



Clinical impact of spacer placement surgery with expanded polytetrafluoroethylene sheet for particle therapy

藤中, 亮輔

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8882号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490107>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Clinical impact of spacer placement surgery with
expanded polytetrafluoroethylene sheet for particle therapy

粒子線治療における延伸ポリテトラフルオロエチレン製シート
を用いたスパーサー留置術の臨床的意義

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

肝胆膵外科学

(指導教員: 福本 巧 教授)

藤中 亮輔

(目的)

陽子線治療や炭素イオン線治療などの粒子線治療 (Particle therapy; PT) は、ブラッグピーク現象を特徴とし、周囲の正常組織への線量が低減され腫瘍への選択的な照射が可能となるため、悪性腫瘍に対する高い治療効果が期待できる。

しかし、優れた線量分布を有する PT であっても、腫瘍と消化管が広範に近接しているような症例では、消化管出血、腸穿孔などの重大な副作用を引き起こす可能性があり、根治的な照射は不可能とされてきた。

これらの問題を克服するために、我々は粒子線照射前に開腹下に腫瘍と消化管の間にスペーサーとして延伸ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene; ePTFE) 製シートを挿入し、術後に粒子線照射を施行する 2 段階治療 (Space-making particle therapy; SMPT) を考案し、これまで様々な腹部骨盤悪性腫瘍に対する SMPT の有用性を示してきた。

本研究では、ePTFE シートを用いたスペーサー留置術の安全性、有効性、および SMPT の長期成績について検討した。

(方法)

2006 年 9 月から 2019 年 6 月までに ePTFE シートによるスペーサー留置術を施行し、PT を受けた 131 例を対象とした。スペーサー留置術は神戸大学医学部附属病院および神戸海星病院で施行し、その後の PT は兵庫県立粒子線医療センターで施行した。対象患者の患者背景、手術成績、予後、有害事象について検討した。有害事象は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0) を用いて評価し、発症時期により急性期: スペーサー留置術から PT 終了まで、晩期: PT 終了後に分類した。

(結果)

全 131 例の内訳は男性 63 人、女性 68 人、年齢中央値は 60 歳であった。

スペーサー留置術の手術時間、出血量、術後在院日数の中央値はそれぞれ 173 分、70mL、9 日であった。手術から PT 開始までの期間の中央値は 22 日であり、130 例 (99.2%) が根治的 PT を完遂可能であった。

手術日からの生存期間中央値は 49.5 ヶ月で、3 年/5 年全生存率、3 年/5 年局所制御率はそれぞれ 60.5%/41.3%、76.5%/59.1% であった。

有害事象に関して、急性期では 4 例 (3.1%) にグレード 3 以上の合併症がみられた。1 例 (0.8%) は腸閉塞、1 例 (0.8%) は消化管穿孔、1 例 (0.8%) は腸管壊死、1 例 (0.8%) は内ヘルニアであった。晩期では 13 例 (9.9%) にグレード 3 以上の合併症がみられた。3 例 (2.3%) は ePTFE スペーサーの感染に伴う膿瘍形成、5 例 (3.9%) は消化管穿孔、1 例 (0.8%) はスペーサーが皮膚から露出した難治性皮膚潰瘍、1 例

(0.8%)はスペーサーが膀胱に迷入した膀胱瘻、3例(2.3%)は尿閉であった。全131例中10例(7.6%)でスペーサー抜去術を要した。

(考察)

ePTFEシートは生体適合性のある材料であり、血管グラフト、心臓パッチ、ヘルニア修復など、様々な医療用途に使用されてきた。シートの加工が容易であるため、症例毎にスペーサー形状の調整が可能であり、体内でスペーサー容積が変化することがないため、安定した根治的PTが可能であると考えられた。本研究では、スペーサー留置術後から早期にPTを開始することができ、高い局所制御率および比較的良好な生存率を認めた。これらの結果からePTFEスペーサー留置術は消化管に近接する悪性腫瘍に対するPTの根治的照射を可能にし、PTの適応拡大に寄与したと考えられる。

グレード3以上の重篤な急性期合併症を4例(3.1%)に認めたが、腫瘍が進行した1例を除く130例(99.2%)で、根治的PTが可能であった。本研究では、急性期合併症のPTへの影響は限定的であった。しかし、重篤な晩期合併症を13例(9.9%)に認めた。本研究ではSMPTの長期生存の可能性を示す一方で、PT終了後に非吸収性素材であるePTFEスペーサーが体内に遺残し続ける事に伴う晩期合併症のリスクがあることを示唆している。PT終了から晩期合併症の発症までの期間が長かったことから、非吸収性素材の持続的な刺激による臓器損傷や局所的な炎症反応が、これらの合併症の誘因となった可能性が考えられる。スペーサー感染や消化管穿孔などの晩期合併症をきたした場合は、ePTFEスペーサーの抜去が必要である。本研究の結果からePTFEスペーサー留置例では、慎重な経過観察と晩期合併症に対する迅速な治療介入が必要と考えられた。

近年、ポリグリコール酸(Polyglycolic acid; PGA)から作られた吸収性スペーサーが実臨床で使用可能となった。PGAスペーサーは、スペーサー感染や消化管穿孔などの晩期合併症の発生率を低下させることが期待されている。

(結論)

腹部骨盤悪性腫瘍に対するePTFEスペーサーを用いたスペーサー留置術は比較的安全に施行可能であり、その後のPTに関しても有効性を示唆する結果であった。しかし、ePTFEスペーサーに関連した重篤な晩期合併症も散見された。ePTFEスペーサー長期留置例では、感染や消化管穿孔などの合併症リスクを伴うため、慎重な経過観察と合併症発生時には迅速な治療介入が必要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3377 号	氏 名	藤中 亮輔
論文題目 Title of Dissertation	<p>Clinical impact of spacer placement surgery with expanded polytetrafluoroethylene sheet for particle therapy</p> <p>粒子線治療における延伸ポリテトラフルオロエチレン製シートを用いたスパーサー留置術の臨床的意義</p>		
審査委員 Examiner	<p>主 査 藤 山 隆 司 Chief Examiner</p> <p>副 査 菊 田 順 一 Vice-examiner</p> <p>副 査 山 口 雅 人 Vice-examiner</p>		

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

(要旨は1,000字~2,000字程度)

【目的】

陽子線治療や炭素イオン線治療などの粒子線治療 (Particle therapy; PT) は、ブラッグピーク現象を特徴とし、周囲の正常組織への線量が低減され腫瘍への選択的な照射が可能となるため、悪性腫瘍に対する高い治療効果が期待できる。

しかし、優れた線量分布を有する PT であっても、腫瘍と消化管が広範に近接しているような症例では、消化管出血、腸穿孔などの重大な副作用を引き起こす可能性があり、根治的な照射は不可能とされてきた。

これらの問題を克服するために、我々は粒子線照射前に開腹下に腫瘍と消化管の間にスペーサーとして延伸ポリテトラフルオロエチレン (expanded polytetrafluoroethylene; ePTFE) 製シートを挿入し、術後に粒子線照射を施行する 2 段階治療 (Space-making particle therapy; SMPT) を考案し、これまで様々な腹部骨盤悪性腫瘍に対する SMPT の有用性を示してきた。

本研究では、ePTFE シートを用いたスペーサー留置術の安全性、有効性、および SMPT の長期成績について検討した。

【方法】

2006 年 9 月から 2019 年 6 月までに ePTFE シートによるスペーサー留置術を施行し、PT を受けた 131 例を対象とした。スペーサー留置術は神戸大学医学部附属病院および神戸海星病院で施行し、その後の PT は兵庫県立粒子線医療センターで施行した。対象患者の患者背景、手術成績、予後、有害事象について検討した。有害事象は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0) を用いて評価し、発症時期により急性期: スペーサー留置術から PT 終了まで、晩期: PT 終了後に分類した。

【結果】

全 131 例の内訳は男性 63 人、女性 68 人、年齢中央値は 60 歳であった。

スペーサー留置術の手術時間、出血量、術後在院日数の中央値はそれぞれ 173 分、70mL、9 日であった。手術から PT 開始までの期間の中央値は 22 日であり、130 例 (99.2%) が根治的 PT を完遂可能であった。

手術日からの生存期間中央値は 49.5 ヶ月で、3 年/5 年全生存率、3 年/5 年局所制御率はそれぞれ 60.5%/41.3%、76.5%/59.1%であった。

有害事象に関して、急性期では 4 例 (3.1%) にグレード 3 以上の合併症がみられた。1 例 (0.8%) は腸閉塞、1 例 (0.8%) は消化管穿孔、1 例 (0.8%) は腸管壊死、1 例 (0.8%) は内ヘルニアであった。晩期では 13 例 (9.9%) にグレード 3 以上の合併症がみられた。3 例 (2.3%) は ePTFE スペーサーの感染に伴う膿瘍形成、5 例 (3.9%) は消化管穿孔、1 例 (0.8%) はスペーサーが皮膚から露出した難治性皮膚潰瘍、1 例 (0.8%) はスペーサーが膀胱に迷入した膀胱瘻、3 例 (2.3%) は尿閉であった。全 131 例中 10 例 (7.6%) でスペーサー抜去術を要した。

【考察】

ePTFE シートは生体適合性のある材料であり、血管グラフト、心臓パッチ、ヘルニア修復など、様々な医療用途に使用されてきた。シートの加工が容易であるため、症例毎にスペーサー形状の調整が可能であり、体内でスペーサー容積が変化することがないため、安定した根治的 PT が可能であると考えられた。本研究では、スペーサー留置術後から早期に PT を開始することができ、高い局所制御率および比較的良好な生存率を認めた。これらの結果から ePTFE スペーサー留置術は消化管に近接する悪性腫瘍に対する PT の根治的照射を可能にし、PT の適応拡大に寄与したと考えられる。

グレード 3 以上の重篤な急性期合併症を 4 例 (3.1%) に認めたが、腫瘍が進行した 1 例を除く 130 例 (99.2%) で、根治的 PT が可能であった。本研究では、急性期合併症の PT への影響は限定的であった。しかし、重篤な晚期合併症を 13 例 (9.9%) に認めた。本研究では SMPT の長期生存の可能性を示す一方で、PT 終了後に非吸収性素材である ePTFE スペーサーが体内に遺残し続ける事に伴う晚期合併症のリスクがあることを示唆している。PT 終了から晚期合併症の発症までの期間が長かったことから、非吸収性素材の持続的な刺激による臓器損傷や局所的な炎症反応が、これらの合併症の誘因となった可能性が考えられる。スペーサー感染や消化管穿孔などの晚期合併症をきたした場合は、ePTFE スペーサーの抜去が必要である。本研究の結果から ePTFE スペーサー留置例では、慎重な経過観察と晚期合併症に対する迅速な治療介入が必要と考えられた。

近年、ポリグリコール酸 (Polyglycolic acid; PGA) から作られた吸収性スペーサーが実臨床で使用可能となった。PGA スペーサーは、スペーサー感染や消化管穿孔などの晚期合併症の発生率を低下させることが期待されている。

【結論】

腹部骨盤悪性腫瘍に対する ePTFE スペーサーを用いたスペーサー留置術は比較的安全に施行可能であり、その後の PT に関しても有効性を示唆する結果であった。しかし、ePTFE スペーサーに関連した重篤な晚期合併症も散見された。ePTFE スペーサー長期留置例では、感染や消化管穿孔などの合併症リスクを伴うため、慎重な経過観察と合併症発生時には迅速な治療介入が必要である。

上記は価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。