

Title	Clinical Applications of ICG Finger Monitor in patients with liver disease
Author(s)	石上, 佳孝
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39303">https://hdl.handle.net/11094/39303</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	いし がみ よし たか 石 上 佳 孝
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 6 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 月 1 1 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Clinical Applications of ICG Finger Monitor in patients with liver disease (ICG クリアランスメーターの肝疾患患者への臨床応用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 松 沢 佑 次 教 授 網 野 信 行

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

インドシアニングリーン (ICG) 検査は肝機能検査として臨床的に不可欠な検査のひとつであるが、正確な肝予備力を評価するためには頻回の負荷、採血が必要となり手技的にも誤差を生じ易い。そこで我々は光電比色法を生体に応用し非観血的連続 ICG 測定法であるフィンガーピース法を新たに開発し、このシステムの精度を正常ボランティアで検定するとともにこのシステムを慢性肝疾患患者に応用し若干の新たな知見を得た。

#### [方 法]

まず酸素飽和化ヘモグロビン、不飽和ヘモグロビンの等吸収波長810nmと組織吸収の影響を受けにくい近赤外光領域940nmの2波長について新たなオプティカルモデルを作成し(論文 Fig.3)新たな信号補正法(論文式10)を作成した。ついでこの演算式にもとづき単波長 LED、フォトダイオードをプリント基盤上に実装したフィンガーピースセンサー(論文 Fig.1)を作成し、(論文 Fig.2)のような演算回路を設計した。

このシステムを用いて、20例の健常ボランティアについてシステムの検定を行った。次に263例(ボランティアを含む)の慢性肝疾患症例(うち肝生検にて診断された98例を含む)について2台の本システムを用いて誤差検定を行うとともに各疾患における血漿消失率(XKICG)および15分後血中停滞率(XR15)を求め、同時に従来採血法と比較した。

また体内薬物動態を検討するための薬物速度論的パラメーター T<sub>1/2</sub>についても各病態ごとに検討を行った。

#### [成 績]

正常ボランティアを用いた検討では、本システム採血法で求めた血中 ICG 濃度との間に  $y = 0.136 + 1.40x$  ( $r = 0.998$ ,  $p < 0.001$ ) と高い正の相関関係を認めた。ICG 静注後60分までの観察では、本システムの信頼限界は0.04mg/dl(静注後30分に相当)であり、血中停滞率測定に必要な15分後まででは十分な信頼性を有していると考えられた。

本システムで得られた正常例の ICG 消失曲線ではボーラス注入後約20-30秒で鋭い立ち上がりを示し、ついで約30秒後に再循環波と思われる2つめのピークが認められた。次いで注入後約5分後に波形は安定し指数関数的低下を示した。しかし肝硬変患者の約10%に波形が安定せず5分以上経過しても波打ち現象を示す症例が認められた。この現象は同時に測定した2台ないし3台のセンサーで同時に観察され、システムの故障等に起因するものではないと考え

られた。

システムの故障等で検討ができなかった19例を除く臨床検討症例244例のうち、慢性肝疾患は196例であった。採血法との比較では XKICG, XR15 はそれぞれ ( $r = 0.886$ ,  $0.912p < 0.001$ ,  $n = 196$ ) と高い正の有意の相関を示した。正常ボランティアでは  $XK = 0.156 \pm 0.064$ ,  $XR15 (\%) = 8.0 \pm 4.7$  ( $n = 20$ ) であったのに対し慢性肝炎群では  $0.129 \pm 0.060$ ,  $18.0 \pm 9.8$  ( $n = 92$ ) , 肝硬変群では  $0.048 \pm 0.025$ ,  $51.5 \pm 16.6$  ( $n = 59$ ) , 原発性肝癌では  $0.059 \pm 0.031$ ,  $45.4 \pm 18.8$  ( $n = 92$ ) であり、それぞれ正常群と肝癌・肝硬変群, 慢性肝炎群と肝癌・肝硬変との間に0.1%以下の危険率で有意差を認めた ( $p < 0.0001$ , ANOVA)。XR15の正常範囲を10%以下とすると specificity は70%, sensitivity は81.3%であった。

36例について  $T_0$  (sec) を検討すると、正常例では  $T_0 = 24.9 \pm 6.3$  ( $n = 10$ ) , であったのに対し慢性肝炎群では  $26.6 \pm 7.4$  ( $n = 19$ ) , 肝硬変群では  $17.1 \pm 4.5$  ( $n = 7$ ) と、肝硬変群で有意に  $T_0$  の低下が見られた。 ( $p < 0.01$ , ANOVA)

[総括]

- 1) ICG 非観血的連続測定法であるフィンガーピース法を開発した。
- 2) 正常ボランティアを用いた検討では本システムは採血法と高い有意の正の相関関係を示し、臨床検査に必要とされる十分な精度を有すると考えられた。
- 3) 本システムで観察された血中 ICG 消失曲線は、注入後20-40秒後に鋭く立ち上がり再循環を繰り返しながら約5分で安定化した。一部の症例では長時間にわたって振動現象を示す症例が認められた。
- 4) 慢性肝疾患患者について本システムを検定した結果、疾患の進行とともに有意に KICG は減少する傾向を認め、本システムは臨床的に優れた検査法である事が明らかとなった。
- 5) ICG 出現時間  $T_0$  は肝硬変患者で有意に増加していた。薬物速度論的には  $T_0$  は肘静脈、心・肺系、末梢循環における滞留時間の総和と考えられ、肝硬変においては循環速度が増大している事が確認された。これは肝疾患においては循環動態は hyperdynamic な状態になっている事を示すデータと考えられた。

以上のごとくフィンガーピース法は患者に与える侵襲が少なく、従来法では測定が困難であった高い時間分解能について正確な ICG 血中動態を反映するため、臨床検査としてあるいは薬物動態の研究法としてきわめて有用な方法である事が示された。

## 論文審査の結果の要旨

色素 (ICG) を用いた負荷試験は肝予備力を反映するとされ従来臨床的に頻用されてきたが、負荷試験であるため頻回の採血を要し手技による誤差や患者に対する負担が避けえなかった。そこで採血を必要としない非侵襲的検査法について検討が行われてきたが未だ成功していない。本研究では測定部位を血流の豊富な指尖部とし、精度の高い最新の光センサーを用いるとともに、新しい信号補正法を開発してマイクロコンピュータで演算を行うことにより臨床応用に足る精度を有する機器の開発に成功した。本機により従来明らかでなかった ICG 負荷直後の血中動態が初めて高い時間分解能で明らかになり、多数の慢性肝疾患症例への臨床応用では各慢性肝疾患で検査値に有意差を認め定量的な診断の可能性が示された。またその血中消失曲線を薬物速度論によるシミュレーションを応用することによりその波形に与える変化要因を分析、推定した結果、ICG 初期消失波形には血流要素が深く関与していること、ICG の拡散の悪さが検査値に影響を与えることなどが示された。これは従来採血法では明らかにされなかった点である。すなわち本法によって肝疾患やその他の疾患における循環動態が非侵襲的に詳細に測定可能となった。

以上のように本研究は従来その有効性が確立されていた色素希釈法を最新の技術を用いて非侵襲的検査として新たに開発したのみならず、新たな研究分野を開く基礎的研究手段として検討した点が独創的であり、学位に値すると考えられる。