

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15485

研究課題名(和文) Perfusion CTを用いた食道癌手術再建臓器の血行動態の検討

研究課題名(英文) The study of the blood flow of gastric tube using CT perfusion method after the surgery for an esophageal cancer.

研究代表者

丸山 祥太 (Maruyama, Shota)

東北大学・大学病院・医員

研究者番号：90746348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：食道切除・再建手術における縫合不全の発生要因の一つとして、吻合部の血流障害が挙げられ、再建臓器の血流を十分に確保することが重要である。本研究では再建臓器である胃の血流の改善する方法として、左胃動脈と左胃大網動脈を結紮することで、右胃動脈と右胃大網動脈からの血流を増加させ胃の血流を改善させることを検討したものである。

動物実験で、左胃動脈及び左胃大網動脈を結紮し、1週間生存させ、その安全性と胃の血流障害の有無や血管増生の有無を確認した。結紮した血管領域の胃壁の血流が結紮直後よりも増加していること、結紮した領域の胃壁に壊死が生じていないことを病理学的に確認し、我々の仮説がほぼ正しいことが判明した。

研究成果の概要(英文)：On the surgery of an esophageal cancer, one of the reasons about an anastomotic leakadge is a low blood flow of gastric tube and it is important to ensure that. In this study, as a method of improving blood flow in the gastric tube, we examined a blood flow of the stomach after ligating the left gastric artery and the left gastroepiploic artery, which were ligated in the surgery of the esophageal cancer.

In an animal study, we ligated the left gastric artery and the left gastroepiploic artery. One week after that, we verified the safety of its technique, absence of the blood flow failure and the growth of collateral circulation. In addition, we confirmed that the blood flow in the gastric wall of the ligated artery regions were increased and that there was no necrosis tissue in the this region.

研究分野：消化器外科

キーワード：食道がん 血流評価 胃管

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 食道切除、再建手術における縫合不全の発生率は16%と報告され、重篤な合併症のひとつである。縫合不全の発生原因は全身の因子と局所的因子の2つの因子が挙げられるが、局所因子のひとつが吻合部の血行障害である。血行障害は発生要因には手術操作に伴うものもあるが、患者自身の再建予定臓器の血管系の解剖学的要因も考慮する必要がある。すなわち、再建臓器への栄養血管として考えていた動脈の支配している領域、および血液供給量の2点が重要となってくる。いずれかが不十分な場合には、吻合部における血液供給が需要に対し満たされず、結果として吻合部は血行障害をきたすこととなり、それは結果として、縫合不全を引き起こすこととなる。

縫合不全が生じた場合、不全部より腸内細菌や消化液といった腸内容物が縦隔内へと漏れることにより、縦隔膿瘍の形成や敗血症を引き起こし、時によっては致命的なものとなる。また、縫合不全の多くの場合は再手術を余儀なくされたり、もしくは濃厚な治療を要したりすることとなる。そのようなことから縫合不全の発生を可能な限り回避することは、食道切除、再建手術における重要な課題のひとつである。

(2) 食道切除後の代表的な再建臓器には、胃、小腸、大腸が挙げられる。中でも胃を用いた再建は、吻合が1か所と少なく済むことから再建臓器として多く利用されている。胃は再建に用いる場合、胃管に形成した上で用いられるが、その際左胃動脈、左胃大網動脈は切離することとなる。そのため、形成された胃管の血液は残存する胃の栄養血管である右胃動脈、および右胃大網動脈より供給されることとなる。その中でも特に右胃大網動脈は胃管へ血液を供給する最も重要な血管であり、その血流は胃管全体の血行動態を反映しており、右胃大網動脈の血流評価は胃管全体の血行評価に重要な役割をもつと考えられる。食道がんの手術における胃管の血流評価は、縫合不全を防ぐために重要であるとの認識は一致しており、現在では手術中に蛍光色素法や超音波ドップラー法などが用いられることで評価されている。しかし、いずれの検査も術中において、特に胃管に形成したのちに評価する方法である。つまり、胃管が完成してから評価を行うために、実際に評価した時に血流が悪かった場合には、その臓器での再建は諦めることに加えて、他の臓器での再建に切り替える必要があり、患者への負担は大きなものとなる。また、術中形成前に分かった場合でも、当初の予定術式の変更を要することとなり形成後の変更よりは少ないものの患者負担は生じる。

(3) CT-Perfusion は、観察対象部位における造影剤の濃度変化を測定することで毛細

血管レベルでの組織血流情報を得ることで機能を定量的あるいは半定量的に評価する手法である。解析パラメータは、Blood Flow(BF)、Distributio Volume(DV)、Mean Transit Time(MTT)の3つを基本的な要素を用い、血管の時間濃度曲線(Time density curve: TDC)等を測定することで、入力血管の血流量、組織への分布を測定することが可能となる。実際、脳神経の分野では、急性期及び慢性期虚血性脳血管障害患者を対象に、CT Perfusion を用い脳血流の評価を行うことが、診断や治療方針の決定に有用な情報となったとの報告 (Eastwood, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. Radiology, 222:22-236, 2002) や内頸動脈の血流、脳血流分布を測定することで頸動脈狭窄に対する動脈内膜剥離術の術前検査に有用なものとなりうると報告 (Ryo Takagi, et al. No Junkantaisha 16 241-252, 2004) が複数の研究者よりなされており、臓器血流の評価には有用な検査といえる。

(4) 食道切除再建手術において、血流を十分に確保することは吻合部における縫合不全を回避するために必要な要素であり、胃管の場合には血液供給血管となる右胃動脈および右胃大網動脈から胃壁へ供給量を評価することは重要なことである。しかし、現在においてCTやMRIなどの画像診断では右胃動脈および右胃大網動脈から胃への血流を選択的に評価する方法は確立されておらず、術中に indocyanine green (ICG) を用いた蛍光造影法やレーザードップラー法を用いることで評価しているのが現状である。これらは術中に胃管を作成したのちに行っている方法であり、あらかじめ情報として知りうるができないため、場合によっては手術開始後に術式変更を迫られることとなる。あらかじめ、血流に関する情報が入手できれば、そのような想定外の事態を回避することができ安全に手術を施行することが可能となると考えられる。

(5) 大量出血が予想される病変の場合、出血量を軽減される目的で、術前に血管を塞栓すること場合がある。特に、胃の平滑筋肉腫の切除といった大量出血の可能性のある場合や腓体尾部切除術前の血流変更などの際行われている (Yamamura, et al. Successful management of gastric leiomyosarcoma with preoperative arterial embolization. J Jpn Surg Assoc, 79: 421-425, 1999)。また、生体内では主となる血管が閉塞した場合、側副血行路が発達することで緩徐にはあるが血流の改善を図る反応も見られる。

## 2. 研究の目的

(1) 術前での胃の血流評価、特に右胃動脈

および右胃大網動脈の血流を選択的に評価する方法は確立されたものはない。脳血管領域に対しての CT Perfusion の技術は確立しつつあり、その技術を胃壁の血流へと応用し、それら血管から胃壁への血流評価を選択的にできる方法を確立する。

(2) CT Perfusion による右胃動脈、および右胃大網動脈の血流の評価結果と術後における縫合不全の発生との関連性を検討することで、吻合部の血行障害に起因する縫合不全の可能性を手術前に想定できるようにする。加えて、胃以外の臓器での再建を手術当初から予定できるようにする。

### 3. 研究の方法

(1) 研究を開始するに先立ち、東北大学倫理委員会へ研究開始の申請を行い、倫理委員会での許可を得たうえで開始する。

(2) 対象は、東北大学移植再建内視鏡外科にて、食道がんに対し食道切除、胃管再建術を予定している患者 30 名とした。患者の選択については以下の点を満たしていることを条件とした。

食道がんが手術切除の適応であること  
心機能、呼吸機能、腎機能に問題がなく、耐術能があること  
血管走行の異常が認められないこと  
造影剤アレルギーのないこと

研究参加者に対しては、研究担当者より研究の意義、研究により期待される成果、血管内カテーテル塞栓術施行に伴う副作用、CT 撮影および造影剤投与に伴う健康被害の可能性、および健康被害が生じた場合の対応について十分な説明を行い、納得されたうえで同意をいただいた患者に研究への参加をしていただく。

(3) 対象患者は、手術前に血管内治療専門医のもとで、大腿動脈からのアプローチでコイルおよび塞栓物質を用いて、左胃動脈および左胃大網動脈を根部で塞栓する。左胃動脈は、副肝動脈が分枝している場合があるため、塞栓前に血管走行を確認し、副肝動脈がある場合には分岐した末梢側に塞栓を行う。左胃大網動脈の末梢血管は右胃大網動脈との連絡または壁内血流が流入し、左胃大彎側への血液供給に重要な役割を持つこと、そしてそれは胃管作成した際にも吻合部へと血流を供給する重要な血管となりうる可能性があることから、左胃大網動脈を塞栓する際は末梢まで塞栓しないように十分な注意の下で血管塞栓を施行する。

(4) 左胃動脈、左胃大網動脈を塞栓した翌日、CT Perfusion の撮影を行う。左胃動脈、および左胃大網動脈が塞栓された状態は、胃壁への血液供給が右胃動脈および右胃大網

動脈からのものに依存している状態となっている。この状態は、食道再建時における胃管の血液供給をつかさどる血管系と同様な状態となっている。すなわち、塞栓された胃壁の血流評価は、胃管作成した際の壁の血流評価とはほぼ同様の状態であるといえる。

解析は手術後の経過が評価のバイアスとならないように、撮影後速やかに行う。CT Perfusion の解析には Workstation PC を用いて行う。解析は、放射線診断の専門医および放射線診断の研究に従事している大学院生の双方が行い、評価が異なる場合には双方が討議を行い、評価の最終決定をする。

(5) 食道切除は、東北大学病院で通常行われている術式と同様に左半腹臥位で胸腔鏡下に行うこととする。

腹部操作は、仰臥位で開腹下に行うこととした。手術では左胃動脈は通常リンパ節郭清の範囲に入るため摘出されることとなる。一方、左胃大網動脈の末梢側は、右胃大網動脈からの血液が胃左側へと流れる際に経由する血管となるため、末梢側は残す必要があるが、根部は切離される。そのため、根部は切離摘出することで血管造影の際に用いられた塞栓物質は術中に摘出され、異物は体内に残存しないようになる。作成した胃管は、ICG による蛍光色素法及びレーザードップラー法を用い、術中血流の評価を行う。

胃管は後縦隔経路で頸部に挙上され、残食道と吻合される。

手術後の管理は、通常の食道がん患者と同様のプログラムで進めていく。

### 4. 研究成果

(1) 当初予定していた本研究の方法は以下の点から、東北大学倫理委員会からの許可を得るには至らなかった。

症例報告として挙げられているものは、いずれも手術直前に血管塞栓術を施行しているが、本研究の場合血管塞栓術施行から食道切除までの期間があり、その間の安全性が得られるのかが不明であるということ。特に、全身状態に悪化をきたした場合、食道切除再建術そのものを受けることができなくなり、患者への不利益が生じる可能性がある。

左大網動脈の塞栓物質が根部に留めておくことが可能であるかということ。塞栓物質が根部だけでなく、一部末梢側も塞栓した場合、左胃大網動脈領域の右胃大網動脈からの血流が無くなることになり、通常作成される胃管よりも短い胃管で対応をしなくてはならなくなる可能性がある。

解剖学的要因などから、術中判断で胃での再建を諦めなくてはならなかった場合、小腸もしくは大腸での再建となり、胃には手を付けなくなる可能性がある。その場合、動脈の塞栓物質を除去することはできず、生体内に

残存することとなる。残存した場合における安全性が不透明であることも問題点として挙げられる。

(2) 人に対する安全性を検証するために、まず大動物モデルでの実験を行う方針とした。ブタに対して、開腹下に左胃動脈および左胃大網動脈を結紮し、1週間生存させることでその安全性と胃の血流障害の有無や血管増生の有無を確認することとした。

SPFの約40kgのブタを用いて、全身麻酔下に開腹し、左胃動脈と左胃大網動脈を同定した。その後、血流と胃壁の血管の走向、結紮後の血流量の変化を可視化し定量化するために、ICGを静脈注射し、赤外光カメラでその血流を撮影した。その後、左胃動脈と左胃大網動脈を結紮し、再度ICGを静脈注射し赤外光カメラで撮影し、血流が低下したことを確認した。その後、閉腹し1週間生存させた。1週間後に再度、同様の手技を施行した。確認後、胃を摘出し病理組織学的に評価を行なった。

1週間の生存期間の間、ブタの全身状態に変化を認められなかった。これは、左胃動脈および左胃大網動脈の血流を途絶させたとしても全身状態への影響は見られないことを示唆していた。

左胃動脈および左胃大網動脈領域の胃壁の血流は、結紮直後と比較し増加をしていることがICGで確認された。血流が増加しているということは、側副血行路が発達し、血流の悪化を補完していることが示唆される。1週間という比較的短期間であっても発達している。このことは、術前に血管を塞栓することで再建臓器の主たる栄養血管からの血流を増加させ、吻合部に流れる血流量を結紮せずに手術したものよりも増加させる可能性があることを示唆していた。

摘出胃の病理学的検討では、粘膜面の炎症性変化は認められるものの結紮した領域の粘膜の壊死は認められず、病理学的にも重篤な血流障害は生じていないことが示唆された。

以上から、動脈を塞栓することにより胃壁内側副血流を増加させるが全身状態の悪化や粘膜壊死を生じさせる可能性は少なく、安全に行える処置であると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

丸山 祥太 (MARUYAMA, Shota)  
東北大学・大学病院・医員  
研究者番号：90746348

##### (2) 研究分担者

亀井 尚 (KAMEI, Takashi)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：10436115

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

小野寺 優 (ONODERA, Yu)