

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462017

研究課題名(和文) 光診断技術を応用した術中ナビゲーションシステムの新規開発

研究課題名(英文) Development of intraoperative navigation systems using photodynamic imaging technique.

研究代表者

平松 良浩 (HIRAMATSU, YOSHIHIRO)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00397390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：外科手術治療は、画像技術の開発・進歩による詳細な術前診断や手術シミュレーションが可能となり、確実な進歩を遂げてきた。当該研究では、近年急速に進歩している光技術を用いた術中手術支援法を発展させ、実用的な新規技術を開発するための基礎データを収集した。その結果、蛍光消化管マーキングクリップの前臨床試験を実施し、良好な成績を得ることができた。今後、実用化に向けて研究を継続して行く予定である。

研究成果の概要(英文)：Recent advances in imaging technique have enabled detailed preoperative diagnosis and operational simulation, leading to the further development of surgical therapies. In this study, we sought to develop a new real-time operational assistant system using optical techniques advanced in recent years. We corrected basic data and will apply them for future studies to realize practical systems, leading to success in preclinical study of fluorescent marking clip for digestive tract. We will further develop our studies for clinical application.

研究分野：医歯薬学

キーワード：消化器外科学 内視鏡外科学 術中ナビゲーション 胃外科学 光診断技術

1. 研究開始当初の背景

消化器癌に対する外科手術治療は、新規技術開発および手術の標準化により確実な進歩を遂げてきた。放射線画像診断技術の開発・進歩による詳細な術前診断やシミュレーションの実用化は、手術の安全性や確度の向上に大きく貢献してきた。近年、手術中のリアルタイムナビゲーション技術の開発も進んできているものの、術中偶発症や術後合併症、悪性腫瘍の根治性などにおいてはいまだ十分に満足できる成績は得られていない。

2. 研究の目的

当該研究は、近年急速に進歩している光診断技術を利用して、術中リアルタイム手術支援システムを発展させるとともに、新規技術を開発し、悪性腫瘍手術の安全性と根治性を向上させることを目的とするものである。

3. 研究の方法

(1) インドシアニングリーン (ICG) 蛍光造影法を用いて、以下のような様々な手術中に Photodynamic Eye (浜松ホトニクス株式会社製) によるリアルタイムでの血管造影および臓器血流評価を行い、その特性や利点および問題点について検討した。

胸部食道癌切除術後の再建において、食道再建に用いる胃管や結腸の栄養血管の分布動態や臓器血流を評価し、データを分析した

下咽頭・頸部食道癌切除後再建における遊離空腸グラフトで、血管吻合後に ICG 蛍光血管造影を行い、吻合動静脈の血流、グラフト腸管の血流を評価した。また、術後に移植空腸の余剰部分の一部をモニターリングフラップとして創外に出し、術後の再建臓器の血流を評価するために ICG 蛍光造影を行いモニターリングフラップの血流を観察した。これらのデータを解析し、評価法の開発を行った。

上腸間膜動脈閉塞症や非閉塞性腸管虚血 (NOMI: non-occlusive mesenteric ischemia) 絞扼性イレウスなどの血流不全による急性腹症の手術時に、ICG 蛍光血管造影を施行し、腸管の虚血領域の診断を行った。

(2) 手術中に触知することが困難な早期消化器癌症例では、しばしば術前にマーキング用のクリップを内視鏡で病変部付近に留置し、術中にこれを同定して切除範囲決定の一助としている。しかしながら、低侵襲性などの利点のために近年急速に普及発展している内視鏡外科手術では触覚が欠如しており、モニター画面上の視認のみで切除範囲を決定

しなければならない。病変部付近に点墨するなどしてマーキングを行うことが多いが、より詳細で正確な病変位置の同定は困難である。そこで、ICG 蛍光法を応用した位置情報クリップの試作を行った。

ICG 含有樹脂を消化管マーキング用クリップに塗布し、ICG 濃度や含有量、使用する樹脂などによる蛍光強度の違いについて基礎データを収集し解析を行った。

上記データ集積で最適化された条件の ICG 含有樹脂を、市販され広く試用されている消化管クリップに塗布し、試作品 (iClip) を作成した。

iClip を用いて動物臓器を用いた実験を行い、検出データの解析を行った。

上記データで改良した iClip を用いて実験動物による前臨床試験を行った。全身麻酔下のブタで、上部消化管内視鏡検査および下部消化管内視鏡検査下に iClip を設置し、腹腔鏡手術による蛍光観察を行った。

4. 研究成果

(1) ICG 蛍光造影法を臨床応用し、基礎的データを集積した。評価対象の血管や臓器において良好な蛍光評価が可能であり、様々な臓器や手術術式において応用が可能であった。食道癌切除術後の再建胃管においては、良好な血流分布領域の同定に非常に有効であった。また、血行再建を伴う遊離空腸グラフトでは、吻合動脈での血流障害と吻合静脈での血流障害で蛍光造影のパターンが明らかに異なり、特徴的な蛍光観察所見があることが明らかとなった。術中に血管吻合部の血流不全を診断し得るために、再建をやり直すことで再建グラフトの壊死を未然に防ぐことが可能となる。さらに、腸管虚血を伴う急性腹症では腸管の血流分布を正確に診断することが困難であることがあるが、ICG 蛍光造影法を手術中に行うことで、腸管の虚血領域を的確に把握することで至適な切除範囲を診断することが可能となり、非常に有用であった。蛍光血管造影法は様々な臓器や手術術式で有用であったが、蛍光強度は個体差が大きく、視覚的な光の強さという主観的評価に頼らざるを得ないため、絶対的な評価が現状では困難であった。ICG 蛍光血管造影法の上記問題点に対し、蛍光強度を客観的な数値によって評価する方法が必要であると考え、画像解析ソフトを用いた蛍光強度測定法を検討した。その結果、蛍光強度シグナルを数値化し、その経時的变化を解析することで、血流パターンの客観的質的診断が可能となった。

(2)外科的手術に際して、マーキング用に消化管内に内視鏡でクリップを留置することが汎用されている。開腹・開胸手術などで実際に臓器を触知できる状況であれば非常に有用であるが、完全腹腔鏡・胸腔鏡下手術で現状使用している機器環境では触覚が欠如しており、クリップの同定が不可能である。消化管マーキング用のクリップに ICG 含有樹脂を塗布することで、臓器の外側からの病変位置情報の可視化することは非常に有用な手術支援技術である。本研究において、樹脂の種類や ICG 濃度・含有量などによる蛍光強度の変化を観察し、ICG 含有樹脂を塗布したマーキング用クリップが臓器外側から可視化可能となる基礎データを収集し得た。このデータをもとに、ICG 含有樹脂塗布消化管マーキング用クリップ (iClip) を試作し、動物臓器を用いた基礎実験およびデータ解析を行い、至適化された条件の iClip を作成した。これを用いて全身麻酔下のブタを用いた前臨床試験を行ったところ、胃および大腸で良好な成績を得ることができた。今後実用化に向けて研究を継続していく予定である。

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7件)

- (1) Kamiya K, Unno N, Miyazaki S, Sano M, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Ohta M, Yamatodani T, Mineta H, Konno H. Quantitative assessment of the free jejunal graft perfusion. *J Surg Res* 194. 査読有. 2015. 394-399. DOI 10.1016/j.jss.2014.10.049
- (2) Fujita T, Ohta M, Ozaki Y, Takahashi Y, Miyazaki S, Harada T, Iino I, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Kamiya K, Konno H. Collateral thermal damage to the pancreas by ultrasonic instruments during lymph node dissection in laparoscopic gastrectomy. *Asian J Endosc Surg* 8. 査読有. 2015. 281-288. DOI 10.1111/ases.12177
- (3) Miyazaki S, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Ozaki Y, Iino I, Ohta M, Kamiya K, Sakaguchi T, Unno N, Konno H. Three-dimensional fusion images combining CT gastrography and CT angiography for early gastric cancer: Pilot experiences of preoperative simulation prior to totally laparoscopic gastrectomy. *Asian J Endosc Surg* 8. 査読有. 2015. 54-58. DOI 10.1111/ases.12147
- (4) Kikuchi H, Kamiya K, Hiramatsu Y, Miyazaki S, Yamamoto M, Ohta M, Baba M, Konno H. Laparoscopic narrow-band imaging for the diagnosis of peritoneal metastasis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 21. 査読有. 2014. 3954-3962. DOI 10.1245/s10434-014-3781-8
- (5) Hiramatsu Y, Sakaguchi T, Kawabata T, Shibasaki Y, Kikuchi H, Terahara Y, Uyama I, Konno H. Pancreatoduodenal artery aneurysm resulting from median arcuate ligament compression successfully treated with laparoscopic ligament section. *Asian J Endosc Surg* 7. 査読有. 2014. 75-78. DOI 10.1111/ases.12078
- (6) Fujita T, Kamiya K, Takahashi Y, Miyazaki S, Iino I, Kikuchi H, Hiramatsu Y, Ohta M, Baba M, Konno H. Mesenteric paraganglioma: Report of a case. *World J Gastrointest Surg* 5. 査読有. 2013. 62-67. DOI 10.4240/wjgs.v5.i3.62
- (7) Iino I, Sakaguchi T, Kikuchi H, Miyazaki S, Fujita T, Hiramatsu Y, Ohta M, Kamiya K, Ushio T, Takehira Y, Konno H. Usefulness of three-dimensional angiographic analysis of perigastric vessels before laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer* 16. 査読有. 2013. 355-361. DOI 10.1007/s10120-012-0194-x

[学会発表](計17件)

- (1) 木内亮太、坂口孝宣、武田真、平出貴乗、柴崎泰、森田剛文、菊池寛利、平松良浩、今野弘之、腓体部癌腹膜播種診断に審査腹腔鏡が有用であった一例、第28回日本内視鏡外科学会総会、2015年12月12日、大阪
- (2) 菊池寛利、平松良浩、山本尚人、松本知拓、尾崎裕介、川端俊貴、神谷欣志、坂口孝宣、今野弘之、腹腔鏡下手術にて切除した未破裂右胃大網動脈瘤の一例、第28回日本内視鏡外科学会総会、2015年12月11日、大阪
- (3) 村上智洋、菊池寛利、松本知拓、尾崎裕介、川端俊貴、平松良浩、太田学、神谷欣志、山本尚人、坂口孝宣、今野弘之、食道癌術後一年で食餌性の胸壁前再建結腸壊死を生じ、壊死腸管切除吾に二期の再建を施行した一例、第回日本臨床外科学会総会、2015年11月26日、福岡
- (4) 平松良浩、菊池寛利、川端俊貴、村上智洋、松本知拓、尾崎裕介、馬場恵、太田学、神谷欣志、坂口孝宣、今野弘之、蛍光消化管マーキング用クリップの開発、第23回日本消化器関連学会週間/第13回日本消化器外科学会大会、2015年10月10日、東京
- (5) 神谷欣志、宮崎真一郎、松本知拓、川端

- 俊貴、菊池寛利、平松良浩、坂口孝宣、海野直樹、大和谷崇、今野弘之、ICG 蛍光血管造影を応用した遊離空腸術後血流評価法の開発、第 69 回日本食道学会学術集会、2015 年 7 月 3 日、横浜
- (6) 菊池寛利、村上智洋、宮崎真一郎、川端俊貴、平松良浩、神谷欣志、太田学、坂口孝宣、今野弘之、胸部食道癌術後再建結腸の急激な拡張から壊死を生じ緊急手術を行った一例、第 69 回日本食道学会学術集会、2015 年 7 月 3 日、横浜
- (7) 尾崎裕介、菊池寛利、村上智洋、松本知拓、宮崎真一郎、川端俊貴、平松良浩、神谷欣志、太田学、坂口孝宣、今野弘之、GIST 手術における術前血管立体再構築画像の有用性、第 86 回日本胃癌学会総会、2015 年 3 月 21 日、横浜
- (8) 宮崎真一郎、平松良浩、菊池寛利、松本知拓、尾崎裕介、川端俊貴、太田学、神谷欣志、坂口孝宣、今野弘之、完全腹腔鏡下胃切除術前における 3D-fusion image の有用性、第 86 回日本胃癌学会総会、2015 年 3 月 21 日、横浜
- (9) 平松良浩、坂口孝宣、川端俊貴、菊池寛利、山本尚人、海野直樹、今野弘之、膵十二指腸動脈瘤に対する治療戦略、第 27 回日本内視鏡外科学会総会、2014 年 10 月 2 日、盛岡
- (10) 川端俊貴、平松良浩、松本知拓、尾崎裕介、宮崎真一郎、菊池寛利、太田学、神谷欣志、坂口孝宣、今野弘之、ICG 蛍光法による胃管血流評価を加えた腹腔鏡補助下胃管作製の工夫および手技、第 27 回日本内視鏡外科学会総会、2014 年 10 月 4 日、盛岡
- (11) 菊池寛利、神谷欣志、宮崎真一郎、松本知拓、尾崎裕介、川端俊貴、平松良浩、太田学、坂口孝宣、今野弘之、NBI 併用審査腹腔鏡を用いた拡張血管観察による胃癌腹膜播種診断、第 27 回日本内視鏡外科学会総会、2014 年 10 月 3 日、盛岡
- (12) 平松良浩、太田学、松本知拓、尾崎裕介、宮崎真一郎、高橋善明、菊池寛利、神谷欣志、坂口孝宣、今野弘之、噴門側胃切除間置空腸再建術の有用性、第 69 回日本消化器外科学会総会、2014 年 7 月 18 日、福島
- (13) 川端俊貴、松本知拓、尾崎裕介、宮崎真一郎、菊池寛利、平松良浩、太田学、神谷欣志、坂口孝宣、今野弘之、腹腔鏡下超音波検査(LUS)を併用した、胃 SMT に対する腹腔鏡下胃部分切除術の工夫、第 69 回日本消化器外科学会総会、2014 年 7 月 18 日、福島
- (14) 神谷欣志、平松良浩、菊池寛利、宮崎真一郎、尾崎裕介、川端俊貴、飯野一郎太、坂口孝宣、海野直樹、今野弘之、食道癌手術における ICG 血管造影法を用いた術中胃管血流評価の有用性、第 69 回日本消化器外科学会総会、2014 年 7 月 17 日、

福島

- (15) 平松良浩、神谷欣志、松本知拓、尾崎裕介、宮崎真一郎、高橋善明、飯野一郎太、藤田剛、川端俊貴、菊池寛利、太田学、坂口孝宣、今野弘之、食道癌切除術後結腸再建におけるグラフト血流評価の工夫、第 114 回日本外科学会定期学術集会、2014 年 4 月 4 日、京都
- (16) 菊池寛利、神谷欣志、尾崎裕介、宮崎真一郎、飯野一郎太、藤田剛、平松良浩、太田学、坂口孝宣、今野弘之、審査腹腔鏡を用いた胃癌腹膜播種診断における NBI 観察の有用性、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 18 日、宮崎
- (17) 神谷欣志、宮崎真一郎、平松良浩、菊池寛利、高橋善明、藤田剛、飯野一郎太、坂口孝宣、大和谷崇、今野弘之、食道癌術後合併症の予防法と対処法 ICG 蛍光血管造影による遊離空腸の周術期血流評価、第 68 回日本消化器外科学会総会、2013 年 7 月 18 日、宮崎

〔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
平松 良浩 (HIRAMATSU YOSHIHIRO)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号：00397390

(2) 研究分担者

今野 弘之 (KONNO HIROYUKI)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：00138033

菊池 寛利 (KIKUCHI HIROTOSHI)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号：70397389

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：