

総 説

## 肝胆膵外科領域における ICG を用いた新たな術中ナビゲーション

岡山赤十字病院 消化器外科<sup>1)</sup>, 中央放射線部<sup>2)</sup>

杭瀬 崇<sup>1)</sup>, 山野 寿久<sup>1)</sup>, 山中 良太<sup>2)</sup>, 三原 大樹<sup>1)</sup>,  
濱崎 友洋<sup>1)</sup>, 難波 和也<sup>1)</sup>, 高橋 達也<sup>1)</sup>, 竹原 清人<sup>1)</sup>,  
栗田 和也<sup>1)</sup>, 黒田 雅利<sup>1)</sup>, 高木 章司<sup>1)</sup>, 池田 英二<sup>1)</sup>,  
劔持 雅一<sup>1)</sup>

(令和3年8月19日受稿)

### 要 旨

肝胆膵手術は複雑な局所解剖と多彩な脈管変異を伴う高難度手術であり、肝切除術に際し術前に腫瘍・グリソン鞘・肝静脈の位置関係を把握することは安全かつ確実に肝切除を行うために非常に重要である。術前スケッチと解析ソフトを用いた術前イメージングに加え、近年ではIndocyanine green (以下、ICG) を用いた術中蛍光ナビゲーションが肝胆膵手術の安全性・確実性をより向上させるとして注目されてきている。当院でも2021年6月より肝胆膵手術に際し ICG 蛍光抗体法を導入し、良好な成績を得てきた。本稿では肝胆膵外科領域における ICG を用いた新たな術中ナビゲーションについて自験例を踏まえ報告し、今後の展望を含めて総説する。

**Key words** : HBP Surgery, intraoperative navigation, ICG

### はじめに

肝胆膵手術は、複雑な局所解剖と多彩な脈管変異を伴う高難度手術であり、一つの誤認が致命的な合併症を引き起こす危険性がある<sup>1)</sup>。このため、肝切除術に際し術前に腫瘍・グリソン鞘・肝静脈の位置関係を把握することは安全かつ確実に肝切除を行うために非常に重要である。

当科では必ず術前に CT 画像を見ながら肝内脈管を1本ずつ把握し、肝術前予想図を書くようにしている(図1a)。加えて3D画像解析ワークステーションのSYNAPSE VINCENT(富士フイルム社)を用い、撮像したCT-DICOMデータから3D再構築画像を作成することで、腫瘍の局在・周囲脈管との位置関係の術前評価や、残肝容積の算出、担瘤門脈枝の肝内血流支配領域の把握、既存の肝機能検査を鑑みた肝切除範囲を検討し(図1b)、術後は実際の肝切除面を術前予想図・解析画像と比較してReviewすることで精度向上に努めている(図1c)。3D画像解析ソフトによる術

前画像の解析と解剖学的関係の把握が術中出血量や手術時間の低減につながるとの報告もあり<sup>2)</sup>、術前スケッチと解析ソフトを用いた術前イメージングは安全で確実な肝切除を完遂する上で今や必須となっている。

しかしながら、これらにより得られる情報はあくまでも術前画像撮影時点での情報から作成した解剖学的な仮想モデルであり、術中のリアルタイムの情報を反映しているわけではない<sup>3)</sup>。このため、術前シミュレーション画像をもとに術中超音波と肝区域染色を併用して肝切除を行うのが一般的であり、当院でも術中超音波検査と肝区域染色法は術中に肝内構造を把握するための重要なナビゲーション手技である。術中に直接肝臓や腫瘍を触知できない腹腔鏡手術においては、これらの術中ナビゲーション手技の重要性は更に高まり、その中で新たな術中リアルタイムナビゲーション法としてIndocyanine green (以下、ICG) 蛍光抗体法が注目されてきている。当院でも2021年6月より肝胆膵手術に際し ICG 蛍光抗体法を導入し、良

好な成績を得てきた。本稿では肝胆膵外科領域における ICG を用いた新たな術中ナビゲーションについて自験例を踏まえ報告する。

### ICG 蛍光抗体法

ICG は血中のタンパク質と結合すると、近赤外線光 (760nm) による励起により約840nm をピークとする蛍光を発する性質を有している。この波長帯はヘモグロビンや水による吸光の影響を受けにくいいため、適切なフィルターを装着したカメラで ICG の蛍光を捉えることにより、5～10mm厚の結合組織の奥にある対象物を透見することができる。これが、ICG 蛍光イメージングの原理である<sup>4)</sup>。

一方、ICG は生体内に投与された後、全身循環を経て肝細胞に取り込まれ胆汁中に排泄される<sup>5)</sup>。この生体内トレーサーとしての特性を利用し、肝胆膵外科領域では、①インジゴカルミンに替わる区域染色、②腫瘍の同定、③ウログラフィンに替わる術中胆道造影に ICG 蛍光抗体法が臨床応用されており、極めて有用なナビゲーション法であると考えられる。

当院では2021年6月より肝胆膵手術に際し ICG 蛍光内視鏡システムの VISERA ELITE II (OLYMPUS 社) を利用した術中ナビゲーションを導入し、この3つの用途すべてに施行してきた。以下にこれらを概説する。

#### ① 区域染色

術中に門脈枝を穿刺し直接 ICG を門脈枝に注入してその領域の肝実質に蛍光性をもたせ区域境界を確認する Positive staining 法<sup>4)6)7)</sup> と、切除区域の流入血流を遮断した上で ICG を経静脈投与し、その区域の境界を ICG 蛍光の陰性領域として確認する Negative staining 法<sup>6)7)</sup> があり、当院では Positive staining 法を用いている (図2)。門脈に投与する ICG の量は0.25mgから2.5mgまでの範囲で報告されているが、当院では2.5mgを投与した。これは ICG 濃度が低いと直視下での区域境界視認性が悪くなることを避けるためであるが、反面高濃度のため、投与後10分程度で残肝にも ICG が取り込まれてしまい区域境界描出時間は非常に短くなってしまった。従来の区域染色に比して ICG 蛍光法が優れている点は、従来の方法では肝表に描出される demarcation のみだったが、ICG 蛍光法では離断中の切離境界についても観察可能な点にある。これには長時間にわたり区域境界が

描出されている必要があり、至適投与量については今後更なる検討が必要である。

#### ② 腫瘍の同定

ICG 静注後に数日経過すると、肝内で胆汁鬱滞を来した箇所 ICG が滞留する。肝細胞癌は細胆管への排泄障害により投与後数週間にわたり腫瘍そのものへの ICG 蓄積が持続する<sup>8)</sup>。一方、転移性肝癌では腫瘍の圧排により細胞密度の増した非癌部肝実質へ ICG が停滞し、腫瘍周囲に rim type として ICG の異常集積を来す<sup>9)</sup>。ICG 投与時期については様々な報告があるが、先述の病態生理から考慮すると、転移性肝癌は肝細胞癌と比較して ICG の停滞する日数が短いことが想定される。実際、自験例でも7日前に ICG を投与した症例については肝細胞癌、転移性肝癌ともに良好に蛍光描出可能であったが (図3a, b)、15日前に投与した転移性肝癌は腫瘍を蛍光描出することができなかった。したがって、当院では術前7日前に ICG 投与することを原則としている。

腫瘍同定目的での ICG 蛍光抗体法の最大のメリットは、術中に Surgical margin (以下、SM) を判断することが可能な点である<sup>10)</sup>。ICG 蛍光抗体法では5～10mm厚の結合組織の奥にある対象物を透見することができるため、肝離断面の奥に蛍光帯の露出を認めた場合は SM が5mm程度まで腫瘍に近接してきている可能性を示唆している (図3c)。したがって、術者は蛍光抗体法を併施することにより術中リアルタイムに SM を確保した肝離断のナビゲーションを享受することができる。

#### ③ 術中胆道造影

蛍光胆道造影法には、希釈した ICG 溶液を胆管内に直接注入する方法 (胆管内注入法) と、静注後に胆汁排泄された ICG を利用する方法 (静注法) の2つがあり<sup>11)</sup>、当院では静注法を選択している。方法は一般に患者体重1kgあたり0.05mgの ICG を静脈内投与し、胆道造影が可能となるまでに投与後15分、肝実質との良好なコントラストが得られるまでに投与後1～2時間とされ、鏡視下手術では通常白色光と近赤外線光を手元で切り替えることができるため、従来の術中胆道造影と比較して簡便に可能である<sup>12)</sup>。ICG 蛍光抗体法は当初、腹腔鏡下胆嚢摘出術の安全性を高める胆道造影法として広まった<sup>5)</sup> 背景があるが、当院では肝嚢胞開窓術においてこの方法を用いた。肝嚢胞手術では嚢胞に近接する表面に露出した胆管の損



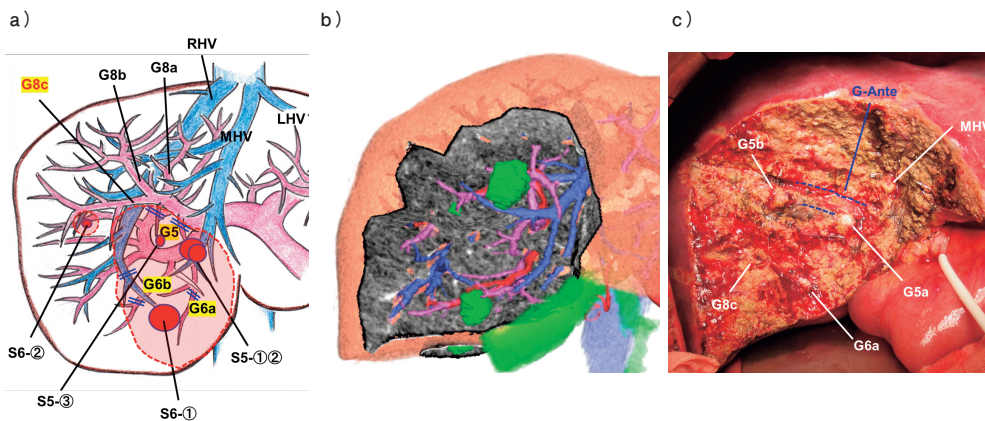


図1 術前シミュレーション（肝拡大S5亜区域切除術，2021年7月施行）

- a) 肝術前予想図
- b) SYNAPSE VINCENT による術前シミュレーション
- c) 実際の肝切離面

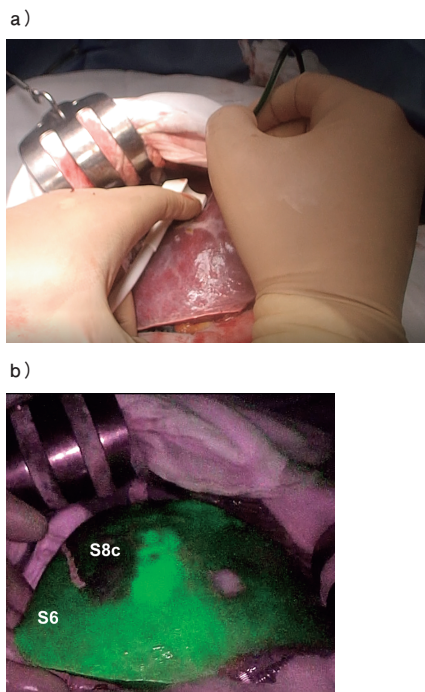


図2 区域染色（2021年7月施行）

- a) 総肝動脈を遮断の上，術中超音波で門脈枝を穿刺し ICG を注入．
- b) ICG 蛍光カメラにより，前後区域境界と S5/8 亜区域境界が明瞭になった．

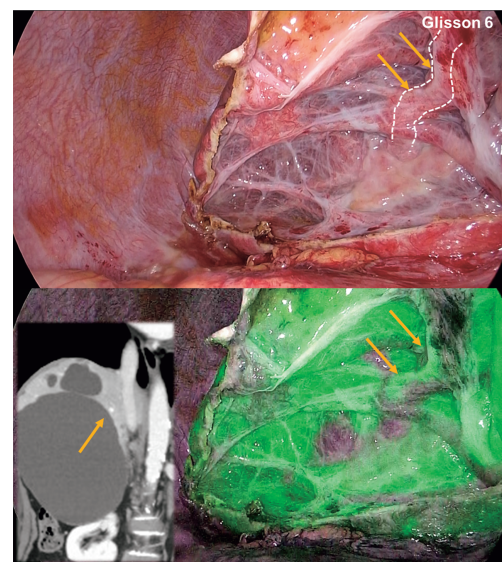


図4 術中胆道造影（肝嚢胞開窓術，2021年6月施行）  
開窓した嚢胞内腔面に隣接するB6末梢の走行を ICG 蛍光カメラで視認できた．

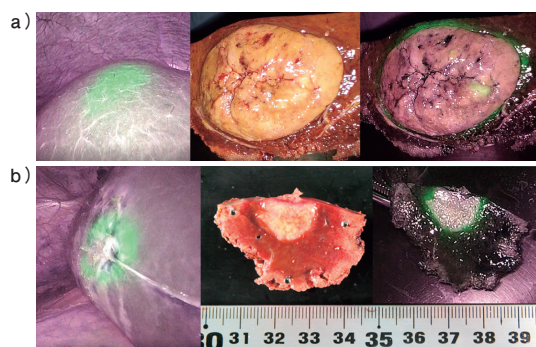


図3 腫瘍同定

- a) 肝細胞癌では腫瘍そのものに ICG が蓄積する．（2021年8月施行）
- b) 転移性肝癌では腫瘍周囲に ICG の異常集積をきたす．（2021年7月施行）
- c) 切離面に蛍光露出のない事が術中の深部断端陰性を担保する．

傷に最も注意が必要である。ICG 蛍光法は組織透過性の低さから深部胆管の描出に課題があるが、一方で表面に近い胆管の可視化には非常に強みがあり、肝嚢胞開窓術ではその利点を十分に享受することができる。実際、ICG 蛍光法を併施することにより開窓した嚢胞壁内腔に走行する胆管が明らかとなり、安全かつ過不足のない嚢胞壁切除を完遂することができた(図4)。当院では未施行だが、ICG 術中胆道造影は胆管癌手術に際し「どこで胆管を切離すると何穴になるか」を予測するのに有用であるという報告<sup>11)</sup>もあり、当院でも検討していきたい。

### 今後の展望

現在の術中ナビゲーションにおける課題は、術前シミュレーションで計画した術式を術中リアルタイムに術野に投影できないことにある。この問題に対して、プロジェクションマッピングの技術を応用し ICG 蛍光法で得られた画像情報を直接術野の肝組織に投影しながら肝切除を進める方法<sup>13)</sup>や、超音波プローブに装着された磁気センサーによる位置情報と術前 CT 画像とを fusion してリアルタイムにナビゲーションする方法<sup>14)</sup>が開発中であり、その臨床応用が待たれる。

また現在の ICG 蛍光法における課題は、腫瘍そのものを蛍光標識していない点にある。本法はあくまで胆汁鬱滞を利用して腫瘍を描出しているため、胆汁鬱滞を惹起しない腫瘍を描出できない。したがって感度は高いが特異度は高くない。この問題に対して、癌組織に高発現する酵素や癌組織の CEA を標識とした蛍光プローブの研究開発や臨床試験が国内外で進行しており<sup>15)16)</sup>、今後の臨床応用が待たれる。更には将来的に ICG 蛍光法を応用し、術中に胆管内の癌進展範囲が可視化できるようになることも期待される。

### おわりに

術中ナビゲーションシステムは、更なる開発・進歩が期待される分野である。精微な手術を行う上で極めて有用な技術であり、上手に利用することで肝胆膵手術の安全性・確実性向上に大きく寄与すると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

### 文 献

- 1) Kakeji Y, Udagawa H, et al : Annual Report of National Clinical Database in Gastroenterological Surgery 2015. *Jpn. J. Surg.* **50**(2) : 166-176, 2017.
- 2) Mise Y, Hasegawa K, et al : How Has Virtual Hepatectomy Changed the Practice of Liver Surgery? : Experience of 1194 Virtual Hepatectomy Before Liver Resection and Living Donor Liver Transplantation *Ann. Surg.* **268**(1) : 127-133, 2018.
- 3) 西野裕人, 瀬尾 智, 他 : ICG 蛍光画像のプロジェクションマッピングによるリアルタイムナビゲーション肝切除. 肝臓クリニカルアップデート **5**(1) : 25-31, 2019.
- 4) Inoue Y, Arita J, et al : Anatomical Liver Resections Guided by 3-Dimensional Parenchymal Staining Using Fusion Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Ann. Surg.* **262**(1) : 105-111, 2015.
- 5) Ishizawa T, Bandai Y, et al : Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy : an initial experience. *Arch. Surg.* **144**(4) : 381-382, 2009.
- 6) Miyata A, Ishizawa T, et al : Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *J. Am. Coll. Surg.* **221**(2) : e27-36, 2015.
- 7) Ishizawa T, Zuker NB, et al : Positive and negative staining of hepatic segments by use of fluorescent imaging techniques during laparoscopic hepatectomy. *Arch. Surg.* **147**(4) : 393-394, 2012.
- 8) Ishizawa T, Masuda K, et al : Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **21**(2) : 440-448, 2014.
- 9) Ishizawa T, Fukushima N, et al : Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* **115**(11) : 2491-2504, 2009.
- 10) Aoki T, Murakami M, et al : Determination of the surgical margin in laparoscopic liver resections using infrared indocyanine green fluorescence. *Langenbecks Arch. Surg.* **403**(5) : 671-680, 2018.
- 11) 石沢武彰, 高橋 祐, 他 : 蛍光イメージングを用



- いた術中診断の試み. 胆と膵 **39**(7) : 621-625, 2018.
- 12) 杭瀬 崇, 山野寿久, 他 : インドシアニングリーン蛍光法を用いた腹腔鏡下肝嚢胞開窓術の1例. 日本内視鏡外科学会雑誌 投稿中
- 13) Nishino H, Hatano E, et al : Real-time Navigation for Liver Surgery Using Projection Mapping With Indocyanine Green Fluorescence : Development of the Novel Medical Imaging Projection System. *Ann. Surg.* **267**(6) : 1134-1140, 2018.
- 14) Satou S, Aoki T, et al : Initial experience of intraoperative three-dimensional navigation for liver resection using real-time virtual sonography. *Surgery* **155**(2) : 255-262, 2014.
- 15) Miyata Y, Ishizawa T, et al : Intraoperative imaging of hepatic cancers using gamma-glutamyltranspeptidase-specific fluorophore enabling real-time identification and estimation of recurrence. *Sci. Rep.* **7**(1) : 3542, 2017.
- 16) Gutowski M, Framery B, et al : SGM-101 : An innovative near-infrared dye-antibody conjugate that targets CEA for fluorescence-guided surgery. *Surg. Oncol.* **26**(2) : 153-162, 2017.

## <Abstract>

### New normal intraoperative navigation in HBP surgery

Takashi Kuise<sup>1)</sup>, Toshihisa Yamano<sup>1)</sup>, Ryota Yamanaka<sup>2)</sup>, Daiki Mihara<sup>1)</sup>,  
Tomohiro Hamazaki<sup>1)</sup>, Kazuya Namba<sup>1)</sup>, Tatsuya Takahashi<sup>1)</sup>, Kiyoto Takehara<sup>1)</sup>,  
Kazuya Kuwada<sup>1)</sup>, Masatoshi Kuroda<sup>1)</sup>, Shoji Takagi<sup>1)</sup>, Eiji Ikeda<sup>1)</sup> and Masaichi Kemmotsu<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterological Surgery, <sup>2)</sup> Central Radiology Division,  
Japanese Red Cross Okayama Hospital

Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, a high-level surgery accompanying complex regional anatomy and variety of vascular variations, is a quite important operation for understanding location among tumor, Glisson's sheath, and hepatic vein before hepatectomy. In addition to preoperative imaging with preoperative surgical illustration and analysis software, an intraoperative navigation with a fluorescence imaging using indocyanine green (ICG) is recently attracting attention for

improving safety and reliability of hepato-biliary-pancreatic surgery. Our hospital has been implementing a fluorescence antibody technique with ICG for hepato-biliary-pancreatic surgery since June 2021, and has been achieving favorable outcomes. In this report, we show our clinical results with new intraoperative navigation using ICG for hepato-biliary-pancreatic surgery, and summarize future perspectives.