

肝芽腫の転移・原発巣に対する、 ICG 蛍光法を用いたナビゲーション手術

北河 徳彦¹, 新開 真人¹, 武 浩志¹, 望月 響子¹, 浅野 史雄¹,
白井 秀仁¹, 宮城 久之¹, 野澤久美子², 田中 水緒³, 田中 祐吉³

要 旨

【目的】肝芽腫の転移・原発巣手術中に、病変を発見する方法として ICG 蛍光法（以下本法）を利用したナビゲーション手術を行った。その有用性を検討し、報告する。

【方法】7例を対象とした。内訳は多発肺転移に対する開胸肺部分切除術1例、縦隔リンパ節転移に対する開胸リンパ節摘出術1例、肝原発・再発巣に対する肝切除術4例、肝再発巣に対する肝移植術1例。全例に手術24時間前に ICG 0.5 mg/kg を静注した。病変部に集積し、赤外線により励起された ICG から放射された蛍光を Photodynamic Eye (PDE)[®] で撮影し、切除範囲の決定などに利用した。

【結果】肺転移では合計8個の病巣を本法により同定、摘出した。最小の病巣は非触知の直径0.4 mm であった。縦隔リンパ節転移では、集簇したリンパ節群から転移した病巣を本法により1個同定、摘出した。肝原発巣では肝表面に露出している腫瘍は蛍光を発したが、深部の病変は描出されなかった。肝切除面では、残肝に残存した腫瘍がないことを本法で確認し、摘出後の組織学的検査で断端部に腫瘍は認めなかった。胆嚢、肝外胆管は良く描出され、ICG を非放射性の造影剤として胆汁漏の有無の判定に用い、術後胆汁漏は認めなかった。

【結論】本法は、肺転移巣やリンパ節転移巣の手術においては病変の発見に極めて有用であり、肝原発巣の手術においては切除面の決定、残存病変の有無の判定、胆汁漏の判定に有用である。

索引用語：肝芽腫，インドシアニンググリーン，転移

I はじめに

肝芽腫の治療では手術による完全切除が重要であり、多発肺転移でも完全切除により治癒する症例を経験する。肺の転移巣切除の際、小さな病巣を発見する方法として視触診に頼ってきたが、術者の技量によるところが大きく、客観性に問題があった。我々はインドシアニンググリーン（以下 ICG）蛍光法を用いて腫瘍部分を同定し、切除するナビゲーション手術を行い、肺の小病変が良好に同定できた。また肝原発巣の手術の際にも切離断端の評価、胆汁漏の評価に有用であった。これらの経験を報告する。

II 対象と方法

肝芽腫に対して手術を施行した7例を対象とした（表1）。手術は2012年11月～2013年5月の期間に行った。内訳は多発肺転移に対する開胸肺部分切除術1例、縦隔リンパ節転移に対する開胸リンパ節摘出術1例、肝原発・再発巣に対する肝切除術4例、肝再発巣に対する肝移植術1例。年齢は1歳～19歳（中央値2.0歳）、男3例であった。

手術24時間前に ICG（ジアグノグリーン[®]，第一三共）0.5 mg/kg を静注した。開胸、開腹後に病巣および周囲組織を Photodynamic Eye (PDE)[®]、浜松ホトニクス）で観察した。PDE[®] は筐体の外周部から中心波長760 nmの赤外線を照射し、同時に筐体中心部に組み込まれた CCD カメラで ICG から出た蛍光を検出する¹⁾。このカメラは可視光による通常の CCD カメラとしても機能する。術中は専用ドレープで覆い、清潔術野で使用可能で

¹ 神奈川県立こども医療センター-外科

² 同 放射線科

³ 同 病理診断科

代表者連絡先：北河徳彦 〒232-8555 横浜市区六ツ川2丁目138-4 神奈川県立こども医療センター-外科

表1 症例内訳

症例	年齢	性	体重 (kg)	手術適応	術式	ICG 陽性/組織学的陽性/ 摘出個数	腫瘍径 (mm)	術後 観察期間	再発 転移
1	1	女	8.9	多発肺転移	右肺部分切除	8/8/9	0.4~6	7か月	対側肺
2	2	男	11	リンパ節転移	リンパ節摘出	1/1/1	10	13か月	—
3	19	男	54	肝再発	肝部分切除	1/1/1	8	5か月	—
4	1	女	8.5	肝原発	肝右葉切除	1/1/1	70	6か月	—
5	2	女	11	肝原発	肝右葉切除	1/1/1	75	5か月	—
6	2	男	14	肝原発	肝左葉切除	1/1/1	57	4か月	—
7	3	女	9.8	多発肝再発	生体肝移植	10</10</10<	5~80	5か月	—

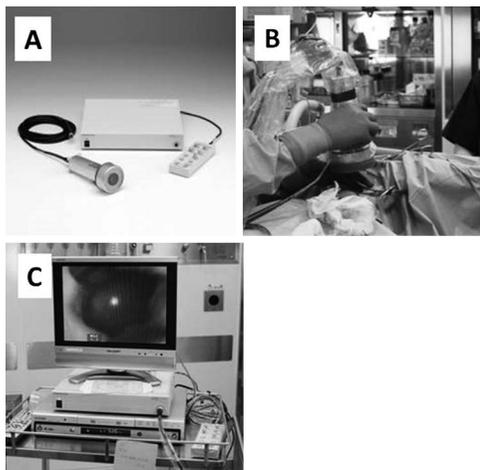


図1 PDE® システム

A: カメラ部とコントローラー B: 肺部分切除術中の使用風景 C: 肺転移巣を描出中のディスプレイ

ある。これらは画像としてディスプレイに表示される(図1)。

各症例の術式は表1に示す。肺転移巣切除は左右分離肺換気で患側肺を虚脱させた。本法により同定した病巣を、周囲組織を含め摘出した。摘出した微小病巣の大きさは顕微鏡的に計測した。縦隔リンパ節の摘出は開胸し、本法により同定した転移リンパ節を摘出した。

肝切除では肝切離面の決定に際し、切離中に本法で観察しながら切離方向を決定した。また残肝側の切離面を本法で観察することで、残存病変の有無を判定した。さらにICGを非放射性的の造影剤と考え、胆嚢を圧迫することにより胆汁漏の判定を行った。

ICGは適応外使用となるため、神奈川県立こども医療センター倫理委員会の承認を得た上で、各患者の保護者からインフォームドコンセントを取得した。

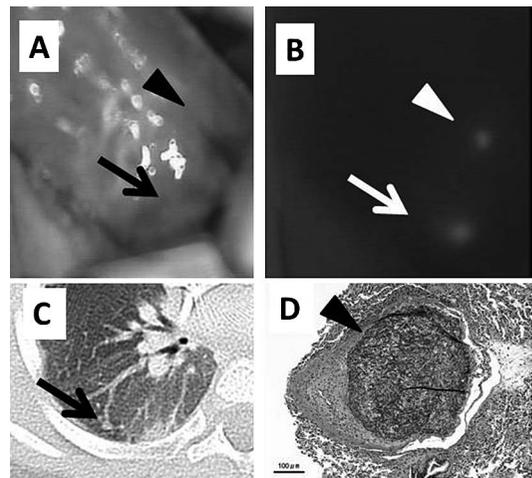


図2 肺転移巣手術例。視野内に2個の病変が存在する

A: 無影灯光源によるビデオ映像。2病変とも視認できない。矢印は触知したが矢頭は非触知。B: Aと同視野の赤外線照射映像。2個ともに明瞭に認識される。C: 術前のCT画像。矢印病変(直径2mm)のみ描出。D: 矢印病変の病理組織像(HE染色)。病変部の直径は0.4mm。

III 結 果

ICG静注による有害事象は経験しなかった。

1. 肺転移巣: 合計8個の結節をICG蛍光法(以下本法)により同定した。全て組織学的に肝芽腫であった。摘出した最小の病巣は直径0.4mmであった。これはCTでは描出されず、術中の視認および触知もできなかったが本法で明瞭に描出された(図2)。一方、蛍光は発せず触診で砂粒状に触知した直径2mmの結節を1個摘出したが、組織学的に肝芽腫ではなく、瘢痕組織であった。
2. リンパ節転移巣: 長径10mmの縦隔リンパ節転移巣を1個摘出した。周囲に複数の正常大のリンパ節

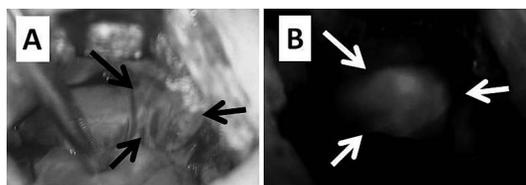


図3 縦隔リンパ節手術例

A: 術中ビデオ映像 B: Aと同視野の赤外線照射映像

表2 肝原発巣手術症例

症例	術式	肝表面から腫瘍までの距離 (mm)	ICG 蛍光法で肝表面から同定
3	肝部分切除	5	可
4	肝右葉切除	8	不可
5	肝右葉切除	0	可
6	肝左葉切除	3	可
7	生体肝移植	0	可

が集簇していたが、転移リンパ節はICGにより濃緑色に染まっており、かつ本法により明瞭に描出され、非転移リンパ節とは良く区別された(図3)。

- 肝病巣: 肝表面に近いか、露出している腫瘍(摘出肝の断面で計測すると表面から5 mm以内)は本法で肝表面から同定可能であった。腫瘍が深部にあるほど蛍光強度は低くなり、症例4で肝表面から8 mmの深度にあった腫瘍は本法では検出できなかった。これらの腫瘍は術中超音波で確認し、残存肝側の切離面に腫瘍の残存がないことを本法で確認しながら、系統的肝切除にて摘出した(表2)。肝切離中は漏出する胆汁や血液によりコントラストが低かったが、摘出後に拭うとコントラストは改善した(図4)。肝門部を観察すると胆嚢、肝外胆管が良く描出された(図5)。本法により胆汁漏なしと判定された後、術後に胆汁漏を呈した症例はなかった。本法により残肝に残存腫瘍なしと判定された後、摘出肝の組織学的検査で切離断端に腫瘍を認めた症例はなかった。

IV 考 察

ICGは血中 α -1 lipoproteinと結合し、波長750~800 nmの赤外線を照射されると励起され、中心波長830 nmの蛍光を発する¹⁾。このことは古くから知られており、主に眼科領域で網膜の血管を造影する目的で使用されてきた²⁾。近年、これを様々な領域で使用することが試みられている。この方法の利点は、流れのある脈管を、放射

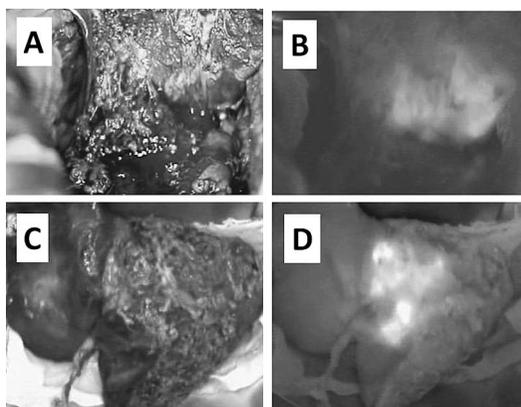


図4 肝切除手術例(症例6)における肝切離面の映像

A: 術中ビデオ映像 B: Aと同視野の赤外線照射映像。約3 mmの正常肝組織に覆われた病変部が描出されている C: 摘出肝のビデオ映像 D: Cと同視野の赤外線照射映像。術中と比較し、血液・胆汁による周囲のコントラスト低下が少ない分、明瞭に描出されている



図5 肝切除時の肝門部赤外線照射映像。胆嚢(矢頭)、肝外肝管(矢印)が描出されている。

線を使用せずに周囲組織とコントラストを持って可視化できることであり、血管はもとよりリンパ管、胆管も可視化される。乳癌、直腸癌などのリンパ節郭清³⁴⁾、腸間膜の血流⁵⁾、肝切除時の胆道造影⁶⁾、門脈造影による肝区域同定⁷⁾など盛んに応用されている。

一方、ICGは異物として肝に取り込まれ、胆汁中に排泄される。肝硬変や腫瘍などでは排泄が遅れるため、肝予備能を評価する検査薬として使用されてきた。この場合、肝に取り込まれた状態で赤外線を照射すれば肝組織そのものが蛍光を発する。さらに正常肝組織と腫瘍組織での排泄の差を利用し、ICGを一定時間前に静注すれば、腫瘍と正常組織のコントラストを得ることができる。この方法を肝細胞癌の切除時⁸⁾および肝外転移⁹⁾に対して使用した報告が見られる。

我々はこれを、まず肝芽腫の肺微小転移巣を発見する目的で使用した。成人肝細胞癌の肺転移が手術適応となることは少ないが、肝芽腫に関しては肺転移に対しても積極的な肺切除が奏功することが多い。我々は本法を導入する以前から、多発肺転移例に対して積極的に病巣切除を行っている。この場合、我々は開胸を原則とし、術者の視触診で微小転移を見出すことを重要視してきた¹⁰⁾。CTで描出できない2 mm以下の微小病変でも触診可能なことがあるが、術者の技量に依存することが大きく、客観性に欠けた。また肺内リンパ節や瘢痕などを摘出することも度々あった。肺切除を施行した後早期に再発することも稀ではなく、前回手術時の非触知病変が増大したものと考え、このような病変を早期に検出する方法を求めていた。

今回本法を導入すると、肺転移巣は周囲がもともとICGを取りこまないため組織コントラストは極めて高く、最小直径0.4 mmの非触知病変が明瞭に描出された(図2)。また非表層性の腫瘍でも、肺は分離肺換気により虚脱できるため十分に描出可能であった。この方法により、以前には摘出されずに放置された非触知病変までもが摘出できることとなった。

一方、肝臓では周囲正常組織、特に胆管が描出されてしまうため組織コントラストは肺より劣った。また肺のように虚脱できないため、表層に存在する腫瘍以外は描出が難しかった。本法で検出可能な深度は表面から10 mm程度とされているが¹⁾、自験例では8 mmの深度でも同定不可能な症例が存在した。このことから、術中の肝病変の同定に関しての本法の有用性は限定的である。しかし肝切離面の残存病変のチェックには有用で、残肝側をPDE[®]で観察することで残存病変の有無が容易に判定可能であった(図4)。肝移植例では、腫瘍近くで剥離した残存組織の中に4×3 mm程度の微細な領域が蛍光を発したため追加切除したところ、腫瘍であった。以前なら迅速病理組織診断でチェックしていたものが、この簡便な方法で代用できるメリットは大きい。

肝切離面からの胆汁漏出のチェックにも使用した。ICG静注後24時間でも胆嚢と肝外胆管が非常に良く描出されているため(図5)、胆嚢を圧迫することにより非放射性の造影剤として胆汁漏の判定に使用可能であった。

転移リンパ節の同定に使用した症例2では、周囲の正常大のリンパ節と比較して、腫大した転移リンパ節のみが蛍光を発し、これを摘出すると血中AFP値は正常化した。成人の肝細胞癌でも、ICG静注により転移リンパ節が蛍光を発した報告がある⁹⁾。この報告では、病理組織学的に転移陽性のリンパ節14個のうち1個がICG蛍

光法で陰性であり、false negativeもあり得る。このことから、集簇したリンパ節では蛍光陰性のものも転移がないと断定せず、可及的に摘出する方が良いかもしれない。なお、乳癌などで行われるセンチネルリンパ節生検時にこのICG蛍光法が用いられているが、これは周囲に局所注入されたICGがリンパ流に入り、それを可視化する用途に用いている。一方、今回の方法ではICGが肝組織、あるいは肝由来の腫瘍組織に集まることを利用しており、リンパ節が蛍光を発する理由は両者で異なる。

課題として、PDE[®]の筐体が先端部で直径80 mmと比較的大きいため、小児で使いづらいことが挙げられる。肺を観察する時は、開胸創に観察したい肺の部分移動させて赤外線ビームを照射している。メーカーはさらに小さな筐体を開発中であり、期待したい。硬性内視鏡型の製品も発売されており、胸腔内の深部を観察する時などには有用と思われる。

我々は、多発肺転移巣切除では切除範囲の大きくなるステーブラーは使用せず、手縫いで最小範囲を切除することが重要と考えており¹⁰⁾、原則的に開胸している。このため筐体の長い内視鏡型は却って使いづらいと思われる。導入していない。

本論文に関し、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 三輪光春: ICG 蛍光法の原理と機器開発. 外科, 71: 913-917, 2001.
- 2) Craandijk A, Van Beek CA: Indocyanine green fluorescence angiography of the choroid. Br J Ophthalmol, 60: 377-385, 1976.
- 3) Schaafsma BE, Verbeek FP, Rietbergen DD, et al: Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Br J Surg, 100: 1037-1044, 2013.
- 4) Noura S, Ohue M, Seki Y, et al: Feasibility of a lateral region sentinel node biopsy of lower rectal cancer guided by indocyanine green using a near-infrared camera system. Ann Surg Oncol, 17: 144-151, 2010.
- 5) Nitori N, Deguchi T, Kubota K, et al: Successful treatment of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) using the HyperEye Medical SystemTM for intraoperative visualization of the mesenteric and bowel circulation: Report of a case. Surg Today, 2013 Feb 13. Epub ahead of print.
- 6) Gotoh K, Yamada T, Ishikawa O, et al: A novel

- image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol*, 100: 75–79, 2009.
- 7) 青木武士, 安田大輔, 清水喜徳, 他: LED 励起 ICG 蛍光 video navigation system を用いた新しい肝区域同定法. *外科治療*, 96: 1047–1049, 2007.
- 8) Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, et al: Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*, 115: 2491–2504, 2009.
- 9) Satou S, Ishizawa T, Masuda K, et al: Indocyanine green fluorescent imaging for detecting extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*, 2012 Nov 20. Epub ahead of print.
- 10) 北河徳彦, 大浜用克, 新開真人, 他: 小児固形腫瘍の肺転移巣に対する外科治療の意義. *小児外科*, 43: 535–539, 2011.

(2013年7月31日受付)

(2014年1月10日採用)

Navigation Surgery Using the Indocyanine Green Fluorescent Method for Metastatic and Primary Lesions of Hepatoblastoma

Norihiko Kitagawa¹, Masato Shinkai¹, Hiroshi Take¹, Kyoko Mochizuki¹, Fumio Asano¹,
Hidehito Usui¹, Hisayuki Miyagi¹, Kumiko Nozawa², Mio Tanaka³, and Yukichi Tanaka³

*Department of*¹*Surgery,* ²*Radiology and* ³*Pathology, Kanagawa Children's Medical Center*

Purpose: We report the usefulness of navigation surgery using the indocyanine green (ICG) fluorescence method to discover metastatic and primary lesions of hepatoblastoma.

Method: Seven pediatric hepatoblastoma cases were analyzed. Operations included partial lung resection for multiple lung metastases (n=1), extirpation for mediastinal lymph node metastasis (n=1), hepatectomies for primary or recurrent hepatoblastoma (n=4), and liver transplantation for recurrent disease (n=1). ICG (0.5 mg/kg) was administered intravenously to all patients 24 hours prior to surgery. Fluorescence emitted by ICG in the tumor tissue

was portrayed by Photodynamic Eye (PDE)[®].

Results: Eight lung metastatic lesions were identified by this method and extirpated. The smallest lesion, which was not palpable, was 0.4 mm in diameter. This method could distinguish a mediastinal metastatic lymph node from other normal nodes. Primary liver tumors, which were exposed to the liver surface, emitted fluorescence; however deep lesions were not detectable. We could not confirm residual tumor in the stump of residual liver by this method. The gallbladder and extrahepatic bile ducts were depicted well. We applied ICG as a non-radioactive contrast medium to confirm bile leakage from the stump of the liver.

Conclusion: This method is extremely useful to discover metastatic lesions of hepatoblastoma in the lung and lymph nodes. Moreover, this is a useful method to discover residual lesions in the liver of primary hepatoblastoma.

Key words: hepatoblastoma, indocyanine green, metastasis

Correspondence to: Norihiko Kitagawa, Department of Surgery, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4, Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama, 232-8555 JAPAN