

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10379

研究課題名(和文) 脳外科手術の術中画像診断における光音響画像化技術の有用性の検証

研究課題名(英文) Development of imaging method and novel clinical application for intraoperative diagnostic in microneurosurgery using photoacoustic imaging technology

研究代表者

大谷 直樹 (OTANI, NAOKI)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・病院 脳神経外科・講師)

研究者番号：20573637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳外科手術では病変部と周囲脳血管との位置関係を迅速、的確、かつ再現性良くリアルタイムに術中確認することが重要である。光音響画像化技術の術中応用に着眼した。造影剤の使用なく微細な血管網の画像化が可能な手法であるが脳外科手術への応用は皆無であった。我々は、皮下血管や脳表血管、あるいは微少な脳腫瘍血管の非侵襲的な描出に成功し、脳異常病変と周囲脳血管の描出についても確認できたうえ、その際の機材特性(空間分解能、感度)、操作性、再現性について評価した。さらに、頸動脈ブラック性状評価のために励起光の波長を変更し、光音響信号を解析することで性状確認しえた。脳外科手術において本法に有用性が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In brain microsurgery, it is important to confirm the prompt, accurate and reproducible positional relationship between the lesion and surrounding cerebral vessels intraoperatively. We herein focus on intraoperative application of photoacoustic imaging technology, which spotlighted as a new image diagnostic tool. This method enabling imaging of a fine vascular network without using a contrast medium but there was no application to brain surgery operation. We have performed successful non-invasive visualization of subcutaneous blood vessels, cerebral vascular vessels of brain tumor vessels. We also confirmed the abnormal brain lesion and the visualization of the surrounding cerebral vessels. In addition, we enable to evaluate the machine characteristics such as spatial resolution, sensitivity, operability and reproducibility during the operative procedure. These data revealed its usefulness in micro-neurosurgery.

研究分野：脳神経外科

キーワード：顕微鏡下手術 光音響画像

研究成果報告書

1. 研究課題

光音響画像技術を駆使した新たな術中画像診断法の開発と脳外科手術への臨床応用

Development of imaging method and novel clinical application for intraoperative diagnostic in microneurosurgery using photoacoustic imaging technology

2. 成果報告

脳外科手術では病変部と周囲脳血管との位置関係を迅速、的確、かつ再現性良くリアルタイムに術中確認することが重要である。光音響画像化技術の術中応用に着眼した。造影剤の使用なく微細な血管網の画像化が可能な手法であるが脳外科手術への応用は皆無であった。我々は、皮下血管や脳表面血管、あるいは微少な脳腫瘍血管の非侵襲的な描出に成功し、脳異常病変と周囲脳血管の描出についても確認できたうえ、その際の機材特性(空間分解能、感度)、操作性、再現性について評価した。さらに、頸動脈プラーク性状評価するために励起光の波長を変更し、光音響信号を解析することで性状確認しえた。脳外科手術において本法に有用性が明らかになった。

In brain microsurgery, it is important to confirm the prompt, accurate and reproducible positional relationship between the lesion and surrounding cerebral vessels intraoperatively. We herein focus on intraoperative application of photoacoustic imaging technology, which spotlighted as a new image diagnostic tool. This method enabling imaging of a fine vascular network without using a contrast medium but there was no application to brain surgery operation. We have performed successful non-invasive visualization of subcutaneous blood vessels, cerebral vascular vessels of brain tumor vessels. We also confirmed the abnormal brain lesion and the visualization of the surrounding cerebral vessels. In addition, we enable to evaluate the machine characteristics such as spatial resolution, sensitivity, operability and reproducibility during the operative procedure. These data revealed its usefulness in micro-neurosurgery.

3. 研究開始当初の背景

(1) 脳外科手術では病変部と周囲脳血管との位置関係を迅速、的確、かつ再現性良くリアルタイムに術中把握し、良好なオリエンテーションの下で安全確実な処置を完遂することが重要である。血管血流を視認するには従来、脳血管撮影、ドップラー血流計、蛍光血管撮影、超音波エコー等が行われてきたが、いずれも操作性、正確性、再現性の面で問題がある。診断用近赤外蛍光化合物である indocyanine green (ICG) を用いた術中蛍光血管撮影は簡便であるものの原理的に深さ情報は得られず、使用可能な顕微鏡に制限があり、内蔵蛍光フィルターも高価であり、ヨード過敏症によるアレルギーが危惧される。

(2) 今回我々は、新たに光と超音波イメージング技術を融合した光音響画像化技術を改良開発した。本技術は、特定の条件を満たすレーザー光(生体に十分安全な条件)を吸収した光吸収体が、熱弾性過程を経て超音波を発生する光音響現象を利用した画像化技術である(図 1)。光音響画像装置は、一般に画像診断で用いられている超音波診断装置とそのプローブにレーザー装置および、レーザー光を導出する光ファイバーから構成され(図 2)、光吸収体が発生した超音波を検出して光吸収体の分布を画

像化する。光の波長を変化させることで血液や脂質など描出する光吸収体を選択しうるため血管分布、酸素飽和度、動脈硬化プラークの性状診断等の脳外科手術への応用が期待できると考えた。生体内に様々な光吸収体があるが、いずれも光の波長に依存するため、光の波長を変化させることで描出する光吸収体を選択できる(図3)。現有システムの波長はヘモグロビンの吸収帯にあるため、本技術は血管分布の描出能に優れるが、深部まで光が到達する分光学的窓の波長帯を詳細に検討し、より深部病変へのアプローチを図る。さらに 1200 nm の光波長においては脂質による光の吸収度合が増加するため脂質の分布を画像化できる。この特徴を生かして血管内プラークの性状診断への適用の可能性のあるものと思われた。

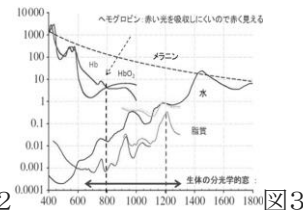
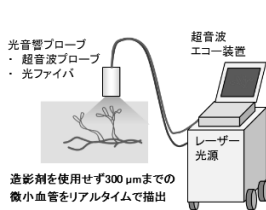
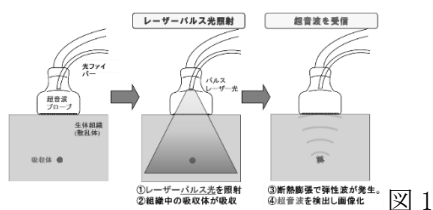


図1

図2

図3

4. 研究の目的

光音響画像では血液成分を鋭敏に感知しうる波長の励起光を用いて病変部周囲の微細な血管の同定確認ができるため、血腫に埋没するように存在しうる動脈瘤や脳血管奇形、脳腫瘍近傍に位置する重要な血管を正確に同定することで脳外科手術の安全性の向上が期待できる。また、脂質を鋭敏に描出できる波長の励起光を用いることで頸動脈プラークの性状を正確に把握できる可能性がある。また本技術を発展させた血液酸素飽和度 mapping を用いて術中に損傷脳の程度を術中把握し、周囲脳組織と異なる血管構造や低酸素状態を landmark とした脳腫瘍イメージングなど様々な術中画像診断に応用可能な可能性を秘めている。本研究では、新たに開発した光音響画像化技術を用いてさまざまな脳外科手術における術中画像診断ツールとしての特性・操作性・再現性について評価し、本技術の有用性を検証することを目的とする。

5. 研究方法

1) 頭蓋内血腫モデルにおける光音響画像の有用性

日本白色家兎を使用して全身麻酔下に開頭し、予め確保しておいた動脈ルートから 40 μ l の血液を採取し、シリンジポンプを用いて脳表から深さ 4mm の部位に注入し、頭蓋内血腫モデルを作成した(図4)。本モデルを対象に光音響画像を取得し、その後に摘出した組織の断面と比較した。本研究計画では、空間分解能を改善した光音響画像化装置をウサギの血腫モデルに適用し、脳表からどの程度の深さにある血腫を描出できるのかを定量的に評価する。加えて、周囲を走行する脳血管の描出能に関しても評価する。

2) 動物頸動脈における光音響現象を用いた血液酸素飽和度の計測

光音響計測では、光音響信号の強さから、光の吸収度合が把握できる。得られた光の吸収度合から、パルスオキシメータと同様の原理で酸素飽和度を算出する。従来は局所血管の血液酸素飽和度を計測するためにカテーテルを使用せざるをえなかったが、非侵襲的に、局所血管、さらには動脈・静脈とも

に定量的に血液酸素飽和度を計測する事が可能となる(図5)。

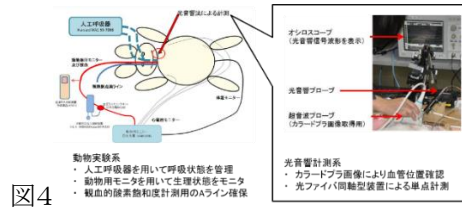
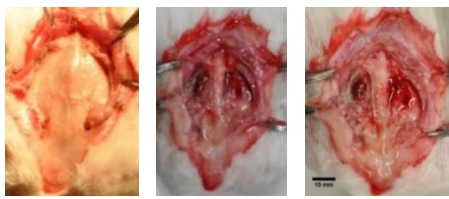


図4

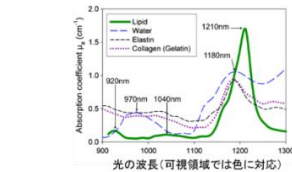
図5

(3) 光音響画像を用いた STA、RA、大腿動脈、静脈の経皮的走行確認

血行とは、再建術を施行する際に、ドナー血管となりうる浅側頭動脈、後頭動脈の走行を把握することは、皮膚切開、開頭範囲を決める上で非常に重要である。術前に3DCTAを用いてある程度の走行を確認することは可能だが、術中に経皮的に確認するには術中ドップラー、もしくは動脈の拍動を触知しながらマーキングするより他手だてがないのが現状である。しかし、非常に細い血管では走行を把握することは困難であり、特に全身麻酔下では触知困難となるために本操作は困難を極める。本装置を用いる事でドナー血管の走行を安全に非侵襲的に行う事が可能であると思われる。すでに我々は、ヒト上腕部において光音響画像による血管分布画像を取得することに成功した。

(4) 光音響画像を用いた頸動脈プラークの性状評価法の確立

頸動脈プラークの不安定性を正確に評価することは、脳梗塞発症の危険性と周術期合併症を予防する大きな鍵となる。本研究では、頸動脈プラークの不安定性の評価に光音響技術が有用か否かを検討する。すでに我々は、脂質や血腫を鋭敏に感知しうる励起光の波長を特定し(図6)、その波長による光音響画像システムを用いて、術中に得られた頸動脈プラーク標本を解析し、プラークの病理学的所見との相関を調べた(図7)



・血管プラークを構成する脂質は、1200nm周辺の光を吸収する
 ・1200nm周辺の励起光で血管を画像化すると、プラーク部位を強調表示できる

図6

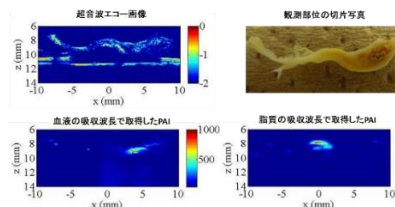


図7

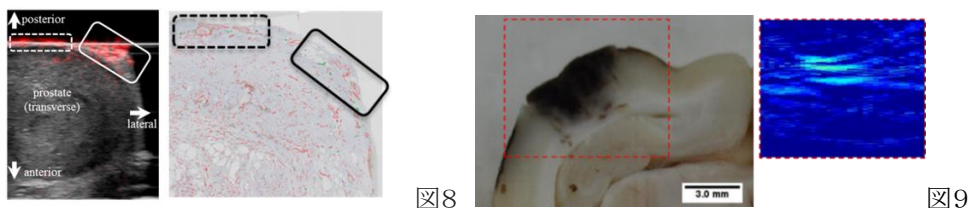
(5) 光音響画像を用いた腫瘍周囲の微小血管集簇の確認

脳腫瘍、ならびに脳血管奇形周囲の微小血管の集簇を鋭敏に感知できるか否かを術中評価する。すでに当院泌尿器科で前立腺周囲の血管評価に応用されている(図8)。

6. 研究成果

(1) 頭蓋内血腫モデルにおける光音響画像の有用性

図9は摘出した組織断面と光音響画像である。血腫の存在領域において光音響画像が高輝度となっており、光音響画像化技術により血腫を高コントラストに描出できている。一方で、提示した画像において画像の空間分解能は不十分であるが、センサーの周波数や焦点距離の最適化により改善済みである。



(2) 血行再建術における光音響技術の有効性の検証

ウサギ鼠径部、およびひと前腕における血管分布状況を視認した(図10)。今回、光音響装置は ICG と励起光の波長が合致することが判明したため今後は、ICG 造影することでより鮮明で正確な走行位置情報が得られるものと期待している。

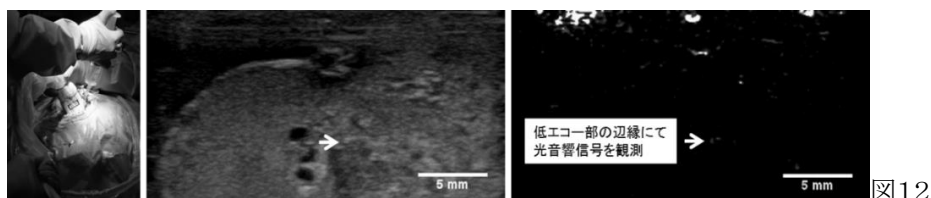
(3) 光音響現象を用いた血液酸素飽和度の計測

光音響計測では、得られた光の吸収度合から、パルスオキシメータと同様の原理で酸素飽和度を算出することが可能である。すでに動物頸動脈における血液酸素飽和度の計測は可能である(図11)。我々は既に非侵襲的に、局所血管や動脈・静脈ともに血液酸素飽和度を定量的な計測技術の確立に向けて着手しており、早期に臨床応用を進める予定である。



(4) 脳表病変における光音響技術を用いた微少血管の描出

ヒト脳腫瘍病変、あるいは脳血管奇形、脳出血などの脳表在病変において周囲脳血管の画像を取得した(図12)。動物モデルを用いた予備実験でも光音響画像化技術では高いコントラストで血腫の描出が出来ることが確認されたが空間分解能が課題であった。本研究ではより高空間分解能である装置を用いて画像コントラスト及び空間分解能を評価する。さらに血液酸素飽和度マッピングを施行し、脳腫瘍・脳血管奇形摘出前後における周囲正常脳の損傷程度を把握、あるいは外傷性・虚血性脳損傷の重症度判定への応用を模索する。



(5) 頸動脈プラークの光音響を用いた性状評価

術中・術前に不安定プラークの性状をより鋭敏かつ的確な診断精度が向上する解析法を確立した(図13)。すでに臨床応用しており(30症例実績)、術中に採取した頸動脈プラーク病変に対して光音響により様々な波長の光を照射して反響する超音波波長と病理学的評価から、脂質成分や微少出血成分の

プラーク内分布を評価した。CEA 摘出検体を対象に得た近赤外分光計測の結果において、プラーク形成部位と正常血管との間で大きな差が生じたのは(980, 1170, 1200, 1650 nm)であった。

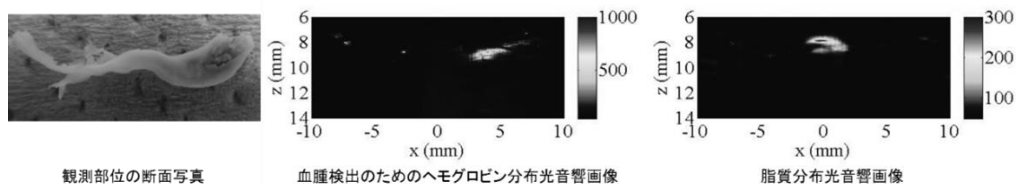


図13

(6)脳表病変と皮下血管に対する光音響画像の取得への道程(臨床応用に向けて)

脳腫瘍、脳血管奇形など脳表に主座を置く病変に対して光音響プローベの開発を進めた(図14)。操作性が高く高画質の画像を得られるハードウェアを開発できた。また、ドナー血管の走行を安全に非侵襲的に描出でき、ヒト上腕部において光音響画像による血管分布画像を取得することに成功し、プローベを体表に沿って一定速度で走査し、取得した画像をつなぎ合わせることで3次元血管像を取得可能とした。(図15)。さらにプローベの消毒法、ならびに硬膜外から観察する手法を確立し、ヒト上腕部と同様の要領にて脳深部の3次元血管像の取得に成功した。

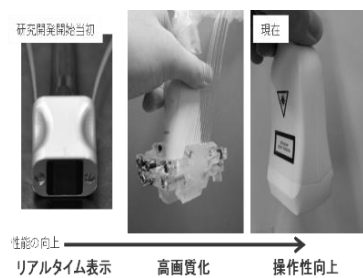


図14

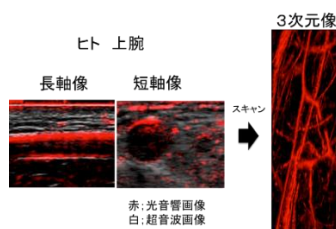


図15

7. 主な発表論文等

1. Hirasawa et al: Photoacoustic imaging system for peripheral small vessel imaging based on clinical ultrasound technology. SPIE proceeding 9708: 55-60, 2016
2. Hirasawa K et : 光音響国際学会、2016年2月15日、USA
3. 太谷直樹 ら: CI学会、2018年3月、新潟

8. 研究組織

- (1)研究代表者 太谷直樹(OTANI NAOKI) 防衛医科大学校 脳神経外科 講師 20573637
- (2)研究分担者 森健太郎(MORI KENTARO) 防衛医科大学校 脳神経外科 教授 30200364
石原美弥(ISHIHARA MIYA) 防衛医科大学校 医用工学講座 教授 30505342
平沢壮(HIRASAWA TAKESHI)防衛医科大学校医用工学講座 助教 60583086
和田孝次郎(WADA KOJIRO) 防衛医科大学校脳神経外科 准教授 70649409