

インドシアニングリーン染色による「光る手術用ガーゼ」の開発と 近赤外発光特性

東工大物質¹, 昭和大医², 京都工繊大繊維³ ○安藤 慎治¹・田代 良彦²・安永 秀計³

【諸言】

体内手術用ガーゼは、外科手術において止血や汚染された術野を整える目的だけでなく、体内組織の圧排や手術の進行方向の誘導にも使われ、その用途は多岐に及ぶ。一方、手術中にガーゼを体内で見失い、遺残を生じることが問題となっており、X線造影糸を包含したガーゼを用いて開腹後に放射線照射で遺残の有無を確認することが多い。しかし、これらの方法は施術中に術者と患者がX線被爆を受け続け、またX線を透過する繊維や樹脂製の医療具には利用し難いという問題がある。

インドシアニンググリーン (ICG) はトリカルボシアニン色素に分類される濃緑色の近赤外発光色素で、生体毒性が低く、波長 780 nm の励起により 820 nm の近赤外線蛍光を発する (Fig. 1) [1]. ICG は血漿タンパク質と強く結合するため血管内に留まり、肝臓で速やかに代謝され排泄されるため、外科手術で広く利用されている。ICG や ICG 誘導体は、「生体の窓」と呼ばれる近赤外域に蛍光発光を示すため、組織を～8 mm 透過することができ、深部組織や in vivo イメージングに適している [2]が、水中や組織中での量子収率は 2.9～5.1 % と高くない。

外科手術において腹腔鏡手術やロボット手術が主流になるにつれ、触覚が失われ、視覚情報がより重要になることから、手術室には ICG の励起/発光波長に合わせた蛍光イメージングシステム (FIS) が標準装備されつつある。さらに最近、手術ガイド情報を患者の体表や臓器に実時間 (リアルタイム) で投影する Medical Imaging Projection System (MIPS) と呼ばれる FIS も実用化されている。そこで、体内手術用ガーゼを ICG により染色し、発光するようにできれば、手術後の遺残を防ぐだけでなく、手術中にその存在と位置を実時間で確認することができるため、手術の進行をガイドする目的にも使用可能である。ICG 染色による発光ガーゼは報告例 [3] があるものの、ガーゼを ICG 水溶液に浸漬して乾燥させたものであるため、体内での ICG 漏出と組織への再付着が強く懸念された。そこでわれわれは 3 大学による「医工連携プロジェクト」を立ち上げ、発光強度と堅牢性の高い「光る手術用ガーゼ」の開発に着手した。

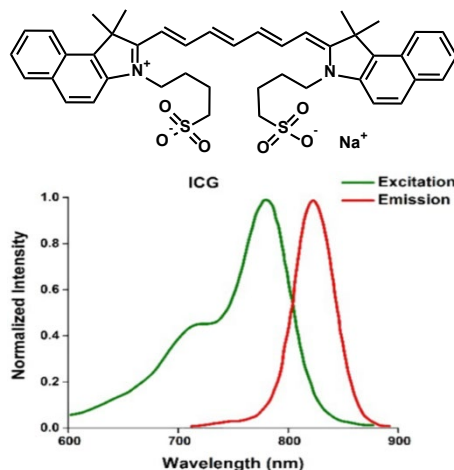


Fig. 1 Chemical structure and excitation/FL emission spectra of ICG.

【実験】

医療用ガーゼ (セテラーゼ, 純綿, 白十字社) を以下の方法①～③により ICG (レギュラトリーサイエンス財団) 水溶液で染色し、近赤外カメラ (一眼レフカメラ内部の近赤外カットフィルタを可視カットフィルタに交換) で撮影 (Fig. 2) するとともに、自作の測定系により励起/発光スペクトルを計測した。励起光源は 砲弾型 740 nm LED, 検出器はマルチチャンネルアナライザ (PMA-12, 浜松ホトニクス(株)), また分光 Xe 光源と積分球 (浜松ホトニクス(株)) を組み合わせて、発光強度 (χ , 任意単位) と蛍光量子収率 (Φ) を測定した。また、高温蒸熱処理には、実験用オートクレーブ (ラボクレーブ 2, SK メディカル電子(株)) を使用した。

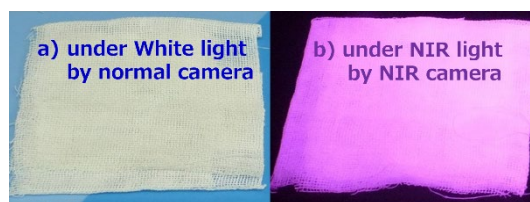


Fig. 2 Photographs of 'Glowing surgical gauze' illuminated by a) white light and b) near-IR LED.

Development and Near-IR Photoluminescent Properties of 'Glowing Surgical Gauze' Dyed with Indocyanine Green (ICG)

Shinji ANDO¹, Yoshihiko TASHIRO², Hidekazu YASUNAGA³ (¹School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology, 2-12-1-E4-5, Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8550, Japan, ² Department of Surgery, School of Medicine, Showa University, Japan, ³ Faculty of Fiber Science and Engineering, Kyoto Institute of Technology, Japan)

Tel: +81-3-5734-2137, Fax: +81-3-5734-2889, E-mail: ando.s.aa@m.titech.ac.jp

- ① 浸漬染色 [Proc-1]: 綿ガーゼを室温で ICG 水溶液に浸漬し, 80 °C に昇温後, 震蕩しつつ 60 min 染色し, 脱水・乾燥.
- ② 浸漬染色+蒸熱処理 [Proc-2]: ①で染色したガーゼをオートクレーブで 132 °C, 8 min 間, 蒸熱処理後, 脱水・乾燥.
- ③ 浸漬蒸熱染色 [Proc-3]: 綿ガーゼを室温で ICG 水溶液に浸漬し, そのままオートクレーブにて昇温, 132 °C, 10 min 間, 蒸熱処理後, 脱水・乾燥.

【結果と考察】

ICG は蒸留水に溶解後, 凝集体形成により 48 h で発光強度が約 1/10 に低減し[4], また自己吸収能が高いため, 最適な発光濃度は 10^{-4} M 以下と低い[1]. これらを考慮し, 異なる濃度の ICG 水溶液を用いて方法①で染色したガーゼの近赤外写真, 励起発光スペクトル, 発光差スペクトルを Fig. 3 示す. 5.0×10^{-5} M で最も高い発光強度を示したが, ICG はガーゼに十分に定着しなかった. 一方, 方法②で染色したガーゼは, Fig. 4 に示すように蒸熱処理で発光強度が落ちたものの ICG はよく定着し, 堅牢性を示した. さらに方法③で染色したガーゼは処理時間が短かく, 発光強度が飛躍的に増大するとともに, 高い堅牢性を示した.

他の繊維材料への染色可能性を確認するため, ジアセテート, 綿, ナイロン, ポリエステル, アクリル, 羊毛, ポリウレタン (スポンジ) を, 方法③と同条件で染色したところ (Fig. 5), ジアセテート, ナイロン, ポリウレタンに対して高い染色性を示した. ICG は体内の血漿タンパクと強く結合することが知られていることから, アミド/ウレタン結合に高い親和性を持つと考えられる.

「光る手術用ガーゼ」の社会実装を想定して③で作製したガーゼを, 厚さ 約 10 mm の胃, 大腸, 腸間膜を透過させたところ, FIS (SPY-PHI, Stryker 社) での蛍光観察が十分に可能であった. また, 腹腔鏡およびロボット支援下の大腸手術において内側アプローチから外側アプローチに移行する際の手術ガイドにも有用であった. さらに体内での紛失を想定して小腸間膜内にガーゼを留置したところ, 間膜を透過した蛍光により容易に同定できた. 加えて, ガーゼと接触した組織の蛍光観察においても, ICG の漏出や再付着による蛍光を認めなかった. 以上より, ICG 蛍光ガーゼは蛍光ガイド手術に有用な新規医療デバイスになり得ると考えている.

【謝辞】 昭和大学医学部 青木武士教授と同 消化器・一般外科の先生方に感謝いたします.

【文献】 [1] E.D. Cosco, I. Lim, E.M. Sletten, *ChemPhotoChem*, **2021**, 5, 727-734. [2] 石沢武彰 編 「蛍光イメージングガイド実践ガイド」, メジカルレビュー社 (2020). [3] H. Kumata, K. Onishi, T. Takayama, K. Asami, N. Obara, H. Sugawara, I. Haga, *Clin Case Rep.*, **2022**, 10, e06356. [4] V. Saxena, M. Sadoqi, J. Shao, *J. Pharmaceutical. Sci.*, **2003**, 92, 2090.

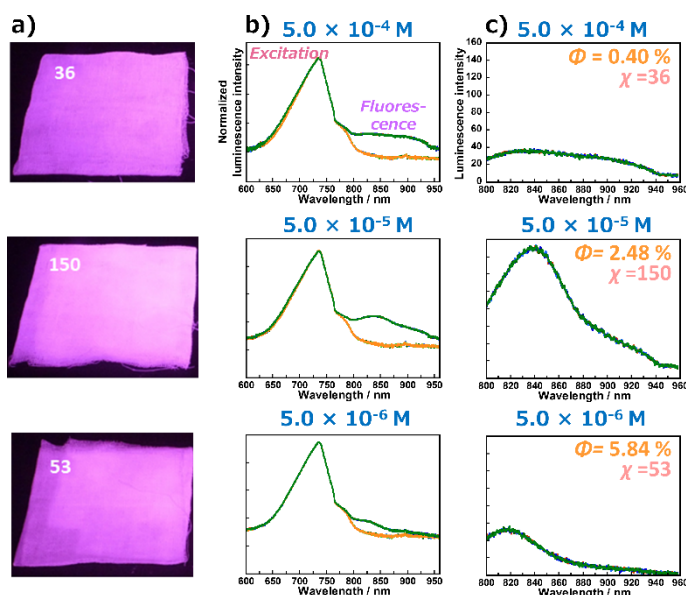


Fig. 3 a) IR-photos, b) excitation/emission, and c) difference spectra of ICG-dyed gauzes by Proc-1 with different ICG concentrations.

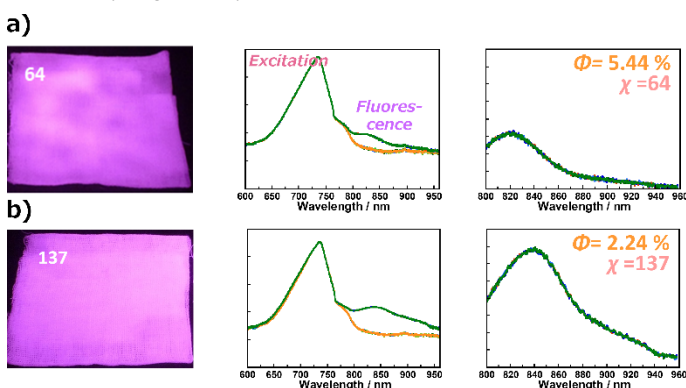


Fig. 4 R-photos, excitation/emission, and difference spectra of ICG-dyed gauzes by a) Proc-2 and b) -3 with ICG conc = 5×10^{-5} M.

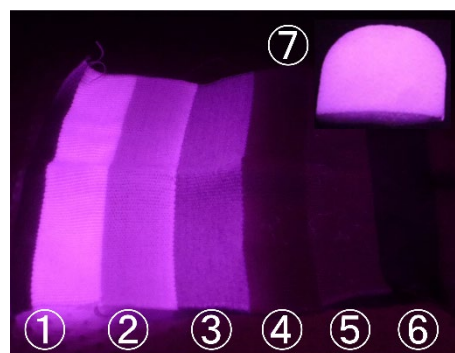


Fig. 5 R-photos of ICG-dyed fabrics 1. diacetate, 2. cotton, 3. nylon, 4. polyester, 5. polyacrylonitrile, 6. wool, 7. polyurethane.