

## 大腸切除術後縫合不全の予防を目的とする腸管吻合部血流の評価方法に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-07-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小島, 成浩 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00032822">https://doi.org/10.20780/00032822</a>

大腸切除術後縫合不全の予防を目的とする  
腸管吻合部血流の評価方法に関する研究

Study on intestinal blood perfusion  
assessment at the anastomotic site in  
colorectal surgery for prevention of  
postoperative anastomotic leakage

2019年2月

小島 成浩

Shigehiro KOJIMA

大腸切除術後縫合不全の予防を目的とする  
腸管吻合部血流の評価方法に関する研究

Study on intestinal blood perfusion  
assessment at the anastomotic site in  
colorectal surgery for prevention of  
postoperative anastomotic leakage

2019年2月

東京女子医科大学大学院医学研究科および

早稲田大学大学院先進理工学研究科

共同先端生命医科学専攻

先端治療機器臨床応用・開発評価研究

小島 成浩

Shigehiro KOJIMA

# 目次

第 1 章	序章.....	1
1.1	本研究の背景.....	2
1.1.1	直腸癌の疫学.....	3
1.1.2	直腸癌に対する手術治療の変遷と治療成績の進歩.....	5
1.1.3	肛門温存術式である前方切除術の利点と欠点.....	9
1.1.4	前方切除術後の縫合不全.....	9
1.1.5	縫合不全の発生に関わる吻合部の腸管血流.....	10
1.1.6	吻合部腸管の血流評価における現状の課題.....	15
1.2	本研究の目的.....	16
1.3	本研究の構成.....	17
第 2 章	腸管の血流評価法の調査と比較.....	19
2.1	背景.....	20
2.1.1	ICG-FA による術中腸管血流評価の文献調査.....	21
2.1.2	術中の腸管血流評価の有用性.....	23
2.2	目的.....	24
2.3	腸管血流評価法の評価要件.....	25
2.3.1	腸管血流評価を行う工程.....	25
2.3.2	評価要件の設定.....	28
2.4	先行研究による腸管血流評価法の調査.....	31
2.4.1	目的.....	31

2.4.2	調査対象.....	31
2.4.3	調査結果.....	32
2.5	予備実験による腸管血流評価法の調査.....	36
2.5.1	目的.....	36
2.5.2	方法.....	36
2.5.3	実験結果.....	37
2.6	考察.....	42
2.7	小括.....	44

### 第 3 章 LSCI を用いた大腸切除術中の血流評価に関する パイロット研究..... 45

3.1	背景.....	46
3.1.1	LSCI の原理.....	47
3.1.2	LSCI の医療応用.....	47
3.2	目的.....	48
3.3	対象と方法.....	48
3.3.1	対象および研究デザイン・倫理的配慮.....	48
3.3.2	LSCI.....	49
3.3.3	患者背景の調査と測定手順.....	50
3.3.4	画像処理.....	52
3.3.5	統計解析.....	52
3.4	結果.....	54
3.4.1	患者背景と手術データ.....	54
3.4.2	血流マッピング画像.....	54
3.4.3	血流測定値および再現性の分析.....	60
3.5	考察.....	62

3.6	小括.....	64
第 4 章	術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI の 比較調査.....	65
4.1	術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI.....	65
4.2	本章の目的.....	65
4.3	ICG-FA と LSCI の評価方法.....	65
4.4	ICG-FA および LSCI の評価結果.....	66
4.5	考察.....	68
4.5	小括.....	71
第 5 章	術中腸管血流評価法の提案とその臨床的・技術的 展望.....	72
5.1	術中腸管血流評価法の提案.....	73
5.2	LSCI の臨床的展望.....	73
5.3	LSCI の技術的展望.....	76
	5.3.1 術中使用における LSCI の課題.....	76
	5.3.2 LSCI のデザインの改良.....	79
5.4	考察.....	81
5.5	小括.....	83

第 6 章	総括.....	84
6.1	総括.....	85
6.2	本研究の展望.....	87
6.3	レギュラトリーサイエンスとしての本研究の意義.....	88
6.3.1	術中腸管血流評価法の評価要件の設定.....	88
6.3.2	医工融合による研究開発プロセス.....	88
6.4	結論.....	90
	参考文献.....	91
	謝辞.....	100
	業績.....	102

## 図題目次

### 第1章 研究背景と目的

図 1-1	本邦における 2014 年の部位別がん罹患数.....	4
図 1-2	本邦における消化器がん罹患数の推移.....	4
図 1-3	自動縫合器と自動吻合器.....	6
図 1-4	DST による結腸直腸吻合.....	7
図 1-5	直腸癌手術の変遷と治療成績の変化.....	8
図 1-6	前方切除術における吻合部腸管の血流支配.....	11
図 1-7	健常人の直腸の血流支配.....	12
図 1-8	Griffiths' critical point.....	13
図 1-9	Sudeck' s critical point.....	14
図 1-10	本論文の構成.....	18

### 第2章 腸管の血流評価法の調査と比較

図 2-1	左側大腸切除術における ICG-FA による術中腸管血流評価に関する文献調査.....	22
図 2-2	肛門側腸管切離から吻合までの手術工程.....	26
図 2-3	腸管の血流評価を行う手術の工程.....	27
図 2-4	予備実験における ICG-FA、LSCI、TI のセッティング.....	37
図 2-5	ICG-FA による腸管血流評価の実験結果.....	38
図 2-6	LSCI による腸管血流評価の実験結果.....	39
図 2-7	TI による腸管血流評価の実験結果.....	40

### 第3章 LSCI を用いた大腸切除術中の血流評価に関する パイロット研究

図 3-1	スペckルパターン.....	47
図 3-2	LCSI.....	49
図 3-3	手術時の LSCI のセッティング.....	50
図 3-4	LSCI により血流評価を行う工程.....	51
図 3-5	ROI の設定 (a: 可視光画像, b: スペckル画像).....	52
図 3-6	血流マッピング画像 (症例 1).....	56
図 3-7	血流マッピング画像 (症例 2).....	56
図 3-8	血流マッピング画像 (症例 3).....	57
図 3-9	血流マッピング画像 (症例 4).....	57
図 3-10	血流マッピング画像 (症例 5).....	58
図 3-11	血流マッピング画像 (症例 6).....	58
図 3-12	血流マッピング画像 (症例 7).....	59
図 3-13	血流マッピング画像 (症例 8).....	59
図 3-14	症例 3 と 4 における辺縁血管確保前の血流マッピング画像.....	60

### 第4章 術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI の 比較調査

図 4-1	ICG-FA による血流マッピング画像.....	69
図 4-2	LSCI の反復性.....	70

## 第 5 章 術中腸管血流評価法の提案とその臨床的・技術的 展望

図 5-1	大腸切除術中に使用する際の LSCI の課題.....	76
図 5-2	腹腔鏡下大腸切除術における人員と機器の配置.....	77
図 5-3	本研究における LSCI による測定時の PC 操作.....	78
図 5-4	タブレット型の LSCI 案 : (a) サージカルアーム固定, (b) 天吊りア ーム固定.....	80
図 5-5	内視鏡型の LSCI 案.....	81

## 第 6 章 総括

図 6-1	本研究における医工融合による研究開発プロセス.....	90
-------	-----------------------------	----

## 表題目次

### 第2章 腸管の血流評価法の調査と比較

表 2-1	ICG-FA による左側大腸癌術中の腸管血流評価：症例集積研究.....	23
表 2-2	ICG-FA による左側大腸癌術中の腸管血流評価：症例対照研究.....	23
表 2-3	腸管血流評価法の評価要件.....	30
表 2-4	先行研究による腸管血流評価法の調査結果.....	32
表 2-5	先行研究による ICG-FA、LSCI、TI の調査結果.....	34
表 2-6	先行研究と予備実験による ICG-FA、LSCI、TI の調査結果.....	41

### 第3章 LSCI を用いた大腸切除術中の血流評価に関する

#### パイロット研究

表 3-1	患者背景.....	54
表 3-2	手術データ.....	55
表 3-3	辺縁血管結紮前後のレーザースペックル血流単位の測定結果.....	61

## 第4章 術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI の比較 調査

表 4-1 ICG-FA および LSCI の最終評価結果..... 67

## 第5章 術中腸管血流評価法の提案とその臨床的・技術的 展望

表 5-1 LSCI による術中腸管血流評価に関する臨床研究の途中経過..... 74

## 略語の説明

略称	説明：英文名称
ASA	American Society of Anesthesiologist
BMI	Body mass index
CCD	Charge coupled device
DST	Double stapling technique
ICG	Indocyanine green
ICG-FA	Indocyanine green fluorescence angiography
LDF	Laser Doppler flowgraphy
LSCI	Laser speckle contrast imaging
LSPU	Laser speckle perfusion unit
MD	Microdialysis
NCD	National Clinical Database
NIRS	Near-infrared spectrophotometry
QOL	Quality of life
RCT	Randomized control trial
ROI	Region of interest
TAT	Turn Around Time
TI	Thermal imaging
TM	Tonometry
TME	Total mesorectal excision
TSME	Tumor-specific mesorectal excision
VLS	Visible light spectrophotometry



# 第1章 序章

## 1.1 本研究の背景

### 1.1.1 直腸癌の疫学

### 1.1.2 直腸癌に対する手術治療の変遷と治療成績の進歩

### 1.1.3 肛門温存術式である前方切除術の利点と欠点

### 1.1.4 前方切除術後の縫合不全

### 1.1.5 縫合不全の発生に関わる吻合部の腸管血流

### 1.1.6 吻合部腸管の血流評価における現状の課題

## 1.2 本研究の目的

## 1.3 本研究の構成

# 第 1 章

## 序章

### 1.1 本研究の背景

直腸癌に対する標準手術である前方切除術は、人工肛門を回避したいという患者ニーズに答える優れた術式であるが、一方で術後の縫合不全という重大な合併症のリスクを伴う。近年における低位前方切除術の術後縫合不全の発生率は 10%程度と報告されており、現在行われている標準的な結腸と直腸の吻合方法が確立してから約 40 年間にわたり改善が得られていない。縫合不全の発生に関与する手術要因の一つである吻合部の腸管血流について、現在のところ実臨床において確立した客観的な血流の評価方法が存在しないため、信頼性や正確性に乏しい主観的評価をもとに手術を行わざるを得ないという課題を抱えている。

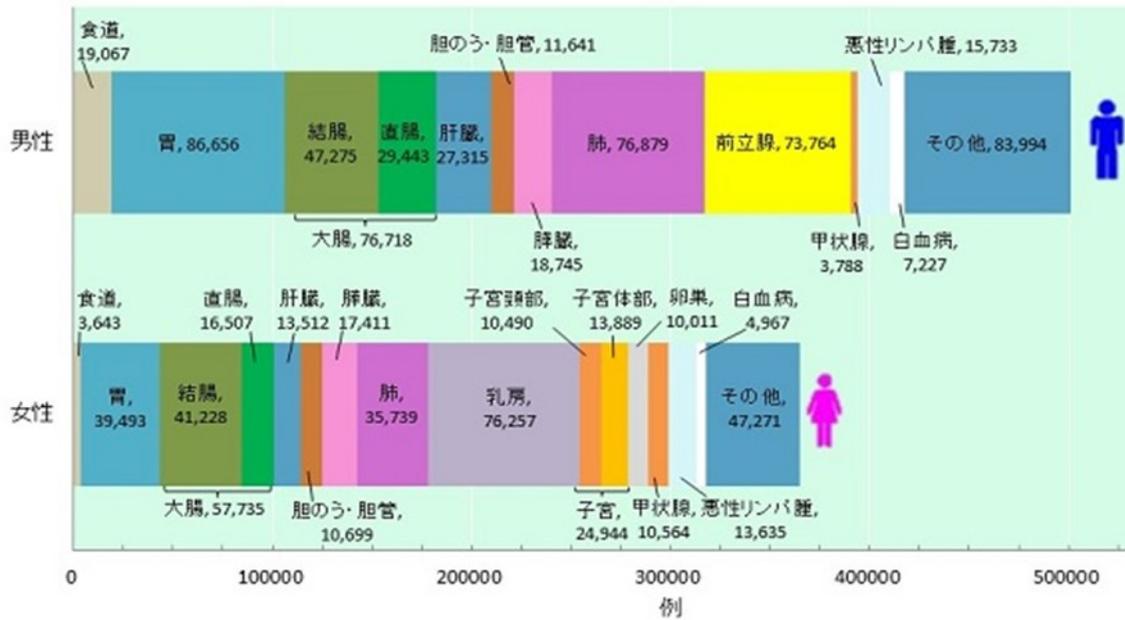
第 1 章は本研究の理解に必要な背景知識を整理し課題を明確にする章である。1.1 節でまず直腸癌の疫学的な知識を述べ、本研究で取り上げる問題の対象となる疾患の規模を知る。その後、背景知識として直腸癌手術治療の変遷と治療成績の進歩を述べたのち、本研究で取り上げる縫合不全という術後合併症についての知識を整理する。次に、縫合不全の発生に関わる手術要因である吻合部の腸管血流について考えるために必要な解剖学的事項を詳説し、吻合部腸管血流の評価における現状の課題を明確にする。それに対して 1.2 節において本研究の目的を提示する。1.3 節では本研究全体の構成についての説明を行う。

#### 1.1.1 直腸癌の疫学

直腸癌の疫学的な知識に関する概略を述べる。世界 185 か国から集計した

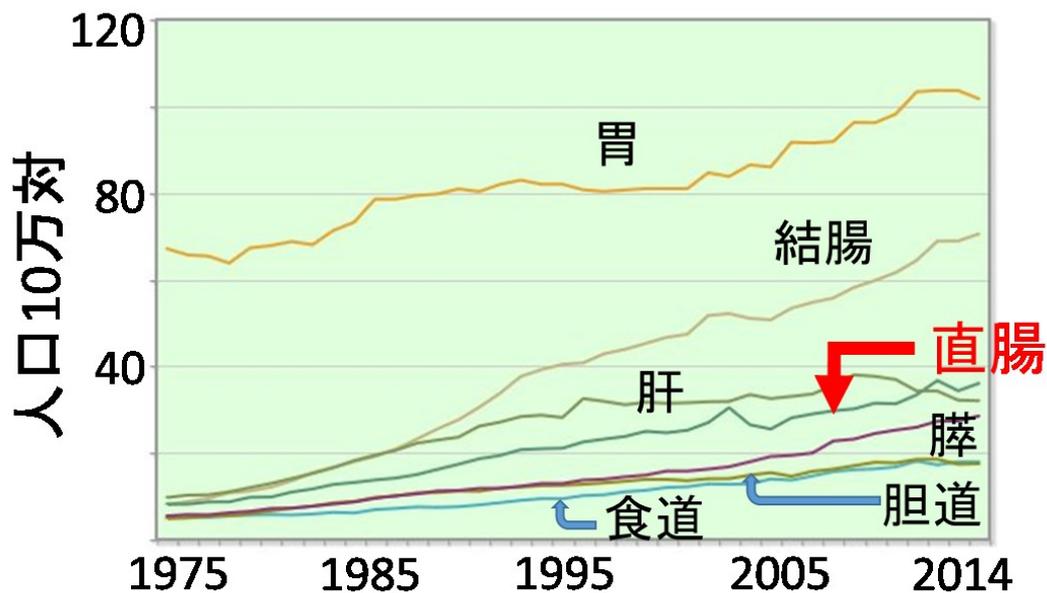
GLOBOCAN の 2018 年のがん推計では世界の直腸癌罹患数、すなわち新たに直腸癌と診断された患者数は年間約 70 万人であり、すべてのがん罹患数の約 4%を占め、部位別がん罹患数において第 8 位の疾患である [1、2]。同推計による直腸癌の年間死亡数は約 31 万人となっている。主要地域の集計を見ると、北米では 2017 年の罹患数は 39,910 人であり、欧州においては 2017 年の欧州臨床腫瘍学会の報告によると年間の直腸癌罹患数は 125,000 人となっている [3, 4]。国立がん研究センターがん情報サービスによる本邦における 2014 年の罹患数は 45950 人であり、部位別がん罹患数のなかで男性では第 5 位、女性では第 7 位の疾患である [5] (図 1-1)。直腸癌は世界的に増加傾向となっており、本邦では 1975 年以降増加を続け、消化器系のがんにおいては肝臓癌を抜いて罹患数第 3 位の疾患である (図 1-2)。このように直腸癌は世界的に罹患数の多いがんの一つであり、直腸癌の治療成績の改善を目指して多大な努力がなされてきた。

## 部位別がん罹患数(2014年)



国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」より引用

図 1-1 本邦における 2014 年の部位別がん罹患数。直腸癌は男性で第 5 位、女性で第 7 位の罹患数である。



国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」より改変して引用

図 1-2 本邦における消化器がん罹患数の推移。直腸癌は 1975 年以降増加を続け消化器がんのなかで第 3 位の罹患数である。

### 1.1.2 直腸癌に対する手術治療の変遷と治療成績の進歩

直腸癌に対する外科治療の進歩により手術成績は大きく改善し、直腸癌患者の QOL も著しく改善した。ここでは背景知識として過去から現在に至る直腸癌手術治療の変遷と治療成績の進歩を概観する。直腸癌に対する手術は、典型的な癌手術の変遷である、①手術の安全性、②癌の根治性、③臓器機能の温存、④低侵襲性の追求の順を追って発展を重ねてきた。直腸癌手術の歴史は古く、胃癌に対して胃切除を行った Theodor Billroth (1888) よりも以前より始まっている。Jean Faget (1739)、Jacques Lisfranc (1826)、Kocher (1874)、Paul Kraske (1885) らは下部直腸癌に対して会陰式または経仙骨式切除を行った。これらの手術は会陰側または仙骨側から腹腔外で直腸癌を切除し、会陰部(仙骨部)に人工肛門を造設するものであった [6]。Kronlein (1900) は 881 症例の会陰式および経仙骨式手術のレビューを行い、手術死亡は 19.4%で 3 年生存は 14.8%と報告した。また、Vogel は 1900 年以前に行われた直腸切除 1500 例を集計し、手術死亡率が 20.9%、再発率が 80%と報告している [7]。

このように会陰式・経仙骨式の切除は高い周術期死亡率と局所再発率が問題であった。その後 William Ernest Miles (1908) により腹会陰式直腸切断術が発表された [8]。本手術は腹腔側と会陰側両方からの操作により直腸および肛門を切除し永久人工肛門を造設する術式である。John Percy Lockhart-Mummery は 200 例の同術式を行い手術死亡率 8.5%、全生存率 50%と報告した [9]。この術式は直腸に流入する血管(下腸間膜動脈)に沿ったリンパ節郭清と、癌周囲の組織を大きく切除することで再発を減らすことに成功し、100 年以上たった今でも Miles 手術の名前が残っており、現在でも肛門温存不能な直腸癌に対する標準術式として確立している。

直腸切断術は画期的な術式であったが人工肛門造設に伴う quality of life (QOL) の低下が必発であり、また癌の肛門側進展が予想されていたよりも少ないことがわかってきたことに伴い、肛門からの距離が十分にある高位の直腸癌に対して肛門温存術式が試みられ、直腸切除と吻合を腹腔側のみから行う前方切除術に移行していった。さらに、肛門に近い低位の直腸癌に対する前方切除術

後の生存率が直腸切断術に劣らないことが報告され、また術後の排便機能も優れていることが認識されるようになり、本邦においては今充が 1968 年に低位前方切除術の手技を発表した。

前方切除術における骨盤深部での結腸直腸吻合の縫合手技は技術的に困難なものであったが、1970 年代に登場した自動吻合器によりこの問題が解決されたことを契機として前方切除は大きな発展をとげた。1983 年に Knight CD と Griffin FD が今日用いられる標準的な吻合方法である double stapling technique (DST) を発表した [10]。この吻合方法では自動縫合器と自動吻合器を使用することにより技術的に困難な結腸と直腸の手縫い吻合を避けることができる (図 1-3)。まず直腸を自動縫合器で切離し、標本を摘出後の口側腸管断端にアンビルヘッドを留置する。その後自動吻合器を肛門から挿入し、直腸断端を貫通させた自動吻合器のロッドと口側腸管断端のアンビルヘッドを合体させたのち、自動吻合器のハンドルを握りこむことでステイプリングとカッティングが同時に行われ消化管を吻合するものである (図 1-4)。



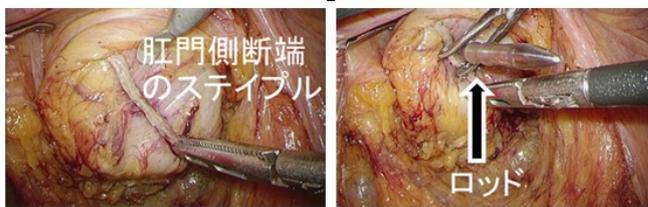
図 1-3 自動縫合器と自動吻合器。 DST による結腸直腸吻合には自動縫合器と自動吻合器を使用する。



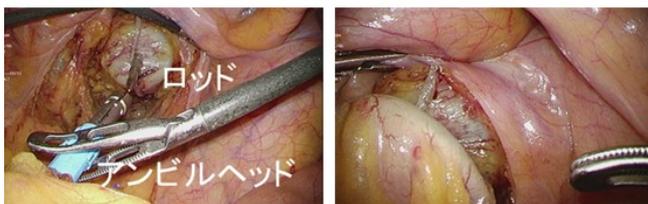
自動縫合器で  
直腸を切離



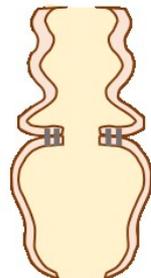
口側腸管断端に  
アンビルヘッドを  
留置



自動吻合器を肛門から  
挿入し肛門側断端から  
ロッドを貫通



アンビルヘッドとロッドを  
合体し腸管を接合させ  
ステイプリング

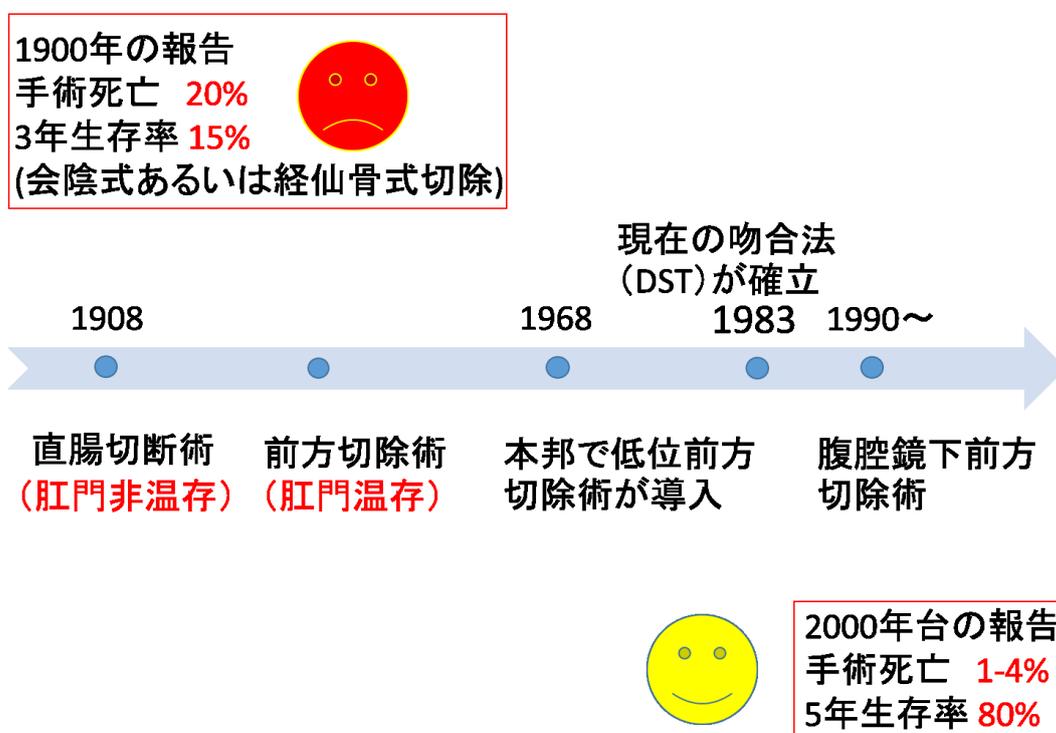


腸管の吻合が完了

図 1-4 DST による結腸直腸吻合. 自動縫合器で直腸を切離したのち病変部を含めた腸管の切除を行う. そののち口側腸管断端にアンビルヘッドを留置する. 肛門から自動吻合器を挿入し, 直腸切離断端から自動吻合器のロッドを貫通させ, 先に留置したアンビルヘッドとロッドを連結する. 腸管同士を接合したのち, 自動吻合器のハンドルを握りこむと吻合が完了する.

1982 年に Heald らは直腸間膜全切除 (total mesorectal excision (TME)) を報告した [11]。これは直腸癌の直腸間膜への癌浸潤が局所再発の重要な要因と

なっているため、腫瘍肛門側の直腸間膜の完全切除が重要であるという概念である。これにより直腸癌に対する標準術式は TME あるいは腫瘍部位に応じた間膜切除を行う tumor specific mesorectal excision (TSME) による前方切除術となった。その後、1991 年に Jacobs らが最初の腹腔鏡下大腸切除を報告し、1993 年には本邦でも腹腔鏡下大腸切除が報告され、腹腔鏡手術は現在も飛躍的な進歩を続けている (図 1-5)。これら多くの外科治療の進歩によって手術成績には目覚ましい改善が見られており、近年における報告では直腸癌術後の手術死亡は 1-4%程度、5 年全生存率は約 80%と報告されている [12-16]。



**図 1-5 直腸癌手術の変遷と治療成績の変化.** 1900 年以前の直腸癌に対する手術成績は手術死亡率が約 20%, 3 年生存率が 15%と極めて不良であった. その後, 手術を含め様々な治療の改良がなされ, 2000 年台には手術死亡率は 1-4%, 5 年生存率は約 80%まで改善した. また, DST の開発・普及により肛門温存術式である前方切除術が主流となった.

直腸癌に対する手術治療の変遷と治療成績の変化について概略を述べた。外科治療の進歩により手術死亡率や根治性には大きな改善が得られ、また、手術の

主流が直腸切断術から前方切除術に変化したことによって直腸癌患者の QOL に関連する事項にも著しい改善が見られた。

### 1.1.3 肛門温存術式である前方切除術の利点と欠点

肛門の温存術式と非温存術式それぞれの利点と欠点について整理する。肛門温存術式である前方切除術は人工肛門を回避したいという患者ニーズに答える優れた術式であるが欠点も存在する。確かに低位前方切除術は肛門非温存の手術に必発である人工肛門造設による患者 QOL の低下、すなわち、整容性の低下（見た目の変化）、従来の排泄機能の喪失、人工肛門管理、社会復帰や経済面での不安などを避けることができる術式である。一方で、結腸と直腸の吻合を行うことによって術後の縫合不全、吻合部の狭窄、頻便や便失禁といった術後排便機能障害などの合併症のリスクを負うこととなる。縫合不全とは吻合した腸管の組織間に十分な癒合が得られず、縫合部位の一部または全体が離開してしまう状況を言う。消化管吻合における縫合不全においては消化管内容物が腹腔内に漏出することになる。合併症の中でも縫合不全はとくに重大かつ深刻な問題として認識されている。

### 1.1.4 前方切除術後の縫合不全

前方切除術後の縫合不全について背景知識を整理する。直腸癌に対する前方切除術後の縫合不全は手術関連死亡や術後在院日数の増加などの患者の短期予後を悪化させる。また、吻合部狭窄の発生や肛門機能の低下、局所再発率の上昇、生存率の低下をきたし中長期予後にも関わるとされる [17-19]。さらに、治療コストは増大し、縫合不全がない場合と比較して 3-4 倍程度まで増大すると報告されている [20, 21]。さらにその治療は難渋することが多く、縫合不全の発生によって医療者にのしかかる肉体的・精神的負担を無視することはできない。

縫合不全の発生に関わる患者要因としては性別、肥満、喫煙、ステロイド使用、術前化学放射線療法、腫瘍の位置、腫瘍径などが報告されている [22-30]。一方、

手術要因として最も知られているものは吻合部腸管の血流および吻合部の腸管にかかる緊張が挙げられる [17、26、31、32]。多種多様な発生要因が複雑に関与しているため縫合不全の発生予防は容易ではないと考えられている。

低位前方切除術後の縫合不全発生率は 1980-1990 年では 2.7-15%と報告されている [33-35]。1990 年代には腹腔鏡下低位前方切除術が導入され、骨盤深部での拡大視効果と各種デバイスの発展により直腸癌手術は大きな変革を迎えた。しかし縫合不全発生率は依然として高く、近年でも 5-22%程度と報告されている [19、36-40]。本邦における大規模データとしては、2013 年に報告された大腸癌研究会による他施設共同研究で低位前方切除術 936 例における術後縫合不全発生率は約 13%であり、National clinical database (NCD) では 2011 年の低位前方切除術症例 16695 例での発生率は 10.2%であった [22、41]。施設間によって縫合不全の診断の定義には若干差異があり、また、一時的人工肛門を造設すると症状の顕性化しない縫合不全症例が出現するため、実際の縫合不全発生率はさらに高いとの推測もある。

この高い発生率は無視することのできない数字であり、縫合不全の発生に備えた対策は重要である。重症化を予防する手段のひとつとして一時的人工肛門の造設を行うことが少なくない [22]。これは吻合部より口側の腸管、多くは回腸あるいは横行結腸を用いて人工肛門を造設するものである。これにより腸の内容物は人工肛門から排泄されるため、縫合不全が発生した場合に吻合部を通過する腸管内容物が減少するため重症化を回避することができる。一方で、閉鎖のための再手術を要する点、人工肛門に関連する合併症、期間が限定されてはいないものの人工肛門管理を要する点など問題も多い。

低位前方切除術術後の縫合不全に関する背景知識を述べた。その発生率は約 10%と高く、大きな改善がないまま現在に至っている。これは本研究の問題提起の起点となっている重要な背景状況である。

#### 1.1.5 縫合不全の発生に関わる吻合部の腸管血流

前方切除術術後の縫合不全に関わる手術要因である吻合部の腸管血流を理解

するために必要な解剖学的事項を詳説する。手術要因の一つである吻合部の腸管にかかる緊張に関しては、吻合部の口側および肛門側腸管の適切な剥離・受動により、ほとんどの場合において緊張の解除が可能である。下行結腸の十分な剥離・受動を行っても緊張がかかる場合には、脾弯曲部結腸まで受動を追加することで更に緊張を緩めることができる。

吻合部の腸管血流に関して、前方切除術において考慮すべき腸管断端は直腸を切除したあとの口側腸管と肛門側腸管の2か所である（図1-6）。

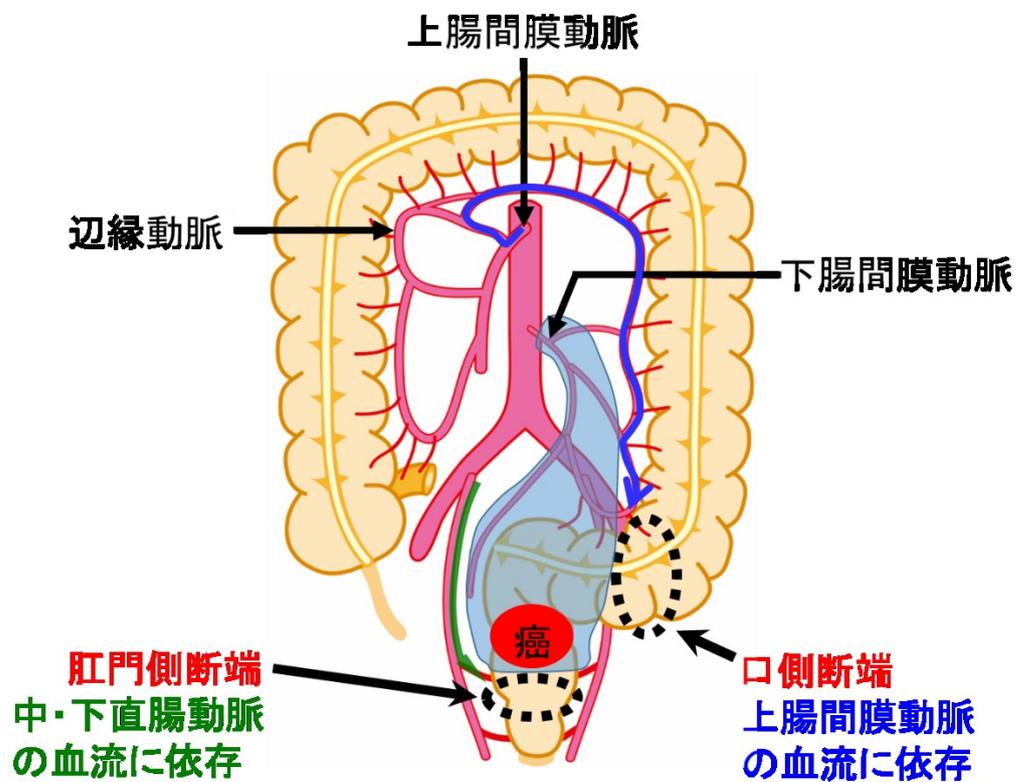
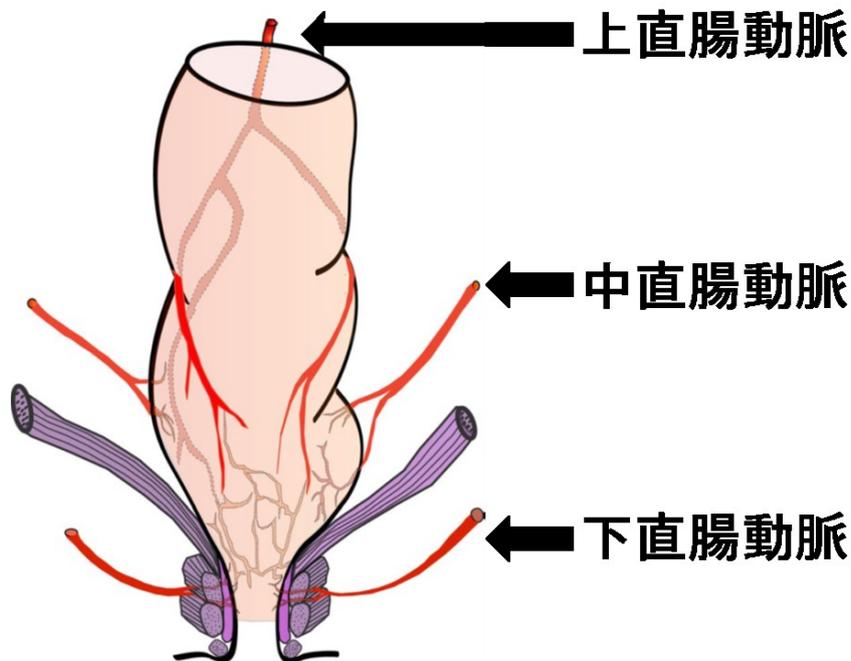


図1-6 前方切除術における吻合部腸管の血流支配. リンパ節郭清に伴う下腸間膜動脈の切離により、口側の腸管断端は上腸間膜動脈から辺縁動脈を介して供給される血流に依存することになる。

まず肛門側断端に関しての解剖学的事項を述べる。直腸は上、中、下直腸動脈から血流の支配を受けている（図1-7）。上直腸動脈は下腸間膜動脈に、下直腸動脈は内腸骨動脈に由来し、いずれもほとんどすべての人間に存在する普遍性

の高い動脈である。一方で、中直腸動脈の存在については報告により大きな差があり 12%-97%とされている [42]。直腸の主たる血流は上直腸動脈が支配しているが、前方切除術では上直腸動脈の中枢である下腸間膜動脈が切離されるため、肛門側腸管断端は中および下直腸動脈の血流に依存することになる。直腸の壁内には上直腸動脈と下直腸動脈の間を繋ぐ血管のネットワークが存在しており、このネットワークを介した下直腸動脈の血流によって肛門側腸管断端の血流は維持できるとされている [43、44]。

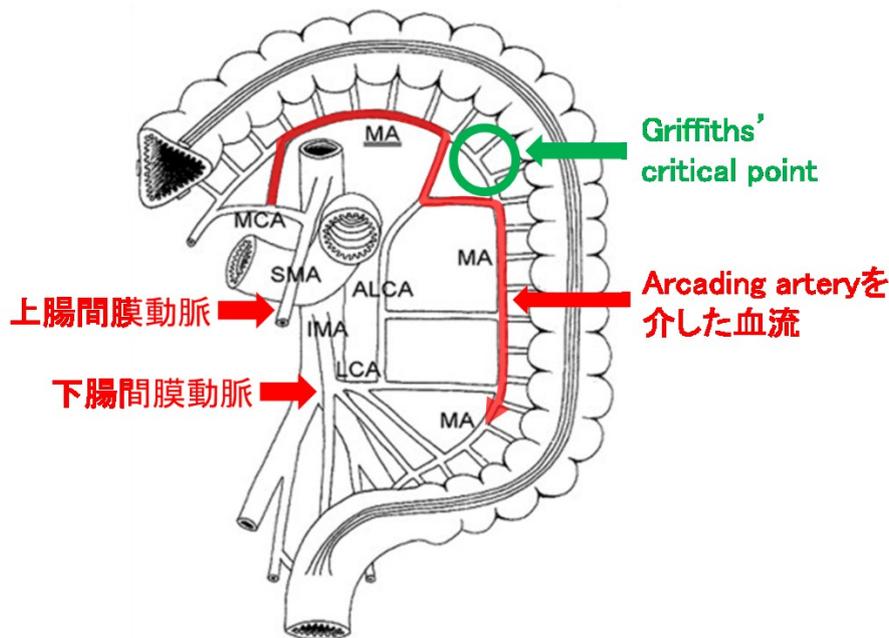


Kiyomatsu T. et al. Anatomy of the middle rectal artery: a review of the historical literature. Surg Today. 2017; 47(1):15(改変して引用)

**図 1-7 健常人の直腸の血流支配.** 直腸は上・中・下直腸動脈の血流支配を受けており、直腸の壁内にはそれぞれの血管を繋ぐネットワークが存在する。

他方、結腸の腸管血流は分節状の支配であり、腸管壁の血流はその近傍に流入する辺縁動脈の血流に依存している。つまり結腸壁内の血管のネットワークは側副血行路として十分ではない。リンパ節郭清に伴い下腸間膜動脈が切離されると、口側腸管の血流は上腸間膜動脈から辺縁動脈を介して流入する血流に依

存することとなる。上腸間膜動脈から辺縁動脈を介するこの長い経路においてはGriffith's critical pointやSudeck's critical pointといった辺縁血管の発達が不十分とされる場所が存在する [45、46]。Griffithsは脾弯曲部（左結腸曲）における辺縁血管の脆弱性を指摘しGriffiths' critical pointと言われる。しかしながら、この部位における辺縁血管の欠落の頻度は明らかとなっておらず、また上腸間膜動脈と下腸間膜動脈の間には吻合(arcading artery)が存在するため吻合部口側腸管断端の血流への影響は少ないと見られる [47] (図 1-8)。S 状結腸切除術における縫合不全の発生頻度が 1%台とされていることからこのことが裏付けされていると考えられる。

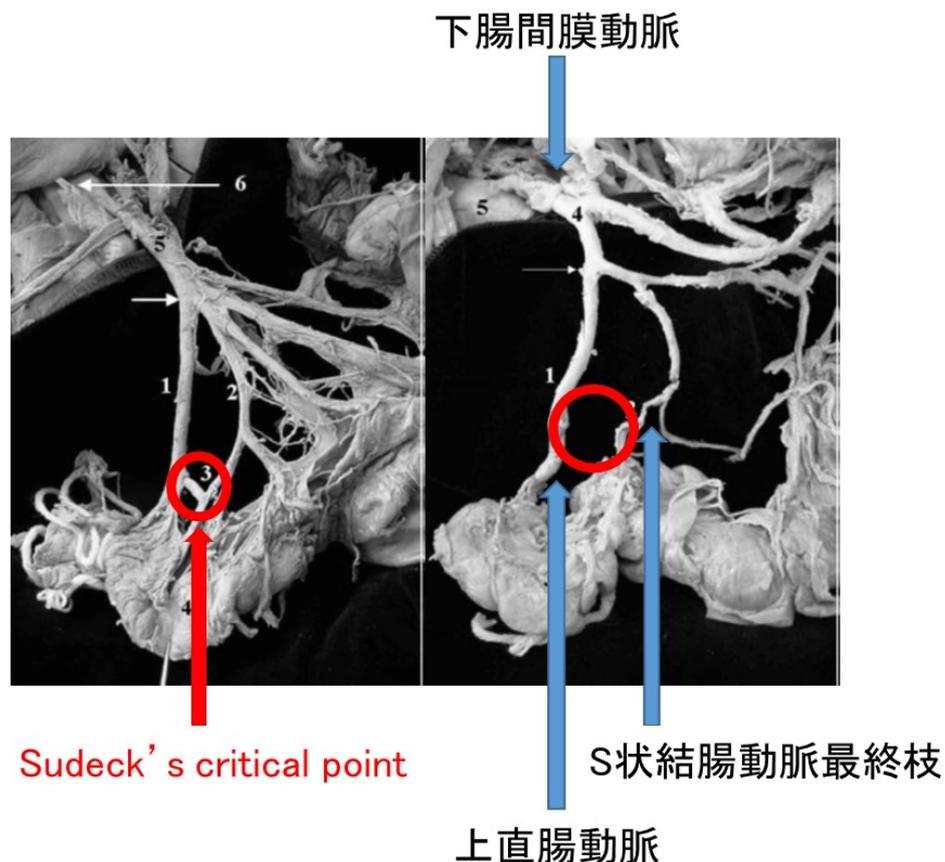


Lange JF. et al. Riolan's arch: confusing, misnomer, and obsolete. A literature survey of the connection(s) between the superior and inferior mesenteric arteries. Am J Surg. 2007; 193(6):743(改変して引用)

**図 1-8 Griffiths' critical point.** Griffiths' critical point とは左結腸曲における辺縁血管を指す。上腸間膜動脈と下腸間膜動脈の間には arcading artery を介した吻合が存在する。

Sudeck's critical point は S 状結腸動脈最終枝と上直腸動脈との間を交通する辺縁血管を指すが、これが欠落している例が 4.7%と報告されている (図 1-9) [48]。また交通が存在していても未発達例が約 40%存在するとされる [49、50]。この部位においては下腸間膜動脈からの血流が途絶えると S 状結腸動脈最

終枝の流入部より肛門側の腸管は虚血に陥る可能性がある。前方切除術を行う際に口側腸管の切離線が同部位に入る可能性があり、前方切除術を行う際には口側腸管断端の血流に特に配慮する必要があるということになる。



van Tonder JJ. et al. Anatomical considerations on Sudeck's critical point and its relevance to colorectal. Clin Anat. 2007; 20(4):743(改変して引用)

図 1-9 Sudeck's critical point. Sudeck's critical point は S 状結腸動脈最終枝と上直腸動脈の間の辺縁血管を指す (左図赤丸)。この血管が 4.7% の症例で欠落し (右図赤丸)、存在していても約 40% の症例で未発達と報告されている。

縫合不全の発生に関与する手術要因である吻合部の腸管血流について理解するために、そこに関わる解剖学的事項を述べた。口側の腸管断端は上腸間膜動脈から辺縁動脈を介する血流に依存する。この長い経路において Sudeck's

critical point など血管の発達が不十分である可能性のある部位が存在するため、口側腸管断端の血流低下に配慮する必要がある。

#### 1.1.6 吻合部腸管の血流評価における現状の課題

吻合部腸管の血流評価における現状の課題を提示する。現在、術中における腸管断端の血流は、腸管断端からの出血、断端部の腸間膜内を走行する動脈拍動の触知、腸管の色調変化などを術者が主観的に評価している。これらの視覚や触覚による主観的評価は信頼性や正確性に乏しいことが報告されているが、実臨床において確立した客観的な血流の評価方法が存在しないため、根拠に乏しい主観的評価をもとに手術を行わざるを得ないという課題を抱えている [51]。このような状況のなか、近年、大腸切除術における Indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA) による術中腸管血流評価の報告がなされるようになり、臨床的有用性に関する期待は大きい。しかし、ICG-FA による評価は現在のところ質的判断であり定量性がないこと、測定のために副作用の可能性のある薬剤投与を要するといった課題がある。

## 1.2 本研究の目的

ここまでで説明した背景知識および課題をもとに本研究の目的を述べる。直腸癌に対する手術は直腸切断術から前方切除術へと主流が変化し、人工肛門造設症例数は大きく減少した。人工肛門を回避することにより患者 QOL は大きく改善したが、一方で術後合併症として縫合不全が大きな問題となった。直腸癌術後の縫合不全は患者の短期予後のみならず、局所再発率の上昇や肛門機能の低下といった長期予後にも関与するとされ、さらに医療者の治療負担の増加や治療コストの増大につながる。この重大な合併症の発生率を低下させようと非常に多くの研究がなされてきたが、低位前方切除術の術後縫合不全の発生率は 10% 程度と報告され、DST による吻合方法が確立してからの約 40 年間にわたり改善が得られていない。

縫合不全の発生に関与する手術要因の一つである吻合部の腸管血流について、実臨床において確立した客観的な血流の評価方法が存在しないため、信頼性や正確性に乏しい主観的評価をもとに手術を行わざるを得ないという課題を抱えている。また、近年、多数報告がみられる ICG-FA による術中腸管血流評価は有用性が期待されるものの、現在のところ質的判断であって定量性がないこと、測定のために薬剤投与を要するといった課題がある。本研究の目的はこれらの課題を解決すること、すなわち縫合不全発生率の低下に寄与する定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法を提案することである。

### 1.3 本研究の構成

本論文は以下の6章で構成されている(図1-10)。第1章では直腸癌および術後合併症である縫合不全についての背景知識を整理したのちに、縫合不全の発生に関わる吻合部の腸管血流の評価における課題を提示する。そのうえで本研究の目的を定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法を提案することと設定する。

第2章では腸管血流評価法に対する評価要件を設定し、先行研究のある腸管血流評価法に対して文献的な調査および予備実験による調査を行う。ここでは各血流評価法について標準的な大腸切除術における術中使用への適正を評価することを目的とし、血流評価法の絞り込みを行う。

LSCIは大腸外科領域では先行研究がなく、実臨床での使用に基づいた評価を行うためにはあらたに臨床研究を行う必要があったため、第3章において大腸切除術におけるLSCIによる術中腸管血流評価のfeasibilityを評価することを目的として臨床研究を行う。

実臨床でのLSCIの使用経験を踏まえて、大腸切除術の術中使用において、現状考え得る最適な腸管血流評価方法はICG-FAであるのかLSCIであるのかについて検討しておく必要があり、これを第4章で行う。

第5章ではここまでの調査結果をもとに大腸切除術中の腸管血流評価法の提案を行い、その臨床的・技術的展望を述べる。

第6章で本研究の総括を行う。

大腸切除術後縫合不全の予防を目的とする腸管吻合部血流の評価方法に関する研究		
第1章 序章		
直腸癌、術後縫合不全に関する背景知識の整理 吻合部腸管の血流評価における課題抽出と本研究の目的の設定		
第2章 腸管の血流評価法の調査と 比較	第3章 LSCIを用いた大腸切除術中の 血流評価に関するパイロット研究	第4章 術中腸管血流評価法としての ICG-FAとLSCIの比較調査
評価要件の設定 腸管血流評価法の文献的調査 および予備実験による調査	LSCIは大腸外科領域で先行研究 がないため臨床研究を行い feasibilityを評価	LSCIの使用経験を踏まえ ICG-FAとLSCIを比較検討
第5章 術中腸管血流評価法の提案とその臨床的・技術的展望		
術中腸管血流評価法の提案と、実装のための臨床的・技術的展望の検討		
第6章 総括		
本研究の総括と展望		

図 1-10 本論文の構成. 本論文は6章の構成となっている. 第1章は序章であり, 第2章から第4章は本研究で行った各調査およびその考察である. 第5章は本研究から導かれた結果とその血流評価法に関する展望であり, 第6章は総括である.

## 第2章 腸管の血流評価法の調査と比較

- 2.1 背景
  - 2.1.1 ICG-FAによる術中腸管血流評価の文献調査
  - 2.1.2 術中の腸管血流評価の有用性
- 2.2 目的
- 2.3 腸管血流評価法の評価要件
  - 2.3.1 腸管血流評価を行う工程
  - 2.3.2 評価要件の設定
- 2.4 先行研究による腸管血流評価法の調査
  - 2.4.1 目的
  - 2.4.2 調査対象
  - 2.4.3 調査結果
- 2.5 予備実験による腸管血流評価法の調査
  - 2.5.1 目的
  - 2.5.2 方法
  - 2.5.3 実験結果
- 2.6 考察
- 2.7 小括

## 第2章

### 腸管の血流評価法の調査と比較

#### 2.1 背景

直腸癌術後の縫合不全の発生率は約10%と報告されている。縫合不全の発生に関わる手術要因である吻合部の腸管血流に関してはいまだ評価方法の確立は得られておらず、現状は視覚や触覚といった信頼性および正確性に乏しい術者の主観的評価に委ねられているという課題を抱えている。このような背景を踏まえ、本研究の目的は大腸切除術における定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法を提案することである。本章では先行研究がある腸管血流評価法について調査および評価を行い、これによって現行の大腸切除術中使用する血流評価法の絞り込みを行う。

まず2.1節では背景知識としてICG-FAによる腸管血流評価に関する臨床研究の結果を記述し、術中の腸管血流評価の臨床的な有用性について検討する。これは本研究全体の論理展開における大前提となる重要な事項である。2.2節では腸管血流評価法を調査・評価する目的を提示する。術中使用を前提として血流評価法の優劣を評価・判断するためには、現行の標準的な大腸切除の工程のどの段階で血流評価を行うかに関する背景知識が必要であるためこれを2.3節で詳説する。血流評価法の評価要件を設定したうえで、2.4節で先行研究の結果のみからまず一段階目の評価を行う。次いで2.5節では二段階目の評価のために動物モデルによる予備実験を行った。これらの調査の結果の考察が2.6節であり、2.7節で小括を述べる。

### 2.1.1 ICG-FAによる術中腸管血流評価の文献調査

本節では背景知識として ICG-FA による腸管血流評価に関する臨床研究の結果を記述し、血流評価の臨床的な有用性について検討する。前方切除術術後の縫合不全の発生に関わる手術要因の一つとして吻合部の腸管血流が挙げられる。しかし縫合不全の発生には腸管血流以外にも多くの要因が関与するとされており、血流評価を行うことがどの程度の有用性を示すかどうかを知ることは重要である。つまり縫合不全の発生の予防効果が極めて小さければ血流評価を行う意義が薄いということになる。これを検討するために、近年報告が多く見られるようになった ICG-FA の結果を参考とする。‘Colorectal’ ‘Colon’ ‘Rectal’ ‘Surgery’ ‘Resection’ ‘Fluorescence’ ‘Indocyanine green’ ‘Near-infrared’ をキーワードとして 2017 年 1 月までに PubMed に報告された左側大腸切除術中における ICG-FA による腸管血流評価に関する研究報告を調査したところ、11 件の研究報告が見られた (図 2-1)。うち 7 件が症例集積研究、4 件が症例対照研究であり、randomized control trial (RCT) は見られなかった (表 2-1、2-2) [49, 52-61]。

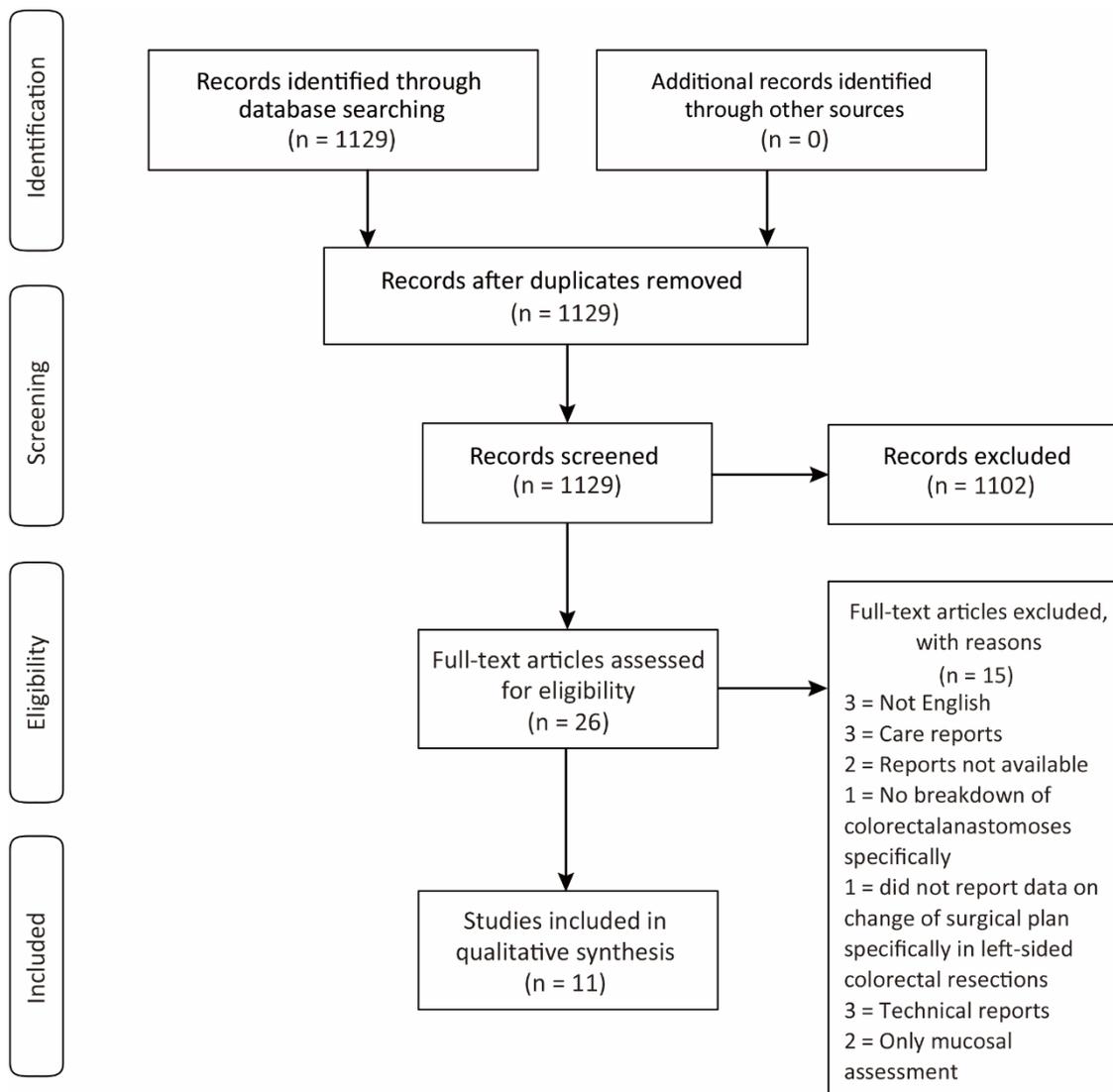


図 2-1 左側大腸切除術における ICG-FA による術中腸管血流評価に関する文献調査. ‘Colorectal’ ‘Colon’ ‘Rectal’ ‘Surgery’ ‘Resection’ ‘Fluorescence’ ‘Indocyanine green’ ‘Near-infrared’ をキーワードとして 2017 年 1 月までに PubMed に報告された左側大腸切除術中における ICG-FA による腸管血流評価に関する文献を調査した.

表 2-1 ICG-FA による左側大腸癌術中の腸管血流評価：症例集積研究

	著者	報告年	症例数	手術の変更内容	変更のあった症例数	縫合不全症例数
1	Hellan et al [52]	2014	40	追加切除	16 (40.0%)	2
2	Ris et al [53]	2014	24	変更なし	0 (0%)	0
3	Jafari et al [54]	2015	139	追加切除あるいは吻合のやり直し	11 (7.9%)	2
4	Watanabe et al [49]	2015	46	追加切除	29 (63.0%)	3
5	Grone et al [55]	2015	18	追加切除	5 (27.8%)	1
6	Boni et al [56]	2016	57	追加切除	3 (5.3%)	0
7	Kawada et al [57]	2017	68	追加切除あるいはハルトマン手術へ変更	18 (26.5%)	3

表 2-2 ICG-FA による左側大腸癌術中の腸管血流評価：症例対照研究

	著者	報告年	症例数 (ICG-FA群)	症例数 (コントロール群)	手術の変更内容	変更のあった症例数	縫合不全症例数 (ICG-FA群)	縫合不全症例数 (コントロール群)
1	Jafari et al [58]	2013	16	22	追加切除	3 (18.7%)	1	4
2	Kin et al [59]	2015	173	173	追加切除	8 (4.6%)	13	11
3	Kim et al [60]	2016	123	313	追加切除	13 (10.6%)	1	17
4	Boni et al [61]	2017	42	38	追加切除	2 (4.7%)	0	2

### 2.1.2 術中の腸管血流評価の有用性

これら 11 論文中における縫合不全の発生率は 1 篇を除くと 0-6%と優良であり、ICG-FA による術中の腸管血流評価の有用性を示唆する結論が述べられていた。その中で Jafari らによる PILLAR II study はとくに多くの外科医に認知されており、彼らの 139 症例を対象とした症例集積研究によると、ICG-FA による術中腸管血流評価により 11 症例 (7.9%) において血流不良の判断に基づく手術内容の変更が生じ、縫合不全発生率は 1.4%であったと報告されている[54]。この結果は縫合不全の発生要因として吻合部腸管の血流がいかに重要なものであるかを示した点で大きなインパクトを与えるものであった。

このように術中の腸管血流評価は術後縫合不全の発生予防に有用である可能性が高いと考えられ、これは本研究全体の論理展開における大前提となる重要な事項である。

## 2.2 目的

ここでは本章において腸管血流評価法を調査・評価する目的を提示する。今後さらなる展開が予想される術中の腸管血流評価であるが、その評価方法に関してはまだ確立したものはない。過去多くの血流評価法が検証されたものの現在一般的に行われているものは存在せず、ICG-FA の有用性についても報告されるようになってまだ数年のことであり、その問題点も指摘されている。将来的には術中の腸管血流評価を行うことが必要不可欠となる状況も考えられ、最適な評価機器を選別して、評価手法をさらに洗練していく必要がある。本章では過去ならびに現在研究されている血流評価法について調査し、現行の大腸切除術における術中使用への適正を判断することを目的とした。

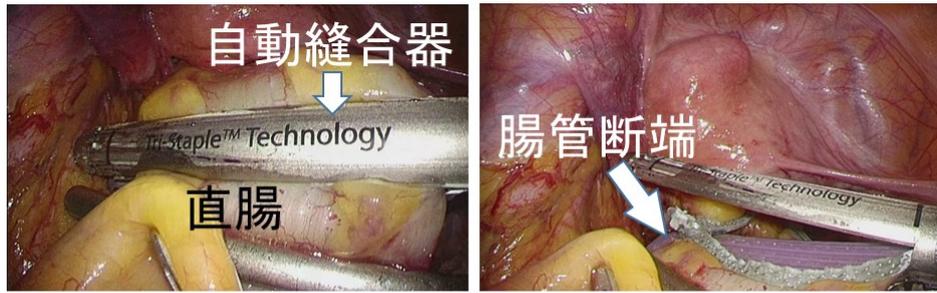
## 2.3 腸管血流評価法の評価要件

本節では手術の工程のどの段階で血流評価を行うかに関する背景知識を整理したうえで血流評価法の評価要件の設定を行う。

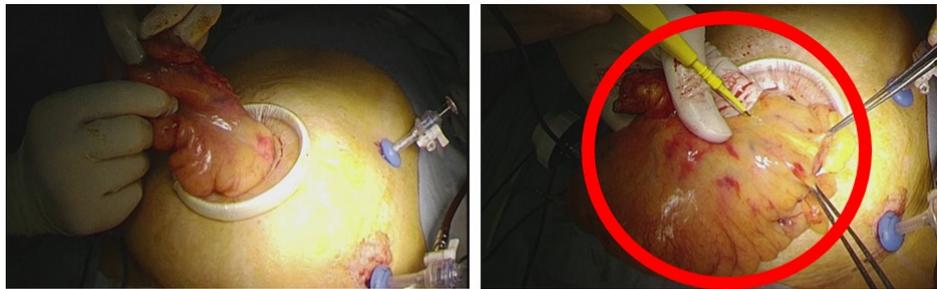
### 2.3.1 腸管血流評価を行う工程

術中使用を前提として血流評価法の優劣を評価・判断するためには、現行の標準的な手術の工程のどの段階で血流評価を行うかに関する背景知識が必要である。標準的な腹腔鏡下前方切除術における腸管切離から吻合の工程では、肛門側の腸管切離は腹腔鏡下に腹腔内で自動縫合器を使用して行い、その後臍部に小切開を置き、そこから口側の腸管を体外に引き出す。そして口側腸管を体外で切離し標本を摘出したのち、アンビルヘッドを口側断端に装着する。これを体内に戻し DST による結腸と直腸の吻合を腹腔内で行う（図 2-2）。

ICG-FA はすでに腹腔鏡に搭載された製品が臨床で使用可能であるため、吻合時に腹腔内で血流を観察するという施設もある。しかし、腹腔内で観察して吻合部腸管の血流が不良であると判断した場合、一度体外操作に戻って腸管の追加切除とアンビルヘッドの再留置が必要となる。体外で確認された血流状態が腹腔内に戻した時点で変化するとは考えにくく、体外操作時の評価で問題はないと考えられる。

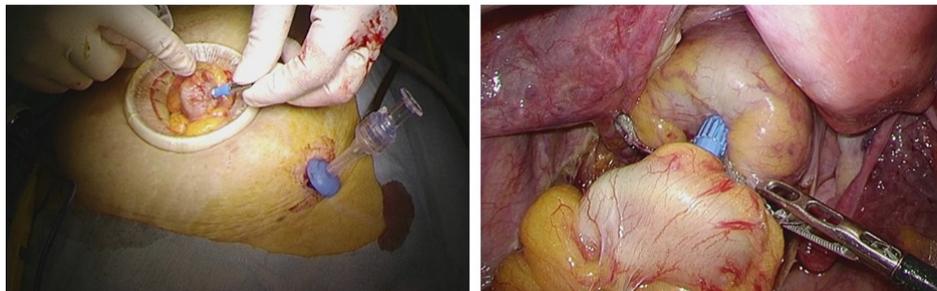


① 肛門側腸管を切離（腹腔内で操作）



② 口側腸管を切離（体外で操作）

ここで血流を評価



③ DSTで吻合（腹腔内で操作）

図 2-2 肛門側腸管切離から吻合までの手術工程。標準的な腹腔鏡下前方切除術では、まず腹腔内で直腸を切離し、その後臍部を小切開し口側断端を体外に引き出す。口側腸管を体外で切離し標本の摘出を行ったのち、断端にアンビルヘッドを留置して体内に戻す。その後腹腔鏡下に DST による吻合を行う。

体外操作の工程を図 2-3 に示す。体外操作に移ったのち、まずは病変との位置関係から口側腸管の切離予定部を決定する。その後、辺縁血管の結紮・切離を含めた腸間膜の処理を行い口側腸管の切離に移る。この各段階において術者は、①切離予定部の腸管血流の状況、②辺縁血管処理後の腸管血流の状況、③腸管切離後の腸管血流の状況のいずれかあるいは全てを判断する必要がある(図 2-3)。

標準的な腹腔鏡下前方切除術における腸管切離から吻合の工程において、腸管血流評価は体外操作の際に行うことを前提として血流測定機器の評価を行う。

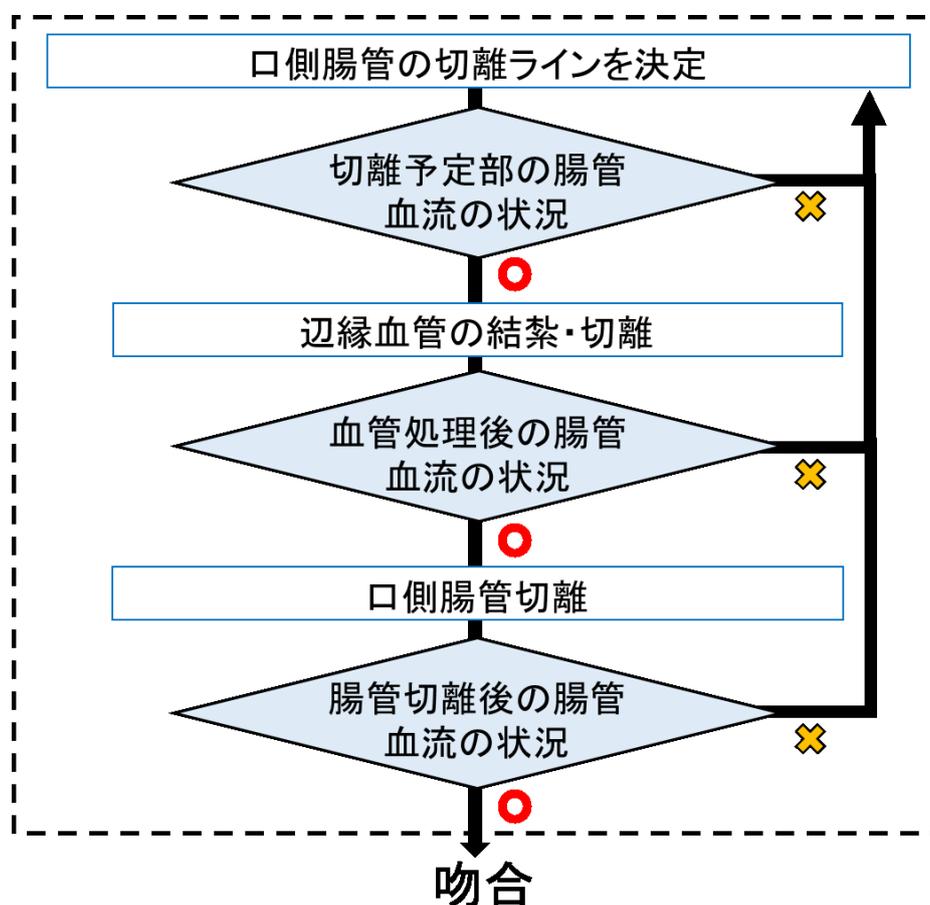


図 2-3 腸管の血流評価を行う手術の工程。 体外操作において、まずは病変との距離から口側の腸管切離部位を決定する。その後、同部で辺縁血管を含めた腸間膜処理を行い口側腸管の切離を行う。こられの工程におけるいずれかあるいはすべての段階で腸管の血流を評価する。

### 2.3.2 評価要件の設定

ここでは腸管血流評価法の評価要件について述べる。大腸外科手術に関わる消化器外科専門医 5 名より血流評価機器にどのような性能を期待するかについて調査を行った。その中でコンセンサスの得られた以下の 8 項目を評価要件とした (表 2-3)。

#### ① 再現性

同じ測定条件の下で検査者間や複数回測定の間で測定結果のバラつきが大きい検査は実臨床での使用に適切とは言えない。過去の報告においても腸管の血流評価機器に求められる重要な一要件とされている [62]。

#### ② Turn Around Time (TAT)

TAT はシステムに処理要求を送ってから結果の出力が終了する (結果が提示される) までの時間をいう。適切なタイミングでの評価および判断、円滑な手術進行のためには術野で起こっている事象を同時に観察できることが望ましい。どの程度の時間が許容されるかについて明確な境界はないが、ここでは ICG-FA における ICG の静脈注射から蛍光の判定までの一般的な基準である 1 分以内を標準とした。

#### ③ 画像視認性

視認性とは、目で何かを見たときに対象物やその対象物がもつ意味合いについて正しく確認・理解できるかどうかの度合いとされる。測定機器の持つカメラの性能は重要ではあるものの、血流の分水嶺の観察において顕微鏡的な空間分解能は必要ではなく、むしろ実使用においてどの程度の情報として認識可能かが重要である。画像視認性は各測定法の相対評価とする。

#### ④ 反復性

図 2-3 で示したように術者が血流を見たいと考えるタイミングは一回では

なく、測定したいときにいつでも何回でも評価できる手法が望ましい。制限なく反復測定可能であるものを反復性が高い、制限はあるけれども反復測定可能であるものを反復性が普通、反復測定ができないものを反復性が低い判定とした。

#### ⑤ 定量性

血流マッピング画像のみでも腸管血流の分水嶺の観察・判断は可能であるが、客観性を高めるためには定量性を有することが望ましい。

#### ⑥ 薬剤使用

安全性が高いと言われている薬剤でも有害事象の可能性がないとは言えず、薬剤使用がないほうがより低侵襲性に優れていると言える。安全性が低い薬剤の使用を要する検査は日常臨床での使用には不適である。

#### ⑦ 測定の簡便性

測定において侵襲的な操作が加わるものは日常使用に適しているとは言えない。測定の簡便性には関与するいくつかの要素が考えられるが、ここでは各検査方法を相対的に評価した。

#### ⑧ 準備の簡便性

準備に毎回専門家を要する検査や、準備そのものにあまりに時間のかかる検査は日常診療での使用には不適當である。

これら以外に初期費用やランニングコストを含めた費用対効果も考慮すべきという意見が見られた。初期費用に関しては、それぞれの評価手法で各社から異なる価格の製品が販売されている。さらに血流評価の臨床的有用性の評価は今後集積されていくものと考えられるため、現時点で治療コストの削減効果を評価することは困難であると判断し本研究においては評価要件から除外した。これら8項目それぞれにA(2点)、B(1点)、C(0点)のポイント付けを行った。

また臨床使用が困難と考えられるものをD（使用不適）と評価した。

表 2-3 腸管血流評価法の評価要件

	A (2点)	B (1点)	C (0点)	D (使用不適)
再現性	高い		普通	低い
Turn Around Time	リアルタイム	1分以内	1～5分	5分以上
画像視認性	高い	普通	低い	画像情報なし
反復性	高い	普通	低い	
定量性	あり		なし	
薬剤使用	なし		安全性の高い薬剤	安全性の低い薬剤
測定の簡便性	高い	普通	低い	侵襲的操作あり
準備の簡便性	高い(5分以内)	普通(5～10分)	低い(10分以上)	専門家を要する

本節では血流評価法に対する評価要件について述べた。設定した評価要件に基づき 2.4 節では先行研究による調査、2.5 節では予備実験による調査を行う。

## 2.4 先行研究による腸管血流評価法の調査

本節においては、前節の評価要件に基づいて行った先行研究による各血流評価法の調査結果を述べる。

### 2.4.1 目的

先行研究による腸管血流評価法の調査の目的である。多くの腸管血流評価法が検証されてきたが現在広く一般に行われているものは存在しない。まず先行研究の結果をもとに各血流評価法の評価を行い、現行の大腸切除術における術中使用に使用可能と考えられる評価機器を絞り込むことを目的とする。

### 2.4.2 調査対象

調査の対象とした血流評価法を記載する。本研究においては、2011年に報告された腸管の血流評価に関するレビューに記載された2000～2010年において研究報告のある6つの腸管血流評価法、ならびにそれ以外で2010～2018年までに腸管血流評価としてPubMedに研究報告のある2つの評価法を併せて下記の8つの評価手法を対象とした[63-73]。

- ① Indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA)
- ② Laser Doppler flowgraphy (LDF)
- ③ Visible light spectrophotometry (VLS)
- ④ Near-infrared spectrophotometry (NIRS)
- ⑤ Tonometry (TM)
- ⑥ Microdialysis (MD)
- ⑦ Laser speckle contrast imaging (LSCI)
- ⑧ Thermal imaging (TI)

### 2.4.3 調査結果

各血流評価法の調査結果を表 2-4 に示した。

表 2-4 先行研究による腸管血流評価法の調査結果

	ICG-FA	LDF	VLS	NIRS	TM	MD	LSCI	TI
再現性	C	D	D	D	?	A	A	A
Turn Around Time	B	B	B	B	D	A	A	A
画像視認性	B	D	D	D	D	D	A	A
反復性	B	A	A	A	C	B	A	A
定量性	C	A	A	A	A	A	A	A
薬剤使用	C	A	A	A	A	A	A	A
測定の簡便性	A	B	A	A	C	D	?	A
準備の簡便性	A	A	A	A	B	C	?	A

#### ① ICG-FA

2.1 節でも述べたように大腸切除術における術中使用の報告が近年増加しており、他の血流評価法との比較において基準となる評価法である。定量的な評価は確立しておらず、現在の使用方法としては基本的に蛍光の質的判断による。2.1 節に挙げた先行研究では再現性の評価はなされていないため、ここでは再現性は普通と評価した。

#### ② LDF

プローブの大きさに規定された領域における平均の血流速度を血流単位として提示するものである。薬剤使用を要さず、反復性や測定・準備の簡便性に優れるが、測定される領域が限定的であるため血流の不均一性が考慮されないことが欠点とされる。またプローブの接触の強さや motion artifact の影響を受けるため再現性が低い点が問題である。さらにマッピング画像による情報の提示はない。

③ VLS

組織の酸素飽和度 (StO<sub>2</sub>) を測定するものであるが、組織が虚血に陥る StO<sub>2</sub> のレベルが定まっていない。また腸管の血流評価を行う場合には、腸管内容物の存在により数値が変化するため再現性が低いとされる。またプローブの接触角度が変化するとやはり数値が変化してしまう。マッピング画像の提示はない。

④ NIRS

VLS と同様の測定原理であり欠点も同様と考えられる。

⑤ TM

腸管の管腔内にカテーテルを留置し pH を測定する。先行研究においては術後のモニタリングに使用されており、術中使用としては長時間のカテーテル留置は現実的ではない。またマッピング画像の提示はない。

⑥ MD

腸管壁内にカテーテルを刺入のうえ留置し組織内の糖および乳酸を測定するものである。虚血による変化に鋭敏で、かつ再現性も高いとされるが、マッピング画像の提示はできず、またカテーテルの留置を要するため測定・準備の簡便性に劣る。

⑦ LSCI

腸管の血流評価における研究は食道切除後の再建臓器（胃管）での報告のみである。リアルタイムに精細なマッピング画像の取得が可能であり、また再現性の高い定量評価が可能とされる。先行研究の内容からは測定・準備の簡便性についての判断はできないと考えた。

⑧ TI

LSCI と同様に食道切除における再建臓器（胃管）での評価として報告がある。簡便かつリアルタイムであり、再現性や低侵襲性に優れるとされる。

表 2-4 に示したように LDF、VLS、NIRS、TM、MD に関してはいずれも D（使用不適）を有しており臨床使用は困難と判断した。先行研究による調査から残った血流評価法は ICG-FA、LSCI、TI の 3 つであったが、LSCI および TI はポイントでは ICG-FA を上回っており、使用不適項目が当てはまらなければ腸管血流評価法として有望である可能性があると考えられた（表 2-5）。しかし、ICG-FA については消化管領域での研究が多数なされているものの、LSCI および TI に関しては先行研究が少ないなか限られた情報をもとに調査したものであり評価の信頼性が高いとは言えない。

表 2-5 先行研究による ICG-FA、LSCI、TI の調査結果

	ICG-FA	LSCI	TI
再現性	C	A	A
Turn Around Time	B	A	A
画像視認性	B	A	A
反復性	B	A	A
定量性	C	A	A
薬剤使用	C	A	A
測定の簡便性	A	?	A
準備の簡便性	A	?	A
ポイント	7	12+α	16

本節では前節で挙げた血流評価法の評価要件に基づいて、まず先行研究の内

容から各血流評価法の評価を行った。これによって大腸切除の術中使用において可能性が期待される血流評価法としては ICG-FA、LSCI、TI の 3 つが残った。ただし、LSCI および TI に関しては少ない先行研究からの限られた情報をもとに評価しているため、評価の客観性を上げるためにさらなる調査が必要である。

## 2.5 予備実験による腸管血流評価法の調査

先行研究による各血流評価法の評価の結果、使用可能性が期待される血流評価法としては ICG-FA、LSCI、TI の 3 つが残った。本節においては臨床での使用前に行った予備実験について記述する。

### 2.5.1 目的

予備実験による腸管血流評価法の調査の目的である。先行研究による調査結果から臨床での使用が考えられる血流評価法としては ICG-FA、LSCI、TI の 3 つに絞られたが、LSCI および TI は先行研究が少ないため、評価の客観性を上げるためにさらなる調査が必要であると考えた。臨床での使用前にまず動物モデルによる予備実験を行い、LSCI および TI の臨床使用の可能性を調査することを目的とした。

### 2.5.2 方法

予備実験の方法について概略を述べる。ブタ小腸を使用して ICG-FA、LSCI、TI による腸管血流のマッピング画像の評価を行った。正常状態の小腸と一部の腸間膜を切離することにより血流を遮断した小腸を各機器で観察し、虚血部位の同定が可能であるかを評価した。機器は標的腸管に対して同列に配置するように三脚にアームを用いて固定し同時に測定を行った (図 2-4)。ICG-FA は PDE (浜松フォトニクス社製、日本)、LSCI は FLPI-2 (Moor instruments 社製、UK)、TI は R500EX (日本アビオニクス社製、日本) を使用した。

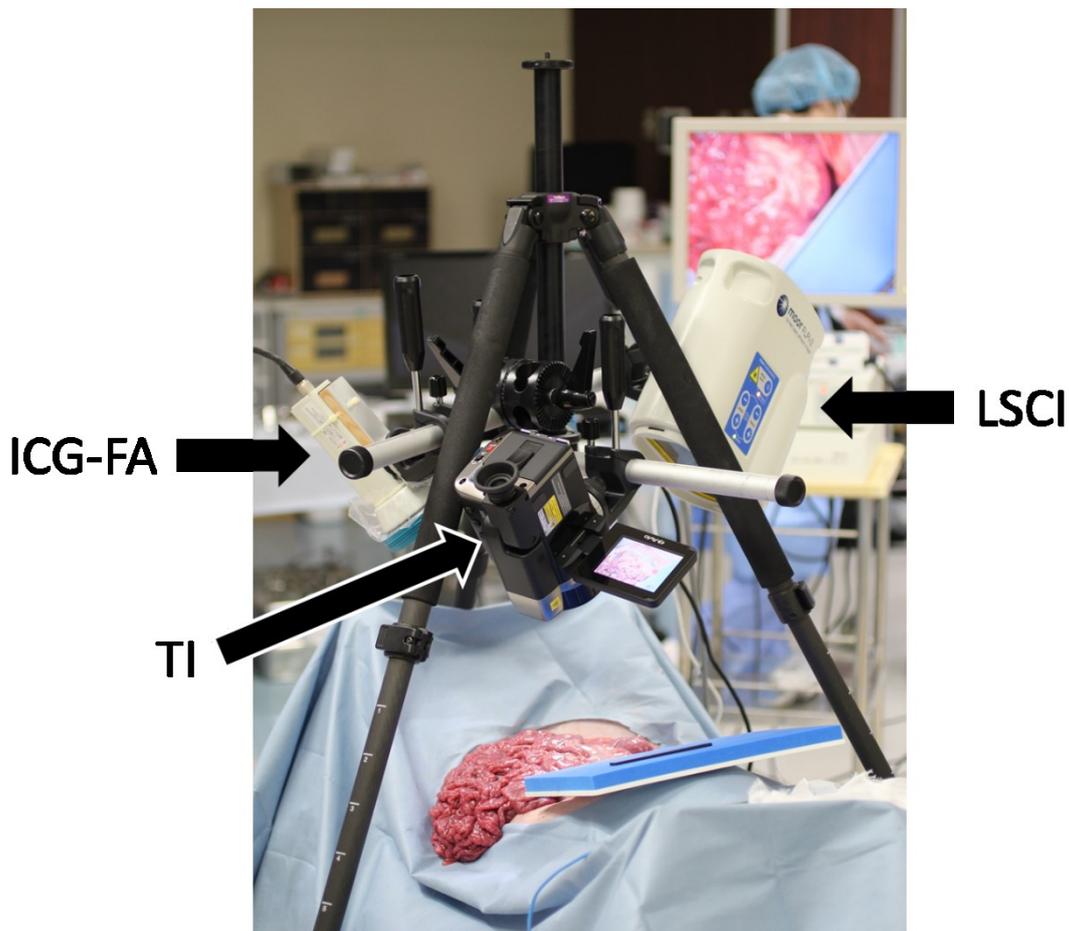


図 2-4 予備実験における ICG-FA、LSCI、TI のセッティング。 予備実験ではブタ小腸を使用して ICG-FA、LSCI、TI による腸管血流のマッピング画像の評価を行った。 機器は標的腸管に対して同列に配置するように三脚に固定し同時に測定を行った。

### 2.5.3 実験結果

予備実験における各検査法の評価結果を提示する。

#### ① ICG-FA (図 2-5)

血流遮断前の腸管血流の視認性は良好であった。その後、腸間膜の処理を行ったあとにおいても初回に投与した ICG による蛍光の残存が見られた。再度 ICG を静脈注射のうえ腸間膜処理後の腸管血流の評価を行ったが、虚血領域の同定は

可能であるものの、若干ぼやけた印象であった。

## ICG-FA

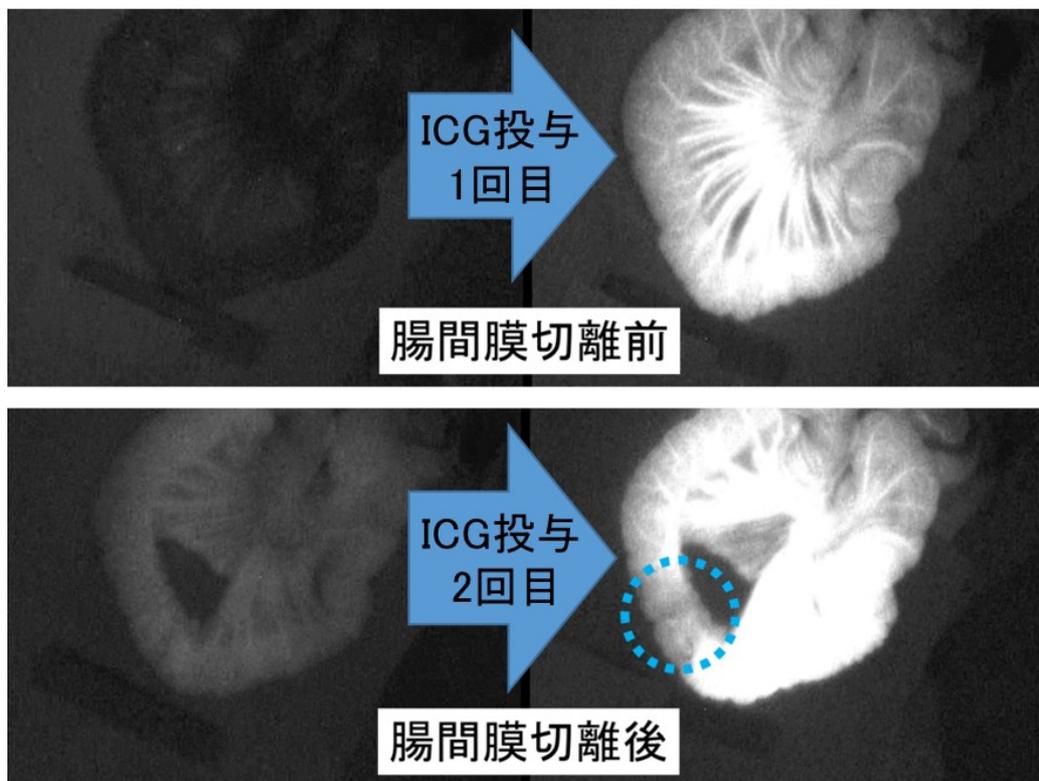


図 2-5 ICG-FA による腸管血流評価の実験結果. 腸間膜切離後の再評価時においては初回に投与した ICG による蛍光の残存が見られ、虚血領域の同定は可能であるものの若干不明瞭となっていた（破線丸）.

### ② LSCI (図 2-6)

呼吸による腹部の動きによって motion artifact の影響が見られたが、他者と比較して非常に精細なマッピング画像の取得が可能であった。腸間膜切離後の虚血領域の同定も問題なく可能であった。

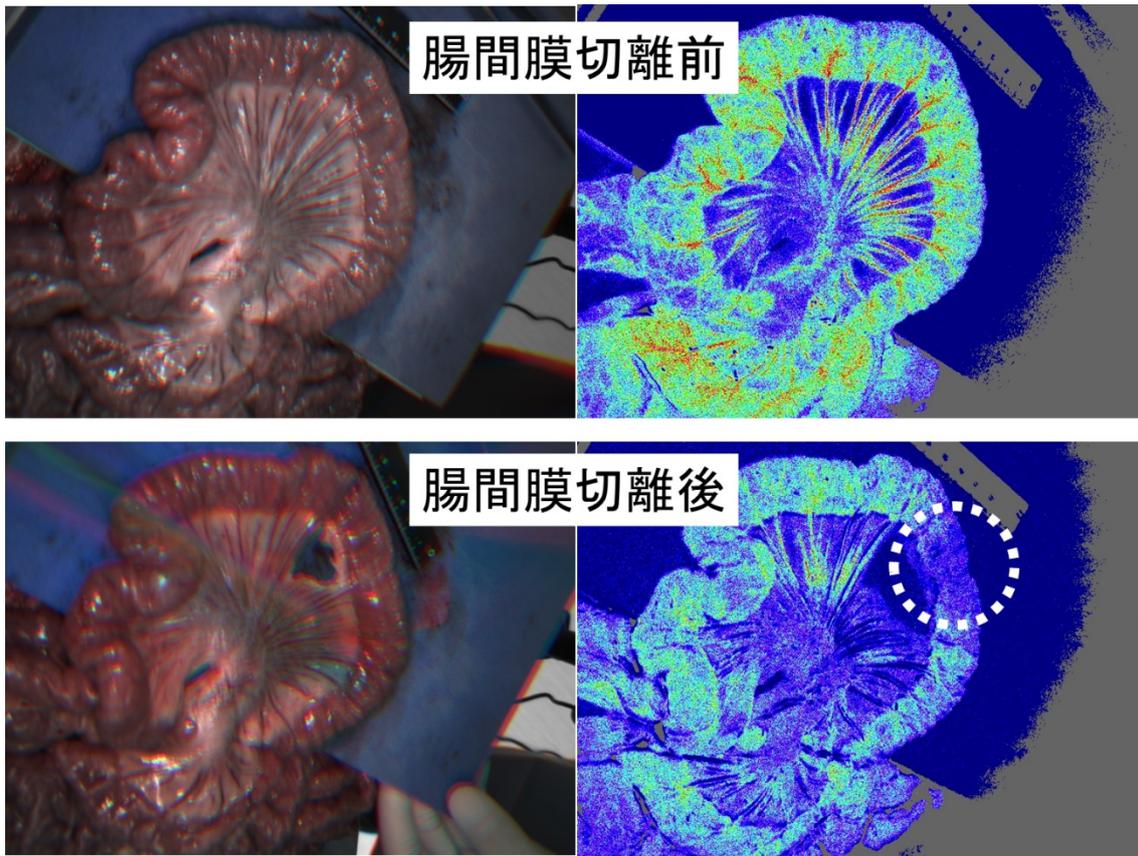


図 2-6 LSCI による腸管血流評価の実験結果. 非常に精細な血流マッピング画像が得られ、腸間膜切離後の虚血領域の同定は問題なく可能であった（破線丸）.

③ TI (図 2-7)

可視光画像と見比べなければ腸管そのものの同定が難しい結果であった。室内温度の影響を受け生体組織が全体として低温となっていたためと考えられるが、腸間膜切離後の虚血領域の同定も困難であった。

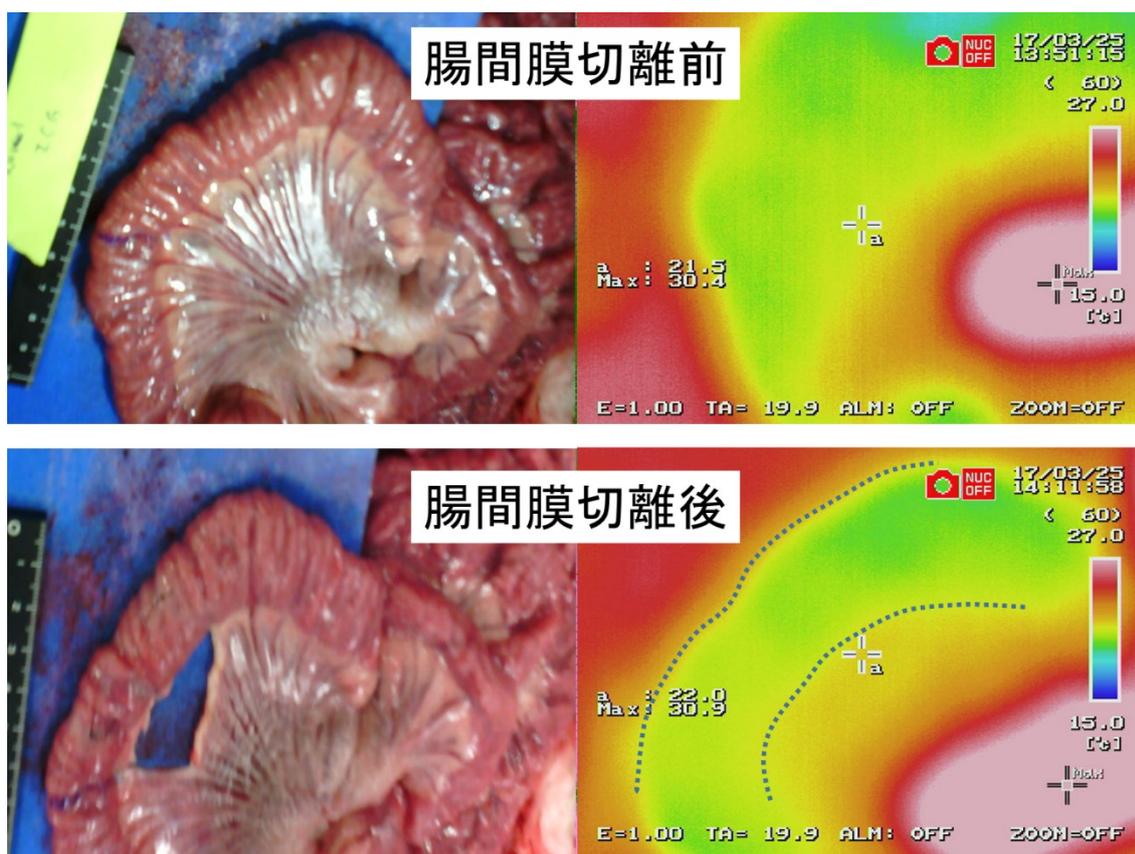


図 2-7 TI による腸管血流評価の実験結果. 今回行った実験において虚血領域の同定は困難であった（点線；推定される腸管のライン）.

今回の予備実験からは TI は画像視認性が低く、再現性も低いと判断した。本実験結果を加味した調査結果を表 2-6 に示した。TI は再現性の点で臨床使用は困難と評価とした。LSCI においては操作 PC の準備を要する点で他の評価機器より準備の簡便性で劣るものの、その他の調査項目はすべて優れた性能を有していた。

表 2-6 先行研究と予備実験による ICG-FA、LSCI、TI の調査結果

	ICG-FA	LSCI	TI		ICG-FA	LSCI	TI
再現性	C	A	A	予備実験	C	A	D
Turn Around Time	B	A	A		B	A	A
画像視認性	B	A	A		B	A	C
反復性	B	A	A		B	A	A
定量性	C	A	A		C	A	A
薬剤使用	C	A	A		C	A	A
測定の簡便性	A	?	A		A	A	A
準備の簡便性	A	?	A		A	B	A
ポイント	7	12+α	16		7	15	12

今回行った予備実験により TI は再現性が低く臨床使用は困難と判断した。また LSCI は準備の簡便性以外の調査項目のすべてにおいて優れた性能を有していると評価した。

## 2.6 考察

本章における調査結果を踏まえた考察を述べる。本章ではまず ICG-FA に関する先行研究の結果から、大腸切除術後の縫合不全発生の予防のために腸管血流評価が有用である可能性がある点を述べた。これは本研究の論理展開における大前提となる重要な事項である。腸管血流の評価が縫合不全の発生の予防と関係がなければ、優れた腸管血流評価法を提案しても縫合不全の予防に影響を及ぼさないからである。その後、先行研究の調査により各種の腸管血流評価法の中から臨床適応の可能性があるものとして ICG-FA、LSCI、TI を選択した。さらに動物モデルによる予備実験の結果から、再現性の点で TI の使用は困難と判断し、ICG-FA と LSCI の二つへと絞り込みを行った。

予備実験における ICG-FA による血流の評価において、2 回目の評価では初回投与の ICG による蛍光の残存が認められた。これにより視認性には若干の低下が見られた。2 回目以降も画像の視認性を維持するためには wash out のための十分な時間をとらなければならず、反復性においては LSCI に劣っていると判断される。推測の域を出ないものの、現在臨床で行われるようになってきている ICG-FA による血流評価においても、再評価の際の血流画像は前回評価で投与した ICG の残存による影響を受けている可能性があり、再評価時点での腸管血流を正確に提示できていない可能性があるかもしれない。

表 2-6 に示したように LSCI はポイントのうえでは ICG-FA を上回っており、腸管の血流評価機器として非常に優れている可能性が示された。先にも述べたとおり LSCI は消化管領域での臨床研究の報告が非常に少なく、大腸外科領域ではまだ先行研究がない。実臨床での使用に基づいた評価を行うためにはあらたに臨床研究を行う必要があると考えられた。

本章において設定した腸管血流評価機器の評価要件は外科医師 5 名の意見であり全体を反映しているとは言えないが、大学病院あるいは一般中核病院に勤務する大腸外科領域での経験豊富な消化器外科専門医の意見であり、項目として大きな偏りや不足はないと考えている。評価要件の妥当性や評価の信頼性については今後も検討を重ねる必要がある。今回は評価要件から除外した費用対

効果についても今後の検討課題と考えている。また、TI については食道切除後の再建臓器での使用において良好な結果が報告されており、今回の予備実験でも室内気温や測定のタイミングなどを適切に設定・管理することにより結果は異なった可能性がある [73]。しかし手術室環境を限られた条件内に維持することはそれほど容易なことではないと考えられ、継続的な使用や一般化の可能性は低いと言わざるを得ないと考えた。

## 2.7 小括

第2章では腸管血流の評価法に関する調査および比較を行った。ICG-FAに関する先行研究の結果から、大腸切除術後の縫合不全の発生予防のために腸管血流評価が有用である可能性が示された。術中使用に最適な評価機器を選択して、評価手法をさらに洗練していくことは今後ますます大きな意義を持つと考えられる。本章では過去ならびに現在研究されている血流評価法について調査し、現行の大腸切除術における術中使用への適正を評価した。評価においては、①再現性、②Turn Around Time、③画像視認性、④反復性、⑤定量性、⑥薬剤使用、⑦測定の簡便性、⑧準備の簡便性を評価要件とした。先行研究のレビューと予備実験の結果から実臨床での使用が可能と考えられる血流評価法は ICG-FA と LSCI であった。LSCI は大腸外科領域では先行研究がなく、実臨床での使用に基づいた評価を行うためにはあらたに臨床研究を行う必要があると判断した。

## 第3章 LSCI を用いた大腸切除術中の血流評価に関する

### パイロット研究

- 3.1 背景
  - 3.1.1 LSCI の原理
  - 3.1.2 LSCI の医療応用
- 3.2 目的
- 3.3 対象と方法
  - 3.3.1 対象および研究デザイン・倫理的配慮
  - 3.3.2 LSCI
  - 3.3.3 患者背景の調査と測定手順
  - 3.3.4 画像処理
  - 3.3.5 統計解析
- 3.4 結果
  - 3.4.1 患者背景と手術データ
  - 3.4.2 血流マッピング画像
  - 3.4.3 血流測定値および再現性の分析
- 3.5 考察
- 3.6 小括

## 第3章

### LSCI を用いた大腸切除術中の血流評価に関する

#### パイロット研究

##### 3.1 背景

本研究の目的は大腸切除術における定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法を提案することである。ICG-FA に関する先行研究の結果から、大腸切除術後の縫合不全の発生予防のために腸管血流評価が有用である可能性が示された。術中の腸管血流評価に対する期待は大きく、将来的には大腸切断術における術中の腸管血流評価は必要不可欠な検査になる可能性がある。このような状況において最適な評価機器を選別して評価手法をさらに洗練していくことは今後ますます重要な意味を持つと考えられる。先行研究のレビューと予備実験の結果から実臨床での使用が可能と考えられる血流評価方法は ICG-FA と LSCI であった。ICG-FA に関しては大腸切除術中の腸管血流評価に関する研究結果が近年多数報告されているが、LSCI については大腸切除術における研究報告はまだない [49, 52-61]。LSCI について実臨床での使用に基づいた評価を行うためにはあらたに臨床研究を行う必要があると考えた。

第3章においては本研究で行った臨床研究について詳述する。3.1 節では本章を理解するうえで必要な LSCI の基本的な原理を述べる。3.2 節は臨床試験の目的、3.3 節は研究の対象と方法、3.4 節は研究の結果を提示する。3.5 節の考察で臨床研究の目的である LSCI による大腸切除術中の腸管血流評価の feasibility を論証し、3.6 節で結論を述べる。

### 3.1.1 LSCI の原理

本章を理解するうえで必要な LSCI の基本的な原理を述べる。コヒーレンスの高いレーザ光を生体組織のような散乱粒子の集合に照射すると、戻ってきたレーザ散乱光は位相が異なるため、結像面では干渉し合い、スペックルパターンと呼ばれるランダムな小斑点模様の光強度分布ができる (図 3-1)。散乱粒子の移動により、スペックルパターン強度は時間的に変動する。スペックルパターン強度の時間的な変化の速さと大きさを調べることで散乱粒子の速度と量が求められる。この光変動は数 kHz まで広がった雑音性の信号であり、その帯域は生体組織の表面から深さ 1 mm 程度までの平均的な血流速度に比例すると考えられている。Charge coupled device (CCD) カメラなどの多数の受光素子でスペックルパターンの時間的な変化を検出し、血流分布を 2 次元画像として表示する方法を LSCI という。レーザ光を使用した他の測定機器と同様に LSCI による血流測定値は任意の血流単位として算出される。



**図 3-1** スペックルパターン. レーザ光を生体組織のような散乱粒子の集合に照射すると、レーザ散乱光の干渉によりスペックルパターンが生じる。散乱粒子の移動によりスペックルパターンは時間的に変化する。

### 3.1.2 LSCI の医療応用

医中誌において1998年から2018年でLSCIに関する研究論文を検索したところ137件の報告があり、その内訳としては眼科領域106件、皮膚科領域9件、脳神経領域3件、消化器領域1件、その他18件であった。本邦におけるLSCIの医療応用は眼科および皮膚科領域における診断的利用がほとんどとなっている。

### 3.2 目的

本研究の目的を提示する。本研究は、①血流マッピング画像による吻合部の腸管血流の評価、②レーザースペックル血流単位による定量評価の再現性、③検査の安全性を調査することにより、LSCIを用いた大腸切除術における術中の腸管血流評価のfeasibilityを評価することを目的とした。

### 3.3 対象と方法

本節では本研究の対象と方法について詳述する。

#### 3.3.1 対象および研究デザイン・倫理的配慮

本研究は、2017年12月から2018年3月の間に彩の国東大宮メディカルセンターにおいて左側大腸癌（下行結腸癌・S状結腸癌・直腸癌）に対して腹腔鏡下大腸切除術を行った18歳以上の患者を対象とする、単施設、前向き、単アームのパイロット研究である。研究プロトコールは同施設の倫理委員会の承認を受けており、UMIN臨床試験登録システムに登録（UMIN000030045）のうえ公開している。すべての試験参加者に術前に臨床試験に関する詳細なインフォームドコンセントを行ったうえで書面での署名を得た。また、本研究はヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013年）に基づく倫理的原則を順守して行った。

#### 3.3.2 LSCI

本研究では血流の測定に moor FLPI-2 (Moor instruments, Axminster, UK) を使用した(図 3-2)。本機器は moor FLPI-2 Measurement V1.1(Moor instruments) がインストールされた Windows パソコンで操作を行うものである。生体組織の深さ 1mm 程度まで届く 785nm のクラス I の近赤外線レーザを使用している。580 × 752 ピクセルの CCD カメラで標的部位を撮影し、スペックルパターンの時間変化を青(血流不良)から赤(血流良好)の血流マッピング画像に変換する。設定は高解像度モードとし、exposure time は 20ms、temporal filter を 25 フレーム、sample interval を 1000ms とした。LSCI はフレキシブルアームを介して手術台に設置したケントリトラクターに固定した(図 3-3)。測定時以外は手術操作の邪魔にならない場所に LSCI を配置するようにフレキシブルアームを調整した。



**図 3-2 LCSI.** 本研究では moor FLPI-2 (Moor instruments, UK) を使用した。本機器は 785nm のクラス I の近赤外線レーザを使用している。580 × 752 ピクセルの CCD カメラで標的部位を撮影する。

## フレキシブルアーム

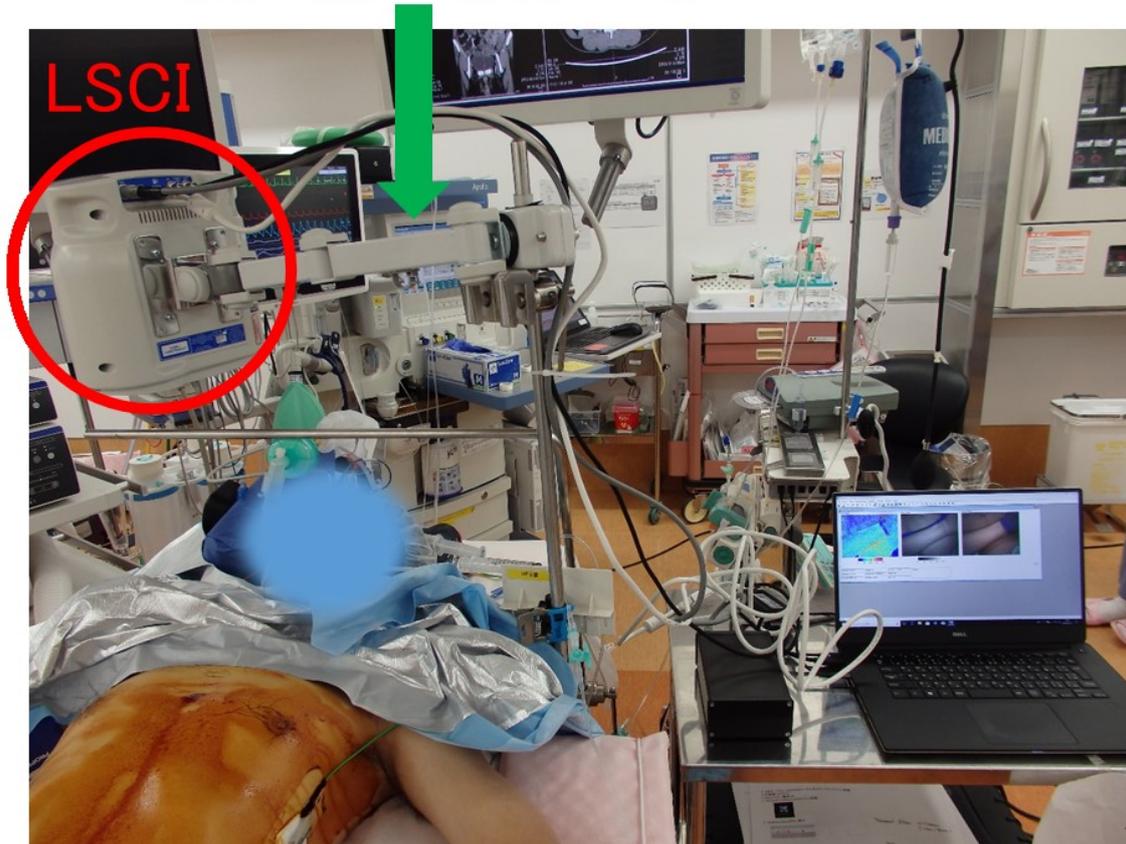


図 3-3 手術時の LSCI のセッティング。 LSCI はフレキシブルアームを介し手術台に設置したケントリトラクターに固定した。測定時以外は手術操作の邪魔にならないように、フレキシブルアームを調整して LSCI を患者の頭側に排除した。操作用の PC は患者の頭側・左側に配置した。

### 3.3.3 患者背景の調査と測定手順

患者背景として年齢、性別、body mass index (BMI)、既往歴、American Society of Anesthesiologist (ASA) score、術前化学療法の有無を調査した。

全患者に対して標準的な麻酔管理、単一術者による標準的な腹腔鏡下大腸切除術、および同一の術中腸管血流評価を行った。腹腔鏡下に腸管の受動と下腸間膜動脈の切離を終えたのち肛門側腸管を自動縫合器で切離した。その後、口側腸管断端を臍部の小切開創から体外に引き出した。腫瘍との距離をもとに口側腸



### 3.3.4 画像処理

切離予定部の口側腸管を region of interest (ROI) -1、肛門側腸管を ROI-2 とし、それぞれの ROI は腸管の長軸方向に 15-20mm の幅で設定した (図 3-5)。レーザースペックル血流単位 (LSPU) として表される血流値は専用のソフトウェア (moor FLPI-2 Review V4.0) で算出され、それぞれの ROI における血流値の平均を測定した。

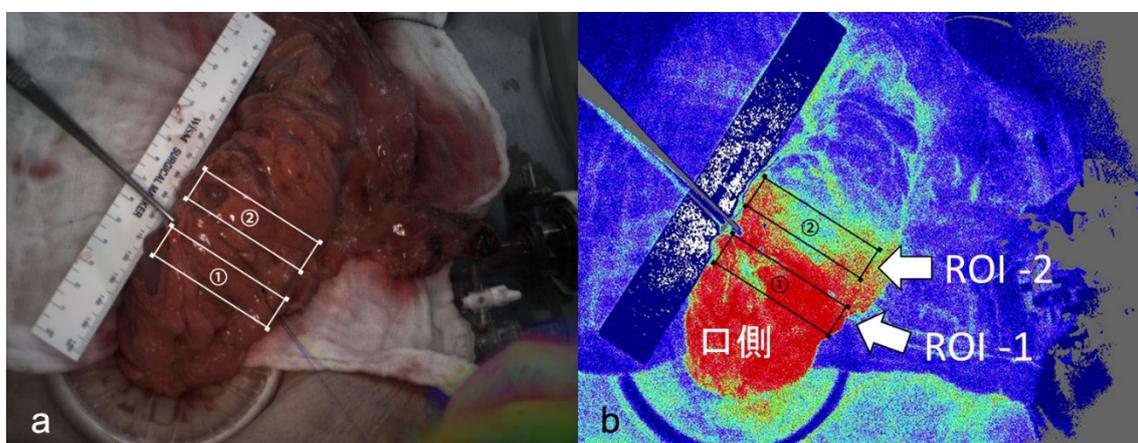


図 3-5 ROI の設定 (a : 可視光画像、b : スペックル画像) .

撮子で指し示した切離予定部の口側腸管を ROI-1, 肛門側腸管を ROI-2 とし、それぞれの ROI は腸管の長軸方向に 15-20mm の幅で設定した。

### 3.3.5 統計解析

サンプルサイズの計算には Simon の 2 段階デザインを使用した。αエラー5%、検出力 80%、血流値の低下において閾値奏功変化率を 0.1、期待奏功変化率を 0.5 として算出されたサンプルサイズは 8 例であった。すべてのデータ解析は二人の検者が別々に行った。データの正規性の評価は Shapiro-Wilk 検定で行った。ROI 間の平均血流値の比較は Wilcoxon 符号順位検定で行い、検者間信頼性は級内相関係数で評価した。連続変数は中央値および四分位範囲で記載した。統計解析は IBM SPSS statistics software package (IBM SPSS statistics version

25、 IBM corp、 Armonk、 NY) を用い、  $P < 0.05$  を統計学的有意差ありとした。

### 3.4 結果

本研究の結果を本節で提示する。

#### 3.4.1 患者背景と手術データ

患者は男性4名、女性4名の計8名であった。年齢は中央値71(59-80)歳であった。腫瘍の部位は下行結腸が1例、S状結腸が3例、直腸が4例であった。患者背景の詳細は表3-1に表記した。測定時の患者状態は全例で安定しており、収縮期血圧94(85.0-116.5)mmHg、拡張期血圧47(43.3-67.5)mmHg、心拍数74.5(66.5-77.8)beats/min、呼気終末二酸化炭素濃度37.5(37.0-40.5)mmHg、末梢血酸素飽和度100(97.8-100)%、体温36.0(35.7-36.8)℃であった。測定に関連した有害事象の発生は認めなかった。全患者において吻合部あるいは人工肛門に関わる術後合併症はなく、その他の術後合併症も発生しなかった。手術データを表3-2に示した。

表3-1 患者背景

症例	年齢	性別	既往歴	術前化学療法	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ASA	腫瘍位置
1	59	女	高血圧症、狭心症	なし	29.5	2	下行結腸
2	67	男	慢性閉塞性肺疾患	なし	19.6	3	上部直腸
3	80	女	認知症	なし	21.7	2	中部直腸
4	80	女	認知症	なし	17.4	2	S状結腸
5	59	男	なし	なし	20.0	2	上部直腸
6	75	男	甲状腺機能亢進症	なし	17.9	2	S状結腸
7	83	女	高血圧症	なし	18.4	2	上部直腸
8	43	男	なし	あり	16.7	1	S状結腸

ASA American Society of Anesthesiologists score, BMI Body mass index

表 3-2 手術データ

症例	術式	開腹移行	Diverting ileostomy	吻合部・人工肛門 関連合併症	再手術	術後在院 日数	病期
1	下行結腸切除術	なし	No	No	No	10	T4aN2bM1
2	高位前方切除術	なし	No	No	No	10	TisN0M0
3	ハルトマン手術	なし	No	No	No	26	T1aN0M0
4	ハルトマン手術	なし	No	No	No	53	T3N1aM0
5	高位前方切除術	なし	No	No	No	11	T4aN2aM1a
6	S状結腸切除術	なし	No	No	No	10	T1bN0M0
7	高位前方切除術	なし	No	No	No	13	T4aN2aM0
8	S状結腸切除術	なし	No	No	No	11	T4aN1bM1a

### 3.4.2 血流マッピング画像

全症例においてリアルタイムに高解像度の血流マッピング画像の取得が可能であった。辺縁血管に結紮糸をかける操作に伴って生じた血管攣縮により、結紮前から肛門側腸管血流が低下している症例が見られたが、結紮後の肛門側腸管の血流低下は全症例で明瞭に確認可能であり、判断に迷う症例は認めなかった(図 3-6～3-13)。

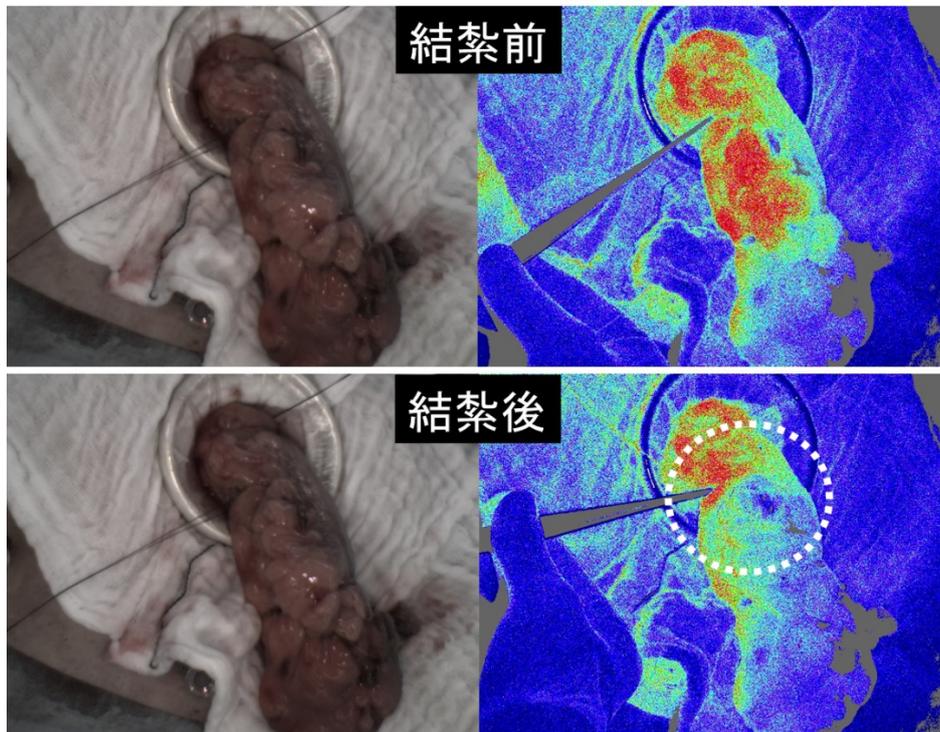


図 3-6 血流マッピング画像（症例 1）. 上が辺縁血管結紮前，下が辺縁血管結紮後の画像である．血管の処理による血流低下が明瞭に確認可能である．

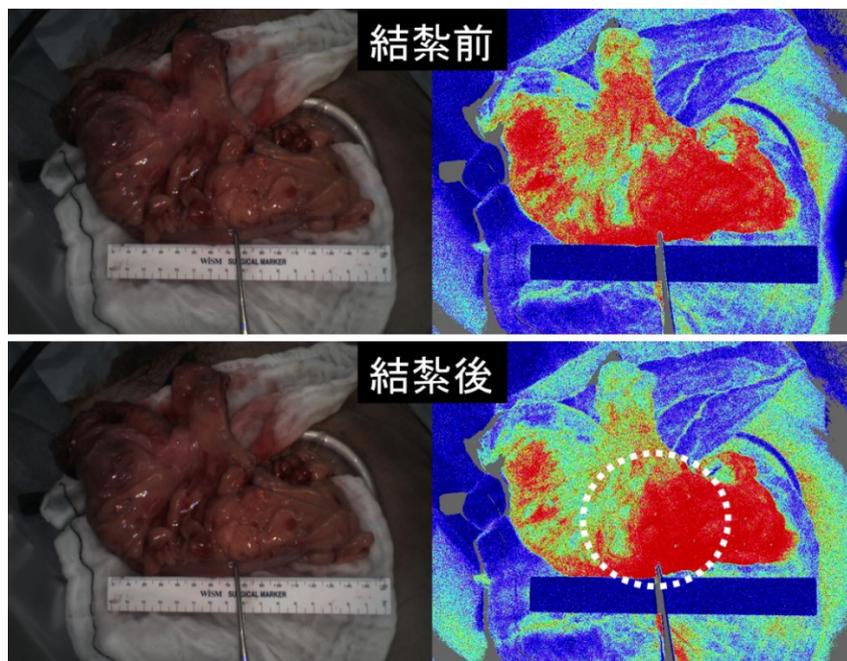


図 3-7 血流マッピング画像（症例 2）. 血管の処理による血流低下が明瞭に確認可能である．

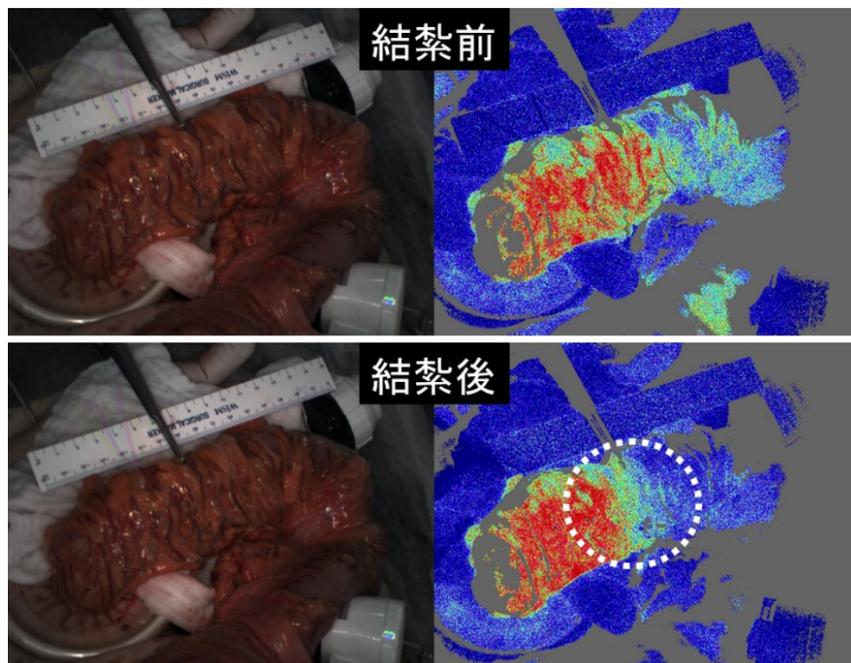


図 3-8 血流マッピング画像（症例 3）. 辺縁血管の結紮前から肛門側の血流低下が見られる. 血管の処理による血流低下は明瞭に確認可能である.

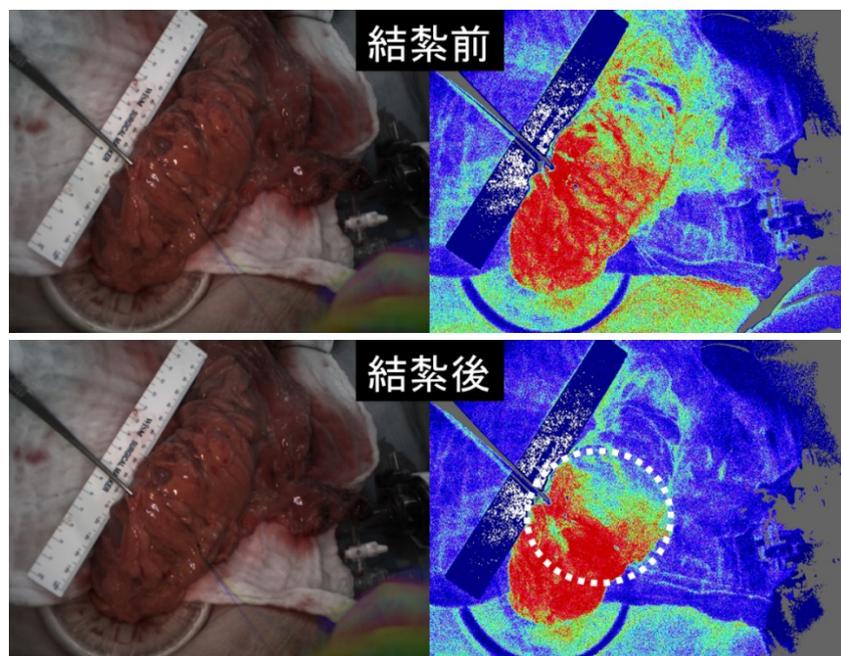


図 3-9 血流マッピング画像（症例 4）. 辺縁血管の結紮前から肛門側の血流低下が見られる. 血管の処理による血流低下は明瞭に確認可能である.

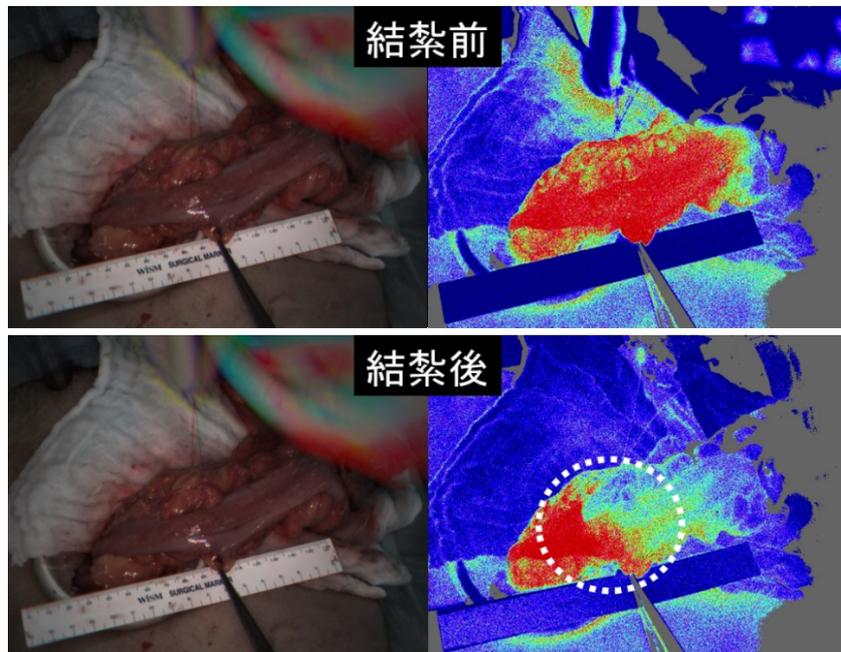


図 3-10 血流マッピング画像（症例 5）. 血管の処理による血流低下が明瞭に確認可能である.

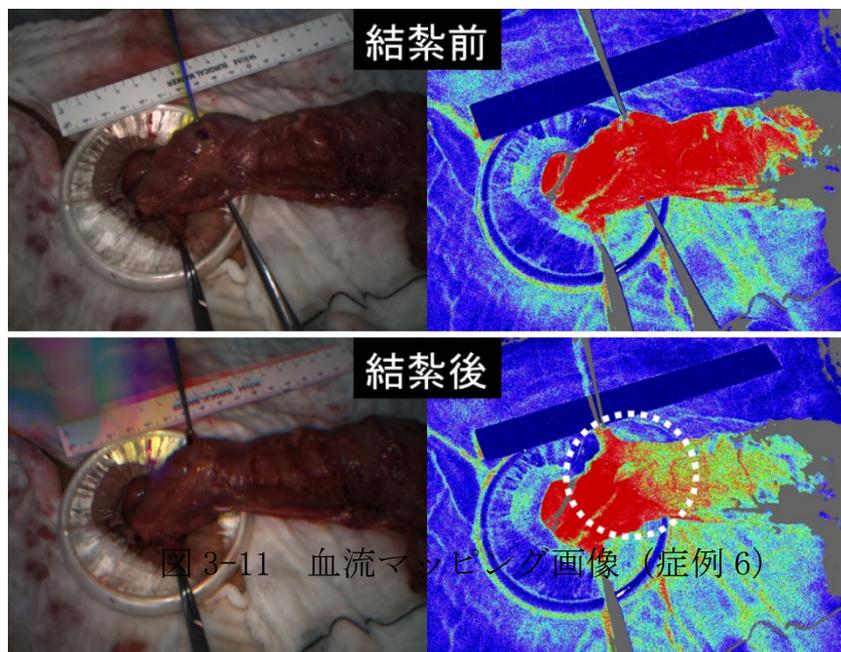


図 3-11 血流マッピング画像（症例 6）

図 3-11 血流マッピング画像（症例 6）. 血管の処理による血流低下が明瞭に確認可能である.

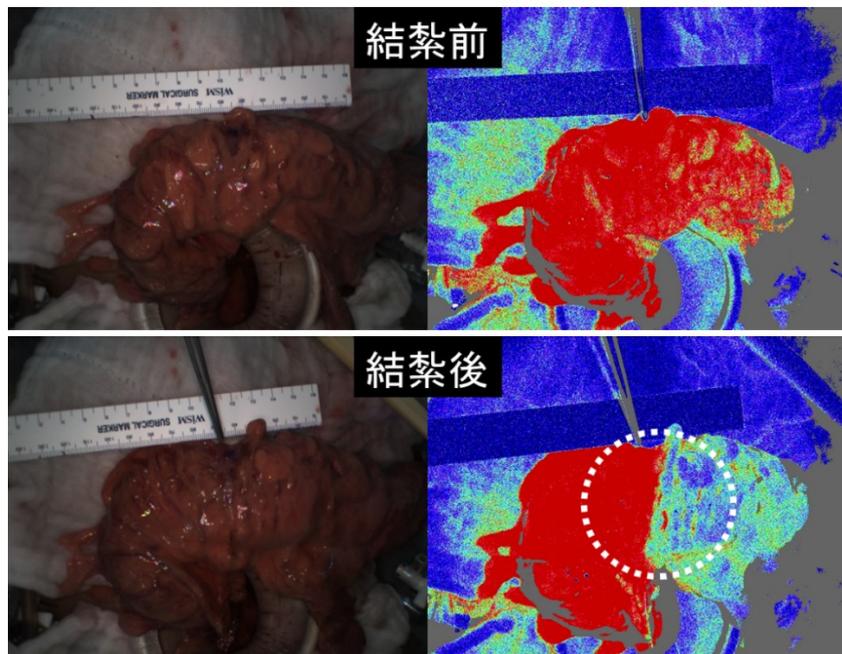


図 3-12 血流マッピング画像（症例 7）. 血管の処理による血流低下が明瞭に確認可能である.

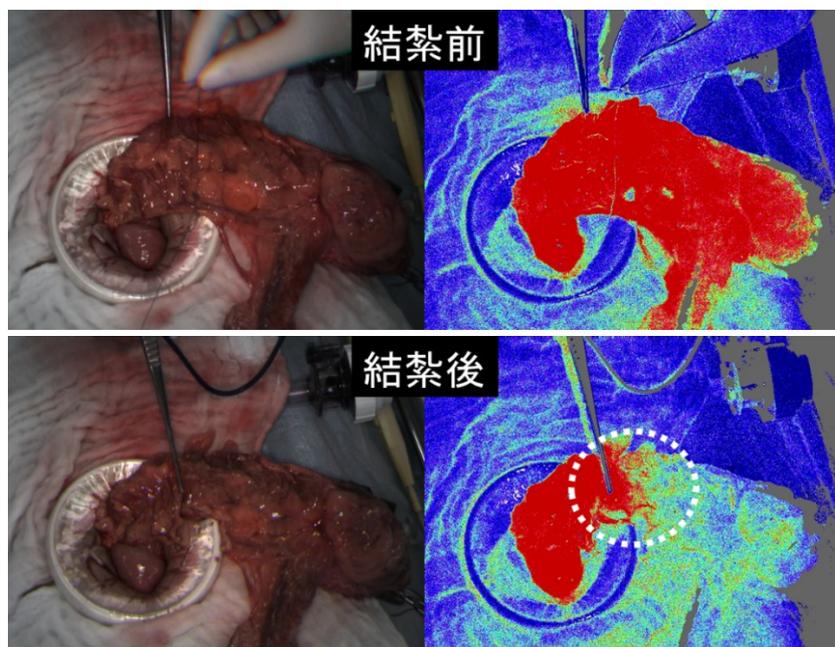


図 3-13 血流マッピング画像（症例 8）. 血管の処理による血流低下が明瞭に確認可能である.

辺縁血管の確保に伴う血管攣縮とは異なり、症例 3 および 4 については辺縁血管に結紮糸をかける前から口側から末梢側に向かって血流低下が見られていた（図 3-14）。

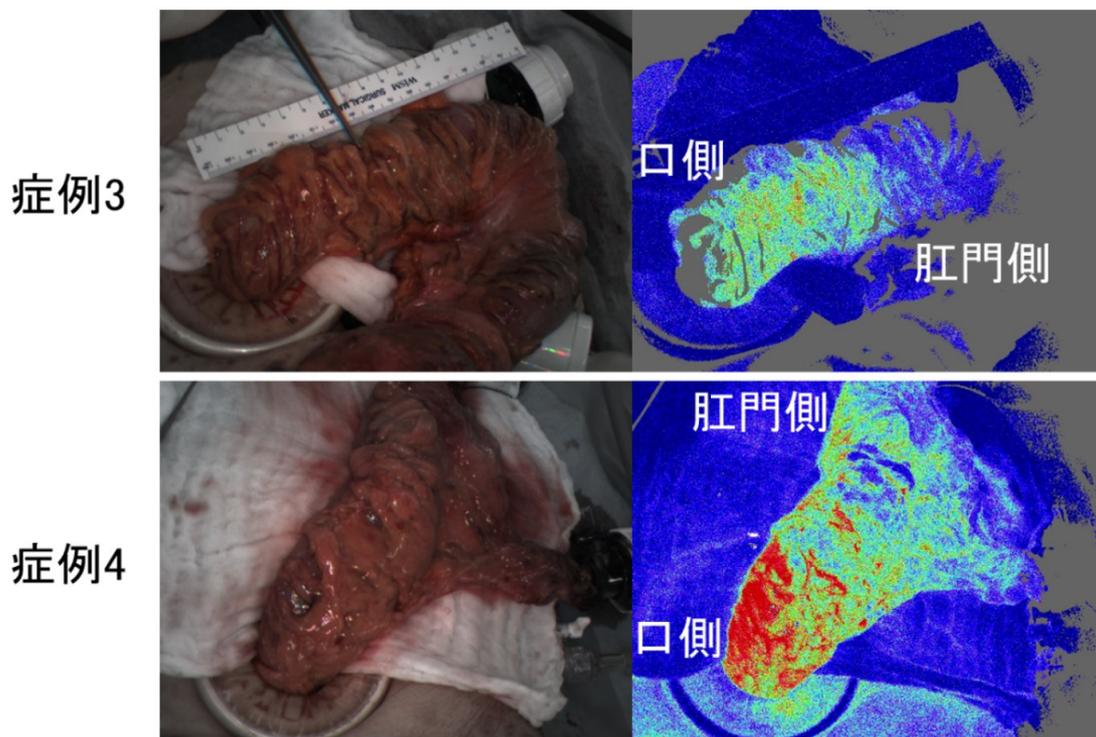


図 3-14 症例 3 と 4 における辺縁血管確保前の血流マッピング画像。

辺縁血管の確保に伴う血管攣縮とは異なり、症例 3 および 4 では辺縁血管に結紮糸を通す前から口側から肛門側に向かって血流低下が見られた。

### 3. 4. 3 血流測定値および再現性の分析

辺縁血管結紮前後の LSPU の解析値を表 3-3 に示す。辺縁血管結紮後の ROI-2 の腸管血流は ROI-1 と比較して有意な低下が認められた ( $P = 0.012$ )。検者間信頼性の指標となる級内相関係数は極めて高い結果が示された (ICC 0.989)。

表 3-3 辺縁血管結紮前後のレーザースペックル血流単位の測定結果

症例	ROI 1		ROI 2		ROI 2/ ROI 1	
	結紮前	結紮後	結紮前	結紮後	結紮前	結紮後
1	259	271	224	144	0.87	0.64
2	251	394	199	168	0.79	0.43
3	79	86	50	21	0.64	0.24
4	507	474	282	158	0.56	0.33
5	712	638	721	232	1.01	0.36
6	670	826	777	378	1.16	0.46
7	411	668	373	133	0.91	0.20
8	579	587	492	314	0.85	0.54
中央値	459	530	327*	163**	0.86	0.40
四分位範囲	647-253	660-302	663-205	293-136	0.99-0.68	0.52-0.26

ROI region of interest

\* $P=0.161$  vs ROI 1 (結紮前)

\*\* $P=0.012$  vs ROI 1 (結紮後)

### 3.5 考察

前節での結果を踏まえた考察を示す。本研究により LSCI は大腸切除術において薬剤非使用下でリアルタイムに高解像度の血流マッピング画像の撮影が可能であり、高い再現性を有する定量的血流評価法であると判断した。これにより大腸切除術中における LSCI による腸管血流評価の feasibility が示されたと考えられる。過去の研究においては、脳皮質、肝臓、腎皮質、食道切除での再建臓器における LSCI による血流評価の有用性が示されている [74-80]。しかし、大腸切除術では LSCI を用いた血流評価の報告は現在のところないため本研究は新規性が高いものと考えている。

本研究において LSCI はリアルタイムに高解像度の血流マッピング画像の撮影が可能であり、大腸切除術中における LSCI による腸管血流評価の feasibility が示された。機器のセッティングは手術開始前に 10 分程度の時間を要したものの、とくに難しい手順はなく誰でも準備可能なものであった。また、測定は非常に短時間で手術時間への影響もごくわずかなものであり、測定に伴う有害事象は認めなかった。さらに、LSCI は薬剤使用を必要とせず低侵襲性に優れた検査手法であると考えられた。

LSCI は大腸切除術における腸管血流評価においても高い再現性を有する定量的評価が可能である。再現性は腸管の血流評価機器に望まれる重要な一要件とされている [62]。また、血流評価の客観性を高めるためには定量性を有することが望ましいと考えられる。ただし 3.2 節で述べたように、LSCI の測定原理はスペックルパターン強度の時間変化を相対的に評価するものであり、LSPU は組織の血液還流量の絶対値を表すものではない。表 3-3 に示したように LSPU は各症例間において比較的大きな差が認められている。症例 3 で著しい低値を示した理由として、本症例では患者体型や術前の LSCI の設置位置の影響で LSCI と標的腸管との距離や角度が他の症例と比べ適切でなかったためと推測される。本研究で使用した LSCI およびセッティングの状況では術中の設置位置の調整に限界があるが、機器の操作性に改良が加われば測定により適した調整が可能になると考えられる。

症例 3 および症例 4 の血流マッピング画像では、辺縁血管に結紮糸をかける前からすでに口側から末梢側に向かって血流低下が見られていた。腸管の剥離受動操作そのものによる血管攣縮の関与を否定はできないが、この血流低下は Sudeck' s critical point における辺縁血管の欠落あるいは発達不十分を示唆している可能性ある。第 1 章の 1.1 節で述べたようにこの部位においては約 5% の症例で辺縁血管が欠落しており、辺縁血管が存在していても発達が不十分である症例が約 40%存在すると報告されている。視診や触診といった術者の主観的評価でこれを同定することはほとんど不可能と考えられるが、LSCI はリアルタイムに腸管の血流情報を取得することが可能である。これにより腸管の切離部位を決める時点で、腫瘍との距離のみではなく血流分布を加味した判断が可能になると言える。

本研究における研究の限界としてまず一点目は、今回の研究では LSCI の正確度を評価することはできない。Dianna らは蛍光法による腸管血流評価において、蛍光強度の時間的変化を解析し血流を定量評価する試みを報告している [81]。彼らは測定した組織中の乳酸値を腸管虚血の指標としていて、これを参考にすれば LSCI の正確度の評価が可能であるかもしれない。二点目は、本研究は feasibility の評価を目的としたパイロットスタディであり、症例数が少ないため臨床的な有用性を評価することはできない。術後縫合不全の発生率を中心とした臨床的なアウトカムを評価するためにはさらなる臨床研究の継続が必要である。

### 3.6 小括

第 3 章では大腸切除術における LSCI を用いた術中腸管血流評価の feasibility を評価することを目的としたパイロット研究を行った。この目的のため、血流マッピング画像による吻合部の腸管血流の評価、LSPU による定量評価の再現性、検査の安全性を調査した。その結果、LSCI は薬剤非使用下で安全に、リアルタイムに高解像度血流画像の撮影が可能であり、高い再現性を有する定量的血流評価法であることが示され、大腸切除術術中の LSCI による腸管血流評価の feasibility が確認された。今後は術後縫合不全の発生の予防効果を中心とした臨床的有用性の評価のために臨床研究の継続が必要である。

## 第 4 章 術中腸管血流評価方法としての ICG-FA と LSCI の 比較調査

- 4.1 術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI
- 4.2 本章の目的
- 4.3 ICG-FA と LSCI の評価方法
- 4.4 ICG-FA および LSCI の評価結果
- 4.5 考察
- 4.6 小括

## 第 4 章

### 術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI の比較調査

#### 4.1 術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI

第 4 章では術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI の比較検討を行う。先行研究及び予備実験による調査から臨床使用が可能と考えられる血流評価法は ICG-FA と LSCI であった。第 3 章で行ったパイロット研究では大腸切除術中における LSCI による吻合部腸管の血流評価の feasibility が示された。これらの結果を踏まえ、大腸切除術の術中使用において、現状考え得る最適な腸管血流評価法は ICG-FA であるのか LSCI であるのかについて検討する必要がある。本章では 4.2 節で本章の目的、4.3 節で方法を述べ、4.4 節で ICG-FA と LSCI の比較検討結果を提示したうえで、4.5 節で考察を行う。4.6 節で小括を述べる。

#### 4.2 本章の目的

大腸切除術の術中使用において、現状考え得る最適な腸管血流評価法が ICG-FA であるのか LSCI であるのかについて検討することを目的とする。

#### 4.3 ICG-FA と LSCI の評価方法

第 2 章および第 3 章で行った先行研究による調査、予備実験による調査、臨床研究による調査の結果から、評価要件に基づき ICG-FA と LSCI の比較ならびに評価を行った。

#### 4.4 ICG-FA および LSCI の評価結果

LSCI の実臨床での使用経験を踏まえて ICG-FA と LSCI の最終評価結果を表 4-1 に示す。

表 4-1 ICG-FA および LSCI の最終評価結果

	ICG-FA	LSCI		ICG-FA	LSCI	LSCI vs ICG-FA
再現性	C	A	臨床での使用経験	C	A	○
Turn Around Time	B	A		B	A	○
画像視認性	B	A		B	A	○
反復性	B	A		B	A	○
定量性	C	A		C	A	○
薬剤使用	C	A		C	A	○
測定の簡便性	A	A		A	B	×
準備の簡便性	A	B		A	B	×
ポイント	7	15		7	14	

本研究で設定した評価要件においては、血流評価機器としての性能は LSCI が優れているが、準備や測定の簡便性といった面ではすでに腹腔鏡に内蔵された形態で製品化されている ICG-FA が優位にたつ結果であった。

## 4.5 考察

本節では ICG-FA と LSCI の比較検討に対する各評価要件の考察を述べる。

### ① 再現性

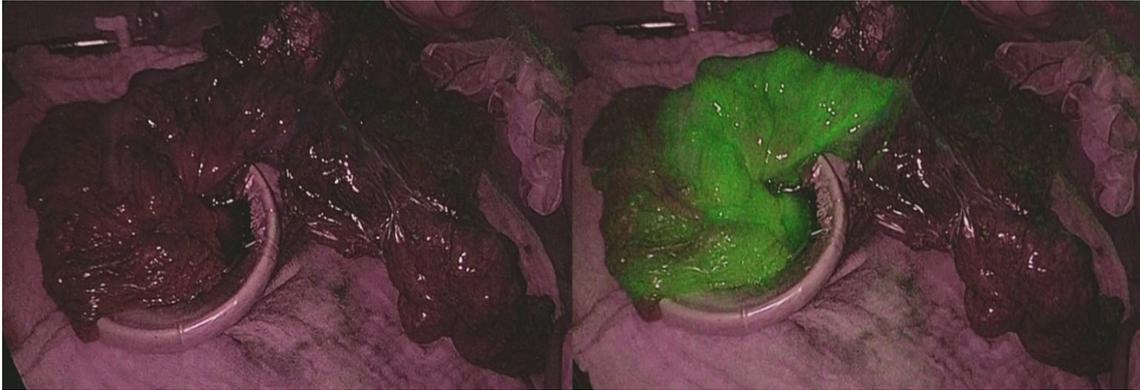
第 3 章の結果から LSCI の再現性は大腸切除術においても非常に高いことが示された。薬剤投与を要する ICG-FA はその蛍光強度が薬剤の投与量や患者の循環動態の影響を受ける可能性がある。また、現状における腸管虚血の境界線を質的に判断する ICG-FA の再現性は、少なくとも LSCI の再現性に到達することは困難と考えられる。ICG の蛍光強度と時間を軸とした定量化の報告がなされてはいるもののまだ研究段階である [82, 83]。

### ② Turn Around Time

LSCI によるマッピング画像の取得はリアルタイムであり、手術の進行による腸管血流の変化を同時的に把握が可能である。一方、ICG-FA は ICG の静脈注射後 30 秒から 1 分程度の時間で標的腸管における蛍光を見るものである。ICG-FA をリアルタイムの血流評価とする報告が見られるが、リアルタイムとは「ある出来事が起こっているのと同時に」の意味であり、その意味では LSCI が優れていると考えられる。ただし ICF-FA における 1 分程度の時間が手術全体に与える影響は許容できる範囲である。

### ③ 画像視認性

臨床使用における ICG-FA の視認性は多くの場合に問題ないと考えられる (図 4-1)。ただし、蛍光が認識されるまでの時間が腸管血流の評価・判断に關与する。おおよそその値として 1 分以内に蛍光が入って来なければ血流不良と判断されているが、1 分前後のような時間的な境界付近で蛍光が認識された場合の血流の解釈は容易ではないと考えられる。第 3 章の 3.4 節で示したように、LSCI によるマッピング画像は血流良好な部位と不良な部位の識別は非常に容易である。



**図 4-1 ICG-FA による血流マッピング画像.** 辺縁血管の結紮後のマッピング画像では虚血領域の境界が明瞭に同定可能である.

#### ④ 反復性

ICG-FA による血流評価は辺縁血管の処理後か、あるいは腸管切離後（吻合前）に行われることが多い。ICG は一度評価を行うと蛍光の残存があるため、なるべく工程の後の段階で評価を行う必要があるためである。このため切離予定部の腸管あるいは切離後の腸管断端の血流が不良と判断されれば、腸間膜処理の追加または腸管の追加切除が必要となる。一方で LSCI は見たいときに何回でも見ることが出来るという点で反復性はとくに優れている。腸管の切離予定部位を決定する際に、腫瘍との距離のみではなく血流状態も加味した決定が可能であるため、基本的にはやり直しという操作はないと考えられる（図 4-2）。

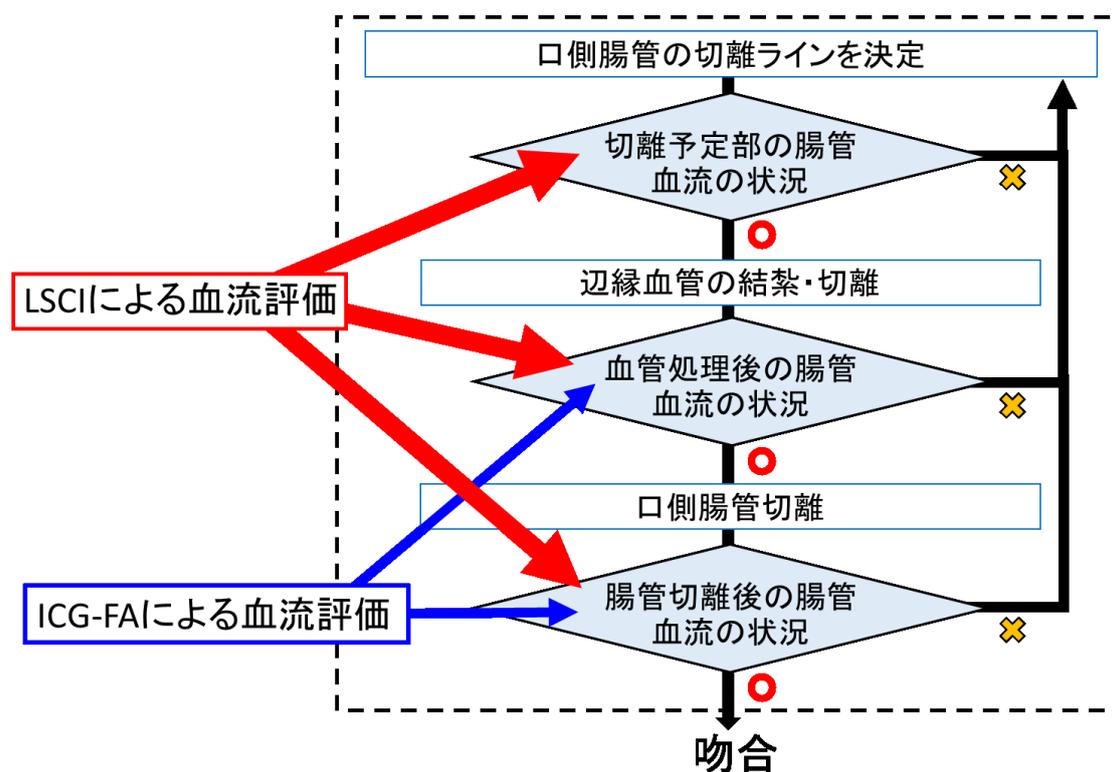


図 4-2 LSCI の反復性. LSCI は術者が見たいときに何回でも見ることが出来るという点で反復性に優れている。

⑤ 定量性

ICG-FA において時間と蛍光強度を軸に定量化を試みる研究報告がなされているもののまだ実用段階には至っておらず、現在のところ腸管虚血の境界の判断は質的評価のみである [82、83]。LSCI における血流の測定値は LSPU というスペクトルパターン強度の時間的変化に対応して任意に割り当てられた数値であり、血液の還流量を絶対値で示すものではない。このため定量的ではあっても、その評価は血流良好域と不良域の相対的な判断によることとなる。

⑥ 薬剤使用

ICG は安全性の高い薬剤ではあるものの、ICG の副作用の発現率は 0.1-0.3% であり、重大な有害事象としてショックの発現率は 0.009% と報告されている [84]。試薬はヨウ素を含有しているためヨードアレルギー患者には使用できない。

LSCI は薬剤使用が不要であるため、ICG-FA より安全性が高く低侵襲性に優れている。

#### ⑦ 測定の簡便性

LSCI の欠点の一つとして測定の簡便性が ICG-FA よりも若干低いことが挙げられる。測定結果は motion artifact の影響を受けるため、第 3 章における臨床研究では人工呼吸管理を一時的に停止したうえで行った。また、現在国内では 5 社より LSCI の製品が販売されているが、いずれも眼底血流検査あるいは皮膚血流測定などを目的としており、基本的に清潔術野における使用を前提としたデザインをとっていない。このため、現状では測定の際に術野外の人間が PC を操作する必要がある。測定の簡便性を考えるならば術野内で測定をコントロールできることが望ましいと考えられる。

#### ⑧ 準備の簡便性

LSCI は手術場での使用を前提としていないため、準備の簡便性に関しても現在のところ ICG-FA と比較して若干劣っている。ただし、現状の機器でも準備においてとくに専門的な知識は必要でなく、慣れてしまえば 10 分以内にセッティングは終了する。

### 4.6 小括

本章では術中腸管血流評価法としての ICG-FA と LSCI の比較検討を行った。その結果、LSCI は準備や測定の簡便性が得られれば優れた腸管血流評価法として確立できる可能性がある。

## 第5章 術中腸管血流評価法の提案とその臨床的・技術 的展望

- 5.1 術中腸管血流評価法の提案
- 5.2 LSCI の臨床的展望
- 5.3 LSCI の技術的展望
  - 5.3.1 術中使用における LSCI の課題
  - 5.3.2 LSCI のデザインの改良
- 5.4 考察
- 5.5 小括

## 第5章 術中腸管血流評価法の提案とその臨床的・技術的展望

### 5.1 術中腸管血流評価法の提案

本研究の目的は大腸切除術における定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価方法を提案することであった。パイロット研究の結果から、LSCI は薬剤非使用下でリアルタイムに高解像度の血流画像の撮影が可能であり、高い再現性を有する定量的血流評価方法であることが示された。ここまでに行った腸管血流評価法の調査および比較検討の結果から、LSCI は本研究の目的にかなう優れた腸管血流評価法であると判断する。

この判断を踏まえ本章においては術中腸管血流評価法としての LSCI の臨床的・技術的展望を考察する。5.2 節で LSCI の臨床的展望、5.3 節で技術的展望を述べ、5.4 節でそれらの小括を行う。

### 5.2 LSCI の臨床的展望

優れた腸管血流評価法として確立できる可能性が考えられる LSCI について、その臨床的な展望について述べる。第3章で行った研究の目的は大腸切除術における LSCI による腸管血流評価の feasibility を評価するためのものであり、臨床的有用性、つまり縫合不全発生率を含めた患者アウトカムに影響するかについては臨床研究の継続が必要不可欠である。われわれはパイロット研究に引き続く形で症例の蓄積を進めている。この継続研究に関しては彩の国東大宮メディカルセンター内の倫理委員会の承認を得て、また UMIN 臨床試験登録システムに登録を行っている (UMIN000034598)。

2017年12月26日から2018年12月25日までの1年間において、単施設における単一術者による症例として25例の左側大腸癌手術における腹腔鏡下左側大腸切除術に LSCI を使用した。現在のところ縫合不全を含めた吻合部関連の合併

症、あるいは血流不全に起因する人工肛門に関わる合併症の発生を認めていない（表 5-1）。目標症例数は 30 例に設定しており、これを達成した段階でデータの解析に移る予定としている。

表 5-1 LSCI による術中腸管血流評価に関する臨床研究の途中経過

症例	性別	年齢	TNM分類	術式	ROI-1 結紮前	ROI-2 結紮前	ROI-1 結紮後	ROI-2 結紮後	縫合不全 ストマトラブル
1	F	59	T4aN2bM1c2	下行結腸切除術	258.6	271.0	224.5	144.1	なし
2	M	67	TisN0M0	高位前方切除術	250.7	394.1	198.5	168.4	なし
3	F	80	T1aN0M0	ハルトマン手術	78.6	85.7	50.2	20.9	なし
4	F	80	T3N1aM0	ハルトマン手術	507.2	473.6	281.6	157.9	なし
5	M	59	T4aN2aM1a	高位前方切除術	712.5	638.1	720.5	231.7	なし
6	M	75	T1bN0M0	S状結腸切除術	669.6	825.9	777.0	378.2	なし
7	F	83	T4aN2aM0	高位前方切除術	410.9	667.7	373.3	132.6	なし
8	M	43	T4aN1bM1a	S状結腸切除術	578.6	586.9	492.2	314.1	なし
9	M	70	T4aN0M0	低位前方切除術	625.9	511.2	486.6	256.0	なし
10	M	70	T4aN2aM1a	S状結腸切除術	444.2	252.2	403.2	131.6	なし
11	M	62	T4aN0M0	括約筋間直腸切除術	426.8	401.0	497.2	298.8	なし
12	F	75	T4aN0M0	S状結腸切除術	799.1	583.9	680.1	313.7	なし
13	F	82	T4aN1aM0	低位前方切除術	*	*	*	*	なし
14	M	75	T4aN1aM0	ハルトマン手術	350.1	269.6	364.5	192.5	なし
15	F	80	TisN0M0	S状結腸切除術	416.4	400.9	447.5	283.0	なし
16	M	79	T3N0M0	S状結腸切除術	273.2	259.4	283.1	156.8	なし
17	F	77	T1aN0M0	低位前方切除術	619.0	512.5	665.6	180.0	なし
18	M	65	T4aN1bM1c1	低位前方切除術	563.0	346.5	628.7	311.8	なし
19	M	74	T4aN2aM1b	S状結腸切除術	331.7	248.2	368.9	185.5	なし
20	M	68	ypCR	直腸切断術	471.1	279.3	521.6	134.6	なし
21	F	60	T4aN0M0	S状結腸切除術	809.5	769.1	777.4	262.7	なし
22	F	63	T4aN0M1c2	低位前方切除術	455.0	274.2	445.1	192.8	なし
23	F	64	T4aN1aM1b	S状結腸切除術	317.6	343.4	365.9	152.2	なし
24	F	70	T1bN0M0	S状結腸切除術	405.1	369.4	405.1	281.5	なし
25	M	75	T2N0M0	S状結腸切除術	489.8	341.8	519.5	161.8	なし

\*測定結果の保存ミスによるデータ欠損

第 2 相試験としての本研究により臨床的に有用である可能性が示されれば、縫合不全の発生率が高い低位前方切除術症例を同施設単独で集積することは困難であるため、その後は症例集積のため他施設共同研究へと移っていくことが

望まれる。

右側大腸切除術における術後縫合不全の発生率は 1-2%程度と低値であるが、少ない中においても血流不良に起因する縫合不全を否定できない症例が存在する。また、横行結腸癌手術において吻合時の腸管血流に不安を感じることもある。機器のデザインがより術中使用に適したものとなり操作性が向上すれば、全ての大腸切除術での使用を検討してよいであろう。

臨床研究はまだ症例の蓄積段階ではあるものの、現時点ではLSCIによる術中腸管血流評価は有用である可能性が高いと考えている。臨床研究の継続と適応を拡大できる他の術式の調査の継続が必要である。

### 5.3 技術的展望

LSCI の課題と技術的展望について述べる。

#### 5.3.1 術中使用における LSCI の課題

臨床研究において LSCI の使用を行う中で手術用デバイスとしての課題も明らかとなった。まず第一点目としては本体が大きく取り回しが悪いこと、第二点目としては測定に PC 操作を要するため術野外の人間が操作する必要があることである（図 5-1）。

**本体が大きい**



**測定は術野外の人間  
が行う必要がある**

図 5-1 大腸切除術中に使用する際の LSCI の課題。 LSCI は本体が大きく取り回しが悪い。また測定に PC 操作を要するため術野外の人間が操作する必要がある。

① 本体が大きく取り回しが悪い

現在のところ LSCI はアジャスタブルアームを介して手術台に設置したケントリトラクターに固定している。メインモニタの視界を確保するため測定時以外は患者頭側に LSCI を移動させ術野から排除しているが、手術操作においてときに使用するサブモニタの視界を遮ることがある (図 5-2)。また、腹腔鏡下大腸切除術では重力を利用して腹腔内の腸管の排除を行うため手術台を大きく傾ける必要がある。今回使用した Moor instruments 社の FLPI-2 はヘッド部の重量が 2.3kg と比較的重いため、手術台の傾斜に伴いアジャスタブルアームが動いてしまうという問題があった。

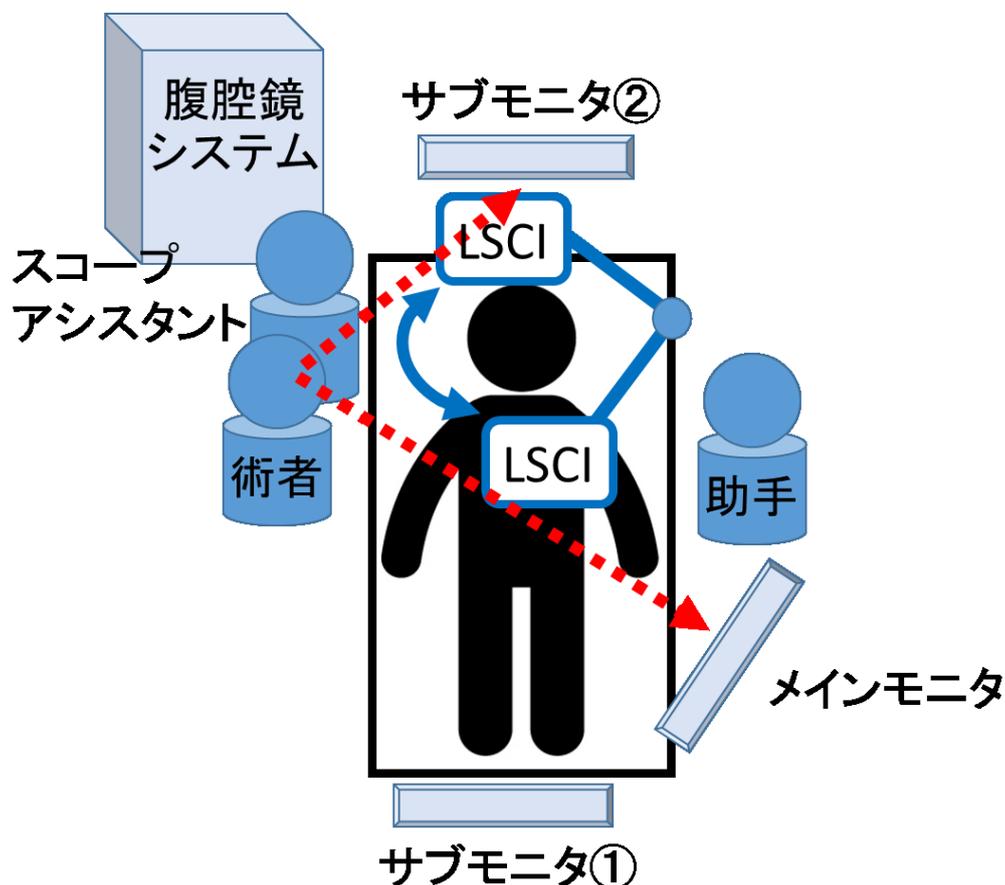


図 5-2 腹腔鏡下大腸切除術における人員と機器の配置. メインモニタの視界を確保するため測定時以外は LSCI を患者頭側に移動させているが、手術操作においてときに使用するサブモニタの視界の妨げになる。

## ② 術野外で PC の操作が必要

現在の LSCI は清潔術野での使用を考慮したデザインとなっておらず、測定には PC の操作が必要である (図 5-3)。本研究では測定時に術者が一旦術野から降りて PC 操作を行った。その間は助手とスコープアシスタントが手術を進行し、術者は再度の手洗いが必要になる。この点で測定の簡便性に課題があると言える。

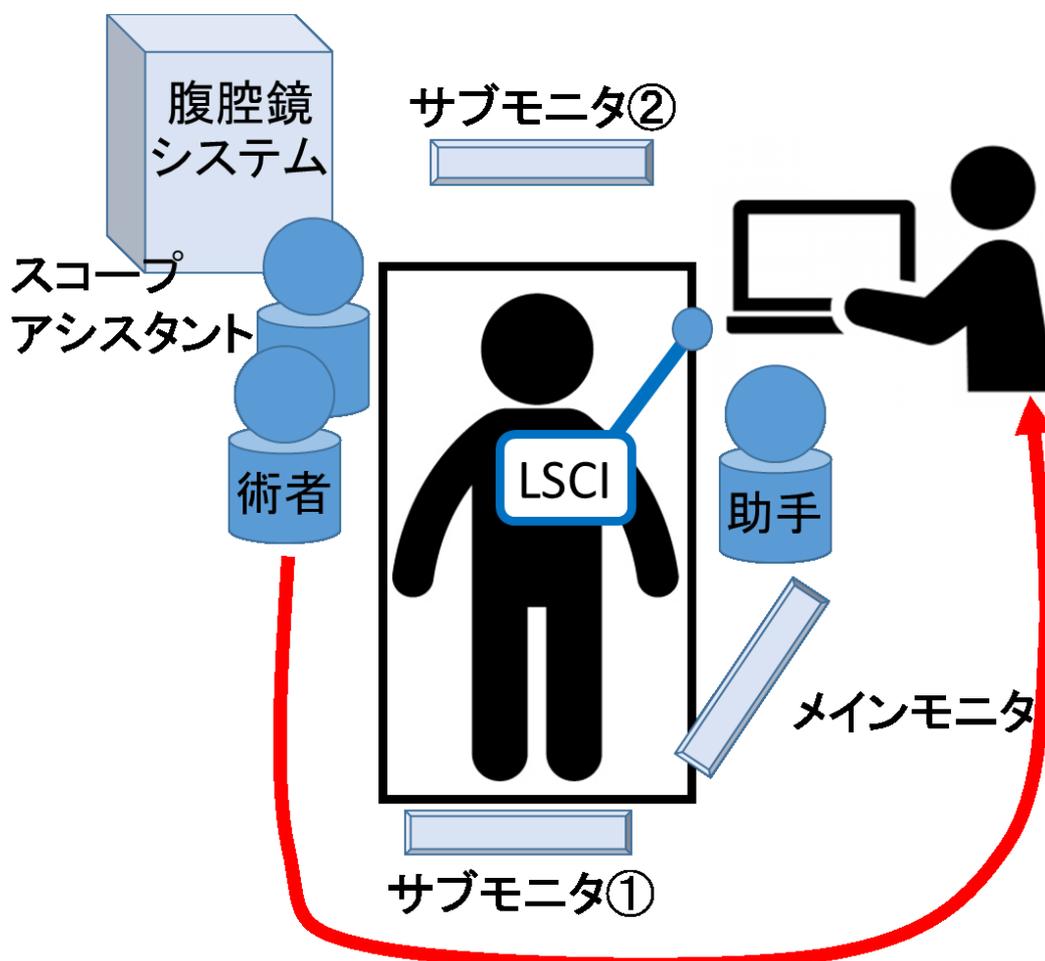


図 5-3 本研究における LSCI による測定時の PC 操作。 LSCI は清潔術野での使用を考慮したデザインとなっておらず測定には PC の操作が必要である。

ここでは LSCI を臨床で使用していくなかで明らかとなった操作性の課題を述べた。

### 5.3.2 LSCI のデザインの改良

LSCI の術中使用における機器の操作性の課題に対する改良案について検討する。まず第一点目として、本体が大きく取り回しが悪いことに対しては小型軽量化が必要である。次に第二点目として、測定に PC 操作を要することに対しては測定操作を手元で行えるデザインへの変更が考えられる。これらの改良を加えた機器のデザイン案として、タブレット型、内視鏡型が挙げられる。

#### ① タブレット型 (図 5-4)

血流画像表示用のディスプレイ、照射光学系、撮像光学系、画像処理のプロセッサの四者を一体とする形態である。タッチパネルディスプレイを使用して、術者が画面を直接タッチして操作する。片手で操作できる程度のサイズが望ましい。次に述べる内視鏡型と異なりシステムの入替えを要さないため安価に導入できると考えられる。支持機構としてサージカルアーム、あるいは既存の天吊りアームがあればタブレットアームを介して固定することにより本体の動きによる motion artifact の影響を回避できる。機器そのものの滅菌は困難であるためドレープの使用が必須である。

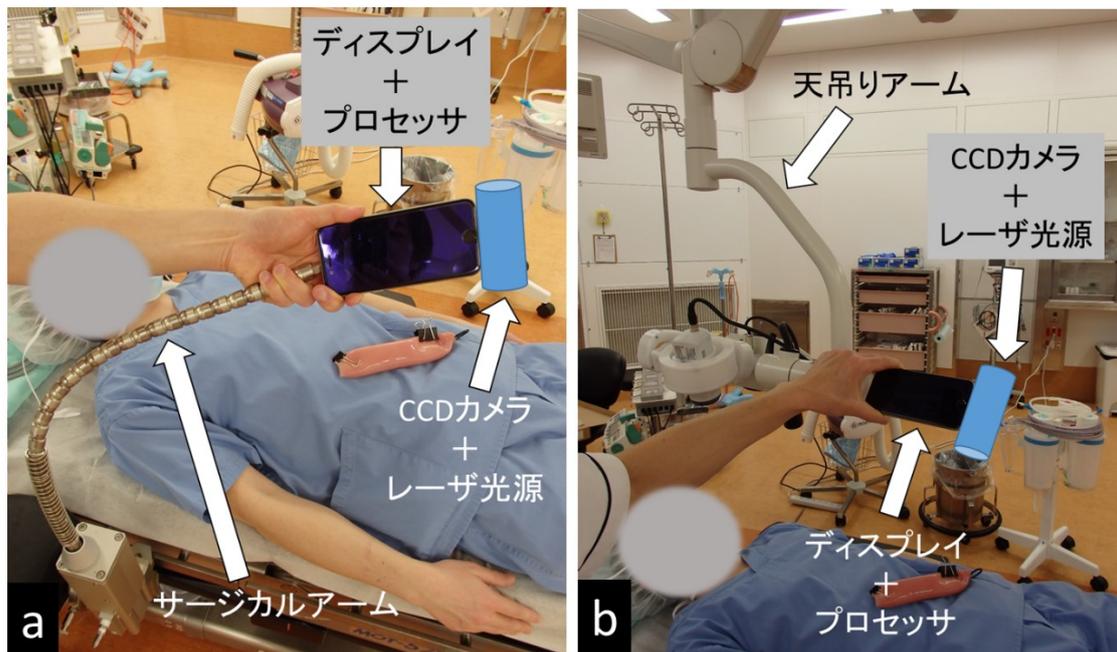


図 5-4 タブレット型の LSCI 案 : (a) サージカルアーム固定 (b) 天吊リアーム固定. サージカルアーム, または天吊リアームにタブレットアームを介して支持することにより motion artifact の影響を回避できる.

② 内視鏡型 (図 5-5)

撮像光学系は内視鏡の把持部に置き、レーザは光源から光ファイバを經由してスコープ先端から照射する形態である。ICG-FA はすでに硬性内視鏡の形態で製品化されており臨床で使用されている。LSCI についてはまだ少ないながらこの形態での先行研究が見られている [85、86]。ディスプレイは既存のものを使用できるが、あらたに腹腔鏡システムの導入が必要となるため初期費用が高価になると考えられる。

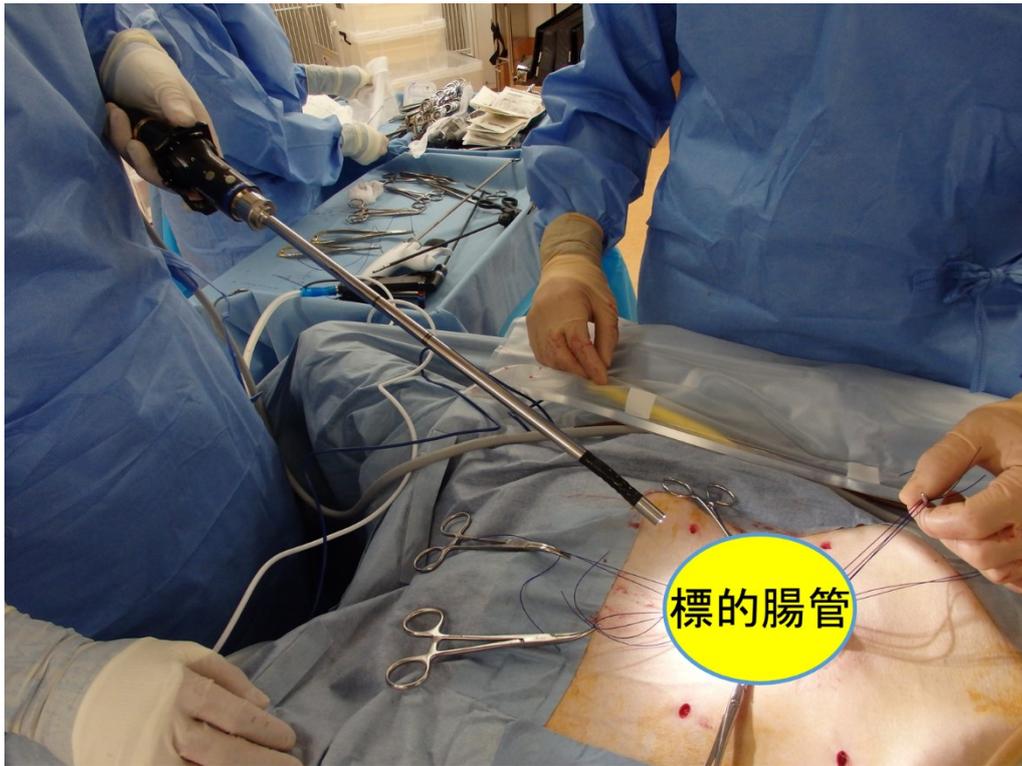


図 5-5 内視鏡型の LSCI 案. 内視鏡に搭載した ICG-FA による術中腸管血流評価と同様の使用方法である.

#### 5.4 考察

眼底血流測定や皮膚血流測定が主体ではあるものの LSCI 自体はすでに実用技術であり、その技術における新規開発や新規発明は必要ではない。基本的にレーザーとその光を広範囲に拡散して照射するための照射光学系の二つがあれば、物体表面で散乱した光が起こす干渉でスペックルパターンが生じる。組織内部の血流を見るためには、レーザー光が組織を透過しやすく、かつ赤血球でよく散乱されるものである必要があり、これによって波長が決定する。この程度の近赤外波長は半導体レーザーで実現でき容易に入手できる。

このスペックルパターンを動画撮影するため撮像光学系が必要で、その撮像素子は同じ波長に感度を持つものを選択する。これは通常の CCD 素子等で十分可能である。空間分解能をむやみに高くする必要はなく、HD 規格程度で十分であろう。明るいレーザー光が使えるので撮像光学系はごく小口径でよく、従って被

写界深度が低いので焦点距離は固定でも使えるだろう。可視光の影響を受けないように撮像光学系には波長選択フィルタを取り付ける。スペックルパターンを鮮明に撮影するためには赤血球の動きによるスペックルパターン像のぶれが少ない方が良い。このためにはパルスレーザを照射するか、あるいは電子シャッターを使用して短時間だけ露光を行う。動画のフレーム間で差画像を作成するためには、装置が被写体に対してほとんど動かないようにすることが重要であり、このために機械的に静止させる支持機構を設ける、画像処理によって手ブレを補正する、手ブレ補正機能を持つ撮像光学系を用いるという方法がある。手ブレ補正はコンパクトカメラなどで古くから実用化されている技術である。同時に可視光像も撮影できるようにすることも考えられる。そのためには撮像光学系の開口部のすぐ近くに小型のカメラを設ければよい。

各所ごとの信号強度を測定する画像処理は基本的には動画のフレーム間で差画像を作成して画像演算を行うもので、小型コンピュータでも対応できる程度の計算であって市販のPCで実現できる。結果を表示するためのディスプレイは様々な市販品から選択でき、特にスマートフォン用として製造されている高精度で小型軽量の液晶ディスプレイは安価で高性能である。

内視鏡に組み込む場合、撮像光学系は既存の内視鏡機能で十分に足りるであろう。従って、レーザと照射光学系をコンパクトにまとめる開発が必要である。照射光学系はもともと小さなレンズで実現できるので先端部に組み込むことは難しくはない。光ファイバを介して先端部にレーザ光を送れば実装可能であろう。

このようにLSCIの小型軽量化は市場調達可能な部品だけを使用するという条件下でも実現の見込みがある。また、小型軽量化を目的として、例えば機器の設定位置を手元で自由に調整可能であれば固定倍率でよいためズーム光学系は不要であるといったことのような機能の絞り込みも可能と考えている。測定操作に関しては手元で行うようにデザインすることは実現できる可能性が高い。どのデザインが最適であるか、また、いずれのデザインにおいても実現可能性については今後の検討を要するが、手術場における使いやすさを追求すればLSCIは有望な腸管血流評価機器となりうると思われる。

術中使用を考えた LSCI のデザインにおける改良案とその実現性に関する検討内容について述べた。

#### 5.4 小括

定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法として LSCI を提案した。本質的に重要と考えられる血流評価そのものの性能で優位にたつ LSCI は、本研究の目的にかなう優れた腸管血流評価法であると結論づけた。LSCI の腸管血流評価における臨床的展望としては、臨床的有用性を評価するために臨床研究の継続が必要である。また、技術的展望としては、臨床研究における LSCI の使用経験から得られた操作性に関する課題をもとに、必要な性能に限定しつつ小型軽量化を行い、手元操作が可能なデザインへの変更といった操作性向上のための改良が必要である。

## 第6章 総括

- 6.1 総括
- 6.2 本研究の展望
- 6.3 レギュラトリーサイエンスとしての本研究の意義
  - 6.3.1 術中腸管血流評価法の評価要件の設定
  - 6.3.2 医工融合による研究開発プロセス
- 6.4 結論

## 第 6 章

### 総括

#### 6.1 総括

本研究では、定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法として LSCI を提案した。直腸癌患者およびその手術にあたる外科医にとって術後の縫合不全は最も悲劇的な合併症の一つである。直腸癌術後の縫合不全は患者の短期予後のみならず、局所再発率の上昇や肛門機能の低下といった長期予後にも関与するとされ、さらに医療者の治療負担の増加や治療コストの増大につながる。本論文では、この悲惨な合併症である縫合不全の発生予防を目的とした吻合部の腸管血流評価法に関する研究を行った。

第 1 章では問題の背景知識を整理し、課題を明確にしたうえで本研究の目的を設定した。縫合不全の発生に関わる手術要因である吻合部の腸管血流に関してはいまだ評価技術の確立が得られておらず、現状は視覚や触覚といった信頼性および正確性に乏しい術者の主観的評価に委ねられているという課題を抱えている。このような状況のなか、近年、大腸切除術における ICG-FA による術中腸管血流評価の報告がなされるようになり、臨床的有用性に関する期待は大きい。しかし一方で、ICG-FA による評価は現在のところ質的判断であり定量性がないこと、測定のために薬剤投与を要するといった課題がある。定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法の研究および開発は今後ますます重要な意義を持つものと考えられ、本研究の目的はこのような優れた腸管血流評価法を提案することとした。

第 2 章では腸管血流評価法に対する評価要件を設定し、各血流評価法について文献的および予備実験による評価を行った。ICG-FA に関する先行研究の調査

から、大腸切除術後の縫合不全の発生予防のために腸管血流評価が有用である可能性が示された。術中使用に最適な評価機器を選択して、評価手法をさらに洗練していくことは今後ますます大きな意義を持つと考えられる。消化器外科専門医 5 名からの調査をもとに①再現性、②Turn Around Time、③画像視認性、④反復性、⑤定量性、⑥薬剤使用、⑦測定の簡便性、⑧準備の簡便性の 8 項目を評価要件として設定とした。2000 年から 2018 年の間に研究報告のある 8 つの血流評価法のなかで、先行研究のレビューと予備実験の結果から実臨床での使用が可能と考えられる血流評価法は ICG-FA と LSCI であった。LSCI は大腸外科領域では先行研究がなく、実臨床での使用に基づいた評価を行うためにはあらたに臨床研究を行う必要があると判断した。

第 3 章ではこの判断を踏まえ、大腸切除術における LSCI を用いた術中腸管血流評価の feasibility を評価することを目的としたパイロット研究を行った。この目的のため、血流マッピング画像による吻合部の腸管血流の評価、LSPU による定量評価の再現性、検査の安全性を調査した。その結果、LSCI は薬剤非使用下でリアルタイムに高解像度の血流画像の撮影が可能であり、高い再現性を有する定量的血流評価法であることが示され、大腸切除術術中の LSCI による腸管血流評価の feasibility が確認された。

第 4 章ではここまでの章における調査結果に基づき、ICG-FA と LSCI の比較を述べた。本研究で検討を行った調査項目のなかで再現性、Turn Around Time、画像視認性、反復性、定量性、薬剤使用といった血流評価機器としての性能は LSCI が優れているが、準備や測定の簡便性の面では ICG-FA が優位であった。

第 5 章では定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法として LSCI を提案した。本質的に重要と考えられる血流評価そのものの性能で優位にたつ LSCI は、本研究の目的にかなう優れた腸管血流評価法であると判断し、その臨床的・技術的展望を考察した。臨床的展望としては臨床的有用性を評価するために臨床研究の継続が必要である。技術的展望としては、臨床試験における LSCI の使用経験から得られた操作性に関する課題をもとに、必要な性能に限定しつつ小型軽量化を行い、手元操作が可能なデザインへの変更といった操作性向上のための改良案の提案を行った。

## 6.2 本研究の展望

本研究における腸管血流評価機器の評価要件は外科医師 5 名の意見をもとに設定したものである。大腸外科領域での経験豊富な消化器外科専門医の意見であるが、調査人数が不足していることは否めない。本研究においては項目として大きな偏りや不足はないと考えているが、今後の研究開発の継続のなかでヒアリング調査を重ね、要件の追加・変更ならびに調査の妥当性や評価の信頼性を高める必要がある。

今回行った LSCI に関するパイロット研究では LSCI の正確度を評価することはできない。組織中の糖および乳酸値をパラメータとした正確度の調査は有用である可能性があるものの、現在の測定手法は侵襲性の面で臨床研究は現実的とは言えない。動物実験で評価を行うか、他の評価方法を構築する必要がある。また、本パイロット研究は feasibility の評価を目的としたものであり、症例数が少ないため臨床的な有用性を評価することはできない。術後縫合不全の発生率を中心とした臨床的なアウトカムを評価するために臨床研究の継続は必要不可欠である。

現在、LSCI の医療応用は眼科領域あるいは皮膚科領域における治療効果判定を含めた診断的な目的での使用が中心である。本研究では手術中の一連の作業の中で必須かつ重要なステップとして LSCI を組み込んだ点でこれまでの医療応用とは異なっている。必須かつ重要とは、ただ測定するのみではなく腸管の切離部位の決定において、執刀医によるリアルタイムの決断を支援するナビゲーションの手段であるということである。消化器外科領域においてナビゲーションサージェリーあるいは情報支援手術は今後の期待される外科技術の発展領域として関心が高まっており、ICG-FA による腸管血流評価はその代表的な技術として認識されている。しかし本来のナビゲーションは結果に至る前の外科医の判断の段階でそれを支援するものであるべきであり、その点において LSCI による腸管血流評価はナビゲーションの本来的な意味を果たすものと考えられる。手術場における使いやすさを追求したデザインを実現できれば LSCI は有望な腸管

血流評価機器になりうると考えている。

研究の継続および新規の医療機器開発によってこれらの課題を解決し、世界的に罹患数の多い直腸癌の手術成績の改善に寄与することを期待したい。

### 6.3 レギュラトリーサイエンスとしての本研究の意義

#### 6.3.1 術中腸管血流評価法の評価要件の設定

1992年のHorganらの報告では、理想的な腸管血流評価法に求められる要件として、①準備の簡便性、②操作性、③正確性、④客観性と再現性、⑤費用対効果が挙げられている [62]。これらの普遍的な要件は現在においても重要であることは言うまでもないが、手術に関わるさまざまな技術の発展によって外科医の要求も変化してきている。すなわち、近年注目されているナビゲーションサージェリーにおいては情報がより早く、より正確にわかりやすく提示されることが望まれる。本研究では手術中の一連の操作の中で使用することを前提とした血流評価法の評価要件を設定した。手術の一工程という時間的に限定した使用における血流評価法の評価要件の立案はいままでにない切り口であり、手術そのものへの実装を目的として評価要件を設定した点は評価科学としてのレギュラトリーサイエンスの意義を有している。

#### 6.3.2 医工融合による研究開発プロセス

本邦では臨床医学が工学研究の成果を取り入れることを可能にする仕組みが脆弱であり、その進歩が臨床研究、実際の診断・治療技術の発展に効果的に結びつかないため、医療技術を実現するイノベーションの展開は容易ではない。従来の医工連携は工学分野において生み出される新たな技術シーズを臨床医学のニーズと結びつける応用研究を意味する場合が多い。このマッチングにおいては、臨床側が自分達の必要としているものを完全に理解していて過不足のない要求仕様を記述できるということを前提としているが、これは現実とはかけ離れて

いる。すなわち、臨床側が掲げるニーズは当初の段階では不明瞭で曖昧な状態であることが多く、工学側や企業側がよほど熱心でなければこのような具体性に乏しい初期段階のニーズに対してシーズのマッチングは難しいと考えられる。また、工学分野における既存技術あるいは新規の技術に関して臨床側が持ちうる情報が乏しいと、現状の標準治療の枠組みを超えた発想に着眼すること自体が困難であり、課題が課題として捉えられずそもそもニーズとして挙がって来ないという状況があると考えられる。

このような状況を解決するプロセスが医工融合、すなわち医が工に、工が医に積極的に踏み込んで、それぞれの専門家として対等に協力するという考え方である。本研究は医工融合のプロセスをシステムティックに実践したものである(図 6-1)。

つまり、臨床側の外科医がアカデミアの工学系研究者やメーカーの技術者と対等な関係で常時相談しながら、現実の医療の中にある切実な課題を明確に切り出し(第1章)、それを解決できそうな手段についてシーズを限定することなく網羅的に比較検討を行い可能性のある手段を実験で評価した(第2章)。さらに、手段を実際の手術工程に組み込んだ時の有用性と課題を臨床で検討し(第3章・第4章)、臨床側から望む機器の仕様と工学側の考える仕様の実現性を考察した(第5章)。以上の課題主導、相互思考型のプロセスにより医療現場におけるニーズが明確なものとなり、その解決を目的とした実現性の高いデバイスの案出が可能となったわけである。科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に最も望ましい姿に調整するための科学と定義されたレギュラトリーサイエンスの考え方の中で、医療技術の現場活用を医工融合のプロセスにおいて実践した一例として本研究の意義は大きい。相手が何かしてくれるはずという思考に陥る可能性のある医工連携とは異なり、医工融合は黙っていても相手は何もしてくれないという前提のうえに成り立つプロセスであると考えられる。この前提においては、領域の異なる専門家がお互いの思考を理解するところで一定の苦痛を伴う。しかし、ニーズの初期段階から積極的な相互思考を繰り返すことによって次第に知の融合が得られ、実現性の高い成果を生み出すことが出来るのである。

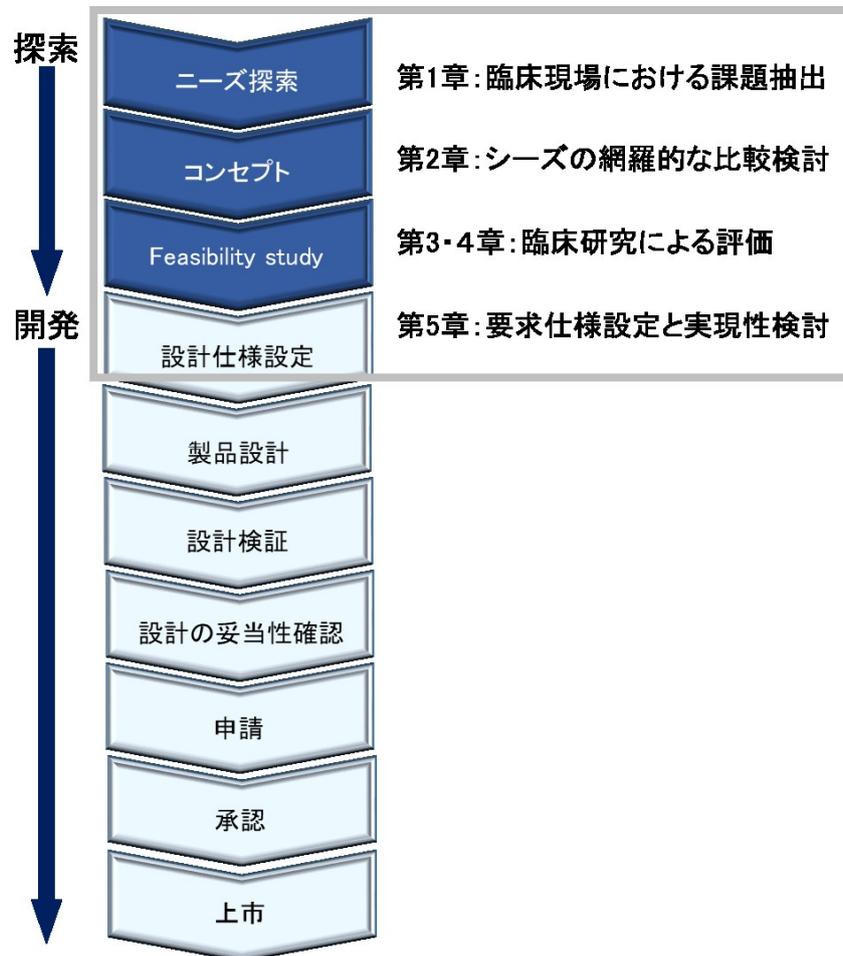


図 6-1 本研究における医工融合による研究開発プロセス。 医工融合による課題主導、相互思考型の研究開発プロセスにより、医療現場におけるニーズが明確になり、実現性の高いデバイスの案出が可能となった。

#### 6.4 結論

定量性、再現性、低侵襲性に優れた腸管血流評価法としてLSCIを用いることが望ましいと判断した。LSCIは薬剤非使用下でリアルタイムに高解像度の血流画像の撮影が可能であり、高い再現性と反復性を有する定量的血流評価法である。LSCIの手術現場での実装を実現するためには、臨床的有用性を評価するための臨床研究の継続とともに、手術場における操作性の向上を目的とした研究開発が必要である。

## 参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2018.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68, pp. 394-424, 2018.
- [3] American Cancer Society: Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. American Cancer Society. 2017.
- [4] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 29, iv263, 2018.
- [5] 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」  
[https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)  
[http://gdb.ganjoho.jp/graph\\_db/gdb4?dataType=30](http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb4?dataType=30)  
(2019年1月17日閲覧)
- [6] 肥田 仁一, 上田 和毅, 安富 正幸: 大腸癌手術治療の変遷. *日本臨床*. 73, pp. 19-25, 2015.
- [7] Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP: Rectal cancer surgery: a brief history. *Surg Oncol*. 20, pp. 223-30, 2011.
- [8] Miles. W. E: A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet*. 172, pp. 1812-1813, 1908.
- [9] Lockhart-Mummery JP: Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Dis Colon Rectum*. 27, pp. 208-19, 1984.
- [10] Knight CD, Griffen FD: Techniques of low rectal reconstruction. *Curr Probl Surg*. 20, pp. 387-456, 1983.
- [11] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 69, pp. 613-6,

1982.

- [12] Espín E, Ciga MA, Pera M, Ortiz H; Spanish Rectal Cancer Project: Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery. *Br J Surg.* 102, pp. 416-22, 2015.
- [13] Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group: Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal Dis.* 12, e76-81, 2010.
- [14] Park EJ, Baik SH, Kang J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK: The Impact of Postoperative Complications on Long-term Oncologic Outcomes After Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Medicine (Baltimore).* 95, e3271, 2016.
- [15] Bakker IS, Snijders HS, Wouters MW, Havenga K, Tollenaar RA, Wiggers T, Dekker JW: High complication rate after low anterior resection for mid and high rectal cancer; results of a population-based study. *Eur J Surg Oncol.* 40, pp. 692-8, 2014.
- [16] Matsubara N, Miyata H, Gotoh M, Tomita N, Baba H, Kimura W, Nakagoe T, Simada M, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M: Mortality after common rectal surgery in Japan: a study on low anterior resection from a newly established nationwide large-scale clinical database. *Dis Colon Rectum.* 57, pp. 1075-81, 2014.
- [17] Kingham TP, Pachter HL: Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 208, pp. 269-78, 2009.
- [18] Branagan G, Finnis D; Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group: Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 48, pp. 1021-6, 2005.
- [19] Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P: Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 253, pp. 890-9, 2011.
- [20] Ashraf SQ, Burns EM, Jani A, Altman S, Young JD, Cunningham C, Faiz O, Mortensen NJ: The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: are we adequately remunerating them? *Colorectal Dis.* 15, e190-8, 2013.
- [21] La Regina D, Di Giuseppe M, Lucchelli M, Saporito A, Boni L, Efthymiou C, Cafarotti S, Marengo M, Mongelli F: Financial Impact

- of Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2018.
- [22] Shiomi A, Ito M, Maeda K, Kinugasa Y, Ota M, Yamaue H, Shiozawa M, Horie H, Kuriu Y, Saito N: Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. *J Am Coll Surg.* 220, pp. 186-94, 2015.
- [23] Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen HH, Chiang JM, Tang R: Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg.* 241, pp. 9-13, 2005.
- [24] Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group: Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis.* 7, pp. 51-7, 2005.
- [25] W. I. Law, K. W. Chu, J. W. Ho, C. W. Chan: Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 179, pp. 92-96, 2000.
- [26] Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R: Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 6, pp. 462-9, 2004.
- [27] Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group: Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg.* 92, pp. 211-6, 2005.
- [28] Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M: Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 85, pp. 355-8, 1998.
- [29] Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Yamaguchi T: Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg.* 202, pp. 259-64, 2011.
- [30] W. L. Law, K. W. Chu: Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg.* 240, pp. 260-268, 2004.

- [31] Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group: Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis.* 12, pp. 37-43, 2010.
- [32] 辻仲 眞康, 河村 裕, 小西 文雄: 直腸癌術後縫合不全の予防と対策. *日本大腸肛門病会誌.* 62, pp. 812-817, 2009.
- [33] Griffen FD, Knight CD Sr, Whitaker JM, Knight CD Jr: The double stapling technique for low anterior resection. Results, modifications, and observations. *Ann Surg.* 211, pp. 745-51, 1990.
- [34] Antonsen HK, Kronborg O: Early complications after low anterior resection for rectal cancer using the EEA stapling device. A prospective trial. *Dis Colon Rectum.* 30, pp. 579-83, 1987.
- [35] Feinberg SM, Parker F, Cohen Z, Jamieson CG, Myers ED, Railton RH, Langer B, Stern HS, McLeod RS: The double stapling technique for low anterior resection of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 29, pp. 885-90, 1986.
- [36] Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjordahl R: Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 246, pp. 207-14, 2007.
- [37] Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, Paty P, Minsky B, Weyrauch K, Quan SH: Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg.* 230, pp. 544-52, 1999.
- [38] Phillips BR, Harris LJ, Maxwell PJ, Isenberg GA, Goldstein SD: Anastomotic leak rate after low anterior resection for rectal cancer after chemoradiation therapy. *Am Surg.* 76, pp. 869-71, 2010.
- [39] Burns EM, Bottle A, Aylin P, Darzi A, Nicholls RJ, Faiz O: Variation in reoperation after colorectal surgery in England as an indicator of surgical performance: retrospective analysis of Hospital Episode Statistics. *BMJ.* 343, d4836, 2011.
- [40] Merkow RP, Bilimoria KY, Cohen ME, Richards K, Ko CY, Hall BL: Variability in reoperation rates at 182 hospitals: a potential target for quality improvement. *J Am Coll Surg.* 209, pp. 557-64, 2009.
- [41] Matsubara N, Miyata H, Gotoh M, Tomita N, Baba H, Kimura W, Nakagoe

- T, Simada M, Kitagawa Y, Sugihara K, Mori M: Mortality after common rectal surgery in Japan: a study on low anterior resection from a newly established nationwide large-scale clinical database. *Dis Colon Rectum*. 57, pp. 1075-81, 2014.
- [42] Kiyomatsu T, Ishihara S, Murono K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Watanabe T: Anatomy of the middle rectal artery: a review of the historical literature. *Surg Today*. 47, pp. 14-19, 2017.
- [43] Ayoub SF: Arterial supply to the human rectum. *Acta Anat (Basel)*. 100, pp. 317-27, 1978.
- [44] GOLIGHER JC: The blood-supply to the sigmoid colon and rectum with reference to the technique of rectal resection with restoration of continuity. *Br J Surg*. 37, pp. 157-62, 1949.
- [45] GRIFFITHS JD: Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Ann R Coll Surg Engl*. 19, pp. 241-56, 1956.
- [46] Sudeck P: Uber die gefassversorgung des mastdarmes in hinsicht auf die operative gangran. *Munchen Med Wchnschr*. 54, pp. 1314, 1907.
- [47] Lange JF, Komen N, Akkerman G, Nout E, Horstmanshoff H, Schlesinger F, Bonjer J, Kleinrensink GJ: Riolan's arch: confusing, misnomer, and obsolete. A literature survey of the connection(s) between the superior and inferior mesenteric arteries. *Am J Surg*. 193, pp. 742-8, 2007.
- [48] van Tonder JJ, Boon JM, Becker JH, van Schoor AN: Anatomical considerations on Sudeck's critical point and its relevance to colorectal surgery. *Clin Anat*. 20, pp. 424-427, 2007.
- [49] Watanabe J, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Suwa H, Momiyama M, Ishibe A, Watanabe K, Masui H, Nagahori K, Ichikawa Y, Endo I: Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 30, pp. 329-35, 2015.
- [50] BASMAJIAN JV: The main arteries of the large intestine. *Surg Gynecol Obstet*. 101, pp. 585-91, 1955.
- [51] Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM: Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Color Dis*. 24, pp. 569-576, 2009.
- [52] Hellan M, Spinoglio G, Pigazzi A, Lagares-Garcia JA: The influence

- of fluorescence imaging on the location of bowel transection during robotic left-sided colorectal surgery. *Surg Endosc.* 28, pp. 1695-702, 2014.
- [53] Ris F, Hompes R, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, George B, Cahill RA, Mortensen NJ: Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc.* 28, pp. 2221-6, 2014.
- [54] Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ: Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 220, pp. 82-92, 2015.
- [55] Gröne J, Koch D, Kreis ME: Impact of intraoperative microperfusion assessment with Pinpoint Perfusion Imaging on surgical management of laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses. *Colorectal Dis.* 17, pp. 22-8, 2015.
- [56] Boni L, David G, Dionigi G, Rausei S, Cassinotti E, Fingerhut A: Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc.* 30, pp. 2736-42, 2016.
- [57] Kawada K, Hasegawa S, Wada T, Takahashi R, Hisamori S, Hida K, Sakai Y: Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc.* 31, pp. 1061-1069, 2017.
- [58] Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, Pigazzi A: The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 27, pp. 3003-8, 2013.
- [59] Kin C, Vo H, Welton L, Welton M: Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum.* 58, pp. 582-7, 2015.
- [60] Kim JC, Lee JL, Yoon YS, Alotaibi AM, Kim J: Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot.* 12, pp. 710-717, 2016.
- [61] Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti

- E: Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 31, pp. 1836-40, 2017.
- [62] Horgan PG, Gorey TF: Operative assessment of intestinal viability. *Surg Clin North Am.* 72, pp. 143-55, 1992.
- [63] Urbanavičius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D: How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg.* 3, pp. 59-69, 2011.
- [64] Seike K, Koda K, Saito N, Oda K, Kosugi C, Shimizu K, Miyazaki M: Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 22, pp. 689-97, 2007.
- [65] Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V: Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum.* 43, pp. 76-82, 2000.
- [66] Nakatsuka M: Assessment of gut mucosal perfusion and colonic tissue blood flow during abdominal aortic surgery with gastric tonometry and laser Doppler flowmetry. *Vasc Endovascular Surg.* 36, pp. 193-8, 2002.
- [67] Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, Zeebregts CJ, Wiggers T, van Dam GM: Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis.* 12, pp. 1018-25, 2010.
- [68] Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G: Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. *World J Surg.* 30, pp. 457-61, 2006.
- [69] Kamiya K, Suzuki S, Mineta H, Konno H: Tonometer pHi monitoring of free jejunal grafts following pharyngolaryngoesophagectomy for hypopharyngeal or cervical esophageal cancer. *Dig Surg.* 24, pp. 214-20, 2007.
- [70] Deeba S, Corcoles EP, Hanna GB, Pareskevas P, Aziz O, Boutelle MG, Darzi A: Use of rapid sampling microdialysis for intraoperative monitoring of bowel ischemia. *Dis Colon Rectum.* 51, pp. 1408-13, 2008.

- [71] Klijn E, Niehof S, de Jonge J, Gommers D, Ince C, van Bommel J: The effect of perfusion pressure on gastric tissue blood flow in an experimental gastric tube model. *Anesth Analg.* 110, pp. 541-6, 2010.
- [72] Milstein DM, Ince C, Gisbertz SS, Boateng KB, Geerts BF, Hollmann MW, van Berge Henegouwen MI, Veelo DP: Laser speckle contrast imaging identifies ischemic areas on gastric tube reconstructions following esophagectomy. *Medicine.* 95, e3875, 2016.
- [73] Nishikawa K, Matsudaira H, Suzuki H, Mizuno R, Hanyuu N, Iwabuchi S, Yanaga K: Intraoperative thermal imaging in esophageal replacement: its use in the assessment of gastric tube viability. *Surg Today.* 36, pp. 802-6, 2006.
- [74] Klijn E, Niehof S, de Jonge J, Gommers D, Ince C, van Bommel J: The effect of perfusion pressure on gastric tissue blood flow in an experimental gastric tube model. *Anesth Analg.* 110, pp. 541-6, 2010.
- [75] Klijn E, Hulscher HC, Balvers RK, Holland WP, Bakker J, Vincent AJ, Dirven CM, Ince C: Laser speckle imaging identification of increases in cortical microcirculatory blood flow induced by motor activity during awake craniotomy. *J Neurosurg.* 118, pp. 280-6, 2013.
- [76] Bezemer R, Legrand M, Klijn E, Heger M, Post IC, van Gulik TM, Payen D, Ince C: Real-time assessment of renal cortical microvascular perfusion heterogeneities using near-infrared laser speckle imaging. *Opt Express.* 18, pp. 15054-61, 2010.
- [77] Eriksson S, Nilsson J, Lindell G, Stureson C: Laser speckle contrast imaging for intraoperative assessment of liver microcirculation: a clinical pilot study. *Med Devices.* 25, pp. 257-61, 2014.
- [78] Stureson C, Milstein DM, Post IC, Maas AM, van Gulik TM: Laser speckle contrast imaging for assessment of liver microcirculation. *Microvasc Res.* 87, pp. 34-40, 2013.
- [79] Pauling JD, Shipley JA, Raper S, Watson ML, Ward SG, Harris ND, McHugh NJ: Comparison of infrared thermography and laser speckle contrast imaging for the dynamic assessment of digital microvascular function. *Microvasc Res.* 83, pp. 162-7, 2012.
- [80] Milstein DM, Ince C, Gisbertz SS, Boateng KB, Geerts BF, Hollmann

- MW, van Berge Henegouwen MI, Veelo DP: Laser speckle contrast imaging identifies ischemic areas on gastric tube reconstructions following esophagectomy. *Medicine*. 95, e3875, 2016.
- [81] Diana M, Agnus V, Halvax P, Liu YY, Dallemagne B, Schlagowski AI, Geny B, Diemunsch P, Lindner V, Marescaux J: Intraoperative fluorescence-based enhanced reality laparoscopic real-time imaging to assess bowel perfusion at the anastomotic site in an experimental model. *Br J Surg*. 102, e169-76, 2015.
- [82] Diana M: Enabling precision digestive surgery with fluorescence imaging. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2, pp. 97, 2017.
- [83] Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, Sakai Y: ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 31, pp. 4184-4193, 2017.
- [84] 河内 正男, 杉本 裕之, 富江 鋭毅, 安齊 勝行, 花田 英輔, 齊藤 達也, 他: ICG 副作用の 3 例. *昭和医会誌*. 47, pp. 437-441, 1987.
- [85] Bray RC, Forrester KR, Reed J, Leonard C, Tulip J: Endoscopic laser speckle imaging of tissue blood flow: applications in the human knee. *J Orthop Res*. 24, pp. 1650-9, 2006.
- [86] Forrester KR, Stewart C, Leonard C, Tulip J, Bray RC: Endoscopic laser imaging of tissue perfusion: new instrumentation and technique. *Lasers Surg Med*. 33, pp. 151-7, 2003.

## 謝辞

本研究を行うに際して、多大なる御指導・御鞭撻を賜りました東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院教授の正宗賢先生に心より感謝を申し上げます。研究の進捗は全く順調ではありませんでしたが、諦めることなくここまで導いて頂き有難うございました。

本研究をまとめるにあたり、副査として御指導を賜りました早稲田大学理工学術院教授の梅津光生先生に感謝申し上げます。研究指導の際にはいつも「外科医らしい研究を」という一貫した御指導を頂きました。先生が普段何気なくかけて下さるお言葉ひとつひとつが私にとって学びになるとともにとても勇気づけられました。

同じく、副査として御指導賜りました早稲田大学理工学術院客員教授の伊関洋先生に感謝申し上げます。同じ外科医として私の思考を理解して頂ける先生がいて下さったことは大変心強く、また、医療者から見た研究開発の視点は大変勉強になりました。

同じく、副査として御指導賜りました早稲田大学理工学術院非常勤講師の南部恭二郎先生に深く感謝を申し上げます。進捗が思わしくなく消極的になっているときも常に強力に背中を押して下さい、必要なときには時間を惜しまず御指導頂きました。論理的思考から日本語の使い方に至るまで、研究に必要な多くのことを学ぶことが出来ました。

臨床研究を行うにあたり多大なる御支援を賜りましたパイオニア株式会社の皆様、および彩の国東大宮メディカルセンターのスタッフの方々に深く感謝を申し上げます。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の第六期生として有意義な時間を共に過ごした有馬毅彦氏、池野文昭氏、井上智子氏、木内裕基氏、敷島義昭氏、志田卓也氏、林直孝氏、伴知晃氏に深く感謝申し上げます。また、東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の諸先輩方・後輩方からも多くの御指導を賜り深く感謝致します。

外科医としてのみではなく研究者としても私の師匠である彩の国東大宮メディカルセンター前院長の坂本嗣郎先生に深く感謝申し上げます。私のさまざまな活動に対して常に前向きなサポートを頂きました。今回の博士論文の完成を最も喜んで下さる御一人であると期待しております。本当に有難うございました。

最後に、研究活動を理解し応援してくれた妻の香緒里、娘の緋莉、息子の緋哲に感謝致します。多くの我慢があったと思いますが、家族の協力のお陰でここまで頑張ることが出来ました。本当に有難うございました。

2019年2月

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院

共同先端生命医科学専攻

小島 成浩

## 研究業績

<p>1. 論文</p> <p>○論文</p>	<p><u>Shigehiro Kojima</u>, Tsuguo Sakamoto, Yuko Nagai, Yutaka Matsui, Kyojiro Nambu, Ken Masamune.</p> <p>Laser speckle contrast imaging for intraoperative quantitative assessment of intestinal blood perfusion during colorectal surgery: a prospective pilot study. Surgical Innovation (Published).</p>
<p>2. 講演</p> <p>講演</p>	<p>レーザースペックルコントラストイメージングによる大腸切除術における腸管血流の可視化と定量的血流評価</p> <p>日本生体医工学会専門別研究会 第16回RS研究会、長野、2018年8月</p> <p><u>小島 成浩</u>、松井 裕、伴 知晃、敷島 義昭、南部 恭二郎、正宗 賢、伊関 洋</p>
<p>講演</p>	<p>レーザースペックルコントラストイメージングによる大腸切除術における腸管血流の可視化と定量的血流評価</p> <p>第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月</p> <p><u>小島 成浩</u>、坂本 嗣郎</p>

2019年 2月

主査

早稲田大学客員教授、東京女子医科大学教授  
博士（工学）（東京大学）

正宗 賢

正宗 賢

原査

早稲田大学教授  
工学博士（早稲田大学）  
医学博士（東京女子医科大学）

梅津 光生

梅津 光生

早稲田大学教授  
医学博士（東京女子医科大学）

伊関 洋

伊関 洋

早稲田大学非常勤講師  
博士（医学）（東京女子医科大学）

南 高 基 三 郎

南 高 基 三 郎