

CASE REPORT

## 小型肺癌の中枢側メルクマールとして indocyanine green の気管支壁局注が有用であった 1 例

荒木恒太<sup>1</sup>・平野 豊<sup>1</sup>・林 直宏<sup>1</sup>・松本千晶<sup>2</sup>・八杉昌幸<sup>2</sup>・  
池田元洋<sup>2</sup>・尾形佳子<sup>2</sup>・玄馬顕一<sup>2</sup>・鷺尾一浩<sup>1</sup>

### Case Report: Indocyanine Green Injection into the Bronchial Wall Was Useful as a Central Side Marker in Resecting Small Lung Cancer

Kota Araki<sup>1</sup>; Yutaka Hirano<sup>1</sup>; Naohiro Hayashi<sup>1</sup>; Chiaki Matsumoto<sup>2</sup>; Masayuki Yasugi<sup>2</sup>; Genyo Ikeda<sup>2</sup>; Yoshiko Ogata<sup>2</sup>; Kenichi Gemba<sup>2</sup>; Kazuhiro Washio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Chugoku Central Hospital, Mutual Aid Association of Public School Teachers, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Markers are required for partial resection of tumors that are difficult to identify intraoperatively. Virtual-assisted lung mapping (VAL-MAP) achieves simultaneous multiple mapping on the lung surface, enabling the resection range to be simulated more accurately than with conventional marking. Indocyanine green (ICG) gives good visibility as the dye used in VAL-MAP. However, since VAL-MAP cannot be used as a central side marker, there is a risk of the surgical margin of the central side closing. We attempted to use ICG injected into the bronchial wall as a central side marker. **Case.** In an 87-year-old woman who had undergone right lung S<sup>1</sup>+2a segmentectomy for adenocarcinoma six years earlier, a new ground-glass nodule appeared, and wedge resection was planned for the diagnosis and treatment. Three mappings were placed on the lung surface using ICG-VAL-MAP, and ICG was injected into the bronchial wall of B<sup>4b</sup> on the central side of the tumor. During the operation, the bronchial-injected ICG was confirmed in the interlobar fissure with near-infrared fluorescence imaging, and wedge resection was performed using this as a deep marker. The resection margin was 2.2 cm. No adverse events were observed. **Conclusion.** ICG injected into the bronchial wall can serve as a central side marker.

(JLCC. 2022;62:1014-1020)

**KEY WORDS** — VAL-MAP, ICG, Central side marker, Small lung cancer

Corresponding author: Kota Araki.

Received June 9, 2022; accepted July 22, 2022.

**要旨** — **背景.** 視触診困難な肺腫瘍を部分切除する際にはマーキングが用いられる。Virtual-assisted lung mapping (VAL-MAP) では肺表面に複数のマッピングを置くことで、従来のマーキングよりも切除範囲をより正確にシミュレーションできる。色素に indocyanine green (ICG) を使用すれば視認性は非常に良好である。一方で、VAL-MAP は深部のメルクマールとはならず、中枢側のマージンが近接するリスクがある。我々は ICG を気管支壁に局所注射し、中枢側のメルクマールに用いる方法を考えた。**症例.** 87 歳、女性。6 年前に肺腺癌に対し右肺 S<sup>1</sup>+2a 区域切除が行われた。Ground-glass nodule が新た

に左上葉に出現し、診断的治療目的に楔状切除を計画した。ICG-VAL-MAP で肺表面に 3 カ所のマッピングを置き、病変中枢側の B<sup>4b</sup> 気管支壁に ICG を局所注射した。術中には葉間から気管支壁局注 ICG が確認され、深部のメルクマールに用いて楔状切除を行った。切除マージンは 2.2 cm 確保された。有害事象は認めなかった。**結論.** 気管支壁局注 ICG は中枢側のメルクマールとして機能し得る。

**索引用語** — VAL-MAP, ICG, 中枢側マーカー, 小型肺癌

## 背景

早期診断される肺腫瘍の増加に伴い、視触診困難なために何らかのマーキングが必要となる症例が増加している。近年開発された気管支鏡下肺マッピング (VAL-MAP: virtual-assisted lung mapping) は、hook wireなどの従来のマーキングと異なり複数個所にマッピングすることができ、より確実な病変の切除を可能とする。一方で VAL-MAP を含め従来のマーキング法は肺表面へのマーキングであり、病変中枢側への有効なマーキングが模索されている状況である。

蛍光色素であり組織透過性を有していることから、気管支壁に局所注射した indocyanine green (ICG) が中枢側のメルクマールとして有用であった症例を経験したので報告する。

## 症例

症例：87歳，女性。

現病歴：6年前に右上葉肺腺癌に対し、完全胸腔鏡下右 S<sup>1+2a</sup> 区域切除が行われた。左上葉に新たに出現した ground-glass nodule (GGN) が増大傾向を示し、診断的治療目的に手術となった。

既往歴：関節リウマチ，骨粗鬆症，尋常性乾癬，両側頸動脈プラーク，第12腰椎圧迫骨折。

生活歴：喫煙歴なし，ADL 自立，performance status 0。

職業歴：特記事項なし。

入院時検査所見：血液生化学的検査では，Hb 11.0 g/

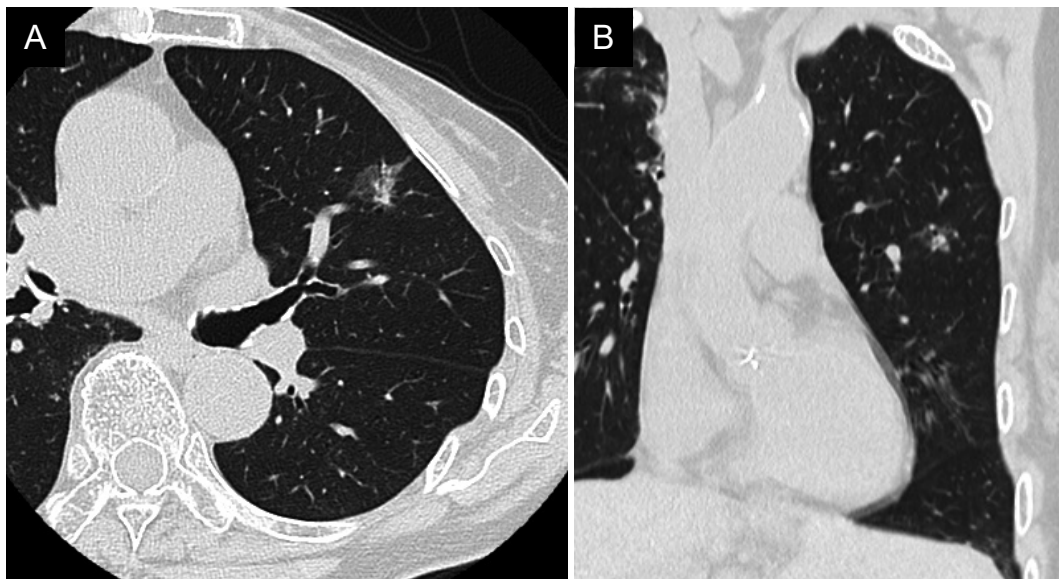
dl と軽度の貧血を認める以外特記すべき異常を認めなかった。腫瘍マーカーは，CEA 3.3 ng/ml (正常域 <5.0) と正常であった。呼吸機能検査では，VC 1.45 l，%VC 74.4%，FEV<sub>1.0</sub> 1.18 l，%FEV<sub>1.0</sub> 90.1%，FEV<sub>1.0%</sub> 83.7% と軽度の拘束性障害を認めた。心電図異常はなく，心臓超音波検査では軽度の弁膜症以外に右心負荷などの心機能異常は認めなかった。

胸部 X 線所見：右横隔膜挙上を認めた。

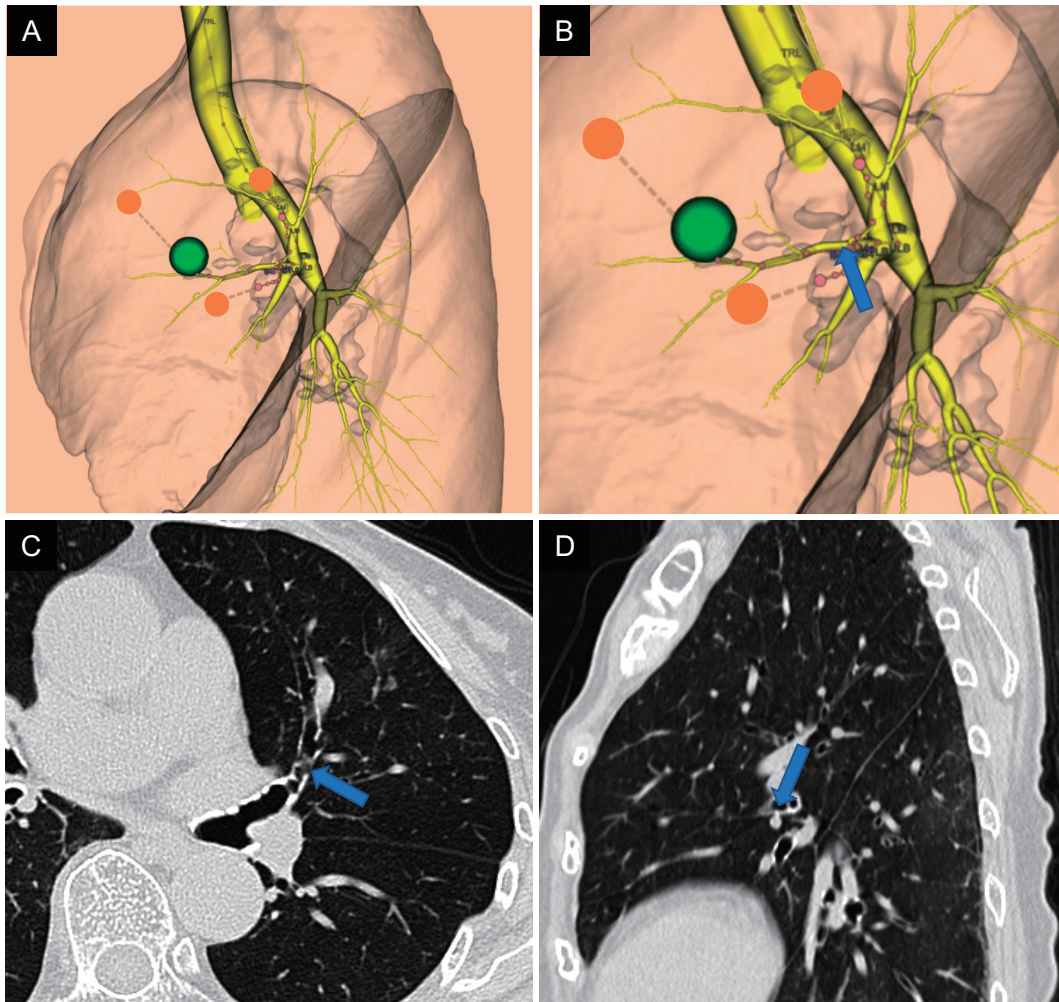
胸部 CT 所見：左肺 S<sup>4</sup> に内部に 0.9 cm の充実成分を伴う 2.0 cm の part-solid GGN を認めた (Figure 1A, 1B)。病変最深部は壁側胸膜面から 2.5 cm であった。この GGN は緩徐に増大傾向であり，原発性肺癌が疑われた。

術式選択：病変の中心部は肺野末梢 (外套 3 分の 1) であった。腫瘍の全体径と充実径の比は 0.45，深部への病変の拡がりからは区域切除も検討される病変であったが，87歳と高齢であることと対側の区域切除後であることを考慮し，縮小手術として楔状切除を選択した。

倫理的背景：保険収載される VAL-MAP の色素は現在インジゴカルミンのみであるが，色素としての ICG の有用性と安全性については多数の報告がなされてきた。当院でも臨床研究として ICG の利用を開始しその成果を報告した。<sup>1,2</sup> 今回は中枢側マーカーとして確立された手法がない現状を鑑み，現状の手技を発展させた手法として ICG を気管支壁に局所注射する中枢側マーキング法を考案した。ICG の気管支壁局注手技は期待される有用性と予想される有害事象のリスクの低さから，当院倫理委員会で適応外使用とともに臨床研究 (承認番号：



**Figure 1.** Chest CT showed a partly solid ground-glass nodule with total size of 2.0 cm and a solid component of 0.9 cm in S<sup>4</sup> of the left lung (A, B).



**Figure 2.** Three mappings on the lung surface around the tumor were designed (A), and ICG was planned to be injected into the bronchial wall of B<sup>4b</sup> as a central side marker (B, C, D: blue arrow).

2110-12) での実施が承認された。患者は従来法による術式について十分な情報提供を受けた上で、適応外の医薬品、医療器具を用いる本手法の実施を希望した。

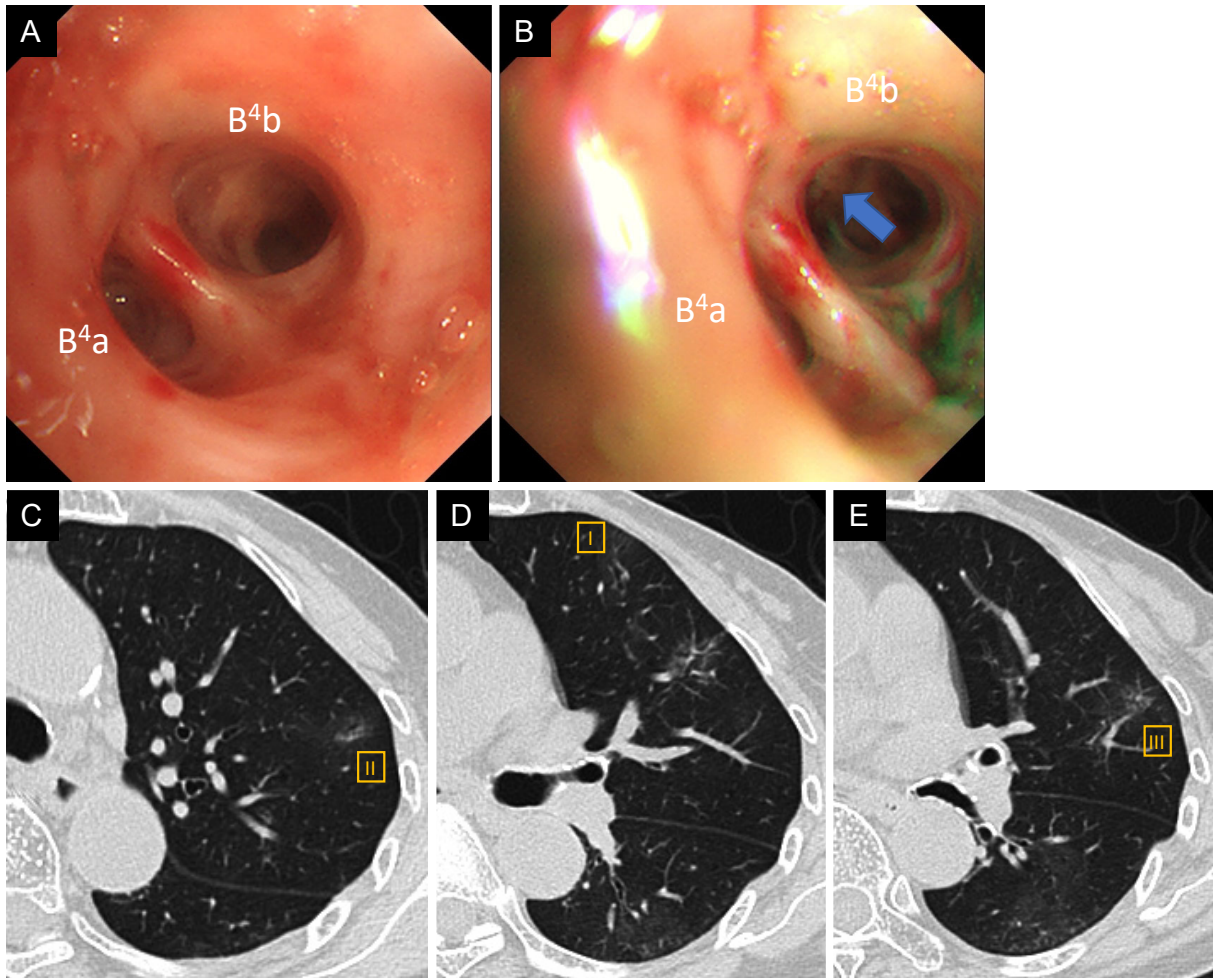
マッピング計画：ICG を色素として使用し、肺表面に 3 カ所の VAL-MAP (Figure 2A) を置くとともに、B<sup>4b</sup> の気管支壁に ICG を局所注射し中枢側のメルクマールに用いる (Figure 2B, 2C, 2D→) 方針とした。Ziostation2 (ザイオソフト社) を使用し、マッピング位置の決定と目標までのバーチャル気管支鏡を作成した。

マッピング：ミダゾラムとフェンタニルの経静脈投与で鎮静した。気管支鏡の入れ替えを要するため気管挿管しておいた。OLYMPUS BF-P290<sup>®</sup> を挿入し、X 線透視下に噴霧カテーテル PW-6C-1<sup>®</sup> を誘導。3 カ所の目的気管支末梢それぞれに ICG 0.5 mg (/0.7 ml) を噴きつけた。気管支鏡を OLYMPUS BF TYPE 1T260<sup>®</sup> に替えて、トップ内視鏡用穿刺針スーパーグリップ<sup>®</sup> 25 G (鈍針) で

B<sup>4b</sup> の気管支壁に ICG 1.0 mg (/0.2 ml) を注射した (Figure 3A: 穿刺前, 3B: 穿刺後)。施行後に CT を撮影し、マッピング位置を確認した。肺表面の 3 カ所のマッピングは薄い GGN として確認された (Figure 3C, 3D, 3E)。ICG を気管支壁に局注した B<sup>4b</sup> には有意な変化は認めなかった。CT 所見と気管支壁の ICG 穿刺位置を基に 3D-CT を作成し (Figure 4A, 4B, 4C)、この 4 点を用いて楔状切除の切除ラインをシミュレーションした (Figure 4D, 4E)。記載の番号順に自動縫合器で同色の矢印同士 (Figure 4D, 4E) を挟み込み切離する予定とした。

手術所見：マッピング翌日に胸腔鏡下に手術を行った。軽度の索状癒着を認め焼灼切離した。病変は視認できなかった。肺表面の ICG 3 カ所は術前の 3D-CT 通りの位置に確認できた (Figure 5A)。これら ICG は色調変化を伴っており肉眼的にも視認可能であった (Figure 5B)。気管支壁の局注 ICG は肉眼では視認できないが、ICG





**Figure 3.** ICG was injected into the bronchial wall at the entrance of B<sup>4b</sup> by bronchoscopy (A: before injection, B: after injection). Three ICG mappings on the lung surface side were recognized as ground-glass nodules (C, D, E).

カメラ下には葉間から蛍光色素として確認できた (Figure 5C, 5D). 気管支壁局注 ICG の肺表面をソフト凝固でマーキングした (Figure 5C, ③). 本切除においては ICG マッピングと病変の立体的な位置関係が重要であるため、肺の過度な牽引は避け自然な形状を保つことを意識しながら有窓鉗子と綿棒で肺を愛護的に誘導した. 計画の通り尾側から切離を開始し、自動縫合器 3 発で①と③を挟み込むように切離を行った (Figure 6A). 次に対側の③から①および③に向かって自動縫合器 2 発で切離した (Figure 6B, 6C). わずかに残った肺実質を切離するのにさらに 1 発の自動縫合器を使用し、計 6 発で楔状切除した (Figure 6D). 残存上葉のステイプルラインに接して残る気管支壁局注 ICG が確認された (Figure 6E). 切除マージンは 2.2 cm 確保されていた (Figure 6F).

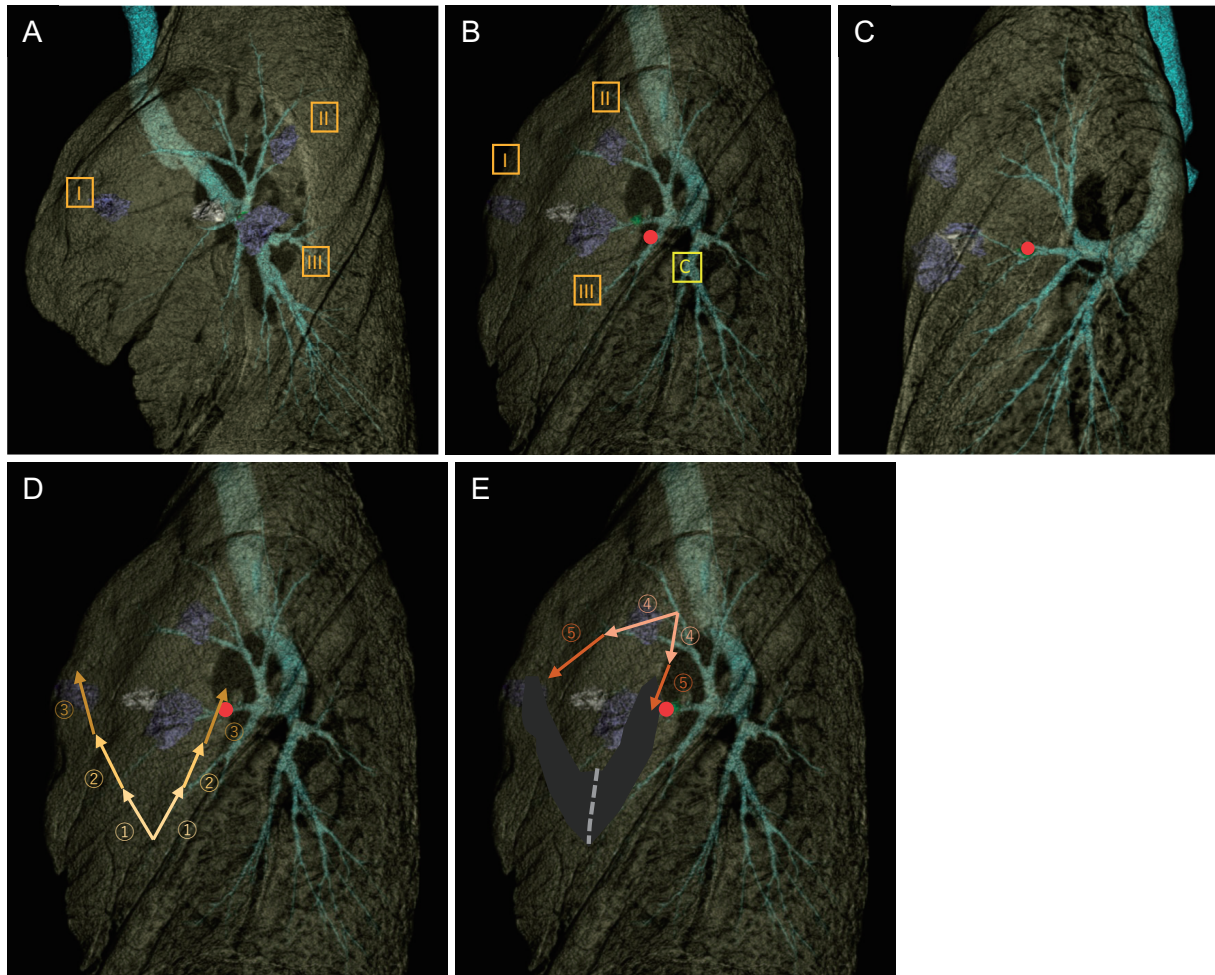
病理所見: Acinar adenocarcinoma, 0.6 cm (浸潤径 0.6 cm), G2, pI0, Ly0, V0, pT1aN0M0, stage IA であっ

た.

術後経過: 術前のマッピングに伴う有害事象は認めなかった. 術直後、翌日にせん妄が生じたものの、その他特にトラブルなく経過した. 手術翌日に胸腔ドレーンを抜去し、術後 4 日目に退院となった.

### 考 察

視触診困難な病変に対するマーキングに一般に利用される手法は、大きく CT ガイド下経皮穿刺法と経気管支鏡的マーキング法に分けられる.<sup>3</sup> CT ガイド下経皮穿刺法に使用されるものとして、hook wire やマイクロコイルといった異物を留置するほか、色素 (インジゴカルミン, ICG), 造影剤 (リビオドール) が用いられる場合もある. この際に特に懸念される重篤な合併症として空気塞栓があり、発生頻度としては幅があるが 0.1~2% と報告される.<sup>4</sup> 空気塞栓の結果発症する脳梗塞、心筋梗塞は早期病変の切除に伴うリスクとしては過大なものであ



**Figure 4.** ICG markings were constructed in three dimensions. The blue markers are the three mappings on the lung surface (A, B, C), and the red dot is the central marker, which was injected into B<sup>4b</sup> (B, C). Simulation of partial resection with staplers using these markers was performed (D, E).

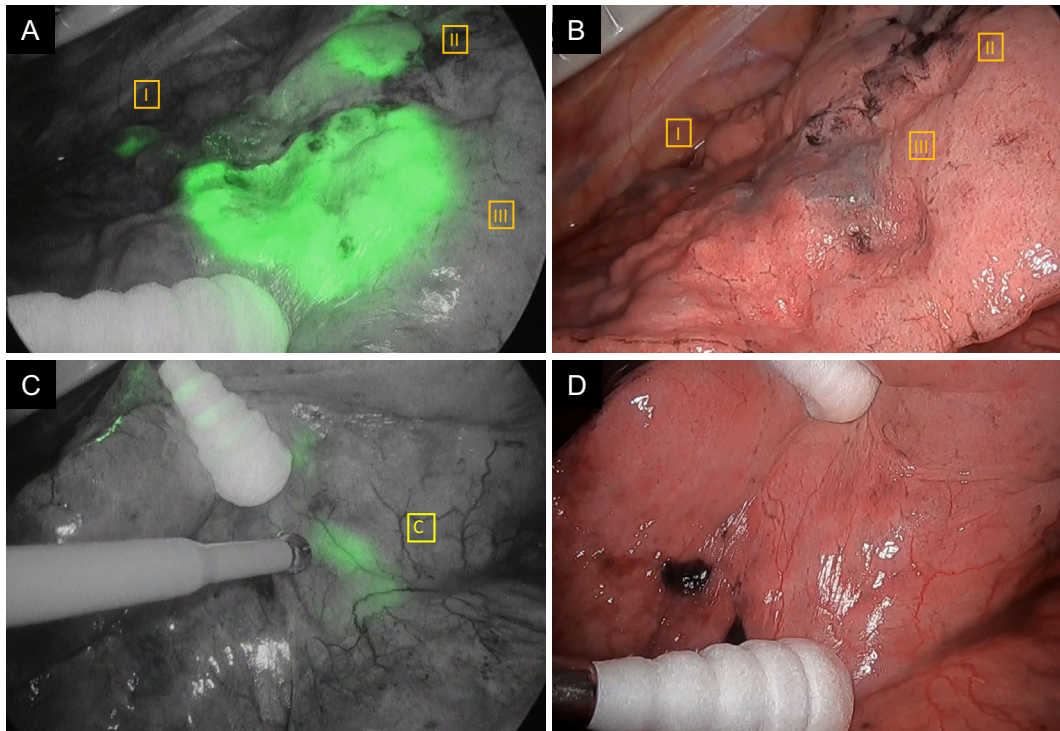
る。また、過去に報告したように当科ではCTガイド下に留置したhook wireが脾動脈に迷入した経験があり、<sup>5</sup> 肺内への異物留置のリスクは軽視できるものではないと考えている。

経気管支鏡的マーキング法には、色素、造影剤（バリウム、リピオドール）、コイルなどが用いられる。近年ではこれらのマーキング留置に際し、バーチャル気管支鏡が使用されることもある。造影剤やコイルは術中にマーキング確認のために透視が必要であり、被曝の問題や手術手技との運動性に難がある。色素を注入する方法をさらに発展させ、バーチャル気管支鏡を利用して目的気管支末梢の肺表面に色素を散布する方法はVAL-MAPとして普及し始めている。前述したその他のマーキングと大きく異なる点として、単に腫瘍の位置を示すマーキングになるだけでなく、複数の肺表面に色素をマッピングすることで肺表面に地理情報を与える術中ナビゲーション

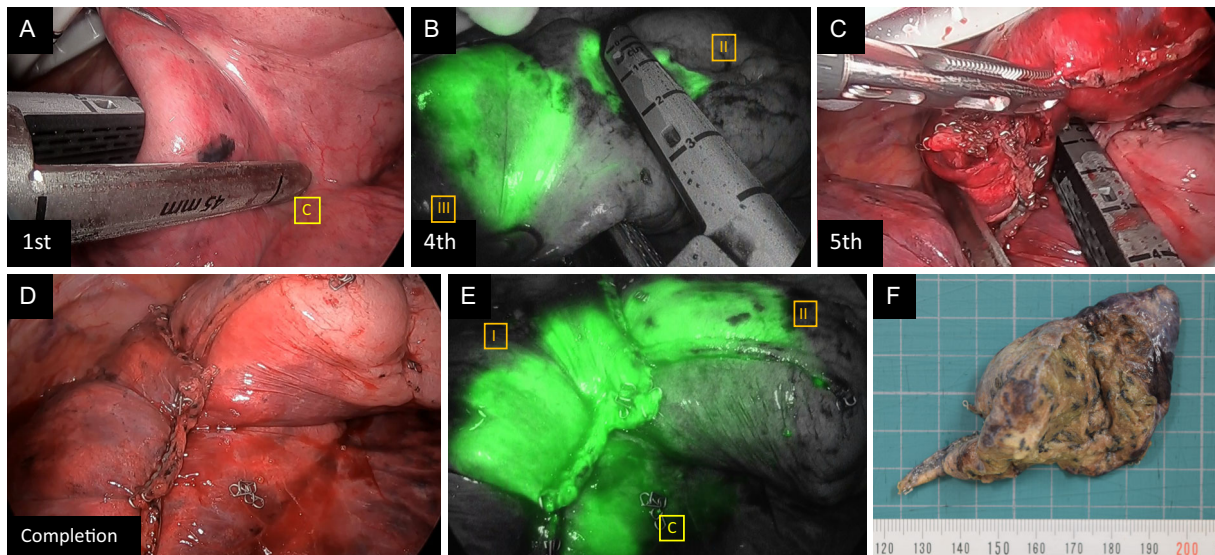
となることが特徴の画期的な手法である。<sup>3</sup> 現在はインジゴカルミンを色素として利用する方法のみが保険収載されている状況ではあるが、ICGを色素として用いた場合の有用性を当科は報告してきた。<sup>1,2</sup> ICGはその蛍光性によって、インジゴカルミンの視認が不良となりやすい肺表面の色調変化を伴う気腫肺や間質性肺炎などの症例でも良好な視認性が得られる。また、区域間同定に利用されるICG静注法と併用した場合には染色の濃淡差によってそれぞれの色素は識別可能であり、ICGを使用したVAL-MAPは応用範囲が広い手法である。

これまでの報告によると、VAL-MAPはそのマッピングが肺表面に限られるという特性上、部分切除の際には中枢側のマージンが近接しやすいという問題点があり、<sup>6</sup> 改善の余地を残している。中枢側気管支にマイクロコイル<sup>7</sup>やRFIDマイクロチップ<sup>8</sup>を留置することでこの問題の解決が試みられている。我々はその解決策として、





**Figure 5.** Three ICG mappings on the lung surface were clearly visible under both near-infrared light (A) and a normal field of view (B). The central side marker injected into B<sup>4b</sup> was visible under near-infrared light (C) but not under a normal field of view (D).



**Figure 6.** Procedure of partial resection with staplers (A, B, C), and completion under a normal field of view (D) and near-infrared light (E). The specimen after formalin fixation (F).

ICG を気管支壁に局所注射することで肺深部のマッピングとし、中枢側のメルクマールに用いることができる。言い換えると、気管支壁に ICG を局注することで、従来法の肺表面に留まる二次元のマッピングを肺深部までを

含めた三次元のマッピングに拡張することができる考えた。

ただし、この肺深部へのマッピングは気管支壁への局所注射が技術的に可能な範囲となり、気管支鏡で確認し

ながらの穿刺が可能なのは亜区域気管支までであった。また、肺内に穿刺された ICG は拡張した状態の肺表面から 2 cm までは ICG カメラで視認できると報告されているが、<sup>9,10</sup> 肺表面からの距離も本手技の制限になる。本症例では ICG の投与量を肺表面マッピングでは 0.5 mg/0.7 ml、気管支壁局注では 1.0 mg/0.2 ml とした。肺表面マッピングは過去の経験を基に投与量と濃度を決定しており、<sup>2</sup> 気管支壁局注は肺表面マッピングよりも胸膜面までの距離が遠く高い感度が必要であること、添付文書に記載される組織内投与の最大濃度が 5 mg/ml であること、気管支上皮からの漏れを予防するために少量投与が望ましいことを踏まえ決定した。本症例では上記の条件の下、葉間表面から 1.6 cm (Figure 2D で測定) の局注気管支の ICG が視認された。ICG の投与条件を最適化することでより離れた局注気管支の ICG が視認できるようになる可能性はあるものの、本手技では ICG 局注気管支から肺表面までの距離の限界を考慮しマッピング計画を立てる必要がある。

これらの制限がある一方で、本手技は人工物の留置がないため術後に遺残するリスクがないこと、人工物のように留置から手術までに移動してしまうリスクがないこと、術中に内視鏡で直接蛍光色素を確認しながら操作ができること(透視や特別な検出機器が不要)、術中被曝がないこと、従来の VAL-MAP に用いる物品と設備に追加で必要なものが少なく導入が比較的容易であることなど、他の中枢側マーキングにはない利点を有しており、中枢側マーキングとして有用な一手法になり得ると考えられた。

## 結 論

気管支壁に局注した ICG は部分切除において中枢側のメルクマールとして有用であった。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 62 回日本肺癌学会学術集会にて発表し

た。

## REFERENCES

1. 平野 豊, 鳥越英次郎, 鷺尾一浩, 池田元洋, 玄馬顕一, 上岡 博. ICG 併用 VAL-MAP と ICG 静注区域間同定法を使用した胸腔鏡下拡大区域切除の 1 例. 肺癌. 2019;59:378-383.
2. 平野 豊, 荒木恒太, 鳥越英次郎, 松本千晶, 八杉昌幸, 池田元洋, 他. ICG 併用 VAL-MAP と ICG 静注区域間同定法を用いた胸腔鏡下肺区域切除例の検討. 日呼外会誌. 2021;35:2-11.
3. 佐藤雅昭. 小型肺癌の術中局在同定法—術前マーキング法と virtual-assisted lung mapping—. 肺癌. 2014;54:835-842.
4. 森 勇樹, 山田 玄, 汐谷 心, 藤井 偉, 渡辺 敦, 高橋弘毅. 術前 CT ガイド下マーキングを契機に空気塞栓症を発症した 3 症例. 日呼吸誌. 2016;5:226-229.
5. Torigoe H, Hirano Y, Ando Y, Washio K. Migration of a hookwire used as a video-assisted thoracoscopic surgery marker into the splenic artery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68:194-198.
6. Sato M, Kobayashi M, Kojima F, Tanaka F, Yanagiya M, Kosaka S, et al. Effect of virtual-assisted lung mapping in acquisition of surgical margins in sublobar lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:1691-1701.
7. Sato M, Kobayashi M, Sakamoto J, Fukai R, Takizawa H, Shinohara S, et al. The role of virtual-assisted lung mapping 2.0 combining microcoils and dye marks in deep lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164:243-251.
8. Sato T, Yutaka Y, Nakamura T, Date H. First clinical application of radiofrequency identification (RFID) marking system—Precise localization of a small lung nodule. *JTCVS Tech*. 2020;4:301-304.
9. Anayama T, Qiu J, Chan H, Nakajima T, Weersink R, Daly M, et al. Localization of pulmonary nodules using navigation bronchoscope and a near-infrared fluorescence thoracoscope. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:224-230.
10. Anayama T, Hirohashi K, Miyazaki R, Okada H, Kawamoto N, Yamamoto M, et al. Near-infrared dye marking for thoracoscopic resection of small-sized pulmonary nodules: comparison of percutaneous and bronchoscopic injection techniques. *J Cardiothorac Surg*. 2018; 13:5.