

平成 29 年 4 月 25 日

平成 28 年度独立行政法人日本学術振興会
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職 高知大学医学部外科学講座(外科 2)・助教
氏 名 山本 正樹

本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名	血流輝度測定法による術中血流評価技術の開発
(英文名)	Quantitative assessment of coronary artery bypass graft by Near-Infrared angiography with fluorescence intensity measurement technique
2. 研究実施期間	平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日
3. 助成金額	1,000,000 円
4. 研究の目的	<p>冠動脈バイパス術(CABG)に代表される血行再建術において、手術中にグラフト血流を確認することは手術の安全性を高め、その手術患者の予後に大きく寄与する。インドシアニングリーン(ICG)の蛍光作用を利用した近赤外線蛍光血管造影法が開発され、冠動脈バイパス術におけるバイパス血流評価に応用されるようになった。X 線装置を必要とせず血流を可視化できるため、汎用性は高く、多くの使用経験を得た。近赤外線蛍光血管造影法によるバイパス評価は可視化した血流を確認することにより吻合部に異常のないことを確認するものであるが、一方で、ICG 蛍光の透過性は X 線ほど高くないために冠動脈や吻合部狭窄を描出することはできない。そのため、近赤外線血管造影法では、狭窄描出以外の評価方法の確立が必要という結論に至った。</p> <p>本研究は、近赤外線蛍光血管造影法による冠動脈バイパス評価に客観性を持たせるため、バイパスグラフト内を通過する可視化された血流輝度を測定し、それを計測する定量評価法を開発するものである。過去の研究では、冠動脈バイパス血流を定量測定した結果と、術後 X 線冠動脈造影検査による吻合部狭窄度に相関がある可能性を報告した¹⁾。同時に、バイパス血流に与える測定時血圧、心拍数、血管径、血管床も影響が示唆された。これらを均一化したモデル実験を行う必要がある。今回は、冠動脈及びバイパス狭窄によるグラフト血流変化を近赤外線血管像造影法により輝度変化として数値化する。各パラメーターの影響を除外するため、冠動脈狭窄モデルによる研究を行う。これらの結果から、狭窄によるバイパス血流変化から狭窄の存在を発見する事を目的とした近赤外線蛍光造影法による輝度測定法の確立を目指す。</p>

【参考文献】

1) M. Yamamoto et.al. Surg Today (2015) 45:966–972.

5. 研究概要報告

本研究では、冠動脈バイパス吻合部狭窄によるバイパス血流の変動を観察した。グラフト通過血流を近赤外線蛍光造影法により可視化し、蛍光輝度を測定することで評価した。

【方法】

冠動脈狭窄モデル(ex-vivo)を作成し、近赤外線蛍光造影法によるバイパス血流の可視化を行い、血流を蛍光輝度として測定した。実験系は、軟性チューブを疑似冠動脈とした冠動脈狭窄モデルを作成した。血流はローラーポンプによる定常流として、バイパス血流に影響する血圧、心拍数(定常流)、血管径、血管床を一定にした。冠動脈末梢側には血管径と落差による抵抗を作成した。吻合部に可変式狭窄を作成した。疑似血液は増感剤を添加した蒸留水を用いた。冠動脈狭窄モデルの側管からインドシアニン・グリーン(ICG)希釈液を投与し、近赤外線蛍光造影法による撮像と、可視光撮影(ハイビジョン)を行った(解析時に subtraction のため)。吻合部狭窄は 0~99%、自己冠動脈狭窄は 99, 100%とした。バイパス血流輝度は近赤外線蛍光造影法による撮像画像から輝度測定ソフト(Image J, original software)により測定する。計測部位は狭窄部位の前後とした。

【結果】

1. グラフト血流輝度変化率

狭窄部近位側の時間-輝度曲線では急速上昇相(第1相)と、プラトー相(第2相)が認められた²⁾。血管狭窄度を 0%, 25%, 50%, 75%, 90%, 99%とした。狭窄度 25%と 50%では輝度変化は認めなかった。75%, 90%, 99%では時間-輝度曲線の減高を認めた(p 値, 0.01, 0.026, 0.001)。狭窄部遠位側の時間-輝度曲線も急速上昇相とプラトー相を認め、狭窄度 75, 90, 99%においては時間-輝度曲線の減高を認めた(p 値, 0.009, 0.022, 0.001)。プラトー相は 90%, 99%狭窄において消失した。

2. グラフト血流最大輝度

時間-輝度曲線(結果 1)から最大輝度を算出した(近似式により補正した最大輝度²⁾)。狭窄部近位側では狭窄度 50%に減高傾向と、75%, 90%, 99%に減高を認めた(p 値, 0.003, 0.005, 0.001)。狭窄遠位側も同様に狭窄度 75%, 90%, 99%に輝度の減高を認めた(p 値, 0.001, 0.002, 0.001)。

3. 輝度上昇時間

時間-輝度曲線(結果 1)から最大輝度時間を計測した(補正值)。狭窄近位側では狭窄による変化はみられなかった。狭窄遠位側では 90%と 99%狭窄に延長を認めた(0%:1.3 秒, 90%:2.2 秒(p 値 0.01), 99%:2.2 秒(p 値 0.02))。

【結語】

冠動脈狭窄モデルでは、近赤外線血管造影法により可視化した血流の輝度変化を数値化することで、75%以上の吻合部狭窄を検出できる可能性が示された。血流最大輝度も同様に 75%以上の吻合部狭窄を検出できる可能性があった。狭窄部近位側における最大輝度時間は狭窄による変化はみられなかった。

【補足】冠動脈バイパス術において、グラフト血流を近赤外線蛍光造影法と輝度測定法にて測定し、各因子による影響を検討している。予定された症例数が確保できておらず、症例集積後に検討を行う。また、灌流心筋量のバイパス血流に与える影響を、ラット心筋梗塞モデルと冠動脈バイパス術患者を用いて追加検討すべく、症例集積を行っている(近赤外線蛍光造影法と可視光撮像による輝度解析)。

【参考文献】2) M. Yamamoto et.al. Influence of vessel stenosis on indocyanine green fluorescence intensity assessed via near-infrared fluorescence angiography, Surg Today (2016) publish on line.

6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 高知大学医学部外科学講座(外科2)・助教
氏 名 山本 正樹

○論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。
また、別刷り2部を必ず添付してください。

○Masaki Yamamoto et.al. Influence of vessel stenosis on indocyanine green fluorescence intensity assessed via near-infrared fluorescence angiography, *Surgery Today*・published online Published online 2016 Dec 02, DOI 10.1007/s00595-016-1453-y.

○口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。

- 1) 山本正樹 他, 多発冠動脈瘤に対する外科治療経験、第57回日本脈管学会総会、2016/10/14
- 2) ○山本正樹 他, Near-infrared ICG 血管造影法と輝度測定法による冠動脈バイパス吻合部評価に関する研究、第54回日本人工臓器学会総会、米子、2016/11/25
- 3) 山本正樹 他, 緩徐な出血が持続した心筋梗塞後心破裂に対する治療経験、第109回日本循環器学会四国地方会、2016/12/3
- 4) ○Masaki Yamamoto et.al., Near infrared angiography detects bypass graft trouble by flow intensity measurement procedure, 25th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2017/3/24

○著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に○を付けて下さい。