

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462443

研究課題名(和文) 時間分解分光システムを用いた肝組織の酸素化状態の無侵襲的評価法の確立

研究課題名(英文) noninvasive detection of hepatic ischemia by TRS

研究代表者

安田 智嗣 (YASUDA, TOMOTSUGU)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：80437954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞は低酸素に強い細胞であるが、長時間、低酸素や虚血に暴露されると壊死に陥り、肝不全に陥る。肝不全を回避するため、肝組織の低酸素や虚血状態を早期に診断し対処することは極めて重要であるが、肝の酸素化状態を簡便にしかも的確に診断する検査法や測定法は未だない。そこで本研究の目的は、近年開発された近赤外線分光法の一つである時間分解分光システム(time-resolved spectroscopy: TRS)を用いて肝組織の酸素化状態を経皮的に体外より無侵襲的かつ正確に検出できるのかを検討し、ウサギにて肝うっ血状態を作り出し肝の虚血を検出した。

研究成果の概要(英文)：Hepatic ischemia is sometimes fatal but it is yet to be well established it non-invasively. However Near-infrared spectroscopy (NIRS) is useful for assessing the oxygenation state in the brain. At present it is not clear whether NIRS provides reliable values on the tissue oxygenation of various organs. The aim of this study was to investigate whether changes in hepatic oxygenation can be detected by one of new NIRS methods (TRS). In the exam using another rabbit, TRS probe was placed on the abdominal skin above the liver surface. During balloon inflation, total Hb concentration gradually increased. It indicated liver congestion was well constructed. As total Hb increased, deoxy-Hb gradually increased too. This means TRS detected the change of liver ischemia. We need reference to confirm TRS can detect not the oxygenation of the skin, but that of the liver. TRS can measure the the change of oxygenation in the liver ischemia percutaneously from the skin.

研究分野：集中治療

キーワード：虚血 酸素化 近赤外線分光法

1. 研究開始当初の背景

急性肝不全は広範肝細胞壊死に伴う著しい肝機能障害に基づいた症候群であり、致死率の高い重篤な病態である。そのため肝組織の低酸素や虚血状態を早期に診断し対処することは、肝不全を回避するだけでなく、適切な治療法を構築するためにも極めて重要であるが、肝の酸素化状態を簡便かつ正確に診断する検査法は未だなく、非侵襲的に肝臓の酸素化状態をモニタリングする新しい方法が待ち望まれている。また肝臓の血流の半分は腸管から門脈を経由して供給されており、非閉塞性腸管虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI) 等の病態でも、肝臓の酸素化状態は低下・増悪する可能性が高く、腸管虚血を早期に検出するためにも非侵襲的に肝臓の酸素化状態をモニタリングする必要がある。

2. 研究の目的

肝細胞は低酸素に強い細胞であるが、長時間、低酸素や虚血に暴露されると壊死に陥り、肝不全に陥る。肝不全を回避するため、肝組織の低酸素や虚血状態を早期に診断し対処することは極めて重要であるが、肝の酸素化状態を簡便にしかも正確に診断する検査法や測定法は未だない。そこで本研究の目的は、近年開発された近赤外線分光法の一つである時間分解分光システム (time-resolved spectroscopy: TRS) を用いて肝組織の酸素化状態を経皮的に体外より無侵襲的かつ正確に検出できるのかを検討するとともに、TRS と超音波検査法の一体化したプローブを作成し、それを用いて TRS の吸収係数・散乱係数と超音波画像より肝臓の組織変化・構造変化をマッピングできるのか、また TRS の散乱係数より肝組織の viability を予測できるのかを検討することである。

3. 研究の方法

(1) まずブタの耳静脈に静脈ラインを確保し、ケタラルを静注し、鎮静を図った。次に気管切開を施行し、気道を確保し、人工呼吸を開始した。その後右頸静脈にカットダウン法により、8.5Fr シースを挿入した。6Fr のスワンガンツカテーテルをそのシースより挿入し、透視を用い、肝静脈にカテ先端を留置した。次に超音波エコーを用い肝臓の位置を同定し、その直上の皮膚に TRS プローブを貼付し、経皮的に TRS を用いた肝酸素化状態のモニタリングを施行した。そして肝静脈にカテ先を挿入したバルーンを膨らませ、肝うっ血状態を作成し、バルーンインフレーション前後で、TRS による

測定を施行し、トータル Hb、酸素化 Hb、脱酸素化 (デオキシ) Hb の値の計測を開始した。さらに、人工呼吸器の設定を変更することで肝臓の低酸素状態を作り出し、TRS で測定したデータがその状態を正確に捉えられているかを検討した。(Fig.1)

(2) 次にウサギを用いて同様の実験を行った。耳静脈に末梢ラインを確保した後、気管切開を施行し、気管チューブ 4.0mm を挿管した。気道確保後に、吸入麻酔薬イソフルランを 1.0% の濃度で投与開始した。次に左総頸動脈に動脈ラインを確保し動脈圧をモニタリングした。非侵襲的に肝臓のうっ血状態を作り出す為、右内頸静脈に 6Fr シースを挿入し、バルーンカテーテル挿入用の静脈ラインを確保した。4Fr のスワンガンツカテーテルをバルーンカテーテルとして使用し、透視下に肝静脈本幹にバルーンを留置した。バルーンを空気 0.4ml で膨らませ、うっ血状態を作り出した。予備実験として、造影剤の注入、開腹による色調変化の確認を行い、確実にうっ血状態が作成できていることを確認した。(Fig2、3) 次に腹部エコー施行し、肝臓の位置を特定した。TRS プローブをその直上の皮膚に貼付し (Fig4) 測定を開始した。まず、バルーンを拡張させる前の肝臓の酸素化状態をモニタリングし安定したところでバルーンを膨らませ肝臓のうっ血時の酸素化状態をモニタリングした。

(3) TRS プローブを腹部皮膚の表面に置いて酸素化状態をモニタリングするだけでは、いったいどの臓器の状態を観察しているかどうか分からない。そのため TRS 測定の前に必ず超音波検査を施行し、観察している臓器を同定する必要がある。そこで我々は、超音波プローブと TRS プローブを一体化させるアダプターを作製し、臓器を超音波で観察しながら同時に TRS により酸素化状態を観察できるようにする必要性があると考えた。

4. 研究成果

(1) ブタでは同様の実験を 3 回施行したが、うまく低酸素時の肝臓の状態変化を検出することが出来なかった。これは (1) ブタの皮膚が固く、プローブがうまく貼付できなかった (2) 腸管につまった便が測定に影響した (3) プローブの先から肝臓までの間にあるもの (脂肪、空間など) が影響した、等の理由が考えられる。そのため人間の皮膚により近いと思われるウサギに動物種を変更し同様の実験を試行することとした。

(2) ウサギにおいては、ウサギ独特の腸管の性状の為に経皮的に肝臓と腸管との区別を

つけることができなかつた。そこで、肝臓の状態変化を経皮的に捉えることとした。バルーン拡張後のうっ血状態では、TRSの値として、まず総ヘモグロビン量が増加し、うっ血が確実に出来ていることが示唆された。その後徐々に還元ヘモグロビン値が上昇を認め、肝臓が虚血状態に陥っているところをモニタリングできた。(Fig.5)

(3)ブタにおいてもウサギにおいても、TRSだけをを用いた肝臓の特定は困難であった。その為、超音波プローブと TRS プローブの一体化の必要性が生じ、汎用超音波画像診断装置 Vscan プローブと一体化させられる TRS プローブを開発した。(Fig.6)

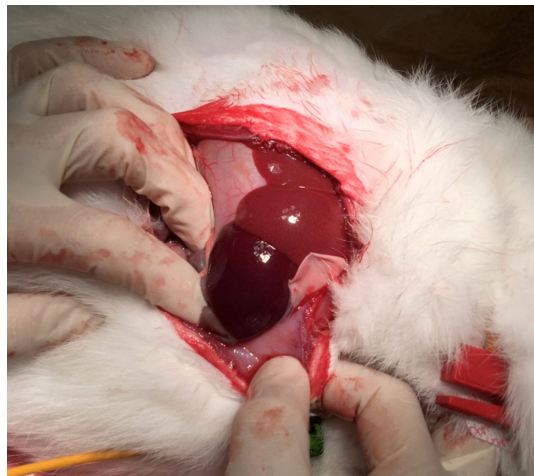


Fig.3 色調変化により肝静脈の閉塞を確認。



Fig.1 エコーにて肝臓の場所を特定し、TRSを用いて経皮的に肝臓の位置およびその変化を捉えようと試みた。

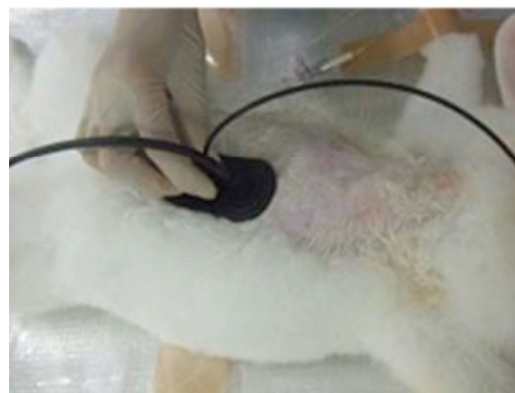


Fig.4 TRSプローブを肝直上に貼付。



Fig.2 透視下に、肝静脈にスワンガンツカテーテルを留置。バルーンにて肝静脈を閉塞。

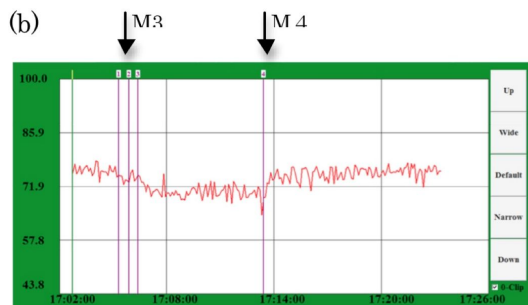
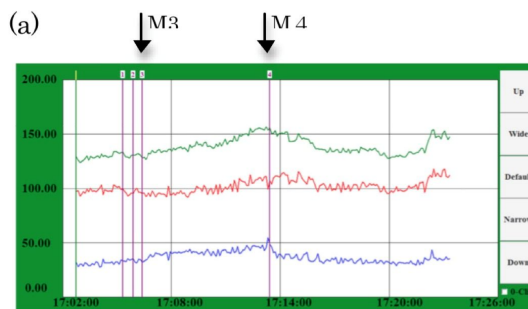


Fig.5

(a) TRS-20K による肝臓直上計測結果
バルーン拡張(M3)後還元ヘモグロビン
値、続いて総ヘモグロビン値が上昇。バル
ーン解除(M4)により回復。

(緑色:Total-Hb、赤色:Oxy-Hb、青
色:Deoxy-Hb)

(b) TRS-20K による肝臓直上計測結果
バルーン拡張(M3)後StO₂は減少、バル
ーン解除(M4)により回復。

(赤色:StO₂(酸素飽和度))



Fig.6
一体型プローブ



(4)今後の展望

肝虚血を経皮的に非侵襲的リアルタイムに
検出する方法は未だ確立されておらず、本研
究はその可能性を示唆するため、世界的にも
重要なものだと考える。維持透析患者では、
透析中に内臓臓器の血流が減少することが
知られており、肝虚血を引き起こす可能性が
ある。今後は維持透析中に TRS による肝モニ
タリングを施行し、実際の臨床で応用できる
かを検討したい。

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 2 件)

(1)Yasuda T, Yamaguchi K, Futatsuki T, et
al.: Non-invasive Monitoring of Hepatic

Oxygenation Using Time-Resolved
Spectroscopy. In: Elwell CE, Leung TS,
Harrison DK, editor(s). Oxygen Transport
to Tissue XXXVII. New York, NY: Springer
New York; 2016. p. 407-412. 査読有

(2)垣花泰之. 近赤外分光法(near-infrared
spectroscopy:NIRS)の原理と ICU での応用.
ICU と CCU Vol38 Page657-664 (2014) 査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

(1)Y Tomotsugu, Y Kakihana, K Yamaguchi, M
Nakahara, T Futatsuki, J Taniguchi, K Nakamura,
N Okayama “Time-resolved spectroscopy using
non-invasive monitoring may detect hepatic
ischemia” 27th Annual Congress of the
European Society of Intensive Care Medicine,
Shock, 27 September - 1 October 2014
Barcelona

(2)Tomotsugu Yasuda, Keiji Yamaguchi,
Takahiro Futatsuki, Hiroaki Furubeppu, Mayumi
Nakahara, Tomohiro Eguchi, Shotaro Miyamoto,
Yutaro Madokoro, Shinsaku Terada, Kentaro
Nakamura, Hiroki Harada, Taniguchi Junichiro,
Kosuke Yanagimoto, and Yasuyuki Kakihana
“Non-invasive Monitoring of Hepatic
Oxygenation Using Time-Resolved
Spectroscopy” The 42nd Annual Meeting of
International Society on Oxygen Transport to
Tissue Saturday 28th June and Thursday 3rd
July 2014 London

6. 研究組織

(1)研究代表者

安田智嗣 (YASUDA, Tomotsugu)

鹿児島大学 医歯学域 医学部・歯学部附
属病院 集中治療部 講師

研究者番号：80437954

(2)研究分担者

垣花泰之 (KAKIHANA, Yasuyuki)

鹿児島大学 医歯学域 医学部・歯学部附
属病院 集中治療部 教授

研究者番号：20264426

松永明 (MATSUNAGA, Akira)

鹿児島大学 医歯学域 医学部・歯学部附
属病院 手術部 准教授

研究者番号：70284883