

学位論文（要約）

表 題

Quantitative Blood Flow Assessment by  
Multiparameter Analysis of Indocyanine Green  
Video Angiography  
(インドシアニンググリーンビデオ血管造影にお  
ける、多パラメータを用いた定量的血流解析)

著者名

齊藤 仁十

(嵯峨健広, 林 英昭, 野呂昇平, 和田 始, 鎌田恭輔)

学位の種類 博士  
氏名 齊藤 仁十

学位論文題目

## Quantitative Blood Flow Assessment by Multiparameter Analysis of Indocyanine Green Video Angiography

(インドシアニングリーンビデオ血管造影における、多パラメータを用いた定量的血流解析)

共著者名

嵯峨健広, 林 英昭, 野呂昇平, 和田 始, 鎌田恭輔

World Neurosurgery. 2018 Aug;116:e187-e193.

doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.148. Epub 2018 May 3.

平成30年

### 研究目的

インドシアニンググリーン(以下, ICG)はこれまで30年以上にわたり肝機能評価や眼底造影などで使われてきた。ICG は体内のリポ蛋白と結合下で約 800nm 励起光を照射すると約 830nm の近赤外蛍光を発する。この手法を用いた血管造影は ICG ビデオ血管造影(ICG video angiography; ICG-VAG)と呼称され 2003 年に Raabe らより初の臨床応用が報告された。

脳動脈瘤のクリッピング術や脳血管バイパス手術での術中評価に用いられてきたが、定性的評価にとどまり流量と ICG-VAG 所見についての定量的報告は乏しい。

そこで、われわれは血管血流量と ICG-VAG における輝度変化から各種パラメータの関係を定量することを目的とした。

### 材料・方法

#### 1) ICG-VAG モデル実験

ICG 単独の状態では 800nm の励起光を照射しても蛍光を発しない。我々は細胞培養用の胎児ウシ血清(fetal bovine serum, 以下;FBS)と ICG の混合物が励起光により近赤外蛍光を発することを発見したので、この混合物をモデル実験の色素に用いた。

回転ポンプ(150ml/分)に接続した流路に 25ml の希釈、混和用チャンバーを設け、その後に流路を 2 分割した。一方の流路に観察用シリコンチューブ(2-3mm)を設けた。各流路の遠位

に無段階クレンメを設け、観察点の流量を 0 から 150ml/分に連続的に変化させ、各流路の実流量は 1 分間に流れた流液の質量を実測した。ICG 色素は ICG 原液(2.5mg/ml)と FBS を 1:3 で混和し 0.5ml をポンプ上流に注入した(図 1)。ICG-VAG は、外科手術用顕微鏡(ライカ社, OH4, キセノン灯 300W, 拡大率 2 倍、焦点距離 206mm)を用い外科手術と同条件で撮影した。

## 2) 手術時の ICG-VAG 撮影と流量計測

ICG(0.04mg/ml, 0.1mg/kg)は確保した静脈路から急速静注し生理食塩水で後押しした。ICG-VAG 撮影には、外科手術用顕微鏡(ライカ社, OH4, キセノン灯 300W)を用い、拡大率 2 倍、焦点距離 206mm の同条件とした。観察対象は開頭術中の中大脳動脈、浅側頭動脈バイパスグラフト、頸動脈内膜剥離術(CEA)中のシャントチューブとした。流量計測には血管径に合致した超音波トランジットタイム血流計(VeriQ, 1.5-5mm)を用いた。

## 3) ICG-VAG 解析

ICG-VAG の解析には、解析プログラムの FlowInsight を用いた。FlowInsight は、ICG ビデオ動画を自動的に解析し、各画素(ピクセル)の経時的輝度変化をグラフ化(時間-輝度曲線)し、各種パラメータを自動解析する。各画素が持つパラメータは以下の通りである。AT(arrival time)は ICG 投与から画素の輝度がピークの 5%に達する時間で色素の到達時間を示す。TTP(time to peak)は画素の輝度が最高となる時間である。Grad(Gradient)は AT から画素の輝度が最高となる点までの傾きで示される。BV は時間-輝度曲線のカーブ下面積、で示され、MTT(mean transit time)は、AT から BV の面積重心までの時間で、MFV(mean flow velocity)は  $BV / MTT$  で表される。チューブや血管上に関心領域(ROI)を設定し、同 ROI での各パラメータ値を出力し、実流量との相関を検討した。

## 4) 統計解析

統計解析には Excel 2007(Microsoft 社)、と R ver 2.8.1(R foundation)を用いた。相関は R2 乗値で 0.50 以上、p 値 0.05 未満を有意とした。

# 成 績

## 1) ICG-VAG モデル実験

分析パラメータの Grad は、2-3mm のシリコンチューブにおいて、明らかな指数関数的相関を認めた。R2 乗値は 0.90( $p < 0.001$ )だった。このように我々は Grad が 5 から 150ml/分の範囲において実流量を正確に反映することを発見した。MFV もこれらのチューブ、流量において実流量と指数関数的な挿管を認めた(R2 乗値 0.65,  $P < 0.001$ )。

AT や TTP は実験者の ICG 注入タイミングに多大の影響を受けるため、流量を反映するこ

とは難しい。この ICG-VAG の基礎研究により、臨床研究に移行した。

## 2) 手術時の ICG-VAG 撮影と流量計測

我々は 17 手術症例, 19 観察点で計測を行った。対象は動脈 13 例 15 か所と CEA(頸動脈内膜剥離術)中のシャントチューブ(Prruit - Inahara shunt tube, USA)4 例 4 か所だった。10 例は EC-IC(外頸-内頸動脈)バイパス手術中のグラフト血管で、5 か所は未破裂脳動脈瘤クリッピング手術中の中大脳動脈分枝だった。

実血流の計測には超音波トランジットタイム血流計を用いた。その計測値は EC-IC バイパスグラフトで 11-40ml/分(平均 22.3ml/分), 中大脳動脈分枝で 18-48ml/分(平均 32.8ml/分), CEA の内シャントチューブで 45-141ml/分(平均 100.3ml/分)だった。

Grad と超音波トランジットタイム血流計で計測した実血流は、指数関数的相関を示し R2 乗値は 0.82,  $P < 0.001$  だった。また MFV と実血流と MFV の間にも正の指数関数的相関を認め(R2 乗値 0.36,  $p=0.04$ )、今後の指標となりうると考えられた。

## 考 案

我々は Grad が実血流量を反映する最も良い指標であり、MFV が次いで良好な指標であると示した。この測定手法により血管の循環動態の正常と異常状態を術中に評価できると考える。FlowInsight を用いた術中血流量評価により、例えば STA-MCA(浅側頭動脈-中大脳動脈)バイパス手術などで血流方向や血管狭窄、術後の過灌流症候群の可視化が可能になる。また、術中に血流状態の情報が得られることにより手術操作の追加など術中判断の材料とでき、広く使用できる。

これまでのブタ(swine)で放射性同位元素を用いた血流定量と ICG 投与後の経皮近赤外スペクトル変化について検討した報告では"blood flow index"(本報告での Grad に相当)が線形相関を示すと報告している。また Grad が血流量を反映し過灌流症候群の予測因子であるとの報告もある。ただこれまで ICG-VAG を実験モデルで検討した報告はなかった。我々の作成した実験モデルの時間輝度曲線は、臨床のものと類似した明確なピークとその後のなだらかな低下を示しており、流量に応じて Grad や MFV、BV、ピーク値など各指標が変化していた。我々の実験モデルと臨床計測からは Grad と MFV が血流を反映する指標だと考える。

臨床例では STA-MCA バイパス手術前後で脳表の Grad に極端な上昇を認めたため、嚴重に術後の血圧管理を行い臨床的な過灌流症候群を避けることができた。

ICG-VAG は投与する ICG の量やポンプの流量、光源の強さ、撮影する際のレンズと観察点の距離・拡大倍率、カメラの感度など様々な要素に影響を受ける。このため我々はこれら条件を統一・固定して撮影を行い、実流量が 20-40ml/分の時、Grad は 10-20 と相関した。既報では、線形相関と報告されていたが、われわれは血流計測範囲を広げるため、CEA 中のシャントチューブも計測したことで 5-150ml/分の間での指数関数的相関を示せたと考え

る。Yamamoto らの冠動脈バイパス術での報告では術中の低 Grad と術後のバイパスグラフィト閉塞との関連を報告している。

本報告は渉猟した範囲で ICG-VAG でモデル実験と臨床計測の双方を行った初めての報告である。Grad と MFV の間にも正の相関が認められており、MFV も今後有用な指標の一つと考えられる。

## 結 論

ICG-VAG は脳血流量量の有用な方法であり、手術中の方針判断にも有用な情報を与えると考える。我々の手法にはさらなる症例の積み重ねが必要だが、傾向輝度変化のパラメータの一つである Grad が実血流を反映するという発見は有用であると考えられる。

## 引用文献

1. Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2005;103:982-989.
2. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, Kleen M, Kuhnle GE, Welte M, et al. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by nearinfrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18:445-456.
3. Yamamoto M, Nishimori H, Handa T, Fukutomi T, Kihara K, Tashiro M, et al. Quantitative assessment technique of HyperEye medical system angiography for coronary artery bypass grafting. *Surg Today.* 2017;47:210-217.
4. Kamada K, Ogawa H, Saito M, Tamura Y, Anei R, Kapeller C, et al. Novel techniques of real-time blood flow and functional mapping: technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2014;54:775-785.