

研究課題：「蛍光法 PDE を用いた食道癌手術中の再建胃管血流評価の探索的研究」に関する計画書

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

熊谷 洋一

【背景, 意義, 目的】

食道癌に対する食道切除再建術において再建臓器として一般的に胃管が使用される。しかし、諸家の報告では食道再建術後の縫合不全発生率は 6.2-27%と依然高頻度である。術後の縫合不全を回避する最も重要な要素は血流の良い胃管を作成することである。再建胃管の主な栄養血管は右胃大網動静脈でありこれを温存することで胃管を作成する。胃管再建術の手術術式は古くは 1978 年の akiyama らの報告より詳述されているが、胃上部の大彎側を栄養する左胃大網動静脈、短胃動静脈については手技の煩雑さから以前は切除されていることも多かった。近年左胃大網動脈、右胃大網動静脈間に交通がある場合、左胃大網動静脈を根部で切離し胃管につけることで胃管の血流を保つことは多くの施設で行われている。しかし、左右胃大網動静脈間に交通がない場合を想定し大網の血管網に期待しすべての大網を胃管につける施設もあり、その作成法は一定していない。申請者（熊谷）は左右の胃大網動静脈に交通がない場合でも左胃大網動静脈を根部で切離し温存、大網は胃管につけない方法で胃管を作成し前任地において胃管再建 116 件中縫合不全発生率は 0%であった。これは左右胃大網動静脈に交通がない場合でも胃壁の血管網を介し左胃大網動静脈が環流されていると想定されている。しかし、手術中に血管造影検査を行うことは困難であり詳細はいまだに判明していない。

胃管の血流を測定する方法はレーザードップラーフローサイトメトリーやサーモメトリーを使用した検討がみられるが、再建胃管先端の組織の血流を測定するのみで血管内の血流の評価にはいたっていない。

蛍光法 PDE は肝機能検査で頻用されている ICG を静脈内投与し、赤外観察カメラシステム (pde-neo: IMI 株式会社) を用い組織に循環する蛍光を観察する機械である。われわれはこれを用い血管内を流れる蛍光を観察しようと考えている。要するに ICG を造影剤として血管撮影を行うのである。この方法を使用した胃管の血流評価は数施設ですでに開始されているが吻合部近傍の微小循環の評価のみで再建胃管の栄養血管の評価を行っている施設は現在のところ存在しないようである。

【方法および検討項目】

(1) 対象

当センター消化管・一般外科にて食道切除胃管再建術を受ける患者で本研究に関して同意を得られた患者を対象とする。

(2) 方法

食道切除胃管再建術の手術中胃管作成後に赤外線観察カメラシステム pde-neo (IMI 株式会社) にて再建胃管の栄養血管の評価を行う。機器は IMI 株式会社より無償でデモンストレーションされる。ICG2.5mg を静脈内投与すると約 1 分後より血管、胃管が造影される。ICG 静脈内投与時よりビデオにて録画を開始し造影が持続する約 15 分間録画を続ける。

(3) 評価項目, データ収集・解析

手術中に再建に使用する胃の左右胃大網動静脈のコネクトを肉眼的に確認し well, sparse or absent の 2 群に分類する。録画したビデオより右胃大網動脈根部が造影された時点より左胃大網動脈を介し胃管先端の血管が造影されるまでの時間を計測する。最終的には 2 群間で有意差がないことを証明したい。

静脈観察については拡大観察で静脈内が ICG で造影されていることを確認する。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者登録にあたっては、識別番号を設定し、連結匿名化を行い、患者イニシャル、カルテ番号等は施設外に開示しないこととする。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない石橋敬一郎准教授のもとで行う (対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する)。研究で得られたデータは、当院の個人情報保護責任者である病理部 田丸 淳一教授のもとで厳重に管理される。

【研究期間】 目標症例数は 50 例を目標とする。

試験期間は倫理委員会承認日より 2017 年 4 月末までとする。

【予定症例数】

目標症例数は良性病変 50 例を目標とする。

【患者の選択基準・除外基準】

<選択基準>

- 1) 埼玉医科大学総合医療センターにて手術を行なう食道癌患者のうち、「蛍光法 PDE を用いた食道癌手術中の再建胃管血流評価の探索的研究」に則り同意が得られた症例。
- 2) 同意が得られた後も同意撤回が行われていない症例。

<除外基準>

ICG による有害事象の既往のある患者

【期待される利益および不利益】

本研究には ICG を静脈内投与する必要があるが使用量は 1 回 2.5mg と微量であり (術前に肝機能の評価で通常約 25mg の静脈内投与を行う) 問題ないと思われます。また pde-neo による観察も手術中に体外より清潔操作で行うものであり患者への接触などな

く安全と考えます。

胃管作成時の大彎の大網処理の際に血流を考慮した標準的な術式の提案を目標としています。

ジアグノグリーン添付文書

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中にインドシアニングリーン2.5mgを含有。

添付溶解液は1アンプル中日本薬局方注射用水10mLを含有する。

2. 製剤の性状

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

【効能・効果】

◦肝機能検査（血漿消失率、血中停滞率及び肝血流量測定）

肝疾患の診断、予後治癒の判定

◦循環機能検査（心拍出量、平均循環時間又は異常血流量の測定）

心臓血管系疾患の診断

◦脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）

◦次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 乳癌、悪性黒色腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤を用いたセンチネルリンパ節生検は、本検査法に十分な知識と経験を有する医師のもとで、実施が適切と判断される症例において実施すること。なお、症例の選択にあたっては、最新の関連ガイドライン等を参照し、適応となる腫瘍径や部位等について十分な検討を行うこと。

【用法・用量】

1. 肝機能検査

（1）血漿消失率測定及び血中停滞率測定の場合

インドシアニングリーンとして体重1kg当たり0.5mgに相当する量を注射用水で5mg/mL程度に希釈し、肘静脈より30秒以内に症状に注意しながら徐々に静脈注射する。

（2）肝血流量測定の場合

インドシアニングリーンとして2.5mgをできるだけ少量の注射用水に溶かした後、生理食塩液で2.5～5mg/mLの濃度に希釈し、インドシアニングリーンとして3mgに相当する上記溶液を静脈注射する。その後引き続き0.27～0.49mg/分の割合で約50分間採血が終るまで一定速度で点滴静脈注射する。

2. 循環機能検査

目的に応じて心腔内より末梢静脈に至る種々の血管部位にインドシアニングリーンの溶液を注入するが通常前腕静脈から行う。成人1人当たり1回量はインドシアニングリーン5～10mg、すなわち1～2mL程度で、小児は体重に応じて減量する。（「本検査の原理及び測定法」の項参照）

3. 脳神経外科手術時における脳血管の造影（赤外線照射時の蛍光測定による）

インドシアニングリーンとして2.5mgを5mLの注射用水で溶解し、通常0.1～0.3mg/kgを静脈内投与する。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ヨード過敏症の既往歴のある患者〔本剤はヨウ素を含有しているため、ヨード過敏症を起こすおそれがある。〕
4. センチネルリンパ節の同定

乳癌のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして2.5mgを5mLの注射用水で溶解し、通常5mL以下を悪性腫瘍近傍又は乳輪部の皮下に適宜分割して投与する。

悪性黒色腫のセンチネルリンパ節の同定においては、インドシアニンググリーンとして2.5mgを5mLの注射用水で溶解し、通常1mLを悪性腫瘍近傍の皮内数箇所に適宜分割して投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

センチネルリンパ節の同定においては、可能な限り本剤とラジオアイソトープ法を併用することが望ましい。その際には、併用する薬剤の添付文書を参照した上で使用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

（1）ショックを起こすことがあるので、適応の選択を慎重に行い、診断上本検査が必要な場合には、使用に際して次の点に留意すること。

- 1) ショック等の反応を予測するため、十分な問診を行うこと。
- 2) 必ず添付の溶解液で完全に溶解し、その他の溶解液（生理食塩液等）は使用しないこと。

本剤が不溶のまま注入されると、悪心、発熱、ショック様症状等を起こすおそれがあるので、溶解時バイアルを数回転倒し、軽く振盪してゴム栓内側付着の薬剤も完全に溶解後、バイアルを横にして水平回転し、壁面を観察し、不溶の薬剤が残っていないことを確認すること。なお、ゴム栓、キャップ付着分の薬剤溶解にも留意すること。

- 3) あらかじめ救急用の医薬品・器具を準備しておくこと（「重大な副作用」の項参照）。
- 4) 注入から検査終了まで、被検者に仰臥位をとらせるなど安静にさせ観察を十分に行うこと。

（2）センチネルリンパ節生検の実施にあたっては、既存の情報を踏まえ、患者又はその家族に対し本検査の必要性及び限界等を十分に説明し同意を得た上で実施すること。

3. 副作用

本剤投与症例21,278例中報告された副作用は0.17%（36例）で、主な副作用はショック症状0.02%（5件）、悪心・嘔気0.08%（16件）、血管痛0.04%（8件）、発熱・熱感0.02%（4件）等であった。〔文献集計による（再審査対象外）〕

- （1）重大な副作用（頻度不明^注）

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察

を十分に行い、必要に応じ次のような処置を行うこと。

1) 注入時、口のしびれ、嘔気、胸内苦悶、眼球結膜充血、眼瞼浮腫等があらわれた場合には、ショック、アナフィラキシー様症状の前駆症状と考えられるため、直ちに注入を中止すること。

2) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれた場合には、症状に応じ、輸液、血圧上昇薬、強心薬、副腎皮質ホルモン剤等の投与、気道確保、人工呼吸、あるいは酸素吸入、心臓マッサージ、適切な体位をとらせるなどの救急処置を速やかに行うこと。

(2) その他の副作用 (0.1%未満)

過敏症：悪心、嘔吐、蕁麻疹、発熱等があらわれることがある。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には診断上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦への投与は避けさせることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺放射性ヨード摂取率検査に影響を及ぼすことがあるので、必要な場合には1週間以上の間隔をおくこと。

7. 適用上の注意

(1) 調製方法：注入液は、用時調製し、溶解した液は保存しないこと。

(2) 開封時(添付溶解液)：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

(3) 投与時：静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

8. 診断上の注意

下記の場合、測定値に誤差を生じることがある。

(1) 患者の体の状態による影響

1) 乳び血清あるいは極度に混濁又は溶血血清の場合

2) 浮腫患者、瘦躯又は肥満患者、多量失血患者等

(このような場合は消失率法(K法)で測定すること。)

(2) 薬剤との併用による影響

胆嚢造影剤(イオトロクス酸メグルミン等)、利胆薬、リファンピシン、抗痛風薬[これらの薬剤との併用により、本剤の肝細胞への取り込みが阻害されることがある。]

(3) 薬剤以外の物質による影響

食物による影響[肝血流量が増加する。また、食物中の脂肪摂取により脂質増加をもたらす、血清が白濁する。]

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132

【有害事象への対応】

有害事象に対する費用はすべて保険診療の範囲で行われる。

【試料の取り扱い】

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者登録にあたっては、識別番号を設定し、連結匿名化を行い、患者イニシャル、カルテ番号等は施設外に開示しないこととする。当院での管理は本研究に参加しない石橋敬一郎准教授のもとで行う。匿名化された個人情報の管理は、病理部田丸淳一教授のもとで厳重に管理保管される。

【個人情報の取り扱い】

(1) 研究などの対象となる個人の人権の擁護

「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って人権擁護の配慮に努める。

(2) 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対し説明者(研究実施責任者およびその他の消化管・一般外科共同研究者)は研究計画書にのっとり、以下の内容を明記した書類を用い、外来あるいは病棟のプライバシーの保たれた場所で説明する(添付資料②)。

本研究の目的及び方法、予想される利益と不利益、研究的側面の説明、個人情報の保護、本研究に同意しなくても不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できることなどについて説明し、承諾を得た場合、本人より署名を得る(添付資料②)。

【利益相反】

本研究に利益相反(COI)はない。

【知的財産権】

本研究の知的財産権については、本件研究 Group に属する。

【研究代表者・実施者】

研究実施責任者：消化管・一般外科	准教授	熊谷洋一
研究実施者：消化管・一般外科	教授	石田秀行
消化管・一般外科	教授	持木彫人

消化管・一般外科	講師	福地 稔
消化管・一般外科	助教	傍島 潤
消化管・一般外科	助教	石畝 亨
消化管・一般外科	助教	桑原公亀

参考文献

- (1) Akiyama H, Miyazono H, Tsurumaru M, et al: Use of the stomach as an esophageal substitute. *Ann Surg*1978; 188(5):606-610.
- (2) Ikeda Y, Niimi M, Kan S, et al: Clinical significance of tissue blood flow during esophagectomy by laser Doppler flowmetry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(6):1101-1106.