

腹腔鏡下直腸がん術後縫合不全に対する ICG 蛍光法を用いた腸管血流評価の有効性に関するランダム化比較試験 (EssentiAL study)

Watanabe J, Takemasa I, Kotake M *et al* : Blood Perfusion Assessment by Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Minimally Invasive Rectal Cancer Surgery (EssentiAL trial) : A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* **278** : e688-e694, 2023

渡邊 純¹, 竹政 伊知朗²

¹ 横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター外科

² 札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科学講座

Point

- 腹腔鏡手術（ロボット支援手術も含む）を受ける直腸がん患者に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験の結果、インドシアニングリーンを用いた蛍光観察による腸管血流評価は、蛍光観察を実施しない場合と比較し、主要評価項目である術後縫合不全発生率を統計学的に有意に低下させることを実証した。
- 直腸がん患者を対象とした前向き臨床試験によって、インドシアニンググリーンを用いた蛍光観察による腸管血流評価が術後縫合不全発生率を低下させることを示したのは世界初であり、本試験の結果より、直腸がん術後縫合不全予防に対する標準治療として、インドシアニンググリーンを用いた蛍光観察による腸管血流評価を施行することが推奨される可能性が示された。

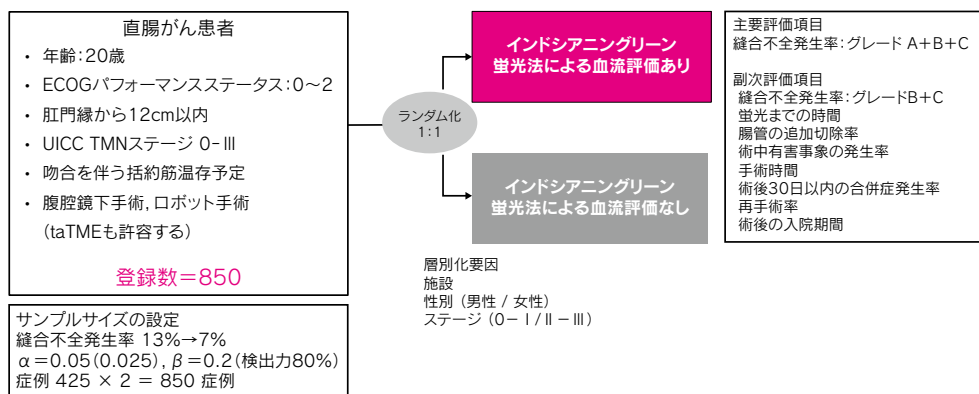
Keyword

直腸がん, 縫合不全, 腹腔鏡手術, インドシアニンググリーン, 蛍光観察

* 目的

大腸がんは世界で2番目に多いがんであり、2019年には220万人近くが新たに罹患し、110万人が死

亡している¹⁾。これらの大腸がん患者のうち、約3分の1が直腸がんである。直腸がん手術において、術後の縫合不全は最も重大な合併症の一つであり、患者の11~15%に起こり、再手術率や入院期間を

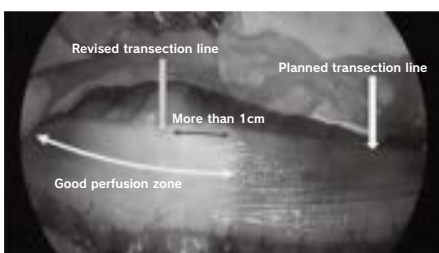


図① EssentiAL 試験

(紹介論文より改変引用)

- ・吻合の直前に、インドシアニンググリーン蛍光法による血流評価をおこなう。
- ・インドシアニンググリーン 12.5 mg/5 mL を注入し、20 mL の生理食塩水でフラッシュ施行する。
- ・近赤外腹腔鏡システム (ストライカー 1588AIM または 1688AIM を使用)。

腸管の血流良好	60 秒以内に吻合予定線まで腸管が蛍光観察される
腸管の血流不良	61 秒以上に吻合予定線まで腸管が蛍光観察される
腸管の血流なし	吻合予定線まで腸管が蛍光観察されない



腸管血流不良または血流なしの場合、良好な灌流ゾーンを特定した後、この良好な灌流ゾーンの端から口腔側に向かって 1 cm 以上口腔側まで追加切除を施行した後に吻合をおこなう。

図② インドシアニンググリーン蛍光法による腸管血流評価の方法

(紹介論文より改変引用)

増加させることで短期成績を著しく悪化させる。さらに、局所再発率やがん特異的同時生存率などの長期転帰も影響を受けるとの報告もある²⁾³⁾。手術操作による縫合不全の原因は、不完全な吻合、吻合部の張力、吻合部の血流障害である。一般的に、吻合部の血流は、術中に外科医が切除断端からの出血、腸間膜の拍動の触知、腸管の色調などのさまざまなパラメータで評価するが、いずれも術者の主観によるところが大きいという問題点があった。

一方、腹腔鏡近赤外光観察システムを用いると、インドシアニンググリーンを静注することで、吻合部位の血流をリアルタイムに蛍光観察することが可能である。しかし、直腸がん手術における術後縫合不

全の予防に、インドシアニンググリーン蛍光観察が真に有用であるかを評価する第Ⅲ相ランダム化比較試験の結果はまだ示されていなかった。

今回の EssentiAL 試験では、腹腔鏡手術 (ロボット支援手術も含む) を受ける直腸がん患者の術後合併症である縫合不全予防において、インドシアニンググリーン蛍光観察による腸管血流評価の有効性を検証することを目的とし、多施設共同第Ⅲ相ランダム化比較試験 (jRCTs031180039) を施行した (図①)。

* 方法

腫瘍下縁が肛門縁から 12 cm 以内の cStage 0-Ⅲ



直腸がんに対し腹腔鏡手術（ロボット支援手術も含む）を施行し肛門温存予定の患者を対象とした。インドシアニングリーン蛍光法による血流評価群 [ICG (+) 群] と非血流評価群 [ICG (-) 群] にランダム化割付を施行した。ICG (+) 群では吻合直前にインドシアニンググリーン 12.5 mg/5.0 mL を静注し近赤外光観察による血流評価を施行した。血流不良はインドシアニンググリーン投与から蛍光までの秒数 60 秒を基準とした (図2)。主要評価項目は縫合不全率(Grade A+B+C)とし、対照群を 13%、本法による 6%の低下を仮定し、全予定症例数を 850 例 (両側 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$) と設定した。

* 結果

全国 41 施設が参加し 2018 年 12 月～2021 年 2 月までに両群ともに 425 例が登録された。プロトコル治療前中止症例が 11 例であり、解析対象症例は 839 例となった。患者背景、手術アプローチ、術式は両群均等に割り付けられていた。肛門縁から腫瘍までの距離：8 vs 8 cm, 近位断端の距離：12.5 vs 13 cm, 遠位断端の距離 DM：3 vs 3 cm と両群で有意差を認めなかった。縫合不全発生率(Grade A+B+C)：7.6 vs 11.8% (RR 0.645, 96%CI 0.422-0.987, $p=0.041$) と ICG (+) 群で有意に発生率が低かった。縫合不全発生率 (Grade B+C)：4.7 vs 8.2% ($p=0.044$)、術後合併症発生率：19.4 vs 21.3% ($p=0.492$)、再手術率：0.5 vs 2.4% ($p=0.040$)、術後在院日数：13 vs 13 日 ($p=0.221$) と縫合不全発生率 (Grade B+C)、再手術率において ICG (+) 群で有意に発生率が低かった。

* 考察

EssentiAL 試験は、直腸がんに対する低侵襲手術において、従来の血流評価と比較してインドシアニンググリーン蛍光法を用いた血流評価の優越性を証明

するために実施された世界初の第Ⅲ相ランダム化比較試験である。しかし、実際の減少率は 4.2%(95%信頼区間 8.2%～0.2%：ICG-群 11.8%, ICG+群 7.6%) であり、期待された減少率 (6%) を下回った。当初、インドシアニンググリーン蛍光法を用いた血流評価は、蛍光観察することによって客観的に血流を評価できると考えられていた。しかし、インドシアニンググリーンの投与のタイミング、投与量、血流不良の判断を 60 秒を基準とするなど、評価法を規定していたが、血流不良の判断の実際は、蛍光強度の強弱や腸管の切離線の設定などの術者の主観によって評価されている側面があるということが明らかになってきた。今後、さらなる縫合不全の減少のためには、蛍光の定量などのより客観的な血流評価法の確立が望まれる。

* コメント

本研究により、インドシアニンググリーン蛍光法を用いた腸管血流評価により、有意に直腸がん術後縫合不全を予防できること示された。縫合不全の予防は、重症感染症による入院期間の延長や人工肛門造設による生活の質の低下を防ぐことが期待される。また、わが国から発信する世界初の明確なエビデンスによって、本方法が直腸がん術後縫合不全予防に対する標準治療となることが期待される。

文 献

- 1) Global Burden of Disease Cancer C, Kocarnik JM, Compton K *et al* : Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019 : A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol* 8 : 420-444, 2022
- 2) Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K *et al* : Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak : systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 253 : 890-899, 2011
- 3) Lu ZR, Rajendran N, Lynch AC *et al* : Anastomotic Leaks After Restorative Resections for Rectal Cancer Compromise Cancer Outcomes and Survival. *Dis Colon Rectum* 59 : 236-244, 2016