

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17198

研究課題名(和文)急性腸管虚血症に対するインドシアニングリーン動注による腸管血流評価の有効性の検討

研究課題名(英文) Investigation of the effectiveness of indocyanine green arterial injection for assessing intestinal blood flow in acute mesenteric ischemia

研究代表者

佐々木 康二 (Sasaki, Koji)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10815989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：鎮痛鎮静下にウサギの腸管虚血モデルを作成した。ウサギは、蛍光色素であるインドシアニンググリーン(ICG)を25mg(10mlの注射用水で溶解してさらに5倍に希釈したもの)を静注し、もう1羽のウサギはICG 25mg(10mlの注射用水で溶解してさらに100倍に希釈したもの)を動注した。蛍光カメラを用いて虚血腸管の観察をおこなった。どちらも腸管血流は評価可能であったが、ICGの性質上、蛍光カメラでの描出には十分な希釈が必要であり、より希釈された状態で腸管に到達する静注投与が望ましいと思われた。動物愛護の観点からこれ以上の実験を継続する意義は乏しいと判断し、ウサギ2匹の実験で終了とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、急性腸管虚血症の血流評価においてインドシアニンググリーン(ICG)の動脈注射の有効性を検証した。ICGを用いて腸管血流を評価することは、従来から研究されてきたが、本研究では、ICGを静脈内または動脈内に投与した場合の比較検討を行った。その結果、蛍光カメラによる腸管血流評価では、ICGをより希釈した状態で観察することが必要であり、従来から行われている静脈注射での評価で十分であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We created two rabbit models of intestinal ischemia under analgesia and sedation. In rabbit 1, 25 mg of indocyanine green (ICG), a fluorescent dye, was administered by intravenous injection after dilution to five times its volume with 10 mL of injectable water. In rabbit 2, 25 mg of ICG was administered by arterial injection after dilution to 100 times its volume with 10 mL of injectable water. Ischemic intestines were observed using a fluorescent camera. Although intestinal blood flow was evaluable in both cases, due to the properties of ICG, sufficient dilution was necessary for imaging with the fluorescent camera, and intravenous administration with further dilution to reach the intestine in a more diluted state was considered desirable. Considering animal welfare, we deemed it unnecessary to continue further experiments and terminated the study after the two rabbits were tested.

研究分野：救急IVR

キーワード：急性腸間膜虚血症 インドシアニンググリーン 動注

1. 研究開始当初の背景

急性腸間膜虚血症 (Acute Mesenteric Ischemia:以下、AMI) は、循環器疾患との合併も多く、増加傾向にある。近年、血管内治療による血行再建術に続き、試験開腹術を行って、非可逆的な壊死腸管のみを切除して可能な限り腸管を温存する治療戦略が普及しつつあるが、虚血腸管の評価、切除適応、範囲の決定には主観的な腸管の肉眼所見に依存する部分が大きく、過不足なく壊死腸管のみを切除することは難しい。客観的な検査としては造影 CT や血管造影といった評価法があるが、確実な腸管血流評価は難しいとされ、新たな検査法の開発が課題であった。近年、新たな血流評価法としてインドシアニングリーン (ICG) 蛍光法が注目を集めている。ICG は血液中において血漿蛋白と結合し、760nm の赤外光で励起すると 830nm の蛍光を発するという特性があり、近赤外観察カメラを用いることで血流の可視化を可能とする。この特性を用いて血管バイパス術におけるグラフト血流評価やセンチネルリンパ節同定などにおける有用性が報告されている。腸管血流評価に応用した報告もあるが、いずれも静脈からの全身投与によるものであり、その有用性は未だ確立していない。前述の通り、AMI においては開腹術に先行して血管内治療を行うことが多く、上腸間膜動脈に留置したカテーテルから ICG を投与し、蛍光ナビゲーションを用いた腸管血流評価を行う事が可能である。これにより従来の検査法や、さらには静脈からの ICG 全身投与よりも正確な腸管虚血、腸管壊死の判断が可能となるのではないかと、この着想に至った。

2. 研究の目的

そこで本研究では、AMI における試験開腹時の新たな腸管血流評価法として、上腸間膜動脈からの選択的 ICG 投与による蛍光ナビゲーションの確立を目的とした。

3. 研究の方法

当初はブタを使用予定であったが、予算の都合上ウサギを使用した動物実験を計画した。血管内へのカテーテル挿入を安定して行うためにはある程度の個体の大きさが必要である。そのため、Interventional Radiology の領域において、ウサギは多くの実験で用いられている動物モデルであり、今実験でもこれを選択した。

実験：ウサギ腸管虚血モデルの作成、血流評価、血管造影との対比

1. ウサギ はそれぞれ三種混合麻酔 (メドミジン 10mg+ミダゾラム 40mg+ブトルファンール 10mg(計 20ml)) を 0.5ml/kg 筋注し、全身麻酔下に仰臥位固定とする。
2. ウサギ の右耳介静脈を 22G イントロデューサー針で穿刺し、ルートを確認する。
3. ウサギ とともに右総大腿動脈よりミニアクセスキット越しにハイフロータイプの遠位端可動型マイクロカテーテルを挿入し、透視下に上腸間膜動脈を選択する。回結腸動脈をコアキシャルに挿入した孫カテーテルで選択した。選択した回結腸動脈より塞栓物質 (embosphere: 100-300 μ m) を投与し、血管造影を確認し、腸管虚血モデルを作成する。
4. ウサギ は耳介静脈より静注用 ICG 溶液 (ICG25mg を 10ml の注射用水で溶解してさらに蒸留水で 5 倍に希釈したもの) を 1ml (ICG:0.5mg 相当)、ウサギ は孫カテーテルを抜去後に上腸間膜動脈に留置したハイフローカテーテルから動注用 ICG 溶液 (ICG25mg を 10ml の注射用水で溶解してさらに蒸留水で 100 倍に希釈したもの) を 20ml (ICG:0.5mg 相当) をそれぞれ投与する。

5. 開腹下に虚血腸管の評価を行う。複数術者での肉眼的評価に加え、医療用 CCD カメラ (HEMS plus ; ミズホ株式会社) を使用し、客観的な血流評価を行う。肉眼的評価、CCD カメラで虚血部をそれぞれマーキングする。

6. その後、ウサギを安楽死させる。安楽死は三種混合麻酔 (メドミジン 10mg + ミダゾラム 40mg + ブトルファノール 10mg) を 0.5mg/kg 筋注し、全身麻酔下に麻酔薬の大量投与 (ペンタバルビタール) で安楽死させる。なお全手技行程は全身麻酔下で行い、苦痛には十分に配慮する。全ての手技は神戸大学医学研究科附属動物実験施設の X 線撮影室にて移動式透視装置、CT 室にて CT 装置を用いて行う。

4 . 研究成果

鎮痛鎮静下のウサギ に対して右大腿動脈を露出し、ミニアクセスキットを挿入した。ミニアクセスキットのシース越しに遠位端可動型マイクロカテーテルを挿入して上腸間膜動脈を選択し、選択的に球状塞栓物質 (embosphere: 100-300 μ l) を用いた動脈塞栓術を施行した。ウサギ は、蛍光色素であるインドシアニングリーン 25mg (10ml の注射用水で溶解してさらに 5 倍に希釈したもの) を静注し、もう 1 匹のウサギ はインドシアニングリーン 25mg (10ml の注射用水で溶解してさらに 100 倍に希釈したもの) を動注した。その後、蛍光カメラを用いて虚血腸管の観察をおこなった。どちらも腸管血流は同定可能であったが、インドシアニングリーンの性質上、蛍光カメラでの描出には十分な希釈が必要であり、より希釈された状態で腸管に到達する静注での投与が望ましいと思われた。動物愛護の観点からこれ以上の実験を継続する意義は乏しいと判断し、ウサギ 2 匹の実験で終了とした。

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|