



Title	近赤外線蛍光イメージングを用いた肝胆膵外科領域における新しい臨床診断手法の研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	檜崎, 肇
Description	配架番号 : 2419
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13254号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71243
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hajime_Narasaki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 檜 崎 肇

学 位 論 文 題 名

近赤外線蛍光イメージングを用いた肝胆膵外科領域における新しい臨床診断手法の研究
(Studies on novel clinical diagnostic methods with near-infrared fluorescence
imaging in hepato-pancreato-biliary surgery)

【緒言】近赤外線は可視光よりもやや波長の長い領域（800-2500nm）に属する電磁波である。インドシアニングリーン（以下 ICG）は、800nm 程度をピークとする励起光を当てることにより、810-820nm 程度をピークとする蛍光を発する蛍光物質である。ICG を用いた近赤外線イメージングは、放射線を使用しない安全かつ簡便なイメージング技術として医療に応用されており、外科手術においても術中リアルタイムイメージングの一つの手法として有用性が報告されている。この近赤外線イメージングを用いた新しい臨床診断手法を開発するために、2つの研究を行った。

●第一章：近赤外線イメージングを用いた肝機能評価に関する研究

【背景と目的】胆道悪性腫瘍に対する大量肝切除術は、術後肝不全のリスクを伴う。近年の医療技術の進歩により、術後の肝不全発生率や在院死亡率は改善傾向にあるものの、さらなる改善が求められる。現在用いられている残肝機能評価法のほとんどは全肝機能検査であり、部位による肝機能の違いを考慮し残肝機能を予測することはできない。しかし、ICG と近赤外線イメージング装置を用いて、部位毎の肝機能をリアルタイムに評価できる可能性があるかと予測した。このような方法はこれまでに報告が無いため、まず ICG の至適投与量の設定を行い、続いて、ICG を用いた近赤外線イメージングが新しい肝機能評価法となりうるか検証を行なった。

【対象と方法】北海道大学病院消化器外科Ⅱにおいて、2011年3月から2012年3月までに肝胆膵領域の開腹手術を受けた症例を対象とした。部分的な閉塞性黄疸や肝内血流の不均衡を有する症例は除外した。蛍光物質は ICG を用い、近赤外線イメージングシステムは mini-FLARE (Fluorescence-Assisted Resection and Exploration)TMを使用した。全身麻酔下に開腹し、ICG 溶液を静注して肝外側区表面の蛍光強度を15分間観察した。また、同時に採血を行い ICGK 値を測定した。ICG の投与量は、術前 CT で肝 volumetry を行い、肝容積 1L あたり 2.5 mg と設定した。ICG は 10 μ M より濃度が高くなると蛍光が減弱する quenching という性質を持つため、肝内 ICG 濃度が 10 μ M を超えない投与量として設定した。肝表面の蛍光強度と ICGK 値の相関を統計学的に検討した。

【結果】16 例を対象に検討を行った。全ての症例で ICG 静注後に肝表面の蛍光強度は急速に増加したのち、徐々に増加は緩やかになり、15 分後にはほぼ平衡状態になった。観察を行った 15 分間で蛍光強度が減少に転じる症例は存在しなかった。肝表面の蛍光強度の変化に着目し、 $Lx = \log [(F15-Fx)/F15] \times 100$ (Fx : x 分における蛍光強度) という式を作成したところ Lx は一次関数グラフとなった。さらに Lx のグラフの傾きを $ISL = (L5-L1)/4$ で代表し、各症例の ISL と ICGK の相関を解析すると、有意に相関することが示された。

($|rS|=0.5725$, $p<0.05$)。すなわち、肝表面の蛍光強度の変化の指標として ISL を用いることにより、肝表面の蛍光強度の変化と ICG に相関関係が示された。

【考察】本研究は、ICG 静注後の肝表面の蛍光強度の変化と ICGK の相関を示し、肝表面の蛍光強度の変化を、近赤外線イメージングを用い解析する新しい肝機能評価法を提示した。また、quenching を考慮して ICG の投与量を決定したが、観察時間中に蛍光強度が減弱した例はなく、投与量は妥当であったと考えられる。本研究は小数例での検討であるため、さらなる症例の集積と検討が必要である。

●第二章：近赤外線イメージングを用いた肝胆膵領域手術におけるリンパ節描出に関する研究

【背景と目的】センチネルリンパ節を生検しリンパ節転移の有無を診断することで、不要なリンパ節郭清を省略する手法が、乳癌や悪性黒色腫では広く行われている。センチネルリンパ節の同定には、色素法、RI 法、蛍光法があるが、蛍光法はリンパ節の同定率が高く、かつ放射線物質を用いないという長所がある。大動脈周囲リンパ節（以下 PAN）転移が陽性であった場合、その予後は遠隔臓器転移と同等であると報告されている胆嚢癌などの疾患において、“PAN 中のセンチネルリンパ節” とでも言うべき、PAN の中で最初にリンパ流が入るリンパ節を描出し、その転移の有無のみで PAN 転移の有無を代表できれば、不要なリンパ節郭清を省略できる可能性がある。ICG を用いた蛍光法による PAN 描出の最適な ICG の投与条件を調べるために、本研究を行った。

【対象と方法】北海道大学病院消化器外科Ⅱにおいて 2011 年 3 月から 2013 年 3 月までに肝胆膵領域の開腹手術を受ける患者を対象とした。上記期間中に 15 例を対象に施行し得た。蛍光物質は ICG を用い、近赤外線イメージングシステムは mini-FLARE™もしくは PDE(Photodynamic Eye)™を用いた。全身麻酔下に開腹が行われたのちに、ICG 溶液を Calot 三角に局注し、その後、一定の待機時間後に Kocher 授動手技を行い、近赤外線イメージングシステムにて PAN の蛍光を観察した。センチネルリンパ節やリンパ流の描出に関するこれまでの報告や、所属教室での先行研究の結果などから、ICG 溶液の量は 0.5ml、Kocher 授動手技までの待機時間は 30 分とし、ICG 溶液の濃度により 1.0mg/dl の LC 群、2.5 mg/dl の IC 群、5.0 mg/dl の HC 群と 3 群に分けて、ICG 濃度による描出率を検討した。

【結果】各群 5 例ずつ、計 15 例の検討となった。PAN 描出陽性率は、LC 群 1/5 例 (20%)、IC 群 4/5 例 (80%)、HC 群 5/5 例 (100%) であった。PAN の陽性率をフィッシャー正確確率検定にて検討したところ、LC 群に対し HC 群で有意に高かった ($p=0.023$)。また、IC 群+HC 群とした場合も、LC 群に対し有意に PAN 陽性率が高かった ($p=0.017$)。

【考察】本研究により、ICG を用いた近赤外線イメージングによる PAN 描出を行う際には、使用する ICG 溶液の濃度は 2.5-5.0mg/ml が、描出率が高いことが示唆された。本研究は各群 5 例ずつの preliminary study である。現在、本研究は後任者が引き継ぎ、より多数例での検証を行うため症例の蓄積を行っている。

【結論】近赤外線イメージングは外科手術領域において様々な方法で活用できる可能性がある。第一章で論説した研究では、近赤外線イメージングを用いた肝機能評価法という全く新しい概念の検査方法の可能性を提示することができた。本手法によりリアルタイムにかつ、大掛かりでない機器を用いて、対象とした部位毎の肝機能の評価できる可能性を示した。また、第二章で論説した研究では、これまで臨床応用されている体表のものとは異なる大動脈周囲のリンパ節を近赤外線イメージングで描出するための条件を提示できた。センチネルリンパ節に関する報告は多数あるが、本研究のように体幹深部のリンパ節の描出条件に関する報告は存在せず、今後、本領域における pilot study 的役割を果たすことが期待される。