

NEOVEIL SEMINAR REPORT

第31回日本肝胆膵外科学会・学術集会
グンゼメディカルジャパン共催ランチョンセミナー10

肝胆膵外科手術における 術後合併症低減に向けて



座長

里井 壯平 先生
関西医科大学外科学講座
胆膵外科 教授



講演 1

膵手術における
PGAシートの有用性

藤井 努 先生
富山大学 学術研究部医学系
消化器・腫瘍・総合外科 教授



講演 2

肝切除における
PGAシートの臨床的有用性

清水 潤三 先生
市立豊中病院 肝胆膵外科 部長

日時

2019年6月14日 12:25~13:15

会場

サンポートホール高松

講演 1

膵手術におけるPGAシートの有用性

藤井 努 先生

富山大学 学術研究部医学系
消化器・腫瘍・総合外科 教授



術後合併症発生率の改善に向けて

近年、腹腔鏡手術などの技術進歩により、膵臓手術の治療成績は向上しています。しかし、膵切除後の膵液瘻 (POPF) などの発生率はいまだに高く、生命にかかわる深刻な状況になる場合もあることから、これを限りなくゼロに近づけようと我々は日々邁進しています。このような中、術後合併症発生率の改善のため、海外を含め、多くの場面でネオベール (PGAシート) が使用されるようになりました。

PGAシートはポリグリコール酸を材料とした生体吸収性組織補強材で、生体内に異物として残りません。組織にPGAシートを貼付すると、生体反応として炎症性細胞や線維芽細胞などがPGA繊維周辺に集まって浸潤・増殖し、肉芽組織が形成していきます。やがてPGAシートの分解とともに肉芽細胞の線維化が進み、自家組織に置換されることで組織が補強されるというメカニズムです (図1)。

PGAシートは化学的人工物のため、消化器外科の分野では材料を介した感染を懸念される先生は多いと思います。しか

し、複雑で大きな手術の場合にはリスクとベネフィットのバランスが大切で、ベネフィットが上回るのであれば人工物であっても使用を検討してもよい、と私は考えています。また、製造販売元のグンゼ社によると、発売以来、PGAシートに起因する感染の報告はないとのこと。

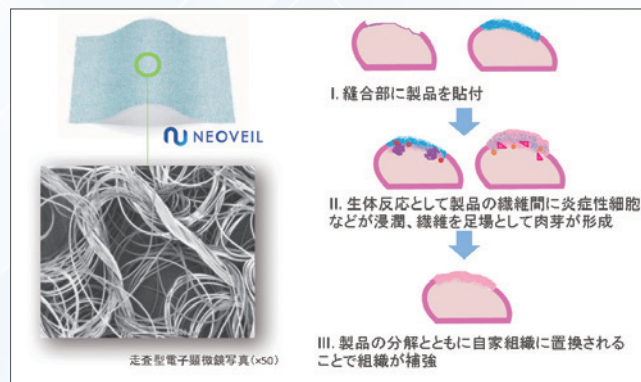


図1 PGAシートによる組織補強

PGAシートの有用性検証に向けた取り組み

現在までに、膵体尾部切除術 (DP) または膵頭十二指腸切除術 (PD) において、PGAシートの有効性を評価した試験が多数行われています。2017年の報告では、PGAシートの使用でPOPF発生率が有意に減少することが報告されました (表1)。

それを踏まえ、膵手術におけるPGAシートの有用性を示すために、現在当院で推進しているPDおよびDPでの多施設共同研究を紹介するとともに、PGAシートの使用経験を実際の症例を交えて供覧します。

表1 DPまたはPDにおけるPGAシートの有効性

著者(年) ジャーナル	タイトル	術式	Grade B/C POPF 発生率
Jang JY, et al. (2017) JAMA Surg	Effect of polyglycolic acid mesh for pancreatic fistula following distal pancreatectomy: A randomized clinical trial.	DP	対照群: 15/53 (28.3%) PGA群: 5/44 (11.4%) ($p=0.04$, 多変量ロジスティック回帰)
Kang JS, et al. (2017) J Hepatobiliary Pancreat Sci	Prevention of pancreatic fistula using polyethylene glycolic acid mesh reinforcement around pancreatojejunostomy: The propensity score-matched analysis.	PD	対照群: 39/174 (22.4%) PGA群: 22/174 (12.6%) ($p=0.024$, 多変量ロジスティック回帰)
Kuramoto M, et al. (2013) Int J Surg	Pancreaticojejunostomy by reinforcing the pancreas without covering the anastomotic line reduces pancreatic fistula.	PD	対照群: 5/20 (25.0%) PGA群: 2/23 (8.7%)
Ochiai T, et al. (2010) Gastrointest Surg	Application of polyethylene glycolic acid felt with fibrin sealant to prevent postoperative pancreatic fistula in pancreatic surgery.	DP PD	対照群: 10/37 (27.0%) PGA群: 1/26 (3.8%) 対照群: 14/36 (38.9%) PGA群: 1/18 (5.6%)

膵頭十二指腸切除術の膵空腸吻合における PGAシート被覆の有用性を検証する日本・韓国多施設無作為化比較第Ⅲ相試験

(UMIN000029647, ClinicalTrials.gov: NCT03331718)

PLANET-PJ trial (PoLyglycolic Acid felt reiNforcEment of the PancreaticJejunostomy Trial)

膵空腸吻合におけるPGAシートの有用性を検証する前向き試験として、日本12施設および韓国19施設において初の日韓共同の無作為化比較第Ⅲ相試験を開始しました。対象は、術前画像診断で門脈左縁における主膵管径が3mm以下の症例で、膵炎がないいわゆるSoft pancreasのみです。外瘻、内瘻は問わずに検証します。

膵空腸吻合に関しては今回、二重にPGAシートを使う方法(Double Neoveil method; 図2)を考えました。まず、First Neoveilとして厚さタイプ0.3mmのPGAシート

(ネオベール シート 03Gタイプ)をフェルトのように使用し、膵臓を貫通させます。PGAの余った部分は取り除き、その後は柿田式やBlumgart変法などの密着縫合を行います(図2左)。さらにSecond Neoveilとして、腹腔内洗浄後、閉腹前のタイミングで厚さタイプ0.15mmのPGAシート(ネオベール シート 015Gタイプ)を吻合部の周囲に巻き付け、フィブリン糊で固定します(図2右)。

現在進行中であるため結果はお示しできませんが、引き続き症例集積を重ね、改めて報告します。

試験概要

目的: 膵空腸吻合におけるPGAシートの有用性を検証する

試験デザイン: 日本・韓国多施設無作為化比較第Ⅲ相試験

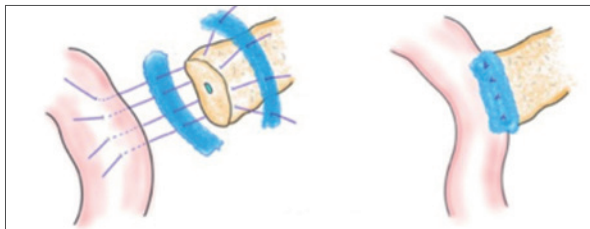
対象: 術前に膵頭部領域疾患(膵頭部癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、遠位胆管癌、十二指腸乳頭部癌、十二指腸癌、膵充実性偽乳頭状腫瘍、転移性膵腫瘍など)と診断され、術前画像診断で門脈左縁における主膵管径が3mm以下であり、閉塞性膵炎による膵萎縮をきたしていないと判断される514症例

方法: 通常通りの吻合を行った群(対照群: 257例)および吻合部にPGAシートを被覆した群(PGA群: 257例)で、術後合併症発生率を比較する
PGA群における膵空腸吻合には、二重にPGAシートを使う方法(図2)を用いる

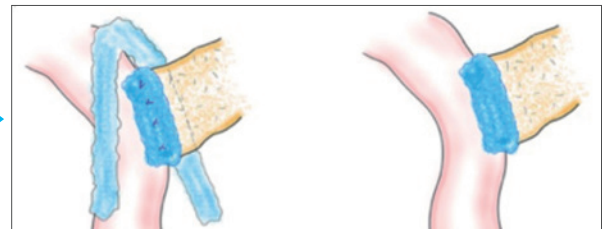
主要評価項目: Grade B/C膵液瘻の発生率

副次評価項目: 手術データ(ドレーン留置期間、術後在院日数)、術後合併症(膵液瘻全体の発生率、膵実質-空腸密着縫合の種類による膵液瘻全体の発生率)など

研究期間: 登録期間 富山大学倫理委員会承認日より2021年3月31日まで
総研究期間 富山大学倫理委員会承認日より2021年6月30日まで



【First Neoveil】
ネオベール シート 03Gタイプで膵実質と空腸漿膜筋層の吻合を行い、フィブリン糊で固定する



【Second Neoveil】
腹腔内洗浄後、さらにネオベール シート 015Gタイプを全周に巻いてフィブリン糊で固定する

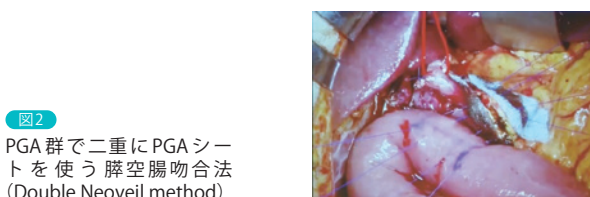
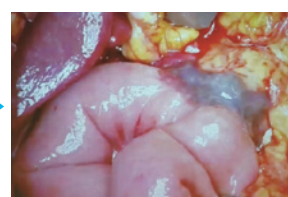


図2
PGA群で二重にPGAシートを使う膵空腸吻合法(Double Neoveil method)



当院でのPGAシート使用例

当院に着任以降、PGAシートを用いた開腹および腹腔鏡下DPにおけるPOPF発生率は15%であり、使用前と比較して大きく改善しました(図3左)。また、ドレーンの平均留置期間は、膵液が漏れた症例を含めても、使用前の18.1日から8.1日へ有意に減少しました(図3右)。膵液瘻が起きた症例でも、以前より早い時期にドレーンを抜くことができている印象です。また、これまでに異物による感染の経験はありません。

現在、当院では合併症対策として、さまざまな場面でPGAシートによる補強を行っています。

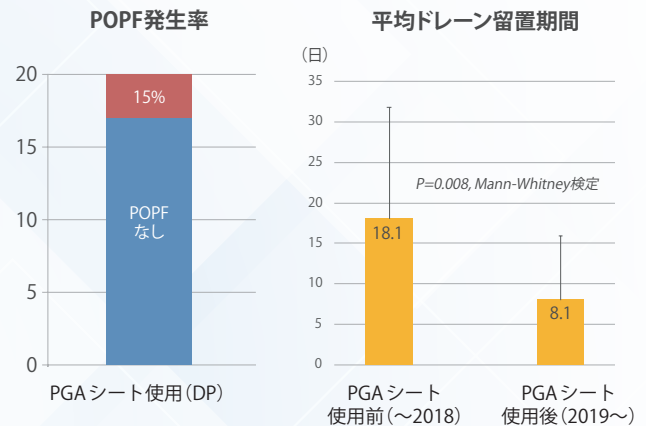


図3 PGAシートを用いたDPでのPOPF発生率および平均ドレーン留置期間

● 腹腔鏡下DP

腹腔鏡下DPの症例では、脾動脈断端や膵切除断端の補強にPGAシートを使用しています(図4)。PGAシートは後から脱落しないように、奥までしっかりとカバーした上でフィブリン糊をスプレー*します。

● 胃十二指腸動脈(GDA)断端の補強

PDにおける胃十二指腸動脈(GDA)断端の保護には、通常、肝円索や横隔膜から持ってきた腹膜などを使用します。しかし、肝円索がない場合、あるいは吻合部の真下に断端がある症例などより強固に補強したい場合には、肝円索や腹膜の上から重ねてPGAシートを巻いてフィブリン糊を塗布して補強しています(図5)。

● 脾動脈(SPA)断端の補強 図6

● 脾臓全摘症例における縫合部の補強

● 横隔膜脆弱部の補強

POPF発生後の残脾全摘など、高度な脾臓の癒着剥離後に横隔膜の損傷がひどいような場面では、PGAシートで脆弱な部分を補強しています。

● 腹腔動脈合併尾側膵切除術における左胃動脈吻合部の補強

膵切除断端にPGAシートを置く

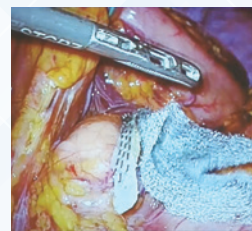


図4 PGAシートを用いた腹腔鏡下DPにおける膵切除断端の補強

フィブリン糊をスプレー*する

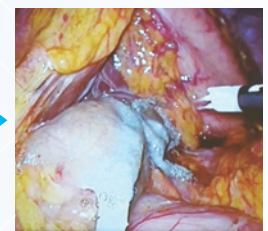


図5 PGAシートを用いたGDAの補強



図6 PGAシートを用いたSPAの補強

Q&A

*送気圧を調整し、あらかじめガス塞栓のリスクを排除したうえで使用しています。

- Q DPの際にリンフォース トライステーブルで切った場合、さらにPGAシートで補強したほうがよろしいでしょうか。
- A リンフォース トライステーブルはもちろん有用だと思うのですが、ちょっと被膜が裂けたりしている部分があり得ると思います。実際、我々が見えなくても弱くなっている部分はあると思うので、私はリンフォース トライステーブルの後もPGAシートで補強しています。
- Q PGAシートを使用した場合の、ドレーンを抜くタイミングを教えてください。
- A ドレーンの抜去までの期間はPGAシートの有無で変えていません。膵液瘻が起きたとしても大きな問題にならずに抜けているため、合併症発生率が少しでも下がれば良いと思ってPGAシートを使用しています。

講演 2

肝切除における PGAシートの臨床的有用性

清水 潤三 先生

市立豊中病院 肝胆膵外科 部長



肝臓手術における出血・胆汁漏コントロールの歴史

肝切除の二大合併症として、出血と胆汁漏が挙げられます。最近では、腹腔鏡手術などの登場により合併症は大幅に減少していますが、ゼロではありません。これをできるだけ減らしたいというのが、我々の切なる思いです。

これまで、肝切除術における出血や胆汁漏防止のために、さまざまな研究開発が行われてきました(図7)。肝切除術の黎明期とも言える1980年代には、肝離断面に対する処置として、ヘモグロビンと錯体を作り凝血塊で止血を促すオキシセル®(酸化セルロース)¹⁾やコラーゲンで血小板を凝集させて止血を促すアビテン®(コラーゲン使用吸収性局所止血剤)²⁾などが使用されていましたが、さらなる合併症対策が求められていました。そこで、呼吸器外科で使用されていたフィブリン糊を用いたシーリング法³⁾が開発され、手術侵襲の少なさや操作の簡便さから、一気に普及しました。

その後、1998年にはフィブリンコーティングしたコラーゲンフリース(CF)・タココンブ®(シート状生物学的組織接着・閉鎖剤)が登場し、その術中止血効果が高く評価され、現在まで広く使用されています。

さらに2006年、フィブリン糊の架橋剤としてネオベール(PGAシート;吸収性組織補強材)が注目されるようになりました。PGAシートはフィブリン糊の組織閉鎖機能を向上させるだけでなく、長期的にはPGA繊維が細胞の足場の役割を担って組織修復を助ける組織補強効果を有しています。PGAシート自体は柔らかい不織布で、腹腔鏡下での操作性は良好です。当院でもPGAシート併用フィブリンシーリング(図8)の術後出血・胆汁漏予防効果に着目し、これまでに有用性の検証を行ってきました。

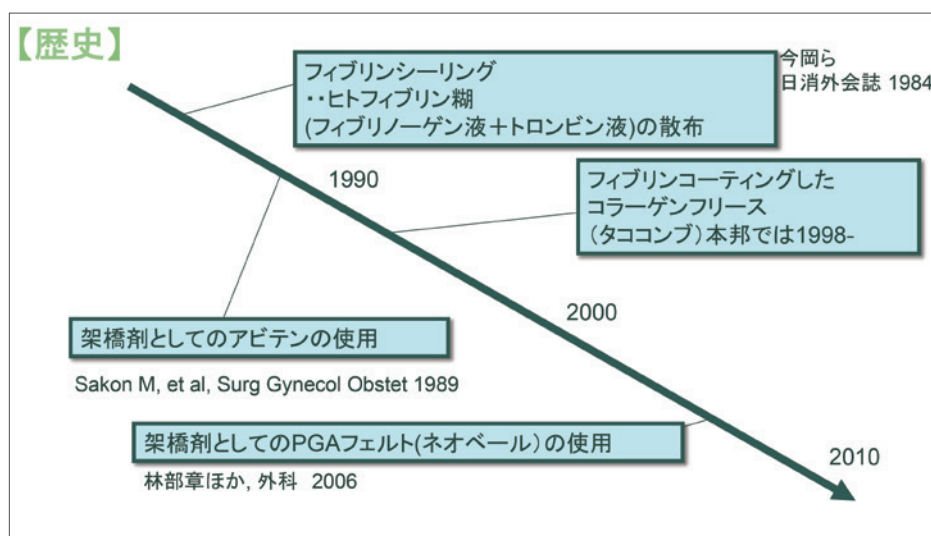
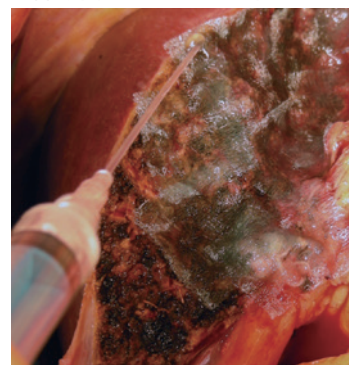


図7 肝臓手術の出血・胆汁漏コントロールの歴史

肝離断面にPGAシートを置く



フィブリン糊を塗布する

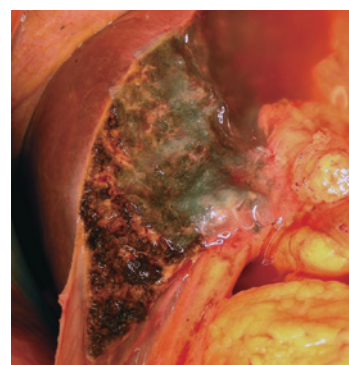


図8 肝離断面におけるPGAシートとフィブリン糊の併用

PGAシートの有用性検証に向けた取り組み

大阪大学の消化器外科共同研究会では、上部消化管や肝胆膵、大腸疾患など、さまざまな疾患ごとの臨床試験に取り組んでいます(図9)。肝胆膵疾患分科会では、現在までに10個のRCT、前向き、第II相試験が終了し、いくつかの論文が報告されています。

そこで、肝切除後の出血・胆汁漏予防としてPGAシート併用フィブリンシーリングのバリア機能を検証した臨床試験を紹介するとともに、当院におけるPGAシートの使用経験を、実際の症例を交えて供覧します。

肝胆膵疾患分科会の臨床試験	
終了	1. CSGO-HBP-001 肝切除術後腹腔ドレナージの有無と安全性
	2. CSGO-HBP-002 腹腔鏡下胆嚢摘出術後の嘔気・嘔吐
	3. CSGO-HBP-003 切除可能膵癌における術前化学放射線療法(第I相)(第II相)
	4. CSGO-HBP-004 肝切除後の出血・胆汁漏予防
	5. CSGO-HBP-005 肝細胞癌に対する術前肝動脈塞栓化学療法
	6. CSGO-HBP-006 エノキサハリンによる周術期のVTE予防(第I相)
	7. CSGO-HBP-007 膵頭十二指腸切除後再建(膵胃vs膵腸)のランダム化第II相
	8. CSGO-HBP-008 切除不能局所進行膵癌に対するGSRTの臨床第II相試験
	9. CSGO-HBP-010 膵切除断端に対するネオパール単独貼付の膵瘻防止効果の検討
	10. CSGO-HBP-012 腎障害を伴う膵癌症例に対する化学放射線治療の臨床試験
進行中	1. CSGO-HBP-011 肝胆膵外科手術後の表層および深部感染後の切開創治療における陰圧閉鎖療法(Negative Pressure Wound Therapy: NPWT)の有用性に関する前向き検討
	2. CSGO-HBP-013 エノキサハリンによる周術期のVTE予防(第II相)
	3. CSGO-HBP-014 肝腫瘍に対する開腹肝切除と腹腔鏡下肝切除の短期成績
	4. CSGO-HBP-015 治療切除困難な膵癌に対する術前化学療法として GEM/S-1 と GEM/nab-PTX を比較するランダム化第II相試験
	5. CSGO-HBP-016 腹腔鏡下肝切除術における予防的ドレーン留置に関する前向き試験
	6. CSGO-HBP-017 PTGBD後の腹腔鏡下胆嚢摘出術の至適時期に関する検討
	7. CSGO-HBP-018 左葉系肝切除術後の胃内容排泄遅延に対する癒着防止材(セブラフィルム)の有用性に関する検討

図9 大阪大学における取り組み

当院でのPGAシート使用例

腹腔鏡下での左葉切除では、グリソンと左肝静脈の断端の補強にPGAシートを使用しています。10 cm × 10 cm サイズを半分に裁断し、それぞれをさらに3つに切り6枚ぐらいにして

貼付します。貼付操作とフィブリン糊の塗布で約5分程度を要します。治療成績は良好で、現在では全例にPGAシートを使用しています(図10)。

グリソンと左肝静脈の断端にPGAシートを置く



フィブリン糊を塗布する



図10 腹腔鏡下左葉切除におけるPGAシートの使用例



大阪大学消化器外科共同研究会・肝胆膵疾患分科会の 肝切除後の出血・胆汁漏予防に関する 多施設無作為化比較第Ⅲ相試験

肝切除におけるPGAシートの有効性評価を目的として、国内11施設において多施設無作為化比較第Ⅲ相試験を実施しました⁴⁾。肝切除で700例を超える初めての大規模なRCTです。肝離断面にフィブリンコーティングしたコラーゲンフリースを用いた群(CF群:395例)およびPGAシート併用フィブリンシーリングを行った群(PGA-FS群:

391例)で術後合併症発生率を比較しました。両群とも、腹腔鏡手術が30%含まれています。系統的切除率がそれぞれ48%と49%、葉切除率は25%と26%、胆道再建率は8%と7%、肝切除重量の中央値は258gと265g、手術時間は330分と339分、出血量は786gと687gで、2群間で有意差はありませんでした。

試験概要

目 的	肝切除におけるPGAシート併用フィブリンシーリングの有用性を検討する
試験デザイン	多施設無作為化比較第Ⅲ相試験
対 象	腹腔鏡下肝切除を含む肝切除患者786例
方 法	肝離断面にフィブリンコーティングしたコラーゲンフリースを用いた群(CF群:395例)およびPGAシート併用フィブリンシーリングを行った群(PGA-FS群:391例)で術後合併症発生率を比較する
主要評価項目	胆汁漏防止および止血の臨床効果
副次評価項目	術後3ヵ月の肝切除面近傍における液性成分貯留の有無 安全性(手術部位感染、その他の合併症発生の有無)
登 録 期 間	2009～2014年

結 果

- 主要評価項目である胆汁漏発生率についてはPGA-FS群4.1%およびCF群5.1%、術後出血率はどちらも1.0%であり、両群間で有意な差は認められませんでした。
- 副次評価項目である合併症発生率はそれぞれ18.7%および24.6%、肝切除面での液貯留発生率はそれぞれ22.2%および32.9%であり、どちらもCF群と比べてPGA-FS群において有意に改善しました(それぞれ $p=0.0450$ および $p=0.0142$)。
- 肝離断面近傍での手術部位感染率はそれぞれ3.6%および6.6%で、CF群と比べてPGA-FS群において有意に改善しました($p=0.0555$)。
- 遅延性黄疸の発生率はそれぞれ0.3%および1.5%で、CF群と比べてPGA-FS群において有意に改善しました($p=0.0595$)。
- 腹腔穿刺した患者の割合はそれぞれ2.3%および5.1%で、CF群と比べてPGA-FS群において有意に減少しました($p=0.0400$)。
- これらの結果から、PGAシート併用フィブリンシーリングがバリアとして機能していることが示唆されました。

《参考文献》

- 1) Venn R, et al. Medical Times 1965; 93(10): 1113-1116.
- 2) Sakon M, et al. Surg Gynecol Obstet 1989; 168 (5): 453-454.
- 3) 今岡真義 ほか. 日消外会誌 1984; 17(9): 1737-1741.
- 4) Kobayashi S, et al. J Am Coll Surg 2016; 222(1): 59-64.

肝胆膵外科手術における術後合併症低減に向けて

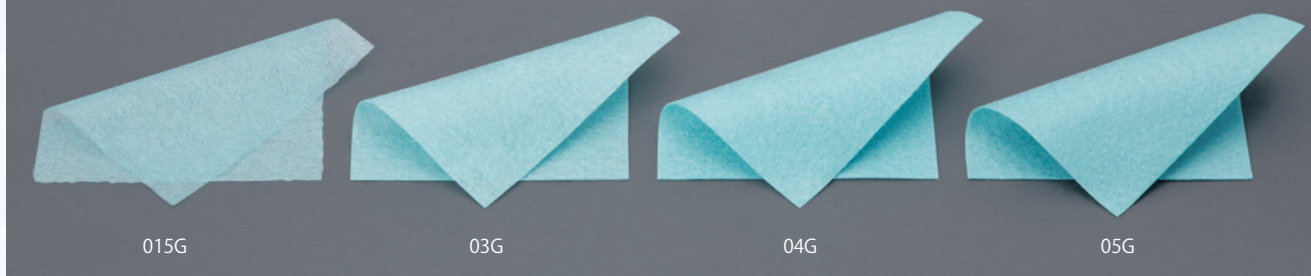
保険適用 (特定保険医療材料)

告示名：組織代用人工繊維布
 機能区分：臓器欠損補強用
 (略称：繊維布・臓器欠損)

商品一覧表

商品名	タイプ	サイズ展開(cm)・商品番号				入数(枚/箱)
		5.0×5.0	10.0×5.0	10.0×10.0	15.0×15.0	
ネオベール シート	015G	-	NV-M-015G	NV-L-015G	NV-LL-015G	1
	03G	NV-S-03G	NV-M-03G	NV-L-03G	-	
	04G	NV-S-04G	NV-M-04G	-	-	
	05G	NV-S-05G	NV-M-05G	NV-L-05G	-	
ネオベール ナノ	D5	-	-	NV-1010-D05G	-	1
	D10	-	-	NV-1010-D10G	-	
	D15	-	-	NV-1010-D15G	-	

ネオベール シート



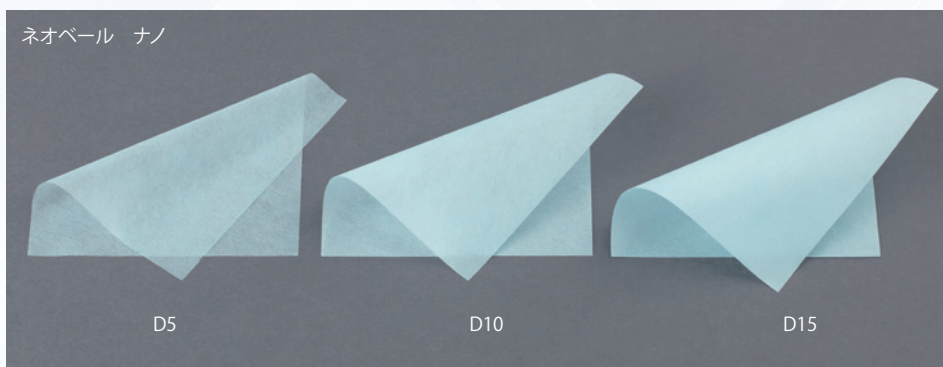
015G

03G

04G

05G

ネオベール ナノ



D5

D10

D15

パッケージ



ネオベール シート

ネオベール ナノ

販売名：ネオベール
 高度管理医療機器 医療機器承認番号：20400BZZ00322000
 販売名：ネオベール ナノ
 高度管理医療機器 医療機器承認番号：22800BZX00307000

※ ご使用の際は添付文書をご参照ください。

発行元 製造販売業者：グンゼ株式会社
 〒623-8513 京都府綾部市青野町薬ケ市4-6
 販売業者：グンゼメディカル株式会社
 〒530-0003 大阪市北区堂島2丁目4-27 JRE堂島タワー5F
 TEL 06-4796-3151 FAX 06-4796-3150