

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461970

研究課題名(和文)術中蛍光イメージングの応用による大量肝切除時の肝不全予測法の確立

研究課題名(英文)Progression for liver failure with Near-Infrared Fluorescence Imaging

研究代表者

田中 栄一(Tanaka, Eiichi)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：60374279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：インドシアニングリーン(ICG)を蛍光物質として用いた近赤外線蛍光イメージングを用いた新たな肝機能評価法を探索する目的で本研究を行った。肝胆膵領域の開腹手術を受けた患者を対象とした臨床研究を施行した。ICGを静脈注射し、近赤外線カメラで肝臓の蛍光強度を測定した。一般的な肝機能評価方法(ICGK)と肝表面の蛍光強度変に相関を認めた。ICGを蛍光物質として用いた近赤外線イメージングが、新たな肝機能評価法として利用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Near-infrared (NIR) fluorescence imaging might offer a promising modality to evaluate liver reserve, as this method enables quantitative assessment of the fluorescent signal from indocyanine green (ICG) in regions of interest on the liver surface. We performed clinical research. ICG was injected intravenously and fluorescent intensity (FI) and signal-to-background ratio (SBR) in the lateral segment of the liver were assessed for 15 min. Results: A significant correlation was seen between ICGK and the rate of change of FI up to 15 min.
Conclusion: Intraoperative NIR fluorescence imaging using ICG may be useful as a new method for assessing liver function.

研究分野：肝胆膵外科分野

キーワード：ICG 肝不全 肝機能

1. 研究開始当初の背景

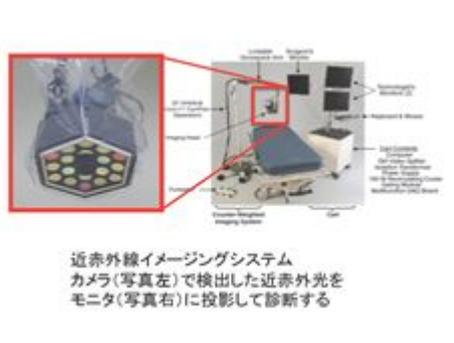
難治癌である肝臓癌や胆道癌の治療を安全に施行することが求められており、そのためには癌肝切除を施行するリスクを大幅に減じる要因である、残肝予備機能の診断手法を開発することが必要不可欠である。残肝と切除肝で肝機能の不均衡が存在する症例において、その不均衡を客観的な指標で数値化する新たな診断手法および肝切除基準を確立することが最終的な課題である。現在は肝切除後のリスクの目安として全肝機能検査に基づいた肝切除基準が設けられている。また、GSA シンチグラフィや EOB-MRI といった画像検査にて肝機能の不均衡を数値化する試みがなされているが、未だ有効な診断手法にはなっていない。

2. 研究の目的

既存の肝機能検査に用いられる ICG が近赤外光を蛍光として発することに着目し、これを静脈内に注射した時の肝臓における ICG の蛍光強度を直接測定する診断手法を確立すること。

3. 研究の方法

図 1



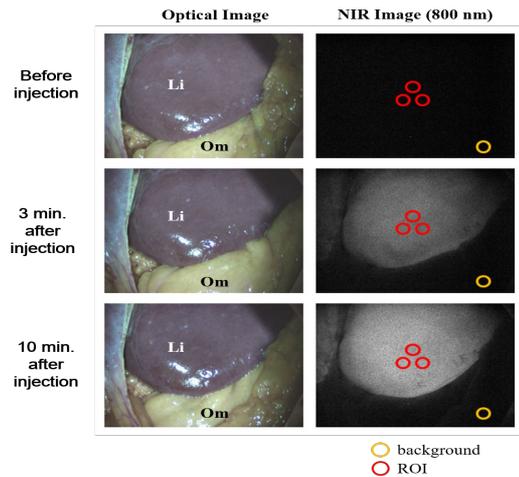
北海道大学消化器外科 で肝胆膵領域の開腹手術を受けた 16 名の患者を対象とした。胆道狭窄による部分的黄疸肝のある症例、腫瘍の血管浸潤や術前の門脈塞栓による肝内の血流不均衡がある症例は、対象外とした。中下部胆管狭窄による全肝の閉塞性黄疸症例は対象とした (table1)。

蛍光色素にはインドシアニングリーン (ジアグノグリーン®、第一三共株式会社、日本) を用い、近赤外線イメージングシステムは the minimally invasive fluorescence-assisted resection and exploration™ (Mini-FLARE™) を用いた (図 1)。Mini-FLARE™ は、蛍光画像と可視光画像から重ね合わせ画像を得ることができる。また、Mini-FLARE™ は蛍光強度も測定できる。つまり、Mini-FLARE™ は近赤外光の定量的評価を行うことができる機器である。

上腹部正中切開、もしくは上腹部逆 L 字切開にて開腹をした。その後、mini-FLARE™ のカメラを、肝外側区から垂直に 30cm 離れた位置に設置した。また、肝外側区が

Mini-FLARE™ のモニターの中央になるように Mini-FLARE™ のカメラを設置した。無影燈、室内燈をともに消灯した。関心領域は画面中央とし、同一な形状・大きさの円で 3 か所計測した値の中央値を採用した。Background を画面の端の脂肪組織と定義し (図 2)、signal-to-background ratio (SBR) を算出した。

図 2



肝容積 1L につき 2.5mg のインドシアニングリーンを CV カテーテルから静脈注射した。肝容積は、術前に CT volumetry を施行し計測しておき、これに基づき ICG の投与量を決定した。ICG 投与から 1 分毎に 15 分間、肝表面の蛍光強度が測定された。さらに、ICG 投与直前、ICG 投与 5 分後、10 分後、15 分後に、動脈ラインから採血を施行し、ICG を測定した。測定された値から、ICG と肝表面の蛍光強度の相関を統計学的に検討した。一方、肝の脂肪化や線維化など、蛍光強度に影響を与える肝内 ICG 濃度以外の条件が、症例間で異なることが予想された。これらにより、同じ肝内 ICG 濃度であったとしても、肝表面の蛍光強度が症例間で異なる可能性があった。このような条件の差を無視できるように、肝表面の蛍光強度の値のみではなく、蛍光強度の経時変化と ICG の関係についても検討を行った。

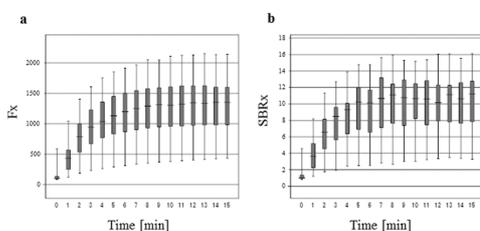
ある決められた時点の蛍光強度の実測値から、これらによる影響を全て排除した補正値を算出するのは不可能である。肝の ICG 濃度以外の条件は同一症例内では経時的に同じであるため、F15 に至るまでの蛍光強度の変化速度を用いれば、これらの影響を無視し、肝への ICG の取り込みの速さを表すことができると考えた。そこで、蛍光強度の経時変化と ICG 値の相関を調べた。ICG の血中濃度は半減期をもって指数関数的に減少していく。経静脈投与された ICG の総質量を D_{all} 、血中に存在する ICG の質量を D_{plasma} 、肝に取り込まれた ICG の質量を D_{liver} とすると、 $D_{all} = D_{plasma} + D_{liver}$ となる。 $D_{plasma} = D_{all} \times (1/2)^{x/T}$ (T: ICG の血中半減期) であるため、 $D_{liver} = D_{all} \{1 - (1/2)^{x/T}\}$ となり、肝内の ICG 濃度は指数関数的な変化を示す。

本研究では肝内の ICG 濃度と蛍光強度が正の相関になる範囲で ICG 投与量を設定しているため、肝表面の蛍光強度も指数関数的な変化を示すものと予想し、 $Lx = \text{Log} [\{ 1 - (Fx/F15) \} \times 100]$ という式を用いて蛍光強度の変化を表した。

4. 研究成果

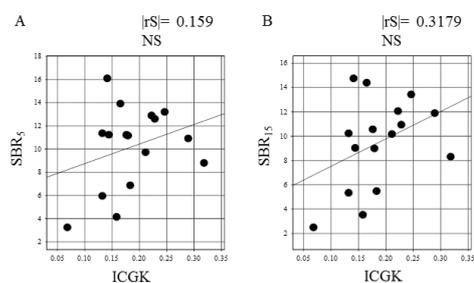
16 例全てで施行可能であった。蛍光強度の Mini-FLARE カウンター値と、signal-to-background ratio(SBR)を 1 分ごとにプロットしたグラフが図 3 である。1 症例で、ICG 投与前より肝表面の蛍光が見られた。術前 7 日前に ICG 停滞率を測定した際の ICG が残存していたものと考えられた。

図 3



ICG 投与後、肝表面の蛍光強度は急速に増加。徐々にその増加は緩和になり、15 分でほぼプラトーになった。SBR15 分値には症例間で大きな差が生じていた。ICGK 値と SBR5、ICGK 値と SBR15 の相関を検討したが、どちらも有意な相関関係は得られなかった (図 4)。

図 4

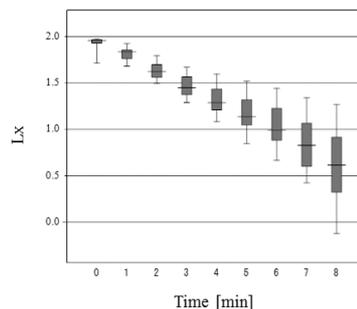


肝内 ICG 濃度以外の、肝表面の蛍光強度に影響を与える条件の症例間における差(脂肪肝、肝の線維化など)が影響していると考えられた。これらの影響を除外するために、肝表面の蛍光強度の変化と ICGK の相関について検討した。

15 分ではほぼグラフがプラトーになるため、15 分値に至るまでの変化速度に注目した。Fx/F15 (Fx: x 分での ROI の蛍光強度) を症例毎に算出し、さらに、 $Lx = \text{Log}$

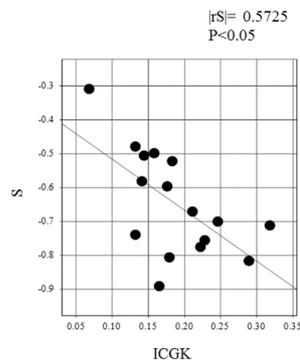
$[\{ 1 - (Fx/F15) \} \times 100]$ という自然対数の式に代入し、縦軸を Lx、横軸を時間 [分] としてグラフを作成した (図 5)。

図 5



その結果、ほぼ 1 次関数のグラフが得られた。この直線の傾きが小さければ蛍光強度の変化速度が大きいことを表す。直線の傾きを $S = (L5-L1)/4$ とすると、直線の傾きと ICGK 値は有意な相関を示した (図 6)。つまり、ICG 投与後の肝表面の蛍光強度の変化速度は、ICGK 値と有意な相関を示した。

図 6



本研究の展開

本研究では、ICG 投与後の肝表面の蛍光強度の変化を近赤外線イメージングで観察することにより、ICGK 値を推測できる可能性が示唆された。ICG を投与した際の肝表面の蛍光と肝機能の関係を記した報告はこれまでにない。今後の症例数の蓄積により、より強い相関が得られれば、新しい肝機能評価法として臨床応用できる可能性がある。

既存の報告では、切除予定肝と残存予定肝の間に血流不均衡が存在したり、切除予定肝に胆管閉塞や狭窄が存在したりする場合、術後の残肝機能は、全肝容積に対する残肝容積の比を用いて、術前の全肝機能から算出することは出来ない。より正確な残肝機能の評価には、症例毎に残肝と切除肝の肝機能の違いを加味した肝予備能評価法が必要となる。本研究で行った方法は観察部位ごとの肝機能評価が可能であるため、この方法を応用するこ

とにより、蛍光強度の変化と肝容積から分肝機能評価を行うことができる可能性がある。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 栄一 (TANAKA EIICHI)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・

客員研究員

研究者番号: 60374279

(2)研究分担者

海老原 裕磨 (EBIHARA YUUMA)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号: 50632981

七戸 俊明 (SCHINOHE TOSHIAKI)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・

准教授

研究者番号: 70374353

野路武寛 (NOJI TAKEHIRO)

北海道大学・大学病院・特任助教

研究者番号: 10739296