

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月28日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791733

研究課題名（和文） 生体電気インピーダンスを用いた血行動態モニタリングの開発

研究課題名（英文） a new flap monitoring system using bioelectrical impedance analysis

研究代表者

白石 知大 (SHIRAISHI TOMOHIRO)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：40433726

研究成果の概要（和文）：

ラットに作成した島状皮弁に関する研究から血管柄付き皮弁の血行動態の変化はその組織の生体電気インピーダンスを変化させることが分かった。インピーダンス変化はほとんど時差なく観察することができ、遊離皮弁組織移植術における血栓形成のモニタリングに応用可能な可能性が示唆された。本原理を用いた臨床研究のなかで、本法を用いたモニタリングで血栓を確認することも可能であった。

研究成果の概要（英文）：

The experimental results using rat flap model showed that the change in blood flow of a pedicled island flap results in the change in bio-electrical-impedance. Bio-impedance analysis (BIA) can be used for microsurgical flap monitoring. In a clinical case, the monitoring system using BIA could find out a thrombosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：マイクロサージャリー

1. 研究開始当初の背景

血管吻合を伴う遊離組織移植術の最大の合併症は吻合部血栓であり、移植組織の壊死という重大な結果をもたらす。当施設および関連施設における約4000例の検討ではその発生率は約5%であり、一般的にも約5%以下とする報告が多い。血栓形成早期に再手術を行い再吻合を行うことで救済は可能であるが、再手術までの時間が救済率に影響すると

報告されている。一方、現在一般に行われている吻合部のモニタリング方法は、移植組織が体表から観察できる場合には組織の触診・視診、ピンブリックテストなどの理学所見をもとに判断されており、移植組織が体内に埋入されている場合には超音波ドップラーを用いて血流の確認が行われていることが多い。しかしいずれも確実性・客観性に乏しい方法である。それ以外のモニタリング方

法としてレーザードップラー血流計、レーザー温度計、近赤外レーザー酸素計、熱勾配式組織血流計などが用いられたり、移植組織内の血管へのカニューレーションによりモニタリングする方法が研究されているが、機器の特殊性や手技の煩雑さから一般化してはならず、その多くは埋入された組織への適応はない。

一方、生体インピーダンスについては一般に用いられている機器としては簡易体組成計が存在する。細胞膜は脂質二重層からなっており、電気を通しにくい疎水性の部分を通しやすいく親水性の部分の厚さは5-10nmと極めて薄いため、電気化学的特性としてはキャパシタ C として働くと考えられる。細胞内液・細胞外液は電解質溶液であるため抵抗 R として働くと考えられる。すなわち生体に電流を印加した場合、直流および低周波成分は細胞外液を通過し、高周波成分は細胞膜を通過すると考えられる。生体の等価回路についての研究は少ないが、植物に対して用いられている Hayden の等価回路モデルを基本として考えられることが多い。このようなことから、遊離皮弁の血流の変化はその組織の水分量および細胞の活動性を変化させる可能性があり、それが生体電気インピーダンスを変化させる可能性があると考えられる。すなわち生体電気インピーダンスの測定は皮弁のモニタリング方法になりうる可能性がある。

2. 研究の目的

生体組織の血行動態の変化が水分量や細胞膜の活動性など種々の変化をもたらす、電気化学的性質を変化させると考え、その原理が皮弁モニタリングに応用可能ではないかという考えから、本研究において以下の項目を明らかにすることを目的とする。

- ・生体各組織における生体電気インピーダンスを測定し各組織の基本データの作成。
- ・生体各組織における血流の変化に伴う生体電気インピーダンスの変化の様子を調べる。
- ・得られたインピーダンス特性の変化から、血行動態モニタリングに最適な周波数を検討する。
- ・生体安全性を考慮した上での最適電圧を周波数とともに決定する。
- ・電極の種類、電極間距離などその他の測定条件の最適化を行う。
- ・上記測定項目を検討し、電気化学的的特性の変化をおこす原理の解明を行う。

基礎実験の経過からある程度の成果および、臨床応用の安全性の可能性が高いシステム

が作成可能であると判断された場合には遊離皮弁移植術を行う臨床症例において、この原理を応用したインピーダンスの有効性を調べる。

3. 研究の方法

Wister 系ラットを用い、isoflurane 1.2%麻酔下で鼠径部に大腿動静脈を茎とする島状皮弁を作成した。これを皮膚・皮下組織モデルとし、組織の電気インピーダンスを測定した。電気インピーダンス Z を $|Z|$ と位相 θ を用いて $Z = |Z| \sin \theta - |Z| \cos \theta i$ として複素平面上にプロットし、周波数を変化させたグラフを作成する。また、このグラフを経時的に作成し、グラフ形態の経時的な変化を評価対象とすることとした。

使用する電極の大きさ、電極間距離を変化させ、測定に最適な電極の開発を行う。

また、周波数・電圧を変化させ、グラフが適切に表現できる周波数領域と、電圧を特定する。

それを基に上記モデルで組織のインピーダンスを測定し、cole-cole plot を作成する。cole-cole plot は2分おきに2時間作成し、安静時データとする。その時点で茎となる動静脈をそれぞれクランプし、その後2時間およびクランプ解除後2時間の経過を測定し、操作と cole-cole plot の変化の関係を示す。また、クランプ操作に不十分なクランプ操作（血流の低下）を行う群を作成し、緩徐な閉塞を来す群のモデルとし、同様に経時的に変化を測定し、第1段階で作成したモデルとの比較を行い、血流量変化とインピーダンスの変化の関係を明らかにする。

また、皮弁以外の組織モデルとして、筋弁・骨膜弁モデルとして前脛骨筋弁および脛骨骨膜弁を島状に挙上し、同様の測定を行う。また腸間膜モデルとして上腸間膜動静脈を茎とする腸間膜を含む小腸弁を作成し、同様の測定を行う。

また、上記、動物モデル研究の継続を行いながら、臨床でのデータ収集も行う。血管柄付き遊離複合組織移植術および遊離皮弁術を施行する症例において、すでに院内倫理委員会承認済みのプロトコールで皮弁の電気インピーダンスを測定する。

具体的には上記手術中・術後2日目まで経時的に皮弁のインピーダンスを測定する。研究期間中に血栓形成をする症例が認められた場合には、そのデータの解析を行う。研究期間中に血栓形成を形成するトラブルを生じるような症例がない場合には、インピーダンス変化とバイタルサインの変化の様子を比較検討する。

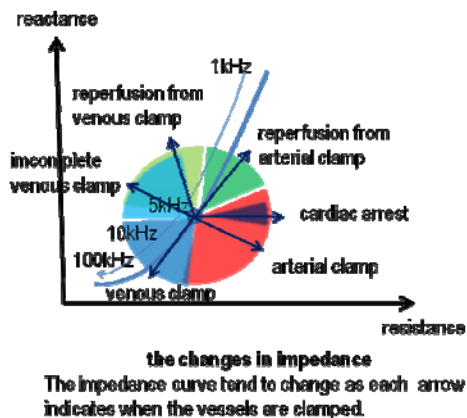
4. 研究成果

本測定系において、組織に流れる電流・電圧と、生体インピーダンスを考慮すると、周波数が 1kHz 以上でなければ測定に必要な電流が大きくなることが分かった。(4 端子法で先端 1mm 以外が絶縁された 4 針からなる 4 極針で各電極間距離を 1mm とした場合)

本測定系では安定した測定値が得られる周波数は 1-数 10Hz であることが分かった。前脛骨筋を用いた筋肉モデルでは筋収縮が起こらない程度の適切な電圧は 100mV 程度であることが分かった。

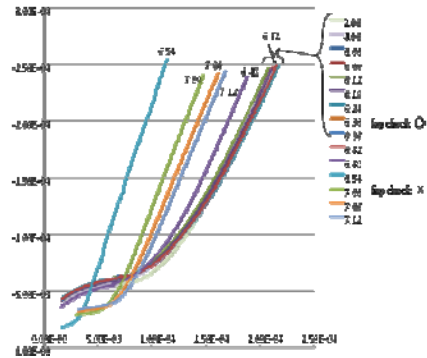
上記で得られた結果を基に、条件を設定し、行った血管のクランプテストの結果、動脈クランプ後は経時的に虚数成分は減少していき、抵抗成分は経時的に大きくなることが多く、静脈クランプ時には虚数成分は経時的に増大し、抵抗成分は経時的に減少することが多いことが分かった。

不十分なクランプを行ったモデルなどを用いた検討では、流れがある状態では虚数成分は大きく、流れがない状態では虚数成分は小さくなる方向へ変化することが示唆された。結果をまとめたグラフを以下に示す。



同様の血管クランプモデルを筋肉・骨膜モデル、および腸間膜モデルでも行った。傾向としては皮膚・皮下組織モデルと同様の傾向がグラフに表れることが分かった。

また、臨床で遊離皮弁移植術を施行した患者で本法を用いたモニタリングを行った症例のなかで血栓形成を認めた患者が存在した。その症例の経時的なグラフの変動を以下に示す。



上記グラフにおいて flap check ○は定期的な診察において、理学所見による皮弁血流確認で皮弁血流が問題ないこと、×は皮弁血流に異常が考えられた時点を示す。その間の時間において、組織のインピーダンス曲線に変化が確認されている。

一方、血栓形成を起こさなかった症例群ではほとんど変化を認めないか、もしくは経時的な緩やかな変化は認める程度であり、上記グラフの変化のような大きな変化は認めなかった。

臨床例での変化が捉えられた症例は 1 例のみであり、临床上起きている現象と、測定データの変化の傾向についての検証は困難であるが、臨床例においても、本原理を用いたモニタリングシステムはすくなくとも皮弁血流の変化を臨床の理学所見と同等かそれ以上の感度で血栓形成を見つけられた。

ここまでの結果から、生体電気インピーダンス測定を用いた遊離皮弁移植術における血栓形成のモニタリングシステムは今後さらに研究を重ねることにより極めて簡便で臨床応用可能なモニタリング法になりうると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

①白石知大, 栗田昌和, 多久嶋亮彦, 波利井清紀: 生体電気インピーダンスを用いた皮弁モニタリング法の開発. 第 38 回マイクロサージャリー学会学術集会, 新潟, 平成 23 年 11 月 10-12 日

②Shiraishi T, Kurita M, Narita K, Akihiko T, Kiyonori H: Successful fingertip replantation. 6th World Society of Reconstructive Microsurgery Congress,

Helsinki, June 29- July 2, 2011

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白石 知大 (SHIRAISHI TOMOHIRO)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：40433726

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：