

## 6 情報システム研究部門

教 授 伊古美 文隆

准教授 佐藤 俊一

助 教 川内 聡子



# 平成 27 年度研究報告書

## 研究部門：情報システム研究部門

### ○研究の目的

大規模災害・テロ等において多発が想定される各種重症外傷患者の救命，さらには社会復帰，QOL（生活の質）の向上を目的とした自衛隊独自の診断・治療技術の開発。

### ○研究報告の概要

#### 1 研究課題：「低侵襲生体情報計測・治療システムの研究」

（統一研究テーマ：有事・災害時，平時（国際貢献時を含む）とも  
もに有用な研究）

#### 概 要

##### （1）救命治療を目的とした生体モニタリング技術の開発：光音響イメージング 法による熱傷診断技術の開発

#### 研究担当者

佐藤俊一、川内聡子、菅原摩利子、伊古美文隆、磯井直明（救急部）、清澤智晴（形成外科）、齋藤大蔵（外傷研究部門）

#### 【背景・目的】

熱傷は受傷深度により SDB（浅達性 II 度熱傷）、DDB（深達性 II 度熱傷）、DB（III 度熱傷）などに分類され、治療方針が大きく異なることから鑑別診断が重要である。しかし現状では、その診断は専門医の肉眼的観察に頼っており、正確率は 60-70% であるとの報告もあり<sup>1)</sup>、日本熱傷学会診療ガイドライン（改訂第 2 版）の推奨グレードも、最も低い「C」とされている。このため、診断の信頼性の向上、また多数の受傷者の発生が想定される大規模災害や、専門医がいるとは限らない環境における対処のため、客観的診断法の確立が必要である。

我々は、2005 年に光音響法による熱傷深度診断を提案し、ラット熱傷モデルを用いた実験によりその有効性を示した<sup>2)</sup>。本法においては、血流遮断が発生する受傷組織下の、非受傷組織中の血液吸収に由来する光音響波を検出するこ

---

とにより熱傷深度を計測する。2010年に臨床応用を目指した橋渡し研究に着手、2013年に臨床用プロトタイプ装置を試作し<sup>3)</sup>、埼玉医科大学国際医療センターにおいて臨床研究を開始した。その後、医用電気安全性の国際基準（IEC 60601）に準拠すべく装置の改良を行い、本年度、防衛医科大学校病院（承認 #1206）、地域医療機能推進機構 中京病院を加えた3施設で多施設臨床研究を開始した。

#### 【方法】

上記3施設に入院し、インフォームドコンセントの得られた熱傷患者に対して、リアルタイム超音響イメージング装置を用いた診断を行った（承認 #1206）。2016年2月末現在の診断症例数は、中京病院9、埼玉医大3、防衛医大2（計14症例）となっている。以下に防衛医大で実施した計測の結果について報告する。

#### 【結果・考察】

**症例1** 救急部に入院した70歳代女性。左胸部から腹部にかけて9% TBSA (total body surface area) 受傷。肉眼的にSDBと診断された2部位（#1胸部、#2腹部）と、左右対称位置にある非受傷2部位に対し、受傷3日後および6日後に超音響イメージングを行った。受傷3日後、SDBの2部位においてはどれも真皮上層の血液信号に低下が認められた。受傷6日後、真皮上層の血液信号は、SDB #2(腹部)において非受傷部と同等レベルまで回復したが、SDB #1(胸部)においては回復が不十分であった。すなわち、肉眼的に同じくSDBと診断された2部位において、治癒速度の違いを示唆する結果が得られた。

**症例2** 形成外科に入院した10歳代女性。左肩から上腕にかけて受傷。肉眼的にDDBと診断された1部位、SDBと診断された2部位（#1、#2）、および非受傷1部位に対し、受傷3日後、7日後、10日後に超音響イメージングを行った。DDBにおいては全計測日とも真皮内の血液信号のレベルが低く、3日後に深度約0.5 mm～1.5 mmの範囲で離散的に弱い信号が認められたものの、7日後においては深度約2 mmまでほとんど血液信号が認められず、10日後においても回復はごく限定的であった。皮下の信号も微弱であり、皮膚全層における血行不良を呈した。一方、SDB 2部位における真皮上層の血液信号は、7日後において低下が認められたものの、10日後には非受傷部と同等レベルに回復した。この時これら2部位においては肉眼的に上皮化が認められたことから、皮内血液信号の回復と上皮化に相関が認められた。

他施設の結果を総合すると、特に肉眼的DDBにおける信号は変化に富み、SDBに近いDDB、DBに近いDDB、さらにこれらの混在を診断できる可能性が

示唆された。また肉眼的 SDB において深部血液信号に大きな変化が観測されること、超急性期においては非受傷部においても血液信号の低下が観測される場合があることなどの知見も得られた。全症例において有害事象は認められなかった。一方、イメージングの深さ分解能の制約により、創部表面と最浅部の血液信号が分離しにくい問題があり、今後改善が必要である。

#### 【結語】

臨床上、特に SDB と DDB の鑑別、DDB と DB の鑑別が重要である。これまでの研究から、超音響イメージング法によりこれらの診断に有用な情報が得られることが示された。今後、装置の改良を進めつつ、本法の有効性と安全性についてより詳細な検討を行う計画である。

#### 参考文献

- 1) J. S. Chatterjee, J. Burn Care Res. 27, 123-130 (2006).
- 2) S. Sato et al., J. Trauma 59, 1450-1456 (2005).
- 3) T. Ida et al., J. Biomed. Opt. 19, 086013 (2014).

## (2) 衝撃波の生体反応と修復メカニズムの解明

### 研究担当者

川内聡子、佐藤俊一、菅原摩利子、伊古美文隆、宮居弘輔（部隊医学実験隊）

#### 【背景・目的】

我々は、軽症頭部爆傷 (mild blast-induced traumatic brain injury: mbTBI) の病態と機序解明を目的に、安全性、再現性、制御性に優れたレーザー誘起衝撃波 (laser-induced shock wave: LISW、図 1a 参照) を用いた研究を進めている。先行研究において、ラット脳局所に LISW を適用すると拡延性脱分極 (spreading depolarization: SD) が発生し、その後最長数時間にわたり持続性低酸素血症が惹起されることを報告した<sup>1)</sup>。使用した LISW は実爆と比べてピーク圧力が 2～4 桁高く、時間幅 (正圧の持続時間) が 2～5 桁短い。衝撃波による生体傷害を決める最重要パラメータである力積 (正圧力の時間積分値) が同等であることから、実爆による TBI を模擬しうると考えられる。今回このことを検証するため、時間幅を約 15 倍長くした LISW をラット頭部に適用し、脳で発生する現象を従来波形の LISW を適用した場合と比較した。

#### 【方法】

衝撃波は、物質中を伝搬する際、吸収・散乱により減衰するとともに、時間波

---

形が拡張する性質を有する。今回、その効果が大きい多孔質ポリマー（日本ゴア社製、厚さ 1.5 mm）に従来波形の LISW を作用させることにより、時間幅を約 15 倍長くできることがわかった（図 2）。この波形制御をした LISW を用い、我々が着目している二つの現象、すなわち SD と持続性低酸素血症の力積依存性を調べ、従来波形の LISW による結果と比較・検討した。SD は大量のエネルギーを消費する過程であり、これが持続性低酸素血症を引き起こして神経変性を来たしうるため、これらの現象が mbTBI の病態に深く関わっていると考えられる。イソフルラン麻酔下にラット頭部を固定し、左半球頭頂部に光ファイバー対と電極を設置、その近傍に LISW（直径 4 mm）を適用して（図 1b、c）、拡散反射分光法に基づく組織酸素飽和度（StO<sub>2</sub>）の計測、および直流電位・脳波の計測（SD の評価）を行った。

#### 【結果および考察】

SD の発生は、直流電位の陰性シフトと脳波の抑制により確認できる。SD は LISW の時間幅に関わらず、力積が 14 Pa·s 以下では発生せず、19 Pa·s 以上で約 6 割を越える確率で発生した（図 3a）。これより SD の発生確率は圧力時間特性が異なる条件でも力積に対してほぼ同様に変化すること、SD 発生に関する力積の閾値は 15 ~ 19 Pa·s にあることが示された。また StO<sub>2</sub> の最大減少率は、SD が発生しない 14 Pa·s 以下では 20% 以下であったのに対し、19 Pa·s 以上では 20 ~ 73% に達した（図 3b）。StO<sub>2</sub> 低下の持続時間は、SD 発生閾値以下では 10 min 以下（図 3c）、閾値以上で最大 60 min 以上（図 3c）となり、ともに力積に対して同一曲線上にのる傾向を示した。これらの結果は、衝撃波の時間幅が異なっても、力積が同等であれば同様の脳循環代謝異常が発生することを示している。

#### 【結語】

LISW は、他の衝撃波源では得られない多くの利点を有する一方、実爆との波形の違いがしばしば問題にされてきた。今回行った実験の範囲では、時間幅が異なる条件でも、力積が同等であれば同様の現象が起きることが確認された。今後さらに IED（即製爆発装置、正圧の時間幅 ~ 数 100 μs）に近い圧力特性を有する LISW を用いて研究を進める計画である。

#### 参考文献

- 1) S. Sato et al., PLoS ONE 9, e82891 (2014).

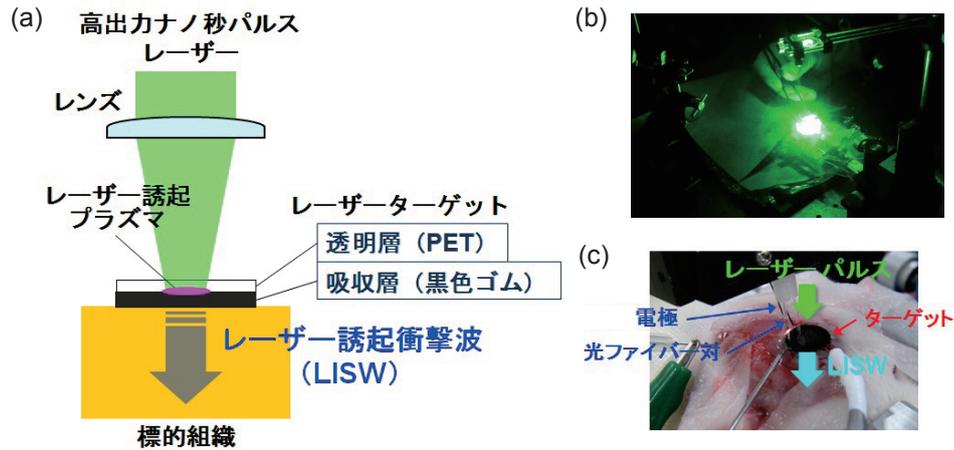


図1 LISWの発生と適用。(a)LISW 発生の様式図。(b)ラット頭部への LISW の適用。(c) LISW を適用した頭部における光計測と電位計測。

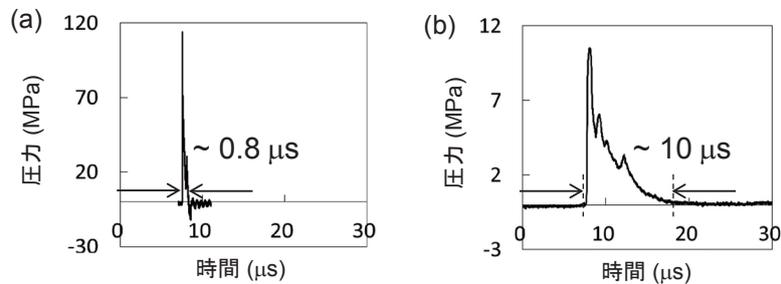


図2 LISW の圧力時間波形。(a) 従来波形, (b) 多孔質ポリマーに作用させて時間幅を15倍長くした波形。

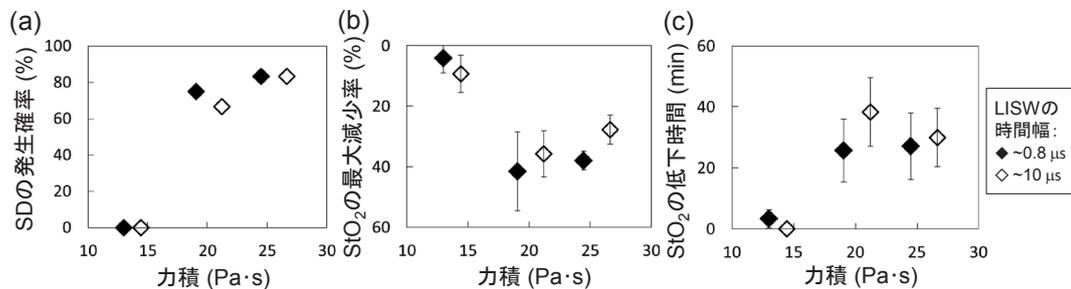


図3 LISW 適用により発生する現象の力積依存性。(a) SD の発生確率。(b) StO<sub>2</sub> の最大減少率 (平均値 ± SE)。(c) StO<sub>2</sub> 低下の持続時間 (平均値 ± SE)。n=3 ~ 6

### (3) フォトニック分子治療学に基づく重症外傷の再生治療：拡延性脱分極の低出力近赤外光照射による制御

#### 研究担当者

川内聡子、佐藤俊一、菅原摩利子、伊古美文隆

#### 【背景・目的】

ミトコンドリアに吸収される特定波長の低出力近赤外光を組織や細胞に照射すると、電子伝達反応が促進されて ATP (アデノシン三リン酸) 産生が増加し、細胞死を抑制可能であることが報告されている<sup>1)</sup>。我々はこの作用を頭部外傷治

---

療に応用することを検討している。一般に脳においては、虚血や機械的ストレスにより誘起される拡延性脱分極（spreading depolarization: SD）がエネルギー代謝異常を加速し、病態を悪化させると考えられている。本年度は昨年度に続き、近赤外光照射がSDの発生と神経細胞死を抑制しうるか調べるため、SDが繰り返し発生するラット脳梗塞モデルを対象に検討を行った。

#### 【方法】

ペントバルビタールナトリウム麻酔下にラット頭部を固定して頭蓋骨を露出させ、左中大脳動脈を閉塞し梗塞を作製した。その直後から左半球全体に波長 808 nm の半導体レーザー光（平均パワー密度 90 ~ 230 mW/cm<sup>2</sup>、パルス繰り返し周波数 100 Hz）を 2 分間照射した（図 1a、b）。パルス光照射は連続光照射より高い ATP 産生増大効果を有することが報告されているため<sup>2)</sup>、本研究では光チョッパーを用いて連続光をパルス化して用いた。レーザー光照射前および照射後 90 分間、梗塞周辺領域に繰り返し発生する SD（periinfarct depolarization、PID）を光散乱イメージング法により、また脳血流をレーザースペックル血流イメージング法により連続的に観察した（図 1c）。翌日 TTC（2,3,5-triphenyltetrazolium chloride）染色により梗塞領域の評価を行った。808 nm 光照射群と非照射群間で、PID の発生回数、梗塞領域について比較を行った。

#### 【結果および考察】

虚血後 90 分間の PID の発生回数は、非照射群で 7.9 ± 3.9 回（平均 ± SD、n=8）であったのに対し、90 mW/cm<sup>2</sup> で光照射した群では 4.7 ± 1.0 回（n=6）となり、有意に減少した（図 2）。一方、パワー密度を上げると PID の発生は増加傾向を示した。翌日に評価した梗塞面積率（梗塞作製側の半球の全表面積に占める梗塞表面積の割合）の平均値は、PID の発生回数が減少した条件（90 mW/cm<sup>2</sup>、160 mW/cm<sup>2</sup>）においては非照射群に比べて低く（有意差はなし）、PID の減少が見られなかった条件（230 mW/cm<sup>2</sup>）では、非照射群よりわずかに高かった（図 3）。これらの結果は、低パワー密度の光照射が一定の PID 発生の抑制、梗塞の縮小効果を有することを示している。PID の抑制効果は、808 nm 光照射によるミトコンドリアのエネルギー産生増大と、それによる再分極（イオンのより戻し）の促進が寄与している可能性がある。

#### 【結語】

本研究により、ラット脳梗塞モデルにおいて低出力近赤外光により SD の発生を抑制しうるということが明らかになった。今後は頭部外傷モデルに本法を適用し、そ

の効果について検討を進める予定である。

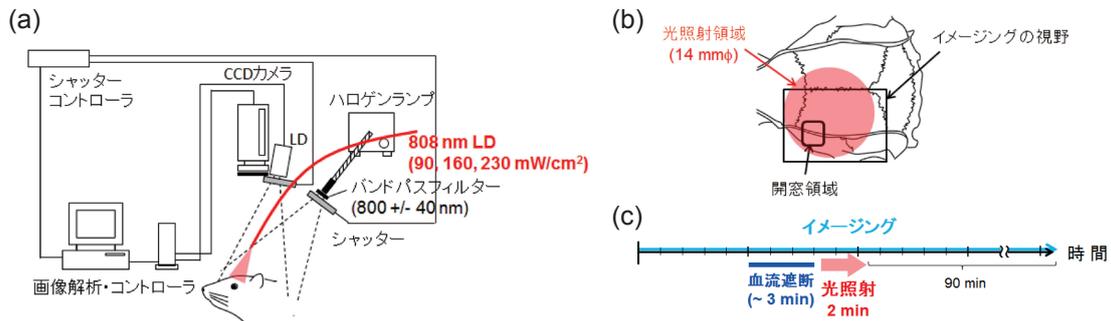


図1 低出力近赤外レーザーによるSDの抑制効果検証実験。(a) 実験装置図。(b) 光照射領域。(c) 実験プロトコル。

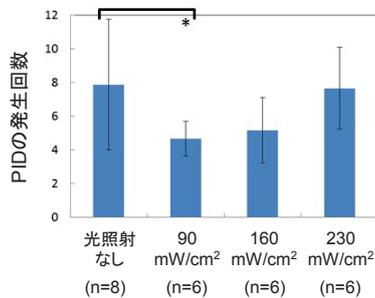


図2 非照射群と照射群におけるPIDの発生回数の比較。一元配置分散分析により統計解析 (\* $p < 0.05$ , Dunnett's post-hoc analysis)。

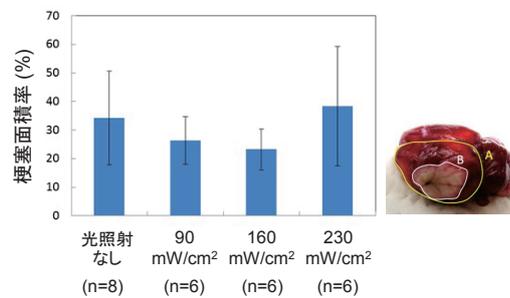


図3 非照射群と照射群における梗塞面積率の比較。TTC染色の結果に基づき左半球Aに占める梗塞領域Bの割合を算出。クラスカル・ウォリス検定により統計解析 (\* $p < 0.05$ , Scheffe's post-hoc analysis)。

参考文献

- 1) M. R. Hamblin et al., Proc. SPIE 6428, 642802 (2007).
- 2) P. A. Lapchak et al., Brain Res. 1306, 100-105 (2010).

○ 研究業績等

- 1) Sharmin Akter, Tomoki Tanabe, Satoshi Maejima, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Akinari Hinoki, Suefumi Aosasa, Junji Yamamoto, Izumi Nishidate: In vivo estimation of optical properties of rat liver using single-reflectance fiber probe during ischemia and reperfusion, Opt. Rev. 23, 354-359 (2016).
- 2) 吉田慧一郎, 川内聡子, 宮木麻衣, 苗代弘, 西館泉, 佐藤俊一: レーザー誘起衝撃波を用いたラット頭部爆傷モデルの光診断: 圧力時間波形の影響, レーザー学会第484回研究会報告 (ニューロフォトニクス), 17-22 (2015).

- 
- 3) Hiroki Miyawaki, Daizoh Saitoh, Kohsuke Haggisawa, Midori Noguchi, Shunichi Sato, Manabu Kinoshita, Hiromi Miyazaki, Yasushi Satoh, Nahoko Harada, Toshihisa Sakamoto: Noradrenalin effectively rescues mice from blast lung injury caused by laser-induced shock waves, *Intensive Care Med. Exp.* 3, 32 (13 pages) (2015).
  - 4) Hiromi Miyazaki, Hiroki Miyawaki, Yasushi Satoh, Takami Saiki, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Daizoh Saitoh: Thoracic shock wave injury causes behavioral abnormalities in mice, *Acta Neurochir.* 157, 2111-2120 (2015).
  - 5) Taiichiro Ida, Hideaki Iwazaki, Yasushi Kawaguchi, Satoko Kawauchi, Tsuyako Ohkura, Keiichi Iwaya, Hitoshi Tsuda, Daizoh Saitoh, Shunichi Sato, Toshiaki Iwai: Burn depth assessments by photoacoustic imaging and laser Doppler imaging, *Wound Repair Regen.* 24, 349-355 (2015).
  - 6) Yasuyuki Tsunoi, Shunichi Sato, Satoko Kawauchi, Yusuke Akutsu, Yoshihiro Miyagawa, Koji Araki, Akihiro Shiotani, Mitsuhiro Terakawa: Theranostic system for drug delivery and pharmacokinetic imaging based on nanosecond pulsed light-induced photomechanical and photoacoustic effects, *Jpn. J. Appl. Phys.* 54, 116601 (6 pages) (2015).
  - 7) Sharmin Akter, Satoshi Maejima, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Akinari Hinoki, Suefumi Aosasa, Junji Yamamoto, Izumi Nishidate: Evaluation of light scattering and absorption properties of in vivo rat liver using a single-reflectance fiber probe during preischemia, ischemia-reperfusion, and postmortem, *J. Biomed. Opt.* 20, 076010 (12 pages) (2015).
  - 8) Atsushi Tamura, Takeshi Matsunobu, Kunio Mizutari, Katsuki Niwa, Takaomi Kurioka, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Sadayuki Hiroi, Yasushi Satoh, Masashi Nibuya, Risa Tamura, Akihiro Shiotani: Low-level laser therapy for prevention of noise-induced hearing loss in rats, *Neurosci. Lett.* 595, 81-86 (2015).
  - 9) Keiichiro Yoshida, Izumi Nishidate, Tomohiro Ishizuka, Satoko Kawauchi, Shunichi Sato, Manabu Sato: Multispectral imaging of absorption and scattering properties of in vivo exposed rat brain using a digital red-green-blue camera, *J. Biomed. Opt.* 20, 051026 (15 pages) (2015).