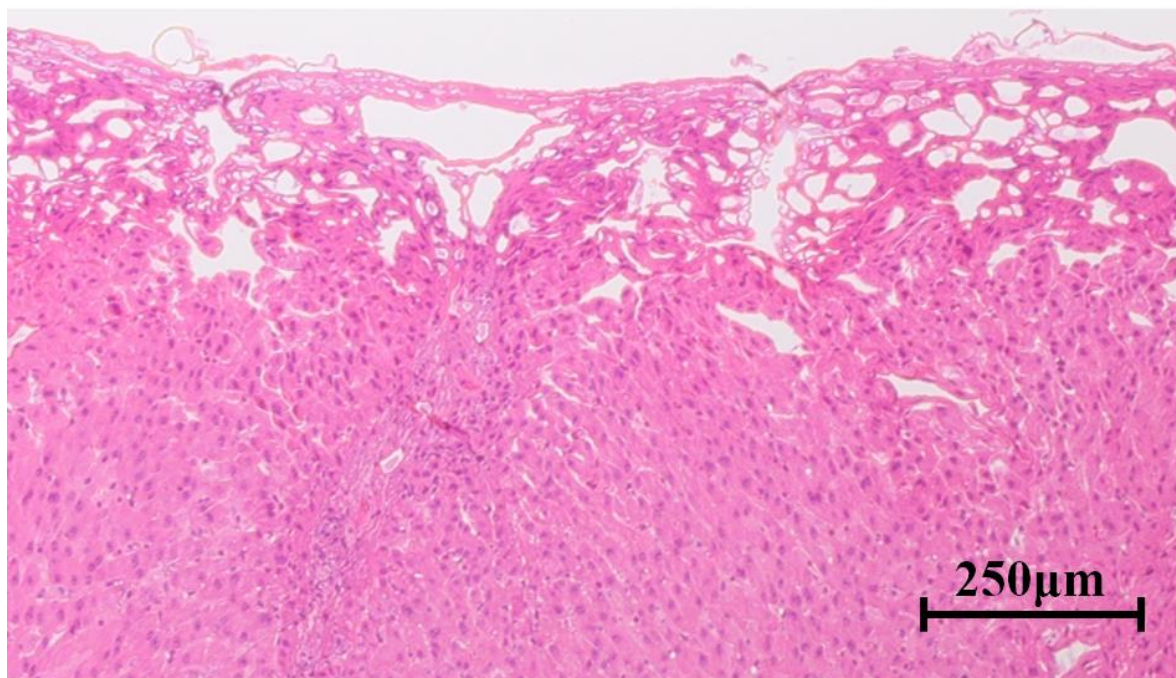


Fig. 4.20 Microscopic image of the *ex vivo* porcine liver coagulated with the APC (x100, HE stain).

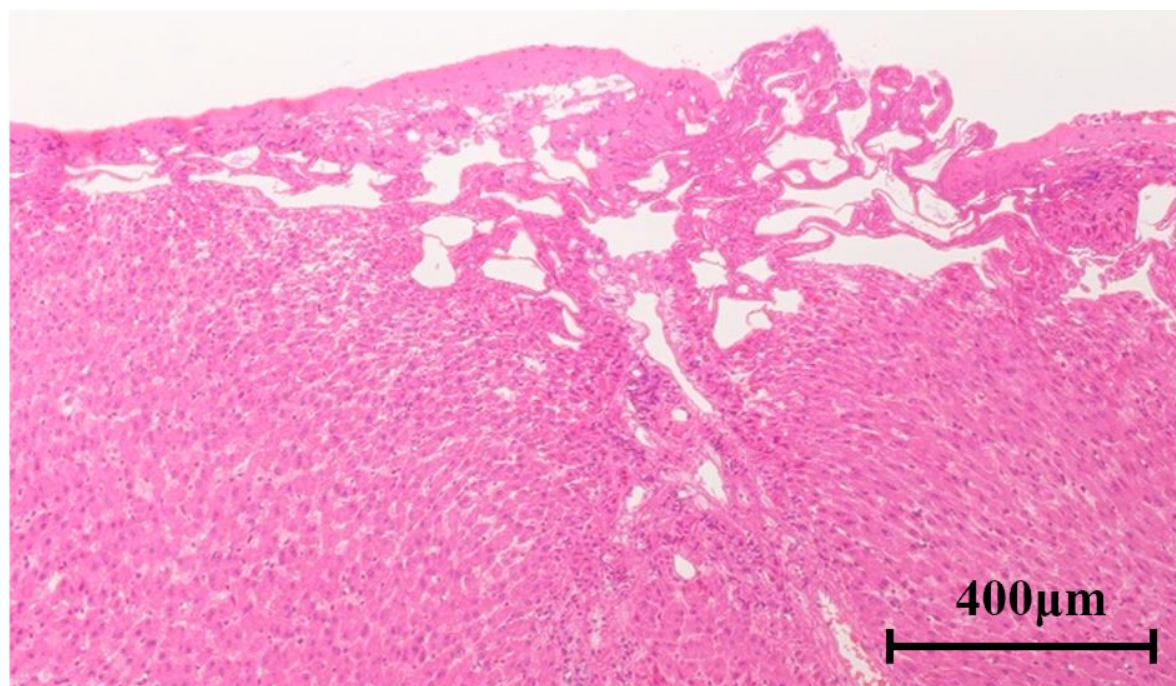


Fig. 4.21 Microscopic image of the *ex vivo* porcine liver coagulated with the bipolar electrocautery device (x100, HE stain).

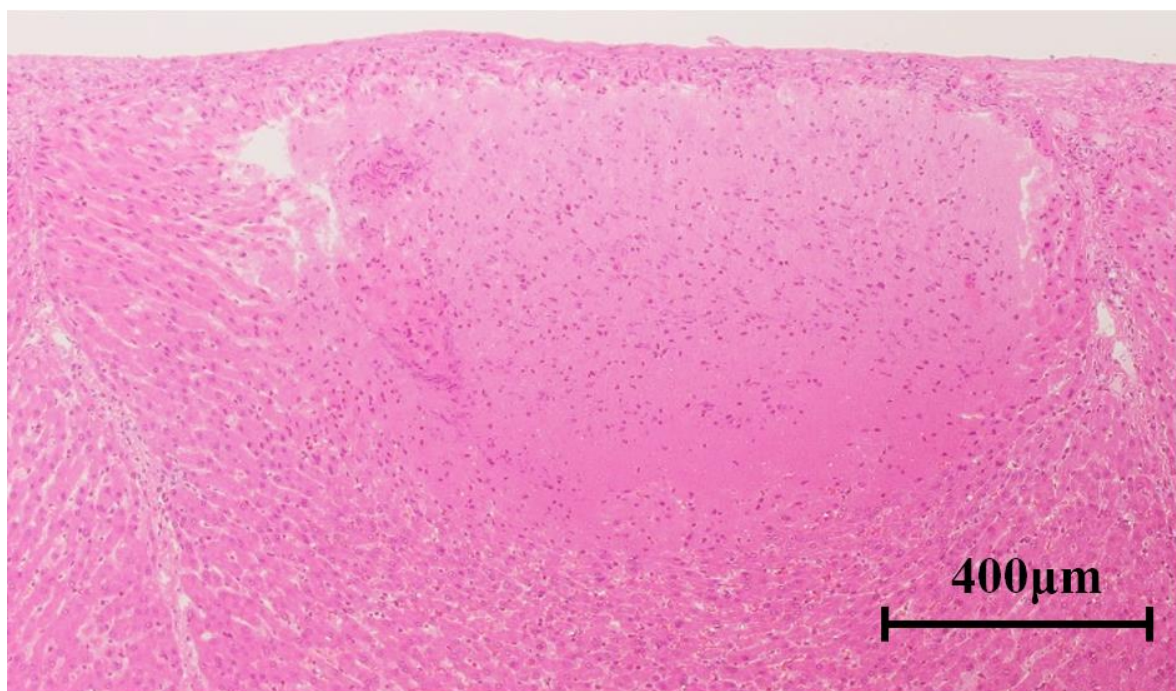


Fig. 4.22 Microscopic image of the *ex vivo* porcine liver coagulated with the saline-irrigated bipolar electrocautery device (x100, HE stain).

本比較の結果は、比較対象が 3 つと少ないことから、限定的な結果といえる。そこで、他の外科手術用エネルギーデバイスの凝固形態に関する研究と比較し、水蒸気凝固止血法の形態的特徴の分析結果の妥当性を検証する。

Hammond らは、ウシの肝臓を用いた外科手術用デバイスの比較研究において、HE 染色像を比較している[111]。この研究では Harmonic Scalpel™(超音波切開装置)、LigaSure™ (ベッセルシーリングデバイス)、CUSA®, Aquamantys® (生理食塩水滴下シーリングデバイス) の 4 種類を用いて凝固および切開作用について評価している。染色像を Fig.4.23 に示す。(a)～(d)各図の上方が凝固変性領域、下方が健常領域である。Fig.4.23(a), (c)の凝固領域は、細胞および細胞核の変形と消失をともなっている。これは超音波振動による凝固の特徴である乳化作用によるものと考えられる[112]。Fig.4.23(b)の凝固領域は、組織構造が破壊されており、染色された部分がどのような物質なのか判別できない。HE 染色は原理的に酸性基を有するものを青色に、塩基性基を有するものを赤色に染色するものであり、細胞構造が破壊された領域における濃紫部分は単に酸性基が豊富に存在する、という部分である。形態的には稠密な凝固領域が

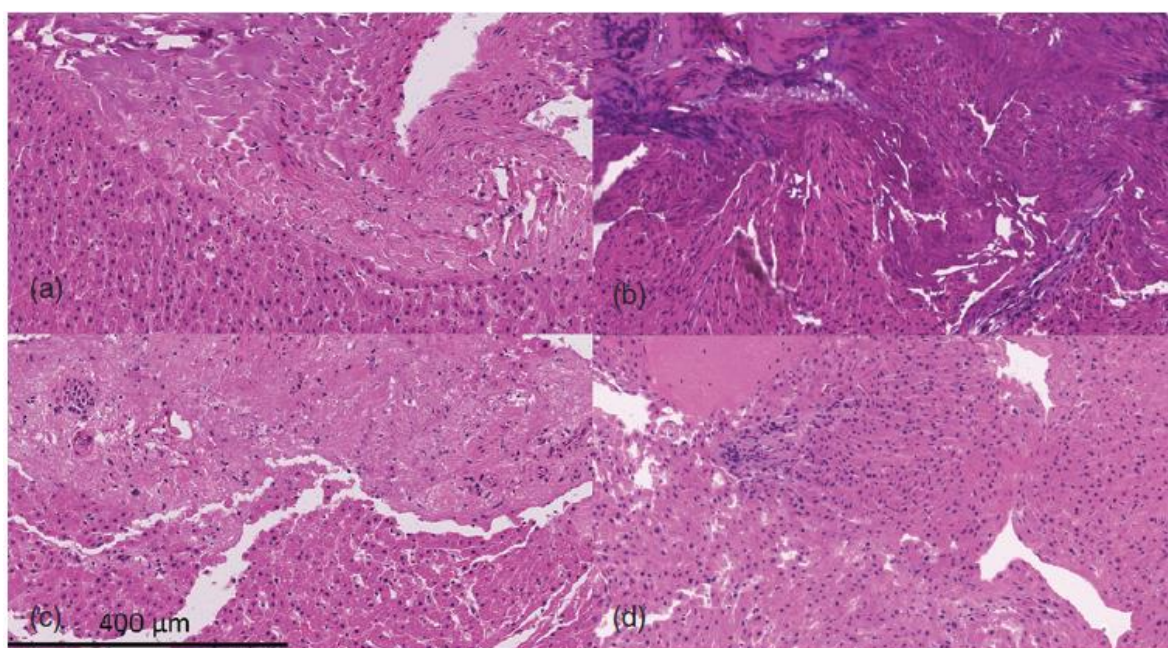


Fig. 4.23 Coagulated bovine liver with (a) Harmonic Scalpel™, (b) LigaSure™, (c) CUSA™, and (d) Aquamantys® devices [103]

形成されているといえる。Fig.4.23(d)は細胞核の変形がなく、肝細胞の密集度が高まったような凝固領域を形成している。原理的に酸性基を有するものを青色に、塩基性基を有するものを赤色に染色するものであり、細胞構造が破壊された領域における濃紫部分は単に酸性基が豊富に存在する、という部分である。形態的には稠密な凝固領域が形成されているといえる。Fig.4.23(d)は細胞核の変形がなく、肝細胞の密集度が高まったような凝固領域を形成している。ただし、Fig.4.22 の凝固形態と比べると、Fig.4.23(d)左上にある細胞核が消失している部分こそが Aquamantys による凝固領域であるとも考えられる。

以上の比較結果をまとめると、水蒸気を用いた凝固止血法の形態的特徴は、(1)乾燥をともしなわれない、生理食塩水滴下バイポーラに類似する凝固形態を示し、(2)LigaSure™以外の他の凝固止血機器と比べより稠密な凝固領域を形成できる、と言える。

4.4 まとめ

4.1 節では、提案する水蒸気噴流による凝固止血法および水蒸気噴流と吸引流を併用した凝固止血法により、肝実質の出血を止血できることを *in vivo* 実証することを目指した。開腹手術では、水蒸気のみによる止血、水蒸気と吸引流併用による非接触凝固および吸着閉鎖凝固による止血、非接触凝固とモノポーラを組み合わせた模擬肝切除術を実施し、提案手法ならびに開発した装置による止血が実証された。腹腔鏡下手術でも止血を試み、実証に成功した。また、これらの実証から臨床応用に向けた設計課題が明らかとなった。

4.2 節では、未解明であった生体における凝固止血機序については、*in vivo* 実験にて凝固止血された組織を観察し、病理組織学的な評価から明らかにすることを目指した。組織観察の結果から、水蒸気噴流により凝固止血した組織内および凝固変性部周辺の血管内において、塞栓の原因となる気泡は観察されず、また非接触凝固および吸着閉鎖凝固が生体にあたえる熱的作用とその急性期の影響が明らかになった。

4.3 節では、提案手法の臨床における有用性を示すために、既存の外科手術用エネルギーデバイスの凝固形態と病理組織観察を通して比較し、提案手法の特徴を明らかにすることを目指した。本実験ではブタの肝臓の凝固形態について、アルゴンプラズマ凝固装置、バイポーラ、生理食塩水滴下バイポーラ (ERBE VIO300/APC2) と提案手法を比較し、加えて Hammond らの研究におけるウシの肝臓を用いた超音波切開装置 (Harmonic Scalpel, CUSA)、ベッセルシーリングデバイス (LigaSure)、生理食塩水滴下バイポーラ (Aquamantys) と比較した。結果、水蒸気による凝固止血法は (1) 乾燥を伴わない、生理食塩水滴下バイポーラに類似する凝固形態で、(2) LigaSure™ 以外の他の凝固止血機器と比べ、同等以上に稠密な凝固領域を形成できる、という形態的特徴を示すことが明らかとなった。

第五章

結論

5.1 総括

本研究は、肝切除術のさらなる発展および低侵襲化のために、水蒸気の凝縮伝熱を活用した凝固止血手法を提案し、塞栓リスクのない新たな非接触・面作用型の外科手術用凝固止血デバイスを開発した。

第一章では、本研究が対象とする肝がんおよびその根治術として最も一般的な肝切除術について概説し、非接触・面作用型の外科手術用凝固止血デバイスの必要性和課題を論じた。また、水蒸気の特性および医療における利用事例について概説した。これらをふまえ、水蒸気の凝縮伝熱を活用する新たな凝固止血機器の可能性を示し、本研究の目的とした。また、新規の物理作用を用いた手術機器としての研究開発・実用化プロセスを踏まえ、本研究の社会的位置付けを明らかにした。

第二章では、新たな非接触・面作用型の凝固止血法として水蒸気凝固止血法を提案し、熱伝達特性の理論的検討を通して有効性を示した。また、提案手法を実現する水蒸気噴流凝固止血装置を開発し、凝固性能としてブタの肝臓における凝固深さ、凝固面積を *ex vivo* にて定量評価した。この定量評価の結果、装置の設定圧力が 10kPa(G)~50kPa(G)のときに凝固深さが 0.5-2.7mm になることが明らかになった。これはアルゴンプラズマ凝固装置と同等程度の凝固深さであり、本技術の有効性を示された。さらに、開発した装置による肝臓の凝固止血を、ブタを用いた *in vivo* 実験にて実証した。

第三章では、水蒸気噴流凝固止血装置の課題である、副次的な熱傷および腹腔鏡の視野を妨げる原因となる拡散水蒸気を低減する手法として、吸引流の併用を提案し、これを実現する吸引併用水蒸気生体凝固装置を開発した。吸引流の併用効果をブタの肝臓における凝固深さ、凝固面積の *ex vivo* 定量評価により明らかにするとともに、吸着閉鎖凝固と非接触凝固の2つの凝固止血作用があることを明らかにした。

第四章では、実際の臨床を想定し、提案した水蒸気凝固止血法が生体に与える効用を *in vivo* 止血実証および病理組織学的観察を通して評価し、その有効性を明らかにした。ブタを用いた開腹手術および腹腔鏡下手術で肝臓の止血を試み、実証に成功した。この実証を通し、臨床応用に向けた設計課題が明らかとなった。病理組織観察を通して、水蒸気凝固止血法の形態的特徴として、(1)乾燥をともなわない、生理食塩水滴下バイポーラに類似する凝固形態(2)超音波切開装置(Harmonic Scalpel, CUSA)、生理食塩水滴下バイポーラ(Aquamantys)と比べ、同等以上に稠密な凝固領域を形成できる、の2つが明らかとなった。

5.2 今後の課題

5.2.1 肝切除術への適用に関して

第二章で開発した水蒸気噴流生体凝固装置、第三章で開発した吸引併用水蒸気生体凝固装置のいずれも、肝切除術において凝固止血機能を果たすことが示された。一方、近年適用が進むベッセルシーリングデバイスは、凝固止血に加え、太い脈管の封止機能も有する。本手法についても、封止、切開といった付加機能をもたせることで、より肝切除術に対して有効なデバイスになる可能性がある。封止機能については、例えば鉗子様の機構で脈管を把持しながら水蒸気を作用させる、といった場合が考えられる。切開機能については 2.4.2 にて水蒸気噴流による肝実質の破碎が確認されており、またウォータージェットメスの事例もあることから、より高圧 ($P_{st} > 70 \text{ kPa (G)}$) で水蒸気を噴射することで実現すると考えられる。

5.2.2 その他領域への展開

水蒸気凝固止血法は、肝臓以外にも適用可能な技術であると考えられる。本研究を通し明らかになった技術的特性から考えると、次の領域への展開可能性があると考えられる。

面的な止血が求められる領域として、骨手術がある。骨の内部には Fig.5.1 に示すように海綿骨、緻密骨ともに内部に血管を有しており、破断あるいは切離すると出血する。一方、血管は骨内部にあるため、困難である。現状では組織への通電により凝固止血する各種高周波電気手術器、血管を把持して作用させるベッセルシーリングデバイスなど原理的に不利なデバイスでの止血や、骨蠟や高分子材料により出血面を覆うことで止血している。また、Aquamantys を用い、羊を対象として骨止血を試みた研究がある[107]。水蒸気凝固止血法は、骨出血面全体に熱作用をもたらすことができ、Aquamantys と同様の凝固止血形態をもつ。さらに接触型である Aquamantys に比べ、非接触で作用できることで、素早く作用できるだけでなく、骨破断面が複雑でも水蒸気が接触すれば凝固止血が達成されるという利点があると考えられる。また、泌尿器、耳鼻咽喉頭、婦人科領域での出血に対しても活用可能であると考えられる。一方、表面が粘膜に覆われている消化器内壁に対しては、本手法の有効性は小さいと考えられる。Fig.5.2 に、実験的に *ex vivo* でブタの大腸内壁に距離 1mm、水蒸気供給圧 50kPa(G)、吸引なしで 3 秒間水蒸気を作用させたときの病理組織像を示す。上方の粘膜層のみに水蒸気による熱作用が確認され、粘膜下層には熱作用が到達しないことが確認されている。

5.2.3 熱流体力学に関する諸問題

水蒸気凝固止血法および吸引流の併用は、一見単純であるが、熱流体力学の観点から見れば、複雑な現象が相互に作用する、解析が困難な現象である（詳細は 3.2.2 参照）。既存の研究は産業機器での利用を想定した代表長さの大きいものが多く、定常

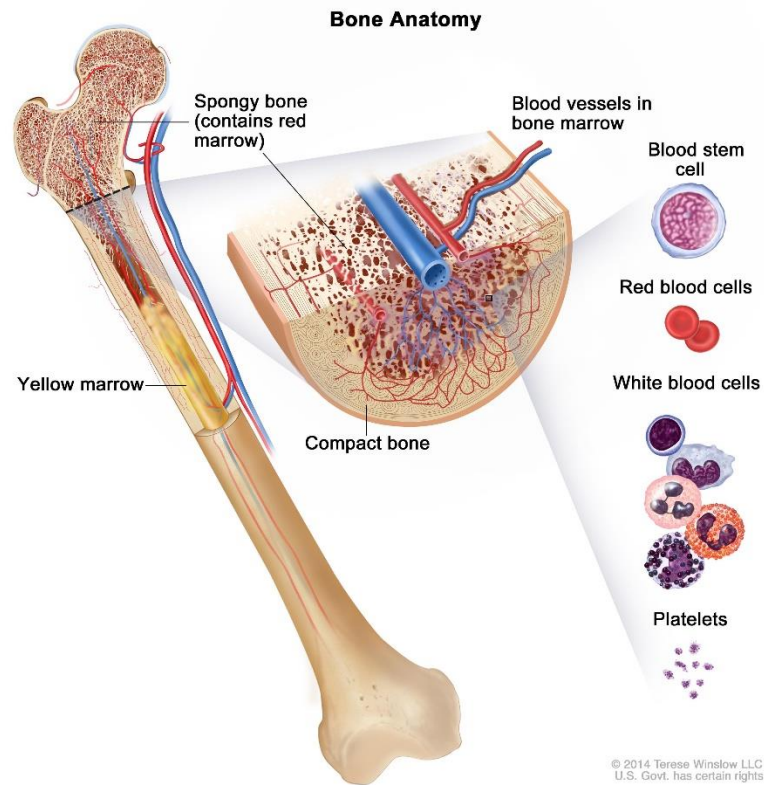


Fig. 5.1 Anatomy of a bone[106].

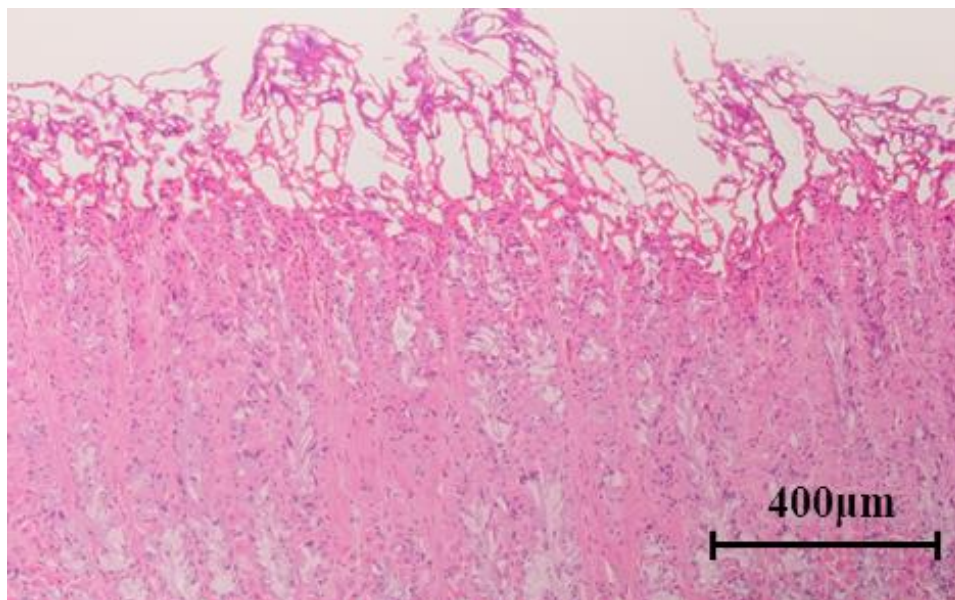


Fig. 5.2 Microscopic image of the *ex vivo* porcine inner colon wall coagulated with steam-jet (x100, HE stain).

状態に関する研究がほとんどである。代表長さの小さい領域で非凝縮性気体が存在する環境での高速な水蒸気の衝突噴流による非定常凝縮現象に関して、基礎的な理解が理論および実験を通しなされることが期待される。

5.2.4 吸引併用水蒸気生体凝固装置の設計

水蒸気の凝縮伝熱を活用する場合、水蒸気の乾き度を高め、比エンタルピを高めることは課題となる。吸引併用水蒸気生体凝固装置ではドレン除去機構を取り付けたことで第二章の水蒸気噴流生体凝固装置と比べドレン量は大幅に低減した。ただ、水蒸気噴流を発生し止めた後、閉弁状態の電磁弁とノズル間の管路に残留した水蒸気は冷却され、凝縮する。これにともない管路内にはドレンが生じ、空気が流入してくる。より水蒸気の乾き度を高めるためには、電磁弁をよりノズルに近づけ、残留水蒸気を少なくすることが求められる。より小形の水蒸気用電磁弁の開発が期待される。

Fig.4.8, Fig.4.9 に示したとおり、血液および破碎した肝実質によって吸引路が閉塞することが確認された。この閉塞を解消するためには、閉塞の発生を予防するか、閉塞の原因となる凝固体を除去することが必要である。予防の方法としては、同じく血液と肝実質を吸引する機器である CUSA に倣い、吸引路内に生理食塩水を灌流し凝着を防ぐ、外側ノズルを柔軟な樹脂製として凝固体を排除しやすくするといった方策が考えられる。ただし、生理食塩水を灌流する場合、内側ノズルの冷却を極力避け、水蒸気の管路内での凝縮が十分小さいことを確認する必要がある。使用中の凝固体の除去は、ブラシや高圧水流などを用いることが想定される。使用後に関しては、既に分解洗浄が可能なが示されている。

Appendix

A. 水平平板上の強制対流膜状凝縮熱伝達理論^[88]

凝縮液膜および飽和蒸気境界層がともに薄い層流の物理モデルを Fig. A.1 のとおり与えたとき，各層における境界層方程式は以下のとおりになる．これは膜状凝縮における基礎方程式となる．液膜について，連続の式(A.1)，運動量保存の式(A.2)，エネルギー保存の式(A.3)が成り立つ．

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} = 0 \quad (\text{A.1})$$

$$u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} = \nu_L \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + g \frac{\rho_L - \rho_V}{\rho_L} \quad (\text{A.2})$$

$$u \frac{\partial T}{\partial x} + v \frac{\partial T}{\partial y} = \alpha_L \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \quad (\text{A.3})$$

蒸気境界層について，連続の式(A.4)(A.5)，運動量保存の式が成り立つ．

$$\frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial V}{\partial y} = 0 \quad (\text{A.4})$$

$$U \frac{\partial U}{\partial x} + V \frac{\partial U}{\partial y} = \nu_V \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} \quad (\text{A.5})$$

ここに， u ， v はそれぞれ凝縮液の x ， y 方向の速度成分； U ， V はそれぞれ蒸気の x ， y 方向の速度成分； T は絶対温度； $\nu = \mu/\rho$ は動粘度； μ は粘度， ρ は密度； $\alpha = \lambda/c_p\rho$ は温度拡散率； λ は熱伝導率； c_p は定圧比熱； g は重力加速度；添字 L ， V はそれぞれ凝縮液および蒸気の物性値であることを示す．なお，ここでは物性値は温度等に依らない定数であると考え．また， $\rho_L \gg \rho_V$ と考えられる場合，式(A.2)右辺第 2 項において $(\rho_L - \rho_V)/\rho_L \doteq 1$ とみなすことができる．これらの式は平板上の膜状凝縮熱伝達における基礎方程式となる．凝縮液膜および蒸気における相似変数 η_L ， η_V ，凝縮液膜および蒸気境界層の流れ場における相似関数 $f(\eta_L)$ ， $F(\eta_V)$ ，液膜温度の相似関数 $\theta(\eta_L)$ を以下の式のとおり導入し，相似変換を行なう．ただし T_s は蒸気の飽和温度である．

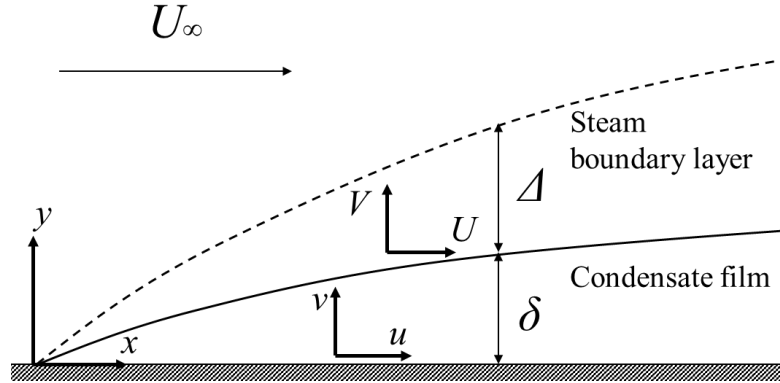


Fig. A.1 Physics model of laminar film condensation on the horizontal plate

$$\eta_L = \frac{y}{x} \left(\frac{U_\infty x}{\nu_L} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A.6})$$

$$\eta_V = \frac{y}{x} \left(\frac{U_\infty x}{\nu_V} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A.7})$$

$$f(\eta_L) = (\nu_L U_\infty x)^{\frac{1}{2}} \psi \quad (\text{A.8})$$

$$F(\eta_V) = (\nu_V U_\infty x)^{\frac{1}{2}} \Psi \quad (\text{A.9})$$

$$\theta(\eta_L) = \frac{T - T_s}{T_0 - T_s} \quad (\text{A.10})$$

式(A.6)～(A.10)を用いると、流れ場の速度成分は以下のとおり求められる。

$$u = \frac{\partial \psi}{\partial y} = U_\infty \frac{df(\eta_L)}{dx} \quad (\text{A.11})$$

$$v = -\frac{\partial \psi}{\partial x} = \frac{1}{2} \left(\frac{\nu_L U_\infty}{x} \right)^{\frac{1}{2}} \left(\eta_L \frac{df}{d\eta_L} - f \right) \quad (\text{A.12})$$

$$U = \frac{\partial \Psi}{\partial y} = U_\infty \frac{dF(\eta_V)}{dx} \quad (\text{A.13})$$

$$V = -\frac{\partial \Psi}{\partial x} = \frac{1}{2} \left(\frac{\nu_V U_\infty}{x} \right)^{\frac{1}{2}} \left(\eta_V \frac{dF}{d\eta_V} - F \right) \quad (\text{A.14})$$

これら式(A.8)～(A.14)を基礎方程式のうち運動量の式(A.2)(A.5)およびエネルギーの式(A.3)に代入すると、次式が得られる。気液界面における値を添字 i で表すとして、

$\eta_L=(\eta_L)_i$ または $\eta_V=0$ (すなわち気液界面) において, 速度 (式(A.15)), 質量流量 (式(A.16)), せん断応力 (式(A.17)), 温度 (式(A.18)) それぞれに関する条件を考える.

$$F_i = \left(\frac{\rho_L \mu_L}{\rho_V \mu_V} \right)^{1/2} f_i \quad (\text{A.15})$$

$$\frac{dF_i}{dx} = \frac{df_i}{dx} \quad (\text{A.16})$$

$$\frac{d^2 F_i}{dx^2} = \left(\frac{\rho_L \mu_L}{\rho_V \mu_V} \right)^{1/2} \frac{d^2 f_i}{dx^2} \quad (\text{A.17})$$

$$\theta_i = 0 \quad (\text{A.18})$$

$\eta_L=(\eta_L)_i$ において, 伝熱面の温度が一様であるという仮定のもと, 凝縮潜熱を L として下記の熱量保存式が成り立つ.

$$\lambda_L \left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_i = L \rho_L \frac{d}{dx} \int_0^\delta u dy \quad (\text{A.19})$$

以上の相似変換より, 局所 Nusselt 数 Nu_x は次式で表される.

$$\text{Nu}_x = - \frac{d\theta_0}{dx} (\text{Re}_x)_L^{1/2} \quad (\text{A.20})$$

ただし, Reynolds 数は下記のとおり.

$$(\text{Re}_x)_{L,V} = \frac{U_\infty x}{\nu_{L,V}} \quad (\text{A.21})$$

B. ボイラおよび圧力容器に関する法規

水蒸気ボイラおよび圧力容器は、小規模でも爆発や火傷の危険性がある。そのため、我が国をはじめとする各国において一定規模以上のボイラ、圧力容器は法規制対象となっている。法規制対象になると、取扱免許、製造免許、定期点検などが必要となる。研究および医療従事者の利用を想定する場合、これら規制の対象とならない構造が望ましい。

今回は研究用の実証機設計であるから、日本の法規を考慮する。我が国における水蒸気ボイラタンクに関わる主な法令は、厚労省所管の労働安全衛生法である。これを依拠とする施行令が昭和 47 年以降公示されている。この中で、水蒸気ボイラタンクは (i)ボイラとして、および(ii)圧力容器として、2つの性質を有する。

(i) ボイラとしての法規

ボイラは、その規模によってボイラ、小型ボイラ、その他（簡易ボイラ）に分類される。法制上は簡易ボイラという区分は存在しないが、日本ボイラ協会をはじめ通例として簡易ボイラに相当する区分が認知されている。簡易ボイラは、労働安全衛生法施行令第 13 条第 25 号に定める、蒸気ボイラ及び温水ボイラのうち、船舶安全法の適用を受ける船舶に用いられるものあるいは電気事業法の適用を受けるものではない、規定を満たすものとされており[B]、「簡易ボイラ等構造規格」の遵守が義務付けられているが、都道府県労働局、労働基準監督署又は登録性能検査機関などによる検査は義務付けられていない。

簡易ボイラに相当する区分となる構造を以下に示す[114]。

- イ) ゲージ圧力 0.1MPa 以下で使用する蒸気ボイラで、厚生労働省令で定めるところにより算定した伝熱面積（以下「伝熱面積」という。）が 0.5m^2 以下のもの又は胴の内径が 200mm 以下で、かつ、その長さが 400mm 以下のもの
- ロ) ゲージ圧力 0.3MPa 以下で使用する蒸気ボイラで、内容積が 0.0003m^3 以下のもの

- ハ) 伝熱面積が 2m^2 以下の蒸気ボイラで、大気に開放した内径が 25mm 以上の蒸気管を取り付けたもの又はゲージ圧力 0.05MPa 以下で、かつ、内径が 25mm 以上のU形立管を蒸気部に取り付けたもの
- ニ) ゲージ圧力 0.1MPa 以下の温水ボイラで、伝熱面積が 4m^2 以下のもの
- ホ) ゲージ圧力 1MPa 以下で使用する貫流ボイラ（管寄せの内径が 150mm を超える多管式のものを除く．）で、伝熱面積が 5m^2 以下のもの（気水分離器を有するものにあつては、当該気水分離器の内径が 200mm 以下で、かつ、その内容積が 0.02m^3 以下のものに限る．）
- ヘ) 内容積が 0.004m^3 以下の貫流ボイラ（管寄せ及び気水分離器のいずれをも有しないものに限る．）で、その使用する最高のゲージ圧力を MPa で表した数値と内容積を m^3 で表した数値との積が 0.02 以下のもの

法制上の区分から考えると今回採用しうる仕様は、以下の3通りであった。

- ・ イ型簡易ボイラ : 最高 0.1MPa(G) 、胴径 $\phi 200$ 以下、 $L400$ 以下
- ・ ロ型簡易ボイラ : 最高 0.3MPa(G) 、体積 $3.0 \times 10^5 \text{mm}^3$ (300cc) 以下
- ・ ホ型簡易ボイラ : 最高 1MPa(G) 、伝熱面積 5m^2 、貫流型であること

本研究で採用したのは、イ型簡易ボイラであった。

(ii) 圧力容器としての法規

圧力容器とは、内部に加圧した液体あるいは気体を保管するものである。法制上、使用最高圧力 $P_{\max}$ と内容積 V によって第一種圧力容器、小型圧力容器、容器、第二種圧力容器、適用外の容器に区分される。分類図を Fig.B.1, Fig.B.2 に示す。

最高圧力 $P_{\max}=0.1\text{MPa(G)}$ の場合 $V \leq 0.01\text{m}^3(10\text{L})$ 、 $P_{\max}=0.3\text{MPa(G)}$ の場合 $V \leq 0.034\text{m}^3(3.4\text{L})$ 、 $P=1\text{MPa(G)}$ の場合 $V \leq 0.001\text{m}^3(1\text{L})$ を満たせば圧力容器としては法適用区分から外れる。なお、イ型簡易ボイラを規制容量いっぱい設計すると $0.125\text{m}^3(12.5\text{L})$ となり（圧力気体保有）容器に該当するため、注意が必要である。

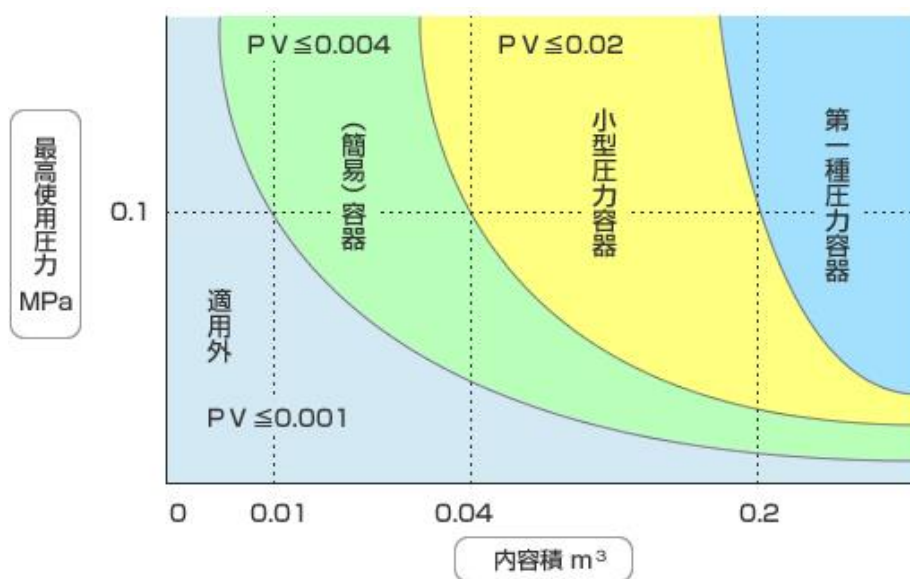


Fig. B.1 Classifications of pressure vessels by maximum allowable working pressure and inner volume [115].

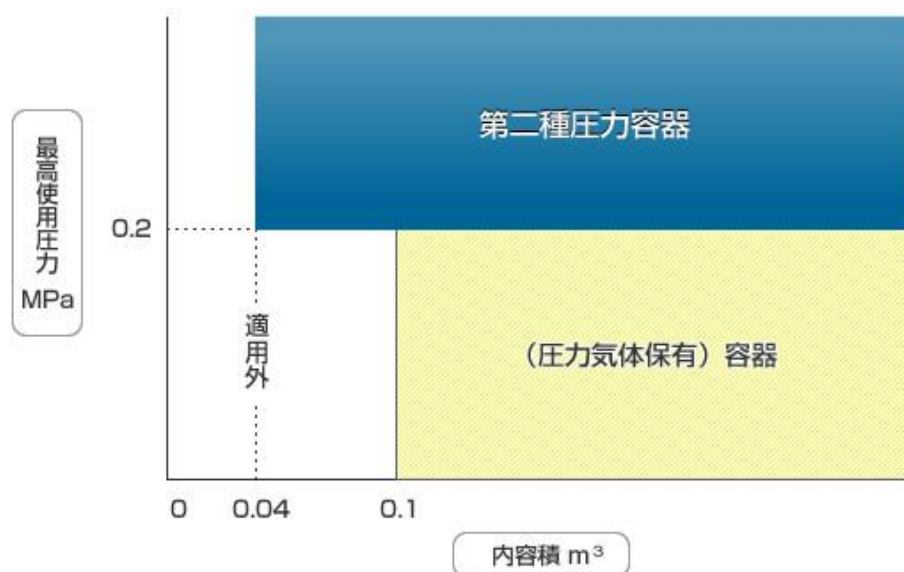


Fig. B.2 Classifications of the second class pressure vessel by maximum allowable working pressure and inner volume [116].

C. ボイラの安全性について

ボイラの板厚は，鋼製ボイラの構造規格である JIS B 8201[117]を参考に，円筒形ボイラの肉厚の外径基準設計の式(3.1)を用いて必要最低限の．

$$\text{内径基準肉厚決定式} \quad t_{od} = \frac{P_{od} D_{od}}{2\sigma_B \eta_{od} - 2P_{od} \kappa_{od}} + \alpha_{od} \quad (\text{C.1})$$

ここに， t_{od} は円筒部の最小厚さ[mm]， P_{od} は最高使用圧力 [MPa(G)]， D_{od} は設計するボイラ内径[mm]， σ_B は材料の許容応力 [N/mm²]， η_{od} は長手継手の効率あるいは穴のある部分の効率， α_{od} は付け代[mm]， κ_{od} は温度補正係数（480℃以下の場合，0.4）である．

今回，最高使用圧力は 0.1MPa(G)，材質は SUS304 であり，引張強度は 520N/mm² である． η_{od} は，今回は突合せ溶接のため 1.0 になる．

計算の結果， $t=0.006\text{mm}$ と算出された．

$$\text{上部・底部板厚} \quad t = D_i \sqrt{\frac{CP}{\sigma_B}} \quad (\text{C.2})$$

本研究実証機においては，ガスケットシールを用い，これをフランジにより締め付ける．このときのボルト締結トルクが不十分であると，ガスケットが十分に機能せず蒸気漏れが発生し，非常に危険である．また，繰り返し使用することはすなわちガスケットに熱サイクル負荷を与えることであり，適切にトルクを管理しない場合，蒸気漏れに繋がる．このボルト締結トルクの決定方法と管理方法について詳述する．

ボルト締結トルクは，ガスケットメーカーである KLINGER 社の提供する計算ソフト KLINGERexpert を用いて算定された．計算条件として，Table C.1 の諸元を与え，Fig.C.1 に示す計算結果を得た．なお，ボルトの耐力 19.8kN に対し応力は 12.8kN，トルクは 33.73Nm となっている．この結果から，取り付け時トルクが $33.73 \pm 5\%$ $\approx$ 32~34.5Nm の範囲に収まるようにすればよい．

Table C.1 ボルトの締付けトルク計算諸元

Parameter	Input value
Flange	User defined flange
Type of Gasket	Circular full face type
Gasket thickness	1.5mm
Dimension of Gasket	I.D. 63mm, O.D. 108mm, Hole D. 9mm
Type of bolt	DIN-bolt/Hex. Head, M8
Other bolt properties	n=8, Friction C=0.25, Yield;65%, Quality 6.9
Media	100% Steam, 160°C, 3.0bar
Material	KLINGER graphit PSM (膨張黒鉛)

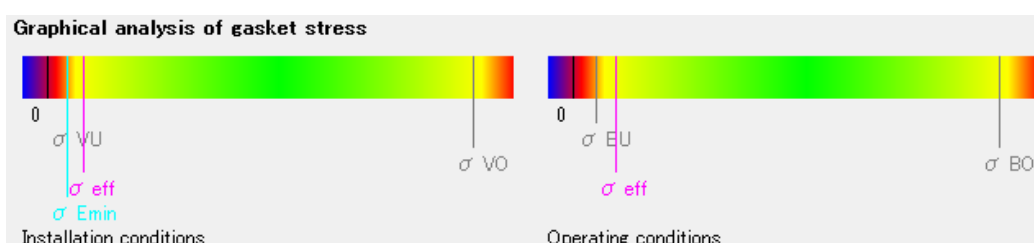


Fig. C.1 Allowance evaluation of tightening stress on the gasket under both installation and operating condition using KLINGERexpert.

ボルトの締付けトルクの管理は、トルクレンチによって行なった。ただし、取り付け時にはボルト荷重が均等になるように締付ける必要があり、さらに本装置においては熱サイクルがある（加熱と冷却を繰り返す）ため、熱サイクルに対応した締付けトルク管理が必要になる。基本的には、以下の2工程を要する。

●JISを参考にしたASME法に基づく締付け

フランジ継手締付け方法では、ASMEの提唱するASME PCC-1[118]と日本高圧力技術協会が提唱するHPIS締付け指針[119]を踏まえ規格化されたJIS B 2251[120]がある。JIS法はASME法に比べフランジ面間距離を逐一計測するため片締めを避けられる一方、締付けトルクの段階的増加方法については規定されていない。本装置の組立においては、TableC.2に示すASME法に則った締付け方法にJISのフランジ面間距離計測を取り入れた締め付け工程とした。

Table C.2 締付け行程表

番号	工程	詳細
1	締付け準備	ボルト・ナットを穴に取り付け、手締し、ねじ部品およびガスケットをフランジに密着させる。
2	インストール Round1	目標締付けトルクの 20~30%で、対角（星形）に締め付ける。フランジ面間距離が均等になっていることを確認する。
3	インストール Round2	目標締付けトルクの 50~70%で、対角（星形）に締め付ける。フランジ面間距離が均等になっていることを確認する。
4	インストール Round3	目標締付けトルクの 100%に近いトルクで、対角（星形）に締め付ける。フランジ面間距離が均等になっていることを確認する。
5	平行度確認	フランジ面間をノギス等で対角に 4 か所測定し、距離が均等になっていることを確認する。
6	本締付け	目標締付けトルクの 100%のトルクで、対角（星形）に締め付ける。これを 4 周行なう。最後に、平行度を確認する。
7	増締め	ガスケットのリラクゼーションによる軸力低下を補償するため、本締め終了から 4 時間以上経過後、もう一度本締めを行なう。ただし、周回は 1 回とする。

●熱サイクル対応締付け

熱サイクルを経るとガスケットが緩み、漏れが発生する。特に冷却時に最も漏れが大きくなるため、加温後冷却時は増締めが必要となる。ただし、本装置においては膨張黒鉛ガスケットの採用、ばね座金の採用によって、熱サイクルを経ても十分な締付け圧力を維持できるようにしている。ただし、初回試験時および定期点検時には、下記 TableC.3 のとおり増締めをした。

Table C.3 増締め行程表

1	冷却	加温後、十分（室温程度）に冷却する。
2	増締め	冷却完了を確認後、もう一度本締めを行なう。ただし、周回は 1 回とする。

D. 組織標本の染色法^{[121],[122]}

本研究では、HE（Hematoxylin-Eosin）、Azan、Masson-Trichrome の 3 種類の染色法を用いた。ここでは、それぞれの特徴をまとめる。なお、Fig.D.1 にブタの肝臓を 3 種類の染色法で染めわけたものを示す。

・HE 染色

ヘマトキシリンとエオジンを組み合わせた染色法で、最も一般的。ヘマトキシリンは染色処理により正に帯電する。組織内の負に帯電している部分、リン酸基やカルボキシル基を多く含む細胞核などを青藍色に染める。一方エオジンは酸性色素で負に帯電している。細胞質、繊維類、赤血球、タンパク質が正に帯電しており、これらに結合して赤色から桃色に染める。組織によってどちらがよく結合するのか、どの程度結合するのか異なるため、組織構造を観察することができるようになる。

細胞核は青藍色、細胞質、線維、赤血球、角化細胞などは淡赤から濃赤色、軟骨、石灰化部、一部粘液、細菌が淡青紫から濃青紫色に染色される。

・Azan 染色

膠原線維（コラーゲン）と筋線維を染め分ける染色法で、酸性色素の分子量の差に基づいて、分子量の大きい色素は粗な組織、分子量の小さい色素は密な組織に吸着される。肝臓の組織観察によく用いられる。まずアゾカルミン G やオレンジ G といった黄から赤色の小分子色素で染色し、その後に大分子色素であるアニリン青で染色すると、より吸着力の大きいアニリン青が入り込める粗な組織においては小分子色素を置換し追い出してゆく。

膠原線維は深青色、細網線維や基底膜、粘液、硝子は澄んだ青、核は濃赤色、細胞質は薄い赤色、線維素は赤色、赤血球は橙赤色に染色される。

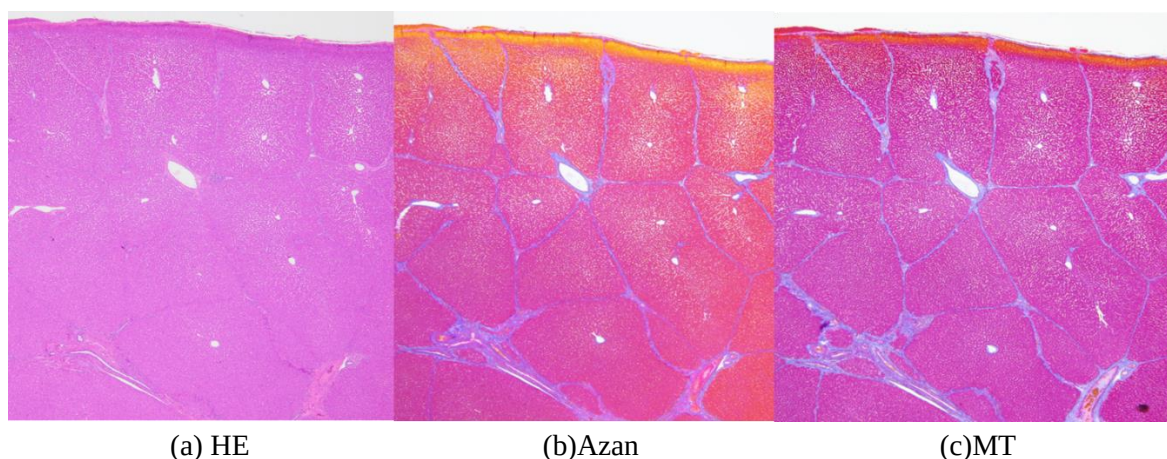


Fig. D.1 Porcine liver stained with HE, Azan, and MT(x40).

• Masson-Trichrome 染色

Azan 染色と原理は煮ており，大分子色素であるアニリン青と，小分子色素である酸フクシンを用いる．相違点は，小分子色素の種類と，鉄ヘマトキシリンを用いて核を黒紫色に染色する点である．肝臓の組織観察によく用いられる．

膠原線維，細網線維や基底膜は澄んだ青，核は黒紫から赤紫色，細胞質は赤紫色，線維素は赤色，赤血球は橙黄から橙赤色，粘液は青色に染色される．

• Azan 染色と Masson-Trichrome 染色の併用理由

膠原線維を青色に染める点は同様だが，Azan 染色は赤血球 Fig.D.1 に示す通り共染により像は変化する．そのため，例えば赤血球の集中部分を弁別したい場合には Azan 染色像，細胞核を含む詳細な構造を把握したい場合には Masson-Trichrome 染色像，といったように目的に応じて使い分けるために，併用した．

参考文献

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, F. Bray, *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet], Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on May 31, 2017.
- [2] *Whitepaper for Hepatocellular Carcinoma*, 1st ed., The Japan Society of Hepatology, Tokyo, 2015 (in Japanese).
- [3] *Monitoring of Cancer Incidence in Japan - Survival 2006-2008 report*, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, 2016 (in Japanese).
- [4] *Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma 2013*, The Japan Society of Hepatology, Tokyo, 2013.
- [5] Kevin T. Watkins and Steven A. Curley, “The Role of Ablative Therapy for the Treatment of Metastatic Tumors of the Liver,” in *Gastrointestinal Oncology: Evidence and Analysis*, Peter McCulloch, Ed. Boca Raton: CRC Press, 2016, pp.173-180
- [6] Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi, Namiki Izumi, Takafumi Ichida, Masatoshi Kudo, Yonson Ku, Michiie Sakamoto, Osamu Nakashima, Osamu Matsui, Yutaka Matsuyama, “Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey,” *J Hepatol*, vol. 58, no. 4, pp.724-729, Apr 2013.
- [7] Kheng Choon Lim, Vivian W. Wang, Fahad J. Siddiqui, Luming Shi, Edwin S. Y. Chan, Hong Choon Oh, Say Beng Tan, Pierce K. H. Chow, ” Cost-Effectiveness Analysis of Liver Resection Versus Transplantation for Early Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria,” *Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. 227-237, Jan 2015
- [8] J. Beck, “Surgery of the liver,” *JAMA*, vol. 38, pp. 1063-1068, 1902
- [9] L. M. Tiffany, “Surgery of the liver,” *Boston Med Surg J*, vol. 122, pp. 557, 1890.
- [10] William Williams Keen, “Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm, with a table of seventy-six cases of resection of the liver for hepatic tumors,” *Ann Surg*, vol. 30, no. 3, pp. 267-283, Sep 1899.
- [11] Joseph G. Fortner, Leslie H. Blumgart, “A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium,” *J Am Coll Surg*, vol. 193, no. 2, pp. 210-222, Aug 2001
- [12] H. Hilary Thompson, Ronald K. Tompkins, William P. Longmire, Jr., “Major hepatic resection. A 25-year experience,” *Ann Surg*, vol. 197, no. 4, pp. 375-388, Apr 1983
- [13] Ronnie T. P. Poon, “Current techniques of liver transection”, *HPB(Oxford)*, vol. 9, no. 3, pp. 166-173, Jan 2007.
- [14] Robert J. Aragon and Naveenraj L. Solomon, “Techniques of hepatic resection,” *J Gastrointest Oncol*, vol. 3, pp.24-41, Jan 2012.
- [15] Thomas A. Aloia, Daria Zorzi, Eddie K. Abdalla, Jean-Nicolas Vauthey, “Two-Surgeon Technique for Hepatic Parenchymal Transection of the Noncirrhotic Liver Using Saline-Linked Cautery and Ultrasonic Dissection,” *Ann Surg*, vol. 242, no. 2, pp. 172-179, Aug 2005.
- [16] Mitsuthisa Takatsuki, Susumu Eguchi, Kosho Yamanouchi, Hirotaka Tokai, Masaaki Hidaka, Akihiko Soyama, Kensuke Miyazaki, Koji Hamasaki, Yoshitsugu Tajima, Takashi

- Kanematsu, "Two-surgeon technique using saline-linked electric cautery and ultrasonic surgical aspirator in living donor hepatectomy: its safety and efficacy," *Am J Surg*, vol. 197, No. 2, pp. e25-e27, Feb 2009.
- [17] Ryan W. Day, Kristoffer W. Brudvik, Jean-Nicolas Vauthey, Claudius Conrad, Vijaya Gottumukkala, Yun-Shin Chun, Matthew H. Katz, Jason B. Flemming, Jeffrey E. Lee, Thomas A. Aloia, "Advances in hepatectomy technique: Toward zero transfusions in the modern era of liver surgery," *Surgery*, vol. 159, no. 3, pp.793-801, Mar 2016.
- [18] Yo-ichi Yamashita, Eiji Tsujita, Kazuki Takeishi, Teruyoshi Ishida, Toru Ikegami, Takuhiro Ezaki, Takashi Maeda, Tohru Utsunomiya, Naofumi Nagasue, Ken Shirabe, Yoshihiko Maehara, "Trends in surgical results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma: 1,000 consecutive cases over 20 years in a single institution," *Am J Surg*, vol. 207, no. 6, pp. 890-896, Oct 2013.
- [19] James S. Choi. Ultrasonic Energy Systems, In Liane S. Feldman, Pascal R. Fuchshuber, Daniel B. Jones eds. *The SAGES Manual on the Fundamental Use of Surgical Energy (FUSE)*. Springer, pp.133-138, 2012.
- [20] Mami Ikeda, Kiyoshi Hasegawa, Keiji Sano, Hiroshi Imamura, Yoshifumi Beck, Yasuhiko Sugawara, Norihiro Kokudo, Masatoshi Makuuchi, "The Vessel Sealing System (LigaSure) in Hepatic Resection: A Randomized Controlled Trial," *Ann Surg*, no. 250, vol. 2, pp. 199-203, Aug 2009.
- [21] Medtronic PLC, LigaSure Impact™ Open Instrument [Online], available: <http://www.medtronic.com/covidien/products/vessel-sealing/ligasure-impact>
- [22] Yuzo Yamamoto, Iwao Ikai, Makoto Kume, Yoshiharu Sakai, Akira Yamauchi, Hisashi Shinohara, Taisuke Morimoto, Yasuyuki Shimahara, Masayuki Yamamoto, Yoshio Yamaoka, "New Simple Technique for Hepatic Parenchymal Resection Using a Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator® and Bipolar Cautery Equipped with a Channel for Water Dripping," *World J Surg*, vol. 23, issue 10, pp 1032-1037, 1999
- [23] Evangelos Felekouras, Athanasios Petrou, Kyriakos Neofytou, Alexandros Giakoustidis, Jessamy Bagenal, Ferdinando Cananzi, Emmanouel Pikoulis, Satvinder Mudan, "Combined ultrasonic aspiration and saline-linked radiofrequency precoagulation: a step toward bloodless liver resection without the need of liver inflow occlusion: analysis of 313 consecutive patients," *World J Surg Oncol*, vol. 12, pp. 357, Nov 2014.
- [24] J. Raiser and M. Zenker, "Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications: state of the art," *J Phys D: Appl Phys*, vol. 39, pp. 3520-3523, Aug 2006.
- [25] Yasuhiko Nagano, Kenichi Matsuo, Chikara Kunisaki, Hideyuki Ike, Toshio Imada, Kuniya Tanaka, Shinji Togo, Hiroshi Shimada, "Practical Usefulness of Ultrasonic Surgical Aspirator with Argon Beam Coagulation for Hepatic Parenchymal Transection," *World J Surg*, vol. 29, pp. 899-902, Jun 2005.
- [26] Erbe Elektromedizin GmbH. (2016, Apr. 29) "Partial liver resection with APC applicator and Applicator monopolar" [YouTube]. Accessed Apr. 19, 2017
- [27] N. Stojeba, G. Mahoudeau, P. Segura, C. Meyer, A. Steib, "Possible venous argon gas embolism complicating argon gas enhanced coagulation during liver surgery," *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 43, issue 8, pp. 866-867, Sep 1999.
- [28] M. L. Ousmane, M. Fleyfel, B. Vallet, "Venous gas embolism during liver surgery with argon-enhanced coagulation," *Eur J Anaesthesiol*, vol. 19, issue 3, pp.225, Mar 2002.
- [29] J. G. Sankaranarayanan, R. R. Resapu, D. B. Jones, S. Schwaitzberg, S. De, "Common uses and cited complications of energy in surgery," *Surg Endosc*, vol. 27, no. 9, pp. 3056-3072, Sep 2013.

-
- [30] Carina Riediger, Michael W. Mueller, Florian Geismann, Andreas Lehmann, Tibor Schuster, Christoph W. Michalski, Klaus Kuhn, Helmut Freiss, "Comparative analysis of different transection techniques in minor and major hepatic resections: A prospective cohort study," *Int J Surg*, vol. 11, issue 9, pp. 826-833, Nov 2013.
 - [31] D. M. Manas, J. Figueras, D. Azoulay J. C. Garcia Valdecasas, J. French, E. Dixon, N. O'Rourke, N. Grovale, V. Mazzaferro, "Expert opinion on advanced techniques for hemostasis in liver surgery," *Eur J Surg Oncol*, vol. 42, issue 10, pp. 1597-1607, Oct 2016.
 - [32] Joseph F. Buell, Alan Koffron, Atsushi Yoshida, Michael Hanaway, Agnes Lo, Ralph Layman, David C. Cronin, Mitchell C. Posner, J. Michael Mills, "Is Any Method of Vascular Control Superior in Hepatic Resection of Metastatic Cancers? Longmire Clamping, Pringle Maneuver, and Total Vascular Isolation," *Arch Surg*, vol. 136, no. 5, pp. 569-575, May 2001
 - [33] J. Hogarth Pringle, "Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma," *Ann Surg*, vol. 48, no.4, pp. 541-549, Oct 1908.
 - [34] Joseph G. Fortner, Leslie H. Blumgart, "A Historic Perspective of Liver Surgery for Tumors at the End of the Millenium," *J Am Coll Surg*, vol. 193, no. 2, pp. 210-222, Aug 2001.
 - [35] Yoshihiko Mise, Yoshihiro Sakamoto, Takeaki Ishizawa, Junichi Kaneko, Taku Aoki, Kiyoshi Hasegawa, Yasuhiko Sugawara, Norihiko Kokudo, "A Worldwide Survey of the Current Daily Practice in Liver Surgery," *Liver Cancer*, vol. 2, no. 1, Jan 2013.
 - [36] Elie K. Chouillard, Andrew A. Gumbs, Daniel Cherqui, "Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques," *Ann Surg Innov Res*, vol. 4, no. 2, Mar 2010.
 - [37] Evangelos Felekouras, Athanasios Petrou, Kyriakos Neofytou, Alexandros Giakoustidis, Jessamy Bagenal, Ferdinando Cananzi, Emmanouel Pikoulis, Satvinder Mudan, "Combined ultrasonic aspiration and saline-linked radiofrequency precoagulation: a step toward bloodless liver resection without the need of liver inflow occlusion: analysis of 313 consecutive patients," *World J Surg Oncol*, vol. 12, pp. 357, Nov 2014.
 - [38] Shelley Jane Spaner, Garth Loren Warnock, "A Brief History of Endoscopy, Laparoscopy, and Laparoscopic Surgery," *J Laparoendosc Adv Surg Tech*, vol. 7, issue 6, pp. 369-373, Jan 2009.
 - [39] E. P. Westebring-van der Putten, R. H. M. Goossens, J. J. Jakimowicz, J. Dankelman, "Haptics in minimally invasive surgery – review," *Minim Invasiv Ther*, vol. 17, issue 1, pp. 3-16, 2008.
 - [40] Snajeev Dutta, Russell Woo, Craig T. Albanese, "Minimal Access Portoenterostomy: Advantages and Disadvantages of Standard Laparoscopic and Robotic Techniques," *J Laparoendosc Adv S*, vol. 17, issue 2, pp. 258-264, May 2007.
 - [41] A. G. Gallagher, N. McClure, J. McGuigan, K. Ritchie, N. P. Sheehy, "An Ergonomic Analysis of the Fulcrum Effect in the Acquisition of Endoscopic Skills," *Endoscopy*, vol. 30, no. 7, pp. 617-620, 1998
 - [42] M. Gagner, M. Rheault, J. Dubic, "Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor," *Surg Endosc*, vol. 6, pp. 97-98, 1992.
 - [43] H. G. Rau, E. Buttler, G. Meyer, H. M. Schardey, F. W. Schildberg, "Laparoscopic liver resection compared with conventional partial hepatectomy – a prospective analysis," *Hepatogastroenterology*, vol. 45, pp. 2333-2338, Nov-Dec 1998
 - [44] M. Morino, I. Morra, E. Rosso, C. Miglietta, C. Garrone, "Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study," *Surg Endosc*, vol. 17, issue 12, pp. 1914-1918, Dec 2003
 - [45] Joseph F. Buell, Daniel Cherqui, David A. Geller, Nicholas O'Rourke, David Iannitti, Ibrahim Dagher, Alan J. Koffron, Mark Thomas, Brice Gayet, Ho Seong Han, Go Wakabayashi, Giulio Belli, Hironori Kaneko, Chen-Guo Ker, Olivier Scatton, Alexis Laurent, Eddie K. Abdalla, Prosanto Chaudhury, Erik Dutson, Clark Gamblin, Michael D'Angelica, David Nagorney,

- Giuliano Testa, Daniel Labow, Derrik Manas, Ronnie T. Poon, Heidi Nelson, Robert Martin, Bryan Clary, Wright C. Pinson, John Martinie, Jean-Nicolas Vauthey, Robert Goldstein, Sasan Roayaie, David Barlet, Joseph Espat, Michael Abecassis, Myrddin Rees, Yuman Fong, Kelly M. McMasters, Christoph Broelsch, Ron Busuttil, Jacques Belghiti, Steven Strasberg, Ravi S. Chari, "The International Position on Laparoscopic Liver Surgery: The Louisville Statement, 2008," *Ann Surg*, vol. 250, no. 3, pp. 825-830, Nov 2009.
- [46] Go Wakabayashi, Daniel Cherqui, David A Geller, Joseph F Buell, Hironori Kaneko, Ho Seong Han, Horacio Asbun, Nicholas O'Rourke, Minoru Tanabe, Alan J Koffron, Allan Tsung, Olivier Soubrane, Marcel Autran Machado, Brice Gayet, Roberto I Troisi, Patrick Pessaux, Ronald M Van Dam, Olivier Scatton, Mohammad Abu Hilal, Giulio Belli, Choon Hyuck David Kwon, Bjørn Edwin, Gi Hong Choi, Luca Antonio Aldrighetti, Xiujun Cai, Sean Cleary, Kuo-Hsin Chen, Michael R Schön, Atsushi Sugioka, Chung-Ngai Tang, Paulo Herman, Juan Pekolj, Xiao-Ping Chen, Ibrahim Dagher, William Jarnagin, Masakazu Yamamoto, Russell Strong, Palepu Jagannath, Chung-Mau Lo, Pierre-Alain Clavien, Norihiro Kokudo, Jeffrey Barkun, Steven M Strasberg, "Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka," *Ann Surg*, vol. 261, no. 4, pp. 619-629, Apr 2015.
- [47] Go Wakabayashi, "What has changed after the Morioka consensus conference 2014 on laparoscopic liver resection?," *Hepatobiliary Surg Nutr*, vol. 5, no. 4, pp. 281-289, Aug 2016.
- [48] Ioannis D. Gkegkes, Christos Iavazzo, "Single incision laparoscopic hepatectomy: A systemic review," *J Minim Access Surg*, vol. 10, no. 3, pp. 107-112, Jul-Sep 2014.
- [49] Christian Benzing, Felix Krenzien, Georgi Atanasov, Daniel Seehofer, Robert Sucher, Ricardo Zorron, Johann Pratschke, Moritz Schmelze, "Single incision laparoscopic liver resection (SILL) – a systemic review," *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, vol. 4, Doc17, Dec 2015.
- [50] Claude Tayar, Daren Subar, Chady Salloum, Alexandre Malek, Alexis Laurent, Daniel Azoulay, "Single incision laparoscopic hepatectomy: Advances in laparoscopic liver surgery," *J Minim Access Surg*, vol. 10, no. 1, pp. 14-17, Jan-Mar 2014.
- [51] T. Peter Kingham, Universe Leung, Deborah Kuk, Mithat Gönen, Michael I. D'Angelica, Peter J. Allen, Ronald P. DeMatteo, Vincent P. Laudone, William R. Jarnagin, Yuman Fong, "Robotic Liver Resection: A Case-Matched Comparison," *World J Surg*, vol. 40, pp.1422-1428, Feb 2016.
- [52] Carolin L. Nota, Inne H. Borel Rinkes, Izaak Q. Molenaar, Hjalmar C. van Santvoort, Yuman Fong, Jeroen Hagendoorn, "Robot-assisted laparoscopic liver resection: a systematic review and pooled analysis of minor and major hepatectomies," *HPB(Oxford)*, vol. 18, no. 2, pp. 113-120, Feb 2016.
- [53] Eric C. H. Lai, Chung Ngai Tang, Michael K. W. Li, "Robot-assisted laparoscopic hemi-hepatectomy: Technique and surgical outcomes," *Int J Surg*, vol. 10, issue 1, pp. 11-15, Nov 2011.
- [54] Richard L. Hills, *Power from Steam: A History of the Stationary Steam Engine*, Cambridge, England: Cambridge University Press, 1993
- [55] Arthur P. Fraas, *Heat Exchanger Design*, 2nd ed., New York: Wiley, 1988.
- [56] Duane C. Wolf, Horace D. Skipper, "Soil Sterilization," in *Methods of Soil Analysis: Part 2—Microbiological and Biochemical Properties*, R.W. Weaver, J. S. Angle, P. J. Bottomley Eds., Madison, WI: Soil Science Society of America, 1994, pp. 41-51.
- [57] Claire Jarry, Cyril Chaput, Abdellatif Chenite, Marie-Alexandrine Renaud, Michael Buschmann, Jean-Christophe Leroux, "Effects of steam sterilization on thermogelling chitosan-based gels," *J Biomed Mater Res A*, vol. 58, no. 1, pp. 127-135, Jan 2001.

- [58] Gaysorn Chansiri, Robert T. Lyons, Mahesh V. Patel, Stanley L. Hem, "Effect of surface charge on the stability of oil/water emulsions during steam sterilization,"
- [59] Andrew A. Peterson, Frédéric Vogel, Russell P. Lachance, Morgan Fröling, Michael J. Antal, Jr., Jefferson W. Tester, "Thermochemical biofuel production in hydrothermal media: A review of sub- and supercritical water technologies," *Energy Environ Sci*, vol. 1, pp. 32-65, Jul 2008.
- [60] P. J. Fellows, *Food processing technology Principle and practice*, 3rd ed., Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2009.
- [61] 渡辺 良三, 本吉 信之, 設楽 英夫, 遠藤 雅人, 菊地 基和, 上和野 満雄, "フレッシュクリーム
の加熱殺菌と粘度変化," *化学工学論文集*, vol. 22, no. 5, pp. 1255-1258, 1996.
- [62] 門馬哲也, 岸本卓士, 田中源基, 高見星司, "過熱水蒸気による健康調理技術の開発," *日本調理科学会誌*, vol. 39, no. 3, pp. 163-166, 2006.
- [63] 五十部誠一郎, "アクアガスの加熱機構と農産加工への応用," *日本食生活学会誌*, vol. 17, no. 3, pp. 193-197, 2006.
- [64] E. F. Adiutory, *The New Heat Transfer*, Ventuno Press, 1974.
- [65] *The International Pharmacopoeia*, 6th ed., WHO, Geneva, Switzerland, 2016.
- [66] Tian-Hua Yu, Yi-Xin Zhou, Jing Liu. Development of a new mini-invasive tumour hyperthermia probe using high-temperature water vapor. *Journal of Medical Engineering & Technology*. Vol.28, No.4, pp.167-177, 2004
- [67] H. J. Lin, Y. T. Tsai, S. D. Lee, K. H. Lai, C. H. Lee, "Heat Probe Therapy for Severe Hemorrhage from a Peptic Ulcer with a Visible Vessel," *Endoscopy*, vol. 20, no. 4, pp. 131-133, 1988.
- [68] Takahiro Sato, Kiyoshi Higashino, Jouji Toyota, Yoshiyasu Karino, Tomoyuki Furukawa, Yoshio Murashima, Toshihiro Suga, Tom Yaosaka, Akimichi Imamura, Akira Fujinaga, Kazumitsu Koito, Hiroyuki Mtyakawa, Masahiro Tochihara, Kiyoto Natsui, Tomonori Anbo, Tatsuya Nagakawa, Mitsuhiko Soda, Shigeharu Kato, Kazunobu Aso, "Heat-Probe Coagulation Treatment of Recurrent Intramucosal Venous Dilatation of the Esophagus and Endoscopic Color Doppler Ultrasonographic Follow-up," *Digest Endosc*, vol. 7, issue 3, pp. 203-207, Jul 1995.
- [69] Paul Revel-Mouroz, Philippe Otal, Marion Jaffro, Antoine Petermann, Olivier Meyrignac, Pierre Rabinel, Fatima-Zohra Mokrane, "Other non-surgical treatments for liver cancer," *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 22, issue 2, pp. 181-192, Mar-Apr 2017.
- [70] Dimitrios Kaparellos, Demetrios Moris, Michalis Kontos, Alexandoros Papalampros, Athanasios Petrou, Christos Tsigris, Emmanouil Pikoulis, Nikolaos Kavantzias, Apostolos Papalois, Evangelos Felekouras, "Microwave versus saline-linked radiofrequency (Aquamantis) assisted liver resection in a porcine liver resection model. A safety and feasibility pilot study," *JBUON*, vol. 21, no. 2, pp.412-418, Dec 2015.
- [71] Maurizio Pompili, Antonio Saviano, Nicoletta de Matthaeis, Alessandro Cucchetti, Francesco Ardito, Bruno Federico, Franco Brunello, Antonio D. Pinna, Antonio Giorgio, Alfredo Guglielmi, Fabio Piscaglia, Luca Aldrighetti, Eugenio Caturelli, Fulvio Calise, Gennaro Nuzzo, Gian Ludovico Rapaccini, Felice Giuliani, "Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma <3cm. Results of a multicenter Italian survey," *J Hepatol*, vol. 59, no. 1, pp.89-97, Jul 2013.
- [72] R. Milleret, L. Huot, P. Nicolini, D. Creton, A. S. Roux, E. Decullier, F. R. Chapuis, G. Camelot, "Great Saphenous Vein Ablation with Steam Injection: Results of a Multicentre Study," *Eur J Vasc Endovasc Surg*, vol. 45, issue 4, pp. 391-396, Apr 2013.
- [73] R. K. Mlosek, W. Woźniak, L. Gruszecki, R. Z. Stapa, "The use of a novel method of

- endovenous steam ablation in treatment of great saphenous vein insufficiency: own experiences,” *Phlebology*, vol. 29, issue 1, Feb 2014
- [74] W. Woźniak, R. K. Mlosek, P. Ciostek, “Assessment of the efficacy and safety of steam vein sclerosis as compared to classic surgery in lower extremity varicose vein management,” *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, vol. 10, no. 1, pp. 15-24, Apr 2015.
- [75] Martin Baartmans, Evelien Kerkhof, Jos Vloemans, Jan Dokter, Susanne Nijman, Dick Tibboel, Marianne Nieuwenhuis. Steam inhalation therapy: severe scalds as an adverse side effect. *Br J Gen Pract*, vol. 62, no.600, e473-477, 2012.
- [76] D4] Paul Little, Beth Stuart, Mark Mullee, Tammy Thomas, Sophie Johnson, Gerry Leydon, David Rabago, Samantha Richards-Hall, Ian Williamson, Guiqing Yao, James Raftery, Shihua Zhu, Michael Moore, SNIFS Study Team, “Effectiveness of steam inhalation and nasal irrigation for chronic or recurrent sinus symptoms in primary care: a pragmatic randomized controlled trial,” *CMAJ*, vol. 188, no. 20, pp. 940-949, Sep 2016.
- [77] Salah Al Himdani, Muhammad Umair Javed, Juliana Hughes, Olivia Falconer, Christopher Bidder, Sarah Hemington-Gorse, Dai Nguyen, “Home remedy or hazard?: management and costs of paediatric steam inhalation therapy burn injuries,” *Br J Gen Pract*, vol. 66, no. 644, pp. e193-e199, Mar 2016.
- [78] Salah Lonie, Paul Baker, Rodrigo Teixeira, “Steam vaporizers: A danger for paediatric burns,” vol. 42, issue8, pp. 1850-1853, Dec 2016.
- [79] Alan R. Moritz, Frederick C. Henriques, Jr., Regina McLean, “The Effects of Inhaled Heat on the Air Passages and Lungs An Experimental Investigation,” *Am J Pathol*, vol. 21, no. 2, pp. 311-331, Mar 1945.
- [80] C. Balakrishnan, A. D. Tijunelis, D. M. Gordon, J. K. Prasad, “Burns and inhalation injury caused by steam,” *Burns*, vol. 22, no. 4, pp. 313-315, Jun 1996.
- [81] Joseph Still, Bruce Friedman, Edward Law, Hermann Orlet, Beretta Craft-Coffman. Burns due to Exposure to Steam. *Burns*. Vol.27, pp.379-381, 2001
- [82] 石島歩, 小関義彦, 東隆, 山本恵介, 立石敬介, 鎮西清行, 佐久間一郎, 小林英津子, “手術機器が与える熱損傷の非臨床的評価に関する調査,” *日本コンピュータ外科学会誌*, vol. 19, no. 2, pp.63-73, Apr 2017.
- [83] R. C. Odell, “Electrosurgery: principles and safety issues,” *Clinical Obstetrics and Gynecology*. vol. 38, no. 3, pp. 610-621, 1995
- [84] Chris J. Diederich, “Thermal ablation and high-temperature thermal therapy: Overview of technology and clinical implementation,” *Int J Hyperther*, vol. 21, issue 8, pp. 745-753, Dec 2005.
- [85] Malcom G. Munro, “Fundamentals of Electrosurgery Part I,” in *The SAGES Manual on the Fundamental Use of Surgical Energy (FUSE)*, Liane S. Feldman, Pascal R. Fuchshuber, Daniel B. Jones eds. Springer, pp.15-59, 2012.
- [86] W. Wagner and A. Pruss. The IAPWS Formulation 1995 for the Thermodynamic Properties of Ordinary Water Substance for General and Scientific Use. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, Vol.31, pp.387-535, 2002.
- [87] W. Nusselt. Die Oberflächkondensation des Wasserdampfes(in German) *Z. VDI*, Vol. 60, No. 27, pp.541-546
- [88] 藤井哲, 上原春男. 伝熱工学の進展, Vol.1, 膜状凝縮熱伝達. 養賢堂, 1973
- [89] R.D. Cess. Laminar-Film Condensation on a Flat Plate in the Absence of a Body Force. *The Journal of Applied Mathematics and Physics (ZAMP)*, Vol. 11, pp. 426-433, 1960

-
- [90] T. Fujii, H. Uehara. Laminar filmwise condensation on a vertical surface. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 15, No. 2, pp. 217-233
 - [91] Ajmal Shah, Imran Rafiq Chughtai, Mansoor Hameed Inayat, "Numerical Simulation of Direct-contact Condensation from a Supersonic Steam Jet in Subcooled Water," *Chin J Chem Eng*, vol. 18, no. 4, pp. 578-587, Aug 2010
 - [92] S. Q. Li, P. Wang, T. Lu, "Numerical simulation of direct contact condensation of subsonic steam injected in a water pool using VOF method and LES turbulence model," *Prog Nucl Energy*, vol. 78, pp. 201-215, Jan 2015.
 - [93] Xin-Zhuang Wu, Jun-Jie Yan, Shu-Feng Shao, Yan Cao, Ji-Ping Liu, "Experimental study on the condensation of supersonic steam jet submerged in quiescent subcooled water: Steam plume shape and heat transfer," *Int J Multiph Flow*, vol. 33, issue 12, pp. 1296-1307, Dec 2007.
 - [94] Yong Yang, Shengqiang Shen, "Numerical simulation on non-equilibrium spontaneous condensation in supersonic steam flow," *Inr Commun Heat Mass*, vol. 36, issue 9, pp. 902-907, Nov 2009.
 - [95] Xiao-Dong Wang, Jing-Liang Dong, Tian Wang, Ji-Yuan Tu, "Numerical analysis of spontaneously condensing phenomena in nozzle of steam-jet vacuum pump," *Vacuum*, vol. 86, issue 7, pp. 861-866, Feb 2012.
 - [96] Assim H. Yousif, Amer M. Al-Dabagh, Reyadh Ch. Al-Zuhairy, "Non-equilibrium spontaneous condensation in transonic steam flow," *Int J Therm Sci*, vol. 68, pp. 32-41, Jun 2013.
 - [97] J. M. Martín-Valdepeñas, M. A. Jiménez, F. Martín-Fuertes, J. A. Fernández Benítez, "Comparison of film condensation models in presence of non-condensable gases implemented in a CFD Code," *Heat Mass Transfer*, vol. 41, issue 11, pp. 961-976, Sep 2005.
 - [98] Jun-De Li, "CFD simulation of water vapour condensation in the presence of non-condensable gas in vertical cylindrical condensers," *Int J Heat Mass Trans*, vol. 57, issue 2, pp. 708-721, Feb 2013.
 - [99] Xiao-hang Qu, Hui Sui, Mao-cheng Tian, "CFD simulation of steam-air jet condensation," *Nucl Eng Des*, vol. 297, pp. 44-53, Feb 2016.
 - [100] S. Mimouni, N. Mechitoua, A. Fossac, M. Hassanaly, M. Ouraou, "CFD Modeling of Wall Steam Condensation: Two-Phase Flow Approach versus Homogeneous Flow Approach," *Sci Technol Nucl Ins*, vol. 2011, pp. 1-10, 2011.
 - [101] Sławomir Dykas, Mirosław Majkut, Michał Strozik, Krystian Smółka, "Experimental study of condensing steam flow in nozzles and linear blade cascade," *Int J Heat Mass Trans*, vol. 80, pp. 50-57, Jan 2-15.
 - [102] P. R. Spalart, W. H. Jou, M. Strelets, S. R. Allmaras, "Comments on the feasibility of LES for wings, and on a hybrid RANS/LES approach," in *Proceedings of first AFOSR international conference on DNS/LES*, Ruston, Louisiana. Greyden Press, Aug 1997.
 - [103] M. Shur, P. R. Spalart, M. Strelets, A. Travin, "Detached-eddy simulation of an airfoil at high angle of attack," in *Proceedings of 4th international symposium on engineering turbulence modelling and measurements*, Corsica, May 1999.
 - [104] James R. Forsythe, Klaus A. Hoffmann, Russell M. Cummings, Kyle D. Squires, "Detached-Eddy Simulation With Compressibility Corrections Applied to a Supersonic Axisymmetric Base Flow," *J Fluid Eng – T ASME*, vol. 124, pp. 911-923, Dec 2002.
 - [105] P. R. Spalart, S. Deck, M. L. Shur, K. D. Squires, M. Kh. Strelet, A. Travin, "A New Version of Detached-eddy Simulation, Resistant to Ambiguous Grid Densities," *Theor Comput Fluid Dyn*, no. 20, pp. 181-195, Jul 2006.

- [106] Phillipe R. Spalart, “Detached-Eddy Simulation,” *Annu Rev Fluid Mech*, no. 41, pp. 181-202, Jan 2009.
- [107] Pietro Catalano, Marcello Amato, “An evaluation of RANS turbulence modelling for aerodynamic applications,” *Aerosp Sci Technol*, vol. 7, issue 7, pp. 493-509, Oct 2003.
- [108] Marcel Lesieur, Olivier Mètais, “New Trends in Large-Eddy Simulations of Turbulence,” *Annu Rev Fluid Mech*, vol. 28, pp. 45-82, Jan 1996.
- [109] Charles Meneveau, Joseph Katz, “Scale-Invariance and Turbulence Models for Large-Eddy Simulation,” *Annu Rev Fluid Mech*, vol. 32, pp. 1-32, Jan 200.
- [110] Christopher Rumsey (2017, Apr 18). *Langley Research Center Turbulence Modeling Resource* [Online]. Available: <https://turbmodels.larc.nasa.gov/>, Accessed Jun 2017.
- [111] John S. Hammond, William Muirhead, Abed M. Zaitoun, Iain C. Cameron, Dileeo N. Lobos, “Comparison of liver parenchymal ablation and tissue necrosis in a cadaveric bovine model using the Harmonic Scalpel™, the LigaSure™, the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator® and the Aquamantys® devices,” *HPB(Oxford)*, vol. 14, no. 12, pp. 828-832, Aug 2012.
- [112] Maria Menendez, Akikazu Ishihara, Stephen Weisbrode, Alicia Bertone, “Radiofrequency Energy on Cortical Bone and Soft Tissue: A Pilot Study,” *Clin Orthop Relat Res*, vol. 468, issue 4, pp. 1157-1164, Apr 2010.
- [113] PDQ® Adult Treatment Editorial Board (2015, Aug 12). *PDQ Myelodysplastic Syndromes Treatment* [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/types/myeloproliferative/patient/myelodysplastic-treatment-pdq>, Accessed Jun 2017.
- [114] 内閣, “労働安全衛生法施行令,” Aug 1972.
- [115] 一般社団法人日本ボイラ協会, 第一種圧力容器の適用区分 [Online], Available: http://www.jbanet.or.jp/examination/classification/vessel_1.html, Accessed Jun 2017.
- [116] 一般社団法人日本ボイラ協会, 第二種圧力容器の適用区分 [Online], Available: http://www.jbanet.or.jp/examination/classification/vessel_2.html, Accessed Jun 2017.
- [117] 陸用鋼製ボイラ-構造, JIS B 8201:2013, 2013.
- [118] *Guidelines for Pressure Boundary Bolted Flange Joint Assembly*, ASME PCC-1-2000, 2000.
- [119] 辻裕一, 高木知弘, 澤俊行, “フランジ継手締付け指針の開発,” *圧力技術*, vol. 42, no. 6, pp. 29-38, 2004.
- [120] フランジ継手締付け方法, JIS B 2251:2008, 2008.
- [121] Kim S. Suvana, Christopher Layton, John D. Bancroft, *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 7th ed. London: Churchill Livingstone, 2012.
- [122] 伊東丈夫, “細胞・組織の染色技術,” *光学*, vol. 34, no. 4, pp. 200-206, Apr 2005.

謝辞

本論文は、東京工業大学科学技術創成研究院未来産業技術研究所 只野耕太郎 准教授の指導のもとまとめられました。修士課程からの 4 年 6 ヶ月間、研究の遂行および論文作成にあたり骨身を惜しまぬご指導を賜りました。一時は自信を失い、放棄しかけた本研究を博士論文にすることができたのは、先生のご指導の賜物です。深謝申し上げます。加えて、研究指導に加え、課外活動についても快く応援して頂きました。大変豊かで実り多い大学院生活を送ることができ、感謝の念に堪えません。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 川嶋健嗣 教授には、私が医工学分野での研究を志し、大岡山での講義にて邂逅して以来 6 年間、大変多くの機会やご指導を賜りました。東京医科歯科大学との連携研究、そして今日の私は先生なくして語れません。深く御礼申し上げます。

また本論文を査読頂き、大変有益なご指導・ご教示を賜りました小俣透 教授、進士忠彦 教授、吉田和弘 教授、柳田 保子准教授に深く感謝の意を表します。

本研究は、大変多くの先生方のご指導・ご協力のもとで遂行されました。

東京医科歯科大学肝胆膵外科 伴大輔 先生、赤星 径一先生には、本研究の着想を得るきっかけとなる重要な議論、ならびに *in vivo* 実験での本技術の評価を頂きました。田邊 稔 教授には、提案手法の評価および特許化に尽力頂きました。萌芽的な研究に対しても熱心に議論頂き、大変有益な知見を頂きました。厚く御礼申し上げます。

東京医科歯科大学先端的外科治療技術研究開発研究部門 大内克洋 准教授には、*in vivo* 実験に加え、病理組織学的評価実験の企画運営に多大なご指導・ご協力をいただきました。先生にご協力頂き実現した強行軍での焼灼比較実験は、提案手法の有効性評価に欠かせない結果をもたらしました。厚く御礼申し上げます。

東京医科歯科大学低侵襲医歯学研究センター センター長 小嶋一幸 教授、同大学医学部附属病院 ME センター長 田中直文先生、同大学口腔放射線腫瘍学分野 三浦雅彦 教授、同大学耳鼻咽喉科 杉本太郎 先生、大阪大学大学院工学研究科 高山俊男 准教授、東京工業大学工学院 石田忠准教授、ならびに前出の只野准教授、川嶋教授、小俣教授、伴先生には、月例の医歯工連携コロキウムにて本研究に関する定期的なレビューを頂き、多くのご指導を賜りました。厚く御礼申し上げます。

医歯工連携コロキウムの一環として、2014 年にドイツ・スイス、2017 年にフランス・スイスにて海外研究交流をする機会を頂き、研究の参考になる有意義な研究交流ができました。学生からの申入れに快く機会を提供下さったスイス連邦工科大学チューリヒ校 Professor Roger

Gassert, Dr. Olivier Lamercy, サヴォアモンブラン大学シャンベリー校の Dr. Amandine Dufaug, Professor Laurent Goujon, SYMME Lab.の諸氏, スイス連邦工科大学ローザンヌ校 Dr. Vaillier Cralisse, Professor Renaud Philippe, LMIS4 の諸氏に御礼申し上げます。また, 研究交流を共に過ごしたファナック株式会社 大久保晃佑氏 (2014 年), 神永真帆氏, 高山智大氏 (2017 年) にも御礼申し上げます。飛び込みの研究交流が無事に遂行できたのは, 諸氏とともにあったからこそです。

香川利春特命教授, 尹鍾皓 元助教には, 圧縮性流体の挙動や熱・流体解析に関して, 貴重なご指導・ご助言をいただきました。深く感謝いたします。

本研究の一部は東京工業大学リーディング大学院グローバルリーダー教育院の教育研究費により実施されました。教育研究費の審査ならびに成果報告にてご指導いただきました佐藤勲 副学長兼教育院長, 笹島和幸教授, 山田圭介特任教授, 大隅規由元特任教授に謝意を表します。また, 教育研究費の申請・執行にあたり多大なご尽力をいただきました同教育院事務室 木村陽子様に謝意を表します。

本研究で開発した装置の製作に携わった東京工業大学技術部すずかけ台設計工作部門の皆様, SOLIZE Products 株式会社, 株式会社 KDA に感謝いたします。加工・製作に関するご助言・ご指摘なしには本研究成果は得られませんでした。また, 組織標本製作を請け負って頂いた株式会社新組織科学研究所にも謝意を表します。

博士課程への進学にあたり重要な御助言を頂きました, リバーフィールド株式会社 原口大輔社長に謝意を申し上げます。博士課程への進学を後押し頂いただけでなく, 博士取得後のキャリアについてもご相談させていただきました。起業後の素晴らしいご活躍は大変尊敬しております。

旧香川只野研究室, および只野研究室で共に研究生活を過ごした諸氏に感謝申し上げます。4 年半が長いようで短い, 楽しい時間になったのは, 諸氏が醸し出す自由闊達な空気のおかげです。

グローバルリーダー教育院の諸氏, ご指導下さった先生方, 関係者各位に感謝申し上げます。異分野を研究する諸氏との議論や教育院での活動は, 研究の視野を拓けるだけでなく, 自ら研究連携を推進する気概を絶やさないためにとても糧になりました。

最後に, 東京工業大学での日々を温かく支援してくれた家族に感謝の意を表し, 謝辞の結びといたします。

平成 29 年 8 月