

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16422

研究課題名(和文) ICGエアロゾルによる肺瘻部位同定方法の研究

研究課題名(英文) Research of air leakage detection method using ICG aerosol

研究代表者

横田 直哉 (Yokota, Naoya)

香川大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：10636492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々が開発したインドシアニングリーンを用いた肺瘻部位同定方法は、蛍光色素であるインドシアニンググリーンをジェットネブライザーでエアロゾルとして気道内に投与することにより、気流の発生している肺瘻部位に集積・沈着したインドシアニンググリーンが近赤外光胸腔鏡下に観察可能となる手法である。本手法の有効性を評価するためイヌ胸膜損傷モデルを作成し実験をおこなった。合計6匹のイヌに計25箇所胸膜損傷を作成し本手法を実施したところ、25箇所のうち1箇所をのぞく24箇所は同定が可能であった。また同定可能となるまでの時間は投与開始して13.8秒(95%CI 7.37-17.1)であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺切除術における肺瘻部位の同定方法は、液体内でバブルを観察するシーリングテストが唯一の方法であるが、現在主流である胸腔鏡手術などでは視野が制限されるというデメリットがある。我々が開発したインドシアニンググリーンを用いた肺瘻部位同定方法は、肺を虚脱させた状態で肺瘻部位の観察が可能で、インドシアニンググリーンの集積が時間経過で消退しないというメリットがある。本実験の結果から、肺瘻部位の同定にはわずかなインドシアニンググリーンしか必要ないことがわかった。本手法が臨床応用可能となれば、肺手術時における視野の制限を解決できる、新たな肺瘻部位同定方法となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that air flow can be visualized by administering ICG as an aerosol into the airway, and we developed a new method to detect pleural defects accompanying air leaks. Aerosolized ICG with a jet nebulizer administered to the airway allows air leak points to be observed with a near infrared thoraco-scope.

We conducted an experimental study to evaluate this method to detect air leakage with ICG aerosol and to examine its potential for clinical application. Lung pleural defects model was created with 6 dogs. Intratracheal administration of 5 ml of 2.5 mg/ml indocyanine green solution as an aerosol was performed using a pediatric jet nebulizer kit. Of the 25 pleural defect sites created, 24 could be identified under a near infrared light camera. The time required for confirming the site of pleural defect was 13.8 seconds (95% confidence interval 7.32-16.8).

研究分野：呼吸器外科

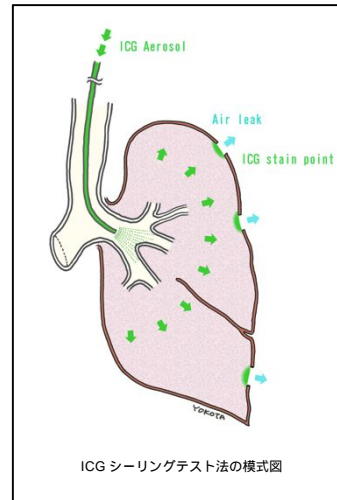
キーワード：Pleural airleak Indocyanine green Lung surgery

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺切除術における術後肺瘻はもっとも多い合併症のひとつで、予防するためには術中の肺瘻部位の同定と修復が必要となる。肺瘻部位の修復方法に関してはフィブリンシーラントやシートなどが開発されているが、同定方法に関しては traditional な、液体内でバブルを観察するシーリングテストが唯一の方法となる。しかしこの方法は肺を含気させる必要があるため、特に近年手術の主流である胸腔鏡手術においては視野が制限されるというデメリットがある。胸腔鏡にも適したあらたなシーリングテスト法があれば術後肺瘻を予防できる可能性がある。

インドシアニングリーンは近赤外光により励起し近赤外蛍光を発する物質で、手術時における血流の評価や、センチネルリンパ節の同定など、生体の可視化技術に応用されている。呼吸器外科領域でも、静注法や気管内投与法によって肺区域切除術に応用されている。



我々はこのインドシアニンググリーンを用いたあらたな肺瘻部位同定方法を考案した。インドシアニンググリーンエアロゾルとして気道内に投与することにより、肺瘻のある胸膜損傷部位にインドシアニンググリーンが集積・沈着し、近赤外光カメラにより同定が可能になる。エアロゾルは気体の中に微粒子が多数浮かんだ物質で、噴霧器やネブライザーで作成することができ、本手法では気道内に投与するという特性からジェットネブライザーを用いている。この手法は肺を虚脱させた状態で肺瘻部位の観察が可能であり、インドシアニンググリーンの集積が時間経過で消退しないというメリットがあるため、胸腔鏡手術のような限られた視野での手術において肺瘻部位の見落としを防げる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的はイヌの胸膜肺損傷モデルを用いて、インドシアニンググリーンを用いたあらたな肺瘻部位同定方法の有効性を証明することである。肺瘻部位が本手法により観察可能か、どのように観察されるかを評価すること、またインドシアニンググリーンの至適投与量について検討をおこなうことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### ・イヌ肺胸膜損傷モデル (Narc beagle dogs n=6)

全身麻酔・気管挿管下のイヌに左開胸手術をおこない胸膜損傷を作成した。胸膜損傷は25G針を深さ2mmで穿刺し、針を電気メスで焼灼止血することで作成した。この胸膜損傷作成方法は、臨床において問題となるような、見落とし可能性のある小さな胸膜損傷を作る方法として採用した。胸膜損傷はイヌ左肺Cranial lobeとCaudal lobeにそれぞれ2-3箇所を作成し、生理食塩水内において気道内圧15cmH<sub>2</sub>Oで肺瘻があることを確認した。

#### ・インドシアニンググリーン投与

気管チューブより8Frのカテーテルを、先端が気管分岐部の1cm口側となるように挿入、カテーテルから小児ジェットネブライザーキットを使用してインドシアニンググリーンを投与した。投与中の人工呼吸器の設定は呼吸回数15回/分、最大気道内圧20cmH<sub>2</sub>O、PEEP5cmH<sub>2</sub>Oとし、ジェットネブライザーは純酸素5L/minでインドシアニンググリーン2.5mg/ml溶液を計5ml投与した。

インドシアニンググリーン投与開始より近赤外光胸腔鏡で観察を開始し録画をおこなった。録画画像を参考に呼吸器外科専門医2名によって肺瘻部位同定できているか判断をおこない、投与開始から同定が可能となる時点までの時間を測定した。

#### ・病理組織学的検査

インドシアニンググリーン投与終了後は胸膜損傷部位を修復し、閉胸をおこない全身麻酔から覚醒させた。手術後1ヶ月間の観察をおこなった後にイヌの左肺(Cranial lobe・Caudal lobe)を摘出、10%ホルマリンによる伸展固定をおこないヘマトキシリンエオジン染色による病理組織学的検査をおこなった。

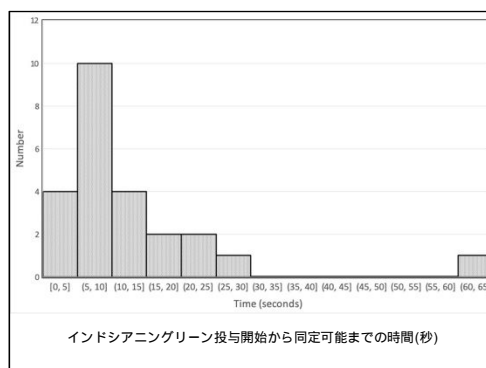
### 4. 研究成果

合計6匹のイヌに、計25箇所(Cranial lobe 12カ所・Caudal lobe 13カ所)の胸膜損傷を作成した。上葉に相当するCranial lobeは12カ所ともインドシアニンググリーンの集積部位として観察でき、下葉に相当するCaudal lobeでは13カ所のうち1箇所がインドシアニンググリーンで

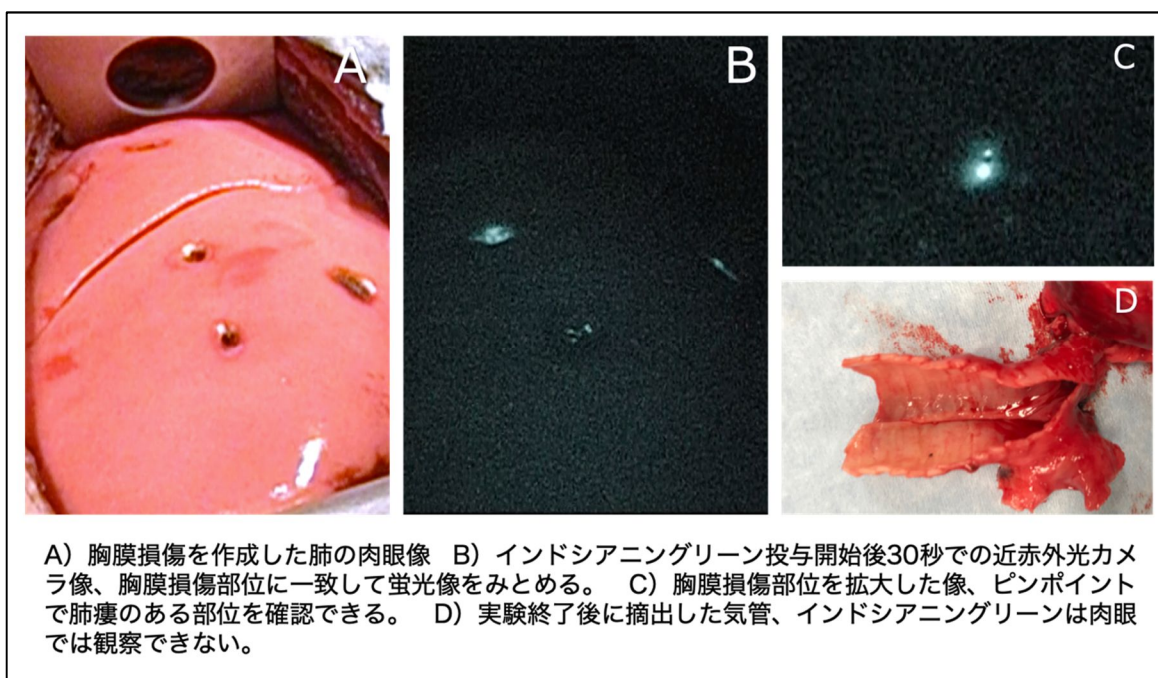
同定できなかった。

インドシアニングリーン投与開始から同定可能となるまでの時間は全体で 13.8 秒(95%CI 7.37-17.1)で、それぞれ Cranial lobe 14.9 秒(95%CI 6.14-23.7)、Caudal lobe 13.0 秒(95%CI 8.30-17.7)であった。Cranial lobe の 1 カ所をのぞいて 30 秒以内に観察が可能であった。

同定可能となるまで 30 秒以上を必要とした Cranial lobe の 1 カ所と同定ができなかった Caudal lobe の 1 カ所に関しては無気肺となり肺の拡張が不良であった部位と一致していた。肺の拡張が良好な部位に関しては 10 秒前後で同定可能であった。ICG 集積部位は投与開始後 1 時間は消退せずに観察が可能であった。術後 1 ヶ月での肺病理組織学的検討では、胸膜癒着によるものと思われる炎症性変化以外にあきらかな異常を認めなかった。予備実験において投与直後の肺・気管気管支を摘出したが、インドシアニンググリーンは肉眼的に観察できなかった。



本実験で投与をおこなったインドシアニンググリーンは 12.5mg、5ml でありジェットネブライザーの設定値から投与に 7-8 分間が必要となる。胸膜損傷部位の確認までに要した時間から、インドシアニンググリーンの必要量は 2.5mg、1ml 程度(1-2 分の投与)で十分と予想される。ヒトとイヌの肺のサイズや構造に違いはあるが、イヌ両肺の換気量がヒト片肺の換気量と近いことから同程度のインドシアニンググリーンが必要となる可能性が高い。インドシアニンググリーンの経静脈投与における最大投与量は 0.5mg/kg(体重 60kg 換算で 30mg)であり、単純な比較は困難であるが非常に少量のインドシアニンググリーンしか必要としないと予想される。



#### 結語

肺癭を伴う胸膜損傷部位はエアロゾル化されたインドシアニンググリーンを気道に投与することで特定が可能であった。臨床試験ではインドシアニンググリーンの必要量を確認する必要があるが、少量で十分であると予想される。本手法は胸腔鏡手術のような限られた視野での手術における、制限のないシーリングテスト法として有効な代替手段となる可能性がある。ヒトへの適用性と有効性を確認するにはさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横田直哉
2. 発表標題 ICG エアロゾルを用いた新たな肺癭部位同定法
3. 学会等名 第 119 回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 横田直哉
2. 発表標題 ICG aerosol を用いた新たな肺癭部位同定法
3. 学会等名 第 72 回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----