

機関番号 : 12601

研究種目 : 若手研究 (B)

研究期間 : 2009~2010

課題番号 : 21791740

研究課題名 (和文) インドシアニングリーンを用いた無被曝可視硬化療法

研究課題名 (英文) *Sclerotherapy for Venous Malformations  
Using Infrared Fluorescence Imaging.*

研究代表者

成島 三長 (NARUSHIMA MITSUNAGA)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 80431873

研究成果の概要 (和文) :

血管奇形に対する硬化療法は、エコーや血管造影法をガイドに用いて行われてきた。血管造影法は全体像を確認するのに適しているが、複数回の治療が必要な硬化療法においては、放射線被曝を繰り返すことが問題となる。近年インドシアニンググリーンと近赤外線カメラを用いた蛍光可視化装置が開発され、動静脈やリンパ管の同定に使用されてきている。この装置を利用して、安全で効果的な硬化療法を血管奇形に行えるかどうかについて検討をおこなった。研究期間中に合計 62 患者 110 例に対して ICG 併用による硬化療法をおこなった。顔面 48 例 四肢 51 例 体幹 11 例であった。ICG/PDE を用いて状態を把握したのち、ガイド下に硬化療法を行った。主に血管造影法 (digital subtraction angiography) と比較をおこなった。浅層の部位 (特に口唇部・眼窩周囲・指尖部・手掌・手背) において特に効果的であった。これらの部位は血管奇形に対する硬化療法において重篤な合併症 (失明・指趾壊死等) を引き起こす可能性のある部位であり、この方法を用いることにより被曝なく、より安全で確実な治療が可能になることが示唆された。

研究成果の概要 (英文) :

Sclerotherapy has traditionally been used with ultrasonography or angiography for the purpose of imaging venous malformations. With angiography, one can more easily visualize all structures, but through repetitive treatment there is increased exposure to radiation. Recently, a procedure using infrared light and indocyanine green dye (ICG) to detect arteries, veins, and lymphatics has been developed. By using this modality to image venous malformations, effective sclerotherapy facilitated by full imaging of the venous malformation may be possible without radiation.

In this research, a total of 62 patients underwent 110 sclerotherapy sessions with infrared fluorescence imaging to correct vascular malformations. As compared to digital subtraction angiography, which was performed simultaneously using mixed contrast agent injection, effective sclerotherapy of superficial malformations of the lips, palpebrae, and hands was easily confirmed with ICG imaging. We found that using ICG imaging to guide sclerotherapy for superficial venous malformations safely delivered effective and reproducible results as compared to DSA without the risk of radiation, and is applicable for broader adoption by the medical community for treating venous malformations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：血管奇形・硬化療法・インドシアニングリーン・蛍光色素・PDE・治療

1. 研究開始当初の背景

形成外科で扱う疾患の中に血管奇形という疾患がある。(Fig1) これは血管腫とは違い、おもに皮下や臓器周辺に血管が腫瘍のように塊を形成する病気である。分類では、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形などがある。自然に治癒することはなく、良性の腫瘍だが、中途半端に切除をおこなうと増大増悪する場がある。そこで、術前などでは慎重にエコー・MRI・CT・血管造影 (Fig2) を用いて血管奇形の性状や種類を確認する。また切除手術が難しい時には、血管奇形の中に注射で薬液を直接注入することによって、血管内部に炎症を起こさせて、血管を収縮させて治す硬化療法という治療を行なっている。この際確実に血管奇形に薬液が入っているのを



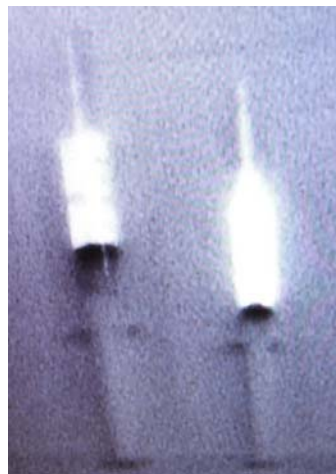
(Fig1)

(Fig2)

確認する必要があり、検査法を組み合わせて

利用しているが欠点もある。つまりエコーでは全体像を掴みづらく、またMRIやCT・血管造影では、煩雑さや検査に伴う痛み・放射線被曝などが問題である。

我々は、インドシアニンググリーン蛍光造影法



(Fig3)

を用いて、リンパ浮腫患者の皮下のリンパ管の術前評価、術後の治療効果判定をおこなっている。これはインドシアニンググリーン (ICG) という検査薬 (Fig3) を皮下に注射し



(Fig4)

て、皮膚表面から赤外線カメラ (PDE) (Fig4) を使うとリンパ管の走行やリン

パ節を映し出す方法である。

2. 研究の目的

この方法を応用して、血管奇形内に ICG を注入し、皮膚表面から赤外線カメラにて病変を

描出することにより、血管奇形の術前評価（血流や範囲を見ることによって血管奇形に対する硬化療法が安全におこなえるか）、術中評価（硬化剤が危険なところへ血管を通して流れないかなど）に関して検討することとした。併せて、現在使用している ICG の量は、患者の安全性を考慮しつつ、低濃度で高い描出性を得られる最適値を求めることとした。

### 3. 研究の方法

濃度比較試験および動物実験によって ICG 濃度による蛍光の強さを検討した。

透視下血管造影法を用いた血管奇形に対する硬化療法（加地：血管腫・血管奇形の硬化塞栓療法—硬化療法の安全性と確実性について—：形成外科 1999 42； 685-694）に対して、同一穿刺部位からの描出にて、PDE と血管造影検査を同一部位に施行しその差異につき検討した。

その差異を確認したのち、PDE による適応が確認された症例に対して、PDE 検査単独による硬化療法をおこなった。安全性を期するため倫理委員会の承認を得た上で、放射線科医の協力を仰ぎ、共同して研究に当たった。

#### 実際の研究方法

インドシアニングリーン（ICG）を、静脈奇形とリンパ奇形の患者に対して体表より血管奇形に直接注射器にて注入する。近赤外線カメラを検出器として血管奇形の状態や流出路を術前・術中に確認し硬化療法が可能であるかまた硬化療法が適切に行えたかを観察する。この際、血管造影検査をダブルチェックとして併用した。

この結果を踏まえて ICG/PDE 使用による硬化療法の適応について検討した。

### 4. 研究成果

インドシアニンググリーン 2.5mg/ml を一般的

な静脈注入の濃度としていたが ICG は 0.005mg/ml 以上で皮下直下であれば描出可能であった。描出困難にさせる要因として深部（2cm 以上）・筋膜下・毛髪下などが挙げられた。深部の場合 圧迫して深さを 2cm 以下にすることで対応できる可能性があり、また毛髪については、可及的に切除することで対応可能であった。

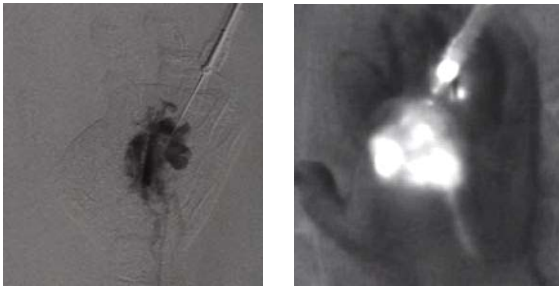
臨床においては、研究期間中に合計 62 患者 110 例に対して ICG 併用による硬化療法をおこなった。顔面 48 例 四肢 51 例 体幹 11 例であった。ICG/PDE を用いて VM の状態を把握したのち、硬化療法を行った。実験では 0.005mg/ml 以上での皮下観察が可能であったが、静脈奇形に対しては安全性を考慮し濃度 0.01mg/ml の ICG を用いた。

この濃度によって表層の静脈奇形に対しては、描出が可能であることがわかった。これによって非常に少量の ICG にて複数回可視化が可能であることが判明した。

さらに研究を進め 動静脈奇形の描出における濃度についても検討したところ、直接穿刺では high flow type には 0.1mg/ml 以上とすることにより十分な描出がえられた。顔面下口唇や上口唇部、手背手掌などは 血管造影と同様またはさらに高精度に確認が可能であった。深部筋内などの描出は不能であった。すべての症例において副作用はなかった。今回の研究により ICG/PDE による血管奇形硬化療法に関して、

（利点）

- ① 放射線被曝がない。
- ② 一度の治療中に複数回、血管奇形の状態観察が可能。
- ③ エコーと違い接触による圧迫変形がなく全体像を把握しながら硬化療法が可能。



(Fig5: 左 血管造影/右 ICG 造影)

④Foam の場合でも、全体像や流出路が明瞭に確認可能。

⑤特に指の壊死につながる指への流出や、失明につながる内眼角への流出を非常に鮮明に他の機器以上に確認可能。

(欠点)

深部 (約 1cm 以上) やカメラの入らない部位 (咽頭や鼻腔内) のまでの描出が困難

周囲皮膚に ICG が付着した場合深部が描出しづらい

ことが挙げられた。

欠点に対する対応として 深部の場合には、圧迫して浅在化させる。皮膚に ICG が付着しないよう使用するガーゼや手袋の取り扱いに注意する必要がある。

(ICG/PDE の適応と利用法)

顔面 内眼角部 (眼窩内) への流出が懸念される場合: 血管奇形の存在部位から内眼角にかけて硬化療法前に検査を行う。

内眼角への流出なし: 硬化療法 可

内眼角への流出あり: 内眼角を綿棒にて圧迫し再度検査を行い流出を止められる場合には硬化療法 可。

四肢 指および趾に病変の存在する場合や流出が懸念される場合: 病変から指尖部への流出の有無を確認する。

指部に病変が存在する場合: 病変より末梢への流出なし 硬化療法 可

指尖部への流出なし: 硬化療法 可



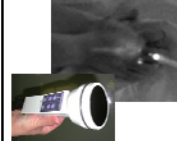
指尖部への流出あり: 駆血可能であれば駆血し再度検査を行い

流出を止められる場合には硬化療法 可

体幹部 奇形自体が深部に存在することも多いため、ICG/PDE の適応はほとんどない。

考察

血管奇形に対する硬化療法は侵襲度が少なく広く行われている。侵襲度が少ない分、何度か繰り返し治療が必要となる。血管造影法は、全体状態を把握でき流出路の確認も容易であったが、繰り返しの治療では被曝量が増えることになる。今回の研究により適応を適切に選択すれば ICG 下硬化療法で微細な流入・流出血管も十分に描出された。特に指尖部・眼窩周囲は硬化療法の重篤な合併症である指趾の壊死や失明を引き起こす可能性のある部位に対して血管奇形や流出静脈の描出に優れており、この方法を応用することにより、全体像を把握しかつ危険性のある部位への流出をより確実に防ぐことができる状態で硬化療法が行えることが示唆された。

Ultrasonography	Angiography	ICG/PDE imaging
<ul style="list-style-type: none"> <li>easy view of cavity</li> <li>easy to prepare the machine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>easy view of whole image and drainer's flow</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>high sensitive detection</li> <li>easy view of whole image and drainer's flow</li> <li>unlimited availability</li> </ul>
		
<ul style="list-style-type: none"> <li>incapability of whole image</li> <li>incapability of drainer's flow</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>multiple radiation exposure</li> <li>necessity the big machines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>an unclarity of a deep place</li> </ul>

## 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 4 件)

①成島 三長 血管奇形に対する ICG/ PDE 下治療法とマイクロサージェリーへの応用  
第 37 回日本マイクロサージェリー学会  
2010 年 11 月 19 日 名古屋

②成島 三長 血管奇形に対する PDE 下硬化療法 ～治療における安全性を最大限に確保するために～  
第 3 回 ICG 蛍光 Navigation Surgery  
2010 年 9 月 25 日 神戸

③成島 三長 ICG ガイド下硬化療法の適応

第7回血管腫血管奇形研究会  
2010年7月18日 愛媛

④成島 三長 静脈奇形に対するインドシ  
アニングリーンガイド下硬化療法  
第52回日本形成外科学会総会  
2009年4月22日～24日 横浜

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

成島 三長 (NARUSHIMA MITSUNAGA)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：80431873

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者

光嶋 勲 (KOSHIMA ISAO)  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：60101804