

氏名	どい のぶなお 土井 庸直		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1817 号		
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Intraoperative evaluation of blood flow for soft tissues in orthopaedic surgery using indocyanine green fluorescence angiography : a pilot study (indocyanine green fluorescence angiography を用いた軟部組織の血流術中評価：初期研究)		
論文審査委員	(主 査)	福岡大学	教授 吉満 研吾
	(副 査)	福岡大学	教授 立花 克郎
		福岡大学	准教授 高木 誠司

内 容 の 要 旨

【目的】

変性腱板断裂と肩関節拘縮において血流異常は病態と密接に関与する重要な因子である。変性腱板断裂では棘上筋の上腕骨停止部付近の乏血野が断裂の一つの原因とされている。また、同様に腱板断裂の修復術後の癒合過程においても腱が癒合するのに血流は非常に重要である。肩関節拘縮においては、ダイナミック造影MRIの研究にて健常人に比べて、肩関節周囲の異常血流が報告されている。また、近年ではその異常血流に塞栓術を行うことで疼痛や肩関節機能の改善することが報告されている。このように肩関節疾患における血流動態を把握することは病態理解や治療戦略を立てる上で非常に重要である。

手術時に血流を評価する方法としてレーザードップラー計がある。レーザードップラー計を用いて血流を評価行った研究がいくつか報告されているが、測定には計測用のプローベを測定の対象に接触させる必要があり、日常治療では通常用いられない。

現在、肩関節鏡視下手術時に簡便に血流を評価できる方法はない。Indocyanine green fluorescence (ICG) fluorescence angiography は近年腹腔鏡や胸腔鏡で軟部組織の血流評価や脈管系の描出の際に使用されている。整形外科領域では、基礎研究で使用された報告はあるが、実際に鏡視下で ICG fluorescence angiography を用いた臨床研究はない。

今回、本研究の目的は肩関節鏡視下にて ICG fluorescence angiography を用いて、腱板の血流を評価できるか明らかにすることである。また、肩関節疾患ごとの腱板の血流の違いを評価することである。

【対象と方法】

症例は 2016 年 10 月～2017 年 12 月の間で変性腱板断裂、肩関節拘縮、腱板正常群（関節唇損傷・反復性肩関節脱臼）の診断にて、肩関節鏡手術を受けた連続した 42 患者（男性：33 例、女性：9 例）のうち、外傷性腱板断裂、広範囲断裂、大断裂の患者は除外し、26 患者（男性：23 例、女性：3 例）が対象となった。腱板断裂群：10 例、肩関節拘縮：8 例、腱板正常群：8 例であった。

観察領域は棘上筋前外側部分とし、観察領域を一定とするため上腕二頭筋長頭(LHB)をランドマークとした。前後方向は棘上筋前縁から 1cm 後方部分までとし、肩関節拘縮群と腱板正常群は LHB 近くの棘上筋停止部から観察可能な近位部分、腱板断裂は LHB 近くの腱断端から観察可能な近位部分までとした。

ICG fluorescence angiography は通常の関節鏡評価を行った後に、関節鏡を Karl Storz 社の laparoscopic SPIES system に入れ替え、棘上筋の前外側を観察しながら、ICG を 0.2mg/kg で静脈注射行い評価した。観察領域における造影不良領域の割合を ImageJ/Fiji 1.46 software を用いて評価を行った。また、薬液注入してから観察領域が造影されるまでの時間を測定した。3 群間を one-way analysis of variance [ANOVA] を使用し、優位水準を 0.05 とし統計処理を行った。

【結果】

腱板正常群は手術時平均年齢 31.6 歳で、肩関節拘縮群(平均年齢：58.5 歳)と変性正腱板断裂群(平均年齢：55.4 歳)と比べ優位に若かった。(p<0.01) すべての疾患で ICG fluorescence angiography にて腱板血流を確認できた。肩関節拘縮群において造影不良領域の割合は優位に低かった。(P<0.01) また、肩関節拘縮群は腱板断裂群、腱板正常群に比べて優位に造影時間が短かった。(P<0.01) 腱板断裂群と腱板正常群において、造影不良領域の割合と造影時間に有意な差は認めなかった。本研究において、ICG fluorescence angiography による血圧低下や発疹などの副作用は認めなかった。

【結論】

ICG fluorescence angiography は鏡視下手術時にリアルタイムに血流を評価することができ、その手技は簡便で観察も容易に行うことができた。ICG fluorescence angiography は術中の腱板の血流を評価するのに有用であった。

審査の結果の要旨

本論文は、肩関節鏡下手術中に ICG を用いて簡便に組織血流を評価する手法を報告したものである。以下の項目について特徴を述べる。

1. 斬新さ

肩関節鏡視下手術時に簡便に組織の血流を評価できる方法はない。ICG fluorescence angiography は整形外科領域では、基礎研究で使用された報告はあるが、実際に鏡視下で ICG fluorescence angiography を用いた臨床研究はなく、本研究が初めてである。

2. 重要性

ICG fluorescence angiography を用いて、肩関節疾患の血流の違いを評価を行い、腱板断裂群・腱板正常群と比較し、生体内における肩関節拘縮の血流異常を同定した。ICG fluorescence angiography は術中の軟部組織の血流を評価するのに有用であった。

3. 実験方法の正確性

ICG fluorescence angiography の計測に対する検者内・検者間信頼性はいずれも高値であった。

4. 表現の明確さ

明瞭な英文で簡潔に表記されており、論旨も的確である。本論文はイギリスの整形外科学会の Bone & Joint Research に受理されている。整形外科的用語や、放射線学的用語も適切に使用されている。

5. 主な質疑応答

Q: 観察は水中と空中どちらで測定したのですか？また、その影響はありますか？

A: すべての症例を水中で観察しています。関節鏡を挿入するのに関節内を膨らませる必要があり、水圧ポンプを使用しているため観察となっております。近赤外線を当てて観察するため、光の拡散や屈折などの影響はあるかもしれません。

Q: 数値化などはしたのですか？

A: 現段階で数値化できるシステムはないため、今後は数値化して客観的に評価していく必要があると思います。

Q: ICG を静注してのピークはありますか？

A:通常は静注後に 2~3 分で全身に均一に分布します。その後、指数関数的に血中濃度は低下していきます。

Q:造影されてないのはずっと光らないのか？

A:コントロール群や腱板断裂群では造影後 3 分程観察してもはっきりと均一に造影されてくるようなことはなかったです。しかしながら、輝度値を測定していたりしないので、まったく造影されてないかは今後輝度値などを測定し検討する必要があると思われれます。

Q:炎症などの影響はありますか？

A:局所の炎症などで造影効果が変わってくることはあると思います。反復性肩関節脱臼では受傷後 3 ヶ月以上たって観察しておりますが、外傷の影響が残存していた可能性はあります。また、術前の労作性の炎症なども関与していた可能性はあります。

Q:出血しているようなところも光るのですか？

A:出血も光って見えます。観察時は出血がない状態で観察しております。

Q:どのように棘上筋の前縁から 1 cm 入るように観察したのですか？

A:観察時に前方ポータルより距離が分かるプローベを挿入し、前後で 1 cm 入る位置で観察しております。

Q:ICG を静注して静脈血に入り、その後心臓より動脈血に乗って観察部位に到達すると思うのですが、ほかの体の部位は正常で拘縮肩とその他の疾患とで造影時間に差があるのはなぜですか？

A:拘縮肩では炎症により血管径が拡大しているので、造影開始までの時間に差があったのかもしれませんが。また、拘縮肩は肩関節周囲の血流が増加しているので、造影開始が認識しやすかったのが影響しているかもしれません。

Q:スライドで提示してあったMRI でも秒数が出ていたのですが、同じような結果だったのですか？

A:3DMRI での画像でも同じ秒数でも造影されている範囲は異なっていました。

Q:この 3DMRI でも同様に造影時間の違いはあったのですか？

A:3DMRI での論文では造影時間に関する記述はなかったです。

Q:Hypovascular area ratios は造影不良領域を観察領域で割った割合だと思うのですが、画像でこの部分が造影不良領域にはいれなくていいのはなぜですか？

A:プロジェクターで映すとわかりにくいのですが、実際の画像で見るとその部分も薄く蛍光で光っており、その部分は造影されたものとして造影不良領域に入れておりません。

Q: 緑の部分が造影されている部分ですか？

A: はい、緑に光っている部分が造影されている部分になります。

Q: 蛍光に光っているのといわないのでは血管の分布は一致しているのですか？

A: 腱板は主に肩甲上動脈と前・後上腕回旋動脈により栄養されているのですが、色々 anomaly が存在します。術前に造影などを行って、血管の走行などは確認していないため、一致しているかどうかはわかりません。個体ごとの血管の走行などの違いもあるかもしれません。

Q: Hypovascular area は nonvascular area ではないのですか？

A: 以前の病理研究などで、critical zone にも毛細血管があると報告されており、またこの研究では造影不良であることが、血流がないとは断言できないため Hypovascular area と表記しております。

Q: 関節鏡を入れて、同じ視野との担保はどうしているのですか？また、観察対象も平面ではないので、観察の角度も測定に影響するのではないですか？

A: ご指摘のように完全に同じ部分の視野は難しいです。そのため、上腕二頭筋長頭腱をメルクマールにして棘上筋の前外側部分で上腕骨停止部の部分で前縁より 1 cm の部分となるべく観察部位を一定にするようにしております。角度に関しては後方鏡視で、スコープは直視鏡で観察しており、見える角度はそこまで違いがないと思われませんが、今後はより観察部位を正確に測定できる方法を検討する必要があると思います。

Q: ICG の注入のプロトコールですが、放射線科でも注入速度や部位を一定にしているのですが、今回は 0.2 mg/kg の濃度で麻酔科の先生より注入しているのですね。

A: はい、今回は ICG を 5ml の注射用水に溶かして 0.2 mg/kg の濃度で注入しているのですが、手動で注入しており注入速度の影響もあったかもしれません。

Q: 造影開始された後もどのくらいの時間観察していたのですか？

A: 造影開始から 3 分程観察をしていました。

Q: 静注後に観察部位までの到達時間が異なるのはなぜですか？

A: 拘縮肩では炎症により血管の拡張があると思われるのと、いずれも到達していた可能性はありますが、拘縮肩が異常血流により蛍光の強度が強く、造影開始されたと認識できるのが早かったからかもしれません。

Q: 正常腱板群と腱板断裂群で差がなかったとありますが、本当にそこに差がないのか疑問が残りますがどうですか？

A: レーザードップラーでの研究では腱板断裂群は正常群に比べて、血流が低下していました。今回は造影範囲に関しては、差はありませんでしたが、蛍光の輝度値などで比較すると差があったかもしれません。今後検討させていただきます。

Q: 腱板正常群が完全な正常群と規定できないと異常かどうか規定できないのでは？

A: ご指摘の通りですが、完全に正常被験者の対象は難しく、レーザードップラーでも腱板が正常と思われる反復性肩関節脱臼と関節唇損傷をコントロールとしており、本研究も同様の症例をコントロールとしました。

Q: 実際に観察してみて、断裂径が大きかった症例などはありますか？

A: はい、実際に関節鏡で見るとMR I より断裂径が大きく、除外になった症例もあります。

Q: 症例の年齢や性別の違いはありますか？

A: どうしても反復性肩関節脱臼や関節唇損傷は若年で外傷性に起こるため、コントロール群は平均年齢が優位に若い結果となりました。また、今回の症例は男性が多かったため、女性の血流に関しての疾患ごとの血流の違いはこの研究では断定できません。

Q: 拘縮肩の病勢で造影時間に差はありましたか？

A: この研究では拘縮肩の重症度で分けて造影時間の比較は行っていないため、わかりません。3DMR I では重症の方が下方の関節包まで造影効果があったとのことなので、違いがある可能性があります。今後の検討させていただきます。

以上、質疑に対し申請者は概ね的確に回答した。

本論文は、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、学位論文に値すると評価された。