

# 下垂体腺腫に対するインドシアニンググリーンを用いた術中蛍光造影

武藤 淳<sup>\*1</sup> 峯 裕<sup>\*2</sup> 西山 悠也<sup>\*1</sup>  
早川 基治<sup>\*3</sup> 村山 和宏<sup>\*4</sup> 廣瀬 雄一<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> 藤田医科大学医学部 脳神経外科、<sup>\*2</sup> 東京医療センター 脳神経外科

<sup>\*3</sup> 藤田医科大学岡崎医療センター 脳神経外科、<sup>\*4</sup> 藤田医科大学医学部 放射線科

## 序 章

下垂体腺腫の手術において、正常下垂体と腫瘍の分別は、術者の経験によるところが大きい。本稿では、我々が開発した術中 ICG 投与後に内視鏡から近赤外線照射をすることによる術中蛍光造影にて、手術中にリアルタイムに正常下垂体を同定しながら腫瘍を摘出する方法を述べる。

## 1. 対象と方法

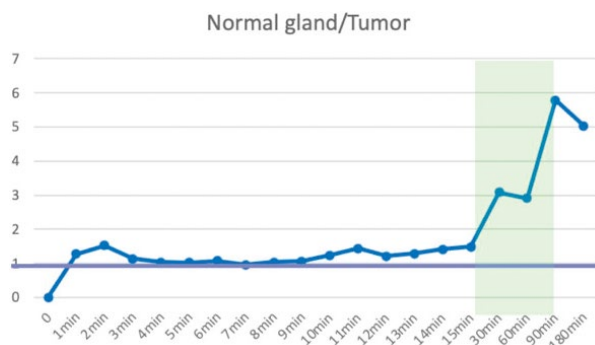
対象は下垂体腺腫と診断された患者 25 人(非機能性下垂体腺腫 20 例、成長ホルモン産生性 3 例、プロラクチン産生性 2 例；年齢 25–75 歳)で。術中に ICG 12.5mg を投与し、近赤外線照射装置 (CLV-S200IR (Olympus)) を用いて Delayed-window ICG (DWIG) テクニックで観察した。ガドリニウム (Gd) 造影剤を投与しながら撮影する Dynamic Contrast Enhanced (DCE) perfusion MRI 撮影<sup>1)</sup> を術前に行い、 $K^{trans}$ 、 $K^{ep}$ 、 $V_p$ 、 $V_e$  の 4 つのパラメーターで Gd の動態を 8 例で詳細解析行った。尚、本研究は特定臨床研究 (jRCTs041190064) で行っている。

## 2. 結 果

内視鏡からの近赤外線光照射にて、25 例全例で手術中に正常下垂体の位置を確認出来た。蛍光発光値は相対値であるため、血液からの蛍光発光値を基準として解析した。正常下垂体、下垂体腫瘍の蛍光発光輝度は血液との比をとり、Signal Background Ratio (SBR) として時間変化を測定した。正常下垂体/血液 (SBRg) は 15 分後から上昇し、90 分後に最大  $4.5 \pm 3.4$  を示した。一方、下垂体腫瘍/血液 (SBRt) は 0.8–1.5 程度で推移し、蛍光値には有意差を認めた。(P<0.001) 正常下垂体と腫瘍の比である SBR g/t は投与 15 分後から上昇して 90 分後に最大値  $5.8 \pm 4.9$  を示し、両者の蛍光発光の差異が明らかとなった(表)。

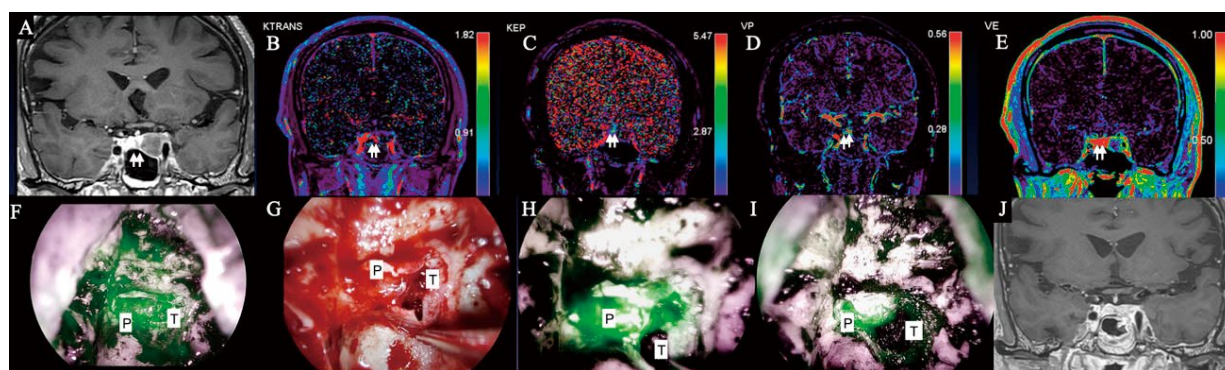
DCE perfusion MRI にて  $K^{trans}$ 、 $K^{ep}$ 、 $V_p$ 、 $V_e$  の 4 つのパラメーターを解析したところ、SBR g (P=0.0032) と SBRt (P<0.001) は permeability を示す  $K^{trans}$  と比例関係を認めた。他のパラメーターは関連性を認めず、正常下垂体と下垂体腺腫間で ICG 蓄積に時間差を生ずるメカニズムへの permeability の関与が示唆された。

表. 蛍光輝度の時間変化(正常下垂体の輝度/腫瘍の輝度)



## 3. 症 例

62 歳男性。somatotroph PitNET の症例。Gd-MRI (Coronal 図 A) により、下垂体は正常 (白矢印)。Gd-MRI (図 A) では正常下垂体は濃染 (白矢印) され、腺腫は somatotroph PitNET が示唆された。入院時の成長ホルモンとソマトメジン C 値は  $9.2 (0-2.7 \text{ ng/mL})$  と  $627 (76-228 \text{ ng/mL})$  であり、先端巨大症の診断基準を満たした。DCE perfusion-MRI で正常下垂体 (二重矢印) の  $K^{trans}$  (図 B)、 $K^{ep}$  (図 C)、 $V_p$  (図 D)、 $V_e$  (図 E) は腫瘍と比較して高い強度を示していた。手術中に ICG 12.5mg を投与し、DWIG 法にて術中蛍光造影を施行。ICG 投与後、15 分程度は腫瘍と正常下垂体から同様の蛍光発光を検出することができた (ICG 投与後 10 分 図 F、T: 腫瘍、P: 正常下垂体)。下垂体腫瘍を確認後、明視野にて腫瘍を正常下垂体から摘出した (図 G)。30 分後 (図 H) および 90 分後 (図 I) では正常下垂体は蛍光発光を維持したが、腫瘍は徐々に発光が減少し消失した。以上より、正常下垂体が明視野で識別困難な場合、強く蛍光発光する組織は正常下垂体の可能性が高く、術中蛍光造影は正常下垂体を特定し組織摘出するのに役立つ。術後 Gd-MRI で肉眼的全摘出が確認された (図 J)。病理検査の結果、somatotroph PitNET であった。術後ホルモン濃度は正常化し、8 ヶ月後の成長ホルモンとソマトメジン C の濃度はそれぞれ 1.4 と 218 であった。



図

#### 4. 考 察

我々は、ICGによる術中蛍光造影にて脳脊髄腫瘍を蛍光発光させる特定臨床研究を2019年より行っている。既存の報告として観察24時間前に5.0mg/kg投与を行うSecond window ICGテクニック(SWIG)があり、転移性脳腫瘍で結果を報告した<sup>2)</sup>。その後、プロトコル改良を行い、観察の少し前に減量したICG量を術中投与するDelayed window ICGテクニックを開発した。その結果を、髄膜腫<sup>3)</sup>、脊髄神経鞘腫<sup>4)</sup>にて報告した。

本研究はDWIG法を下垂体手術に応用した研究である。Dynamic MRIの概念から、脳血流の可視化に頻用されているICGを用いた血流の差異で下垂体腺腫と正常下垂体の分別を試みる報告がある<sup>5)~7)</sup>。しかし、ICGの血中半減期は約3分と短く観察が困難である<sup>8)</sup>。本研究では投与後15分以降の正常下垂体や下垂体腺腫の蛍光発光の差を示した。その理由は血流変化だけでは説明出来ないため、Gd造影剤を投与しながら撮影するDCE perfusion MRIにて造影剤の動態を測定、解析した。その結果、腫瘍の蛍光発光と $K^{trans}$ 、正常下垂体の蛍光発光と $K^{trans}$ に相関関係があり、血管透過性(Permeability)の差が蛍光発光の時間差を生じていることを示した。以上より、ICGによる蛍光発光はEnhanced Permeability and Retention (EPR)効果<sup>9)</sup>が関与している可能性があることが示唆された。

#### 結 語

下垂体腫瘍の手術で正常下垂体と腫瘍の肉眼的識別が困難な場合や機能性下垂体腺腫の腫瘍全摘を目指す場合に、DWIGテクニックによるICG術中蛍光造影は、低侵襲かつリアルタイムに正常下垂体の局在を確認し腫瘍摘出可能な有用な方法である。

#### 参考文献

1) Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. Feb 1991;17(2):357-67. doi:10.1002/mrm.

1910170208.

2) Muto J, Mine Y, Nakagawa Y, et al. Intraoperative real-time near-infrared optical imaging for the identification of metastatic brain tumors via microscope and exoscope. *Neurosurg Focus*. Jan 2021;50(1):E11. doi:10.3171/2020.10.Focus20767.

3) Muto J, Mine Y, Nishiyama Y, et al. Intraoperative Real-Time Near-Infrared Image-Guided Surgery to Identify Intracranial Meningiomas via Microscope. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16doi:10.3389/fnins.2022.837349.

4) Muto J, Mine Y, Nagai S, et al. Utility of intraoperative real-time near-infrared fluorescence surgery for spinal schwannoma. *Neurosurg Focus Video*. Jan 2022;6(1):V12.

5) Amano K, Aihara Y, Tsuzuki S, Okada Y, Kawamata T. Application of indocyanine green fluorescence endoscopic system in transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Acta Neurochir (Wien)*. Apr 2019;161(4):695-706. doi:10.1007/s00701-018-03778-0.

6) Inoue A, Kohno S, Ohnishi T, et al. Tricks and traps of ICG endoscopy for effectively applying endoscopic transsphenoidal surgery to pituitary adenoma. *Neurosurg Rev*. Sep 5 2020;doi:10.1007/s10143-020-01382-4.

7) Hide T, Yano S, Shinojima N, Kuratsu J. Usefulness of the indocyanine green fluorescence endoscope in endonasal transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. May 2015;122(5):1185-92. doi:10.3171/2014.9.jns14599.

8) 日本病院薬剤師会. 医薬品インタビューフォーム「ジアグノグリーン 注射用 25m」. 2016;

9) Maeda H, Tsukigawa K, Fang J. A Retrospective 30 Years After Discovery of the Enhanced Permeability and Retention Effect of Solid Tumors: Next-Generation Chemotherapeutics and Photodynamic Therapy-Problems, Solutions, and Prospects. *Microcirculation*. Apr 2016;23(3):173-82. doi:10.1111/micc.12228.