

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：24701  
 研究種目：基盤研究(C)（一般）  
 研究期間：2016～2019  
 課題番号：16K11673  
 研究課題名（和文）2次元レーザー血流測定システムを用いた低侵襲的診断・治療法の口腔外科領域への導入  
  
 研究課題名（英文）Introduction of minimally invasive diagnosis and treatment system using 2-dimensional blood flowmeter in oral and maxillofacial field  
  
 研究代表者  
 宮崎 英隆（Miyazaki, Hidetaka）  
  
 和歌山県立医科大学・医学部・講師  
  
 研究者番号：70420271  
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：近年開発された2次元レーザー組織血流測定システムとインドシアニングリーンを用いた蛍光血管造影に着目し、顎口腔領域における様々な手術・診断への応用を目指して研究を行った。再建症例において蛍光血管造影を行い、血流の定量化に有用なパラメータを発見した。また、同様に2次元レーザー血流計を用いて加温によるレーザーSpeckleコントラストイメージングシステムを確立した。いずれも組織の血行評価の方法として有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
 組織を循環する血流の評価は、移植手術に限らずありとあらゆる外科手術の成功や、創傷治癒の観点から重要である。それに対する客観的な評価法の確立は患者への安全確実な治療を提供する上で必要不可欠と考えられる。近年開発された2次元レーザー組織血流測定システムと蛍光血管造影に着目し、研究を行った。これにより、それぞれの有用性が分かっただけでなく、有茎皮弁の血行動態も明らかにすることができた。安全・確実で非侵襲的な診断・治療は患者の負担を減らし、QOLを向上させ、医療費の負担を減らすことになる。今後この研究を基に細胞・組織レベルでの微細な反応の解析まで研究の幅が広がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Focusing on a 2-dimensional laser measuring system of blood perfusion and fluorescent angiography using indocyanine green (ICG), the study was performed aiming to apply them to various kinds of the surgical operations or diagnosis. We suggested the parameters for quantitative assessment of blood perfusion using ICG angiography in the studies of clinical cases. We also established laser speckle contrast imaging system with thermal loading using 2-dimensional laser blood flowmeter. Both of them can be useful methods for objective evaluation for the tissue perfusion.

研究分野：口腔外科

キーワード：2次元レーザー血流計 蛍光血管造影 インドシアニンググリーン ICG

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんは現在の日本国民の死因の第一位であり、その数は年々増加の傾向をたどっている。医療の進歩とともに、進行口癌の切除後には欠損部の補填と機能回復を目的とした各種皮弁による再建手術が行われるようになり、現在では標準的な治療となっている。しかしその一方で皮弁による再建手術は常に 100%の成功を得られるとは限らず、時として部分壊死もしくは全壊死となる場合がある。確実に再建手術を成功させることは、患者の整容面や機能の回復に直結するため重要な医療課題である。再建手術の成功は、目的とした血流供給が確実にできているか、またその供給路が長期にわたって機能し得るかにかかっている。すなわち、有茎皮弁・遊離皮弁による再建手術を確実に成功させるためには、血行の安全確実な部位から皮弁を採取し、術後も達着した皮弁の血行をモニタリングする必要がある。そのためには皮弁の採取部位および皮弁達着後の組織血流を確実に把握する手段が必要である。皮弁の茎となる栄養血管や皮島の穿通枝の位置を同定する手段として、従来では超音波ドップラー血流計や X 線血管造影、造影 CT、MRI 等を用いて皮弁採取部位や血管吻合後の血行動態を確認する方法が取られていた。しかし検査の信頼度、精度、簡便性、低侵襲性などすべての点をみたく方法は確立していない。また、茎となる血管を追跡することは出来ても、末梢の循環状態までリアルタイムに把握することは不可能であった。

われわれは 2013 年より蛍光血管造影物質インドシアニングリーン (Indocyanine Green: ICG) を用いた血管造影法により組織血流の定量化の研究をすすめてきた。その結果、組織の血流変化を定量的に評価するための新たなパラメータを発見、提唱してきた。同様な血流評価機器としてレーザー組織血流計が用いられてきた。レーザー光を生体組織に照射して、その散乱光強度の時間的な「揺らぎ」を調べることで、生体組織中の赤血球の流速と数密度の情報を得ることができる。近年の画期的な技術革新として、血流分布を画像化するレーザー血流測定機器が開発され、2次元の血流測定が可能となった。また画像化により血流量と分布の測定と同時に血管構築も観察可能である。従来のレーザー組織血流計と比較すると一回の血流測定速度が短縮化され、リアルタイムに血流分布の変化が観察可能となっている。また関心領域(ROI)を指定することで平均血流量を演算し時間的な変化も波形で表示される機器も開発されている。申請者はこの 2次元レーザー組織血流評価システムの特性に着目した。すなわち申請者の開発した蛍光色素法による定量的血流測定に加え、2次元レーザー血流システムを顎口腔領域の手術に応用すれば、再建手術の皮弁採取部位や移植後の皮弁の血行評価が可能になるのみならず、がんの手術では腫瘍本体やその周囲の血管の走行がリアルタイムに描出されることが予想される。これが可能となれば手術時の安全・確実な操作が可能になると考えられた。

### 2. 研究の目的

われわれは近年開発された 2次元レーザー組織血流測定システムとインドシアニンググリーン (ICG) を用いた蛍光血管造影に着目し、これらが顎口腔領域における各種様々な手術・診断等に活用可能と考え、一連の研究計画を立案した。脈管を可視化できるだけでなく、定量化が可能のため、特に申請者の専門領域である再建手術の際にこの手技を応用すれば、安全・確実な手術・診断が可能となることが予想される。本研究が現行の医療に技術革新をもたらすばかりでなく、安全・低侵襲で確実な手法が確立できれば、患者の QOL も向上し、医療費の負担を減らすことにもつながるものと期待して一連の研究計画を立案した。

### 3. 研究の方法

2次元レーザー血流測定法とインドシアニングリーンを用いた蛍光血管造影法による血行イメージングの顎口腔領域の臨床応用の可能性について下記の研究を行った。

具体的には顎口腔領域の再建に用いる有茎皮弁である大胸筋皮弁においてインドシアニンググリーン蛍光血管造影を行って術中の動画を撮影した。術後、専用の解析ソフトを用いてデータを解析した。

また、レーザー・スペckル・コントラスト・イメージングによる組織血流の評価法の確立を目指して一連の研究を行った。まず虚血下肢の症例を対象に2次元レーザー血流計 OMEGAZONE (OMEGAWAVE 社) で観察・撮影する。撮影した画像はコンピューターに蓄積し、解析ソフトを用いて解析し、以下の評価方法によって画像による血行の定量化を図る。さらに、経皮酸素分圧・血圧を測定し、比較対象資料とする。評価方法(1)2次元レーザー血流計による評価 2次元レーザー血流計 OMEGAZONE では以下のデータを採取する。組織の血流量のカラー分布、関心領域 ROI における平均血流値、関心領域 ROI における血流値の時間的変動を計測した。

#### 4. 研究成果

まず、これまでも継続して行ってきたインドシアニンググリーンを用いた血管造影法により組織血流の定量化の研究をすすめた。顎口腔領域の再建に用いる有茎皮弁においてインドシアニンググリーン蛍光血管造影を行って計測を行い、データを解析した。従来のバイオイメージングの領域ではインドシアニンググリーンによる蛍光血管造影法では組織血流の定量的な評価は困難とされてきた。しかし、われわれの研究グループでは下肢の虚血肢を題材に組織血流の定量化に成功していたので、この方法を皮弁の血行評価に応用した。本法は輝度の上昇にかかる時間をパラメータとして血行を評価する方法であるが、さらに今回の解析により血流の定量化に有用な新たなパラメータを発見した。このパラメータによれば同一個体内・同一手術内での組織の血流の変化をとらえることが可能である。顎口腔外科領域で用いられる大胸筋皮弁の血行動態をこのパラメータにより明らかにするとともに、同時に本評価法の有用性も示された。

一方、2次元レーザー血流測定システムを用いたレーザー・スペckル・コントラスト・イメージングによる組織血流の評価法の確立を目指して一連の研究を行った。具体的にはまず下肢の重症虚血の臨床材料を題材に、足部近位と遠位の2カ所の経皮的酸素分圧(tcPO<sub>2</sub>)を測定する際のプローブ加熱による皮膚灌流量の経時的变化を2次元レーザー血流画像装置により測定した。灌流量の変化から傾きを算出した。

傾きのヒストグラムは二峰性となり、谷となる傾きの値を閾値と定め、灌流量変化が緩やかな40カ所をI群とし、急峻な低下を認める86カ所をII群に分類した。

血行再建例ではI群の傾きは術後に全例で閾値以上に達し、II群と同程度まで上昇する一方で、II群では傾きの変化は有意差を示さなかった。加温後の皮膚灌流量の傾きは連続的な変化ではなく閾値を境に2極化され、下肢虚血重症度の違いを示唆する2群に分類できた。レーザー血流画像装置により観察される温度負荷後の皮膚灌流量変化は閾値が存在し、2群に分類できた。これにより本法が重症下肢虚血の診断基準として有用である可能性が示唆された。

一方、顎口腔領域における再建症例に対して本システムを導入し、皮弁の血行評価への応用を目指して研究を開始したが、現行の測定機器の構造の問題や時間的な問題で実際の臨床症例に対して行うまでに至らなかったが、研究全体を通じて本法が組織血流の評価法のツールとして応用できる可能性が示唆された。

1. Nishizawa M, Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y, Uetake H. A Comparison of the Regional Circulation in the Feet between Dialysis and Non-Dialysis Patients using Indocyanine Green Angiography. *Scand J Surg* 106(3):249-254, 2017.
2. Nakamura M, Igari K, Toyofuku T, Kudo T, Inoue Y, Uetake H. The evaluation of contralateral foot circulation after unilateral revascularization procedures using indocyanine green angiography. *Sci Rep* 23:16171, 2017
3. Katsui S, Inoue Y, Igari K, Toyofuku T, Kudo T, Uetake H. Novel assessment tool based on laser speckle contrast imaging to diagnose severe ischemia in the lower limb for patients with peripheral arterial disease. *Lasers Surg Med* 49:645-651, 2017.
4. Miyazaki H, Igari K, Kudo T, Iwai T, Wada Y, Takahashi Y, Inoue Y, Asamura S. Significance of the Lateral Thoracic Artery in Pectoralis Major Musculocutaneous Flap Reconstruction: Quantitative Assessment of Blood Circulation Using Indocyanine Green Angiography. *Ann Plast Surg* 79:498-504, 2017.
5. Miyazaki H, Ohshiro T, Romeo U, Noguchi T, Maruoka Y, Gaimari G, Tomov G, Wada Y, Tanaka K, Ohshiro T, Asamura S: Retrospective study on laser treatment of oral vascular lesions using the "leopard technique": The multiple spot irradiation technique with a single-pulsed wave. *Photomed Laser Surg* 36(6):320-325, 2018.
6. Yamamoto Y, Inoue Y, Igari K, Toyofuku T, Kudo T, Uetake H. Assessment of the Severity of Ischaemia and the Outcomes of Revascularisation in Peripheral Arterial Disease Patients Based on the Skin Microcirculatory Response to a Thermal Load Test. *EJVES Short Rep* 42:21-25, 2019
7. Igari K, Kudo T, Katsui S, Nishizawa M, Uetake H. Patients with Aortoiliac Occlusive Disease The Comparison of Long-term Results between Aortofemoral and Axillofemoral Bypass for Patients with Aortoiliac Occlusive Disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2020 (in press)
8. 加賀山 知子, 工藤 敏文. 【動脈硬化診療のすべて】(III 章)動脈硬化の診断 機能検査 ABI と PWV. *日本医師会雑誌* 148 特別 2: S167-S169, 2019.
9. 猪狩 公宏, 工藤 敏文. 【下肢閉塞性動脈硬化症-最新の診断と治療を知る】外科的治療. *カレントセラピー* 39:37-42, 2020

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miyazaki H, Ohshiro T, Romeo U, Noguchi T, Maruoka Y, Gaimari G, Tomov G, Wada Y,	4. 巻 36
2. 論文標題 Retrospective study on laser treatment of oral vascular lesions using the "leopard technique": The multiple spot irradiation technique with a single-pulsed wave	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photomed Laser Surg	6. 最初と最後の頁 320-325
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/pho.2017.4410.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Y, Inoue Y, Igari K, Toyofuku T, Kudo T, Uetake H	4. 巻 42
2. 論文標題 Assessment of the Severity of Ischaemia and the Outcomes of Revascularisation in Peripheral Arterial Disease Patients Based on the Skin Microcirculatory Response to a Thermal Load Test.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJVES Short Rep	6. 最初と最後の頁 21-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejvssr.2018.12.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katsui S, Inoue Y, Yamamoto Y, Igari K, Kudo T, Uetake H.	4. 巻 48
2. 論文標題 In Patients with Severe Peripheral Arterial Disease, Revascularization-Induced Improvement in Lower Extremity Ischemia Can Be Detected by Laser Speckle Contrast Imaging of the Fluctuation in Blood Perfusion after Local Heating.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Vasc Surg	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.avsg.2017.09.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Katsui S, Inoue Y, Igari K, Toyofuku T, Kudo T, Uetake H	4. 巻 49
2. 論文標題 Novel assessment tool based on laser speckle contrast imaging to diagnose severe ischemia in the lower limb for patients with peripheral arterial disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Lasers Surg Med	6. 最初と最後の頁 645-651
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lsm.22669.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki H, Igari K, Kudo T, Iwai T, Wada Y, Takahashi Y, Inoue Y, Asamura S.	4. 巻 79
2. 論文標題 Significance of the Lateral Thoracic Artery in Pectoralis Major Musculocutaneous Flap Reconstruction: Quantitative Assessment of Blood Circulation Using Indocyanine Green Angiography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Plast Surg	6. 最初と最後の頁 498-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SAP.0000000000001123.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura M, Igari K, Toyofuku T, Kudo T, Inoue Y, Uetake H	4. 巻 23
2. 論文標題 The evaluation of contralateral foot circulation after unilateral revascularization procedures using indocyanine green angiography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16527-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishizawa M, Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y, Uetake H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 A Comparison of the Regional Circulation in the Feet between Dialysis and Non-Dialysis Patients using Indocyanine Green Angiography.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scand J Surg	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 宮崎英隆、和田仁孝、玉川俊次、上野一樹、平岡政信、久米川真治、保富宗城、朝村真一
2. 発表標題 大胸筋皮弁は安全性の高いリカバリー皮弁か？
3. 学会等名 第61回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetaka Miyazaki, Umberto Romeo, Yoshitaka Wada, Junji Kato, Kae Tanaka, Alessandro Del Vecchio, Yutaka Maruoka, Hisashi Watanabe, Hiroyuki Harada, Shinichi Asamura
2. 発表標題 Treatment strategies for large oral vascular anomalies using intralesional laser photocoagulation.
3. 学会等名 15th Congress of World Federation of Laser Dentistry (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawachi Naoko, Hidetaka Miyazaki, Yoshitaka Wada, Yoshiro Saito, Sayaka Yoshiba, Yuji Kurihara, Tetsuo Shirota
2. 発表標題 Treatment of oral vascular malformations using a long pulsed Nd:YAG laser
3. 学会等名 15th Congress of World Federation of Laser Dentistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hidetaka Miyazaki, Yoshitaka Wada, Kae Tanaka, Hiroyuki Harada, Shinichi Asamura
2. 発表標題 Treatment strategies for oral vascular anomalies: Approaches to massive lesions using intralesional laser photocoagulation.
3. 学会等名 European Congress of Laser Dentistry 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	工藤 敏文  (Kudou Toshifumi)  (50431911)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師    (12602)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 芳徳 (Inoue Yoshinori) (70280964)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授  (12602)	
研究分担者	柿崎 裕彦 (Kakizaki Hirohiko) (20329783)	愛知医科大学・医学部・教授  (33920)	
研究分担者	高橋 靖弘 (Takahashi Yasuhiro) (70557206)	愛知医科大学・医学部・准教授  (33920)	