

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09010

研究課題名(和文) ICG蛍光法による血流可視化と人工知能解析を用いた新規食道癌手術再建技術の開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Reconstructive Technique for Esophageal Surgery Using ICG Fluorescence Blood Flow Visualization and Artificial Intelligence Analysis

研究代表者

北川 博之 (Kitagawa, Hiroyuki)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師

研究者番号：10403883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：食道癌手術におけるICG蛍光法による再建胃管の血流評価の動画から挙上胃管の吻合予定部周囲に4箇所region of interest(ROI)を設定し、PythonのOpenCV Libraryを用いてプログラミングにより時間-蛍光輝度曲線(Time intensity curve, TIC)を構成して縫合不全発生率との関連を検討した。97例中65例にTICを構成した。TIC構成失敗の原因として、撮影中の胃管の移動と蛍光輝度上昇不良を認めた。ROIの輝度上昇起点は術者目視による蛍光到達時間よりも早く、TIC評価の鋭敏性を示唆した。縫合不全を生じた群はROI3の蛍光輝度起点が遅い傾向があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって手術動画からプログラミングを用いてTICを構成する場合に障害となる要素を抽出することができた。この結果をもとに信頼性の高いTIC構成されることで、術中蛍光輝度評価の客観的かつ定量的評価方法が、および縫合不全を回避する血流評価方法が確立されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to establish a quantitative evaluation method of blood flow in esophageal cancer surgery by constructing a time-intensity curve (TIC) from videos of blood flow evaluation of reconstructed gastric tubes by ICG fluorescence method. Four regions of interest (ROIs) were set around the planned anastomosis of the elevated gastric tube, and TICs were constructed by programming using the OpenCV Library in Python to examine the relationship with the incidence of anastomotic leakage.

Of 97 cases, TIC was successfully constructed in 65 cases, and the causes of TIC failure were gastric tube movement during imaging and poor fluorescence intensity. The intensity starting point of the ROI was faster than the ICG visualization time by visual assessment by the surgeon, suggesting the sensitivity of TIC evaluation. The group with anastomotic leakage tended to have a slower intensity starting point in ROI 3 (22.5 vs. 19.0 s; P=0.087).

研究分野：食道外科

キーワード：食道外科 縫合不全 胃管再建 血流評価 ICG蛍光法 Time intensity curve プログラミング

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する食道切除術は最も根治が期待できる治療手段であるが、食道切除後は代用臓器で食事通過経路の再建を行う必要がある。再建臓器として、胃を用いる「胃管再建」が一般的に行われるが、再建胃管の血流は右胃大網動脈からの血流に依存する。そのため、頸部まで挙上した胃管の血流が良好でなければ、吻合部の虚血から縫合不全や吻合部狭窄を生じる。他の消化器癌手術と比較して食道切除術における縫合不全発生率は高く (Takeuchi et al. *Ann Surg.* 2014.)、また術後合併症が予後に悪影響を及ぼす可能性が指摘されており、再建臓器の血流評価は縫合不全対策のみならず、患者の QOL 維持の他、生存率向上の観点からも重要である。

われわれは 2011 年以来、インドシアニングリーン (ICG) を用いた近赤外線蛍光法 (ICG 蛍光法) による再建臓器の血流評価を行い、胃壁内血管網の把握 (*Anticancer Res.* 2015)、術後縫合不全発生率と吻合部の潰瘍形成状態との相関 (*Surg Endosc.* 2018)、胃管先端への血流到達時間と縫合不全の関係 (*Surg Today*, 2020. *Surg Today*, 2022) について報告してきた。しかし ICG 蛍光法による血流の評価は術中リアルタイムに行える利点がある反面、蛍光の強弱で判定するため、術者の目視に依存した主観的な評価になってしまう欠点があった。また、術者の手術疲労、室内環境 (無影灯の明るさ) や組織の色調などに左右されるため、縫合不全のリスクのカットオフ値を定量的に評価できない欠点を有していた。そして、縫合不全 0% という目標は達成できずにいた。

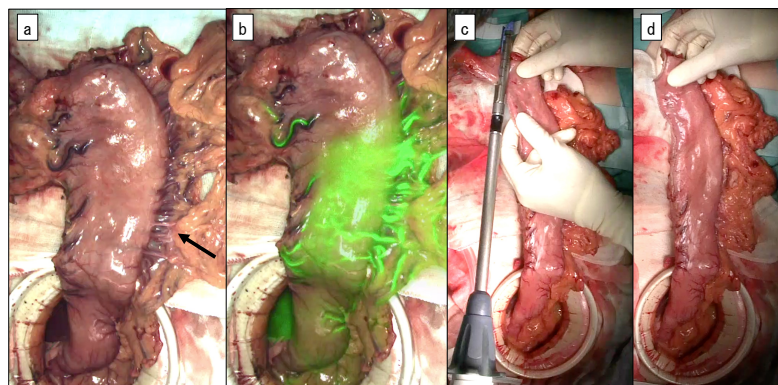
このため評価者の目視に加えて、画像解析を活用した蛍光輝度の変化や強度を数値化、定量化して、客観的な評価方法を確立することが必要であると考えられた。

2. 研究の目的

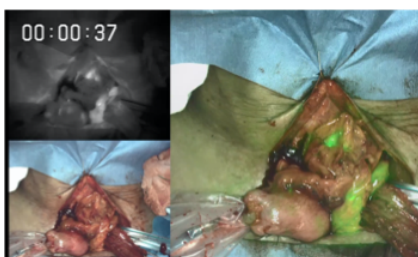
本研究の目的は、食道癌手術において ICG 蛍光法による胃管血流評価を、プログラミングを用いて時間-蛍光輝度曲線 (Time intensity curve, TIC) に変換し、定量的評価方法を確立することである。将来的には人工知能画像解析による術中リアルタイムで縫合不全発生率を予測できる革新的システムを開発を目指しているが、まずはこの方法の妥当性と、TIC 構成の困難要因を把握するため、過去に撮影された手術動画で検討を行う。

3. 研究の方法

食道癌に対して食道切除と領域リンパ節郭清を行った後、胃管作成前に ICG を静脈投与して、右胃大網動脈 (a、矢印) からの血流をリアルタイムで可視化する (b)。胃大網動脈から血流が直接胃管先端に到達する場合と、胃壁内の血管網を介して血流が上昇するパターンを見極めて、後者の場合は胃壁内血管網を温存するラインで胃の切離線を設定し (c)、胃管を作成する (d)。



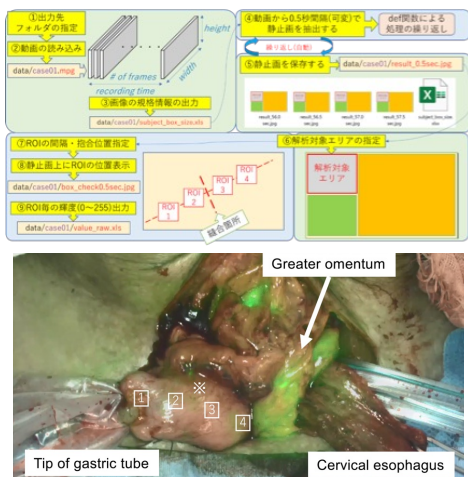
胃管を頸部に挙上した後に、再度 ICG 蛍光法を行い、目視による胃管先端への血流到達時間を記録した後に、良好な血流が確認された部位で吻合を行い、血流が不良な部位は切除する。



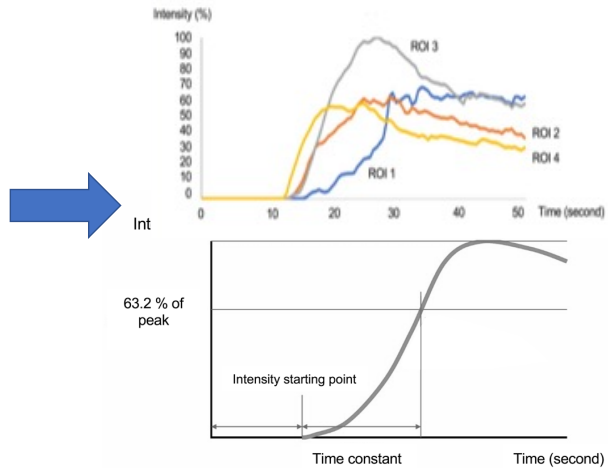
血流到達時間が延長した場合は縫合不全の発生リスクが予想されるため、術後経過を慎重に見極める。通常は術後1週間後に食道嚥下造影検査を行い、縫合不全がなければ経口摂取を開始するが、血液検査の炎症反応が高いなど縫合不全が疑われる場合は、CT撮影または内視鏡検査を行い、適切な処置を行う。

撮影記録されたICG蛍光法の動画から、PythonのOpenCV Libraryを用いてプログラミングによりTICを描出する。作成したTICから、蛍光輝度上昇起点(Intensity starting point)を記録する。また輝度がピークプラトーに達するまでの時間の指標として、輝度ピーク値の63.2%に到達するまでの時間を時定数(Time constant)として記録した。

データの解析: 患者背景(基礎疾患、癌の進行度、前治療歴)や手術成績、そしてICG蛍光速度、蛍光輝度曲線などのデータと縫合不全発生率との関連を検討した。



Creation the TICs using the OpenCV library



4. 研究成果

食道手術 97 例の ICG 蛍光法動画を後ろ向きに解析した。縫合不全は 12 例 (12.4%) に生じた。ICG 蛍光動画から TIC を 65 例に構成できた。TIC が構成できなかったものの主な原因としては、撮影中に胃管を動かしていたものが最も多く、ついで蛍光輝度の上昇が認められなかったことであった。ROI 1, 2, 3, 4 それぞれの輝度上昇起点は 22.5s, 21.0s, 19.0s, 17.5s, だった。これらは術者が目視で判定した蛍光時間 (33s) よりも早く、TIC 評価の鋭敏性を示唆していた。縫合不全を生じた群と生じなかった群を比較すると、患者背景や基礎疾患、手術方法に有意差は認めなかった。縫合不全を生じた群は、術者目視評価による蛍光到達時間 (32s vs. 40s; $P=0.066$) および TIC で得られた ROI 3 の蛍光輝度起点が遅い傾向があった (22.5 vs. 19.0s; $P=0.087$)。左右の胃大網動脈の血流連続性の有無で比較すると、連続性が無い症例は、術者の目視評価による ICG 蛍光時間が遅延し、縫合不全が多かったが、TIC で得られた蛍光輝度起点には有意差を認めなかった。

この研究の結果から、ICG 蛍光動画からプログラミングによって TIC を構築するためには、ICG 蛍光法の撮影記録中に胃管を動かさず、蛍光輝度がピークに到達して減衰するまで観察することと、胃管作成前に行った ICG 蛍光法の残存する輝度を除外する適切なカットオフ値を設定することが必要と考えられた。一方で、TIC で得られた Intensity starting point と Time constant の値が縫合不全の有無で統計学的有意差を示さなかったことについては、吻合方法が自動吻合器を用いた端側吻合であったため、縫合不全が吻合部に生じた場合 (ROI 3, 4 に相当) と、胃管先端の切離部に生じた場合 (ROI 1, 2 に相当) が混在したためと考えられた。本研究の結果を基に、術中リアルタイムに TIC を構築するシステム開発を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitagawa Hiroyuki, Yokota Keiichiro, Marui Akira, Namikawa Tsutomu, Kobayashi Michiya, Hanazaki Kazuhiro	4. 巻 53
2. 論文標題 Near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green to assess the blood supply of the reconstructed gastric conduit to reduce anastomotic leakage after esophagectomy: a literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 399 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-022-02474-y	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 -
1. 著者名 Kitagawa Hiroyuki, Yokota Keiichiro, Utsunomiya Masato, Namikawa Tsutomu, Kobayashi Michiya, Hanazaki Kazuhiro	4. 巻 37
2. 論文標題 A descriptive comparison of postoperative outcomes between hybrid mediastino-thoracoscopic approach and conventional thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 2949 ~ 2957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-022-09818-2	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 -
1. 著者名 Namikawa Tsutomu, Marui Akira, Yokota Keiichiro, Fujieda Yuki, Munekage Masaya, Uemura Sunao, Maeda Hiromichi, Kitagawa Hiroyuki, Kobayashi Michiya, Hanazaki Kazuhiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Frequency and prognostic impact of cachexia during drug treatment for unresectable advanced gastric cancer patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1560 ~ 1567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-022-02493-9	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 -
1. 著者名 Namikawa Tsutomu, Utsunomiya Masato, Yokota Keiichiro, Kawanishi Yasuhiro, Munekage Masaya, Uemura Sunao, Maeda Hiromichi, Kitagawa Hiroyuki, Kobayashi Michiya, Hanazaki Kazuhiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Laparoscopic total gastrectomy for concurrent gastric cancer and complete agenesis of the dorsal pancreas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 266 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.13129	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 -

1. 著者名 Namikawa Tsutomu, Yokota Keiichiro, Munekage Masaya, Uemura Sunao, Maeda Hiromichi, Kitagawa Hiroyuki, Tamura Takahiko, Karashima Takashi, Inoue Keiji, Kobayashi Michiya, Hanazaki Kazuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Ureteral rupture with retroperitoneal urinoma caused by peritoneal metastases of gastric cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Cancer Conference Journal	6. 最初と最後の頁 53 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13691-022-00578-3	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 -

1. 著者名 NAMIKAWA TSUTOMU, UTSUNOMIYA MASATO, YOKOTA KEIICHIRO, MUNEKAGE MASAYA, UEMURA SUNAO, MAEDA HIROMICHI, KITAGAWA HIROYUKI, KOBAYASHI MICHIIYA, HANAZAKI KAZUHIRO, SEO SATORU	4. 巻 43
2. 論文標題 Staple Line Reinforcement for Intracorporeal Anastomosis Reduces Time for Reconstruction During Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 175 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16147	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 -

1. 著者名 Namikawa Tsutomu, Shimizu Shigeto, Yokota Keiichiro, Tanioka Nobuhisa, Munekage Masaya, Uemura Sunao, Maeda Hiromichi, Kitagawa Hiroyuki, Kobayashi Michiya, Hanazaki Kazuhiro	4. 巻 407
2. 論文標題 Neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein-to-albumin ratio as prognostic factors for unresectable advanced or recurrent gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 609 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-021-02356-w	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 -

1. 著者名 Kitagawa H, Namikawa T, Iwabu J, Yokota K, Uemura S, Munekage M, Hanazaki K.	4. 巻 50
2. 論文標題 Correlation between indocyanine green visualization time in the gastric tube and postoperative endoscopic assessment of the anastomosis after esophageal surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 1375-1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02025-3.	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 -

1. 著者名 Yamamoto Nao, Kitagawa Hiroyuki, Orihashi Kazumasa, Yokota Keiichiro, Namikawa Tsutomu, Seo Satoru	4. 巻 409
2. 論文標題 Blood flow evaluation of reconstructed gastric tube in esophageal surgery using near-infrared imaging and retrospective time-intensity curve analysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-024-03284-1	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北川博之、横田啓一郎、丸井輝、並川努、花崎和弘
2. 発表標題 食道切除胃管再建におけるICG蛍光法と組織酸素飽和度モニターを用いた血流定量化
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北川博之、横田啓一郎、宇都宮正人、並川努、花崎和弘
2. 発表標題 食道癌手術胃管再建における近赤外線蛍光法の使用タイミング
3. 学会等名 第65回関西胸部外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北川博之、横田啓一郎、宇都宮正人、並川努、花崎和弘
2. 発表標題 食道癌手術における近赤外線蛍光法を用いた胃管血流評価 - 胃管挙上後蛍光時間の意義とその因子の検討
3. 学会等名 第76回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北川 博之、岩部 純、横田 啓一郎、前田 将宏、並川 努、花崎 和弘
2. 発表標題 食道切除術胃管再建におけるICG蛍光法を用いた胃管血流境界の可視化
3. 学会等名 日本蛍光ガイド手術研究会第3回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kitagawa H, Yokota K, Utsunomiya M, Munekage M, Namikawa T, Kobayashi M, Seo S
2. 発表標題 Blood Flow Arrival Time Before and After Elevation of Reconstructed Gastric Tube in Esophageal Surgery Using ICG Near-Infrared Fluorescence
3. 学会等名 the 36th Congress of the Pan-Pacific Surgical Association, Japan Chapter
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

論文 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35182253/

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
研究分担者	岩部 純 (Iwabu Jun) (00553877)	高知大学・医学部附属病院・助教 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	並川 努 (Namikawa Tsutomu) (50363289)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師 (16401)	
研究 分 担 者	花崎 和弘 (Hanazaki Kazuhiro) (30240790)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	

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