

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11377

研究課題名(和文) 生体電気インピーダンスを用いた血行動態モニタリングの臨床応用

研究課題名(英文) flap monitoring system using bioimpedance

研究代表者

白石 知大 (Shiraishi, Tomohiro)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：40433726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：臨床で遊離皮弁移植後のモニタリングに生体電気インピーダンスを用いた。1例でイベント発生をみとめた。イベント発生を認めなかった症例でのデータ、および並行して行った動物実験のデータを組み合わせて、正常範囲内の測定値の変動と、異常値の変動をインピーダンスを実部と虚部にわけそれぞれの成分の増減で見分けることが出来る可能性が高いと判断された。また、モニタリングに用いる際に適切な周波数と、グラフ化する際のスケールもある程度確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、確実な皮弁モニタリングシステムはなく、また動静脈の障害を区別する方法も存在しない。しかし、本邦は血流異常を2分以内に発見することができ、また動静脈を区別することが出来る。このシステムが臨床でもある程度応用可能な道筋がついたことは、将来的に本邦が臨床応用された場合、再手術による救済率が向上し患者の利益になると同時に医師をはじめとする医療従事者の負担も軽減されるという点で社会的貢献は極めて大きいと考える

研究成果の概要(英文)：Free Flap monitoring system using bioimpedance analysis applied in clinical cases, and one venous thrombosis was observed. The data of the case and the other uneventful cases were analyzed and compared with the results of animal experiment. The appropriate frequency and the appropriate scale was determined. The conclusion was reached that we can distinguish the abnormal data which is observed in the event from normal variant.

研究分野：形成外科学

キーワード：皮弁モニタリング インピーダンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管吻合を伴う遊離組織移植術の最大の合併症は吻合部血栓であり、それは移植組織の壊死という重大な結果をもたらす。当施設および関連施設における約 4000 例の検討ではその発生率は約 5% であり、一般的にも約 5% 以下とする報告が多い(引用)。血栓形成早期に再手術を行い再吻合を行うことで救済は可能であるが、再手術までの時間が救済率に影響すると報告されている(引用)。

一方、現在一般に行われている吻合部のモニタリング方法は、移植組織が体表から観察できる場合には組織の触診・視診、ピンプリックテストなどの理学所見をもとに判断されており、移植組織が体内に埋入されている場合には超音波ドップラーを用いて血流の確認が行われていることが多い。これらの確認は医師(もしくは医療従事者)により行われることが多いが、いずれも確実性・客観性に乏しい方法である。その他のモニタリング方法としてレーザードップラー血流計、レーザー温度計、近赤外レーザー酸素計、熱勾配式組織血流計などが用いられ、移植組織内の血管へのカニューレーションによりモニタリングする方法が研究されているが、機器の特殊性や手技の煩雑さから一般化してはならず、その多くは皮下に埋入された組織への適応はない。

2. 研究の目的

我々の過去の研究成果から組織のインピーダンス測定は血流組織の血行動態の変化を鋭敏に捉えることは示された。測定された組織インピーダンスを Z は複素数平面上に $Z = |Z| \cos \theta - |Z| \sin \theta i$ (i は虚数単位) として複素ベクトル表示した場合、申請者の見解としては、横軸は血液量の多寡を、縦軸は血液の流れの有無を反映しているのではないかと考えているが論理的な証明は難しい。現在、生体インピーダンス分野の研究はまだ盛んではなく原理の基礎的な解明は困難な部分もあるが、現実的には「起きている現象」と「測定により得られたデータ」とを結び付けることは可能である。

本研究では臨床例でのデータを蓄積しながら、臨床例での測定による合併症の有無の検討(臨床使用における安全性の確認)、生体安全性を考慮した上での最適電圧・周波数の決定する。電極の種類、電極間距離などその他の測定条件の最適化を行う。決定した測定条件下でのアラームレベルの決定。自動計測および、自動グラフ作成ソフトの作成。上記測定項目を検討し、電気化学的特性の変化をおこす原理の解明を行う。

3. 研究の方法

遊離複合組織移植術および、遊離皮弁術を施行する患者を対象に、術中・術後の生体電気インピーダンスの測定を行う。術中においては血管吻合直後の血流変化と生体電気インピーダンスの変化の関係を検討する。術後においては患者のバイタルサインの変動、体位などの因子と測定される生体電気インピーダンスの変化の関係を検討する。また、術後に血栓形成などのイベントが発生した場合にはそのイベントの内容と生体電気インピーダンスの変化の関係を検討する。また、蓄積されたデータをもとに、データを自動的に分かりやすく視覚化するソフトウェアの開発および、アラームレベルの作成を同時に行う。併行して動物実験の追試、追加研究も行う。

4. 研究成果

1) 臨床例での術後の生体電気インピーダンスデータの収集と安全性の確認

最終的に決定した測定条件で臨床例 19 例でのデータ収集が可能であり、イベント発生は 1 例で確認された。本機器の装着に由来すると考えられる合併症は生じなかった。

2) 生体安全性を考慮した上での最適電圧・周波数を決定する。

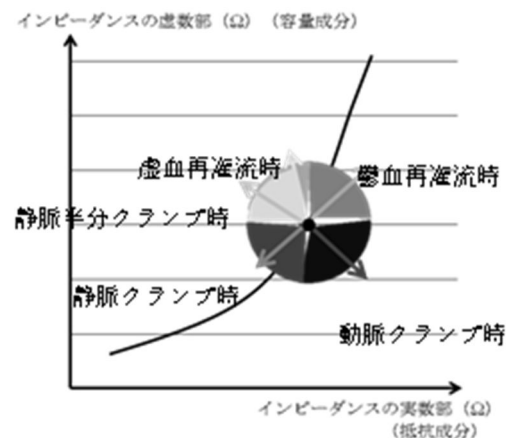
測定電圧は 100mV-500mV の間で行ったが合併症は生じず、臨床の測定機器への影響も認めなかった。今回の研究では周波数には 1kHz から 100kHz までの間の周波数を変化させて 101 点で測定を行った。低周波と高周波では並行して行った動物実験ではインピーダンスの変化方向が異なる結果を示すことがあったため、5kHz と 50kHz の 2 点の検査で代替できることが分かった。

3) 電極の種類、電極間距離などその他の測定条件の最適化を行う。

電極は先端 1mm のみが絶縁された 2 極針を用いて、4 端子法で測定を行う。1 回の測定は 4 回測定を行った平均をその回の値として採用するとデータが安定することが分かった。

4) 決定した測定条件下でのアラームレベルの決定。

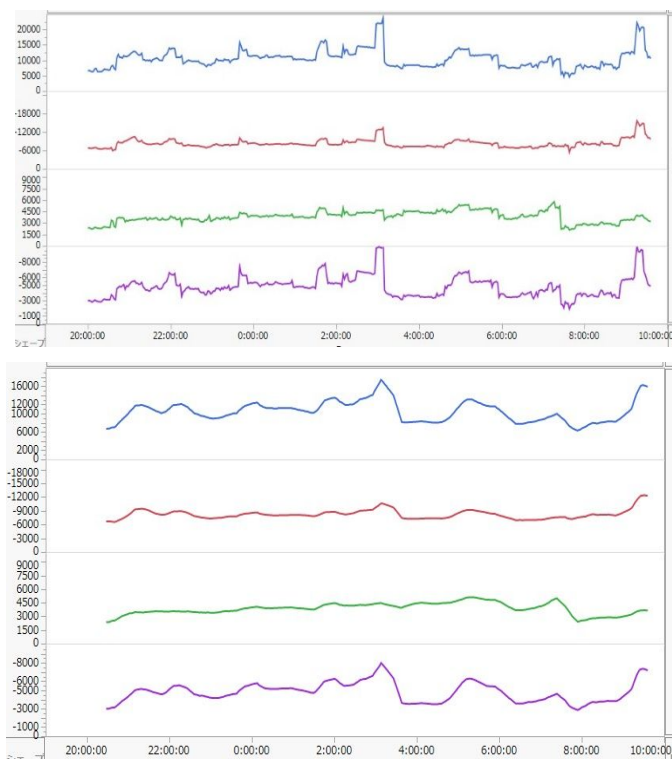
右に動物実験で得られた結果を示す。動物実験では、イベントが起きるタイミングがあらかじめわかっているため、得られたインピーダンスを $Z = |Z| \cos \theta - |Z| \sin \theta i$ (i は虚数単位) として複素ベクトル表示して、その点の移動方向で組



織血流の変化をとらえることができたが、臨床のデータではイベントが起きるかどうか分からないため、ベクトルの終点の位置の変化をみるために、 $Z=|Z|\cos\theta-|Z|\sin\theta i$ の実部と虚部の値をそれぞれ経時的なグラフとして描きモニタリングを行うのがよいと考えられた。

また、測定中はまれに外れ値が測定されることがあり、本条件での測定においては、5kHz のときは $|Z| < 20000$ 以下 50kHz ときは $|Z| < 10000$ 以下としてグラフ化してモニタリングすると視覚的に値の変化を見やすいことが分かった。また、ごく短時間での変化を認めるため、過去 30 分の値の平均の値をグラフ化するとよりわかりやすいことも分かったが、発見が少し遅れることになるため、いずれの値も参考にする必要が考えられた。

図：イベント発生なしの例でのグラフ
 青：5kHz インピーダンス実部
 赤：5kHz インピーダンス虚部
 緑：50kHz インピーダンス実部
 紫：50kHz インピーダンス虚部
 上段：2 分おきに測定 4 回の平均値、
 下段直前 30 分の平均値



グラフの変化方向の意味は動物実験と同様で、虚部の増減は血流の増加低下を反映していると考えられた。

すべてのイベントなしの例で、虚部が定常状態から低下することはなかった。

図：図：イベント発生なしの例でのグラフ
 凡例は上記に同じ。

イベント発生例ではイベント発生と時期を同じくして、虚部の低下がみられた。動物実験でのデータと組み合わせると、初めに静脈の閉塞がみられ、その後動脈も閉塞したと分析された。臨床所見としては皮弁はうっ血し血栓を認めたことから、臨床所見と動物実験のデータの一致が認められた。



本研究では、測定の自動化、グラフの自動作成までは可能であったが、当初の最終目標である自動アラーム設定や、遠隔モニタの作成までは至らなかった。また、インピーダンス変化の根本的原理の解明にも至らなかった。しかし、この結果は、臨床応用にむけて十分に期待の持てる結果と考えられた。

引用文献

- Daniel N et al. Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. Head and Neck oncology 2009
- Brawn JS et al. factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer. British J. of Oral & Maxillofacial Surgery 2003

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----