

200717028A

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 松井 修

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究-----	1
松井 修	

II. 分担研究報告

1. 有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究-----	5
本田 浩	
2. 有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究-----	7
櫛橋 民生	
3. 有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究-----	9
小林 信雄	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 12

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 14

有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究

主任研究者 松井 修 金沢大学大学院医学系研究科

研究要旨

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術を開発・評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ)により臨床試験「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験 (JIVROSG-0703)」を「臨床的な使用確認試験」として行う。本年度は試験プロトコルの検討ならびに確定、CRF (Case Report Form) の整備、参加施設の増加を行うとともに、信頼性の高いデータマネージメントを行うためにデータマネージメントをアウトソーシングするという手法を導入した。

分担研究者氏名・所属機関名・職名

本田 浩・九州大学大学院医学研究院・教授

櫛橋 民生・昭和大学横浜市北部病院・教授

小林 信雄・聖路加国際病院・医長

A. 研究目的

Interventional radiology (以下 IVR) は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特に QOL を考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、新しく、かつ技術に依存する治療法であるため客観的データに乏しく、承認の下に標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分である。このような背景の下、本研究の目的は有痛性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験を「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その臨床的有効性と安全性を評価するものである。

B. 研究方法

がん治療における IVR の臨床試験組織である JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) にて臨床試験を行う。JIVROSG の構成は、参加研究組織 52 施設 (日本 IVR 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名 (Medical Oncologist 2 名、日本 IVR 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名 (生物統計学専門家) であり、グループ事務局とデータ

センターをグループ代表者所属施設に置き、症例登録は大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内のホームページ (<http://jivrosg.umin.jp/>) の研究者限定サイトからのオンライン登録とする。また、臨床試験の実施方法は JCOG (Japan Clinical Oncology Group) における臨床試験を雛形とした。

【エンドポイント】Primary endpoint: 臨床的有効性の評価。Secondary endpoint: 有害事象の発現頻度と程度の評価。【症例選択規準】以下の条件を満たす症例。①悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎、あるいは骨盤骨の病変と診断されている。②①による疼痛が強く日常生活の行動に制限が生じている、あるいは骨折の危険性から運動制限が医師から指示されている。③主要臓器 (骨髄、心、肝、肺、腎など) の機能が保持されている。④P.S. (ECOG): 0, 1, 2, 3。⑤4週間以上の生存が見込める。⑥年齢 20 歳以上である。⑦患者本人から文書による同意が得られている。【治療】X 線透視下または CT ガイド下に経皮的に骨セメント注入針を病巣部へ刺入し、透視下に骨セメントを注入する。【評価方法】有害事象については CTCAE v3.0 を用い、有効性については、薬物療法の影響を排除した VAS 値の変化により評価する。【予定登録数と研究期間】予定登録数: 33 例。登録期間: 17 ヶ月。追跡期間: 登録終了後 3 ヶ月。総研究期間: 20 ヶ月。平成 20 年 4 月より症例登録開始を予定。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコルに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、

プロトコルは、日本IVR学会倫理委員会による承認と、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいはIRBにて承認を得ることを必須とした。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号－症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合にのみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

- ①「臨床的な使用確認試験」としての臨床試験プロトコル(JIVROSG-0703)の検討と確定を行った。
- ②試験参加施設を募り、全国27施設の参加を得た。
- ③「臨床的な使用確認試験」としてのデータの信頼性を高めるために、データマネージメントを専門的に行う外部組織に委託することとし、運用を開始した。
- ④データマネージメントの精度を高めるために、CRFの整備を行い、より集計に適したフォームのものを作成した。
- ⑤各施設IRBの審査・承認作業を進めた。
- ⑥以上により症例登録の準備がほぼ終了し、平成20年4月からの症例登録開始を予定している。

D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、特にQOLを考慮したがん治療を行う上で、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。このため、本研究にて行われている多施設共同臨床試験による緩和IVRの評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。また、有効なIVRを臨床現場に効率的に導入するためには、機器ならびに手技の行政からの承認と診療報酬上の適正な処理が必須

であり、本臨床試験が「臨床的な使用確認試験」として行われることは極めて大きな意義をもつものである。反面、その目的を達成するためには、試験の質、特にデータの信頼性の確保が重要である。従来、医師が自主的に行う多施設共同臨床試験はデータマネージメントの維持に大きな問題を有していたが、今回、この業務に精通した外部専門組織にアウトソーシングする方法に試験基盤を整備したことは、この種の臨床試験の質の向上、データの信頼性の向上、公的研究費の有効利用の上で、極めて大きな進歩であり、今後のIVR関係の臨床試験のあり方に大きく影響を及ぼすものと考えられる。

本研究は、現在、プロトコルが確定され各施設IRBの審査・承認作業に入っている段階であり、症例登録の開始を平成20年4月に予定している。したがって、現時点で当該治療法の評価に言及するのは時期尚早である。しかし、全国27施設の参加を得ているため円滑に症例登録が進むことが予測され、20ヶ月後にはデータの解析を行えるものと考えている。

E. 結論

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発として、多施設共同研究組織JIVROSGにより臨床試験JIVROSG-703「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第II相臨床試験」を「臨床的な使用確認試験」として行う。また、これに伴い、データマネージメントについて、アウトソーシングするという新たな手法を導入した。

F. 健康危険情報

JIVROSGにより過去に行われた経皮的椎体形成術についての第I/II臨床試験(JIVROSG-0202)に登録された33例については重篤な有害事象の発現はなく、また本治療法に関する内外からの情報についても、健康危険情報に該当するものは入手されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusanagi M, Matsui O, et al. Hydrogel-mediated release of basic fibroblast growth factor from a stent-graft accelerates biological fixation with the

aortic wall in a porcine model. *J Endovasc Ther.* 2007;14:785-93.

2) Kobayashi S, Matsui O, et al. Imaging of benign hypervascular hepatocellular nodules in alcoholic liver cirrhosis: differentiation from hypervascular hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31:557-63.

3) Matsui O, et al. Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis. *Hepatol Res.* 2007;37 Suppl 2:S200-5.

4) Miyayama S, Matsui O, et al. Visualization of hepatic lymphatic vessels during transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:1111-7.

5) Kobayashi S, Matsui O, et al. Hemodynamics of small sclerosing hepatocellular carcinoma without fibrous capsule: evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography. *Abdom Imaging.* 2007;27; [Epub ahead of print]

6) Nakamura K, Matsui O, et al. Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1alpha are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver. *Hum Pathol.* 2007;38:1532-46.

7) Efremidis SC, Matsui O, et al. Enhancement patterns and signal-intensity characteristics of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: pathologic basis and diagnostic challenges. *Eur Radiol.* 2007;17:2969-82.

8) Gabata T, Matsui O, et al. Imaging diagnosis of hepatic metastases of pancreatic carcinomas: significance of transient wedge-shaped contrast enhancement mimicking arteriportal shunt. *Abdom Imaging.* 2007 Jul 4; [Epub ahead of print]

9) Kozaka K, Matsui O, et al. A subgroup of intrahepatic cholangiocarcinoma with an infiltrating replacement growth pattern and a resemblance to reactive proliferating bile ductules: 'bile ductular carcinoma'. *Histopathology.* 2007;51:390-400.

10) Sato Y, Matsui O, et al. Significance of enhanced expression of nitric oxide synthases in splenic sinus lining cells in altered portal hemodynamics of idiopathic

portal hypertension. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1987-94.

11) Miyayama S, Matsui O, et al. Ultrasensitive transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:365-76.

12) Liu Y, Matsui O. Changes of intratumoral microvessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice. *Radiology.* 2007;243(2):386-95.

13) Nakamoto Y, Matsui O, et al. Combined therapy of transcatheter hepatic arterial embolization with intratumoral dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma: clinical safety. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:296-305.

14) Gabata T, Matsui O, et al. MR imaging of hepatocellular carcinomas with biliary tumor thrombi. *Abdom Imaging.* 2007;32:470-4.

2.学会発表

1) Matsui O. Intrahepatic dynamics of lipiodol: its importance in TACE for HCC. *GEST2007*, Barcelona Spain, April 25-27, 2007

2) Kobayashi S, Matsui O, et al. Imaging of benign hypervascular hepatocellular nodules in alcoholic liver cirrhosis. 1st Asian congress of abdominal radiology(ACAR), 宮崎, 平成 19 年 6 月 1 日 (金) 2 日 (土)

3) Kobayashi S, Matsui O, et al. Multi-step hepatocarcinogenesis: correlation with intranodular blood supply evaluated by angiography-assisted CT and angiogenesis. 1st Asian congress of abdominal radiology(ACAR), 宮崎, 平成 19 年 6 月 1 日 (金) 2 日 (土)

4) Matsui O. Hemodynamics of normal and diseased liver: observations from angiography-assisted CT. *ESGAR 2007*, Lisbon Portugal, June 12-15, 2007

5) Kobayashi S, Shinmura R, Matsui O, et al. Detection of hypervascular foci in hypovascular borderline lesion upon cirrhotic liver: comparison of dynamic contrast enhanced multi-detector row CT, dynamic gadolinium enhanced MR, and

SPIO-enhanced MR imaging. ILCA's First Annual Conference, Barcelona Spain, October 5-7, 2007

6) Kobayashi S, Matsui O, et al. Haemodynamic analysis of small hepatic lymphoid tumours with angiography assisted CT. ILCA's First Annual Conference, Barcelona Spain, October 5-7, 2007

7) Matsui O, et al. Imaging of benign hypervascular hepatocellular nodules in alcoholic liver cirrhosis: differentiation from hypervascular hepatocellular carcinoma. ILCA's First Annual Conference, Barcelona Spain, October 5-7, 2007

8) Ozaki K, Matsui O, et al. Is Retained Placenta Really Enhanced on Dynamic MR Imaging? RSNA, Chicago, November 30-December 5 2008

9) Kobayashi S, Matsui O, et al. Blood supply of intrahepatic bile duct: histopathological findings of peribiliary plexus and its significance on hepatic imaging. ECR2008, Wien, March 7-11, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究

分担研究者 本田 浩 九州大学大学院医学研究院

研究要旨

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術を開発・評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)により臨床試験「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験(JIVROSG-0703)」を「臨床的な使用確認試験」として行う。本年度は試験プロトコルの検討ならびに確定、CRF(Case Report Form)の整備、参加施設の増加を行うとともに、信頼性の高いデータマネージメントを行うためにデータマネージメントをアウトソーシングするという手法を導入した。

A. 研究目的

Interventional radiology(以下 IVR)は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特に QOL を考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、新しく、かつ技術に依存する治療法であるため客観的データに乏しく、承認の下に標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分である。このような背景の下、本研究の目的は有痛性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験を「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その臨床的有効性と安全性を評価するものである。

B. 研究方法

がん治療における IVR の臨床試験組織である JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)にて臨床試験を行う。JIVROSG の構成は、参加研究組織 52 施設(日本 IVR 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名(Medical Oncologist 2 名、日本 IVR 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名(生物統計学専門家)であり、グループ事務局とデータセンターをグループ代表者所属施設に置き、症例登録は大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)内のホームページ(<http://jivrosg.umin.jp/>)の研究者限定サイトからのオンライン登録とする。また、臨床試験の実施方法は JCOG(Japan Clinical Oncology Group)における臨床試験を雛形とした。

【エンドポイント】Primary endpoint: 臨床的有効性の評価。Secondary endpoint: 有害事象の発現頻度と程度の評価。【症例選択規準】以下の条件を満たす症例。①悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎、あるいは骨盤骨の病変と診断されている。②①による疼痛が強く日常生活の行動に制限が生じている、あるいは骨折の危険性から運動制限が医師から指示されている。③主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)の機能が保持されている。④P.S.(ECOG): 0, 1, 2, 3。⑤4週間以上の生存が見込める。⑥年齢 20 歳以上である。⑦患者本人から文書による同意が得られている。【治療】X 線透視下または CT ガイド下に経皮的に骨セメント注入針を病巣部へ刺入し、透視下に骨セメントを注入する。【評価方法】有害事象については CTCAE v3.0 を用い、有効性については、薬物療法の影響を排除した VAS 値の変化により評価する。【予定登録数と研究期間】予定登録数: 33 例。登録期間: 17 ヶ月。追跡期間: 登録終了後 3 ヶ月。総研究期間: 20 ヶ月。平成 20 年 4 月より症例登録開始を予定。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコルに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、プロトコルは、日本 IVR 学会倫理委員会による承認と、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得ることを必須とした。個人情報保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号-症例登録番号のみで運営することと

した。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報是不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合のみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

- ①「臨床的な使用確認試験」としての臨床試験プロトコル(JIROSG-0703)の検討と確定を行った。
- ②試験参加施設を募り、全国27施設の参加を得た。
- ③「臨床的な使用確認試験」としてのデータの信頼性を高めるために、データマネージメントを専門的に行う外部組織に委託することとし、運用を開始した。
- ④データマネージメントの精度を高めるために、CRFの整備を行い、より集計に適したフォームのものを作成した。
- ⑤各施設IRBの審査・承認作業を進めた。
- ⑥以上により症例登録の準備がほぼ終了し、平成20年4月からの症例登録開始を予定している。

D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、特にQOLを考慮したがん治療を行う上で、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。このため、本研究にて行われている多施設共同臨床試験による緩和IVRの評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。また、有効なIVRを臨床現場に効率的に導入するためには、機器ならびに手技の行政からの承認と診療報酬上の適正な処理が必須であり、本臨床試験が「臨床的な使用確認試験」として行われることは極めて大きな意義をもつものである。反面、その目的を達成するためには、試験の質、特にデータの信頼性の確保が重要である。従来、医師が自主的に行う多施設共同臨床試験はデータマネージメントの維持に大きな問題を有していたが、今回、この

業務に精通した外部専門組織にアウトソーシングする方法に試験基盤を整備したことは、この種の臨床試験の質の向上、データの信頼性の向上、公的研究費の有効利用の上で、極めて大きな進歩であり、今後のIVR関係の臨床試験のあり方に大きく影響を及ぼすものと考えられる。

本研究は、現在、プロトコルが確定され各施設IRBの審査・承認作業に入っている段階であり、症例登録の開始を平成20年4月に予定している。したがって、現時点で当該治療法の評価に言及するのは時期尚早である。しかし、全国27施設の参加を得ているため円滑に症例登録が進むことが予測され、20ヶ月後にはデータの解析を行えるものと考えている。

E. 結論

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発として、多施設共同研究組織JIVROSGにより臨床試験JIVROSG-703「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第II相臨床試験」を「臨床的な使用確認試験」として行う。また、これに伴い、データマネージメントについて、アウトソーシングするという新たな手法を導入した。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究

分担研究者 櫛橋 民生 昭和大学横浜市北部病院

研究要旨

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術を開発・評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)により臨床試験「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験(JIVROSG-0703)」を「臨床的な使用確認試験」として行う。本年度は試験プロトコルの検討ならびに確定、CRF(Case Report Form)の整備、参加施設の増加を行うとともに、信頼性の高いデータマネージメントを行うためにデータマネージメントをアウトソーシングするという手法を導入した。

A. 研究目的

Interventional radiology(以下 IVR)は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特に QOL を考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、新しく、かつ技術に依存する治療法であるため客観的データに乏しく、承認の下に標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分である。このような背景の下、本研究の目的は有痛性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験を「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その臨床的有効性と安全性を評価するものである。

B. 研究方法

がん治療における IVR の臨床試験組織である JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)にて臨床試験を行う。JIVROSG の構成は、参加研究組織 52 施設(日本 IVR 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名(Medical Oncologist 2 名、日本 IVR 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名(生物統計学専門家)であり、グループ事務局とデータセンターをグループ代表者所属施設に置き、症例登録は大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)内のホームページ(<http://jivrosg.umin.jp/>)の研究者限定サイトからのオンライン登録とする。また、臨床試験の実施方法は JCOG(Japan Clinical Oncology Group)における臨床試験を雛形とした。

【エンドポイント】Primary endpoint: 臨床的有効性の評価。Secondary endpoint: 有害事象の発現頻度と程度の評価。【症例選択規準】以下の条件を満たす症例。①悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎、あるいは骨盤骨の病変と診断されている。②①による疼痛が強く日常生活の行動に制限が生じている、あるいは骨折の危険性から運動制限が医師から指示されている。③主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)の機能が保持されている。④P.S.(ECOG): 0, 1, 2, 3。⑤4週間以上の生存が見込める。⑥年齢 20 歳以上である。⑦患者本人から文書による同意が得られている。【治療】X 線透視下または CT ガイド下に経皮的に骨セメント注入針を病巣部へ刺入し、透視下に骨セメントを注入する。【評価方法】有害事象については CTCAE v3.0 を用い、有効性については、薬物療法の影響を排除した VAS 値の変化により評価する。【予定登録数と研究期間】予定登録数: 33 例。登録期間: 17 ヶ月。追跡期間: 登録終了後 3 ヶ月。総研究期間: 20 ヶ月。平成 20 年 4 月より症例登録開始を予定。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコルに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、プロトコルは、日本 IVR 学会倫理委員会による承認と、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得ることを必須とした。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号-症例登録番号のみで運営することと

した。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報是不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合にのみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

- ①「臨床的な使用確認試験」としての臨床試験プロトコル(JIROSG-0703)の検討と確定を行った。
- ②試験参加施設を募り、全国27施設の参加を得た。
- ③「臨床的な使用確認試験」としてのデータの信頼性を高めるために、データマネージメントを専門的に行う外部組織に委託することとし、運用を開始した。
- ④データマネージメントの精度を高めるために、CRFの整備を行い、より集計に適したフォームのものを作成した。
- ⑤各施設IRBの審査・承認作業を進めた。
- ⑥以上により症例登録の準備がほぼ終了し、平成20年4月からの症例登録開始を予定している。

D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、特にQOLを考慮したがん治療を行う上で、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。このため、本研究にて行われている多施設共同臨床試験による緩和IVRの評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。また、有効なIVRを臨床現場に効率的に導入するためには、機器ならびに手技の行政からの承認と診療報酬上の適正な処理が必須であり、本臨床試験が「臨床的な使用確認試験」として行われることは極めて大きな意義をもつものである。反面、その目的を達成するためには、試験の質、特にデータの信頼性の確保が重要である。従来、医師が自主的に行う多施設共同臨床試験はデータマネージメントの維持に大きな問題を有していたが、今回、この

業務に精通した外部専門組織にアウトソーシングする方法に試験基盤を整備したことは、この種の臨床試験の質の向上、データの信頼性の向上、公的研究費の有効利用の上で、極めて大きな進歩であり、今後のIVR関係の臨床試験のあり方に大きく影響を及ぼすものと考えられる。

本研究は、現在、プロトコルが確定され各施設IRBの審査・承認作業に入っている段階であり、症例登録の開始を平成20年4月に予定している。したがって、現時点で当該治療法の評価に言及するのは時期尚早である。しかし、全国27施設の参加を得ているため円滑に症例登録が進むことが予測され、20ヶ月後にはデータの解析を行えるものと考えている。

E. 結論

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発として、多施設共同研究組織JIVROSGにより臨床試験JIVROSG-703「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第II相臨床試験」を「臨床的な使用確認試験」として行う。また、これに伴い、データマネージメントについて、アウトソーシングするという新たな手法を導入した。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験に関する研究

分担研究者 小林 信雄 聖路加国際病院

研究要旨

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術を開発・評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) により臨床試験「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験 (JIVROSG-0703)」を「臨床的な使用確認試験」として行う。本年度は試験プロトコルの検討ならびに確定、CRF (Case Report Form) の整備、参加施設の増加を行うとともに、信頼性の高いデータマネージメントを行うためにデータマネージメントをアウトソーシングするという手法を導入した。

A. 研究目的

Interventional radiology (以下 IVR) は画像誘導下に経皮的な手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特に QOL を考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかしながら、新しく、かつ技術に依存する治療法であるため客観的データに乏しく、承認の下に標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分である。このような背景の下、本研究の目的は有痛性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第Ⅱ相臨床試験を「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その臨床的有効性と安全性を評価するものである。

B. 研究方法

がん治療における IVR の臨床試験組織である JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ: Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) にて臨床試験を行う。JIVROSG の構成は、参加研究組織 52 施設 (日本 IVR 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名、プロトコル委員 11 名、効果・安全性評価委員会 4 名 (Medical Oncologist 2 名、日本 IVR 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名 (生物統計学専門家) であり、グループ事務局とデータセンターをグループ代表者所属施設に置き、症例登録は大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内のホームページ (<http://jivrosg.umin.jp/>) の研究者限定サイトからのオンライン登録とする。また、臨床試験の実施方法は JCOG (Japan Clinical Oncology Group) における臨床試験を雛形とした。

【エンドポイント】Primary endpoint: 臨床的有効性の評価。Secondary endpoint: 有害事象の発現頻度と程度の評価。【症例選択規準】以下の条件を満たす症例。①悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎、あるいは骨盤骨の病変と診断されている。②①による疼痛が強く日常生活の行動に制限が生じている、あるいは骨折の危険性から運動制限が医師から指示されている。③主要臓器 (骨髄、心、肝、肺、腎など) の機能が保持されている。④P.S. (ECOG): 0, 1, 2, 3。⑤4週間以上の生存が見込める。⑥年齢 20 歳以上である。⑦患者本人から文書による同意が得られている。【治療】X 線透視下または CT ガイド下に経皮的に骨セメント注入針を病巣部へ刺入し、透視下に骨セメントを注入する。【評価方法】有害事象については CTCAE v3.0 を用い、有効性については、薬物療法の影響を排除した VAS 値の変化により評価する。【予定登録数と研究期間】予定登録数: 33 例。登録期間: 17 ヶ月。追跡期間: 登録終了後 3 ヶ月。総研究期間: 20 ヶ月。平成 20 年 4 月より症例登録開始を予定。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコルに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とした。また、プロトコルは、日本 IVR 学会倫理委員会による承認と、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得ることを必須とした。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時のみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号-症例登録番号のみで運営することと

した。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報是不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合のみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

- ①「臨床的な使用確認試験」としての臨床試験プロトコール(JIVROSG-0703)の検討と確定を行った。
- ②試験参加施設を募り、全国27施設の参加を得た。
- ③「臨床的な使用確認試験」としてのデータの信頼性を高めるために、データマネージメントを専門的に行う外部組織に委託することとし、運用を開始した。
- ④データマネージメントの精度を高めるために、CRFの整備を行い、より集計に適したフォームのものを作成した。
- ⑤各施設IRBの審査・承認作業を進めた。
- ⑥以上により症例登録の準備がほぼ終了し、平成20年4月からの症例登録開始を予定している。

D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、特にQOLを考慮したがん治療を行う上で、その有用性に大きな期待が持たれているが、海外も含めこれまで臨床試験による評価はほとんどない。このため、本研究にて行われている多施設共同臨床試験による緩和IVRの評価は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。また、有効なIVRを臨床現場に効率的に導入するためには、機器ならびに手技の行政からの承認と診療報酬上の適正な処理が必須であり、本臨床試験が「臨床的な使用確認試験」として行われることは極めて大きな意義をもつものである。反面、その目的を達成するためには、試験の質、特にデータの信頼性の確保が重要である。従来、医師が自主的に行う多施設共同臨床試験はデータマネージメントの維持に大きな問題を有していたが、今回、この

業務に精通した外部専門組織にアウトソーシングする方法に試験基盤を整備したことは、この種の臨床試験の質の向上、データの信頼性の向上、公的研究費の有効利用の上で、極めて大きな進歩であり、今後のIVR関係の臨床試験のあり方に大きく影響を及ぼすものと考えられる。

本研究は、現在、プロトコールが確定され各施設IRBの審査・承認作業に入っている段階であり、症例登録の開始を平成20年4月に予定している。したがって、現時点で当該治療法の評価に言及するのは時期尚早である。しかし、全国27施設の参加を得ているため円滑に症例登録が進むことが予測され、20ヶ月後にはデータの解析を行えるものと考えている。

E. 結論

がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発として、多施設共同研究組織JIVROSGにより臨床試験JIVROSG-703「有痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第II相臨床試験」を「臨床的な使用確認試験」として行う。また、これに伴い、データマネージメントについて、アウトソーシングするという新たな手法を導入した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Akihiro Uemura¹⁾, Nobuo Kobayashi¹⁾, Yuji Numaguchi¹⁾, Sokun Fuwa¹⁾, Yukihisa Saida¹⁾
1)St.Luke's International Hospital, Department of Radiology.
Preprocedural MR imaging for percutaneous vertebroplasty: special interest in contrast enhancement.
Radiation Medicine 2007; 25(7): 325-328.

2. Sokun Fuwa¹⁾, Yuji Numaguchi¹⁾, Nobuo Kobayashi¹⁾, Yukihisa Saida¹⁾
1)St.Luke's International Hospital, Department of Radiology.
Percutaneous Pediculoplasty for Vertebral Hemangioma Involving the Neural Arch: A Case Report.
CardioVascular and Interventional Radiology 2008; 31(1): 189-192.

2. 学会発表

1. 不破 相勲 1), 沼口雄治 1), 小林 信雄 1),
上村昭博 1), 齋田幸久 1)

1) 聖路加国際病院放射線科

椎体形成術における術前 CT(MPR 画像)の
有用性について

第 66 回日本医学放射線学会 教育展示優秀
賞 2007.4.13-4.15

2. 不破相勲 1), 沼口雄治 1), 小林信雄 1), 上村
昭博 1), 齋田幸久 1)

1) 聖路加国際病院放射線科

経皮的椎体形成術施行椎体における
Schmorl 結節の臨床的意義

第 23 回日本脳神経血管内治療学会
2007.11.14-11.17

3. N.Kobayashi 1) , Y.Numaguchi 1),
S.Fuwa 1) , A.Uemura 1), Y. Okajima 1),
M.Matsusako 1) , Y.Saida 1)

1) St.luke's international Hospital,
Department of Radiology.

Prophylactic Cement Injection into
Nonfractured Vertebral Bodies during
Percutaneous Vertebroplasty.

45th Annual Meeting of American
Society of Neuroradiology (ASNR)
2007.6.9-6.14

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kusanagi M, <u>Matsui O</u> , et al.	Hydrogel-mediated release of basic fibroblast growth factor from a stent-graft accelerates biological fixation with the aortic wall in a porcine model.	J Endovasc Ther	14	785-93	2007
Kobayashi S, <u>Matsui O</u> , et al.	Imaging of benign hypervascular hepatocellular nodules in alcoholic liver cirrhosis: differentiation from hypervascular hepatocellular carcinoma.	J Comput Assist Tomogr	31	557-563	2007
<u>Matsui O</u> , et al.	Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis.	Hepatol Res	37 Suppl	S200-5	2007
Miyayama S, <u>Matsui O</u> , et al.	Visualization of hepatic lymphatic vessels during transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma.	J Vasc Interv Radiol	18	1111-7	2007
Kobayashi S, <u>Matsui O</u> , et al.	Hemodynamics of small sclerosing hepatocellular carcinoma without fibrous capsule: evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography.	Abdom Imaging	27	Epub ahead of print	2007
Nakamura K, <u>Matsui O</u> , et al.	Vascular endothelial growth factor, its receptor Flk-1, and hypoxia inducible factor-1alpha are involved in malignant transformation in dysplastic nodules of the liver.	Hum Pathol	38	1532-46	2007
Efremidis SC, <u>Matsui O</u> , et al.	Enhancement patterns and signal-intensity characteristics of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: pathologic basis and diagnostic challenges.	Eur Radiol	17	2969-82	2007
Gabata T, <u>Matsui O</u> , et al.	Imaging diagnosis of hepatic metastases of pancreatic carcinomas: significance of transient wedge-shaped contrast enhancement mimicking arteriportal shunt.	Abdom Imaging	Jul 4	Epub ahead of print	2007
Kozaka K, <u>Matsui O</u> , et al.	A subgroup of intrahepatic cholangiocarcinoma with an infiltrating replacement growth pattern and a resemblance to reactive proliferating bile ductules: 'bile ductular carcinoma'.	Histopathology	51	390-400	2007
Sato Y, <u>Matsui O</u> , et al.	Significance of enhanced expression of nitric oxide synthases in splenic sinus lining cells in altered portal hemodynamics of idiopathic portal hypertension.	Dig Dis Sci.	52	1987-94	2007
Miyayama S, <u>Matsui O</u> , et al.	Ultraslective transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil.	J Vasc Interv Radiol	18	365-76	2007
Liu Y, <u>Matsui O</u> .	Changes of intratumoral microvessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice.	Radiology	243	386-95	2007

Nakamoto Y, <u>Matsui O</u> , et al.	Combined therapy of transcatheter hepatic arterial embolization with intratumoral dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma: clinical safety.	Clin Exp Immunol	147	296-305	2007
Gabata T, <u>Matsui O</u> , et al.	MR imaging of hepatocellular carcinomas with biliary tumor thrombi.	Abdom Imaging	32	470-4	2007

◆ EXPERIMENTAL INVESTIGATION ◆

Hydrogel-Mediated Release of Basic Fibroblast Growth Factor From a Stent-Graft Accelerates Biological Fixation With the Aortic Wall in a Porcine Model

Miho Kusanagi, MD¹; Osamu Matsui, MD¹; Junichiro Sanada, MD¹; Takahiro Ogi, MD¹; Shigeyuki Takamatsu, MD¹; Hongshan Zhong, MD¹; Yu Kimura, MEng²; and Yasuhiko Tabata, PhD, DMSc, DPharm²

¹Department of Radiology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan. ²Department of Biomaterials, Field of Tissue Engineering, Institute for Frontier Medical Science, Kyoto University, Kyoto, Japan.

◆ ————— ◆
Purpose: To evaluate the local reaction of the aortic wall induced by basic fibroblast growth factor (bFGF) released from a gelatin hydrogel coated on the outer surface of a stent-graft for the purpose of biological fixation.

Methods: A total of 18 nitinol-based, polyester-covered stent-grafts were implanted in 6 porcine aortas for 1 month. The implanted stent-grafts were divided into 3 groups: the control group (uncoated), the hydrogel group (coated with hydrogel containing water), and the bFGF group (coated with hydrogel containing bFGF). After stent-graft implantation, the results of intravascular ultrasound (IVUS) and qualitative and quantitative microscopic examinations were compared among the groups.

Results: In the bFGF group, a thin white lamellar tissue was observed on IVUS images. Significantly more new intimal tissue formation was observed in all the bFGF group animals than in the other 2 groups, and alpha smooth muscle (SM) actin-positive cells (α SMCs) were detected in this new tissue. The α SMCs within the fabric of tightly woven grafts were significantly more abundant in the bFGF group than in the other groups.

Conclusion: The local controlled release of bFGF from the stent-graft significantly accelerated the proliferation of new intimal tissue between the aorta and the stent-graft and within the graft materials. These findings suggest that a graft can be fixed biologically to the aortic wall, which may contribute to the shrinkage of aneurysms following stent-grafting.

J Endovasc Ther 2007;14:785-793

Key words: Biological fixation, stent-graft, basic fibroblast growth factor, controlled release, hydrogel, aortic wall

◆ ————— ◆
Endovascular stent-grafting has proven to be extremely effective in treating aortic aneurysms,¹ especially in poor surgical candidates.^{2,3} One of the most important advantages of stent-grafting compared to open surgery is its relatively low invasiveness, resulting in extremely low periprocedural morbidity and mortality.^{4,5} On the other hand,

because of the simple mechanical compression of the relatively thin artificial graft to the aortic wall with an internal metallic stent, the graft never tightly contacts the aortic wall. This is especially true in the case of an aortic wall rendered irregular due to arteriosclerosis, with variously sized spaces remaining between the graft and the wall. It is speculat-

The authors have no commercial, proprietary, or financial interest in any products or companies described in this article.

Address for correspondence and reprints: Miho Kusanagi, MD, Department of Radiology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Japan 920-8641. Fax: 81-76-234-4256; E-mail: kusanagi_miho@mbr.nifty.com

ed that these spaces could be one of the causes of endoleak, endotension, and stent-graft migration, which are the major reasons for progressive enlargement and rupture of aortic aneurysms following stent-grafting.⁶⁻⁸ Sealing of these spaces is considered to be essential in preventing migration and to obtain complete aneurysm exclusion with long-term clinical success.

The concept of biological fixation between the aortic wall and stent-graft has attracted attention of late.^{9,10} Marty et al.⁹ enhanced biological fixation by causing extensive granulation tissue invasion into the pores of polyurethane-covered endoprostheses, but healing was inadequate in stent-grafts made with polyester, which has been the main type of graft material used clinically.

In recent years, the application of various genes or growth factors has been investigated in the field of regeneration medicine and tissue engineering. Among them, basic fibroblast growth factor (bFGF) had shown its effectiveness and has been applied clinically for accelerated wound healing.^{11,12} Conklin et al.¹³ also reported that bFGF increased the proliferation rate of both endothelial cells and endothelial progenitor cells in their experimental study.¹³ In addition, Tabata et al.¹⁴ developed a biodegradable gelatin hydrogel as a vehicle for controlled release of bFGF; they confirmed that biologically active bFGF was released to surrounding tissue as a result of *in vivo* degradation of the acidic gelatin hydrogel. Using this gelatin hydrogel, we postulated that these new techniques might have a potential for achieving biological fixation between a stent-graft and the aortic wall. Hence, we created a new stent-graft that could gradually release bFGF from gelatin hydrogels coated on the outer surface of a stent-graft. We studied the local reaction caused by controlled release of bFGF and explored its potential for biological fixation between the aortic wall and stent-graft.

METHODS

Study Design

The biological reactions evoked between the stent-graft and aortic wall following endovas-

cular stent-grafting in a pig were compared in 3 groups: the bFGF group, in which a polyester graft was coated with gelatin hydrogel crosslinked with a bFGF solution; the hydrogel group, in which the graft was coated with gelatin hydrogel containing water; and the control group consisting of a non-coated graft. Eighteen stent-grafts (6 in each group) were implanted in the abdominal aortas of 6 pigs. The observation period was 1 month.

Animals

All animals were treated in accordance with the Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals in Kanazawa University. The protocol was approved by our institution's Animal Care Committee. Six Landrace-Large White-Duroc pigs weighing a mean 39.3 ± 3.0 kg were boarded and given oral anticoagulation with aspirin (81 mg/d) and ticlopidine (100 mg/d) from 3 days before the procedure to the end of the observation period.

Stent-Graft

The frame was a self-expanding 25-mm-long Matsui-Kitamura stent,¹⁵ which is made from a single 0.3-mm-diameter superelastic nitinol wire (Memoalloy; Tokin Inc., Tokyo, Japan) having a transformation temperature $< 0^\circ\text{C}$. The fabric cover was a seamless woven polyester cylindrical graft measuring 15 mm long with a porosity of 250 mL/min/cm². The outer diameters of the stent-grafts were 10% to 20% larger than the aorta measured by preoperative aortography.

Twelve grafts were coated with gelatin hydrogel.¹⁶ Gelatin samples with an isoelectric point of 5.0 (molecular weight 99000; Nitta Gelatine Co., Osaka, Japan) were dissolved in double-distilled water with a consistency of 5% wt/wt at 40°C so that these gelatin hydrogels would dissolve over 1 week. The aqueous gelatin solution was chemically crosslinked with glutaraldehyde (target water content 95%) to prepare the hydrogels. Before coating, the graft materials were charged for 1 minute with 100 V for ionization, and then the graft materials were covered with the hydrogels. The crosslinking reaction was

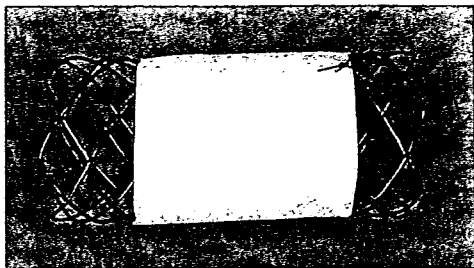


Figure 1 ♦ Stent-graft: MK stent and polyester fabric.

allowed to proceed for 24 hours at 4°C, and the crosslinked hydrogel-coated grafts were immersed in a 50-mM aqueous glycine solution at room temperature for 1 hour to block residual aldehyde groups. The grafts were rinsed twice with double-distilled water and then freeze-dried to preserve them for extended periods of time.

To prepare the stent-grafts, the hydrogel-coated grafts were slid over the stents, attached with 5-0 polypropylene sutures, and sterilized with ethylene oxide gas (Fig. 1). Using aseptic techniques, 6 stent-grafts were impregnated with bFGF using human recombinant bFGF (Trafermin Fiblast spray; Kaken Pharmaceutical Co., Tokyo, Japan), which is commercially available for skin ulcers and burns. The freeze-dried hydrogel-coated stent-grafts were soaked for 1 hour at 37°C in a solution of 1-mg/mL bFGF in distilled water. The other 6 hydrogel-coated stent-grafts were soaked in distilled water for 1 hour at 37°C. The 6 control stent-grafts were soaked in distilled water for 1 hour at 37°C.

To examine how much hydrogel was lost mechanically during the stent-graft delivery procedure, the bFGF was radiolabeled with iodine 125 (¹²⁵I) using the chloramine-T radioiodination process. Ten microliters of an aqueous bFGF solution (10 mg/mL) was added into 190 μL of a buffer containing 0.5M potassium phosphate buffer (KPB) and 0.5M potassium chloride (pH 7.5). Five microliters of a sodium ¹²⁵I solution and 100 μL of 0.05M KPB solution containing 0.02 mg chloramine-T were added to the bFGF solution. After agitation at room temperature for 2 minutes, 100 μL of 0.01M phosphate-buffered saline (pH 7.4) containing 0.4 mg of sodium metabisulfite was added to stop the radioiodination process. The resulting mix-

ture was passed through a PD-10 desalting column (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Sweden) to remove uncoupled ¹²⁵I molecules.

The radioactivity of a bFGF-impregnated graft was measured with a gamma-counter before and after the stent-graft was pushed through the delivery sheath in vivo. After testing 3 samples, the residual concentration of bFGF after stent-graft delivery was 91.3%, 94.9%, and 92.1%, respectively. Based on these values, the quantities of bFGF initially adherent to the stent-grafts after deployment were estimated as ~110, 114, and 111 μg, respectively. In this study, it was not possible to measure bFGF released in vivo; however, the degradation of bFGF-impregnated gelatin hydrogels was confirmed previously in the subcutis of mice,¹⁴ and it is assumed that hydrogel degradation and bFGF release to the surrounding tissue would be similar.

Stent-Graft Procedure

Animals were placed under general anesthesia after premedication with azaperone (4 mg/kg), atropine sulfate (0.05 mg/kg), and ketamine hydrochloride (15 mg/kg). Anesthesia was induced with a nitrous oxide (2 L), oxygen (2 L), and 5% sevoflurane mixture by inhalation. An endotracheal tube was placed to maintain anesthesia. Pancuronium bromide (0.1 mg/kg) was administered intravenously for muscle relaxation. Monitoring consisted of electrocardiography, invasive blood pressure measurements, and percutaneous recording of oxygen saturation. During the procedure, all pigs were heparinized to maintain an activated coagulation time between 250 and 350 seconds.

The left femoral artery was exposed, and a 7-F sheath (Terumo, Tokyo, Japan) was inserted by direct puncture. A 4-F straight catheter with calibrated markers (Medikit, Tokyo, Japan) was inserted. Aortography (Infunux-Celeve CC; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) and intravascular ultrasound (IVUS) (IntraImaging System TU-C200; Terumo) were performed to measure the aortic diameter at several points and select the deployment positions. After surgical exposure of the right common femoral artery,

a 14-F short sheath (11 cm; Medikit) was inserted, and a 0.035-inch stiff guidewire (Terumo) was passed to the thoracic aorta under fluoroscopic guidance. A 12-F long sheath (80 cm; Medikit) was inserted carefully at the point where the stent-graft would be placed to avoid injury to the distal aorta, and the stent-graft was inserted into the 12-F long sheath over the guidewire. Three stent-grafts were placed in each animal: the control device was placed at the uppermost site, the hydrogel-only stent-graft in the middle, and the bFGF-impregnated device at the lowermost site. After each stent-graft was deployed, it was dilated using an XXL Large Balloon Catheter (Boston Scientific, Natick, MA, USA). After stent-graft placement was complete, aortography and IVUS were performed again to check the patency of the aorta. The access sites were sutured surgically.

Specimen Retrieval and Histological Analysis

After 1 month, aortography and IVUS were performed. The pigs were euthanized and their abdominal aortas retrieved; the specimens were preserved in 20% neutral buffered formalin for 1 week. After careful elimination of the stent wire so as not to injure the surrounding tissue, the specimens were embedded in paraffin. The middle portion of the graft was taken for examination in the axial plane, and the proximal and distal ends were taken for examination in the longitudinal plane. Sections were cut into thin slices and stained with hematoxylin and eosin, elastic van Gieson (EVG), and antibodies to alpha smooth muscle (α -SM) actin.

The specimens were assessed for the thickness of the neointima covering the inside of the graft as determined by IVUS, neointimal ratio (percentage of the neointimal area along the total vascular lumen in the axial plane) and neointimal thickness by EVG staining, and α -SM actin-positive cells within the graft material on the axial section in each group. The area and thickness of the neointima were manually traced on the digitalized axial and longitudinal EVG-stained slides and analyzed using the National Institutes of Health Image Analysis Software (Image J,

for Macintosh; <http://rsb.info.nih.gov/ij/>). The intimal thickness measurements on both IVUS and the histological specimens were the mean values of 3 discrete points in the longitudinal plane.

Statistical Analysis

All data are expressed as means \pm standard deviation. Upon detection of significant increases by an analysis of variance, post-hoc pairwise comparisons were conducted using Tukey's test, with the level of statistical significance taken as $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using SPSS software (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

All endovascular procedures were successful without any complications. All of the pigs survived the observation period uneventfully. At follow-up, all stent-grafts were patent on aortography, and no stent-graft migration was observed. Angiographically, mild stenosis was seen in 5 of 6 stent-grafts in the bFGF group (Fig. 2). In these cases, thin echogenic lamellar tissue was observed on IVUS (Fig. 3). The thickness of the echogenic tissue was $20.8 \pm 51.0 \mu\text{m}$ in the control group, $314 \pm 298 \mu\text{m}$ in the hydrogel group, and $593 \pm 490 \mu\text{m}$ in the bFGF group ($p = 0.024$ versus control).

Macroscopic Findings

On gross examination, the adventitial aspect of the specimen showed slight bulging in all groups. On the luminal side, all of the specimens were completely covered with a glistening white-tinged layer, which continued from the cranial to the caudal portion of the stent-graft and showed complete incorporation into the aortic wall.

Histological Findings and Analysis

In all specimens, the medial layer became thinner, lost its normal wavy disposition, and sometimes showed atrophic changes (Fig. 4). The stent struts and grafts were completely covered by the new tissue (neointima). The neointima, which developed in the space

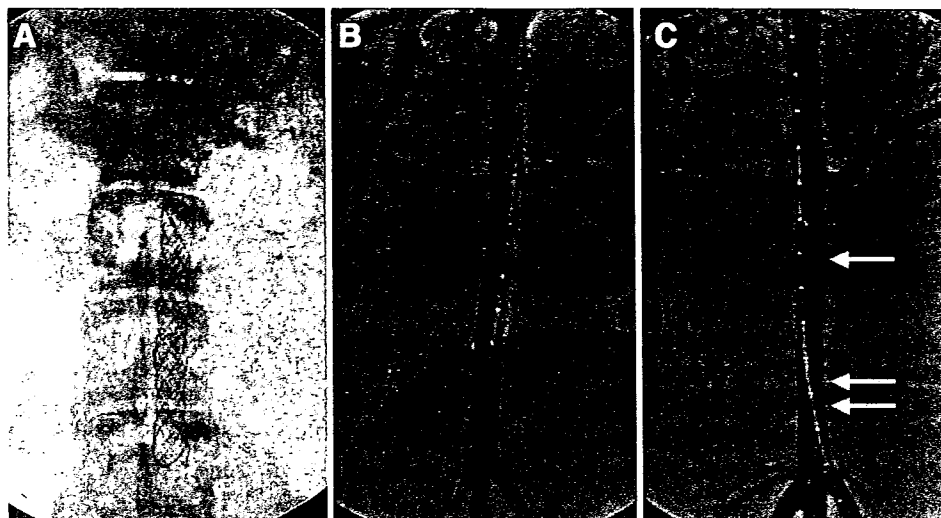


Figure 2 ♦ (A) Post deployment fluoroscopy of the stent-grafts (from the top: control, hydrogel-coated, and hydrogel with bFGF-coated). Digital subtraction angiography just after stent-grafting (B) and 1 month later (C) showed slightly stenotic changes at the level of the hydrogel-coated stent-graft (arrow) and bFGF-impregnated stent-graft (double arrow).

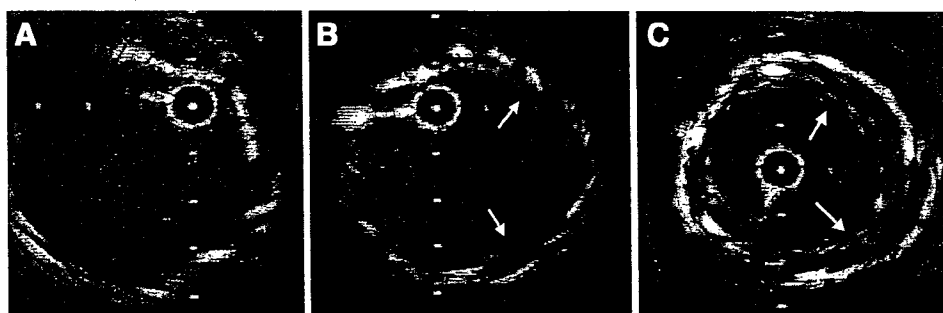


Figure 3 ♦ (A) IVUS at 1 month in the control group showed no intimal tissue. (B) In the hydrogel group, slight white tissue (arrows) can be observed, while in the bFGF group (C), thin white lamellar tissue (arrows) was obvious.

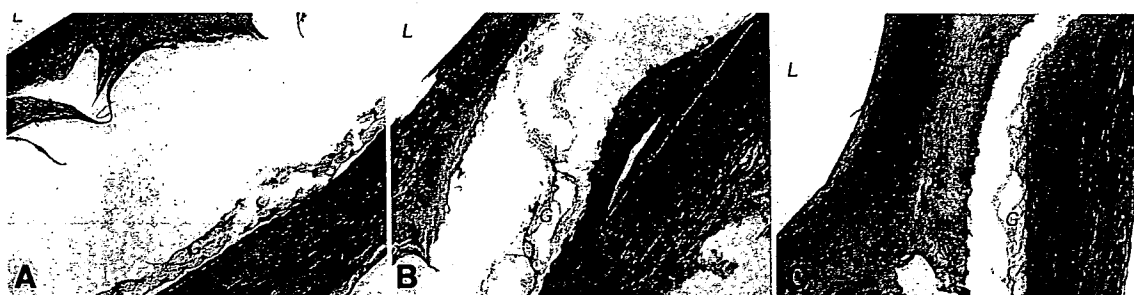


Figure 4 ♦ Histological cross section (elastica van Gieson stain, original magnification $\times 40$) in the control group (A), the hydrogel group (B), and the bFGF group (C). All the polyester grafts were covered by neointimal tissue (*). In the bFGF group, a large amount of new tissue both inside and outside the graft was observed. G: graft material, A: aortic wall, L: lumen.