

様 式 C - 1 9、F - 1 9、Z - 1 9 ( 共通 )

## 科学研究費助成事業

## 研究成果報告書



平成 2 7 年 6 月 1 0 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861678

研究課題名(和文) ICGを用いた脳皮質血流評価、超微小血管吻合技術を用いた血流微細コントロール

研究課題名(英文) Cerebral blood flow evaluation using ICG

研究代表者

吉松 英彦 (Yoshimatsu, Hidehiko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30645213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000 円

研究成果の概要(和文)：鬱状態になると、脳表面の血流が悪くなることが分かっているが、そのことをまずはラットでも確かめることができるかどうかを実験した。

ラットを開頭し、特殊な色素をラットの血管に流すことにより、脳表面の0.5mm程度の大きさの血管を光らせることに成功した。その様子を動画に録画することにより、血流の時間変化を見ることが出来るようになった。また特殊な光を透過させることにより0.2mm程度の大きさの血管までをはっきり描写する装置を使い、人の指の細い血管の可視化に成功した。この光の輝度の時間変化から、血流そのものの大きさの数値化が可能となり、脳血流の時間変化、および量的変化を計測する方法を確立することができた。

研究成果の概要(英文)：Decrease in cerebral blood flow was reported in depressed individuals. We aimed at making an animal model of this using rats. We succeeded in visualization of small cerebral vessels on the surface of rat brain by infusing ICG. By taking a short video, we were able to analyze the actual blood flow. In addition, by using a device emitting a special light that is absorbed only by hemoglobin, we were able to visualize vessels as small as 0.2 mm. This was tested in human veins of the fingertips. By analyzing the time difference of its brightness, we could evaluate the amount of blood flow.

研究分野：脳血流

キーワード：脳血流 インドシアニングリーン色素 マイクロサージェリー

## 1. 研究開始当初の背景

2011 年、厚生労働省は急増する鬱病などの精神疾患をがんなどの「5 大疾病」として重点対策を進めるための方針を発表した。2009 年のデータによると、がん患者数およそ 152 万人、糖尿病患者数およそ 237 万人に対し、精神疾患数は既に 323 万人となっており(図 1)。最も多いとされるがんの 2 倍以上にも及んでいることが明らかになった。また、医療機関にかかっている患者数の年次推移を疾病別に示したグラフによると、がん患者数がほぼ横ばいなのに対し、精神疾患患者数はここ 10 年間で 1.5 倍に急増している。また、精神疾患患者には働き盛りの 20、30、40 歳代が多く、社会に与える経済的損失も看過することが出来なくなってきた。

現在、精神疾患の診断においては血液検査や画像のような客観的な診断手法が乏しく、同じ患者でも医師によって違う病名がつくことは珍しくない。

近年、「近赤外光脳計測装置」(NIRS)を用いて脳血流の変化を測定し、それぞれの病気に特有のパターンを判別する検査法が、全国 7 施設の共同研究でほぼ確立した(図 2)。東京大病院などは「先進医療」として実際の患者の診断に使い始めている。

また診断後、現在では内服薬による治療が主流となっている。内服薬意外の治療法としてはカウンセリング、グループセラピーなどがあるが、外科的治療に近いものとしては電気けいれん療法があげられる。過去には前頭葉の一部を切除するロボトミー手術などが行われていたが、現在ではその意義を否定されている。

## 2. 研究の目的

(1) インドシアニングリーン (ICG) 色素を用いると、脳皮質血管の分布、血流をリアルタイムに観察することができる。まずはラットの中大脳動脈、及び大脳皮質動脈を ICG を用いて可視化、定量する。また、薬物投与により鬱状態を誘発したラットに対しても同観察を行い、血流分布、経時変化を観察する。

(2) 我々が開発してきた超微小血管吻合技術を用いることにより、それらの微小血管の間にバイパスを作成することにより、血流量、血流分布の繊細なコントロ

ールを試みる。

## 3. 研究の方法

(1) ラットの全身麻酔法を確立し、開頭、硬膜切開により、大脳皮質を露出させる。大腿動脈にカニューレションした留置針から ICG 色素を注入し、Photo Dynamic Eye を用いて中大脳動脈から脳皮質動脈への血流分布の様子を動画に取り、解析する。

また、ヘモグロビンにのみ吸収される 850 nm の LED を用いた Non-enhanced Angiography 装置を使い、ラットの脳皮質静脈に大きさの近いヒトの指背側静脈、及び趾背側静脈の可視化を確かめる。また、静脈内の血流評価を、輝度の時間変化による定量評価を試みる。

(2) 臨床例において、ラットの中大脳動脈、及び脳皮質動脈と同程度の大きさをもつと考えられる、浅腸骨回旋動脈の枝についてのデータを集積する。また、その枝を血管茎とした遊離皮弁の挙上、および血管吻合操作が可能であるかを検討し、可能であれば臨床例にて応用する。また、浅腸骨回旋動脈の枝と同程度の血管径をもつ指先の動脈、及び足趾動脈の端端吻合、及び端側吻合の安全性、feasibility を検討する。

## 4. 研究成果

(1) 実際のラットを全身麻酔下に開頭し、硬膜を切開することにより中大脳動脈、及び脳皮質表面の動脈を露出し、ICG で描出する実験を行った。PDE 装置を通じて動画を記録し、それらの解析を行ったところ、頸動脈、中大脳動脈、脳皮質動脈の順に血流が分布していく様子が、計 5 秒内で確認することができた。その一方で、ICG の輝度解析による血流評価は難しかった。

また、1 mm 以下の血流を確認する方法として、インドシアニンググリーン色素法だけではなく、ヘモグロビンにのみ吸収される 850 nm の LED を用いた Non-enhanced Angiography 装置を使う方法を考案した。Non-enhanced Angiography を用いると、ラットの脳皮質動脈と同程度の大きさをもつ、人の指の動脈の末端部、または branches の非侵襲的可視化が可能となった。さらに装置の条件を色々に変えていると、手指、または足指の背側にある細静脈の可視化に成功した。実際の flow を確認する方法として、850 nm の光の輝度の時間変化の一回微分が心拍と一致することを確認し、0.2 mm までの静脈の非侵襲的可視化、および血流モニタに成功した。

(2) 実際の臨床例で、浅腸骨回旋動脈、またはそこから出る枝血管が、当該実験で扱う血管と同じ大きさであることがわかり、データを集めた。浅腸骨回旋動脈の深枝から、sartorius muscle に入っていく branch (sartorius branch) の直径は 0.2 mm から 0.5 mm と、ラットの中大脳動脈と同程度の大きさであることが分かった。そこで sartorius branch の挿入部から上下 5cm の箇所ですartorius muscle を切断、単離し、インドシアニンググリーン色素を用いた筋肉内への血流を確認した。この 0.4 mm の枝からの血流で遊離皮弁として生きられることが判明したため、実際の臨床でも 2 例にこの sartorius muscle を再建に利用することができた。

また、実際の臨床の足指先端移植、及び hemi-pulp flap 移植にこの Non-enhanced Angiography を用いることで、難易度、及び手術時間を大幅に減少させることができた。計 6 例の toe tip transfer、及び 2 例の hemi-pulp transfer を実施し、すべてにおいて functional、および esthetic に満足のいく結果となった。

また、足趾動脈から出た枝を上記の方法で確認し、局所皮弁を挙上することにも成功し、それを実際のガングリオン切除後の再建の 11 例に用いることができ、すべての症例において再発を防ぐことができた。

## 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 3 件)

Toe digital artery perforator flap for coverage of defects on the toe.

Yoshimatsu H, Yamamoto T, Iwamoto T, Narushima M, Iida T, Koshima I.

J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014 Feb;67(2):284-6. doi:

10.1016/j.bjps.2013.08.011. 査読あり

The guide wire method: a new technique for easier side-to-end lymphaticovenular anastomosis.

Yoshimatsu H, Yamamoto T, Narushima M, Iida T, Koshima I.

Ann Plast Surg. 2014 Aug;73(2):231-3. doi: 10.1097/SAP.0b013e318276d99a. 査読あり

The role of non-enhanced angiography in toe tip transfer with small diameter pedicle.

Yoshimatsu H, Yamamoto T, Iwamoto T, Hayashi A, Narushima M, Iida T, Koshima I.

Microsurgery. 2014 Nov 8. doi: 10.1002/micr.22353. 査読あり

〔学会発表〕(計 4 件)

Ultrashort-pedicle toe tip transfer assisted by non-enhanced angiography.

吉松英彦、山本匠、成島三長

日本手外科学会

2014 年 4 月 17 日～4 月 18 日

沖縄

Ultrashort-pedicle toe tip and hemi-pulp transfer assisted by non-enhanced angiography.

吉松英彦、山本匠、成島三長

日本マイクロサージェリー学会

2014 年 12 月 5 日～12 月 6 日

京都

Various types of superficial circumflex iliac artery perforator (SCIP) flap for hand reconstruction: a single surgeon's experience.

Hidehiko Yoshimatsu, Taku Iwamoto, Takumi Yamamoto, Nobuko Hayashi, Mitsunaga Narushima, Takuya Iida, Isao Koshima.

American Association of Hand Surgery.

January 22 to 23, 2015

Bahamas

Various types of superficial circumflex iliac artery perforator (SCIP) flap for reconstruction of the extremities: a single surgeon's experience.

Hidehiko Yoshimatsu, Taku Iwamoto, Nobuko Hayashi, Motoi Kato, Mitsunaga Narushima, Takuya Iida, Isao Koshima.

American Society of Reconstructive Surgery.

January 24 to 27, 2015

Bahamas

〔図書〕(計 1 件)

Luca Saba, Hidehiko Yoshimatsu, et al.

Imaging for Plastic Surgery.

CRC Press. 893 pages.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

6．研究組織

(1)研究代表者

吉松英彦（Hidehiko Yoshimatsu）

東京大学 医学部附属病院 助教

研究者番号：30645213