

INDOCYANINE GREEN の血中消失様態に関する臨床的研究

—とくに ICGRmax 検査の問題点とその改良について—

東北大学医学部第2外科 (指導: 葛西森夫教授)

小 関 和 士

CLINICAL CONSIDERATIONS ON INDOCYANINE GREEN PLASMA CLEARANCE AND THE NEW METHOD OF ICGRmax MEASUREMENT

Kazushi KOSEKI

Second Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine
(Director: Prof. Morio Kasai)

臨床例100例において Indocyanine Green (ICG) 血中消失様態を再検討した結果, ICG 消失曲線の早期変曲を認め, 色素静注後 3分, 5分, 7分の3点の ICG 血中濃度変化の解析により, 『ICG 早期消失率』が求められることを示した. これに基づく ICGRmax 測定は, Michaelis-Menten の酵素反応速度論における『反応の初速』および『基質の初期濃度』の双方を, よりの確に把握したものであることが出来, その臨床的有用性を確認することができた. また, ICG 早期消失率算出時に得る零時 ICG 血中濃度を基質の初期濃度とする改良 ICGRmax の試算をも行い, “ICGRmax” 一日測定法の新しい可能性についても論じた.

索引用語: 肝予備能, インドシアニン・グリーン (ICG), ICG 消失率, ICGRmax, ICGRmax 一日測定法

I. 結 言

Indocyanine Green(以下, ICG と略)は, 1957年Foxら¹⁾によって色素希釈法に応用された tricarbo-cyanine 系色素である. ICG は, 静注後, ほぼ100%が肝で処理されることに早くから注目され, 肝機能検査への応用がすすめられてきた^{2)~4)}. その中で, 静注された ICG は, 血管床にのみ分布し, 肝以外の臓器での代謝は無視することができ, ほぼ全量が胆汁中に回収され, 腸肝循環を有さず, 肝リンパへの移行も極めて少ないなどの特性を有するうえ, 血中濃度の正確な測定が可能で, また, Bromsulphalein に比べ, 安全性が高いなど, 肝機能の定量化をはかるのに, 極めて優れた物質であることが明らかにされている⁵⁾.

ICG を用いた肝機能の臨床的指標としては, ICG 消失率⁶⁾, ICG 停滞率⁶⁾⁷⁾, ICG-Capacity⁸⁾, ICG 移行率⁹⁾¹⁰⁾, ICGRmax などが挙げられる. これらの指標のうち, ICGRmax (maximal removal rate) は肝細胞機能総量を表わす指標とされる. 基本的には, 1961年 Huntonら¹²⁾が “maximal initial removal capacity” とした

ものと同一の概念であるが, 1970年 Paumgartnerら¹¹⁾は, 肝の ICG 処理機構に, Michaelis-Menten¹³⁾ の酵素反応速度論を適用し, Huntonらの概念を, 肝の ICG 最大処理速度 (maximum hepatic uptake, Vmax)として測定し, 具体化させたものである. Rikkers, Moodyら^{14)~16)}は, ラット, イヌ, ヒトでその測定をすすめ, 肝切除量, 肝再生量との強い相関や, 肝硬変症に対する診断特異性を示し, これを ICGRmax と呼んだ. 本邦でも, 1976年中谷¹⁷⁾がラットで, 1977年南部ら¹⁸⁾がヒトで, ICGRmax の測定を行い報告して以来, その有用性が認められてきた¹⁹⁾²⁰⁾.

近年, 一般外科領域でも, 手術適応の拡大や肝硬変例の管理の進歩に伴ない, 肝障害例に対する手術機会が増加し, 術前の肝機能評価は, 切実な問題となっている. その中で, ICGRmax は, 定量的な肝予備能の指標として, 硬変合併肝癌や肝硬変症による食道静脈瘤のみならず, 広く肝障害例に対する外科治療に際し, 術式選択や手術危険度判定のために, 必須とすら言える検査の一つとなってきている^{21)~23)}. それだけに,

ICGRmax 測定には厳密性、客観性が強く要求される。

ICG を用いた肝機能検査において、いずれの指標をとる場合も、基礎となるのは、ICG 血中消失様態の解析である。これまで、ICG 血中消失曲線は、色素静注後20分付近までは、よく指数関数的の下降を示すとされ、Rikkers, Moody らの ICGRmax 測定^{14)~16)}も、ICG 静注後5分、10分、15分の3回採血による消失率測定に基づいて行われている。本邦でも、1962年上田ら²⁴⁾、1963年浪久ら²⁵⁾の ICG 消失率に関する報告において、ICG 消失曲線は色素静注後15-20分間は変曲せず、指数関数的の下降を呈するとされて以来、ほとんどすべての施設で、ICG 消失曲線の解析は、静注後5分、10分、15分の3点を用いてすすめられてきた。酵素反応速度論を適用し、通常3種の異なった ICG 投与量を用いる ICGRmax 測定が行われるようになって、その方法に変わりはない。

著者は ICG 血中消失率を測定する中で、静注後5分、10分、15分の ICG 血中濃度変化が、片対数方眼紙上、直線になり難い症例を経験したことから、採血点を、3分、5分、7分、10分、15分と増設し、ICG 血中消失様態の観察と、ICGRmax 測定法の検討をすすめてきた^{26)~28)}。本稿では、臨床例において、すべて採血法により、著者の設定した採血点の妥当性について検討した上で、ICG 血中消失様態を、ICG 投与量0.5 mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kg のおのおのについて再考し、ICG 検査の問題点を指摘するとともに、得られた知見を ICGRmax 測定に応用し、その再検討および改良について論述する。

II. ICG 静注後、早期の ICG 血中消失様態の検討

著者の設定した採血点の妥当性を検討する目的で、ICG 肝除去率⁶⁾²⁹⁾の経時的变化を求めるとともに、ICG 静注後2-7分の毎分採血を行うことにより、ICG 静注後早期における消失率測定の可能性を調べた。

方法

1) 健常者3例、肝硬変症例9例に対し、空腹時、安静仰臥位にて、右尺側肘静脈より右肝静脈に Cour-nand end-hole catheter #8 を、左大腿動脈に19G テフロン針を留置し、双方より前採血の後、左肘静脈より ICG 0.5mg/kg を急速静注し、3分、5分、(7分)、10分、15分、(20分)に同時採血を行い、各採血点での ICG 肝除去率 (hepatic extraction ratio 以下、HER と略) を次式によって算出した。

$$HER = \frac{CA - CHV}{CA} \times 100 (\%)$$

ただし、CA：末梢動脈血中 ICG 濃度

CHV：肝静脈血中 ICG 濃度

採血は、設定時分の5秒前より死腔分を5秒間で吸引した後、微量のヘパリン(sodium bisulfite の含有なし³⁰⁾)を用い、5秒内外の間に3mlずつ行った。これを遠心分離して得た血漿1mlに生理食塩水2mlを混じてサンプル調整後、ICG 投与前血漿によるサンプルをブランクとし、分光光度計にて805nmでの吸光度を測定した。必要に応じ、予め作製された検量線により、血中 ICG 濃度 (mg/dl) をも求めた。

2) 肝硬変症例3例を含む10例に対し、早朝空腹時、安静仰臥位にて、駆血することなく採血可能なように21G 翼状針を肘静脈に留置し、対側上肢皮下静脈より、連日、ICG 0.5mg/kg、3.0mg/kg の順に急速静注し、おのおの静注後2分、3分、4分、5分、6分、7分に前述と同様の採血、測定を行った。測定に際し、分光光度計の測定レンジを越えるものについては、サンプル、ブランク双方を適宜希釈して測定し、希釈倍数の逆数を乗じて測定値とした。ICG 血中消失様態を観察するとともに、血中濃度 $C = C_0 e^{-kt}$ なる指数回帰により、2分値-7分値の6点から消失率 k_{2-7} を、3分値-7分値の5点から消失率 k_{3-7} を、さらに3分値、5分値、7分値の3点から消失率 $k_{3,5,7}$ を電算機によって算出、検討した。

結果

1) HER の時間変化 (図1)

健常者3例の HER は、3分値74.3±5.5%、5分値

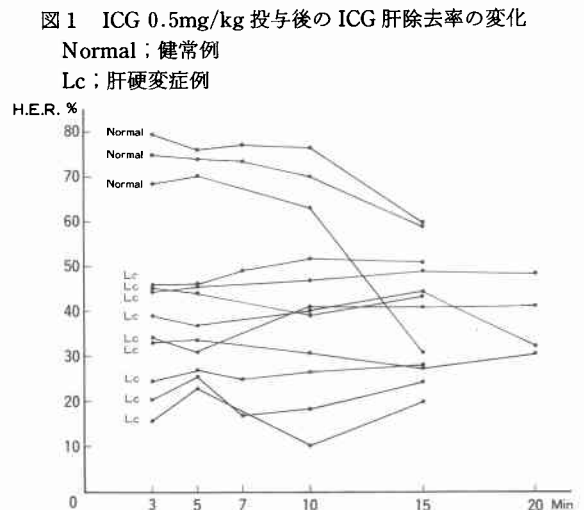


図2 ICG 0.5mg/kg および3.0mg/kg 投与後2分～7分の血中 ICG 濃度変化

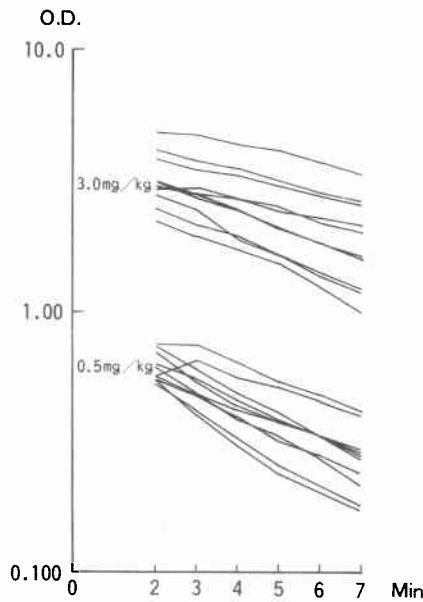


表1 ICG 0.5mg/kg および3.0mg/kg 投与後2分～7分の種々のポイントから求めた ICG 消失率

Case	0.5mg/kg			3.0mg/kg		
	k_{2-7} (r=)	k_{3-7} (r=)	k_{357} (r=)	k_{2-7} (r=)	k_{3-7} (r=)	k_{357} (r=)
1	.201 (.999)	.196 (.998)	.201 (.999)	.157 (.989)	.171 (.978)	.167 (.985)
2	.218 (.997)	.209 (.996)	.208 (.995)	.170 (.995)	.170 (.992)	.175 (.997)
3	.198 (.999)	.197 (.999)	.199 (.999)	.088 (.999)	.088 (.998)	.085 (.999)
4*	.162 (.999)	.166 (.999)	.169 (.999)	.079 (.996)	.078 (.993)	.075 (.999)
5	.177 (.992)	.159 (.998)	.161 (.999)	.147 (.997)	.151 (.996)	.148 (.996)
6*	.081 (.891)	.116 (.997)	.120 (.999)	.078 (.966)	.093 (.990)	.090 (.998)
7	.120 (.999)	.121 (.999)	.123 (.999)	.077 (.995)	.070 (.994)	.071 (.999)
8	.172 (.997)	.176 (.996)	.177 (.995)	.136 (.996)	.133 (.994)	.132 (.992)
9*	.126 (.983)	.146 (.999)	.145 (.999)	.074 (.981)	.085 (.992)	.086 (.992)
10	.231 (.992)	.218 (.993)	.214 (.993)	.132 (.998)	.138 (.999)	.132 (.999)

* : liver cirrhosis

73.5±3.0%, 10分値69.9±6.7%, 15分値49.9±16.7%で、7分値を測定出来た2例の平均値は75.6%であった。

肝硬変症例(図中Lcと略)9例のHERは、3分値33.6±11.3%, 5分値34.7±8.9%, 10分値33.8±13.7%, 15分値36.5±11.6%で、7分値を測定した3例, 20分値を測定した4例では、それぞれ30.3±16.8%, 38.2±8.3%であった。

2) ICG 静注後2分～7分の毎分採血例の検討(図2, 表1)

各採血点での血中 ICG 濃度 (O.D.) の変化は図2の

通りである。症例6, 9の2例で、2分値が3分値より低いか、同等になった以外、片対数方眼紙上、ほぼ直線的な下降を示した。消失率 k_{2-7} , k_{3-7} , k_{357} の値は、表1にまとめた。症例6, 9を除き、三者は近似しており、とくに k_{3-7} , k_{357} の値は、全10例において、ほぼ一致している。

小括(1)

HERの時間変化の検討より、健常者では ICG 静注後3～10分、肝硬変症例では、3～15分(20分)の間のHERはほぼ一定しており、肝での ICG 除去は ICG 静注後3分の時点で、それ以降と同等の安定した状態で進行していることが推察され、ICG 血中消失様態の解析に、3分値を使用しうると判断される。

また、静注後2～7分の ICG 血中濃度変化は、ICG 投与量0.5mg/kg, 3.0mg/kgのいずれの場合も、よく指数関数的な下降を呈し、とくに3～7分間の安定性が著しく、 k_{3-7} と k_{357} とは極めて近似していた。したがって、この時間内において、かつ、ICG 投与量0.5～3.0mg/kgの範囲では、ICG 消失率を、3分、5分、7分の3採血点より測定することが可能であると考えられ、著者はこれを ICG 早期消失率と呼ぶことにする。

III. ICG 血中消失様態の臨床的検討と ICGRmax 測定法について

採血法による ICG 血中消失様態の解析が、静注後3分値を用いて行いうること、および ICG 投与量0.5～3.0mg/kg では、ICG 早期消失率の測定を3分値、5分値、7分値を用いて行いうることを基礎として、臨床100例において以下の検討をすすめた。

方法

1) 当科入院症例100例に対し、前段に述べた採血、測定法により、早朝空腹時、安静仰臥位にて連日、ICG 0.5mg/kg, 1.0mg/kg, 3.0mg/kg を急速静注し、静注後3分、5分、7分、10分、15分の血中 ICG 濃度を測定した。一被検者について、3分値、5分値、7分値より ICG 早期消失率を算出、各 ICG 投与量ごとに $^{0.5}k_1$, $^{1.0}k_1$, $^{3.0}k_1$ とした。同時に、5分値、10分値、15分値より、通常求められている ICG 消失率を算出し、各 ICG 投与量ごとに、 $^{0.5}k_2$, $^{1.0}k_2$, $^{3.0}k_2$ とした。

2) 上記の消失率算出過程において、外挿によって得る零時 ICG 血中濃度 C_0 を、3分値、5分値、7分値より求め、各 ICG 投与量ごとに $^{0.5}C_{01}$, $^{1.0}C_{01}$, $^{3.0}C_{01}$ とし、同様に、5分値、10分値、15分値より各 ICG 投与量ごとに、 $^{0.5}C_{02}$, $^{1.0}C_{02}$, $^{3.0}C_{02}$ として求めて検討に資した。

3) 各症例について、III-1) で得た $^{0.5}k_1$, $^{1.0}k_1$, $^{3.0}k_1$ を用い、各 ICG 投与量の逆数を横軸に、初期除去率 (initial removal rate. $k \times$ 投与量) の逆数を縦軸にとり、Lineweaver-Burk plot³¹⁾ に準拠し、電算機によって ICGRmax を算出、これを ICGRmax₁ とした。同様に、 $^{0.5}k_2$, $^{1.0}k_2$, $^{3.0}k_2$ を用い、通常の ICGRmax 測定値に相当する値を算出し、これを ICGRmax₂ とし、両値の対比検討を行った。また、この ICGRmax 測定条件下での算出過程の安定性について、ICGRmax 値が負値をとったり、了解不能な巨大値をとったりする頻度、および、ICG 投与量の増量に伴って消失率の低下が進むか否かという二点に着目して検討した。さらに、ICGRmax₁ と ICGRmax₂ が大きく解離したもののうち、とくに、 $|\text{ICGRmax}_1 - \text{ICGRmax}_2| \geq 1.0$ の14例について retrospective に臨床経過の概要を点検した。

対象症例100例の内訳は食道癌40例、食道静脈瘤23例、慢性腎不全8例、胃癌6例、肝癌5例、胆石症4例、食道アカラシア3例、肝嚢胞2例、その他9例である。うち、42例は組織学的に、あるいは腹腔鏡又は開腹所見により肝硬変症と診断されている。これ以外のものは、肝硬変症が疑われても非硬変例(58例)とした。また、総ビリルビン値2.0mg/dl以上の症例は、検討対象から除外してある。

結果

1) k_1 値, k_2 値の検討

i) ICG 0.5mg/kg 投与時 (図3)

全100例では $^{0.5}k_1 = 0.164 \pm 0.068 \text{min}^{-1}$ (M \pm SD. 以下同じ), $^{0.5}k_2 = 0.129 \pm 0.046 \text{min}^{-1}$, 肝硬変例42例では, $^{0.5}k_1 = 0.105 \pm 0.037 \text{min}^{-1}$, $^{0.5}k_2 = 0.086 \pm 0.028 \text{min}^{-1}$, 非硬変例58例では $^{0.5}k_1 = 0.208 \pm 0.051 \text{min}^{-1}$, $^{0.5}k_2 = 0.161 \pm 0.028 \text{min}^{-1}$, また、食道アカラシア症例や移植腎提供者など、肝に異常を認めない13例(以下、正常群と呼ぶ)では, $^{0.5}k_1 = 0.226 \pm 0.066 \text{min}^{-1}$, $^{0.5}k_2 = 0.172 \pm 0.031 \text{min}^{-1}$ であった。いずれの群においても, $^{0.5}k_1 > ^{0.5}k_2$ ($P < 0.001$) なる関係を認めた (paired Student's t-test による。以下同様)。

ii) ICG 1.0mg/kg 投与時 (図4)

全100例において, $^{1.0}k_1 = 0.147 \pm 0.063 \text{min}^{-1}$, $^{1.0}k_2 = 0.116 \pm 0.044 \text{min}^{-1}$, 肝硬変例42例では $^{1.0}k_1 = 0.093 \pm 0.036 \text{min}^{-1}$, $^{1.0}k_2 = 0.077 \pm 0.026 \text{min}^{-1}$, 非硬変例58例では, $^{1.0}k_1 = 0.188 \pm 0.045 \text{min}^{-1}$, $^{1.0}k_2 = 0.146 \pm 0.028 \text{min}^{-1}$, また、正常群13例では $^{1.0}k_1 = 0.215 \pm 0.064 \text{min}^{-1}$, $^{1.0}k_2 = 0.163 \pm 0.036 \text{min}^{-1}$ であった。いずれの

図3 $^{0.5}k_1$ と $^{0.5}k_2$ との関係

open circle は、肝硬変症例, closed circle は非硬変例 (以下、同じ)。

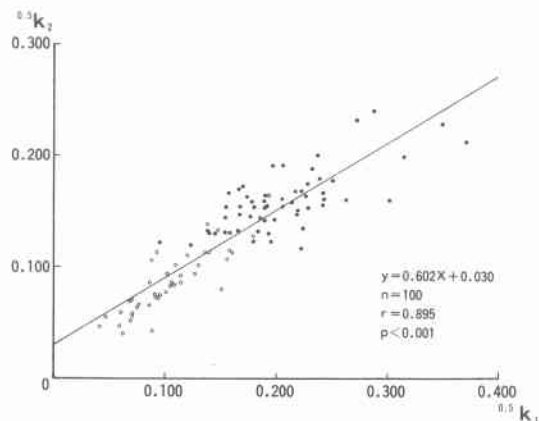
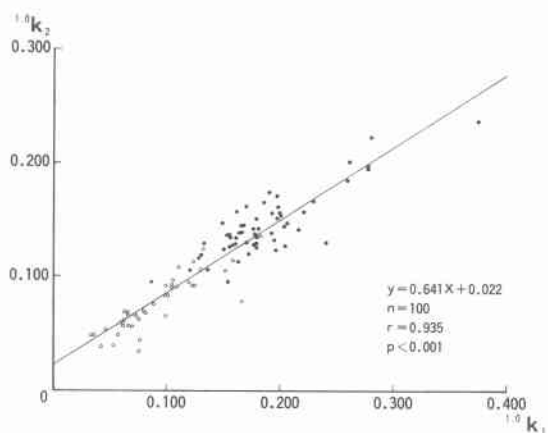


図4 $^{1.0}k_1$ と $^{1.0}k_2$ との関係



群においても, $^{1.0}k_1 > ^{1.0}k_2$ ($P < 0.001$) を認めた。

iii) ICG 3.0mg/kg 投与時 (図5)

全100例において, $^{3.0}k_1 = 0.119 \pm 0.062 \text{min}^{-1}$, $^{3.0}k_2 = 0.100 \pm 0.043 \text{min}^{-1}$, 肝硬変例42例では, $^{3.0}k_1 = 0.064 \pm 0.026 \text{min}^{-1}$, $^{3.0}k_2 = 0.059 \pm 0.026 \text{min}^{-1}$, 非硬変例58例では, $^{3.0}k_1 = 0.159 \pm 0.049 \text{min}^{-1}$, $^{3.0}k_2 = 0.130 \pm 0.025 \text{min}^{-1}$, 正常群13例では, $^{3.0}k_1 = 0.196 \pm 0.059 \text{min}^{-1}$, $^{3.0}k_2 = 0.146 \pm 0.028 \text{min}^{-1}$ であり、全100例、および非硬変例58例では $^{3.0}k_1 > ^{3.0}k_2$ ($P < 0.001$) を認めた。しかし、肝硬変例42例では両値の間に有意差を認めなかった。i), ii), iii) の算定値および検定結果を表2に示した。

2) ICG 消失曲線の外挿によって得る零時血中濃度 C_0 (表3)

図5 $^{3.0}k_1$ と $^{3.0}k_2$ との関係

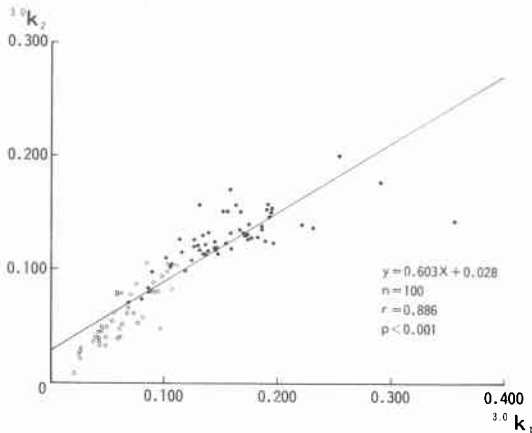


図6 ICGRmax₁ と ICGRmax₂ の関係

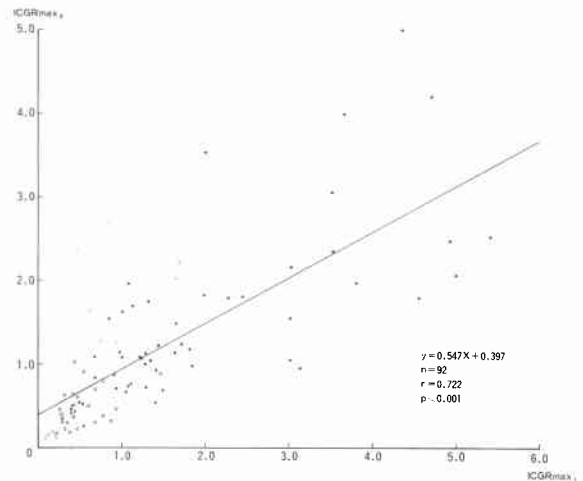


表2 k₁ 値および k₂ 値

Cases	PDR's	$^{0.5}k_1 = M \pm SD \text{ min}^{-1}$	$^{1.0}k_1 = M \pm SD \text{ min}^{-1}$	$^{3.0}k_1 = M \pm SD \text{ min}^{-1}$
ALL (n=100)	(*)	0.164 ± 0.068	(*)	0.147 ± 0.063
	(*)	0.129 ± 0.046	(*)	0.116 ± 0.044
Cirrhotics (n=42)	(*)	0.105 ± 0.037	(*)	0.093 ± 0.036
	(*)	0.086 ± 0.028	(*)	0.077 ± 0.026
Non-cirrhotics (n=58)	(*)	0.208 ± 0.051	(*)	0.188 ± 0.045
	(*)	0.161 ± 0.028	(*)	0.146 ± 0.028
Normal group (n=13)	(*)	0.226 ± 0.066	(*)	0.215 ± 0.064
	(*)	0.172 ± 0.031	(*)	0.163 ± 0.036

(***) : p<0.01
 (*): p<0.001
 (NS) : not significant

表4 ICGRmax₁ 値および ICGRmax₂ 値

Cases	ICGRmax ₁ = M ± SD mg/kg/min	ICGRmax ₂ = M ± SD mg/kg/min
ALL (n=92)	(*)	1.35 ± 1.30
	(*)	1.12 ± 0.98
Cirrhotics (n=39)	(NS)	0.48 ± 0.29
	(NS)	0.60 ± 0.59
Non-cirrhotics (n=53)	(+)	2.00 ± 1.38
	(+)	1.55 ± 1.03
Normal group (n=13)	(**)	3.57 ± 1.30
	(**)	2.51 ± 1.33

* : p<0.05
 ** : p<0.02
 + : p<0.001
 NS : not significant

表3 各 ICG 投与量に対する Co₁ および Co₂ 値

ICG	0.5mg/kg	1.0mg/kg	3.0mg/kg
Co ₁	1.08 ± 0.29	1.96 ± 0.45	5.54 ± 1.41
Co ₂	0.81 ± 0.26	1.55 ± 0.44	4.51 ± 1.58

(M ± SD mg/dl) (*) : p<0.001 n=100

全100例において、 $^{0.5}C_{01} = 1.08 \pm 0.29 \text{ mg/dl}$, $^{1.0}C_{01} = 1.96 \pm 0.45 \text{ mg/dl}$, $^{3.0}C_{01} = 5.54 \pm 1.41 \text{ mg/dl}$ であった。また、 $^{0.5}C_{02} = 0.81 \pm 0.26 \text{ mg/dl}$, $^{1.0}C_{02} = 1.55 \pm 0.44 \text{ mg/dl}$, $^{3.0}C_{02} = 4.51 \pm 1.58 \text{ mg/dl}$ であり、 $^{0.5}C_{01} > ^{0.5}C_{02}$ (p<0.001), $^{1.0}C_{01} > ^{1.0}C_{02}$ (p<0.001), $^{3.0}C_{01} > ^{3.0}C_{02}$ (p<0.001)なる検定結果を得た。

3) ICGRmax₁ と ICGRmax₂ の関係 (図6, 表4)

全100例中、両値を算出したのは92例で ICGRmax₁ = 1.35 ± 1.30mg/kg/min, ICGRmax₂ = 1.12 ± 0.98mg/kg/minであった。肝硬変例39例では ICGRmax₁ = 0.48 ± 0.29mg/kg/min, ICGRmax₂ = 0.60 ± 0.59mg/kg/min, 非硬変例53例では、

ICGRmax₁ = 2.00 ± 1.38mg/kg/min, ICGRmax₂ = 1.55 ± 1.03mg/kg/min, 正常群13例では、ICGRmax₁ = 3.57 ± 1.30mg/kg/min, ICGRmax₂ = 2.51 ± 1.33mg/kg/minであった。

全92例では ICGRmax₁ > ICGRmax₂ (p<0.05), 非硬変例53例では ICGRmax₁ > ICGRmax₂ (p<0.001), 正常群13例では ICGRmax₁ > ICGRmax₂ (p<0.02)と両値の間に有意差を認めた。しかし、肝硬変例39例では ICGRmax₂ がやや高値を示したが、有意差は認めなかった。

一方、対象100例中、肝硬変例の3例および非硬変例の5例の計8例において、ICGRmax₂ が負値をとり、その評価が不能となった。それらは、全て ICG 投与量の增量にもかかわらず、ICG 消失率が低下せぬものであった。このことを、全100例について点検すると、 $^{0.5}k_1 > ^{1.0}k_1 > ^{3.0}k_1$ なる関係の不成立のものが6例に、 $^{0.5}$

表5 |ICGRmax₁-ICGRmax₂| ≥1.0の14例

症例	ICGRmax ₁	ICGRmax ₂	備考
1. 食道癌	4.93	2.47	一期根治手術施行合併症(-)
2. 食道癌	1.98	3.53	一期根治手術施行合併症(-)
3. 孤立性肝嚢胞	5.00	2.06	嚢嚢摘出術施行合併症(-)
4. 食道アカラシア	3.13	0.95	根治手術施行合併症(-)
5. 胆嚢結石症	3.52	2.35	胆嚢摘出術施行合併症(-)
6. 食道癌	3.22	2.16	一期根治手術施行合併症(-)
7. 肝硬変症	0.48	2.38	非代償期. 回復後ICGRmax ₁ =0.87, ICGRmax ₂ =0.32
8. 慢性腎炎	4.55	1.79	
9. 胃癌	3.01	1.54	根治手術施行合併症(-)
10. 慢性腎不全	3.01	1.04	腎移植施行(生着)
11. 食道癌 肝硬変症	0.62	1.64	一期根治手術後肝不全
12. 慢性腎不全	3.80	1.97	腎移植術施行 (←graftectomy)
13. 食道癌 肝硬変症	0.85	2.71	二期分割一次手術後肝不全
14. 食道癌	1.54	0.40	一期根治手術施行合併症(-)

$k_2 > {}^1k_2 > {}^3k_2$ なる関係の不成立のものが23例に認められた。なお、全100例において、ICGRmax 値が了解不能な巨大値をとったものはなかった。

また、|ICGRmax₁-ICGRmax₂| ≥1.0なる関係を認めた症例は14例(14/92=15.2%)を数え(表5)、特に、症例4は36歳の食道アカラシア症例で、肝の異常を認めなかったものである。症例7は非代償期肝硬変症例で、状態の改善を待って42日後に施行した本検査ではICGRmax₁=0.87mg/kg/min, ICGRmax₂=0.34mg/kg/minであった。症例11, 13は肝硬変症を有する食道癌症例で、前者は一期根治術後に、後者は二期分割一次手術後に、肝不全状態を来したものである。このように両値の解離例の臨床経過の検討から、ICG早期消失率に基づくICGRmax₁は、通常用いられているICGRmax₂に比べ、よりの確に肝予備力を表わしていることが示された。

小括(2)

ICG血中消失様態について、これまでは、ICG静注後15-20分の間は、一貫した指数関数的下降を呈するとされ、その解析は、ICG静注後5分, 10分, 15分の3採血点に基づくのが一般的であった。しかし、本段に述べたごとく、ICG投与量0.5-3.0mg/kgの範囲におけるICG消失曲線はより早期に変曲しているといえ、通常の5分, 10分, 15分の3採血点に基づくICG消失率(k_2)とは、有意の差を持つ早期消失率(k_1)

が、色素静注後3分, 5分, 7分の3採血点によって把握される。

ICG静注後3分, 5分, 7分のICG血中濃度変化の外挿による零時ICG血中濃度 C_{01} は、成人血漿容積を50ml/kgとして得る所謂理論値と、かなり近似したものとなるが、ICG投与量の増量とともに、やや頭打ちになる傾向が認められた。一方、ICG静注後5分, 10分, 15分値の外挿による零時ICG血中濃度 C_{02} は、一般に、所謂理論値を大きく下まわっていた。いずれにおいても、 C_0 値の標準偏差は、かなり大きいことも知られた。

ICGRmax測定値の検討から、ICG早期消失率を用いたICGRmax₁と、通常のICG消失率を用いたICGRmax₂とは、有意の差をもつばかりでなく、測定の安定性を含め、ICGRmax₁の臨床的有用性を認めた。それは、ICGRmax測定の理論的背景をなす酵素反応速度論における反応の初速(initial velocity)を、早期消失率の採用によって、より近似的に把握したためである。

IV. 零時ICG血中濃度をinitial doseとした改変ICGRmaxの試算

ICGRmax測定は酵素反応速度論を適用して行なわれる。それゆえ、反応の初速に対応する基質の初期濃度(initial dose)も重視されねばならない要素である。これまでのICGRmax測定は、基質たるICGの初期濃度として、単位体重あたりのICG投与量を用いてすめられてきた。しかし、著者の成績からはICG消失曲線が単一の指数関数的下降を示すものではないばかりでなく、零時ICG血中濃度 C_0 が大きなバラつきを有し、また、所謂理論値とも必ずしも一致せぬことが知られたため、ICGRmax測定法を、基質の初期濃度の面から再検討した。

方法

前段と同じ臨床100例について、零時ICG血中濃度を基質の初期濃度とした改変ICGRmax値を試算した。すなわち、ICG早期消失率算出時に得る外挿による零時ICG血中濃度 ${}^{0.5}C_{01}$, ${}^{1.0}C_{01}$, ${}^{3.0}C_{01}$ を各ICG投与量に対する初期濃度とし、横軸にこれらの逆数を、縦軸に初期除去率 ${}^{0.5}k_1 \times {}^{0.5}C_{01}$, ${}^{1.0}k_1 \times {}^{1.0}C_{01}$, ${}^{3.0}k_1 \times {}^{3.0}C_{01}$ の逆数をとるLineweaver-Burk plotにより、電算機を用いて改変ICGRmax₁を算出した。同様に、通常のICG消失率に相当する ${}^{0.5}k_2$, ${}^{1.0}k_2$, ${}^{3.0}k_2$ および、それらの算出過程で得る ${}^{0.5}C_{02}$, ${}^{1.0}C_{02}$, ${}^{3.0}C_{02}$ を用い、改変ICGRmax₂を算出した。各症例について得られた改変

ICGRmax₁, 改変ICGRmax₂の関係をみた上で, 改変ICGRmax₁とICGRmax₁の関係, 改変ICGRmax₂とICGRmax₂の関係を調べ, ICGRmax測定における基質の初期濃度の問題を検討した. なお, 改変ICGRmax測定単位は, 単位血漿容積あたりのICG処理速度(mg/dl/min)となる.

結果(表6, 図7, 8, 9)

両値を算出し得た87例では改変ICGRmax₁ = 2.19 ± 2.17mg/dl/min, 改変ICGRmax₂ = 1.80 ± 1.56mg/dl/min, 肝硬変例37例では改変ICGRmax₁ = 0.76 ± 0.46mg/dl/min, 改変ICGRmax₂ = 0.98 ± 0.86mg/dl/min, 非硬変例50例では改変ICGRmax₁ = 3.26 ± 2.33mg/dl/min, 改変ICGRmax₂ = 2.42 ± 1.69mg/dl/min, 正常群13例では改変ICGRmax₁ = 6.52 ± 2.70mg/dl/min, 改変ICGRmax₂ = 4.19 ± 2.33mg/dl/minであった. 非硬変例50例および正常群13例では, それぞれ有意の差をもって改変ICGRmax₁ > 改変

表6 改変ICGRmax₁値および改変ICGRmax₂値

Cases	改変ICGRmax	改変ICGRmax ₁ = M ± SD mg dl ⁻¹ min
		改変ICGRmax ₂ = M ± SD mg dl ⁻¹ min
ALL (n=87)	NS	2.19 ± 2.17
Cirrhotics (n=37)	NS	0.76 ± 0.46
Non-cirrhotics (n=50)	**	3.26 ± 2.33
Normal group (n=13)	*	6.52 ± 2.70
		4.19 ± 2.33

* : p < 0.05
 ** : p < 0.02
 NS : not significant

図7 改変ICGRmax₁と改変ICGRmax₂の関係

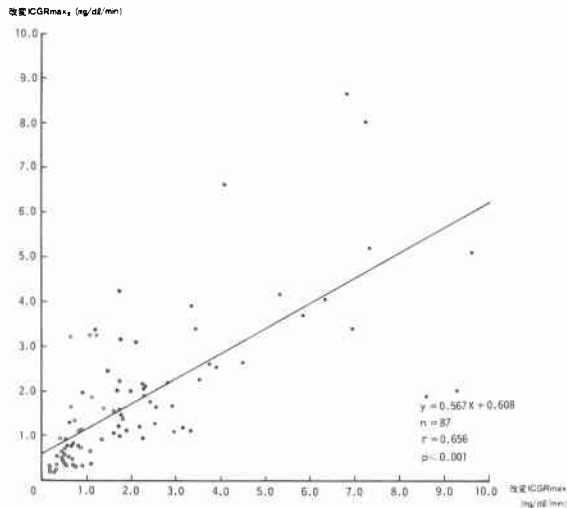


図8 改変ICGRmax₁とICGRmax₁の関係

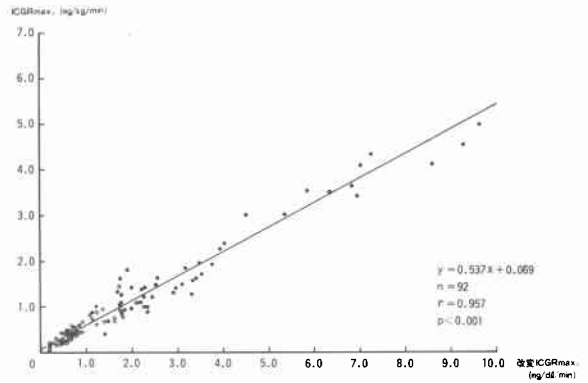
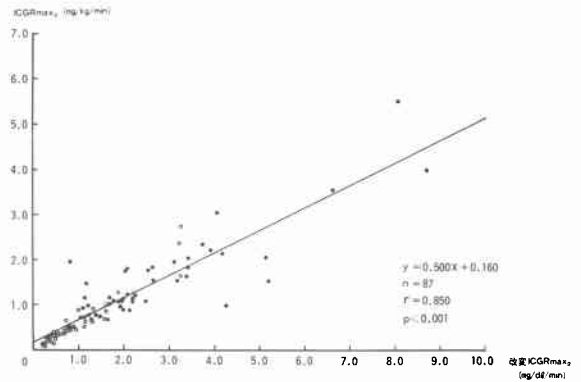


図9 改変ICGRmax₂とICGRmax₂の関係



ICGRmax₂なる関係を認めたが, 肝硬変例および全87例では有意差を認めなかった.

両値をそろって算出できなかった13例の内訳は, 前段においてICGRmax₂が負となった8例に加え, 肝硬変2例, 非硬変例3例であり, これらは, いずれも $0.5 < k < 1.0$ なる関係の成立せぬもので, ために, 改変ICGRmax₂が負値をとったものである.

改変ICGRmax₁と改変ICGRmax₂の関係はおおむね改変前値のそれと同様であった(図7).

改変ICGRmax₁とICGRmax₁の関係は相関係数 $r = 0.957$ ($p < 0.001$)と極めて高い相関を示した(図8). 一方, 改変ICGRmax₂とICGRmax₂の関係は, 相関係数 $r = 0.850$ ($p < 0.001$)と良好ながら, 前者より, 明らかに相関は低下していた(図9).

小括(3)

試算された改変ICGRmax値は改変前値に1.6~1.8の係数を乗じた範囲にあり, 各群間での差異は基本的には改変前と同様であった. ただし, 通常の

ICG 消失率を用いた改変 ICGRmax₂ が負値をとる頻度は改変前に比べてさらに高く、各 ICG 投与量に対する ICG 消失率の適切な把握の重要性を再認識せざるを得ない。

改変 ICGRmax₁ と ICGRmax₂ の相関は改変 ICGRmax₂ と ICGRmax₁ の相関よりも、より良好であった。このことは ICG 早期消失率を使用すれば、基質の初期濃度として、外挿による零時 ICG 血中濃度を用いても、あるいは通常の ICGRmax 測定法におけるように体重あたりの ICG 投与量で代用させても、ICGRmax はほぼ等価となることを示している。逆に通常の ICG 消失率を使用すると、基質の初期濃度を体重あたりの ICG 投与量で代用させることが不適切である頻度が高くなるということができ、通常の ICGRmax 測定法には基質の初期濃度の把握という面で、大きな問題点を有しているといえる。ICG 早期消失率の採用は ICGRmax 検査における基質の初期濃度の問題に対しても、一つの解決策を与えるものである。

V. 考 察

ICG 血中消失様態に関する報告を概観すると、動物実験では血中 ICG 濃度を細かく測定しているものもみられ、ICGRmax を具体化させた1970年の Paumgartner らの論文¹¹⁾でも、ラットを用い、ICG 静注後1—3分間隔で15分までの血中 ICG 濃度を測定し、ICG 消失率は血中濃度変化を片対数方眼紙に打点し『初期の最も直線的な』部分から算出するとしている。これは極めて妥当な方法であろう。しかし、ICGRmax の検討をすすめた Rikkers, Moody らは、採血点を ICG 静注後5分、10分、15分に設定して ICG 消失率を測定し ICGRmax 算出の基礎としている。本邦においても、それを継承する型で検査がすすめられてきた。

しかし、すでに1966年前田は³²⁾³³⁾ ICG 静注後5分、10分、15分値から求めた ICG 消失率と、3分、5分、10分値から求めた ICG 消失率との差異を指摘し、1967年 Leevy ら³⁴⁾ は ear-densitometry を用い、ICG 0.5 mg/kg および5.0mg/kg 投与後の ICG 消失曲線は、二相性を呈することがあり、initial plasma disappearance rate (PDR₁) と静注後7—10分から始まる second exponential phase (PDR₂) を認めたとし、PDR₁ > PDR₂ なる関係を指摘している。また、1974年森本ら³⁵⁾ は ear-densitometry により、正常者および軽度肝障害者では、ICG 消失曲線が5—6分で変曲するとしている。さらに、1967年 Renger ら³⁶⁾ は、ICG 血中消失曲線が極めて早期に変曲点を有する二相性パ

ターンをとると報告し、1968年 Seifert ら³⁷⁾ は ICG 0.3—0.5mg/kg 投与時の ICG 血中消失曲線の二相性を指摘し、肝機能の把握には、その第一相を用いることを勧めている。こうした ICG 血中消失様態に関する指摘は今日までほとんど生かされていない。

肝での ICG 処理機構に Michaelis-Menten の酵素反応速度論を適用した ICGRmax 検査をすすめるために、的確に把握されねばならないのは、『反応の初速』とそれを与える『基質の初期濃度』である。前者は ICG 消失率と単位体重あたりの ICG 投与量の積とし、後者は単位体重あたりの ICG 投与量によって代用されていた訳である。採血法による本研究では、ICG 血中消失曲線が ICG 0.5—3.0mg/kg 静注後15分までの間に変曲して二相性を呈し、かつ、ICG 消失曲線の外挿による零時 ICG 血中濃度の検討から、その第一相こそが単位体重あたりの ICG 投与量で代用されている『基質の初期濃度』をも的確に反映させられることが示された。すなわち、ICG 早期消失率の採用は ICGRmax 検査法の理論的背景を整備することであり、本検査法の信頼性を高める新しい方法である。

試算した改変 ICGRmax 値は、ICG 分布スペースの大きさを単位体重あたりで決定していた ICG 検査全体に関わる問題点を除去しうる可能性を有する新指標である。また、ICGRmax は通常数日間をかけて測定されており、術後などの急性期の変動を把握することは困難であった。1978年吉川ら³⁸⁾ は一つの ICG 消失曲線の変曲点以降に ICG を再投与した場合、新たな消失曲線は前者と独立であることを実験的に示し、ICGRmax 一日測定法を提唱している。改変 ICGRmax は氏らと別の観点から“ICGRmax”一日測定の可能性を与えるものということが出来る。

VI. 結 語

ICG を用いた肝機能検査の基礎となる ICG 血中消失様態の再検討を行い、ICG 血中消失曲線は、通常いわれているよりも早期に変曲することを認めた。これに基づき、とくに、ICGRmax 測定法の見直しをはかり、ICG 静注後3—7分の間より得る ICG 早期消失率を用いることにより、ICGRmax は、その理論的背景が整備されるとともに、より有用な臨床的指標となることを示した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた恩師葛西森夫教授に深甚なる謝意を表します。また、ICG 濃度測定につき御指導いただいた本学中央検査部大友哲夫氏に感謝するとともに、御協力いただいた教室関係諸兄にお礼申し

上げます。

本稿の一部は第18回日本消化器外科学会総会(1981年7月, 広島), ICG研究会(1981年10月, 米子)および第20回日本消化器外科学会総会(1982年7月, 東京)において発表された。

文 献

- 1) Fox IJ, Brooker LGS, Heseltine DW, et al: A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curve in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Mayo Clin* 32 : 478—484, 1957
- 2) Wheeler HO, Craston WI, Meltzer JI: Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 99 : 11—14, 1958
- 3) Rapaport E, Ketterer SG, Wiegand BD: Hepatic clearance of indocyanine green. *Clin Res* 7 : 289—290, 1959
- 4) Leevy CM, Stein SW, Cherric GR, et al: Indocyanine green clearance: A test of liver excretory function. *Clin Res* 7 : 290, 1959
- 5) Paumgartner G: Handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr [Suppl]* 105(Fasc. 17) : 5—30, 1975
- 6) Cherric GR, Stein SW, Leevy CM, et al: Indocyanine green: Observation on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest* 39 : 592—600, 1960
- 7) 浪久利彦, 南部勝司, 金井卓也ほか: インドシアニンググリーン試験の簡易化. *医のあゆみ* 58 : 69—71, 1966
- 8) 水入紘造: Indocyanine Greenによる肝機能の新しい判定法について. *肝臓* 12 : 373—382, 1971
- 9) Howard MM, Senyszyn J, Leevy CM: Use of dichromatic ear densitometry to evaluate kinetics of indocyanine green removal in liver disease. *Gastroenterology* 48 : 501—502, 1965
- 10) 金井卓也: 肝の Indocyanine Green (ICG) 移送に関する臨床的研究. *日消病会誌* 69 : 228—243, 1972
- 11) Paumgartner G, Probst P, Krines R, et al: Kinetics of indocyanine green removal from the blood. *Ann NY Acad Sci* 170 : 134—147, 1970
- 12) Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN: The plasma removal of indocyanine green and sulfobromophthalein: Effect of dosage and blocking agents. *J Clin Invest* 40 : 1648—1655, 1961
- 13) Michaelis L, Menten ML: Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem Z* 49 : 333—369, 1913
- 14) Rikkers LF, Moody FG: Estimation of functional hepatic mass in resected and regenerating rat liver. *Gastroenterology* 67 : 691—699, 1974
- 15) Rikkers LF, Moody FG: Estimation of functional reserve of normal and regenerating dog livers. *Surgery* 75 : 421—429, 1974
- 16) Moody FG, Rikkers LF, Aldrete JS: Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* 180 : 592—598, 1974
- 17) 中谷泰康: 肝細胞総予備力判定の指標に関する実験的研究. *金沢医大誌* 1 : 246—252, 1976
- 18) 南部勝司, 及川洋子, 山城雄二ほか: ICGによる肝の Functional Capacityの判定. *日消病会誌* 74 : 634—643, 1977
- 19) 中谷泰康: ICG_{max}による肝細胞機能総量判定の臨床的意義について. *肝臓* 21 : 1614—1625, 1980
- 20) 中谷泰康: 他の肝機能検査法との比較からみた ICG_{max}の臨床的意義. *肝臓* 22 : 226—235, 1981
- 21) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅: 肝機能予備力と手術危険度の判定. *外科治療* 39 : 71—78, 1978
- 22) 岡 進, 井沢邦英, 太田信吉ほか: ICG_{max}と手術予後との解離例について. *ICG研究会報告集, 第一製薬*, 1980, p59—70
- 23) 吉川 澄, 池田義和, 東島哲也ほか: 肝予備能に及ぼす手術侵襲の影響—ICG_{max}一日測定法の実際と安全性について—. *日消外会誌* 13 : 199—206, 1980
- 24) 上田英雄, 亀田治男, 右田 徹ほか: インドサイアニンググリーンによる肝機能検査法. *日医新報* 2065 : 7—12, 1962
- 25) 浪久利彦, 南部勝司, 飯島克己ほか: Indocyanine Greenによる肝機能検査法. *肝臓* 5 : 114—120, 1963
- 26) 小関和土, 西平哲郎, 葛西森夫: ICG_{max}測定法の検討. *日消外会誌* 14 : 896, 1981
- 27) 小関和土, 西平哲郎, 葛西森夫: 採血時間による ICG 消失率の変化に関する検討—ICG_{max}算出の基礎として—. *薬理と治療* 10(Suppl 1) : 103—109, 1982
- 28) 小関和土, 西平哲郎, 葛西森夫: ICG_{max}測定法の検討(第二報). *日消外会誌* 15 : 1018, 1982
- 29) Wiegand BD, Ketterer SG, Rapaport E: The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am J Dig Dis* 5 : 427—436, 1960
- 30) Cobb LA: Effects of reducing agents on indocyanine green. *Am Heart J* 70 : 145—146, 1965
- 31) Lineweaver H, Burk D: Determination of enzyme dissociation constants. *J Am Chem Soc* 65 : 658—666, 1934
- 32) 前田種雄: 肝循環動態に関する研究. 第一編. ICG Testに関する基礎的研究. *日消病会誌* 63 :

- 1096—1104, 1966
- 33) 前田種雄: 肝循環動態に関する研究, 第二編. ICG Test に関する臨床的研究. 日消病会誌 63: 1105—1110, 1966
- 34) Leevy CM, Smith F, Longueville J, et al: Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. JAMA 200: 236—240, 1967
- 35) 森本 晋, 横須賀甫, 畑 誠ほか: Ear Dye Densitometer による ICG 血漿消失率についての検討. 日臨 32: 3606—3612, 1974
- 36) Renger F, Richter B, Rose H, et al: Untersuchungen ueber die Eignung des Wofaverdintestes als Leberfunktionsprobe im Vergleich zu BSP. Dtsch Gesunth-wes 22: 2035—2040, 1967
- 37) Seifert F, Ehrke D, Balzer H, et al: Chromodiagnostik der Leber: Die Interpretation der Eliminationskurve des Indozyaningruenfarbstoffes (Wofaverdin). Z Inn Med 23: 527—531, 1968
- 38) 吉川 澄, 池田義和, 岡田 正ほか: ICGR_{max} 1日測定法. 医のあゆみ 107: 578—580, 1978
-