

学位論文

「Time required for indocyanine green fluorescence emission
for evaluating bowel perfusion in left-sided colon and rectal
cancer surgery (左側大腸癌手術における腸管血流評価のため
の ICG 蛍光発光に要する時間について)」

指導教授名 内藤 剛

申請者氏名 萩原千恵

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【背景・目的】

大腸癌術後の縫合不全は、重大な術後合併症のひとつであり、入院期間の延長・局所再発率の上昇・死亡率の上昇と関連している。縫合不全のリスク因子は様々なものが報告されているが、吻合部血流は最も重要な因子のひとつとして認識されている。そのため、腸管色調の観察や辺縁動脈の拍動触知など、吻合部血流を評価するための様々な主観的な方法が開発されてきた。

近年、indocyanine green (ICG) 蛍光法を用いて吻合部血流を客観的に評価し、口側腸管の予定切離線を変更することで縫合不全が減少することが示唆されている。しかし、切離線を変更しなかった吻合部血流が良好と判断した症例でも縫合不全は発症している。また、ICG 蛍光法を用いた評価基準や方法論は臨床現場ではまだ確立されていない。

以前の研究では、ICG 蛍光発光に要する時間（以下 ICG 蛍光時間）が 60 秒以上要したものを追加基準に設定しており、今回は吻合部血流を評価するために ICG 蛍光時間に着目した。本研究では、double-stapling technique (DST) 吻合を行った左側大腸癌手術において、ICG 蛍光時間と縫合不全との相関を調べることを目的

とした。

【対象・方法】

2018年11月から2022年7月までの間に上尾中央総合病院で、ICGによる血流評価をしてDST吻合を行った大腸癌手術症例217例を対象とした。対象除外の基準は他臓器同時切除症例、ICGまたはヨードアレルギー症例とした。

腸間膜を処理した後に末梢血管からICG試薬12.5mgを静脈内投与し、その直後に生食20mlを急速投与した。生食投与を開始した時間を0秒に設定し、口側腸管が最大に蛍光されるまでの時間を記録した。切離予定部位での発光が乏しい場合は、血流良好な口側結腸に切離線を変更した。

主要評価項目はICG蛍光時間と縫合不全発生との相関に設定し、副次評価項目は縫合不全の有無のカットオフ値を求め、ICG蛍光時間がカットオフ値より長い患者における縫合不全のリスク因子を描出することに定めた。

2群間のカテゴリー変数の比較にはカイ2乗もしくはFisherの正確検定を用い、連続変数の比較にはWilcoxon順位和検定を用いた。統計解析には、JMP(version 16.10, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用い、統計学的な有意水準はp値0.05未満とした。

【結果】

縫合不全は 21 例(9.7%)に認めた。21 例のうち、3 例が抗生剤加療を必要とし (Clavien-Dindo分類(以下CD) grade II), 8例がドレーン交換を要し(CD grade IIIa), 10 例は人工肛門造設を行った(CD grade IIIb)。死亡例(CD grade V)はなかった。予定していた切離線の蛍光が不良であったため、切離線の変更を要した症例は 20 例(9.2%)あり、20 例のうち 1 例は縫合不全を発症したが、19 例は縫合不全を回避することができた。

ICG 投与から蛍光発光までの時間の中央値は、縫合不全あり群で 32(25-58)秒、縫合不全なし群で 28(10-45)秒であった($p<0.001$)。receiver operating characteristic (ROC)曲線から得られた縫合不全の有無のカットオフ値は 31 秒だった。ICG 蛍光時間が 31 秒以上の 58 例に関して縫合不全のリスク因子を調べると、術前アルブミン値低値($p=0.016$)、術前腫瘍閉塞の有無($p=0.004$)、腫瘍径($p<0.001$)が描出された。

【考察】

本研究では、ICG 蛍光時間が縫合不全の発症に影響することを明らかにした。

縫合不全を予防するためには、吻合部位の腸管血流を正確に評価することが重要

である。これまでの研究では、ICG 蛍光法を用いて計画した切離線を変更することによって縫合不全が減少することが示唆されている。本研究でも 19 例が切離線の変更により縫合不全を回避することが可能となったが、切離線を変更した 1 例と吻合部腸管の血流を良好と診断していた切離線の変更を要しない 20 例が縫合不全を発症した。血流が良好な領域での ICG 蛍光時間に着目すると、縫合不全あり群で有意に長い結果となった。

ICG 蛍光時間が 31 秒以上の症例全例が縫合不全を発症するというわけではないため、31 秒以上の中での縫合不全のリスク因子を調べ、術前アルブミン値低値、術前腸閉塞の有無、腫瘍径が縫合不全発生に有意に関係していることを見出した。上記因子をみたま症例で縫合不全を予防することは難しいかもしれないが、一時的回腸人工肛門造設術を同時施行することによって、重篤な合併症を回避することができると考えられる。引き続き、ICG 蛍光時間の縫合不全のリスク因子としての検証をすすめていく予定である。

【結論】

ICG 蛍光時間は縫合不全と関連していた。

目次

	頁
1. 序文	1
2. 対象と方法	
2-1. 研究デザインと対象患者	2
2-2. 研究評価項目	3
2-3. 手術手技と血流評価方法	4
2-4. 術後管理	5
2-5. 統計解析	5
3. 結果	
3-1. 患者および腫瘍の特徴	6
3-2. 手術成績	6
3-3. 口側腸管の ICG 蛍光法評価	7
3-4. ICG 蛍光時間が 31 秒以上の患者および腫瘍の特徴	7

4. 考察	7
5. 結論	11
6. 引用文献	12
7. 謝辞	18
8. 図表	
Fig.1	19
Fig.2	20
Table 1.	21
Table 2.	22
Table 3.	23
Table 4.	24

1. 序文

大腸癌術後の縫合不全は、重大な術後合併症のひとつであり、入院期間の延長、局所再発率の上昇、死亡率の上昇につながる(1-3)。これまでの研究で、縫合不全の様々なリスク因子が報告されているが、吻合部血流は最も重要な因子のひとつとして認識されている(4-11)。腸管色調、血管の拍動触知、蠕動運動、辺縁動脈からの活動性出血など、吻合部血流を評価するための様々な主観的な方法が報告されてきた(12-15)。このような主観的な評価方法の主な欠点は、各術者の認識に偏りがあるため、質が低い評価になることである。これと比較して、indocyanine green (ICG) 蛍光法を用いた吻合部血流の評価は、表現が明瞭であり、また価格が手頃であることから、有用性と再現性が高い可能性があることが近年報告されている(16-24)。しかし、ICG 蛍光法は依然として執刀医の感覚に基づく主観的評価であり、結果にバイアスが生じる可能性があることに注意する必要がある。

ICG は近赤外線に反応する蛍光体で、790-805nm の光を吸収し、835nm の励起波長で光を放出する(25)。ICG を用いた近赤外蛍光技術は、安全で単純、かつ費用対効果の高い腸管血流評価方法である(20, 21, 24)。ICG 蛍光法を用いて腸管の予定切離線の変更をすることで、縫合不全を予防することがいくつかの研究で報告されているが、ICG 蛍光法を用いた評価基準や方法はまだ臨床現場で確立されていない(16-24)。また、縫

合不全は腸管血流が良好と判断した患者でも発生する可能性がある。

ICG 蛍光法を用いた定量的な評価は現在普及しておらず、複数の研究者らが定量的かつ安定した指標の必要性を報告している。例として、D'Urso らは蛍光ベースの拡張現実 (fluorescence-based enhanced reality : FLER)が腸管血流の評価に有用であると報告した(26)。FLERは蛍光シグナルの動的な変化を表示するソフトウェアの解析システムである。FLER は有用ではあるが、特殊な機械が必要であること、手順が複雑であることから臨床現場では広まっていない。

以前の研究では、腸管切離の追加基準を ICG 蛍光時間が 60 秒以上と設定していた(20)。そこで、吻合部血流を評価するために、私は ICG 蛍光発光に要する時間に着目した。本研究では、double-stapling technique (DST)吻合を行った左側大腸癌手術において、ICG 蛍光時間と縫合不全との相関を調査することを目的とした。

2. 対象と方法

2-1 研究デザインと対象患者

当院のデータベースを後方視的に検討した。2018年11月から2022年7月までにICG 蛍光法を用いて DST 吻合を行った患者で、大腸癌と組織学的に診断された患者、開腹手術・腹腔鏡下手術・ロボット支援下手術のいずれかの方法で手術を施行した患者を対象患

者とした。除外基準は、胃や肝臓などの他臓器の同時切除を施行した患者、ICG またはヨウ素アレルギーの既往のある患者とした。直接浸潤により他臓器合併切除を施行した患者は、本研究に含まれた(Fig.1)。本研究は上尾中央総合病院の倫理委員会の承認を得た(承認番号 1062)。すべての手順は、人体実験に関する責任ある委員会の倫理基準および 1964 年のヘルシンキ宣言に従って行われた。インフォームドコンセントは、後方視的研究デザインであるためオプトアウトが用いられた。

2-2 研究評価項目

主要評価項目は、ICG 蛍光時間と縫合不全との相関であった。副次評価項目は、縫合不全の高リスク群における最大発光までのカットオフ時間を求め、ICG 蛍光時間がカットオフ値より長い患者群での縫合不全のリスク因子を明らかにすることであった。

縫合不全の定義は、CT 検査もしくは造影検査で吻合部が離開していると判断できた症例とした。発熱・腹痛・ドレーンの混濁など臨床症状が出現した後に CT 検査を施行して縫合不全と判断した。本研究の施設では術後に CT 検査や造影検査を全患者には行っていないため、無症状の縫合不全の症例は含まれなかった。合併症の重症度は Clavien-Dindo(CD) 分類に従って分類した。

2-3 手術手技と血流評価方法

腸閉塞のリスクがある症例以外は、全例に前処置を行った。血管を先行切離した後に直腸間膜全切除(total mesorectal excision : TME)/直腸間膜部分切除(tumor-specific mesorectal excision : TSME)もしくは全結腸間膜切除(complete mesocolon excision : CME)を行い、肛門側腸管はリニアステープラーで切離した。脾弯曲授動は、吻合部に過度のテンションがかかった場合のみ行った。検体は臍ポートもしくは開腹創から摘出した。腸間膜を処理し、辺縁動静脈を結紮切離した後に、口側腸管の切離線を決定した。腹腔外操作では、腸管に緊張がかからないように留意した。末梢静脈のカテーテルから ICG(1 症例あたり 12.5mg : ICG25mg を注射用水 10ml に溶解した中の 5ml を使用)を投与し、その後生理食塩水 20ml を急速静注した。

ICG 投与後、da Vinci Xi (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA), VISERA ELITE II (OLYMPUS, Shinjuku, Japan), the Image1 S System (KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen, Germany)いずれかの赤外線モードを用いて、口側の ICG 発光腸管と肛門側の ICG 非発光腸管の境界を視覚化した。カメラは腸管から約 5cm の位置に固定し、手術室の照明はすべて消灯して外光を排除した。ICG 投与後に生理食塩水を急速投与した瞬間を 0 秒と設定し、口側腸管の血流が最大とみなした時点までの時間を記録した。最大値は、口側腸管がよく発光され、それ以上明るくならない時点と定義した。

切離予定線での発光が乏しい場合は、切離線を発光が良好な部位に変更した(Fig.2)。吻

合はサーキュラーステープラー(25mm ILS or Powered Circular, Ethicon Endo-Surgery, OH, USA)を用いて DST 吻合した。吻合完了後、大腸内視鏡を用いてエアリークテストを全例に実施した。吻合部が肛門縁に近い場合や、術前に化学療法を実施していた場合には、一時的回腸人工肛門を造設もしくは経肛門ドレーンを留置した。仙骨前面ドレーンは全症例に留置した。

2-4 術後管理

術後の食事は、通常手術翌日の昼食から再開した。術後 1 日目と 4 日目に血液検査を施行した。術後 4 日目の採血結果が問題なければ、排便後にドレーンを抜去した。

2-5 統計解析

カテゴリー変数は患者数およびパーセンテージ、連続変数は中央値および範囲を記載した。2 群間のカテゴリー変数の比較にはカイ 2 乗もしくはフィッシャーの正確検定、連続変数の比較にはウィルコクソン順位和検定を使用した。P<0.05 を統計学的な有意差と定義した。ICG 蛍光時間を感度および特異度の指標とし、縫合不全発生率のカットオフ値を特定するために receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いた。全ての統計解析は the JMP software, version 16.1.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。

3. 結果

3-1 患者および腫瘍の特徴

DST 吻合を伴う大腸切除術を施行した左側大腸癌患者 217 例を分析した。全患者を縫合不全群(21 例, 9.7%)と非縫合不全群(196 例, 90.3%)の 2 群に分類した。患者および腫瘍の特徴を Table 1 に示した。

腫瘍閉塞は、術前に大腸内視鏡が通過できなかった症例と定義した。縫合不全群では非縫合不全群と比較して腫瘍閉塞の頻度が高く(47.6% vs. 25.5%; $p = 0.041$)、前処置を施行した症例は少なかった(66.7% vs. 89.3%; $p = 0.01$)。縫合不全群では腫瘍径も長かった(60.0 mm vs. 40.0 mm; $p = 0.047$)。また、直腸癌と診断された症例は縫合不全群で多かった($p = 0.005$)。

3-2 手術成績

手術成績を Table2 に示した。手術時間は縫合不全群が非縫合不全群より長かった(383 vs. 275 分; $p = 0.003$)。縫合不全群 21 例の中で、3 例が抗生剤加療を必要とし(CD grade II)、8 例がドレーンの入れ替えを必要とし(CD grade IIIa)、10 例が再手術(人工肛門造設術)を必要とした(CD grade IIIb)。死亡例はなかった。

3-3 口側腸管の ICG 蛍光法評価

口側腸管の血流に関する評価を Table3 に示した。ICG 最大蛍光時間の中央値は縫合不全群(32 秒[25-58 秒])が非縫合不全群(28 秒[10-45 秒])と比較して有意に長かった($p=0.0002$)。ROC 曲線を用いて縫合不全発症のカットオフ値を求めると、31 秒であった(AUC 0.745)。また、予定切離線の蛍光が不良であった 20 例(9.2%)は、切離線の変更を要した。予定切離線を変更した 20 例のうち 1 例は縫合不全を発症したが、19 例は縫合不全を発症しなかった。

3-4 ICG 蛍光時間が 31 秒以上の患者および腫瘍の特徴

ICG 蛍光時間が 31 秒以上の患者および腫瘍の特徴を Table4 に示した。縫合不全群の患者は、非縫合不全群の患者と比較して、術前のアルブミン値が低く(3.4 mg/dl [range: 2.6–4.4] vs. 3.9 mg/dl [range: 2.6–4.9], $p = 0.016$)、腫瘍閉塞の率が高く(61.5% vs. 17.8%, $p = 0.004$)、前処置が少なく(53.8% vs. 91.1%; $p = 0.005$)、腫瘍径が大きかった(65 mm [range: 40–90] vs. 35 mm [range: 4.0–100], $p < 0.001$)。

4. 考察

本研究では、ICG の最大発光に要する時間が、縫合不全の発生と関連していることが明らかになった。最近の研究では、ICG 蛍光法を用いたナビゲーション手術は縫合不全発生

率を減少させるのに役立つと結論づけられている(16-24, 27). しかし, ICG 蛍光時間が縫合不全に与える影響に焦点をあてた報告はほとんどない. 本研究では, 世界中の大腸外科医にとってやりやすい方法で, この臨床的な疑問を解決した. 本研究の主な欠点は, 1 人もしくは 2 人の外科医による最大発光とみなした時点の主観的認識である. 本研究の主な利点は, 手頃な価格の薬剤と環境しか使用しなかったことであり, 専用のソフトウェアや技術者を用いた先行研究と比較して, より実用的であると考えられる(26, 27).

縫合不全を予防するためには, 吻合部位の腸管血流を正確に評価することが重要である. 腸管色調を確認して血流を評価するような従来の機械を使用しない方法以外にも, ドップラー超音波, 経腹レーザードップラー流量計, 酸素分光法, ソフトウェアを用いた定量分析など, 機械を用いた方法がある(12-15). しかし, これらの方法は日常臨床における手技の難しさや煩雑さから, 広く普及していないのが現状である. ICG は 1960 年に Fox らによって導入され(25), 現在は心, 肝胆膵, 移植, 形成外科などでの血流評価など, 様々な場面で使用されている(28-31). 蛍光イメージングと ICG はどちらも現実的で安全だと考えられている. 本研究での手技は, ICG 投与後に NIR カメラシステムを使用するのみの簡単な手順で行うことができる.

これまでの研究では, ICG 蛍光法を用いて予定切離線を変更することにより, 縫合不全を減少させることが示唆されてきた(16-24). 本研究では, 20 例(9.2%)の患者で切離線を血流良好な部位に変更した. 20 例のうち 19 例は縫合不全発症を防ぐことができた可能性が

あるが、切離線を変更した1例と血流良好と判断して切離線を変更しなかった20例の患者、計21例(9.7%)が縫合不全になった。そこで、血流が良好な領域での ICG 蛍光発光に要する時間に着目した。ICG 蛍光時間は縫合不全群で有意に延長した。2群の中央値の差は4秒しかないが、実際に時間を測定してみると、染まり始めの時間を含めて、縫合不全群と非縫合不全群の間に明確な差があることが分かる。最初は秒数のみで判断するのは難しいかもしれないが、毎回時間を測定していれば、ICG 時間が早いか遅いかは容易に判断できるようになる。そのため、ICG 時間を測定しながら腸管血流を確認することは非常に有効であると考えられる。そして、その結果が31秒以上であれば、縫合不全の危険性があると危惧するべきである。

これまでの研究では、吻合部血流以外にも、性別、腫瘍の位置、吻合部のテンション、術前化学放射線療法など様々な縫合不全のリスク因子が報告されている(4-11)。したがって、予定切離線を変更しなかった患者での縫合不全には、他の因子が影響している可能性がある。また、ICG 蛍光時間が31秒以上の症例全例が縫合不全を発症するというわけではない。そこで、縫合不全のリスク因子を特定するために、ICG 時間が31秒以上の症例58例を分析し、術前アルブミン値低値、腫瘍閉塞、腫瘍径が大きいことが縫合不全に有意に関連していることを確認した。上記因子をみだす症例で縫合不全を完全に予防することは難しいかもしれないが、一時的回腸人工肛門造設術を同時に施行することで重篤な合併症を回避することはできる。重要なことは、これら4つの因子を術前または術中に確認するこ

とで、外科医が回腸人工肛門造設術などの縫合不全予防策を講じることができることである。理論上は、ICGは術前・術中にリスク因子が判明している症例の重篤な合併症を回避するだけでなく、予定切離線を変更することで縫合不全を予防するのに役立つと考えられる。

大腸手術で使用されるICGの投与量は正確には決まっていない。先行研究では、ICGは2.5-25mg投与されていた(16-24, 31)。溶解液の半分を使用するのが簡便であることから、本研究では12.5mgを使用することにした。この容量は、研究期間中に腸管血流と蛍光時間を評価するのに十分な量ではあったが、体重1kgあたりの濃度にばらつきが出る結果となり、これが本研究の潜在的なバイアスになる可能性については留意すべきである。なお、副作用は観察されなかった。しかし、ICGの投与量を含む投与手順の標準化については、今後の臨床研究で取り組む必要がある。

本研究には、いくつかのリミテーションがある。第一に、本研究は単一施設の後方視的研究である。したがって、選択バイアスの影響を受けている可能性がある。縫合不全のリスク因子の多変量解析は、縫合不全の患者数が少なかったため、本研究では施行できなかった。このバイアスを排除するために、より大規模な、よくコントロールされたもしくはランダム化されたさらなる研究が必要である。第二に、ICG最大蛍光時間の評価が1人もしくは2人の術者の主観的な認識であったことである。主観的な評価は研究結果にバイアスをもたらす可能性もあるが、今回の研究では、共通の認識をもつ2人の外科医のどちら

かが全ての手術に入っていたため、この研究結果は有意義であると考えられる。第三に、腸管血流の観察に3種類のカメラを用いたことである。しかし、この3種類のシステムは新しく、ICG 蛍光発光を検出するために最適化されているものである。したがって、私の研究結果に対する影響は、現時点ではほとんどないと考えている。第四に、私は直腸断端の血流評価をしなかった。腸管血流以外にも縫合不全の様々なリスク因子があるため、ICG 蛍光法の評価のみでは縫合不全を減少させるためには不十分である。しかし、ICG 蛍光法は外科医が大腸癌手術の質を向上させるのに役立つと考えている。

5. 結論

結論として、ICG 蛍光時間が縫合不全群において有意に延長されることを示した。実際、ICG 蛍光時間が31秒の患者は、術後縫合不全を発症する確率が有意に高かった。さらに、ICG 蛍光時間が31秒以上の患者のうち、術前アルブミン値低値、腫瘍閉塞、前処置なし、腫瘍径が大きい患者は縫合不全発症のリスクがより高いことが分かった。今後 ICG 蛍光時間が予測因子として検証されれば、ICG は外科医にとって縫合不全発症率を低下させるための有意な意思決定ツールになるだろう。

6. 引用文献

- 1) 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.* 2011;253:890-9.
- 2) Kang J, Choi GS, Oh JH, Kim NK, Park JS, Kim MJ, et al. Multicenter analysis of long-term oncologic impact of anastomotic leakage after laparoscopic total mesorectal excision: the Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Med (Baltim).* 2015;94:e1202.
- 3) Ramphal W, Boeding JRE, Gobardhan PD, Rutten HJT, de Winter L, Crolla R, et al. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer. *Surg Oncol.* 2018;27:730-6.
- 4) Qu H, Liu Y, Bi DS. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2015;29:3608-17.
- 5) Kawada K, Sakai Y. Preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique anastomosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22:5718-27.

- 6) Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17518 patients. *Colorectal Dis.* 2017;19:288-98.
- 7) Attard JA, Raval MJ, Martin GR, Kolb J, Afrouzian M, Buie WD, et al. The effects of systemic hypoxia on colon anastomotic healing: an animal model. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1460-70.
- 8) Kologlu M, Yorganci K, Renda N, Sayek I. Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Surgery.* 2000;128:99-104.
- 9) Ha GW, Kim JH, Lee MR. Oncologic impact of anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3289-99.
- 10) Leather RP, Shah DM, Kaufman JL. Comparative analysis of retroperitoneal and transperitoneal aortic replacement for aneurysm. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168:38-41.
- 11) Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013;148:65-71.

- 12) Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, Rohner A. Left-sided colon and colorectal anastomoses: Doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9:211-4.
- 13) Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, Mason RC. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:504-10.
- 14) Karliczek A, Benaron DA, Bass 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.* 2010;12:1018-25.
- 15) Kudzusz S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395:1025-30.
- 16) Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015;220:82-92.
- 17) Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, et al. The use

- of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013;27:3003-8.
- 18) Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2015;29:2046-55.
- 19) Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2017;31:4184-93.
- 20) Watanabe J, Ishibe A, Suwa Y, Suwa H, Ota M, Kunisaki C, et al. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Surg Endosc.* 2020;34:202-8.
- 21) Yanagita T, Hara M, Osaga S, Nakai N, Maeda Y, Shiga K, et al. Efficacy of intraoperative ICG fluorescence imaging evaluation for preventing anastomotic leakage after left-sided colon or rectal cancer surgery: a propensity score-matched analysis. *Surg Endosc.* 2021;35:2373-85.
- 22) Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and

meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018;22:15-23.

23) Ris F, Liot E, Buchs NC, Kraus R, Ismael G, Belfontali V, et al. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 2018;105:1359-67.

24) Shen Y, Yang T, Yang J, Meng W, Wang Z. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020;90:2193-200.

25) Fox I, Wood E. Indocyanine green; physical and physiologic properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1960;7:13.

26) D'Urso A, Agnus V, Barberio M, Seeliger B, Marchegiani F, Charles A, et al. Computer-assisted quantification and visualization of bowel perfusion using fluorescence-based enhanced reality in left-sided colonic resections. *Surg Endosc.* 2021;35:4321-31.

27) Kim JC, Lee JL, Park SH. Interpretative guidelines and possible indications for indocyanine green fluorescence imaging in robot-assisted sphincter-saving operations. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:376-84.

28) Hassan M, Kerdok A, Engel A, Gersch K, Smith JM. Near infrared fluorescence imaging with ICG in TECAB surgery using the da Vinci Si surgical system in a canine

model. *J Card Surg.* 2012;27:158-62.

29) Wakabayashi T, Cacciaguerra AB, Abe Y, Bona ED, Nicolini D, Mocchegiani F, et al.

Indocyanine green fluorescence navigation in liver surgery: a systematic review on dose and timing of administration. *Ann Surg.* 2022;275:1025-34.

30) Gerken A, Nowak K, Meyer A, Weiss C, Krüger B, Nawroth N, et al. Quantitative

assessment of intraoperative laser fluorescence angiography with indocyanine green predicts early graft function after kidney transplantation. *Ann Surg.* 2022;276:391-7.

31) Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, Nakamura S, Ueda T, Inoue T, et al.

Visualization of lymph/blood flow in laparoscopic colorectal cancer surgery by ICG fluorescence imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol.* 2016;23 (Suppl 2):S266-S74.

7. 謝辞

本論文の作成にあたり，多くの方々にご指導ご鞭撻を賜りました。

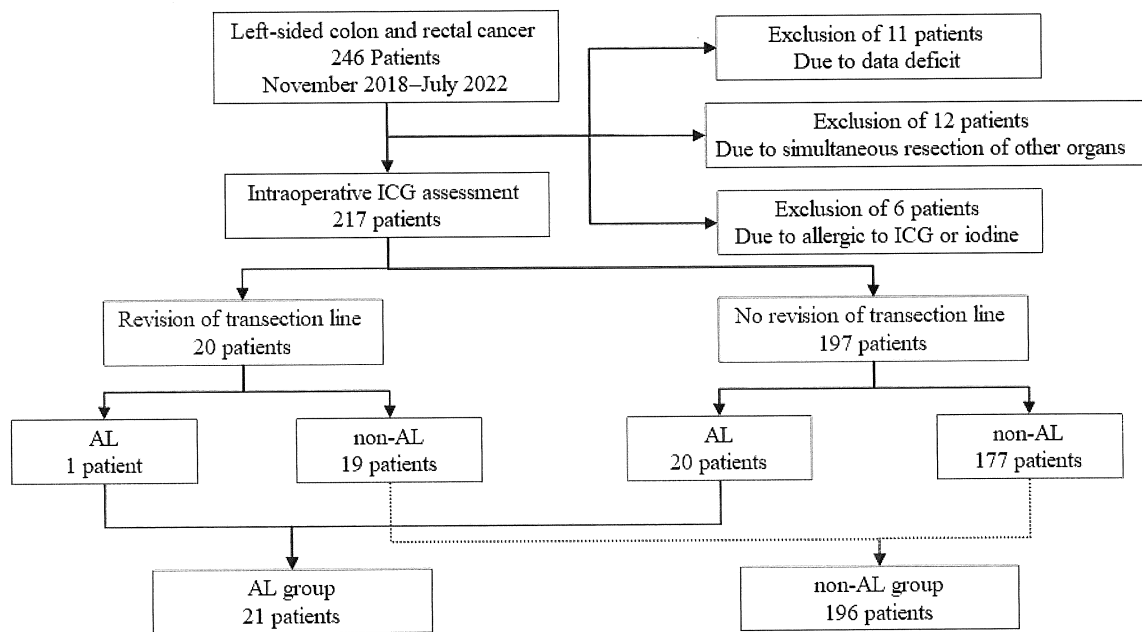
指導教官の北里大学医学部下部消化管外科学 内藤剛教授には終始適切なご指導を賜りました。ここに深謝の意を表します。

上尾中央総合病院外科若林剛先生，若林大雅先生，筒井敦子先生には，本論文の作成にあたり，多大なご助言・ご協力を頂きました。厚く御礼申し上げます。

英文校正にあたって Editage に感謝いたします。

8. 図表

Fig.1 本研究の患者のフローチャート



AL : anastomotic leakage

Fig.2 ICG 蛍光法の術中所見

腸間膜を処理し、辺縁動静脈を結紮切離した後に、ICG を静脈注射した。赤線は切離予定線。ICG 投与後、血流が良好な部位で蛍光が最大になるまでの所要時間を記録した。

A : ICG 蛍光法による血流評価で切離予定線まで血流良好なことを確認した。

B : ICG 蛍光法による血流評価により切離予定線は血流不良であることが分かり、予定より口側のライン（青点線）で切離した。

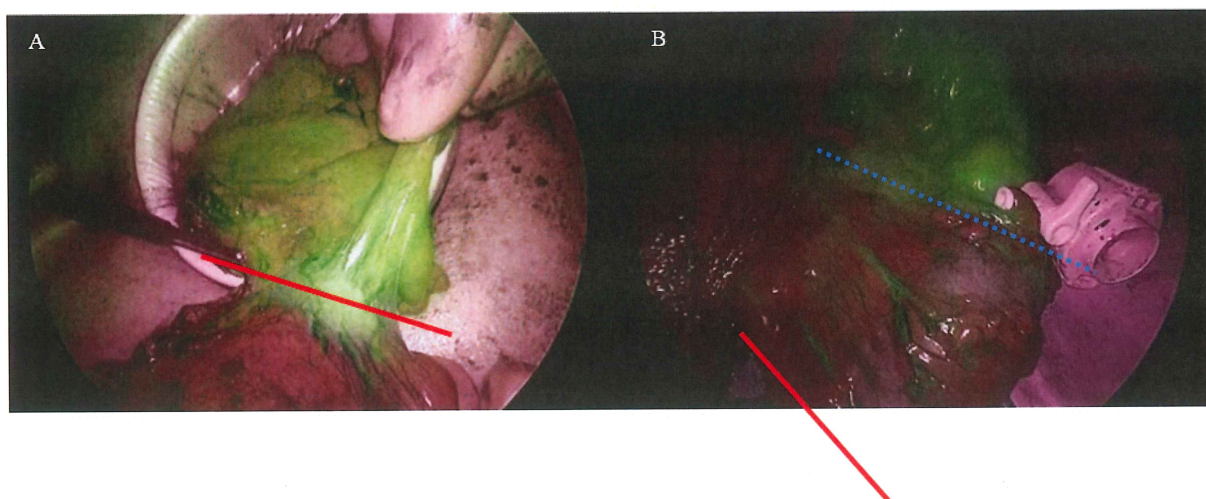


Table 1 患者および腫瘍の特徴

Table 1. Patient and tumor characteristics

Variable	AL group (N=21)	Non-AL group (N=196)	p value
Sex, n (%)			0.81
Male	15 (71.4)	132 (67.3)	
Female	6 (28.6)	64 (32.7)	
Age (years)	70 (40–84)	72 (33–92)	0.38
BMI (kg/m ²)	21.5 (18.1–31.0)	23.0 (15.1–38.4)	0.3
ASA physical status			0.64
I	2 (9.5)	26 (13.3)	
II	15 (71.4)	147 (75.0)	
III	4 (19.0)	23 (11.7)	
Diabetes mellitus	7 (33.3)	35(17.9)	0.14
Preoperative Albumin (g/dL)	3.8 (2.6–4.9)	3.9 (2.2–5.2)	0.31
Obstructive tumor	10 (47.6)	50 (25.5)	0.041*
Mechanical bowel preparation	14 (66.7)	175 (89.3)	0.01*
Tumor diameter (mm)	60.0 (8–90)	40.0 (4–110)	0.047*
UICC-TNM pStage			0.52
0–I	4 (19.0)	56 (28.6)	
II	7 (33.3)	51 (26.0)	
III	6 (28.6)	67 (34.2)	
IV	4 (19.0)	22 (11.2)	
Preoperative treatment			0.61
None	21 (100)	187 (95.4)	
Chemotherapy	0 (0)	9 (4.6)	
Location of the tumor, n (%)			0.005*
Sigmoid colon	5 (23.8)	86 (43.9)	
Rectalsigmoid colon	4 (19.0)	67 (34.2)	
Ra	11 (52.4)	34 (17.3)	
Rb	1 (4.8)	9 (4.6)	

Values are presented as mean, median value (range), or number (%) of patients.

*Statistically significant ($p < .05$).

Ra : rectum above the peritoneal reflection, Rb : rectum below the peritoneal reflection

Table 2 手術成績

Table 2. Perioperative outcomes

Variable	AL group (N=21)	Non-AL group (N=196)	p value
Operative time (min)	383 (230–665)	275 (124–830)	0.003*
Blood loss (ml)	30 (8–220)	20 (3–1464)	0.25
Operative procedure, n (%)			0.13
Laparoscopic	11 (52.4)	140(71.4)	
Robot-assisted	8 (38.1)	44 (22.4)	
Open	2 (9.5)	12 (6.1)	
Vessel ligation level			1
High ligation of IMA	17 (81.0)	161 (82.1)	
LCA preservation	4 (19.0)	35 (17.9)	
Operative procedure, n (%)			0.005*
Sigmoidectomy	5 (23.8)	86 (43.9)	
High anterior resection	1 (4.8)	44 (22.4)	
Low anterior resection	14 (66.7)	56 (28.6)	
Super low anterior resection	1 (4.8)	10 (5.1)	
Diverting ileostomy	6 (28.6)	37 (18.9)	0.39
Transanal drainage tube	14 (66.7)	93 (47.4)	0.11

Values are presented as mean, median value (range), or number (%) of patients.

*Statistically significant (p < .05).

IMA : inferior mesenteric artery, LCA : left colic artery

Table 3 口側腸管の ICG 蛍光法評価

Table 3. Evaluation of the perfusion demarcation of the proximal colon

Variable	AL group (N=21)	Non-AL group (N=196)	p value
Revision of the transection line according to ICG-FI	1 (4.8)	19 (9.0)	0.7
The perfusion time after ICG injection (second)	32 (25–58)	28 (10–45)	<0.001*
The perfusion time after ICG injection (second)			<0.001*
≤30 sec	8 (38.1)	151 (77.0)	
≥31 sec	13 (61.9)	45 (23.0)	

Values are presented as the mean and median value (range) of patients.

*Statistically significant (p < .05).

Table 4 ICG 蛍光時間が 31 秒以上の患者および腫瘍の特徴

Table 4. Patient and tumor characteristics with ICG fluorescence time of ≥ 31 seconds

Variable	AL group (N=13)	Non-AL group (N=45)	p value
Sex, n (%)			0.29
Male	8 (61.5)	35 (77.8)	
Female	5 (38.5)	10 (22.2)	
Age (years)	70 (57-84)	72 (42-86)	0.4
BMI (kg/m ²)	20.3 (18.1–31.0)	23.1 (17.5–38.3)	0.075
ASA physical status			0.88
I	1 (7.7)	6 (13.3)	
II	10 (76.9)	34 (75.6)	
III	2 (15.4)	5 (11.1)	
Diabetes mellitus	6 (46.2)	8 (17.8)	0.062
Preoperative Albumin (g/dL)	3.4 (2.6–4.4)	3.9 (2.6–4.9)	0.016*
Obstructive tumor	8 (61.5)	8 (17.8)	0.004*
Mechanical bowel preparation	7 (53.8)	41 (91.1)	0.005*
Tumor diameter (mm)	65.0 (40–90)	35.0 (4–100)	<0.001*
UICC-TNM pStage			0.29
0-I	1 (7.7)	13 (28.9)	
II	5 (38.5)	10 (22.2)	
III	4 (30.8)	16 (35.6)	
IV	3 (23.1)	6 (13.3)	
Preoperative treatment			1
None	13 (100)	45 (100)	
Chemotherapy	0	0	
Location of the tumor, n (%)			0.17
Sigmoid colon	3 (23.1)	15 (33.3)	
Rectalsigmoid colon	4 (30.8)	20 (44.4)	
Ra	6 (46.2)	7 (15.6)	
Rb	0 (0)	3 (6.7)	

Values are presented as mean, median value (range), or number (%) of patients.

*Statistically significant ($p < .05$).