

氏名(本籍)	おおしろよしこ 大城佳子(山口県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第2396号		
学位授与年月日	平成20年8月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Proton beam therapy interference with implanted cardiac pacemakers (陽子線治療による心臓ペースメーカーの障害)		
主査	筑波大学教授	医学博士	青沼和隆
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	平松祐司
副査	筑波大学准教授	医学博士	東野英利子
副査	筑波大学講師	医学博士	武田徹
副査	筑波大学講師	理学博士	安岡聖

論文の内容の要旨

(目的)

近年、高齢化とペースメーカーの適応拡大によりペースメーカー装着患者数は増加している。一方で癌患者も増加し、中でも放射線治療の需要の伸びは著しい。従って、ペースメーカーを装着した担癌患者が陽子線治療を求める機会は今後増加すると予想される。現在までにペースメーカー装着患者に対するX線治療のガイドラインが作成されているが、陽子線を含めた他の放射線に対する知見は得られていない。ペースメーカー装着患者に対する陽子線治療の安全性を検討するために本研究を施行した。

(対象と方法)

対象症例は2001年9月から2007年6月までに陽子線治療を施行した1095例のうちペースメーカーを装着していた8例(男性7例、女性1例、年齢66-85歳)であり、全て他治療が遂行困難な症例であった。総線量は36.3-77 GyE、一回線量は2.2-6.6 GyEで、照射部位は肝臓7例、肺1例であった。ペースメーカー装着理由は心房細動1例、洞不全症候群4例、房室ブロック3例で、8例中、7例では心機能の8割をペースメーカーに依存していた。ペースメーカー装着年、機種・モードは様々であり、ペーシングリードは4例で照射野に含まれたが本体への線量は全症例で0 GyEであった。実際の照射前に、まずリード照射の安全性を確認するために予備実験を施行し、陽子線がペースメーカー本体に当たらないようにペーシングリードのみを照射する方法で陽子線線量40 Gyまで漸増し、心電波形を観察した。実際の治療は事前に循環器専門医が機能の評価した上で施行し、照射中は心電図のモニタリングを行い、操作室で心電図と患者の様子を監視し、あわせて毎回の治療前後でプログラムチェックを施行した。

(結果)

予備実験の結果、ペーシング波形やプログラムに変化を認めず、ペーシングリードの照射は安全と見て実際の治療を施行した。その結果、8症例中2症例(25%)に、全127回の照射回数のうち3回(2.4%)のプログラム異常を認めた。1症例は肝臓癌の患者で、総線量66 GyEを10回で投与した後のプログラムチェッ

クで安全プログラムの作動が判明した。2症例目は左下葉の肺癌の女性で、総線量 72.6 GyE を 22 回で投与したが7回目と22回目の照射終了後に安全プログラムが作動した。いずれも患者の自覚症状の変化を認めず、再初期化により通常のプログラムに回復した。

(考察)

日常生活において、安全プログラムが作動することは一般的ではなく、今回照射の前後で心電図の波形が変化していることから、陽子線治療がペースメーカーに影響を与えたと考えられる。しかしながら、本体の陽子線線量が 0 GyE であるため、陽子線そのものの影響は考えにくい。近年、放射線による電子回路の障害が解明されており、修復不能の hard error と復元可能の soft error に分類される。Raitt らは 0.9 Gy の速中性子線によるペースメーカーの恒久的な異常を報告しており、これは前者に相当すると考えられる。一方、本研究で認めた安全プログラムの作動は後者に相当するが、このときの中性子線量は 0.006 Sv と 0.012 Sv であった。今回の研究でも中性子は低線量でもペースメーカーに影響を与える可能性があると考えられ、更に安全性を高めるためには以下の実験を実施し、より精度の高い結果を得ておくことが今後のペースメーカー装着患者に対する陽子線治療を安全に施行する上で重要であると考えられた：

1) 陽子線線量を増加しての検証：今回の予備実験では、通常の 1 回線量に比べて遥かに高い線量を短時間に照射したが、このときの中性子線量は 0.08 Sv (0.002 x 40) である。二次中性子線量は陽子線線量に依存することから、通常の根治照射に用いられる陽子線線量 (70 Gy) 以上に線量を増加する必要がある、安全性を加味すると、hard error の報告がある 0.9 Sv の 2 次中性子が発生する 450 Gy まで線量を増加した上で検証を行う。

2) メーカー・機種・ペーシングモードの影響に関する実験：放射線に対する感受性はメーカー・機種・モードにより異なるため、対象患者が装着しているメーカーのものを実際ペーシングモードで用いた実験を行う。

3) リチウム電池への影響に関する実験：リチウム電池に放射線が照射されると電池電圧に変化を生じる可能性があり、予備実験の前後に電池電圧を測定する。

4) 電磁波の影響に関する実験：今回経験した異常は二次中性子と考えられたが、照射中は様々な電子機器で囲まれて、日常より強い電磁波に晒されている。周囲の電子機器の電源を駆動させた上でガントリーを動かすことによりこれらによる電磁波の影響を確認する。

今回の経験から陽子線治療はペースメーカーに影響を与える可能性が稀ではないことが示唆された。安全プログラムの作動はそれ自体が致命的になる可能性は低いものの、生理的なペーシングではなく、放置すべきものではない。また、hard error によるペースメーカーの誤作動が生じる可能性も存在するため、ペースメーカー装着患者に対する陽子線治療はその利点とリスクを勘案した上で決定すべきであり、治療を行う際には一連の治療を通してモニタリングを行い治療の前後で心電波形を評価すること、そして、異常が起きた場合に対応できる救急体制を整えておくことが重要であると考えられた。

(結論)

ペースメーカー装着患者に対する陽子線治療は、治療適応を選び、安全体制を整えた上で施行可能であると考えられた。Soft error による異常は少なからず生じうるものであり、今後の治療においても心電図モニタリングや前後のプログラムチェックが必要である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

論文は Impact Factor 4.463 と臨床雑誌としては非常に高いジャーナルにアクセプトされており、実際に高齢者における担癌患者に認めうるペースメーカー装着患者に対する陽子線治療における初めての論文である。予備実験について、1 例のみの実験でかつペースメーカーの機器間の差異やペーシングモードの差異に

対する検討が全くなされていないことが若干の問題があり，また，実際のペースメーカー異常に対する検討が貧弱であることなど問題もあったが，著者はこれに対する反省とアセスメントを考察の項において1)-4)に分けて示しており，今後，大城氏が新たな臨床研究に臨む場合に同様の事のないよう心がけることでより良い研究が続けられるものと考えられる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。