

令和元年6月27日現在

機関番号：72602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06578

研究課題名(和文) 超微小血管吻合技術を用いた筋電義手の理想的な末梢神経インターフェイスの追求

研究課題名(英文) The pursuit of ideal peripheral nerve interface of myoelectric prosthesis using super-microsurgical technique

研究代表者

辛川 領 (Karakawa, Ryo)

公益財団法人がん研究会・有明病院・形成外科 医員

研究者番号：60802171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：超微小血管吻合技術を用いたラットにおける血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植モデルを作成し改良した。胸部より胸背動静脈を栄養血管茎とし、胸背神経を含む形で広背筋皮弁を挙上した。鼠蹊部の大腿動静脈の分岐である下腹壁動静脈に血管吻合を行い、移植した。胸背神経は坐骨神経の神経束に吻合した。移植後、表面電極を用いた体表からの筋電位を得ることは出来なかった。また微小皮弁移植技術の改良のため、Ratio of Blood Glucose Level Change、pH indicator、Laser Speckle Contrast Imagingを用いた皮弁モニタリング法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、Regenerative Peripheral Nerve Interface(RPNI)やTargeted Muscle Reinnervation(TMR)などの筋電義手における末梢神経インターフェイスが注目されている。我々は血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植が理想的な末梢神経インターフェイスになりうると仮説をたて、超微小血管吻合技術を用いたラットにおける血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植モデルを作成し改良した。血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植では体表から筋電位を得ることが難しいことが分かった。また微小皮弁移植技術の改良のため、皮弁モニタリング法を開発した。

研究成果の概要(英文)：A vascularized small muscle with nerve transfer model using rats with supermicrosurgical technique have been developed and refined. The latissimus dorsi muscle flap with thoracodorsal nerve vascularized by the thoracodorsal artery and vein was transferred to the inferior epigastric artery and vein in groin area. The thoracodorsal nerve was anastomosed to the branch of the sciatic nerve. After transplantation, the myoelectric potential from the body surface using a surface electrode could not be obtained. We also developed a flap monitoring method using Ratio of Blood Glucose Level Change, pH indicator, and Laser Speckle Contrast Imaging to improve flap transfer technology.

研究分野：マイクロサージャリー

キーワード：マイクロサージャリー 筋電義手

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、失われた身体機能を補助するための装置である筋電義手、車椅子、人工内耳、人工眼球などの開発が進められており、これらの装置の制御に生物内部の情報伝達を担う神経系を利用する中枢神経インターフェイスや末梢神経インターフェイスが注目されている。特にロボット工学の大いなる進歩のおかげで、上肢の複雑な動きを再現できる筋電義手が誕生した。しかしながら、上肢切断の患者と義手間の理想的なインターフェイスが存在しないため、この精密な義手のポテンシャルを活かしきれていないのが現状である。

2007年に米国シカゴリハビリテーション研究所から Targeted Muscle Reinnervation (TMR) が発表された。筋電義手の操作性を高めるために、上腕および前腕切断に対して、残っている神経を残った筋肉へ神経移行する方法である。

2014年に Michigan 大学の Langhals らは切断された神経からの情報を筋電義手に伝達するための Regenerative peripheral nerve interface (RPNI) のラットを用いた実験を発表した。これは、図1のように電極を埋め込んだ小さい筋肉グラフトに小切開を置き、断端神経を差し込むという極めてシンプルなものである。7ヶ月後に神経断端から筋肉グラフトへの神経再生および神経再支配が誘発され、切断された神経からの情報が筋肉を介して電極へ伝達されるという仕組みである。

このモデルでは、体表で感知できるほどの筋電位は得られないため、筋肉片内に電極を埋める必要がある。人工物が体内に埋め込まれるため感染や炎症のリスクに晒される、移植された筋肉グラフトは血行が入っていないため壊死することがある、神経吻合されていないため神経腫形成のリスクがある、などの欠点が挙げられる。

2. 研究の目的

我々は、血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植が理想的な末梢神経インターフェイスになりうるのではないかと仮説を立てた。血行を有した移植であるため、筋肉の壊死や筋萎縮が起こりにくい、神経吻合を行なうため、シュワン細胞内で神経再生および神経再支配が起き、強い筋電位が得られる、等の理由から体表から十分に感知可能な筋電位を得られる可能性があると考えた。

(1) 超微小血管吻合技術を用いたラットにおける血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植モデルを作成する。

(2) 安定した微小皮弁移植技術の開発、皮弁モニタリング法の開発をする。

(3) ラットにおける血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植モデルにおいて、体表から十分に感知可能な筋電位を得られるかを検討する。

3. 研究の方法

350g-400g のメスの Wister 系ラットを用いて実験モデルを作成した。胸部より胸背動脈を栄養血管茎とし、胸背神経を含む形で広背筋皮弁を挙上する。鼠径部より切開を加え、大腿動脈、その分岐である下腹壁動脈、坐骨神経の露出を行った。広背筋皮弁の胸背動脈を、大腿動脈または下腹壁動脈に 11-0 または 12-0 ナイロン糸を用いて血管吻合を行った。坐骨神経は大腿二頭筋枝、脛骨神経、総腓骨神経の3つの神経束に分割し、そのいずれかの神経に広背筋皮弁の胸背神経を 11-0 または 10-0 ナイロン糸を用いて神経吻合を行った。移植後、移植された広背筋皮弁の筋電位測定を行った。

安定した血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植法の開発のため、皮弁モニタリング法の検討を行った。ラットの皮弁鬱血モデルを作成し、pH indicator を用いたモニタリング法の検討を行った。ラットの空腸鬱血モデルを作成し、Laser Speckle Contrast Imaging を用いたモニタリング法の検討を行った。また、臨床例において Ratio of Blood Glucose Level Change を用いた皮弁モニタリング法の検討も行なった。

4. 研究成果

(1) まず、血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植の手技確立および移植筋肉の機能的評価を行った。メスの Wister 系ラットを用いて実験モデルを作成した。胸部より胸背動脈を栄養血管茎とし、胸背神経を含む形で広背筋皮弁を挙上した。鼠蹊部の大腿動脈の分岐である下腹壁動脈に 11-0 ナイロン糸を用いて血管吻合を行い、移植した。胸背神経は坐骨

神経の神経束に吻合した。計8匹で手術を施行し、4週、8週後に移植筋肉の機能的評価を行った。8匹中2匹においては、移植筋肉の変性を認め、壊死しているものと考えられた。残り6匹においては、表面電極を用いた体表からの筋電位を得ることは出来なかった。以上のことから、移植筋肉への神経再生は8週以上かかる可能性、およびより確実な移植を可能とするための皮弁モニタリング技術の確立の必要性が示唆された。

(2)ラットを用いた皮弁モニタリング法の検討を行なった。皮弁モニタリング技術の確立のため、ラットの鼠径皮弁を用いてpH indicatorによる皮弁鬱血の検出が可能であるかどうかを実験した。ラット10匹において皮弁を両側挙上し、片方の皮弁においてはpedicleの静脈を結紮し、鬱血皮弁モデルとした。正常皮弁と鬱血皮弁でpHを継時的に比較した。正常皮弁におけるpH値は1時間後7.41, 2時間後7.29, 3時間後7.38であったのに対して、鬱血皮弁におけるpH値は1時間後6.96, 2時間後6.84, 3時間後6.57とpHが低下することが分かった。pH indicatorが皮弁モニタリングに有用である可能性が示唆された。同様にラットの空腸弁を用いてLaser Speckle Contrast Imagingによる空腸弁血流の評価が可能かどうかの実験も施行した。また、臨床において皮弁のRatio of Blood Glucose Level Change(RBGC)が静脈血栓による鬱血を検出できることを明らかにした。36例の遊離皮弁移植において継時的に血糖測定を施行し、経過中に静脈血栓が検出された皮弁と問題なく生着した皮弁でRBGCを比較した。静脈血栓が検出された皮弁における鬱血時の平均RBGCは-7.61mg/dlhであるのに対し、問題なく生着した皮弁における鬱血時の平均RBGCは0.10mg/dlhと有意差がでた。RBGCが実際の臨床において皮弁鬱血の検出に有用であることが分かった。

(3) その後、計6匹で(1)と同様の手術を施行し、8週、16週後に移植筋肉の機能的評価を行った。6匹中6匹において皮弁生着が確認できたが、表面電極を用いた体表からの筋電位を得ることは出来なかった。以上のことから、ラットにおける血管柄および神経付き小筋肉皮弁移植モデルにおいて、体表から十分に感知可能な筋電位を得ることは難しいことが分かった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

Karakawa R, Yoshimatsu H, Narushima M, Iida T

Ratio of Blood Glucose Level Change Measurement for Flap Monitoring Plastic and Reconstructive Surgery GO. 16;6(7):e1851, 2018.

Karakawa R, Narushima M, Ogishima S, Hara H, Karino S, Iida T, Kakigi A, Koshima I.

Free anterolateral thigh full-thickness skin flap with vascularized lateral femoral cutaneous nerve for the reconstruction of facial nerve and external auditory canal after the resection of facial nerve schwannoma. SAGE Open Med Case Rep. 2017 Nov 16;5:2050313X17741825.

Karakawa R, Yoshimatsu H, Tomoyuki Y, Sawaizumi M

Use of Laser Speckle Contrast Imaging for successful fingertip replantation. Plast Reconstr Surg GO. 2018 Sep 5;6(9):e1924.

Karakawa R, Yoshimatsu H, Nakatsukasa S, Iida T

A new method for microsurgery training using a smartphone and a laptop computer. *Microsurgery*. 2018 Jan;38(1):124-125 2017.

Karakawa R, Yoshimatsu H, Maeda E, Shibata T, Miyashita H, Tanakura K, Yano T, Sawaizumi M.

High-pressure injection of heparinized saline for reversing refractory intraoperative phenylephrine-induced venous vasospasm. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Feb; 143(2):448e-449e.

Karakawa R, Harima M, Iida T

Mechanical versus hand-sewn venous anastomoses in free flap reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Feb; 143(2):441e-442e.

〔学会発表〕(計 2 件)

Karakawa R, Yoshimatsu H, Narushima M, Iida T

Ratio of Blood Glucose Level Change (RBGC) Measurement for Flap Monitoring
2018 American Society of Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Phoenix, 2018

Karakawa R, Yoshimatsu H, Tomoyuki Yano

Ratio of Blood Glucose Level Change (RBGC) Measurement for detecting venous thrombosis
2018 Asian Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Antalya, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者 該当者なし

(2)研究協力者 該当者なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。