

「術中蛍光イメージング ガイドライン」

日本蛍光ガイド手術研究会

前文

2020 年に開催された第 3 回学術集会で、「ガイドライン形成に向けて」と題したプログラムが企画されました。そこでは、indocyanine green(ICG)を用いた術中蛍光イメージングのうち臨床使用が進展している 4 つの用途、即ち 1) 乳癌センチネルリンパ節生検、2) 下部消化管の血流評価、3) 肝区域同定、4) 蛍光胆道造影に注目し、これらの技術を有効かつ安全に利用するための合意形成の方法が論じられました。その後、各用途についてガイドラインを策定するプロジェクトチームが発足し、クリニカルクエスション(CQ)の設定、エビデンス収集と推奨原案の作成、外部委員を加えた評価を行いました。2022 年の第 5 回学術集会における協議を経て、今回、本研究会として初めてのガイドラインを公表する次第です。本ガイドラインを、手術室で蛍光イメージングを安全かつ有効に使用するための資料としてご活用いただければ幸甚です。

日本蛍光ガイド手術研究会 代表世話人 吉田昌

ガイドライン作成プロジェクト 委員長 戸井雅和，石沢武彰

総論

I. 目的

・本ガイドラインの目的は、ICG を用いた術中蛍光イメージングを

1) 乳癌センチネルリンパ節生検

2) 下部消化管の血流評価

3) 肝区域同定

4) 蛍光胆道造影

の 4 つの目的で使用する際の、適正な使用法（試薬の投与経路や撮像タイミングなど）と期待される効果を提示することである。

・本ガイドラインは、文献検索で得られたエビデンスに基づき、各領域の専門家のコンセンサスを得て作成されており、実臨床で術中蛍光イメージングを有効に利用するための指針として活用することができる。

・一方、上記技術の特殊性（術中診断が主用途であり明確なエンドポイントが定めにくい、治療薬のような厳格な容量設定試験がほとんど行われていない、など）から、各推奨のエビデンスレベルが十分とは言えない、という点に注意が必要である。つまり、本ガイドラインは、記載外の実施法を制限するものではない。また実用にあたっては、患者背景や各施設の手術環境、保険適用の範囲を考慮し、推奨内容が合致するか検討する必要がある。

II. 方法

i) 研究体制

・術中蛍光イメージングの用途別に以下の代表施設と主副担当者を定めた。

1) 乳癌センチネルリンパ節生検:

・京都大学 大学院医学研究科 外科学講座 乳腺外科分野

主担当 川島 雅央、副担当 戸井 雅和

2) 下部消化管の血流評価

・国立がん研究センター東病院 大腸外科／医療機器開発推進部門

主担当 長谷川 寛、副担当 伊藤 雅昭

3) 肝区域同定

・昭和大学横浜市北部病院 消化器センター 外科

主担当 榎並 延太

・昭和大学医学部 外科学講座 消化器・一般外科部門

副担当 青木 武士

4) 蛍光胆道造影

・東京大学大学院 医学系研究科 肝胆膵外科

主担当 河口 義邦、副担当 長谷川 潔

ii) CQ の設定と推奨原案の作成

・各用途において術中蛍光イメージングを実際に使用する際に生じる疑問点、特に「技術的側面（ICG の投与法や撮像方法、技術の使い分け、など）」と「期待される効果」に注目し、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。

・各論に記載する検索式を用い、2022 年 7 月末の ePub 公表分までを含む文献検索を実施、各 CQ で検討する文献を主副担当者で選択し推奨原案を作成した。下部消化管の血流評価に関して、ガイドライン改訂時は 2023 年 12 月末の ePub 公表分までを含む文献検索を実施した。

iii) 推奨案の合意形成

・4 つの用途ごとに評価委員会（各論に記載）を設置し、Delphi 法に準拠して各 CQ 回答案の推奨度について投票を行った（Google フォームによる無記名投票）。投票項目と解釈は、「I. 目的」に記載した術中蛍光イメージングの特殊性を考慮し、これらの技術に関する国際コンセンサス形成で採用された方法 [1-3]を参照した。即ち、CQ 推奨案に対し「強く同意する」、「弱く同意する」、「弱く同意しない」、「強く同意しない」、「棄権、わからない」の 5 段階で回答し、原則的に「強く同意する」と「弱く同意する」の総計が全体の 70%以上である場合に全体の意見集約が得られたと判断した。70%に満たない場合は、投票結果を公表し、問題点について十分に議論したうえで再

投票を実施した。2 回目の投票で「強く同意する」と「弱く同意する」の総計が全体の 70%に満たない場合、「推奨なし」と判断した。

・エビデンスレベルは、GRADE システム[4]に加え、術中蛍光イメージング開発段階の評価に使用された実績[5,6]のある IDEAL framework[7]を参考に、以下の3段階に分類した：

A・・・目的とする診断能あるいはアウトカムに関する質の高い RCT が複数ある。

またはバイアスの少ないメタアナリシスがある (IDEAL stage 3 に相当)

B・・・質の高い RCT はないが、対照群のある比較研究、または症例数が十分

(30 例以上)な前向き研究がある (IDEAL stage 2b に相当)

C・・・小規模 (10 例未満) の症例報告しかない (IDEAL stage 1, 2a に相当)

・Delphi 法を経た CQ 推奨案は日本蛍光ガイド手術研究会 第 5 回学術集会における特別企画で公表し (2022 年 9 月 17 日)、議論を集約して最終稿を作成した。

iv) その他

・本ガイドラインの作成に要した資金は日本蛍光ガイド手術研究会の支援によるものである。その他の組織や企業からの支援は受けていない。

・代表施設 主副担当者および評価委員会委員の利益相反（COI）を別添Ⅰとして掲載する。日本医学会の COI 規程[8]において、各項目の金額区分③に該当する場合は経済的 COI ありと見なし、関連する CQ の回答を棄権した。

各論

1) 乳癌センチネルリンパ節生検

i) 技術概要

・乳癌手術において、乳房に ICG を局所注射し、蛍光イメージングを用いて腋窩に向かうリンパ流を追跡することでセンチネルリンパ節を同定し、リンパ節の転移診断を行う技術を対象とする。

ii) CQ 設定

・乳癌センチネルリンパ節生検に関する5つの CQ を設定した。

CQ1: 乳癌センチネルリンパ節生検における、ICG の至適投与濃度と投与量は？

CQ2: 乳癌センチネルリンパ節生検における、ICG の適切な投与部位と観察方法は？

CQ3: 色素法に ICG 蛍光法を併用してセンチネルリンパ節生検を行うことは勧められるか？

CQ4: ICG 蛍光法単独でセンチネルリンパ節生検を行うことは勧められるか？

CQ5: ICG 蛍光法を RI 法と併用してセンチネルリンパ節生検を行うことは勧められるか？

ii) 検索式

・文献検索には以下の検索式を用いた。

("fluorescence imaging"OR "fluorescent imaging" OR "near infrared" OR
"indocyanine green" OR "ICG" OR "ALA" OR "aminolevulinic acid" OR
"fluorescein" OR "IRDye" OR “fluorophore" OR "fluorogenic agent")
AND ("breast" OR "mammary" OR "mastectomy") AND ("lymph" OR
"lymphatic" OR "sentinel" OR "basin")

iii) 評価委員会

・以下の専門家に評価委員を依頼した。

井本 滋（杏林大学医学部附属病院 乳腺外科）

木下 貴之（国立病院機構東京医療センター 乳腺外科）

坂井 威彦（がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺外科）

枝園 忠彦（岡山大学病院 乳腺内分泌外科）

杉江 知治（関西医科大学附属病院 乳腺外科）

杉本 健樹（高知大学医学部附属病院 乳腺センター）

高田 正泰（京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学）

唐 宇飛（久留米大学医学部 外科学講座 乳腺・内分泌外科学）

増田 慎三（名古屋大学大学院医学系研究科

病態外科学講座 乳腺・内分泌外科学）

山神 和彦（神鋼記念病院 乳腺センター）

（50 音順，敬称略）

・外科診療の年数や当該技術の使用経験に関する事前アンケートの結果を表 1a に示す。

iv) Delphi voting 概要

・第一回の投票における回答率は 100%であった。5 つの CQ のうち、すべての CQ 推奨案に関して、第一回の投票で総計 70%以上の同意が得られ、コンセンサス形成ありと判断した。第二回の投票は不要であった。

v) CQ 推奨

・Delphi voting を経て同意が得られた、各 CQ の推奨案を表 2a と別添 2「ガイドライン要約」に示す。また、エビデンスの強さ、サイエンティフィックステートメントおよび評価委員コメントを別添 3「CQ 評価シート」に、参考文献を別添 4 として掲載する。

2) 下部消化管の血流評価

i) 技術概要

・下部消化管疾患に対する予定手術において、ICG を静脈内投与し、蛍光イメージングを用いて術中に再建腸管の血流の有無を評価する技術を対象とする。

ii) CQ 設定

・下部消化管の血流評価に関する 8 つの CQ を設定した。

CQ1: ICG の推奨投与量はいくらか？

CQ2: どのような環境で血流評価を行うことが推奨されるか？

CQ3: どのようなタイミングで血流評価を行うことが推奨されるか？

CQ4: どのように血流の有無を判断することが推奨されるか？

CQ5: どのように手術プランを変更することが推奨されるか？

CQ6: 右側結腸切除術において、血流評価を行うことは推奨されるか？

CQ7: 左側結腸切除術において、血流評価を行うことは推奨されるか？

CQ8: 直腸切除術において、血流評価を行うことは推奨されるか？

ii) 検索式

("fluorescence imaging" OR "fluorescent imaging" OR "near infrared imaging" OR "fluorescence angiography" OR "indocyanine green") AND ("colorectal" OR "colon" OR "rectal" OR "anterior resection" OR "sphincter")

iii) 評価委員会

・以下の専門家に評価委員を依頼した。

石原 聡一郎（東京大学 腫瘍外科・血管外科）

猪股 雅史（大分大学医学部 消化器・小児外科学講座）

河田 健二（倉敷中央病院 外科）

竹政 伊知朗（大阪国際メディカル&サイエンスセンター）

塚田 祐一郎（国立がん研究センター東病院 大腸外科）

内藤 剛（北里大学医学部 下部消化管外科学）

濱田 円（関西医科大学附属香里病院 外科）

柳 舜仁（川口市立医療センター 消化器外科）

和田 聡朗（岸和田市民病院 外科）

渡邊 純（関西医科大学附属病院 下部消化管外科）

(50 音順, 敬称略)

- ・外科診療の年数や当該技術の使用経験に関する事前アンケートの結果を表 1b に示す。

iv) Delphi voting 概要

- ・第一回の投票における回答率は 100%であった。8 つの CQ のうち、すべての CQ 推奨案に関して、第一回の投票で総計 70%以上の同意が得られ、コンセンサス形成ありと判断した。第二回の投票は不要であった。

v) CQ 推奨

- ・Delphi voting を経て同意が得られた、各 CQ の推奨案を表 2bと別添 2「ガイドライン要約」に示す。また、エビデンスの強さ、サイエンティフィックステートメントおよび評価委員コメントを別添 3「CQ 評価シート」に、参考文献を別添 4 として掲載する。

3) 肝区域同定

i) 技術概要

・肝臓手術において解剖学的肝切除を施行する際に、ICG を主に門脈、または静脈などに投与し、肝区域同定を評価する技術を対象とする。

ii) CQ 設定

・肝区域同定法に関する 5 つの CQ を設定した。

CQ1: ICG を用いた陽性染色による肝区域同定法に望ましい投与経路、投与量は？

CQ2: ICG を用いた陰性染色による肝区域同定法に望ましい投与経路、投与量は？

CQ3: 肝区域同定において、従来の色素法(肉眼による確認)と ICG 陽性染色法(蛍光イメージングによる確認)とどちらが有効か？

CQ4: ICG 蛍光イメージングを用いた肝区域同定における陽性染色法と陰性染色法の使い分けは？

CQ5: ICG 蛍光イメージングによる肝区域同定法は手術成績の向上に寄与するか？

ii) 検索式

#1. ("fluorescence imaging" OR "fluorescent imaging" OR "near infrared imaging" OR "indocyanine green" OR "ICG") AND

("hepatectomy" OR "liver resection" OR "hepatic segment" OR "liver segment" OR "anatomic*")

#2. ("positive stain*" OR "negative stain*" OR "counterstain*" OR "counter stain*")

iii) 評価委員会

・以下の専門家に評価委員を依頼した。

池上 徹（東京慈恵会医科大学外科学講座 肝胆膵外科）

板野 理（国際医療福祉大学 成田病院 消化器外科）

井上 陽介（がん研有明病院 消化器センター 肝・胆・膵外科）

江口 晋（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

長崎大学病院 移植・消化器外科）

大塚 由一郎（東邦大学医療センター大森病院 消化器センター外科

肝胆膵外科部門）

田中 肖吾（大阪公立大学大学院 外科学講座 肝胆膵外科）

長谷川 潔（東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科）

波多野 悦朗（京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科）

伴 大輔（国立がん研究センター 中央病院 肝胆膵外科）

若林 剛（上尾中央総合病院 外科）

（50 音順，敬称略）

・外科診療の年数や当該技術の使用経験に関する事前アンケートの結果を表 1c に示す。

iv) Delphi voting 概要

・第一回の投票における回答率は 100%であった。5 つの CQ のうち、すべての CQ 推奨案に関して、第一回の投票で総計 70%以上の同意が得られ、コンセンサス形成ありと判断した。第二回の投票は不要であった。

・なお、一部の評価委員から、第一回投票の後に、「強い推奨」と「弱い推奨」に対し、「強く同意」と「弱く同意」する、という回答があるのは混乱を来す、との指摘があった。今回は当初の規定に基づき、「強く同意」と「弱く同意」を合わせて 70%以上あれば推奨案に同意が得られたものとしたが、上記意見があったことを付記する。

v) CQ 推奨

・Delphi voting を経て同意が得られた、各 CQ の推奨案を表 2cと別添 2「ガイドライン要約」に示す。また、エビデンスの強さ、サイエンティフィックステートメントおよび評価委員コメントを別添 3「CQ 評価シート」に、参考文献を別添 4 として掲載する。

4) 蛍光胆道造影

・胆嚢摘出術を中心に、肝切除など胆管解剖の確認目的に応用可能である。主に ICG を経静脈的に全身投与し、胆汁中に排泄される ICG が近赤外光にて励起光を呈することから胆汁の経路を蛍光として観察可能となる技術を対象とする。

ii) CQ 設定

・蛍光胆道造影に関する 6 つの CQ を設定した。

CQ1: ICG を用いた蛍光胆道造影を腹腔鏡下胆嚢摘出術に使用する場合、

手術中に投与を行う場合の推奨投与量・タイミングは？

CQ2: 腹腔鏡下胆嚢摘出術において胆管解剖の確認には従来の白色光

(腹腔鏡下、肉眼による確認)と ICG 蛍光胆道造影(蛍光イメージングによる確認)とどちらが有効か？

CQ3: ICG を用いた蛍光胆道造影を腹腔鏡下胆嚢摘出術に使用することで

術中・術後アウトカムへの寄与は？

CQ4: ICG を用いた蛍光胆道造影を開腹手術に用いる際に腹腔鏡下手術と違った

注意点は？

CQ5: ICG を用いた蛍光胆道造影を腹腔鏡下胆嚢摘出術に使用する場合、

手術中投与以外の有効な投与量、タイミングは？

CQ6: ICG を用いた蛍光胆道造影を腹腔鏡下胆嚢摘出術に使用する場合、

静脈注射以外の有効な ICG 投与経路は？

ii) 検索式

("fluorescence" OR "fluorescent" OR "near infrared imaging" OR
"indocyanine green" OR "ICG") AND ("cholecystectomy" OR "bile duct"
OR "biliary tract" OR "cholangiography" OR "cholangiogram" OR "Calo's
triangle")

iii) 評価委員会

・以下の専門家に評価委員を依頼した。

赤星 径一（東京医科歯科大学 肝胆膵外科）

伊藤 橋司（東京大学 肝胆膵外科）

大塚 将之（千葉大学 肝胆膵外科）

海堀 昌樹（関西医科大学 肝臓外科）

小松 昇平（神戸大学 肝胆膵外科）

櫻岡 佑樹（獨協医科大学 肝・胆・膵外科）

西野 裕人（京都大学 肝胆膵・移植外科）

松村優（虎の門病院 消化器外科）

増田崇（大分大学 消化器・小児外科）

松田和広（昭和大学 消化器・一般外科）

森 俊幸（佼成病院 外科）

（50 音順，敬称略）

・外科診療の年数や当該技術の使用経験に関する事前アンケートの結果を表 1d に示す。

iv) Delphi voting 概要

・6 つの CQ すべてで第一回の投票で総計 70%以上の同意を得て、コンセンサス形成ありと判断した。委員 11 名のうち 1 名は体調不良のため voting に参加せず、10 名での投票とした。第二回の投票は不要であった。

v) CQ 推奨

・Delphi voting を経て同意が得られた、各 CQ の推奨案を表 2d と別添 2「ガイドライン要約」に示す。また、エビデンスの強さ、サイエンティフィックステートメントおよび評価委員コメントを別添 3「CQ 評価シート」に、参考文献を別添 4 として掲載する。

本編資料

I. 参考文献

1. Dip F, Boni L, Bouvet M, et al. Consensus Conference Statement on the General Use of Near-infrared Fluorescence Imaging and Indocyanine Green Guided Surgery: Results of a Modified Delphi Study. *Ann Surg.* 2022 Apr 1;275(4):685-691. doi: 10.1097/SLA.0000000000000441 2. PMID: 33214476; PMCID: PMC8906245.
2. Wang X, Teh CSC, Ishizawa T, et al. Consensus Guidelines for the Use of Fluorescence Imaging in Hepatobiliary Surgery. *Ann Surg.* 2021 Jul 1;274(1):97-106. doi: 10.1097/SLA.0000000000000471 8. PMID: 33351457.
3. Dip F, Aleman J, DeBoer E, et al. Use of fluorescence imaging and indocyanine green during laparoscopic cholecystectomy: Results of an international Delphi survey. *Surgery.* 2022 Dec;172(6S):S21-S28. doi: 10.1016/j.surg.2022.07.012. PMID: 36427926.
4. 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム 第3版. 中外医学社. 2018.
5. Ishizawa T, McCulloch P, Muehrcke D, et al. Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for perfusion assessments, using the IDEAL framework. *BMJ Surg Interv Health Technol.* 2021 Oct 19;3(1):e000088. doi: 10.1136/bmjsit-2021-000088. PMID: 35047805; PMCID: PMC8749280.
6. Ishizawa T, McCulloch P, Stassen L, et al. Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for anatomy visualisation, using the IDEAL framework. *BMJ Surg Interv Health Technol.* 2022 Nov 4;4(1):e000156. doi: 10.1136/bmjsit-2022-000156. PMID: 36353184; PMCID: PMC9639126.
7. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet.* 2009 Sep 26;374(9695):1105-12. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61116-8. PMID: 19782876.
8. 日本医学会. 診療ガイドライン策定参加者資格基準ガイダンス. https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf