

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 | https://doi.org/10.20780/00032822 |

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

博士論文概要

論文題目

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

申請者

| | |
|-----------|--------|
| 小島 | 成浩 |
| Shigehiro | KOJIMA |

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

2018年12月

世界的に罹患者数の多い直腸癌の治療成績の改善を目指してこれまで多大な努力がなされてきた。外科治療においては、術前・術後の周術期管理、リンパ節郭清の概念と適応の確立（全直腸間膜切除、側方郭清など）、機能温存（肛門温存、自律神経温存）、手術技術の向上、器械吻合の導入、化学療法・放射線療法の導入、腹腔鏡手術の普及など多くの発展があげられる。これら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た。また、手術の主流が肛門非温存手術である直腸切断術から肛門温存手術である前方切除術に変化したことによって患者 QOL も大きく改善した。しかし一方で、前方切除術においては結腸と直腸の吻合を行うことにより術後の縫合不全という合併症の発生が問題となる。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指す。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を来すことにより長期予後にも関与するとされる。さらに医療者の治療負担の増加や治療コストの増大をもたらす。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。

本論文は以下に示す 6 章から構成されている。

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。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。低位前方切除術術後の縫合不全発生率は近年でも 10%程度とされ、現在用いられる標準的な吻合方法が開発された 1980 年代と比較して改善が得られていない。縫合不全の発生に関わる手術要因のひとつとされる吻合部の腸管血流に関してはいまだ評価技術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。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有用性が報告されるようになったが、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。このような状況を受け本研究では、評価要件を設定したうえで各血流評価法の評価・検討を行い、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を目的とした。

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laser speckle contrast imaging (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実施した。腹腔鏡下大腸切除術を行う左側大腸癌患者を対象に前向き、単アームの臨床研究を施行した。研究プロトコールは施設内に設置された倫理委員会の承認を受け、またUMIN臨床試験登録システムに登録(UMIN000030045)のうえ公開した。小開腹下に口側腸管を体外に展開した際、LSCIを用いて口側腸管切離部の血流マッピング画像の撮像を行った。得られた画像から血流値を解析し、支配血管の結紮前後での測定値の変化および再現性を評価した。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章では実臨床での使用経験を踏まえ、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がICG-FAであるのかLSCIであるのかについての検討を行った。本研究で検討を行った8項目の評価要件のなかで再現性、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が優位であった。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、ユーザビリティの改善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と考えた。

第5章ではここまでの章における調査結果に基づき、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・技術的展望の検討を行った。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点を挙げ、現在継続中の臨床試験の途中経過を述べた。技術的展望としては、LSCIの使用経験から得られた課題をもとに、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。

第6章では本研究の総括を述べた。本研究の結果から大腸切除術中の腸管血流評価法としてLSCIが有望であると結論づけた。LSCIによる大腸切除術中の腸管血流評価の可能性を示した本論文は、術後の縫合不全発生率の低下に寄与する優

れた腸管血流評価法の確立に貢献すると考えられ、臨床研究の継続および新規の医療機器開発を行うことにより、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が期待される。また、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と考えている。

早稲田大学 博士（生命医科学） 学位申請 研究業績書

氏名 小島 成浩 印

(2018年12月20日 現在)

| 種 類 別 | 題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む） |
|-------------|---|
| 1. 論文 論文 | <p>Laser speckle contrast imaging for intraoperative quantitative assessment of intestinal blood perfusion during colorectal surgery: a prospective pilot study. Surgical Innovation (published). <u>Shigehiro Kojima</u>, Tsuguo Sakamoto, Yuko Nagai, Yutaka Matsui, Kyojiro Nambu, Ken Masamune</p> |
| 2. 講演 講演 | <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 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 <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>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 第80回日本臨床外科学会総会、東京、2018年11月 <u>小島 成浩</u>、坂本 嗣郎</p> |