日消外会誌　21（12）：2716～2723，1988年

ICG Rmaxの信頼度の評価とその補正法

東京女子医科大学附属第二病院外科
熊沢　健一　菊池　友允　大石　俊典　中島　久元
大東　誠司　昆野　博臣　若林　敏弘　島川　武
芳賀　駿介　梶原　哲郎

THE RELIABILITY AND CORRECTIVE METHOD ON MAXIMUM REMOVAL RATE OF INDOCYANINE GREEN

Ken-ichi KUMAZAWA, Tomomitsu KIKUCHI, Toshinori OHISHI, Hisamoto NAKAJIMA, Seiji OHHIGASHI, Hirotami KONNO, Toshihiro WAKABAYASHI, Takeshi SHIMAKAWA, Shunsuke HAGA Tetsuro KAJIWARA
The Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

Indocyanine green（ICG）最大除去率（Rmax）は誤差がでやすくその信頼度に疑問が持たれている．われわれは求めたRmaxに信頼性があるかどうかを判定する基準を以下のように設定している．1）循環動態が安定していること，2）血中濃度（C）は$C_{2n}>C_{2(n+1)}$を満たすこと．3）血中濃度の相関係数はほぼ1であること．4）消失率（K）は$K_{0.5}>K_{1.0}>K_{3.0}$を満たすこと．5）反応速度の相関係数はほぼ1（0.9969以上）であること．しかし，対象64例中この基準を満たした症例は40例（62.50%）にすぎなかった．そこで，ICGの負荷量と消失率を補正してRmaxを求めたところ判定基準を満たした症例は54例（84.38%）に増加した．したがって，Rmaxの信頼度を高めるためには負荷量および消失率を補正する必要があると考えられた．

索引用語：肝機能検査，indocyanine green最大除去率

はじめに

Indocyanine green（ICG）検査は肝臓外科領域において術前肝機能の評価として必須項目となっている．とくに肝硬変や閉塞性黄疸合併時の肝の切除率決定や[1)~3)]，門脈圧亢進症などのhyperdynamic state下における循環血液量の測定[4)]に重要視されている．ICG検査は主に15分停滞率（以下R_{15}），消失率（以下K・ICG），最大除去率（以下Rmax）の3項目が求められているが，前2者は肝細胞のICG排泄能の他，肝血流量，肝シャント量，胆汁流速などに影響されてくる．ところが，Rmaxは理論上[5)]肝細胞の排泄処理能力のみを反映している．したがって，肝切除後の肝機能を予測することが可能とされており[6)]，優れた指標として高く評価されている[7)]．

しかし，RmaxはICGの負荷量を変化させた時に生ずる微妙な消失率の動きより求められるため，採血時間や負荷量の誤差によって大きく変化してくる．そのため時として異常な高値や負の値を示すことがありRmaxの信頼性が疑問視されることとなる．この信頼性を高めるため各施設で採血時間，採血方法，負荷量，負荷回数などを検討し工夫しているが[8)9)]，われわれは個々に求められたデーターが信頼できるかどうかの判定基準をいくつか設けている．そして，この判定基準を満たしたデーターのみを信頼できるものとしている．

一方，Rmaxを規定する要素はICGの反応速度と負荷量であることから，この両者がより理論値に近づくための新しい補正法を考案した．この方法によりRmaxを補正したところ信頼度は従来のものより高

＜1988年9月14日受理＞別刷請求先：熊沢　健一
〒116　荒川区西尾久町2－1－10　東京女子医科大学第二病院外科

くなり，臨床にきわめて有用であったので報告する．

対　象

対象は東京女子医科大学附属第二病院外科に入院しICG検査でRmaxを求めた患者のうち2分間隔で採血をし，5日以内に3回の負荷を行った64症例である．これらの原疾患は肝硬変症12例，原発性肝癌を伴う肝硬変症24例，特発性門脈圧亢進症2例，閉塞性黄疸17例，黄疸を伴わない肝内結石症6例，転移性肝癌3例であった．なお，全例検査期間中吐血などによる大きな循環血液量の変動はみられなかった．

方　法

1）採血と濃度測定

検査は循環動態が安定している時期を選び，5日以内に0.5，1.0，3.0mg/kgの3回の負荷試験を施行した．患者を早朝空腹時に安静仰臥にし，一側肘静脈に19G翼状針を留置し採血用とした．先端には三方活栓をつけ採血時以外はヘパリン加生理食塩水で満たした．ICGの注入は他側肘静脈よりできるだけ迅速に注入し，注入開始時を0分とした．ICGの溶解液は注入時間を短くするためできるだけ少なくした．すなわち，0.5mg/kg負荷では5mg/ml，1.0，3.0mg/kg負荷では12.5mg/mlで溶解した．採血はICG注入前と注入後2，4，6，8，10，12，14，16分の計9回施行した．採血した血液は毎分2500回転で10分間遠沈し，血清を0.5ml分離した．これを生理食塩水で3倍に希釈し，光電比色計を用い805nmで測定した．

2）K・ICGの測定

ICGの肝細胞での反応はほぼ一次反応であり，血中ICG濃度は

$$C(t)=A\cdot e^{-kt} \qquad (1)$$

で表せる[10]．したがって，血中消失率（K・ICG）は

$$K\cdot ICG=-\frac{d}{dt}\ln C(t)$$

$$=-\frac{d}{dt}\ln(A\cdot e^{-kt})=K \qquad (2)$$

と定数になる．したがって，各時間で測定したICG濃度を片対数グラフにプロットするとほぼ一直線上に並ぶことになる．そこで，あらかじめプログラムされたコンピューターを用いて回帰直線を求めその傾きをK・ICGとし，各負荷のK・ICGをそれぞれ$K_{0.5}$，$K_{1.0}$，$K_{3.0}$とした．

また，K・ICGの変化を詳細に調べるため使用した時間を変えて以下に示す11個のK・ICGを求めた．K4（2，4，6分），K5（2，4，6，8分），K6（4，6，8分），K7（4，6，8，10分），K8（6，8，10分），K9（6，8，10，12分），K10（8，10，12分），K11（8，10，12，14分），K12（10，12，14分），K13（10，12，14，16分），K14（12，14，16分）．

3）Rmaxの測定

a）従来のRmax（R）

ICGの反応速度（V）は負荷量（D）との間にLineweaver Burkの式[11]

$$\frac{1}{V}=\frac{Km}{Rmax}\times\frac{1}{D}+\frac{1}{Rmax} \qquad (3)$$

が成り立つ．ここでKmはMichaelis定数[12]，Rmaxは最大除去率である．そこで0.5，1.0，3.0mg/kgの各負荷により求めた3つのKを用いた回帰直線よりRmax（R）を算出した．

b）負荷量を補正したRmax（R'）

われわれはICGの負荷量を0.5，1.0，3.0mg/kgで行っているが，負荷量が大きくなればなるほど実際に体内に注入された量の誤差は大きくなる可能性がある．そこで，ICG濃度の回帰直線より各負荷量の0分時の濃度（C_0）を求め，これらが最も誤差の少ないと思われる0.5mg/kg負荷の時の何倍になっているかを以下の式より求め，実際の負荷量（Dx）を算出し，Rmaxを補正しR'とした．

$$Dx=\frac{C_0(X)}{C_0(0.5)}\times 0.5 \qquad (4)$$

$$(X=1.0,\ 3.0)$$

c）K・ICGを補正したRmax（R″）

肝細胞に取り込まれたICGの多くは胆汁中に移送されるが，わずかのICGは血中に戻される．これを式に表すと

$$C(t)=A\cdot e^{-K1t}+B\cdot e^{-k2t} \qquad (5)$$

となり，片対数グラフにプロットしても直線にはならず下に凸の曲線を描く．この曲線の傾きがK・ICGを示しており時間的に変化するはずである．われわれは実測値より15分以内に限ってはこのK・ICGの時間的変化を以下の近似式で表せると考えている[14]．

$$K\cdot ICG=K(t)\fallingdotseq -K'\cdot t+K_0 \qquad (6)$$

ここでLineweaver Burk理論の縦軸は反応初速度である．したがって，この初速度を求めるには0分時のK・ICGの値が必要である．われわれは（6）式のK_0を0分時のK・ICGとして用い，Rmax（R″）を補正した．

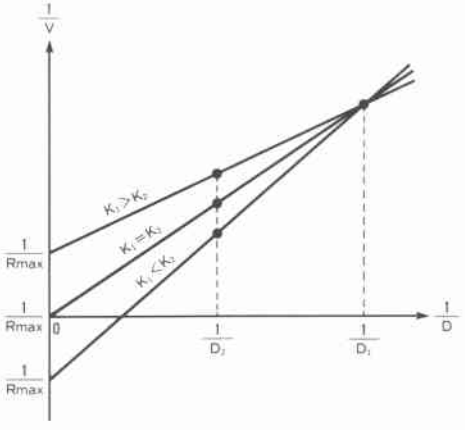
4）Rmaxの信頼度の判定（**表1，図1**）

Rmaxを求める過程において，われわれは以下の項

表1　ICG Rmax の信頼度の評価判定基準

1) 検査期間中，循環動態が安定していること．
2) 各時間の血中濃度の間には次式を満たすこと．
$C_{2n} > C_{2(n+1)}$ (n：1～7)
3) 各時間の血中濃度の相関係数はほぼ1であること．
4) 各負荷の血中消失率の間には次式を満たすこと．
$K_{0.5} > K_{1.0} > K_{3.0}$
5) 各負荷の反応速度の相関係数はほぼ1（0.9969以上）であること．

図1　K_1，K_2の大小と Rmax との関係



目を満たすことを必要条件とした．

a) 検査期間中，循環動態が安定していること，

b) 各時間の血中濃度の間には次式を満たすこと，

$$C_{2n} > C_{2(n+1)} \quad (7)$$

(n＝1，2，3，4，5，6，7)

c) 各時間の血中濃度の相関係数はほぼ1であること．

d) 各負荷の血中消失率の間には次式を満たすこと．

$$K_{0.5} > K_{1.0} > K_{3.0} \quad (8)$$

(Cx：x 分の ICG 濃度，K：K・ICG)

e) 各負荷の反応速度の相関係数はほぼ1であること．

以上の項目を Rmax の信頼度の判定基準として各症例ごとに検討した．

成　績

1) K・ICG

まず，K・ICG を求める前に対象64例全例の各時間における ICG 濃度が $C_{2n} > C_{2(n+1)}$ を満たしているかどうかを検討した．その結果，条件が成立した症例は60例（93.75%）であり，したがって残りの4例は対象から除外した．

そこで，2分から16分までの8つの ICG 濃度を使って求めた60例の3つの K・ICG（K）の値は $K_{0.5}$ では $0.1255 \pm 0.0485 min^{-1}$（Mean±SD），$K_{1.0}$ は $0.1141 \pm 0.0455 min^{-1}$，$K_{3.0}$ は $0.0953 \pm 0.0437 min^{-1}$ となった（図2）．ここで図から明らかなように $K_{0.5} > K_{1.0} > K_{3.0}$ を満たしていた症例は58例であった．

また，上の K・ICG を求めるための回帰直線の相関係数は0.5mg/kg 負荷では－0.9978±0.0017（最小－0.9905），1.0mg/kg 負荷では－0.9977±0.0021（最小－0.9915），3.0mg/kg 負荷では－0.9971±0.0025（最小－0.9876）であった．これらの相関係数の99%信頼限界は－0.8343であり，60例全例99%以上

図2　各負荷量による消失率の変動

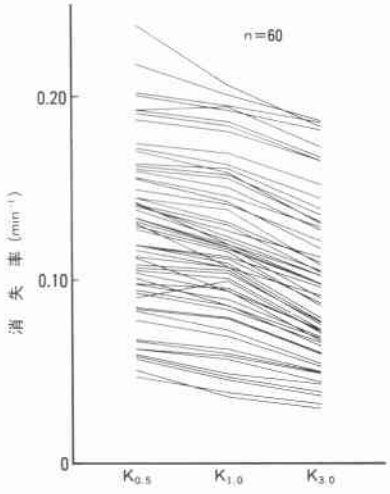
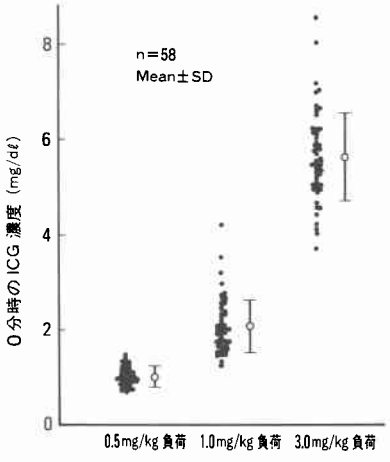


図3　各負荷量における0分時の ICG 濃度



の信頼性があった．

2）負荷量の補正

条件（7）（8）を満たした58例についてK•ICGを求めた回帰直線より各負荷の0分時のICG血中濃度(C_0)を求めた(**図3**)．0.5mg/kg負荷は1.026±0.200 mg/ml，1.0mg/kg負荷は2.064±0.553mg/ml，3.0 mg/kg負荷は5.608±0.915mg/mlであった．これらの値を（4）式に代入して1.0，3.0mg/kgの実際の負荷量($D_{1.0}$，$D_{3.0}$)を求めた(**図4**)．$D_{1.0}$は1.009±0.204 mg/kg，$D_{3.0}$は2.796±0.470mg/kgとなった．$D_{1.0}$はほぼ予定量に等しく正確に負荷されていたのに対し，$D_{3.0}$は予定量より有意に低い量しか負荷されていなかった（$p<0.01$）．

3）K・ICGの補正

K4からK14までの11個のKxはx分におけるK・ICGとみなすことができる．したがって，横軸を時間にして11個のK・ICGをプロットし，その相関をみた(**表2**)．相関係数の平均値は0.5mg/kg負荷では−0.7791±0.1973，1.0mg/kg負荷では−0.8083±0.1749，3.0mg/kg負荷では−0.7091±0.2334となった．このうち5％未満の危険率で有意に相関した症例は0.5mg/kg負荷では49例（84.5％），1.0mg/kgでは50例(86.2％)，3.0mg/kg負荷では41例(70.7％)あった．また，0.5mg/kg負荷における各時間のK•ICGの値はK4の0.1414±0.0564min^{-1}からK14の0.1097±0.0433^{-1}まで順次減少した(**表3**)．ここでKxの平均値をグラフにプロットしてみると相関係数−0.9971を示し，きれいにほぼ一直線上に並んだ(**図5**)．以上より対象58例は$K(t) \fallingdotseq -K' \cdot t + K_0$を満たしていると判断した．

図4　負荷量の補正（1.0，3.0mg/kg）

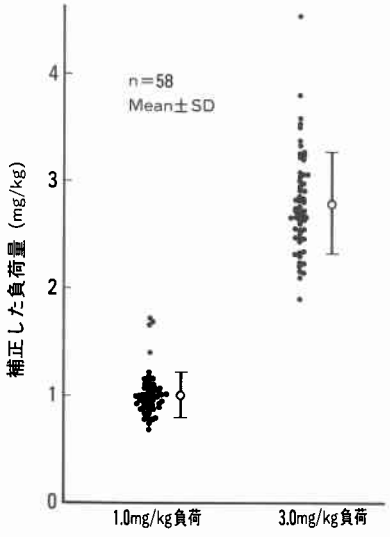


表2　負荷量別にみた各時間における消失率の相関

負荷量 (mg/kg)	相関係数	相関率(%) ($p<0.05$)
0.5	−0.7791±0.1973	84.5
1.0	−0.8083±0.1749	86.2
3.0	−0.7091±0.2334	70.7

(n=58, Mean±SD)

表3　0.5mg/kg負荷時の各時間における消失率

	消失率 (min^{-1})	検定
K 4	0.1414±0.0564	$p<0.01$
K 5	0.1379±0.0545	$p<0.01$
K 6	0.1339±0.0529	$p<0.01$
K 7	0.1315±0.0538	$p<0.01$
K 8	0.1282±0.0542	$p<0.01$
K 9	0.1247±0.0519	$p<0.01$
K10	0.1215±0.0512	$p<0.05$
K11	0.1185±0.0468	$p<0.01$
K12	0.1143±0.0439	NS
K13	0.1143±0.0453	$p<0.01$
K14	0.1097±0.0433	

(n=58, Mean±SD)

図5　各時間における消失率の変動（0.5mg/kg）

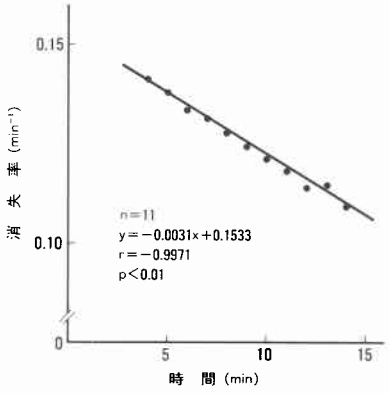
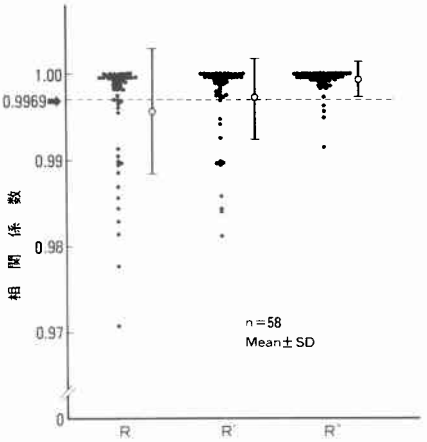


表4　負荷量別にみた0分時と従来の消失率

負荷量 (mg/kg)	K_0 (min^{-1})	K (min^{-1})	検定
0.5	0.1533±0.0628	0.1251±0.0486	$p<0.01$
1.0	0.1387±0.0587	0.1139±0.0457	$p<0.01$
3.0	0.1089±0.0513	0.0952±0.0438	$p<0.01$

(n=58, Mean±SD)

図6　各補正によるRmax算出時の相関係数（R：従来の算出法，R'：負荷量を補正した算出法，R″：負荷量と消失率を補正した算出法）



そこで，11点より求めた回帰直線をこの（6）式にあてはめ，0分時のK・ICG（K_0）を求めた（**表4**）．0.5mg/kg負荷では0.1533±0.0628min^{-1}，1.0mg/kg負荷では0.1387±0.0587min^{-1}，3.0mg/kg負荷では0.1089±0.0513min^{-1}となり，それぞれのKに比べ高値を示した（$p<0.01$）．

4）Rmax

以上の結果より従来の方法のRmax（R），負荷量を補正したRmax（R'），さらにK・ICGも補正したRmax（R″）をそれぞれ求めた．Rは1.395±2.070mg/kg•min，R'は1.392±2.206mg/kg•min，R″は0.984±0.691mg/kg•minであった．ここでRとR'，R'とR″とは有意差を認めた（$p<0.01$）．また，これらRmaxを求めるときに用いたLineweaver Burk回帰直線の相関係数を求めるとRでは0.9957±0.0072，R'では0.9972±0.0046，R″では0.9994±0.0010となった（図6）．この相関係数の95%信頼限界は0.9969である．したがって，5%未満の危険率で相関していた症例はRでは40例（68.97%），R'では47例（81.03%），R″では54例（93.10%）となった．

5）Rmaxの信頼度の判定

対象64例を**表1**に示したRmaxの信頼度の判定基準に照らし合わせてみたところ5項目すべてを満たした症例は40例（62.50%）であった．これに対し，負荷量を補正したR'では47例（73.44%），負荷量とK•ICGを補正したR″では54例（84.38%）であった．

考　察

Indocyanine green（ICG）は，1957年Foxら[15]により心拍出量の測定に使用されたものである．しかし，その後ICGは体内において肝臓でのみ排泄処理されることがわかり，また腸肝循環しないという特徴より肝臓の排泄機能検査に用いられるようになった[16]．当初の研究[10]ではICGの血中濃度を時間的に追ってみると，片対数グラフではほぼ一直線になるため血中濃度C（t）は

$$C(t)=A\cdot e^{-kt} \qquad (1)$$

で表された．この時C（t）の対数を微分した値は

$$-\frac{d}{dt}\ln C(t)=k \qquad (2)$$

と定数となり，これが血中消失率（K•ICG）として肝機能の指標に用いられるようになった．しかし，血中消失率は肝細胞の排泄能力だけではなく他の条件により影響を受ける．たとえば，肝硬変症などの門脈圧亢進症では肝内外に多くシャントを形成するため肝細胞に輸送される単位時間あたりのICGの量は減少しているし，閉塞性黄疸では一度排泄されたICGの血液内への逆流が起こっている．肝血流量，肝シャント量，胆汁流速などはICG濃度に影響するものであり，その時間的変化より求めた消失率も当然これらに影響されてしまうことになる．

1970年になりPaumgartnerら[5]はMichaelis Mentenの理論[12]を応用して肝そのものの排泄能力を反映した指標を提案した．すなわち，ICGの反応速度（v）は負荷量（D）に比例し，

$$v=K\cdot D \qquad (9)$$

となるが，負荷量が非常に大きくなると反応速度はこの式とはならず，ある一定の最大速度に達してしまい負荷量とは無関係になることを証明した．この最大速度がICG最大除去率（Rmax）である．RmaxはK•ICGと違い血流量や胆汁流速には影響されないため肝障害患者の術式決定などに優れた指標として使用されている．

Rmaxは2つ以上の違った負荷時のK・ICGを求め，その値をさらにLineweaver Burk式[11]

$$\frac{1}{V}=\frac{Km}{Rmax}\times\frac{1}{D}+\frac{1}{Rmax} \qquad (3)$$

に代入して算出される．したがって，初め小さな誤差であっても大きく影響してしまう危険性がある．実際にまれではあるが，異常な高値や負の値を示すことがある．また，たとえ適当と思われる値でも誤差が重なっ

て偶然に求まったかもしれない．われわれは検査時の誤差をできるだけ少なくするため採血ルートを確保して行っている．また，ICGの注入時間の誤差を少なくするため1.0, 3.0mg/kg負荷では溶解濃度を高くし注入量を減らすように工夫している．それでも求められたRmaxが他の肝機能検査とかけ離れていたりするとはたして信頼して良いかどうか不安になるのが実情である．そこでわれわれは信頼度の判定基準（**表1**）を作り実際に算出された値をその基準に照らしあわせてから臨床に応用している．

まず第1条件として検査期間中の循環動態が安定していることがあげられる．これは食道静脈瘤などによる吐血で循環動態が変化すると肝血流量が影響されるばかりではなく肝機能そのものも変化するからである．われわれは3回の負荷試験を循環動態が安定していると思われる時期に原則として連日行うようにしており，今回の対象症例は5日以内に施行した症例のみを選んだ．次の条件は3回の負荷試験とも各時間の血中濃度の間に

$$C_{2n} > C_{2(n+1)} \qquad (7)$$

が成立することである．これは（5）式からみて当然のことであり，われわれが対象とした64例中60例（93.75%）がこの条件を満たしていた．さらに信頼度の基準としてこれらの血中濃度の分布が相関していることが条件となる．この点$C_{2n} > C_{2(n+1)}$を満たした60例全例が99%以上の信頼性をもって相関していた．しかし，この相関はほぼ一直線になることが必要であることを考えればただ相関していただけでは不十分である．60例の相関係数の分布からみて0.995以上あることがより望ましいと考えた．ここで（7）が不成立であった4例の相関係数をみればすべてが0.99以下の値であり，この点でもうなずける条件である．第4の条件は3つのK・ICGが

$$K_{0.5} > K_{1.0} > K_{3.0} \qquad (8)$$

を満たすことである．たとえば2つの負荷量D_1，D_2（$D_1 < D_2$）のK・ICGがK_1，K_2の時，Lineweaver Burk理論に従うと図1に示すように$K_1 = K_2$ならばRmaxは無限大になり，$K_1 < K_2$ならば負の値になってしまう．したがって，Rmaxが正の値を示すには$K_1 > K_2$が必要条件となる．（7）の条件を満たした60例中58例（96.67%）がこの（8）を満たしていた．不成立の2例をみるとK・ICGを求めるときの相関係数が0.9905と0.9915であり採血時の誤差が原因と考えられた．続いてLineweaver Burk座標に3つのK・ICGをプロットした時に3点が相関していることである．これはPaumgartner[5]の理論から証明されることである．ここで3点の場合の95%信頼限界は0.9969であり，先の条件を満たした58例のうち40例（68.97%）が有意の相関を示した．

以上よりわれわれが作成したRmaxの信頼度の判定基準をすべて満たしていたのは64例中40例（62.5%）に過ぎなかった．このように検査時ICGの注入や採血を注意深く行っても約3分の1近くは信頼できない結果となったため，その他に誤差を生じる原因はないか検討してみた．Rmaxは最終的にLineweaver Burk座標により求めるが，この座標の横軸は負荷量，縦軸は反応速度である．反応速度は（9）式で示したように負荷量とK・ICGで決定される．そこで，この2つの因子について再検討してみた．

まず3つの負荷における0分時の血中濃度（C_0）を平均値でみると，それぞれ1.026, 2.064, 5.608mg/mlであった．ここでICGをx倍注入すればC_0もx倍になるはずであるが，われわれの結果では1.0mg/kg負荷ではほぼ2倍になっていたのに対し，3.0mg/kg負荷では予測よりやや低値を示した．さらに，これらの分散をみると3.0mg/kg負荷においてきわだってバラついていた．われわれはC_0を濃度の回帰直線より求めたが，この方法のために高濃度の時予想より低値を示したのであれば1.0mg/kg負荷でも予想より低くなければならず，また分散も広がらないはずである．したがって，3.0mg/kg負荷においてのみ低い値になった原因はC_0の求めかたではなく，高濃度の負荷のときに生じる誤差のためである．この誤差を生じる原因について検討してみると，まず検者側からは注入量の誤差と注入に要する時間の違いが考えられる．しかし，われわれは高濃度の時注入時間が長くならないように注入濃度を濃くして差がでないように工夫している．また，患者側からみると肝機能，循環血液量などが関与しているが，われわれはいずれも安定時に検査しており考慮する必要はないと思われる．以上より3.0mg/kg負荷時に予測より低い値になった原因は注入量の誤差であるといえる．したがって，0分時の血中濃度から実際に負荷された量を求め補正する必要があると判断した．そこでわれわれは検査期間中，循環血液量が一定であることと0.5mg/kg負荷では正確に注入されたことの2点を仮定とし，（4）式により1.0, 3.0mg/kg負荷時の実際の負荷量を補正してみた．すると1.0mg/kg負荷では平均1.009mg/kgとほぼ予定量に一

致していたが，3.0mg/kg負荷では2.796mg/kgと有意に低い量しか負荷していないことが判明した．さらに，個々にみれば予定量とかなりの差を認める症例もあり，実際に負荷された量を補正する意義は高いと思われた．また，この方法を用いるとたとえ負荷量を間違えたりわからなくとも実際の負荷量が算出されるという利点もある．このようにして補正した負荷量を用いてRmaxを計算してみると先の信頼度判定基準を満たした症例は47例（73.44%）に増加した．

つぎにK・ICGについて検討してみた．ICGの血中濃度の時間的推移はone compartment theoryで表されてきた．しかし，その後肝細胞に取り込まれたICGは胆管へ排泄されるだけではなくわずかではあるが血液内逆流するといういわゆるtwo compartment theory[13]が導入された．これによればICGの血中濃度は

$$C(t)=A\cdot e^{-k1t}+B\cdot e^{k2t} \qquad (5)$$

で表され，K・ICGも

$$K\cdot ICG=K(t)=-\frac{d}{dt}\ln C(t)$$

$$=-\frac{d}{dt}\ln(A\cdot e^{-k1t}+B\cdot e^{-k2t})$$

$$=\frac{K_1\cdot A\cdot e^{-k1t}+K_2\cdot B\cdot e^{-k2t}}{A\cdot e^{-k1t}+B\cdot e^{-K2t}}$$

$$=K_2+\frac{A\cdot(K_1-K_2)}{A+B\cdot e^{(K1-K2)t}} \qquad (10)$$

と下に凸の減少関数でK_2に収束することになり，定数ではなく変化するものであるといえる．文献的にみても最近K・ICGは変化するという報告がある[17)18)]．われわれも先にK・ICGの時間的推移を詳細に検討し，15分以内に限るならばK・ICGはほぼ一次関数的に減少しており，

$$K\cdot ICG=K(t)\fallingdotseq -K'\cdot t+K_0 \qquad (6)$$

という近似式を発表した[14)]．今回の対象58例に対しても同様の検討を行ったところ先の報告以上にこの近似式を支持する結果を得た．このようにK・ICGが時間的に変化するものであるとすれば反応速度（V）も

$$V(t)=K(t)\cdot D \qquad (11)$$

のように時間の関数になるはずである．ここで，Michaelis Mentenの理論[12)]とは反応速度（V）は基質濃度（D）に比例するが，Dが大量になるとある一定の値に収束するという考えである．彼らが提唱したこの理論でいう反応速度とは初速度のことである．反応が一次反応であれば反応速度恒数（K）は一定であるから反応速度も一定となりそのまま初速度として使用することができる．しかし，ICGの反応は時間的にKが変化するため初速度を求めてからでなければMichaelis Mentenの理論を応用することができない．このため，Lineweaver Burk式における反応速度も初速度すなわちV(0)でなければならず，K・ICGもK(0)が必要となる．このK(0)はわれわれが作成した（6）式のK_0より求めることができる．そこで負荷量を補正したうえさらにK・ICGとしてK_0を用いてRmaxを算出してみた．その結果，対象64例中54例（84.38%）が信頼度の判定基準を満たした．

以上，負荷量およびK・ICGを補正することによりRmaxの信頼度を高めることが可能となった．このように補正して求めたRmaxが信頼基準を満たしていたならばわれわれは肝予備能の指標として最重要視していきたいと考えている．

結　語

1）われわれはICG Rmax算出値の信頼度の評価判定基準を以下のごとく設けた．

a）検査期間中，循環動態が安定していること．

b）各時間の血中濃度の間には次式を満たすこと．

$C_{2n}>C_{2(n+1)}$（n：1，2，3，4，5，6，7）

c）各時間の血中濃度の相関係数はほぼ1であること．

d）各負荷の血中消失率の間には次式を満たすこと．

$K_{0.5}>K_{1.0}>K_{3.0}$

e）各負荷の反応速度の相関係数はほぼ1（0.9969以上）であること．

2）対象64例中1）の条件を満たしたものは40例（62.50%）にすぎなかった．

3）ICGの0分時の濃度を利用して実際に負荷された量を算出し，それを用いてRmaxを求めたところ47例（73.44%）が条件を満たした．

4）さらにK・ICGの時間的変化より0分時のK・ICGを求めRmaxを算出してみると，54例（84.38%）が1）の条件を満たした．このことからRmaxの信頼度を高めるためには負荷量と消失率の補正が必要であるといえた．

文　献

1）水本龍二：ICG Rmax外科応用．薬理と治療 12：447—461，1984

2）高崎　健：肝切除術に対する残存肝機能推測法の考察．日外会誌　79：1526—1534，1978

3）吉川　澄：肝予備能に及ぼす手術侵襲の影響—肝

切除の適応と限界一．日外会誌 82：885—897, 1981
4) 熊沢健一，芳賀駿介，川田裕一ほか：食道静脈瘤硬化剤注入療法の心肺機能に対する影響．日消病会誌 82：391—397, 1985
5) Paumgartner G, Probst P, Kraines R et al: Kinetics of indocyanine green removal from the blood. Ann NY Acad Sci 170：134—147, 1970
6) Rikkers LF, Moody FG: Estimation of functional reserve of normal and regenerating dog livers. Surgery 75：421—429, 1974
7) 野口 孝：閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究．日外会誌 80：931—940, 1979
8) 池田義和，前田昌純，東島哲也ほか：ICG Rmax 測定の検討．薬理と治療 12：293—298, 1984
9) 上原鳴夫，角田冨士男，水谷幸之祐ほか：ICG Rmax 異常値例の検討と測定法の標準化について．薬理と治療 12：319—325, 1984
10) Leevy CM, Smith F, Longueville J et al: Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. JAMA 200：236—240, 1967
11) Lineweaver H, Burk D: The determination of enzyme dissociation constants. J Am Chem Soc 56：658—666, 1934
12) Michaelis L, Menten ML: Die kinetik der invertinwirkung. Biochemische Zeitschrift 49：333—369, 1913
13) Wheeler HO, Meltzer JI, Bradley SE: Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease. J Clin Invest 39：1131—1144, 1960
14) Kumazawa K, Kikuchi T, Oishi T et al: Variations in the disappearance rate of indocyanine green. Jpn J Surg 18：1—6, 1988
15) 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 Staff Meet Mayo Clin 32：478—484, 1957
16) Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI: Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. Proc Soc Exp Biol Med 99：11—14, 1958
17) 横須賀甫，永山和男，相沢健彦ほか：ICG Rmax 値についての基礎的検討—消失率の経時的変化との関連において—．薬理と治療 12：285—291, 1984
18) 小関和士：ICG Rmax 測定法の標準化に関する一考察—特に採血時間の設定と“Initial dose”に関する問題点について—．薬理と治療 12：303—309, 1984