

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462247

研究課題名(和文) 赤外蛍光造影を用いた末梢神経絞扼性障害における神経内血流の可視化と臨床応用

研究課題名(英文) Visualization of the vascularity of the peripheral nerve by indocyanine green fluorescence angiography and its clinical application for treatment of entrapment neuropathy

研究代表者

岡田 充弘 (OKADA, Mitsuhiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40309571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：末梢神経内には豊富な血流が存在しており、圧迫されると神経内の血流循環障害が起こる。従来の画像検査で神経内の微小血管を描出することは困難であり、神経の血流障害に着目して治療を行うことはできなかった。本研究では、赤外蛍光画像装置を用いて神経の微小循環の評価方法の確立に成功した。この技術を用いて、末梢神経絞扼性障害重症例に対して神経絞扼部で神経上膜剥離術をすることで、神経内の血流循環が改善することが判明した。その結果、電気生理学的検査で神経の伝導性と身体所見でピンチ力が有意に改善された。末梢神経絞扼性障害の治療において、神経内の微小循環に着目した赤外蛍光画像装置を用いた治療法の有効性を確認できた。

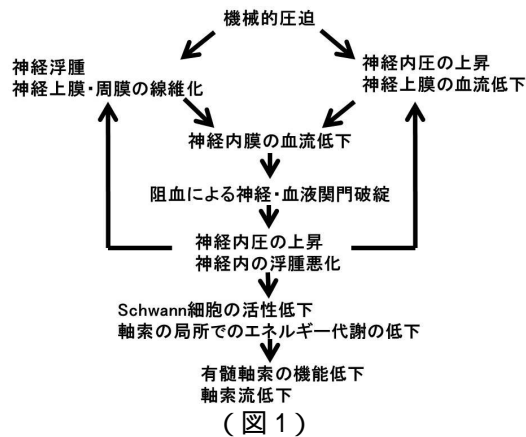
研究成果の概要(英文)：The peripheral nerve has abundant vascularity inside. The vascularity decreases when the peripheral nerve is compressed. Treatments for entrapment neuropathy may be useful from the viewpoint of the vascularity. However, angiography of the peripheral nerve was difficult by conventional imaging examinations. In this study, we succeeded in evaluating the vascularity of the peripheral nerve by use of indocyanine green fluorescence angiography. Entrapment neuropathy causes fibrosis of the epineurium, which decreases the vascularity of the peripheral nerve. Indocyanine green fluorescence angiography enabled to visualize the improvement of the vascularity after epineurotomy. This intervention resulted in significant clinical improvements. Our study suggested that indocyanine green fluorescence angiography focusing on the vascularity of the peripheral nerve be useful for the treatment of entrapment neuropathy.

研究分野：整形外科学

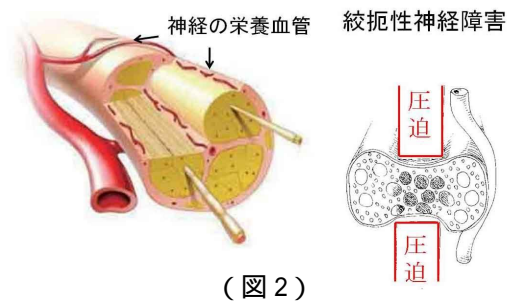
キーワード：末梢神経絞扼性障害 蛍光造影法 神経 血流

1. 研究開始当初の背景

末梢神経絞扼性障害において、慢性的に末梢神経に機械的刺激が加わると、神経束内・外の線維化が起こることが知られている。この線維化のため神経内の血流障害が発生し、神経・血管閉塞が破綻する。破綻することで神経束内浮腫が発生し、この浮腫により神経束内圧が上昇し、更に神経内の血液循環が悪化する(図1)。



末梢神経絞扼性障害の重症例では、上述の破綻のサイクルが繰り返され、神経上膜・周膜の線維化が重度となり、神経自体の線維化による神経束内・外の血流循環障害が発生していると予測される(図2)



(図2)

現在、末梢神経絞扼性障害に対する外科的手術は、機械的刺激の原因となる靭帯や骨性組織等の切離や切除のみ行われており、神経組織の線維化による神経の圧迫について評価および外科的処置は行われていない。この理由として、手術中に神経の微小血流を評価する方法がなかったことが挙げられる。

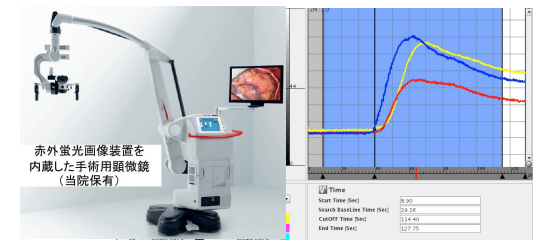
2. 研究の目的

近年の医療技術進歩に伴い、赤外蛍光画像装置を用いることで、微小血管を造影することが可能となった。この技術により、これまで不可能であった微小な神経栄養血管の造影が可能となった。赤外蛍光法を末梢神経絞扼性障害の治療に応用することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1)末梢神経絞扼性障害重症例の手術症例を対象とした。機械的刺激の原因となる靭帯等の圧迫を取り除いた後、神経絞扼部で赤外蛍光画像装置を内蔵した手術用顕微鏡で神経栄養血管を描出した(図3)。映像輝度解析ソ

フトウェアで神経絞扼部位と正常部位に關心領域を設定して、最高蛍光輝度を測定し比較検討した(図4)。

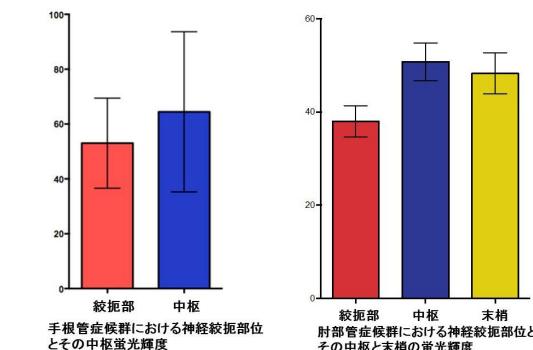


(図3) (図4)

(2)赤外蛍光輝度は、外部からの光量に影響される。そのため、計測条件などを統一しなければ、赤外蛍光輝度を異なる症例間で比較できない。蛍光輝度を異なる症例間で、比較できるようにするための条件を検討した。赤外蛍光輝度の記録時は、麻酔モニター以外の照明は消し、手術室内を暗室とした。また、皮膚温が33度以上になるように保温をした。記録した赤外蛍光輝度を、映像輝度解析ソフトウェア上で神経絞扼部位に關心領域を設定し、神経上膜剥離術前後で最高蛍光輝度を計測した。赤外観察カメラシステムを用いた計測の際、リファレンスを計測視野内に留置し、最高蛍光輝度を、補正最高輝度 = (最高輝度 / リファレンス輝度) × 255 で補正した。(3)術前および術後に、電気生理学的検査および筋力を測定し、神経内の除圧の有効性を神経上膜剥離術の有無の2群で比較検討した。

4. 研究成果

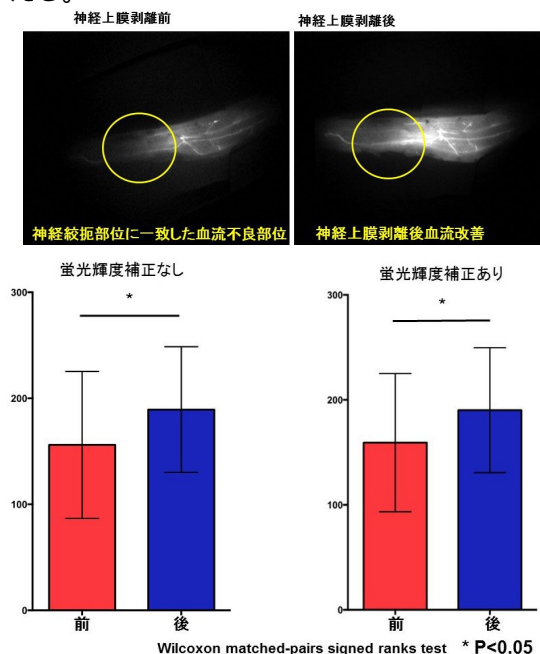
(1)神経絞扼部の最高蛍光輝度と正常部(近位部)の最高蛍光輝度を比較すると、神経絞扼部で最高輝度の低下を認めた。これは、神経絞扼部で神経栄養血管の血流低下が発生していることを示唆しており、末梢神経絞扼性障害の発生機序と一致していると考える。



(2)リファレンス補正なしの最高輝度は、神経上膜剥離術前後で156.04から189.38と有意に増加していた。リファレンス補正ありの最高輝度は、159.28から190.17と有意に増加していた。このことから、神経上膜剥離術

により、神経栄養血管の血流は増加することが判明した。また、リファレンス補正の有無では、それぞれの測定値に有意差はなかった。このことから、蛍光輝度測定時に暗室にするなどの条件を正確に行えば、リファレンスによる補正が必要ないことが示唆された。しかし、厳密に異なる症例間で測定値を比較検討するには、リファレンスの補正を行うことが望ましいと考える。

研究では、リファレンスに汎用性の高い市販の血管テープを用いた。このリファレンスの入手は容易であり、赤外蛍光輝度の計測のためのリファレンスとして有用であると考える。



(3) 手関節で正中神経刺激し、第2虫様筋で記録した複合筋活動電位の遠位潜時は、神経上膜剥離あり群(3.5ms)が神経上膜剥離なし群(4.7ms)より術後6ヵ月に有意に改善した。術後12ヵ月の改善率が、key pinch(剥離あり群70%、剥離なし群50%)とtippinch(剥離あり群70%、剥離なし群42%)で、剥離あり群が有意に改善した。このことから、末梢神経絞扼性障害重症例では、神経上膜剥離術による神経組織自体による圧迫を軽減することが有効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10件)

Ikeda M, Okada M, Toyama M, Uemura T, Takamatsu K, Nakamura H. Comparison of median nerve cross-sectional area on 3-T MRI in patients with carpal tunnel syndrome. *Orthopedics*. 40(1). 査読有. 2017. e77-e81. DOI:10.3928/01477447-20160915-04. 岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康

介、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた蛍光輝度補正による神経内血行評価、末梢神経、査読無、27巻2号、2016、pp.295

Onode E, Takamatsu K, Shintani K, Yokoi T, Uemura T, Okada M, Kazuki K, Nakamura H. Anatomical origins of radial artery perforators evaluated using color doppler ultrasonography. *J Reconstr Microsurg*. 32(8). 査読有. 2016. pp.594-8 DOI: 10.1055/s-0036-1584217.

Shintani K, Takamatsu K, Uemura T, Onode E, Okada M, Kazuki K, Nakamura H. Planning digital artery perforators using color Doppler ultrasonography: A preliminary report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 69(5). 査読有. 2016 pp.634-9. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.01.003.

Okada M, Kamano M, Uemura T, Ikeda M, Nakamura H. Pedicled adipose tissue for treatment of chronic digital osteomyelitis. *J Hand Surg Am*. 40(4). 査読有. 2015. pp.677-684. DOI:10.1016/j.jhsa.2014.12.034.

岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康介、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた末梢神経内微小血行動態評価法、末梢神経、査読無、26巻2号、2015、pp.193-194、

[http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=et2perip/2015/002602/023&name=0193-0194j&UserID=160.193.213.87&base=jamas\\_pdf](http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=et2perip/2015/002602/023&name=0193-0194j&UserID=160.193.213.87&base=jamas_pdf)

Uemura T, Ikeda M, Takamatsu K, Yokoi T, Okada M, Nakamura H. Long-term efficacy and safety outcomes of transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres with bioabsorbable nerve conduits for peripheral nerve regeneration in mice. *Cells Tissues Organs*. 200(1). 査読有. 2014. pp.78-91. DOI: 10.1159/000370322.

岡田充弘、池田幹則、横井卓哉、上村卓也、中村博亮、末梢神経絞扼性障害重症例におけるICG蛍光法を用いた神経血流測定、末梢神経、査読無、25巻2号、2014、pp.420、

[http://mol.+jp/library/journal/download?GoodsID=et2perip/2014/002502/147&name=0420-0420j&UserID=160.193.213.87&base=jamas\\_pdf](http://mol.+jp/library/journal/download?GoodsID=et2perip/2014/002502/147&name=0420-0420j&UserID=160.193.213.87&base=jamas_pdf)

Okada M, Saito H, Kazuki K, Nakamura H. Combined medialis pedis and medial plantar fasciocutaneous flaps for coverage of soft tissue defects of multiple adjacent fingers. *Microsurgery*. 34(6). 査読有. 2014.

pp.454-8. DOI: 10.1002/micr.22222.  
Ikeda M, Uemura T, Takamatsu K, Okada M, Kazuki K, Tabata Y, Ikada Y, Nakamura H. Acceleration of peripheral nerve regeneration using nerve conduits in combination with induced pluripotent stem cell technology and a basic fibroblast growth factor drug delivery system. J Biomed Mater Res A. 102(5). 査読有. 2014. pp.1370-8 DOI: 10.1002/jbm.a.34816.

〔学会発表〕(計9件)

岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康介、斧出絵麻、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた蛍光輝度補正による神経内血行評価、第27回日本末梢神経学会学術集会、2016/8/26~8/2、大阪国際会議場/大阪/大阪市

岡田充弘、新谷康介、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた末梢神経内の微小血行動態の評価法、第53回日本リハビリテーション医学会学術集会、2016/6/9~6/11、国立京都国際会館/京都/京都市

岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康介、斧出絵麻、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた末梢神経絞扼性障害における神経内血行動態の評価、第89回日本整形外科学会学術総会、2016/5/12~5/15、パシフィコ横浜/神奈川/横浜市

岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康介、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた末梢神経絞扼性障害における神経内血行動態の評価、第59回日本手外科学会学術集会、2016/4/21~4/22、広島国際会議場/広島県/広島市

岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康介、中村博亮、インドシアニングリーン蛍光法を用いた末梢神経内微小血行動態評価法、第26回日本末梢神経学会学術集会、2015/9/18~9/19、ホテルブエナビスタ/長野県/松本市

岡田充弘、横井卓哉、上村卓也、新谷康介、中村博亮、末梢神経絞扼性障害における ICG 蛍光法を用いた神経内微小血行動態評価、第58回日本手外科学会学術集会、2015/4/16~4/17、京王プラザホテル/東京都/新宿区

岡田充弘、池田幹則、横井卓哉、上村卓也、中村博亮、末梢神経絞扼性障害重症例における ICG 蛍光法を用いた神経血流測定、第25回日本末梢神経学会学術集会、2014/8/29~8/30、ルビノ京都堀川/京都府/京都市

岡田充弘、中村博亮、電気生理学的検査を用いた手根管症候群重症例における神経上膜切除の効果判定、第51回日本リハビリテーション医学会学術集会、

2014/6/5~6/7、名古屋国際会議場/愛知県/名古屋市

岡田充弘、池田幹則、上村卓也、横井卓哉、中村博亮、手根管症候群重症例における ICG 蛍光法と電気生理学的検査を用いた神経上膜切除の効果判定、第57回日本手外科学会学術集会、2014/4/17~4/18、沖縄コンベンションセンター/沖縄県/宜野湾市

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡田 充弘 (OKADA, Mitsuhiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40309571

(2)研究分担者

上村 卓也 (UEMURA Takuya)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：10597321