

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591938

研究課題名(和文) ICG蛍光血管造影法による新たな腸管血流評価法の確立

研究課題名(英文) Quantitative assessment of the intestinal tract perfusion using the ICG fluorescence angiography

研究代表者

神谷 欣志 (Kinji, Kamiya)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20324361

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：再建遊離空腸の術中ICG血管造影を行った30例(血流良好群25例、静脈閉塞群5例)とモニターリングフラップによる術後評価を行った25例(血流良好群23例、静脈閉塞群2例)を対象とし、中間輝度到達時間(s)(T1/2max)と臨床経過の関連を検討した。静脈閉塞群のT1/2maxはいずれも有意な延長を認め、それぞれのROC曲線から算出したカットオフ値(術中：9.6、術後：6.8)により、術中評価では感度80%、特異度92%、術後評価では感度100%、特異度81%でその後の血流障害を検出し得た。以上より本法は、再建遊離空腸の血流障害を鋭敏に判定できる評価法となり得ることが示された。

研究成果の概要(英文)：We used indocyanine green (ICG) fluorescence angiography to quantitatively assess free jejunal graft (FJG) blood perfusion in archived fluorescence video files from FJG transfer patients. We measured the maximum fluorescence intensity at the FJG and the duration (T1/2max) between when the intensity began rising and when it reached half of the maximum. Retrospective assessment showed that the mean T1/2max at the FJG serosae was significantly longer in venous anastomotic failure patients than that in FJGs with good blood perfusion. In postoperative assessment using monitoring flap, which prepared by a part of FJG intraoperatively, the T1/2max of venous failure patients was significantly delayed, too. Our analysis revealed that a T1/2max >9.6 s in intraoperative assessment, and a T1/2max >6.8 in postoperative assessment may be a good indicator of FJG venous malperfusion. Quantitative analysis of ICG fluorescence angiography proved useful for detecting venous anastomotic failure of FJG.

研究分野：消化器外科学

キーワード：食道癌 下咽頭・頸部食道癌 遊離空腸再建 ICG血管造影

1. 研究開始当初の背景

下咽頭・頸部食道ならびに胸部食道切除後の再建には、遊離空腸や胃管、結腸などの有茎腸管が用いられるが、それらの臓器血流は再建の成否を決定する大きな要因である。従来、腸管の色調やドップラー血流計などにより術中血流評価がなされてきたが、虚血やうっ血、腸管壁内への血流分布までも含めた正確な診断は困難であった。また、血管吻合を伴う遊離腸管を用いた再建では、術中の血流評価のみならず、術後の血流評価も重要である。われわれは、遊離空腸再建術における術後血流評価には、Tonometry による腸管粘膜の pHi モニタリングが有用であることを報告してきたが(文献①)、Tonometry カテーテルの製造中止により現在ではモニタリング不能である。

近年、Indocyanine green (ICG) を用いた蛍光血管造影法(以下 ICG 血管造影)が開発され、冠動脈バイパス術や肝移植術、脳神経外科領域、形成外科領域における血流評価において有用性が報告されている。食道切除後再建臓器に対する ICG 血管造影(図1)は、他領域と同様に視認性に優れ、術中リアルタイムに再建臓器の血流を評価することが可能である有用な評価法であると考えられるが、これまで詳細に検討した報告はなく、評価法は確立されていない。さらに、ICG 血管造影は、その蛍光観察に基づく特性により、客観的評価が困難である。すなわち、発せられる蛍光の強度は、投与された ICG の量や近赤外光カメラと評価対象臓器との距離、周囲の明度などによって大きく変化する。血流の有無や分布は比較的容易に評価できるものの、虚血やうっ血の程度の評価は主観的とならざるを得ず、またそれらの血流障害が ICG 血管造影によってどのように観察されるかについては報告がない。

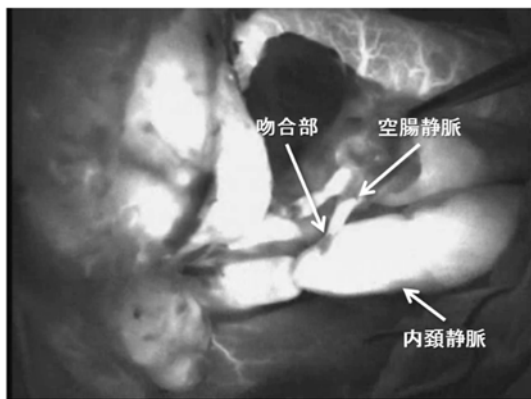


図1 遊離空腸再建術における術中 ICG 血管造影

われわれは、2007年より術中 ICG 血管造影を下咽頭・頸部食道ならびに胸部食道切除後の再建臓器の血流評価に応用した。術中 ICG 血管造影を施行した遊離空腸再建症例 24 例

のうち、吻合動脈、腸管壁、吻合静脈の蛍光発現から主観的に血流良好であると判断したものは 19 例(血流良好群)であった。これら 19 例の蛍光発現パターンは、再建動脈の蛍光が発現してから平均 5.1 秒後に腸管壁の蛍光が発現し、さらにその後平均 13.8 秒で再建静脈の蛍光が発現した。他の 5 例のうち、2 例では動脈吻合部から遠位の蛍光発現が観察されず、動脈閉塞と容易に診断し得た(動脈閉塞群)。一方、残りの 3 例では、再建動脈→腸管壁→再建静脈と蛍光の発現は観察されるものの、動脈蛍光発現後の腸管壁蛍光発現時間(24.1 秒)に遅延がみられ、静脈閉塞と診断した(静脈閉塞群)。この腸管壁蛍光発現時間は、血流良好群の 19 例(5.1 秒)と比較して有意に延長していた($p<0.001$)。

以上の検討により、腸管壁蛍光発現時間の遅延は静脈閉塞の重要な所見と考えられたが、症例により観察される蛍光の強度には差があるため、近赤外光カメラによる主観的な観察では、腸管壁蛍光発現時間は正確には判定できない可能性がある。ICG 血管造影を腸管の血流評価に応用するためには、より客観的な評価法の確立が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、移植遊離空腸の血流評価において、ICG 血管造影の客観的評価法を確立することを目的とした。この評価法の確立によって、正確な術中診断のもとに適切な術式の選択、術後管理などが可能となり、術後合併症の軽減につながるものと期待される。さらには、他の臓器虚血や viability の評価への応用も可能となると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 動物実験による基礎的検討

16 週齢雄 SD ラットの腸間膜動脈閉塞モデルを用いて、ICG 血管造影による小腸蛍光輝度の経時的变化を検討した。コントロール群(n=5)と SMA 閉塞群(n=5)の ICG による腸管壁蛍光発現を観察し、映像輝度解析ソフト(ROIs、浜松ホトニクス)にて解析を行った。

(2) 臨床症例の解析

2007年2月から2011年11月までに、浜松医科大学医学部附属病院にて遊離空腸移植術を施行した 26 症例に対して行った 30 回の ICG 血管造影を対象として、後方視的に映像輝度解析ソフトによる解析結果と臨床経過を比較検討した。

また、術後の血流評価として、術中に移植腸管の一部を用いて創外に作成した 25 症例

のモニタリングフラップに対して術後第1病日に ICG 血管造影を行い、その映像輝度解析ソフトによる解析結果と臨床経過を検討した。

4. 研究成果

(1) 動物実験による基礎的研究

16 週齢雄 SD ラットの上腸間膜静脈閉塞モデルを用いた ICG 血管造影による小腸蛍光輝度の経時的变化を、映像輝度解析ソフトを用いて検討した。Control では蛍光輝度は速やかに最高輝度に達しその後漸減するのに対し、上腸間膜静脈閉塞モデルでは Control 群と同程度の最高輝度に達するものの、その上昇が緩やかであることを見いだした (図 2)。ここで、中間輝度到達時間 (T1/2max) を定義し、SMV 閉塞群 (n=5) とコントロール群 (n=5) で T1/2max を比較検討したところ、SMV 閉塞群で T1/2max が有意に延長 (1.6±0.2 vs 1.0±0.4 sec) することを確認した。

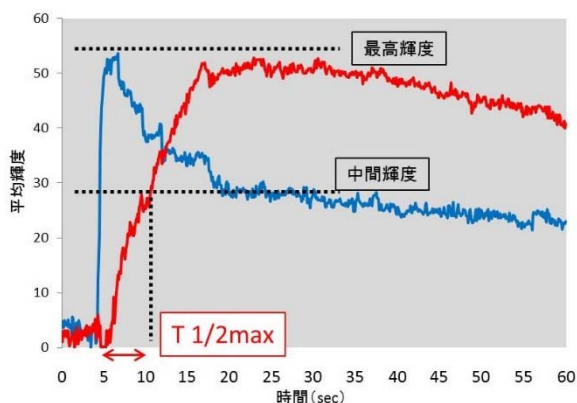


図 2 蛍光輝度の経時的变化と中間期到達時間
(青線: Control, 赤線 SMV 遮断)

(2) 遊離空腸再建術における移植腸管の術中血流評価

2007 年 2 月から 2011 年 11 月までに遊離空腸移植術を施行した 26 症例について検討した。全例に対し術中 ICG 血管造影による遊離空腸の血流評価を行った。2 例は動脈吻合部での蛍光発現の途絶を認め動脈閉塞と診断した。3 例では腸管壁の蛍光発現に遅延を認め、静脈還流障害と診断した。これら 5 例では、直ちに血管再吻合を行い、再度行った ICG 血管造影にて腸管の血流が良好であることを確認した。残りの 21 例では、術中には血流が良好であると判断して手術を終了し、このうち 19 例は術後問題なく経過したが、2 例で術後静脈閉塞による移植腸管壊死を合併した。1 例は再移植を行い移植腸管の正着を得たが、他の 1 例では両側の内径静脈に血栓を生じ、筋皮弁による再建を行った (図 3)。

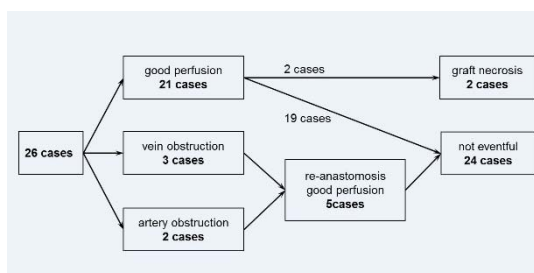


図 3 26 例の臨床経過

26 症例に対して行った 30 回の ICG 血管造影 (血流良好群 25 例、静脈閉塞群 5 例) を対象として、映像輝度解析ソフトを用いて T1/2max と臨床経過を検討した。血流良好群の T1/2max は 5.8 ± 4.3 s であったのに対し、静脈閉塞群では 16.2 ± 10.6 s と有意に ($p=0.0002$) 延長していた。

また、ROC 曲線 ($AUC=0.82$) から T1/2max = 9.6 s をカットオフ値に設定した場合、感度 80%、特異度 92% で血流障害を検出し得た (図 4A)。

(3) 遊離空腸再建術における移植腸管の術後血流評価

25 例の術後第 1 病日 (術後 12~24 時間) における ICG 血管造影によるモニタリングフラップの血流評価では、良好に経過した 23 例と ICG 血管造影後 (第 2 病日、第 3 病日) に腸管壊死を来した 2 例 (壊死群) の T1/2max はそれぞれ 3.9 ± 1.7 s、 7.3 ± 0.7 s で、壊死群で有意に ($p=0.0130$) 延長していた。術中評価同様、術後評価においても ROC 解析 ($AUC = 0.905$) により、T1/2max は ICG 血管造影における有意な術後腸管壊死予測因子であることが示され、T1/2max のカットオフ値を 6.8 s とした場合の感度、特異度はそれぞれ 100%、81% であった (図 4B)。

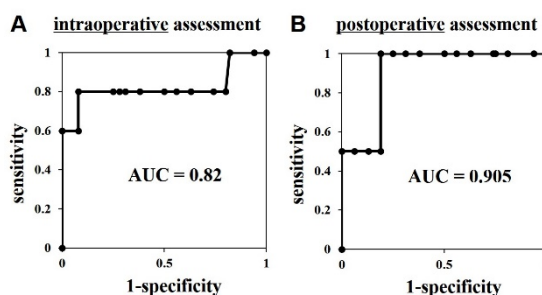


図 3 T1/2max の ROC 曲線 A: 術中評価、B: 術後評価

以上より、遊離空腸再建における術中、術後の客観的血流評価法として、ICG 血管造影による T1/2max 値は有用な血流評価パラメーターとなりうることを示された。

<引用文献>

- ① Kamiya K, Suzuki S, Mineta H, Konno H. Tonometer pHi monitoring of free jejunal grafts following pharyngolaryngo-esophagectomy for hypopharyngeal or cervical esophageal cancer. Digest Surg, 24: 214-20, 2007.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 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. 査読有, 194(2): 394-9, 2015.

[学会発表] (計 8 件)

- ① 神谷欣志, 他. ICG 血管造影による下咽頭・頸部食道癌切除後再建グラフトの新しい術中血流評価法, 第 37 回日本外科系連合学会学術集会, 2012 年 6 月, 福岡
- ② 神谷欣志, 他. ICG 血管造影を用いた遊離空腸術中血流評価法, 第 67 回日本消化器外科学会総会, 2012 年 7 月, 富山
- ③ 神谷欣志, 他. ICG 蛍光血管造影による遊離空腸術後血流評価, 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013 年 4 月, 福岡
- ④ 神谷欣志, 他. 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, 2013 年 7 月, 宮崎
- ⑤ 神谷欣志, 他. 嚥下造影動画解析による胸部食道癌術後嚥下機能評価, JDDW 2013, 2013 年 10 月, 東京
- ⑥ 神谷欣志, 他. 遊離空腸再建における周術期血流評価への ICG 蛍光血管造影法の応用, 第 6 回蛍光 Navigation Surgery 研究会, 2013 年 10 月, 神戸
- ⑦ 神谷欣志, 他. 下咽頭・頸部食道癌切除後の移植腸管における周術期血流評価－ICG 血管造影法による客観的評価法の確立を目指して－, 第 50 回日本腹部救急医学会総会, 2014 年 3 月, 東京
- ⑧ 神谷欣志, 他. 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, 郡山

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
神谷 欣志 (KAMIYA, Kinji)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 20324361