

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861682

研究課題名(和文)近赤外線を用いた吻合血管の攣縮予防に関する研究

研究課題名(英文)Effect of near-infrared irradiation on rat flap models

研究代表者

安永 能周 (YASUNAGA, Yoshichika)

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号：40596946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は顕微鏡下に吻合可能な直径0.5-1.0mmの血管において、近赤外線が吻合血管の攣縮を予防し、皮弁移植による再建手術の成功に寄与するかどうかを明らかにすることを当初の目的とした。研究期間内に近赤外線による吻合血管や血管茎の攣縮予防効果は明らかにできなかったが、副次的な成果として、近赤外線が有茎皮弁の生着範囲を延長することを明らかにできた。また、使用した実験モデルは近赤外線以外にも薬剤、サイトカイン、細胞等が皮弁生着範囲を延長するかどうか評価することが可能で、今後の皮弁生着範囲の研究に有用なモデルを確立することができた。

研究成果の概要(英文)：To clarify the possible application of near-infrared (NIR) irradiation to prevent skin flap necrosis, we evaluated the length of axial pattern flap survival in rats by NIR irradiation. A bilaterally symmetric island skin flap was elevated under the panniculus carnosus on the rat dorsum. Half of the flap was subjected to NIR irradiation just before flap elevation with a device that simulates solar radiation, which has a specialized contact cooling apparatus to avoid thermal effects. The length of flap survival of the NIR irradiated side was measured 7 days after flap elevation, and compared with the non-irradiated side. The irradiated side showed elongation of flap survival compared to the non-irradiated side. NIR irradiation increases the survival length of axial pattern flaps in rats. Our model is one the most practical models to evaluate flap survival in rats reflecting not only the effects of NIR irradiation but also drugs, cytokines, or cells.

研究分野：形成外科学

キーワード：近赤外線 皮弁生着範囲の延長 有茎皮弁 ラット

### 1. 研究開始当初の背景

微小血管吻合の技術、いわゆる「マイクロサージャリー」は切断指の再接着、腫瘍切除後や外傷による組織欠損の再建、リンパ管細静脈吻合によるリンパ浮腫の外科的治療の発展に大きく貢献してきた。その一方で、術後の攣縮による吻合血管の閉塞が未解決な課題として残っていた。吻合血管が攣縮すると再接着指の壊死、移植組織の壊死、リンパ管の閉塞を来し、マイクロサージャリーを用いた手術の成否に直結する。

### 2. 研究の目的

顕微鏡下に吻合可能な直径0.5-1.0mmの血管において、近赤外線照射が吻合血管の攣縮を予防し、皮弁移植による再建手術の成功に寄与するかどうか明らかにすることを当初の目的とした。

研究期間中に複数の実験モデルを作成し、近赤外線照射が遊離皮弁の吻合血管や有茎皮弁の血管茎の攣縮を予防するかどうか検討したが、結果のばらつきが大きく、攣縮予防効果の有無を統計学的に明らかにすることはできなかった。

そこで研究計画を変更して近赤外線を有茎皮弁の皮島に照射し、近赤外線照射によって皮弁の生着範囲が延長するかどうか、明らかにすることにした。

### 3. 研究の方法

(1) ラットの腹部に左右対称な2つの遊離皮弁を作成して血管を切り離し、切り離れた血管を顕微鏡下で吻合して元の位置に縫い付け、一側の血管吻合部に近赤外線を照射して、皮弁の生着範囲が変化するかどうか調べた。

(2) (1)と同じモデルで一側の血管吻合部に近赤外線を照射した後、両側の血管吻合部を epinephrine で攣縮させて、皮弁の生着範囲が変化するかどうか調べた。

(3) ラットの背部に左右対称な2つの有茎皮弁を作成して、一側の血管茎に近赤外線を照射して、皮弁の生着範囲が変化するかどうか調べた。

(4) (3)と同じモデルで血管茎ではなく皮島に近赤外線を照射して、皮弁の生着範囲が変化するかどうか調べた。

(5) (4)ではラットの背部に左右対称に2つ有茎島状皮弁を作成する必要があったが、皮弁採取手技によって左右差が生じるのを避けるため、2つの血管茎を持つ左右対称な1つの有茎島状皮弁を作成して、皮島の片側半分に近赤外線を照射して、皮弁の生着範囲が変化するかどうか調べた。

### 4. 研究成果

(1) 近赤外線照射側と非照射側で、皮弁の生着範囲に差を認めなかった。近赤外線が生理的に生じうる範囲の血管吻合後の血管攣縮を予防するかどうか、明らかにすることはできなかった。また、近赤外線が持つ血管拡張作用が皮弁の生着範囲を延長するかどうか、明らかにすることはできなかった。

(2) 近赤外線照射側と非照射側で、皮弁の生着範囲に差を認めなかった。照射側で皮弁の生着範囲が延長することを期待したが、使用した実験モデルでは、血管攣縮による生着範囲のばらつきが大きく、近赤外線が持つ血管拡張作用を評価できる状況に至らなかった。

(3) 実験モデルを遊離皮弁モデルから有茎皮弁モデルに変更した。遊離皮弁モデルの場合と同様に、近赤外線照射側と非照射側で、皮弁の生着範囲に差を認めなかった。近赤外線による吻合血管や血管茎の攣縮予防効果を明らかにすることはできなかった。

(4) 血管茎ではなく、皮島に近赤外線を照射したところ、近赤外線照射側で皮弁の生着範囲が延長することを明らかにできた。

(5) 近赤外線照射側で皮弁の生着範囲が延長することを明らかにできた。

研究期間内に当初の研究目的であった近赤外線による吻合血管や血管茎の攣縮予防効果を明らかにすることはできなかったが、研究計画の変更による副次的な成果として、近赤外線が有茎皮弁の生着範囲を延長することを明らかにできた。また、使用した実験モデルは近赤外線照射以外にも薬剤、サイトカイン、細胞等が皮弁生着範囲を延長するかどうか評価することが可能な実験モデルで、今後の皮弁生着範囲の研究に有用なモデルを確立することができた。

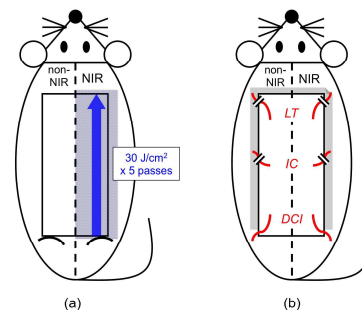


図1：ラット背部皮弁モデルと近赤外線照射。(a)ラットの背部に10×5cmの左右対称な島状皮弁をデザインし、右側半分のみに30J/cm<sup>2</sup>の近赤外線を5パス、照射した。(b)近赤外線照射後に、両側の深腸骨回動静脈

のみを血管茎にした皮弁を採取し、下床との間にセパレーターとしてポリエチレンのシートを挿入して、皮弁を元の場所に縫い戻した。

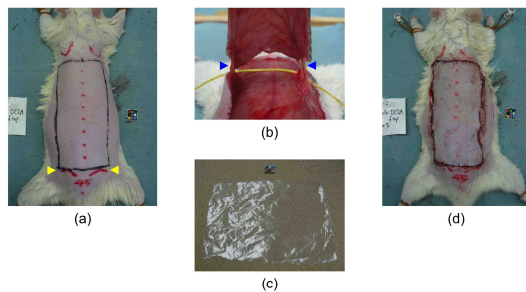


図2：ラット背部皮弁の採取、縫い付け過程。(a)皮弁のデザイン。矢印(黄色)は左右の股関節の位置を示す。(b)採取後の皮弁。矢印(青色)は左右の深腸骨回旋動静脈を示す。(c)皮弁を縫い戻す前に下床との間に挿入した、ポリエチレン製のシート。(d)皮弁を元の場所に縫い付けた後。

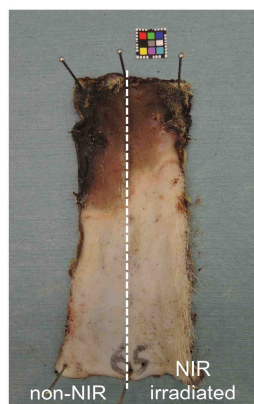


図3：皮弁採取の7日後。末梢側は茶色～黒色に変化し、乾燥壊死している。

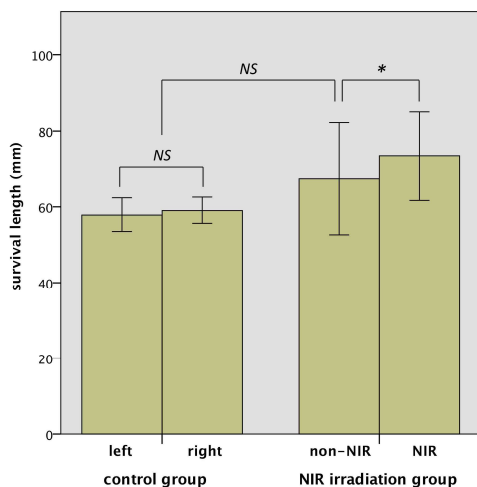


図4：結果。コントロール群では、皮弁の左側と右側の生着範囲に有意差を認めなかつ

た。近赤外線照射群では、照射側の皮弁生着範囲が非照射側よりも長かった。コントロール群と照射群の非照射側の間に皮弁生着範囲の有意差はなかった。

この結果から、近赤外線照射が皮弁の生着範囲を延長することが明らかになった。本研究はラットを用いた実験であったが、ヒトでも同様の効果を確認することができれば、皮弁移植を用いて外傷、腫瘍切除、先天異常のために生じた組織欠損を治療する場合に、より広範囲の組織を安全に移植することが可能になる。

さらにこの結果から、本研究で作成した実験モデルは本来、生着範囲に左右差がなく、同一個体内に信頼できる比較対照 (internal control) が存在する実験モデルであることが明らかになった。このことは、本実験モデルが近赤外線等の電磁波の照射以外に、薬剤、サイトカイン、細胞等が皮弁生着範囲を延長するかどうか研究する際にも、有用な実験モデルであることを意味する。同一個体内に internal control が存在すれば、実験動物を用いて薬剤等の皮弁延長効果を研究する場合に、より少ない個体数で効果の有意差の有無を明らかにすることが可能になり、実験動物の使用数の減少と、研究時間の短縮を実現できる。今後の皮弁生着範囲の研究に有用なモデルを確立することができた。

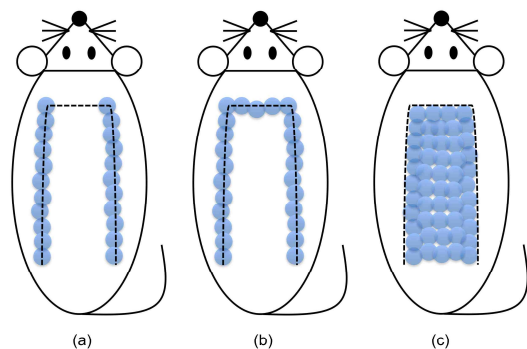


図5：電磁波を用いた delay (皮弁生着範囲の延長効果) の概念図。(a)(b)従来の外科的 delay と同様、皮弁の辺縁のみにレーザー等の電磁波を照射し、皮弁辺縁の血管網を途絶させて、皮弁の生着範囲を延長する方法。血管網の途絶後に生じる血流の再配置 (rearrangement) や血管新生 (angiogenesis) を待つ必要があるため、通常、電磁波の照射から皮弁作成までに2週間待機する必要がある。再建外科分野の手術に用い場合には、治療期間の延長を招く可能性がある。

(c)皮弁全体に電磁波を照射し、血管新生を誘導する等で、皮弁の生着範囲を延長する方法。近赤外線照射はこちらの方法に属するが、血管平滑筋のアポトーシスを誘導して照射直後から持続する血管拡張作用を示す

め、他の電磁波と比べ、照射から皮弁採取までの待機期間が不要であるという利点がある。

再建外科分野では外傷や腫瘍切除によって生じた組織欠損に対して、皮弁移植を用いた組織欠損の修復を行うが、移植を予定する皮弁の大きさが経験的に知られている生着範囲を上回る場合に、術中の判断で近赤外線照射し、予め生着範囲を延長してから移植できるようになる可能性がある。

#### 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)

Yoshichika Yasunaga, Kiyoshi Matsuo, Yohei Tanaka, Shunsuke Yuzuriha. Near-infrared irradiation elongates survival length of axial pattern flaps in rats. *Eplasty* (査読有) in press.

#### 6．研究組織

(1)研究代表者

安永 能周 (YASUNAGA, Yoshichika)

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号：40596946