

## NeuRobot (Microscopic-Micromanipulator System)の エチレンオキサイドガスによる滅菌について：臨床使用に向けて

後藤 哲哉<sup>1)\*</sup> 本郷 一博<sup>1)2)</sup> 柿澤 幸成<sup>1)</sup>  
小山 淳一<sup>1)</sup> 新田 純平<sup>1)</sup> 田中 雄一郎<sup>1)</sup>  
小林 茂昭<sup>1)</sup> 村瀬 澄夫<sup>2)</sup> 澤谷 ゆき江<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部脳神経外科学教室

2) 信州大学医学部附属病院中央材料部

### Ethylene Oxide on NeuRobot (Microscopic-Micromanipulator System) Following Sterilization : Implications for Clinical Use

Tetsuya GOTO<sup>1)</sup>, Kazuhiro HONGO<sup>1)2)</sup>, Yukinari KAKIZAWA<sup>1)</sup>

Jun-ichi KOYAMA<sup>1)</sup>, Junpei NITTA<sup>1)</sup>, Yuichiro TANAKA<sup>1)</sup>

Shigeaki KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Sumio MURASE<sup>2)</sup> and Yukie SAWAYA<sup>2)</sup>

1) *Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*

2) *Shinshu University Hospital Delivery Center*

NeuRobot, a telecontrolled micromanipulator system having a three-dimensional rigid neuroendoscope and three guiding-manipulators, has been developed for less invasive and telerobotic neurosurgery. For applying NeuRobot to clinical usage, we investigated whether the system is safely and adequately sterilized by ethylene oxide gas (EOG). Two kinds of experiments were performed: to confirm sterilization and to measure residual EOG level were tested. A total of 16 specimens of biological indicator (*Bacillus subtilis* 10<sup>6</sup>), placed where it would be difficult for EOG to reach, were completely extincted in half the time of standard EOG sterilization. This indicates that NeuRobot achieved Sterility Assurance Level 10<sup>-6</sup> within the standard EOG sterilization period. At day 14 after standard EOG sterilization, the residual level of EOG on NeuRobot was below 15 ppm. Our results proved that NeuRobot is able to be sterilized by EOG safely and adequately. The system will become a new neurosurgical tool for treating lesions that are difficult to deal with conventional microsurgery or neuroendoscopic surgery. *Shinshu Med J* 50 : 347-352, 2002

(Received for publication July 22, 2002; accepted in revised form August 14, 2002)

**Key words** : micromanipulator, robotics neurosurgery, ethylene oxide sterilization

微細操作装置, ロボット支援脳神経外科手術, エチレンオキサイド滅菌

### I はじめに

近年, 脳神経外科領域において, ニューロナビゲーションや神経内視鏡が低侵襲手術を目的として用いられている<sup>1)2)</sup>。

神経内視鏡は脳室内病変へのアプローチに優れ, 鉗子, レーザーやバルーンなどの内視鏡術具を使用することで止血や狭窄部位の拡張といった操作が可能であ

るが, これら操作は, 内視鏡本体の動きを除くと術具の前進後退と鉗子の開閉に限られる。このため現状では内視鏡単独手術は, 非交通性水頭症に対する第三脳室底開窓術や脳室内腫瘍生検術など単純な手術操作で行い得るものに限定されている。今後, 剥離や縫合など複雑な操作が可能になれば, より多くの症例に神経内視鏡手術が適応されると考えられる。

我々が開発した低侵襲微細脳神経外科手術装置 (NeuRobot)<sup>3)-6)</sup> は10mmの外筒の中に三次元内視鏡と手首同様の動きができる関節を持つ guiding

\* 別刷請求先: 後藤 哲哉 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科

manipulator を3つ有し、この guiding manipulator に種々の内視鏡術具を装着させ、複雑な手術操作を可能にした神経内視鏡型手術支援ロボットである。これまでに基礎実験、動物実験、屍体を用いた仮想手術実験を行い、高い操作性を確認してきた<sup>4)7)8)</sup>。

元来無菌であり、リンパ組織を持たない頭蓋内の操作には高い清潔度が求められる。今回、NeuRobot の臨床応用に向け、機器のエチレンオキサイドガス（以下 EOG）による滅菌実験を行ったので報告する。

## II 対象と方法

NeuRobot は operation input device, slave unit, three-dimensional monitor の3つのユニットから成り、全ての操作は operation input device のキーボードもしくはタッチパネルとハンドルでの入力により行われる(図1 A)<sup>9)-8)</sup>。Slave unit は insertion cylinder と支持装置から構成される。Insertion cylinder は外径10mm、筒長17cmの円柱で、外径4mmの三次元硬性内視鏡と3つの外径3mmの working channel, 5つの irrigation suction channel を有する(図1 B)。Working channel に挿入される guiding manipulator

は前後進、回旋に加え、先端部で屈曲させることができる。Guiding manipulator は直径1mmの内腔をもち、その中に微細鉗子<sup>9)</sup>や鋭フック、laser fiber などの内視鏡術具を挿入して使用する(図1 C)。

NeuRobot のシステムにおいて、滅菌が必要な部品のうち熱耐性がないためオートクレーブ滅菌が不可能な guiding manipulator, 微細吸引管, 微細鉗子を今回の滅菌実験の対象とした。なおオートクレーブ滅菌が可能な部品と、既に臨床使用されている三次元内視鏡は今回の実験の対象から除外した。

EOG 滅菌装置はステリバック5XL (3M社, アメリカ)を使用した。この装置の滅菌条件は EOG 濃度100%, 陰圧方式, 滅菌温度55°C, EOG 曝露時間60分である。

### A 滅菌確認実験

滅菌対象のうち EOG の到達しにくい以下の5つの部分の滅菌確認を行った。

- 1 guiding manipulator 駆動部内部
- 2 微細鉗子駆動部内部
- 3 guiding manipulator 内腔
- 4 微細吸引管内腔

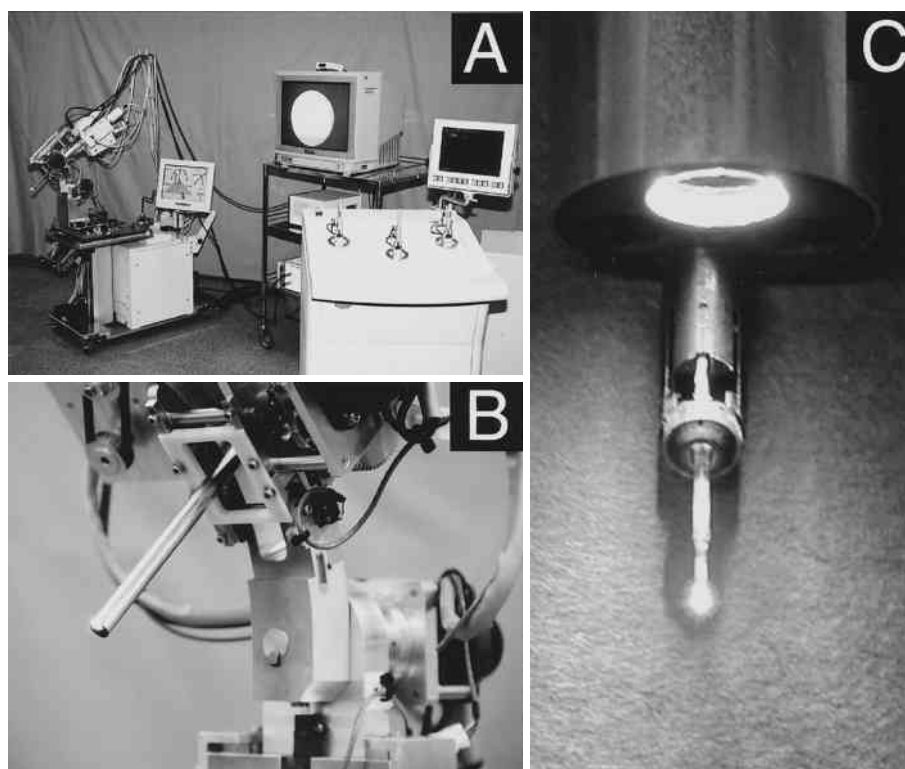


図1 NeuRobot の概観 (文献7より)

- A NeuRobot の全景：slave unit(左側), three-dimensional monitor(中央), operation input device(右側)。  
 B slave unit に取り付けられている insertion cylinder。  
 C insertion cylinder 先端：center channel に guiding manipulator を取り付け、KTP laser を挿入してある。

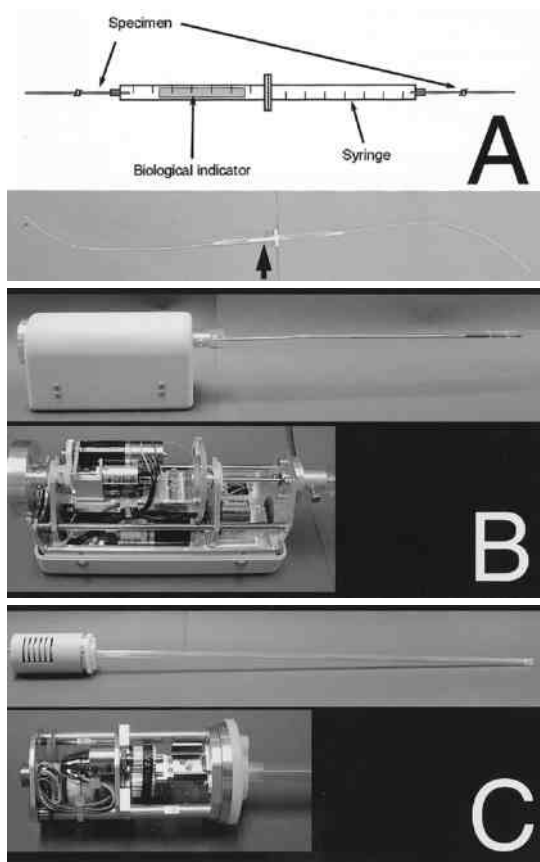


図2 滅菌確認実験の対象

- A insertion cylinder suction channel 内腔のための工程チャレンジ用具：用具のシェーマ（上），シリンジ内にはバイオロジカルインジケーター（矢印）が挿入されている（下）。
- B guiding manipulator 全景と内部構造。
- C 微細鉗子全景と内部構造。

### 5 コントロール

1, 2については外装を取り外し，内部にバイオロジカルインジケーター（スポーデックスストリップ Bacillus subtilis ATCC 9372 ;  $10^6$  ; STERIS 社，アメリカ）（以下 BI）を挿入した（図2 B, C）。3, 4は内腔径がそれぞれ1.1mm, 0.6mmで，長さは60cm, 50cmである。これらにはBIを挿入することができないため，国際規格 ISO14161に従った工程チャレンジ用具を用いた（図2 A）<sup>10)</sup>。工程チャレンジ用具の作成法について述べると，BIを挿入した1ml テルモシリンジ® 外筒2個のシリンジ同士をフランジ部分でシアノアクリレートで接着しさらにシリコンポリマーで密閉した。Guiding manipulator 及び吸引管を二等分の長さで切断し，両側の筒先から挿入し周囲をシアノアクリレートで接着，シリコンポリマーで密閉した。容器の密閉は，60°C水中，5気圧の負荷で確認

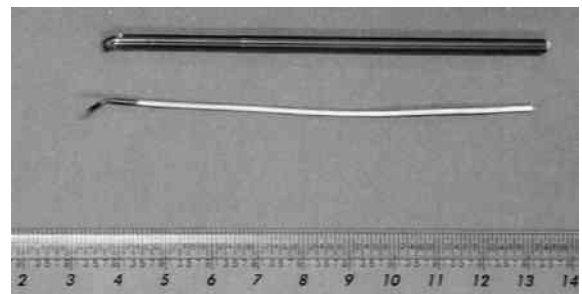


図3 エチレンオキサイドガス残留濃度実験の対象患者接触部分だけを切り離してある。上側：guiding manipulator 先端，下側：微細鉗子先端。

した。またシリンジの筒先両端を密閉したものをコントロールとした。

滅菌対象物を各々滅菌バッグに入れ，EOG 滅菌装置に入れ滅菌を開始し，EOG 曝露30分で滅菌工程を強制終了した。

EOG 排気後，BIをすみやかに取り出し，培養器（スポーデックスカルチャーメディア，STERIS 社，アメリカ）に入れ35°C，7日間の培養を行った。同様の実験を4回行った。

### B EOG 残留濃度測定実験

滅菌対象のうち，脳実質に接触する以下の2つの部分のEOG 残留濃度を測定した。

- 6 guiding manipulator 先端
- 7 微細鉗子先端

6, 7は，これまでEOGに暴露されたことがなく，先端からの長さ10cmで対象から切断したものを使用した（図3）。滅菌バッグに入れ通常の滅菌操作を行った後，滅菌装置内でのエアレーション（55°C，12時間）を行い，滅菌バッグのまま冷暗所保存とした。

滅菌14日後，滅菌バッグから取り出し，6, 7一緒にすみやかにエタノールとともにガスクロマトグラフィー用ヘッドスペースボトル密封容器に封入し，70°C 3時間加温した。ヘッドスペースボトルの空間部分の気化した気体を採取し，ガスクロマトグラム（GC-14 B島津製作所，日本）で分析した<sup>11)</sup>。同様の実験を4回行った。

## III 結果

### A 滅菌確認実験

1から4の滅菌対象に挿入されたBIの7日間の培養結果は全て陰性であった。一方，コントロールの培養結果は全て陽性であった（表1）。

表1 滅菌確認実験における培養結果

検体名	guiding manipulator 駆動部内部	判定
検体番号	1	(-)
	2	(-)
	3	(-)
	4	(-)
検体名	微細鉗子駆動部内部	
検体番号	1	(-)
	2	(-)
	3	(-)
	4	(-)
検体名	guiding manipulator 内腔	
検体番号	1	(-)
	2	(-)
	3	(-)
	4	(-)
検体名	微細吸引管内腔	
検体番号	1	(-)
	2	(-)
	3	(-)
	4	(-)
検体名	コントロール	
検体番号	1	(+)
	2	(+)
	3	(+)
	4	(+)

判定 (+) はバイオロジカルインジケータの1週間の培養で細菌の増殖が確認されたもの、(-) は細菌の増殖が確認されなかったものを示す。

表2 ガスクロマトグラフ法によるエチレンオキシド残留濃度測定

guiding manipulator と微細鉗子	重さ(g)	残留 EOG 濃度
検体番号	1	3.00 < 5 ppm
	2	2.98 < 5 ppm
	3	3.06 < 5 ppm
	4	3.03 < 5 ppm

## B EOG 残留濃度

滅菌14日後の6, 7 合計の EOG 残留濃度は、すべて5ppm 以下で検出できなかった(表2)。

## IV 考 察

NeuRobot は直径10mm の insertion cylinder 内に、三次元内視鏡と3本の guiding manipulator を有し、剥離、展開、切開、吸引、縫合といった複雑な操作を

限られたスペースから行うことができるよう設計されている。これは、複数の manipulator を別々に挿入する胸腹部における内視鏡手術と異なり、進入路に制限のある脳組織を対象とするためである。限られたスペースに3本の guiding manipulator を備えたため guiding manipulator の内腔径は1.1mm, また吸引管の内腔径は0.6mm となった。また微細な操作を可能とするために insertion cylinder や guiding manipulator の操作は電気制御とし、小型モーターや電気制御装置を guiding manipulator の逆端に接続させた。このため NeuRobot においては、細長い管腔構造内が、小型モーターや電気制御装置と同時に滅菌されることが必要となる。

Minimal Access Therapy Decontamination Working Group は、清潔手術における内視鏡の滅菌として、熱耐性のあるものはオートクレーブ滅菌、熱耐性のないものはEOG 滅菌、もしくはプラズマガス滅菌を推奨している<sup>12)</sup>。EOG 滅菌、プラズマガス滅菌ともに精密電気部品に対する安全性は確立されていないが、プラズマガスはプラスチックに吸着しやすく、モーターのグリースを変性させる可能性が高いとされ、熱耐性のない滅菌方法としてはEOG 滅菌が現在最も広く応用されている。

EOG 滅菌においてはガスが到達しない部位は滅菌されない。特に微細な管腔構造物では、滅菌行程の1つである加湿期間に管腔が水滴で閉塞してしまうことがあり、管腔内にガスが十分に到達しない可能性がある。滅菌装置の性能や設定、滅菌物の材質などによりガスの到達度は異なるが、今回 guiding manipulator と吸引管の内腔径はそれぞれ1.1mm, 0.6mm で、長さもそれぞれ60cm, 50cm と長いことから、EOG 滅菌が十分に行われていることの確認が重要と考えた。

現在、滅菌物としての清潔レベルは無菌性保証レベル; Sterility Assurance Level:  $10^{-6}$  が求められるが、今回使用した $10^6$  の細菌を有するBIの培養結果が30分間のEOG曝露でいずれも陰性を示したことから、60分間のEOG曝露が行われれば少なくとも $10^{-6}$  のレベルでの滅菌が得られるものと想定される<sup>13)14)</sup>。このことから NeuRobot で頭蓋内操作に用いられる部品は通常のEOG 滅菌操作で、滅菌物としての清潔レベルに到達するものと考えられた。

一方、EOG は微量であっても長期間の被曝により催奇形性と発ガン性を有することが報告されている<sup>15)16)</sup>。これに対して微量、一過性の被曝による毒性

は明らかにされていないが、米国食品医薬品局 (FDA) が1978年に発表した残留エチレンオキサイドに関するガイドラインでは、許容限界を人体組織に直接ふれる器具については25ppmとしている<sup>17)</sup>。今回、滅菌14日後の残留濃度測定結果は、いずれも測定限界の5 ppm以下であり、実際の手術時には最大で3本のguiding manipulatorと微細鉗子が使用されるが、その患者接触部分の合計残留濃度は15ppm以下と考えられた。このことからNeuRobotは通常の滅菌操作から14日後の使用においては安全であると言える。

また、EOGの滅菌行程では、加温(約55°C)、加湿(約80%)と減圧(約15torr)が行われる。Guiding manipulatorと微細鉗子にはモーター、電気基盤、電子部品、配線などの電気製品が内蔵されており、これらの電気製品がEOG滅菌に耐久性があるかどうかは、これまで研究されたことがない。今回の一連の実験において20回の滅菌工程が52日間かけて行われたが、guiding manipulatorと微細鉗子における表面塗装の汚れとワッシャー接触部分の塗装剥離が確認されたのみで、内部電気部品の物理的もしくは電氣的損傷は存在せず、動作に支障となる故障は確認されなかった。滅菌に対する耐久性を有することは、今後NeuRobotが広く臨床応用されるために重要と思われる。

最後に臨床使用においては、滅菌と同様に必要なの

は洗浄である。細い管腔内に血液や体液が付着するとEOGの滅菌効果が低下するので、滅菌前の十分な管腔内の洗浄は重要である。NeuRobotの洗浄は、血液体液付着部分は酵素系洗浄液でのつけおきと管腔の太さに合わせた専用ワイヤーによるブラッシング、すすぎを行った後、超音波洗浄器での洗浄により行われる。これにより十分な洗浄ができていると判断しているが、将来的には患者接触部分のディスポーザブル化への改良も検討したい。

## V 結 論

NeuRobotの非耐熱、要滅菌部品に対するEOG滅菌実験を行った。通常の滅菌操作で滅菌物としての無菌性保証レベル $10^{-6}$ に到達していること、滅菌から2週間後には頭蓋内挿入部分のEOG残留濃度は許容濃度以下であることを確認した。

NeuRobotにより、これまでより少ない侵襲で脳神経外科手術が可能になるものと思われる。

なおこの研究は文部科学省、産学官連携イノベーション創出事業費補助金(課題番号 13502)の一部により行われた。

## VI 謝 辞

EOG残留濃度測定実験の濃度測定は、財団法人日本食品分析センターに依頼して行った。

## 文 献

- 1) Kollias SS, Bernays RL: Interactive magnetic resonance imaging-guided management of intracranial cystic lesions by using an open magnetic resonance imaging system. *J Neurosurg* 95: 15-23, 2001
- 2) Lewis AI, Keiper GL Jr, Crone KR: Endoscopic treatment of loculated hydrocephalus. *J Neurosurg* 82: 780-785, 1995
- 3) 本郷一博: マイクロマニピュレータ支援脳神経外科手術. *信州医誌* 50: 83-84, 2002
- 4) Hongo K, Kakizawa Y, Koyama J, Nishizawa K, Tajima F, Fujie M, Kobayashi S: Microscopic-manipulator system for minimally invasive neurosurgery. In: Lemke HU, Vannier MW, Inamura K, Farman AG, Doi K (eds), *Computer Assisted Radiology and Surgery*. pp 265-269, Excerpta Medica, Amsterdam, 2001
- 5) Hongo K, Kobayashi S, Kakizawa Y, Koyama J, Goto T, Okudera H, Kan K, Fujie M, Iseki H, Takakura K: NeuRobot: telecontrolling micromanipulator system for minimally invasive microneurosurgery. *Neurosurgery* 51: 985-988, 2002
- 6) Kan K, Fujie M, Tajima F, Nishizawa K, Kawai T, Shose A, Takakura K, Kobayashi S, Dohi T: Development of HUMAN system with three micro manipulators for minimally invasive neurosurgery. In: Lemke HU, Vannier MW, Inamura K, Farman AG, Doi K (eds), *Computer Assisted Radiology and Surgery*. pp 144-149, Excerpta Medica, Amsterdam, 2001
- 7) Goto T, Hongo K, Koyama J, Kobayashi S: Feasibility of the potassium titanyl phosphate (KTP) laser with micro-manipulators in robotics neurosurgery. Preliminary study in the rat. *J Neurosurg* (in press)

- 8) Koyama J, Hongo K, Kakizawa Y, Goto T, Kobayashi S : Endoscopic telerobotics for neurosurgery : Preliminary study for optimal distance between an object lens and a target. *Neurol Res* 24 : 373-376, 2002
- 9) Kawai T, Nishizawa K, Tajima F, Kan K, Fujie M, Takakura K, Kobayashi S, Dohi T : Development of exchangeable microforceps for a micromanipulator system. *Advanced Robotics* 15 : 301-305, 2001
- 10) ISO 14161 : Sterilization of health care products--Biological indicators--Guidance for the selection, use and interpretation of results. International Organization for Standardization, 2000
- 11) 大場琢磨, 辻 楠雄, 水町彰吾, 菊池 寛, 新谷英晴, 飯田和子, 目黒賢二 : 医療用具に残留するエチレンオキシドに関する研究 ( I ) —ガスクロマトグラフ法によるエチレンオキシドの定量について—. *医器学* 52 : 134-139, 1982
- 12) Ayliffe G, Minimal Access Therapy Decontamination Working Group : Decontamination of minimally invasive surgical endoscopes and accessories. *J Hosp Infect* 45 : 263-277, 2000
- 13) ISO 11135 : Medical devices--Validation and routine control of ethylene oxide sterilization. International Organization for Standardization, 1994
- 14) ISO 11138-1 : Sterilization of health care products-Biological indicators-Part 1 : General. International Organization for Standardization, 1994
- 15) Aton EA, Murray P, Fraser V, Conaway L, Cain ME : Safety of use of ablation catheters : a prospective study. *J Am J Cardiol* 74 : 1173-1175, 1994
- 16) Shore RE, Gardner MJ, Pannett B : Ethylene oxide : an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity. *Br J Indust Med* 50 : 971-997, 1993
- 17) US Food and Drug Administration : Ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol : proposed maximum residue limits and maximum levels of exposure. *Federal Register* 43 : 27473-27483, 1978

(H 14. 7. 22 受稿 ; H 14. 8. 14 受理)