

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463127

研究課題名(和文) 顎口腔領域における蛍光血管造影法を用いたナビゲーションサージャリーの確立

研究課題名(英文) Establishment of fluorescence angiography navigated surgery in oromandibular 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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：インドシアニングリーン(ICG)は近赤外光による蛍光発色物質として生体のイメージングを目的に様々な領域で臨床応用されている。われわれはこのICG血管造影を顎口腔領域における様々な手術・診断に応用可能と考え一連の研究計画を立案した。われわれは組織血流の定量的評価に有用な新規パラメータを考案した。本パラメータは顎口腔再建時の皮弁の組織血流の評価に有用なだけでなく、血行評価を要する様々な臨床の場面での応用が可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Indocyanine green (ICG) has been used clinically as a near infrared fluorophore for intravital imaging in various fields. We planned series of study aiming to apply ICG angiography to various kinds of diagnosis or surgery in oral and maxillofacial field. We found new parameters to assess peripheral perfusions. The parameters have a potential to be applied to various clinical aspects of as well as assessment of the blood perfusion of flap in reconstructive surgery.

研究分野：口腔外科

キーワード：インドシアニンググリーン 蛍光血管造影 顎口腔再建 血行

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、進行口腔がん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。この手術の良し悪しはいかにきちんと目的とした血流供給ができていないか、またその供給路が長期にわたって機能し得るにかかっている。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、皮弁採取部位および皮弁達着後の血行動態を確実に把握することが必要である。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 real-time に把握することは不可能であった。1980 年代から近赤外線カメラと近赤外蛍光標識としてインドシアニングリーン (Indocyanine green; ICG) を用いる、いわゆる ICG 近赤外血管造影 (ICG アンギオグラフィ) が眼底動脈などの生態観察に利用されてきた。ICG 近赤外蛍光血管造影 (アンギオグラフィ) では、組織の脈管を可視化することが可能で、この性質が現在では様々な医療の分野で応用されている。最近の技術的な革新として受光部の感度を高めた高感度近赤外ビデオカメラシステムが発表され体表面から 2~3cm の深さの乳癌のセンチネルリンパ節を検出することが可能となった。

申請者はこの ICG の特性に注目した。すなわち ICG の近赤外脈管造影作用を顎口腔領域の手術に応用すれば、リンパ管・血管の走行がリアルタイムに描出されるため、顎口腔外科領域の再建手術において安全・確実な操作が可能になるだけでなく、組織の循環動態の把握が可能と考えられる。

2. 研究の目的

蛍光発色物質であるインドシアニンググリーン (ICG) と近赤外線を組み合わせて行う、いわゆる ICG 近赤外蛍光血管造影 (アンギオグラフィ) では、組織の脈管を可視化することが可能であり、この手法を顎口腔領域における各種様々な手術・診断に応用可能と考え一連の研究計画を立案した。蛍光造影法をガイドにした低侵襲的な診断や治療法の確立を目標として基礎的・臨床的な実験計画を立案した。すなわち再建手術の際の皮弁の血行動態の把握にとどまらず、血管性病変の選択的治療など、幅広い臨床応用を期待して一連の実験計画を立案した。

3. 研究の方法

本研究では実際の顎口腔領域の再建手術時に用いる皮弁に対して ICG 蛍光血管造影を行い、実際の造影の映像から解析を行い ICG による組織血流の評価法の確立を目指した。同時に将来的に ICG 蛍光血管造影を応用できそうな各種皮弁による安全・確実な再建方法を模索した。

まず ICG の至適濃度や投与法を決定した。すなわち皮弁の種類や採取部位によって最もクリアに血管を描出し得る至適濃度の決定を目指した。

皮弁による顎口腔領域の再建を要する患者に対し、ICG を静注し、一定の距離から近赤外線カメラで観察・撮影を行った。撮影したデータはコンピューター上で解析し経時的な蛍光輝度推移から組織血流の定量化を試みた。

また血管腫の診断・治療にも ICG 蛍光血管造影もしくは ICG 投与が応用可能と考え、基礎的実験・臨床応用を計画した。

4. 研究成果

従来の ICG 蛍光血管造影法による血行評価の問題点としては定量化が困難であることであった。そこでわれわれは組織血流の定量的評価に有用な新規のパラメータを考案した。その結果、本パラメータは皮弁の組織血流の評価に有用のみならず、血行評価を要する様々な臨床の場面での応用が可能であることが示唆された。

血管腫の診断・治療への応用については上記の新規パラメータの解析に時間を費やしたため、実際の ICG 投与下に行う実験や臨床

応用には至らなかった。しかし、臨床の現場におけるレーザーを用いた安全で効果的な血管腫の治療法を各種考案し、報告した。これらの方法はいずれ行う予定である ICG 併用下で行う血管腫の選択的治療の基礎実験、実際の臨床に応用可能と考えている。

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 14 件)

以下すべて査読有り

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 (in press).
doi: 10.1097/SAP.0000000000001123.

Takahashi Y, Nakano T, Ikeda H, Miyazaki H, Malhotra R, Kakizaki H: Post-levator aponeurosis fat pad. J Craniofac Surg 27(8):2171-2, 2016.
doi:10.1097/SCS.0000000000003088.

Takahashi Y, Miyazaki H, Ichinose A, Kitaguchi Y, Ishida Y, Kakizaki H: Comprehensive imaging studies of nasolacrimal duct obstruction secondary to maxillary sinus surgery. Can J Ophthalmol 51(6):e175-e178, 2016.
doi: 10.1016/j.jcjo.2016.06.014.

宮崎英隆, 伊藤佑里子, 大城貴史, 加藤純二, Romeo, Umberto, 野村 正, 牧口貴哉, 小川 将, 渡辺 久, 横尾 聡: 口腔血管病変のレーザー治療 - 組織内レーザー光凝固法による口腔領域の血管病変へのアプローチ - . 日本レーザー医学会誌 37: 58 - 65, 2016 .

Makiguchi T, Yokoo S, Hashikawa K, Miyazaki H, Terashi H: Evaluation of bone height of the free fibula flap in mandible reconstruction. J Craniofac Surg 26(3):673-676, 2015.
doi: 10.1097/SCS.0000000000001509.

Takahashi Y, Miyazaki H, Chan WO, Kakizaki H. Lower eyelid reconstruction for iatrogenic Eyelid-to-Globe malposition. J Craniofac Surg 26(3):e268-70, 2015.
doi: 10.1097/SCS.0000000000001772.

Makiguchi T, Yokoo, S, Takayama Y, Miyazaki H, Terashi H. Double free flap transfer using a vascularized free fibular flap and a rectus abdominalis musculocutaneous flap for an extensive oromandibular defect: Prevention of sinking or drooping of the flap with an anterior rectus sheath. J Craniofac Surg 26(7):e622-4, 2015.
doi: 10.1097/SCS.0000000000002001.

Miyazaki H, Romeo U, Ohshiro T, Kudo T, Makiguchi T, Kawachi N, Ogawa M, Inoue Y, Yokoo S : Treatment strategies for large oral venous malformations using intralesional laser photocoagulation. Lasers Med Sci 29: 1987-1990, 2014.
doi: 10.1007/s10103-013-1394-2.

Matsuda H, Takahashi Y, Ichinose A, Miyazaki H, Kakizaki H. Combination of nasolabial v-y advancement flap and glabellar subcutaneous pedicled flap for reconstruction of medial canthal defect. Case Rep Ophthalmol 8;5(1):50-53, 2014.
doi: 10.1159/000360130

Igari K, Kudo T, Uchiyama H, Toyofuku T, Inoue Y. Indocyanine green angiography for the diagnosis of peripheral arterial disease with isolated infrapopliteal lesions. *Ann Vasc Surg*. 2014 Aug;28(6):1479-84. doi: 10.1016/j.avsg.2014.03.024.

Igari K, Kudo T, Uchiyama H, Toyofuku T, Inoue Y. Intraarterial injection of indocyanine green for evaluation of peripheral blood circulation in patients with peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2014 Jul;28(5):1280-5. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.036.

Miyazaki H, Makiguchi T, Takayama Y, Yokoo S. Lower lip repair using double opposing rectangular rotation flaps with reconstruction of the mentolabial groove and mental protuberance. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43;1073-1075, 2014. doi: 10.1016/j.ijom.2014.06.001.

Igari K, Kudo T, Uchiyama H, Toyofuku T, Inoue Y: Quantitative evaluation of microvascular dysfunction in peripheral neuropathy with diabetes by indocyanine green angiography. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(1):121-125. doi: 10.1016/j.diabres.2014.01.022.

Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Jibiki M, Inoue Y, Kawano T. Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(4):460-5. doi:10.1016/j.ejvs.2013.07.016.

Makiguchi T, Yokoo S, Miyazaki H, Takayama Y, Ogawa M, Hashikawa K, Terashi H: Supercharged pectoris major muscuculocutaneous flap. *J Craniofac Surg* 24:e179-182, 2013. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182801898.

[学会発表](計 8 件)

Hidetaka Miyazaki, Umberto Romeo, Yoshitaka Wada, Junji Kato, Kae Tanaka, Alessandro Del Vecchio, Yutaka Maruoka, Hisashi Watanabe, Hiroyuki Harada, Shinichi Asamura: Treatment strategies for large oral vascular anomalies using intralesional laser photocoagulation. 15th Congress of World Federation of Laser Dentistry, July 17-19, 2016 Nagoya, Japan. Plenary Lecture [招聘口演]

Kawachi Naoko, Hidetaka Miyazaki, Yoshitaka Wada, Yoshiro Saito, Sayaka Yoshida, Yuji Kurihara, Tetsuo Shirota: Treatment of oral vascular malformations using a long pulsed Nd:YAG laser. 15th Congress of World Federation of Laser Dentistry, July 17-19, 2016 Nagoya, Japan.

宮崎英隆, 伊藤佑里子, 牧口貴哉, 横尾 聡: ワークショップ テーマ「血管腫・血管奇形 その他」ISSVA 分類にもとづいた口腔血管病変のレーザー治療. 第60回 日本口腔外科学会総会・学術大会 2015年10月19日(名古屋)

宮崎英隆, 横尾 聡: サテライトセミナー 日本レーザー歯学会教育講演. 顎口腔領域の血管病変に対するレーザー治療. 第68回 日本口腔科学会学術集会 2014年5月8日(東京)

宮崎英隆, 牧口貴哉, 河内奈穂子, 金 舞, 小川 将, 早田隆司, 横尾 聡: 群馬大学口腔外科における血管病変に対する治療戦略 第67回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2013年5月24日(宇都宮)

宮崎英隆、河内奈穂子、金 舞、加藤純二、渡辺 久：レーザーを用いた口腔血管病変に対する治療戦略．第 25 回 レーザー歯学会 総会・学術大会 2013 年 9 月 28 日、29 日（東京）

河内奈穂子、宮崎英隆、金 舞：外照射と組織内照射の複合照射法による口腔血管病変の治療．第 25 回レーザー歯学会総会・学術大会 2013 年 9 月 28 日、29 日（東京）

宮崎英隆、大城貴史、牧口貴哉、加藤純二、大城俊夫、横尾 聡．組織内レーザー照射法を応用した口腔血管病変の治療．第 34 回日本レーザー医学会 2013 年 11 月 9-10 日（東京）

〔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

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
（平成 28 年度中に所属変更）

(2)研究分担者

横尾 聡 （YOKOO, Satoshi）
群馬大学・医学部・教授

研究者番号： 00322206

工藤 敏文（KUDO, Toshifumi）
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号： 50431911

井上 芳徳（INOUE, Yoshinori）
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
研究者番号： 70280964

(3)連携研究者
()

(4)連携研究者
()