

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20735

研究課題名(和文) 腹腔鏡下大腸癌手術の治療成績向上に向けたICG蛍光法による血流動態の可視化

研究課題名(英文) Visualization of blood flow dynamics by ICG Fluorescence Method for Improving Outcomes in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery

研究代表者

柳 舜仁 (Ryu, Shunjin)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：30833587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：インドシアニングリーン(ICG)蛍光法は縫合不全低減のための血流評価や、リンパ流評価を可能にする。最近新たに開発された近赤外蛍光樹脂もICGと同様に蛍光を発する。我々は、ICGに加えこの樹脂を用いた蛍光クリップや蛍光尿管カテーテルを臨床応用した。大腸癌における縫合不全を低減するための腸管血流評価、絞扼性腸閉塞の腸管温存可否を判断するための血流評価、腫瘍位置を特定するための内視鏡下術前蛍光クリップマーキング(胃癌、大腸癌)、局所進行大腸癌に対する蛍光尿管ナビゲーション、側方リンパ節郭清における内腸骨動脈の分枝を同定する蛍光血管ナビゲーションなどを蛍光ガイド手術として報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹腔鏡をはじめとする低侵襲手術の適応は拡大し、より複雑で困難な手術に対しても安全な施行が求められている。また大腸癌の腹腔鏡手術の治療成績においては施設間差が指摘されている事も問題である。術後縫合不全を低減するための血流評価をICGで可視化する工夫や、通常は透見されない血管や尿管を蛍光で光らせながら行う蛍光ガイド手術は、手術の難易度を低減し、安全性を向上するメリットが期待される。このような手術ナビゲーションは、解剖の十分な知識や多数の手術経験があれば必ずしも必要ではないが、より複雑で高難度な腹腔鏡手術の実践にあたって、また若手外科医の安全な教育の側面に社会的意義があると思われる。

研究成果の概要(英文)：The use of Indocyanine green (ICG) helps evaluate intestinal blood flow of anastomoses to avoid leakage, as well as intestinal lymph flow. We reported real-time fluorescence vessel navigation using ICG for identification of artery and vein. Recently, a newly developed near-infrared fluorescent resin also emits fluorescence similar to ICG. We used new devices such as fluorescence clip and fluorescence ureter catheter made with this resin in addition to ICG. We reported intestinal blood flow evaluation for anastomosis to reduce anastomotic leakage, preoperative fluorescence clip marking to identify tumor location, fluorescence ureteral navigation for locally advanced colorectal cancer and fluorescence vessel navigation of internal iliac artery for Lateral lymph node dissection for laparoscopic fluorescence guided surgery. The efficacy of preoperative fluorescence clip marking was reported for colorectal cancer and gastric cancer.

研究分野：消化器外科

キーワード：大腸癌 腹腔鏡手術 ICG 蛍光 手術ナビゲーション 血流 血管

1. 研究開始当初の背景

肝機能検査の際に静脈内投与され、一般に広く使用されている indocyanine green (ICG)は、近赤外光の照射によって蛍光を発する。この性質を利用し、赤外観察が可能なカメラを用いて、体内組織に取り込まれた ICG を画像化し血流動態を可視化する ICG 蛍光法は、外科手術に大いに貢献する。大腸癌手術における ICG 蛍光法の臨床応用としては、病変位置のマーキング 1)や、術後縫合不全を避けるための吻合部の血流評価 2)-7)、そして ICG を用いたリンパ流の観察 8)が報告されてきた。

2. 研究の目的

本研究は大腸癌の腹腔鏡手術に際し、ICG 蛍光法で血管を同定する事によって血管の誤認、損傷を予防し、手術時間を短縮し、腸管の血流を評価して、血流の良好な腸管で吻合を行う事で縫合不全を減らす事を目的として開始した。

さらに近年、新たに開発された近赤外蛍光樹脂も ICG と同様に蛍光を発し、これを用いた新規蛍光デバイスが開発された。我々は、ICG に加えてこの樹脂を用いた蛍光クリップマーキング (FCM)や蛍光尿管カテーテルによる尿管ナビゲーション(FUN)を臨床応用した。

また大腸癌のみならず、胃癌や絞扼性腸閉塞の手術に対しても ICG や蛍光クリップマーキングの適応を拡大した。

(1)大腸癌における縫合不全、腸管虚血を低減するための腸管血流評価

(2)絞扼性腸閉塞の腸管温存可否を判断するための血流評価

(3)腫瘍位置を特定するための内視鏡下術前蛍光クリップマーキング(胃癌)

(4)腫瘍位置を特定するための内視鏡下術前蛍光クリップマーキング(大腸癌)

(5)局所進行大腸癌に対する蛍光尿管ナビゲーション

(6)側方リンパ節郭清における内腸骨動脈の分枝を同定する蛍光血管ナビゲーション

(7)腹腔鏡下左側結腸・直腸手術における血管処理における蛍光血管ナビゲーション

上記の手術ナビゲーションを蛍光ガイド手術として、その有用性を検討した。

3. 研究の方法

(1) 大腸癌手術(n=50)において血流評価を ICG 蛍光法で施行し、その短期成績を検討した(2017年10月-2018年11月)。

(2) 絞扼性腸閉塞症例を ICG 蛍光法で血流評価した ICG 群 (n=12, 腹腔鏡手術)と、触診で血流評価した触診群 (n=22, 開腹手術)にわけ短期成績を比較した(2017年1月-2020年9月)。

(3) 胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術(LDG)を FCM 群(n=32) と従来の金属クリップ + 術中内視鏡群 (MCMG, n=24) にわけ、手術時間と胃切離時間(リンパ節郭清終了から口側胃切離終了まで)を比較した(2018年1月-2021年3月)。

(4) 術前マーキングを要した大腸癌手術を FCM 群 (n=52) と点墨群 (n=195)にわけ病変同定率を比較した (2017年1月-2021年4月)。

(5)大腸癌手術症例を FUN 使用深達度 T4 症例(A 群,n=21), 非使用深達度 T4 症例(B 群,n=118), 非使用深達度 T1-T3 症例(C 群,n=407)に分け腹腔鏡率, 手術時間, 出血量, 術後在院日数, 合併症を比較した (2017年1月-2021年1月)。

(6) 直腸癌側方郭清(n=14)で ICG を静脈注射し、内腸骨動脈分岐形態の観察所見を検討した (2019年9月-2020年11月)。

(7)腹腔鏡下左側結腸・直腸手術(n=59)を、ICG 非使用群 (n=38), 使用群 (n=21)に分け、ICG 蛍光血管ナビゲーションによって血管処理にかかる時間が短縮するか検討した (2017年2月-2018年11月)。

4. 研究成果

(1) 3例(6%)で ICG 蛍光法によって腸管切離ラインの変更が為され、それらの症例は術後合併症を認めなかった。ICG 蛍光法によって縫合不全を回避できた可能性がある。

(2) ICG 群 vs 触診群の比較で、腸管切除率(%) 34 vs 50, 病理所見(虚血のみ:粘膜壊

死:全層壊死) 0:2:2 vs 1:6:4, 術後在院(日) 10 vs 11, 合併症(例) 1 vs 9 と, ICG 群で合併症は少ない傾向にあった. ICG 群では腸管切除は少ないが検体の病理学的壊死は高度な傾向にあり, 腸管温存群で評価不適格による合併症は無かった. 触診評価が不能な腹腔鏡手術において, 腸管の viability を判断するための ICG による視覚的血流評価は開腹触診評価の代替として有用で, 腸管温存率を向上し治療成績を改善する可能性がある.

(3) LDG では FCM 群 vs. MCMG 群で, 手術時間; 350 [216-533] vs. 373.5 [258-651] 分 ($p = 0.316$), 胃切離時間; 10.6 [5.4-42.9] vs. 24.3 [14-82.9] 分 ($p < 0.001$) と FCM 群で胃切離時間が有意に短縮した. FCM は 消化管の病変を精緻に同定でき, 胃癌手術では術中内視鏡の省略が可能であった.

(4) 大腸癌術前マーキングの病変同定率は FCM vs. 点墨群で 47 (90.4%): 150 (76.9%) 例 ($p = 0.033$) と FCM で高値であった.

(5) A 群:B 群の比較では手術時間(分); 403 (161-1090) :253 (93-839), 出血(ml); 10 (1-710) :25 (0-1360), 腹腔鏡率(%); 100:64, 術後在院日数; 12 (8-47):11 (7-100), 合併症(CD 分類 以上); 2(10%):13(11%)例, 尿管損傷; 0:2 (1.7%) 例と, A 群は手術時間が長い ($p < 0.001$), 腹腔鏡が多く ($p = 0.0017$), 出血と尿管損傷が少ない傾向であった. B 群:C 群の比較では腹腔鏡率(%); 64:88, 尿管損傷; 2 (1.7%) :0 例で, B 群で開腹 ($p < 0.001$) と尿管損傷 ($P = 0.050$) が有意に多かった. FUN 非使用の T4 症例は T1-T3 に比較し尿管損傷のリスクが高かった. 深達度 T4 症例の腹腔鏡手術は高難度だが, FUN によって尿管損傷のリスクを低減し, 鏡視下手術を安全に行える可能性がある.

(6) 12 例(86%)で内陰部動脈や下殿動脈の分岐が描出され, これをガイドに安全な手術が可能だった. ICG 静脈注射から血管の描出までの時間は 38 (17-57)秒であった.

(7) 血管処理に要した時間は 576.5 [189-1327] vs. 264 [126-346] 秒であり, ICG 使用群で有意に短かった ($p < 0.0014$).

<引用文献>

1. Ozawa Y, Murakami M, Watanabe M, Yoshizawa S, Goto S, Otsuka K and Aoki T: Preoperative colonic cancer tattooing using the near-infrared fluorescence laparoscopic imaging system. *Asian J Endosc Surg* 9: 340-343, 2016.
2. Ris F, Hompes R, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, George B, Cahill RA, and Mortensen NJ: Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc* 28: 2221-2226, 2014.
3. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ and Pigazzi A: The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 27: 3003-3008, 2013.
4. Sherwinter DA: Transanal near-infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 22: 433-436, 2012.
5. Kudsus S, Roesel C, Schachtrupp A and Höer JJ: Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 395:1025-1030, 2010.
6. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ and Stamos MJ: Perfusion assessment in laparoscopic left sided/anterior resection (PILLAR) II: a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 220: 82-92, 2015.
7. Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S and Sakai Y: ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 31: 4184-4193, 2017.
8. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, Ishibe A, Masui H and Nagahori K: Real-time indocyanine green fluorescence imaging-guided complete mesocolic excision in laparoscopic flexural colon cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 59: 701-705, 2016.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 2) Shunjin Ryu, Katsuhito Suwa, Takahiro Kitagawa, Marie Aizawa, Takuro Ushigome, Tomoyoshi Okamoto, Ken Eto, Katsuhiko Yanaga	4. 巻 39
2. 論文標題 Real-Time Fluorescence Vessel Navigation Using Indocyanine Green During Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3009-3013
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.13433.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 2) Shunjin Ryu, Katsuhito Suwa, Takahiro Kitagawa, Marie Aizawa, Takuro Ushigome, Tomoyoshi Okamoto, Ken Eto, Katsuhiko Yanaga	4. 巻 40
2. 論文標題 Evaluation of Anastomosis With ICG Fluorescence Method Using VISERA ELITE2 During Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 373-377
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.13962.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shunjin Ryu, Katsuhito Suwa, Takahiro Kitagawa, Marie Aizawa, Takuro Ushigome, Tomoyoshi Okamoto, Kota Ishida, Yukio Nakabayashi, Ken Eto, Katsuhiko Yanaga
2. 発表標題 Fluorescence Imaging in Colorectal Surgery in Japan
3. 学会等名 7th Annual INTERNATIONAL CONGRESS FOR FLUORESCENCE GUIDED SURGERY（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 舜仁, 岡本敦子, 北川隆洋, 丸口 暎, 原 圭吾, 伊藤 隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 腹腔鏡下大腸切除における蛍光ナビゲーション手術 -困難症例における蛍光尿管カテーテルの有用性-
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 大野 将, 佐々木 佑介, 岡本 敦子, 北川 隆洋, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤 隆介, 一瀬 岳人, 中林 幸夫
2. 発表標題 当院における消化器外科・泌尿器科による合同手術蛍光尿管ナビゲーション
3. 学会等名 第46回日本外科系連合学会学術集会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 岡本 敦子, 北川隆洋, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤 隆介, 中林 幸夫
2. 発表標題 腹腔鏡下大腸癌手術における蛍光血管・尿管ナビゲーションと蛍光クリップマーキング
3. 学会等名 日本蛍光ガイド手術研究会第4回学術集会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 岡本 敦子, 北川 隆洋, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤 隆介, 中林 幸夫
2. 発表標題 腹腔鏡下手術における蛍光ナビゲーション -蛍光クリップマーキングと尿管・血管ナビゲーション, 吻合部や虚血腸管のICG血流評価-
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 原 圭吾, 後藤 圭介, 岡本 敦子, 北川 隆洋, 丸口 壘, 伊藤 隆介, 中林 幸夫
2. 発表標題 当院における腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清と蛍光ナビゲーション
3. 学会等名 第76回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 北川隆洋, 後藤圭佑, 岡本敦子, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 高度炎症性疾患・進行癌に対する多科連携手術と蛍光尿管ナビゲーションによる手術の低侵襲化
3. 学会等名 第83回臨床外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 北川隆洋, 後藤圭佑, 岡本敦子, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 大腸癌における蛍光ガイド手術とICGによる吻合部血流評価
3. 学会等名 第51回創傷治癒学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 北川隆洋, 後藤圭佑, 岡本敦子, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 腹腔鏡下大腸癌手術における蛍光ガイドとVRホログラムナビゲーション
3. 学会等名 第51回創傷治癒学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳 舜仁, 石田 航太, 岡本 敦子, 中島 啓吾, 原 圭吾, 伊藤 隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 腹腔鏡下大腸癌手術における蛍光ナビゲーション
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shunjin Ryu, Keigo Hara, Atsuko Okamoto, Keigo Nakashima, Kota Ishida, Ryusuke Ito, Yukio Nakabayashi
2. 発表標題 Preoperative endoscopic fluorescent clip marking for gastrointestinal surgery
3. 学会等名 The 3rd Annual Meeting of Japanese Society for Fluorescence Guided Surgery
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 舜仁, 石田航太, 岡本敦子, 中島啓吾, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 蛍光ガイド下腹腔鏡下大腸切除 術前蛍光クリップマーキング
3. 学会等名 第28回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 舜仁, 原 圭吾, 岡本敦子, 中島啓吾, 石田航太, 伊藤隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 消化管手術における術前蛍光クリップマーキング
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 舜仁, 岡本敦子, 北川隆洋, 丸口 壘, 原 圭吾, 伊藤隆介, 中林幸夫
2. 発表標題 絞扼性腸閉塞におけるICG蛍光法による腸管viabilityの評価
3. 学会等名 第57回日本腹部救急医学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------