

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861090

研究課題名(和文)5-アミノレブリン酸とICGを用いた大腸癌術中蛍光診断法の開発

研究課題名(英文)Development of diagnostic method of fluorescence during colorectal cancer surgery using 5-aminolevulinic acid and ICG

研究代表者

馬場 研二 (BABA, KENJI)

鹿児島大学・附属病院・医員

研究者番号：30642615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、大腸癌に対する手術は、開腹手術に加え腹腔鏡手術が標準的な術式として広がってきている。本研究は主に腹腔鏡手術下において、蛍光内視鏡を用い大腸癌を同定する方法を開発することが目的である。われわれは一般的に使用可能なICG(商品名ジアグノグリーン)を用いて大腸癌手術に利用し、既存の蛍光腹腔鏡(オリンパス社)下にICGが体内でどのように描出できるかを調べた。静脈投与することで、腸管血流の評価が可能であることや、腫瘍近傍に直接打ち込むことで、腫瘍周囲のリンパ流やリンパ節を同定することを確認できた。これらの方法で手術を行い、安全な腹腔鏡手術が施行可能であったことは、いくつかの学会で報告した。

研究成果の概要(英文)：Recently, laparoscopic surgery for colorectal cancer has been spreading as a standard surgical procedure in addition to laparotomy surgery. The purpose of this study is development of method to identify colorectal cancer mainly using fluorescent endoscopy under laparoscopic surgery. We used commonly available ICG for colorectal cancer surgery, and examined how ICG can be detected in the patient intraperitoneal under the fluorescence laparoscopy. We confirmed that it is possible to evaluate intestinal blood flow after intravenous administration, and it is possible to identify lymph flow and lymph nodes around the tumor by direct injection in the vicinity of the tumor. We reported that laparoscopic colorectal surgery using these methods was safe and new technique in several academic societies.

研究分野：消化器外科

キーワード：大腸癌 腹腔鏡手術 蛍光診断法

## 1. 研究開始当初の背景

大腸癌に対する腹腔鏡手術は、現在大腸癌治療ガイドラインにおいて cStage0-1 を適応としており、進行癌においては症例を検討したうえで適応を決定すべきとされ、症例数は増加傾向にある。直腸癌に対する腹腔鏡手術の有効性や安全性は十分に証明されておらず、JCOG の臨床試験の解析が待たれるところであるが、大腸癌に対する腹腔鏡手術は今後さらに発展し、手技の定型化と手術の標準化が期待されている。

腹腔鏡手術は触診による腫瘍の確認ができず、術前の大腸内視鏡下マーキングまたは術中の大腸内視鏡により、腫瘍を確認し切除範囲を決定している。術前マーキングは内視鏡を用いて腫瘍近傍に墨汁を注入し、それを術中腹腔鏡下に確認し腫瘍部位を認識する方法が主流である。しかし点墨の注入量によっては多すぎたため広範囲に墨が広がり確実な腫瘍局在を同定できない症例や、少なすぎて点墨が確認できない症例、注入部位が腸間膜側のため腹腔鏡で点墨が確認できない症例などを経験する。また内視鏡下の注入自体が腸管穿孔の危険性を秘めていることや、腫瘍の部位によりマーキング困難症例があるなど、合併症や手技的煩雑性は軽視できない。

大腸癌取扱規約によると腸管傍リンパ節郭清のために、結腸癌では腫瘍辺縁より 10 cm または支配動脈から 5 cm の距離を腸管の切除断端距離としており、直腸癌においては腫瘍下縁が腹膜反転部より口側にある場合は 3 cm、腫瘍下縁が腹膜反転部より肛門側にある場合は 2 cm を肛門側直腸の切除断端距離としている。そのため、術中に腫瘍の部位を同定することは根治的切除術を施行する上で、非常に重要である。しかし、前述の様に腹腔鏡手術では開腹手術時に触診にて確認し得た腫瘍の部位を、内視鏡下に確認するしか方法がない。術中の大腸内視鏡検査では確認が可能であるが、煩雑であることは否めない。そこで術中に確実に腫瘍を同定できる可能性のある方法として蛍光 navigation に着目した。

蛍光イメージを navigator として手術に応用する試みは、近年基礎的な研究から一般臨床として行われるようになり、泌尿器科や脳神経外科の分野では癌に対しての光力学的診断 (Photodynamic Diagnosis: PDD) が行われている。PDD は元来、腫瘍特異的に集積した光感受性物質に励起光を照射して発生する蛍光波長を検知することにより肉眼的には認識困難な腫瘍を診断する方法である。現在、臨床で用いられている蛍光色素は ICG (indocyanine green) や methylene blue、5-アミノレブリン酸 (5-ALA) のポルフィリン

誘導体などがある。5-ALA は天然のアミノ酸で広く動植物に含まれ、我々人間は食物を通じて摂取し、体内でも生成・消費されている。過剰な ALA を摂取すると生体内で PpIX (protoporphyrin IX) となり蓄積する。ALA 自身は蛍光を示さないが、代謝産物である PpIX は蛍光物質である。ガン細胞においては ALA の取り込みが亢進しているため、その特異性を利用した PDD が行われている。腎細胞癌においては腹腔鏡下腎部分切除術に 5-ALA-PDD を併用することでサージカルマージンの同定に寄与するという報告がある。また、悪性神経膠腫では PpIX が正常組織の 8 倍の高濃度で蓄積されるため、腫瘍の切除範囲決定に用いられ、肉眼視よりも多くの症例で腫瘍の完全切除が可能となり、従来の治療より予後が改善されたという報告もある (Eljamel S, et al, Lase Med Sci 2008)。これらの報告では、5-ALA の経口投与による重篤な有害事象の出現はなく、安全性も示唆されている。

消化器癌においても 5-ALA や ICG を用いた蛍光イメージによる腫瘍同定の研究はなされているが、大腸癌を術中に同定する方法は確立していない。5-ALA や ICG を用いて、腹腔鏡下に蛍光発色した腫瘍が同定できれば確実な腫瘍切除が可能となるだけでなく、低位の直腸癌においては肛門温存の可否にかかわる重要な判断を可能とすることができるようになる。また、転移リンパ節診断が可能となれば、十分なリンパ節郭清を行なえるだけでなく、直腸癌においては側方リンパ節郭清の有無を決定する判断基準となるかもしれない。腹腔内の転移や腹膜播種の診断も術中術後の治療戦略を決定するうえで重要な役割となりうるのではないかと考えられる。安全で簡便な蛍光 navigation の腹腔鏡下大腸手術が確立すれば、根治を目指した理想的な大腸癌手術が行えるだけではなく、患者個人におけるテーラーメイド治療につながるかと考え、本研究の考案にいたった。

## 2. 研究の目的

大腸癌に対する腹腔鏡手術は近年定型化され、標準治療として位置づけられてきた。腹腔鏡手術は触診による腫瘍の確認が出来ない為、大腸管腔内の腫瘍を確認出来ないという問題がある。現在は、術前に内視鏡下に点墨マーキングを行う方法が主流であるが、最適な方法とは考えにくい。

そこで、術中に確実に腫瘍を同定できる可能のある新しい方法として蛍光 navigation に着目した。蛍光イメージを navigation として手術に応用する試みは、近年光学的診断として行われるようになってきているが、大腸癌を術中に同定する方法は確立されていない。

光力学的診断に使用される傾向色素である5-アミノレブリン酸とICGを用いて、腹腔鏡下大腸手術における腫瘍の同定と節理範囲決定に有効化明らかにし、また腹膜播種や転移の術中診断に有用かどうか検討する。これらの研究により、腹腔鏡下大腸癌手術におけるテラーメイド治療への応用を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 蛍光腹腔鏡システムを用いた腹腔鏡下大腸手術における大腸癌の同定

当院で購入したオリンパス社の蛍光腹腔鏡システムを、現在定型化された腹腔鏡下大腸手術において、有効に使用可能かを調べた。まず腫瘍の局在診断としては腫瘍近傍にICGを打ち込む方法を行った。術後の患者の痔核症状や血液学的所見について評価し、安全性について検討した。

(2) 蛍光内視鏡システムを用いた腸管血流評価と大腸癌手術への応用

ICGを静注することで腹腔内臓を蛍光腹腔鏡システムにて観察できることがわかった。大腸癌自体の同定のほか、切除腸管の血流を評価し、術後の縫合不全軽減につながるかを検討した。

### 4. 研究成果

(1) 蛍光腹腔鏡システムを用いた大腸癌の同定では、まず術前に大腸内視鏡下にICGの打ち込みを行った。この手技はこれまでの点墨を使って腫瘍の局在を同定していた作業と同等であった。しかし、ICGを打ち込んだ後に、蛍光腹腔鏡システムで腫瘍を観察すると、打ち込んだ部位の同定は可能であり、腫瘍の局在評価にはある一定の成果が得られた。それだけでなく、周囲のリンパ流の観察から、センチネルリンパ節の同定も可能な症例もあった。特に、早期癌に対するICG注入による腹腔鏡手術においては有用と考え、第29回日本内視鏡外科学会総会や第70回手術手技研究会において、本手技を応用した、早期癌に対する有用性を発表した。

(2) 蛍光内視鏡システムを用いた腸管血流の応用として、ICGを静注することで、腸管血流を評価できることがわかった。このことは、腫瘍を切除した後に吻合部の血流を評価することができる考えた。腸管を切除した後、吻合の前にICGを静注し腸管血流を評価。そのことで血流不全と考えた部位は追加切除し、血流が改善していることを確認し吻合を行った。これまで結腸癌に10例施行したが、いずれも縫合不全は起こさず経過良好であった。またこの手技を小腸切除術にも応用し、腹腔鏡下に安全に小腸切除が施行できたことを雑誌「外科」へ投稿した。

同手技は直腸癌にも応用し、低位での切除吻

合の際の血流評価にも実施し、良好な成績を得ている(現在症例蓄積中)

このように、ICGと蛍光腹腔鏡システムを用いた腹腔鏡下大腸癌手術は定型化したこれまでの手技をさらに安全で確実なものとなったことは、本研究によって得られたものと考えられる。これらの手技をもちいた腹腔鏡下大腸手術手技は、学会や論文報告した。しかし、当初予定していた5ALAの使用は、保険適応外の薬剤である関係で、一般臨床で患者へ投与できず、本研究では用いることができなかった。特殊薬剤を用いる、患者への臨床経験に関しては、今後さらに使用制限がかかることが予想される。本研究の蛍光腹腔鏡システムを用いた腹腔鏡下大腸癌手術は安全で確実な手術を行う上で、今後ますます重要性が増すことが予想される。その点でも、現在までに行った研究をさらに症例の蓄積を行うとともに、あらたな蛍光物質や蛍光方を見出し、使用したいと考えられる。今後の研究課題としたい。

### 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 3 件)

Mori S, Kita Y, Baba K

Laparoscopic complete mesocolic excision via combined medial and cranial approaches for transverse colon cancer. Surg Today 査読有 47,2017 643-649

下之菌将貴 盛真一郎 馬場研二  
減孔式手術を行った小腸粘膜下動脈瘤破裂の1例 外科 査読有 78 2016 1228-1232

盛真一郎 喜多芳昭 馬場研二 右側結腸癌に対するmesofascial separationによる腹腔鏡下complete mesocolic excision(CME)手術 査読有 70, 677-681,2016

Mori S, Baba K, Yanagi M

Laparoscopic complete mesocolic excision with radical lymph node dissection along the surgical trunk for right colon cancer. Surg Endosc 査読有 29, 2015 34-40

[学会発表](計 11 件)

馬場研二 盛真一郎 喜多芳昭、Stage1 結腸癌に対する腹腔鏡下結腸切除術における体内吻合、第29回日本内視鏡外科学会総会、2016.12.8 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

盛真一郎 喜多芳昭 馬場研二、右側結腸癌に対するmesofascial separationによる腹腔鏡下手術、第78回日本臨床外科学会総会、2016.11.24 グランドプリンス新高輪(東京都港区)

Mori S, Kita Y, Baba K Laparoscopic

complete mesocolic excision with three-dimensional visualization of surgical anatomy around the GCT for right colon cancer. ACS October 15-20, 2016 Washinton DC (USA)

馬場研二 盛真一郎 喜多芳昭 RPS による小腸切除術の治療戦略～小腸 NET に対するリンパ節郭清術の経験を通して～、第 5 回 Reduced Port Surgery Forum 2016.8.5 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

Mori S, Kita Y, Baba K Laparoscopic complete mesocolic excision based on embryology for left colon cancer. EAES June 14-17, 2016 Amsterdam (オランダ)

馬場研二 盛真一郎 喜多芳昭、腹腔鏡下左半結腸切除術における体内吻合の 2 例、第 70 回手術手技研究会、2016.5.21、東京都コンファレンスセンター品川 (東京都品川区)

Mori S, Kita Y, Baba K Laparoscopic complete mesocolic excision conducted by combining medial and cranial approaches for transvers colon cancer. SAGES March 16-19, 2016 Boston, USA

馬場研二 盛真一郎 喜多芳昭、大腸穿孔に対する腹腔鏡手術 穿孔性大腸憩室炎に対する 3 期的手術、第 28 回日本内視鏡外科学会総会 2015.12.10、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

盛真一郎 喜多芳昭 馬場研二、左側結腸癌に対する mesofascial separation を行うための視野展開の工夫、第 77 回日本臨床外科学会総会、2015.11.26、福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

盛真一郎 喜多芳昭 馬場研二、結腸癌に対する Reduced Port Surgery の手術手技と工夫、第 70 回日本大腸肛門病学会学術集会、2015.11.13、名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

田辺寛 馬場研二 盛真一郎、結腸癌に対する Reduced Port Surgery による腹腔鏡下 CME の実際と工夫、第 70 回日本消化器外科学会総会、2015.7.15、アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

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 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

馬場 研二 (BABA KENJI)  
鹿児島大学・附属病院・医員  
研究者番号：30642615

〔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：