

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19936

研究課題名(和文) 肺移植後の気管支吻合部血流評価のための気管支蛍光造影法の新規開発

研究課題名(英文) Development of bronchial fluorescein angiography technique for visualization of bronchial circulation after bronchoplastic surgery

研究代表者

三好 健太郎 (Miyoshi, Kentaroh)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：50534773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：気管支形成手術における吻合部の治癒は主に同部の血流に依存している。今回自家蛍光を可視化できるAFI気管支鏡を用いて人工的に蛍光造影を行った気管支内腔を評価する気管支蛍光造影法を考案した。気管支蛍光造影に適した蛍光色素量を設定してブタに静脈投与し、気管支離断、吻合後に気管支内腔をAFI気管支鏡を用いて観察したところ、肺動脈遮断群では吻合部以降に造影効果を全く認めなかったが、肺動脈開存群では継時的に増強する蛍光効果が認められた。本法は手術室で短時間に実施可能な吻合部気管支血流評価法であり虚血による治癒障害の予測に貢献する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Successful bronchial healing after a bronchoplastic procedure mainly depends on bronchial circulation at the anastomotic site. We developed a bronchial fluorescein angiography (B-FAG) technique for visualizing circulation on the bronchial surface. The technique was evaluated in animals. Bronchial fluorescein angiography clearly visualized the circulatory status promptly after the anastomosis procedure at the central bronchus. This technique is a potentially practical approach to predict ischaemic airway complications following bronchial anastomosis.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：気管支形成 縫合不全 AFI気管支鏡 気管支血流評価

1. 研究開始当初の背景

気管支形成を伴う呼吸器外科手術において、気管支吻合部合併症は致命的となる最も重要な外科的合併症である。本合併症は吻合部末梢の気管支循環障害すなわち気管支虚血が大きく関連している。例えば肺移植手術では気管支、肺動脈、肺静脈の再建はなされるがレシipientおよびドナー肺の摘出の際に離断された気管支動脈は通常再建されない。その理由として気管支循環は気管支動脈と肺動脈の2重支配をうけており、毛細血管レベルで互いに吻合しているため気管支動脈が犠牲となっても肺動脈からの逆行性血流によって吻合部末梢気管支の循環が維持されるからである。しかし、体循環系ではない肺動脈血流は低圧かつ酸素の乏しい静脈血であり、気管支周囲の新生血管が発達するまでの術後2～3週間の期間は吻合部末梢の気管支は気管支虚血に陥りやすい状態となる。気管支虚血は吻合部の縫合不全を招き、術後早期においては大量血胸、膿胸などの致死合併症を生じ得るだけでなく、術後後期においても移植肺の機能を低下させる気管支狭窄や気管支軟化症などの治療に難渋する合併症を引き起こし患者の予後に影響を与える。気管支虚血を早期に診断し適切な医療介入を行うことにより様々な気管支吻合部合併症を減少させることが期待されるが、気管支虚血を早期に診断することはしばしば困難を伴う。気管支虚血障害部位は黒色調や粘膜びらんを呈するが、通常白色光気管支鏡により虚血部位が明瞭となるには数日の時間を要する。肺移植術後早期においては気管支の浮腫性変化や虚血再還流障害による気道分泌物が増加するため気管支粘膜の虚血性変化がさらに分かりにくい状況になる。以上の理由から、早期に予見・診断する方法がないのが現状である。

蛍光気管支内視鏡は、気管支組織内に存在する自家蛍光物質から発する蛍光を観察することができる気管支内視鏡である。気管支虚血に対する最も効果的な対処法は、術前または手術中に血流の把握をすることである。なぜなら手術中にリスク評価ができれば、血流不良部位の追加切除、気管支動脈再建術や血管新生作用をもつ大綱を被覆するなどの合併症予防処置を追加することができるためである。そこで蛍光気管支内視鏡の蛍光を検出できるという特性を利用し、蛍光造影剤により気管支を造影し気管支血流を可視化する方法「気管支鏡下蛍光造影法」を今回考案した。造影剤としては、各種 biosearch において蛍光色素、トレーサーとして利用され、眼科領域ではすでに眼底検査に臨床利用されている fluorescein を選択した。

2. 研究の目的

組織から発する蛍光を観察することのできる蛍光気管支内視鏡を利用し、静注した蛍光造影剤にて気管支循環を可視化する新た

な方法「**気管支蛍光造影法**」を考案し、その有用性について気管支形成を行った動物モデルで検討する。

3. 研究の方法

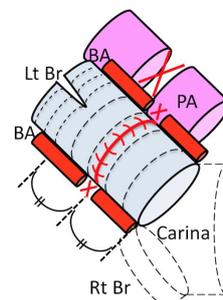
気管支蛍光造影法(蛍光造影剤(フルオレセイン)を経静脈的に投与し、蛍光気管支内視鏡を用いて気管支壁の造影効果を観察する)の有用性を以下の手順で検討する。

(1) 蛍光造影剤の至適用量の設定を行う。0.25 ml/kg、0.5 ml/kg、0.1ml/kg と投与量を設定してブタ、造影気管支鏡における至適用量(観察に適した輝度)を設定する。

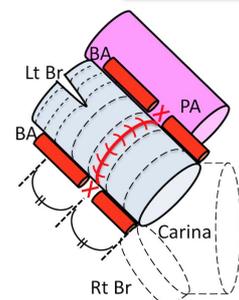
(蛍光造影法の確立)

(2) 気管支血流量の異なる以下の2つの実験群を併走する肺動脈の温存の有無により作成し、吻合後の虚血変化を組織学的に評価して、設定した実験群の妥当性を評価する(実験モデルの作成)。また気管支組織サンプルの組織学的所見に対する評価方法を検討する(評価項目の設定)。

PA(-)モデル



PA(+)モデル



(3)(2)で確立した4つの実験群に対して、気管支吻合処置直後に(1)で確立した蛍光造影を行い、気管支造影所見を記録する。術後2日目に動物を犠牲死させ気管支吻合部の組織所見を評価する。先に行った蛍光造影所見と2日後の虚血性変化についての相関性について評価を行う。

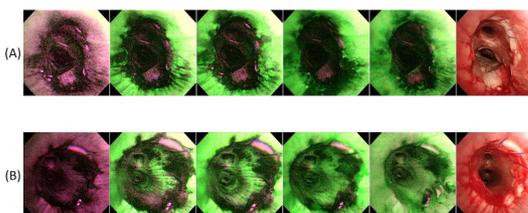
4. 研究成果

(1) 複数の設定量で蛍光造影剤を経静脈投与し蛍光気管支鏡で観察行う予備実験を繰り返したところ、5mg/kgのbolus投与が最も造影効果の内視鏡下での視認性が良好であることが確認された。

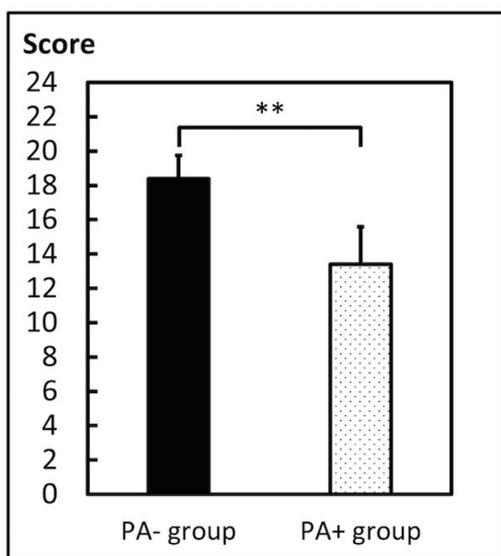
(2) 左開胸アプローチで肺門部を剥離し気管支および肺動脈を確保後、気管支の離断ならびに吻合処置を行うモデルを確立することができた。また気管支吻合部の虚血性変化を示す病理組織学的指標として、epithelial loss, inflammation, bleeding, edema, and necrosisの5項目について、所見の締める割合について0, absent; 1, 1-20%; 2, 21-40%; 3, 41-60%; and 4, >60%とgradingしスコア化することにより客観的に評価比較する方法

を選択した。

(3) 蛍光造影剤の静脈投与後 15 ± 2.2 秒で、吻合部より近位の気管支壁の蛍光造影が蛍光気管支鏡により確認された。PA(-)群ではその後30分間の継続的観察を行ったが吻合部遠位側の蛍光造影効果を認めなかった一方、PA(+)群では 207 ± 102.5 秒で遠位側も濃染された。



さらに2日後の同部の病理組織評価では、PA(-)群で有意に虚血に伴う組織障害所見が出現していた。これは肺動脈の温存の有無により生じた気管支吻合部末梢側の血流量の差異により生じた組織学的差異であり、これが吻合処置直後に実施した蛍光気管支鏡所見と矛盾しないことがわかった。



以上により今回考案した気管支蛍光造影法は気管支形成部位の気管支血流評価ならびにその後の虚血性病理変化の予測に有効であることが確認された。

また本法は、fluorescein の静脈投与後、短時間で観察対象部の良好な造影効果が得られることがわかった。このことは気管支形成処置を伴う手術中に気管支血流の評価を可能とする手技であることを意味している。手術中に気管支形成部の血流評価が同時に実施し得ることで、その所見に応じて吻合部の被覆処置や再吻合の考慮など縫合不全を予防するための対応が術中に検討できる。なお本法は、肺移植に限らず気管支形成を

伴う全ての呼吸器外科手術、さらには通常の単純肺切除における気管支断端の血流評価にも応用できる実用的な方法であると考えられる。

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 1 件)

Iga N, Miyoshi K, Takata K, Hirano Y, Konishi Y, Otani S, Sugimoto S, Yamane M, Miyoshi S, Oto T. Visualization of bronchial circulation at bronchial anastomotic site using bronchial fluorescein angiography technique. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Nov;23(5):716-721. 査読あり

〔学会発表〕(計 0 件)

なし

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

なし

出願状況(計 0 件)

なし

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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三好 健太郎 (MIYOSHI, Kentaroh)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 50534773

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
伊賀 徳周 (IGA, Norichika)