

200818009A  
別添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

# 胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 金澤 右

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
胸部悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法に関する研究	1
金澤 右	
II. 分担研究報告	
1. 肺RFAにおける適格基準に関する研究	4
松岡利幸	
2. 肺RFAにおける除外基準に関する研究	6
山下康行	
3. 肺RFAにおける効果判定に関する研究	8
西村恒彦	
4. プロトコールにおける観察項目に関する研究	10
松本真一	
5. プロトコールにおける統計学的事項に関する研究	13
井上 武	
6. 肺RFAにおける治療手技に関する研究	15
清水 匡	
7. 肺RFAの効果判定基準としての造影CTに関する研究	17
郷原英夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	19

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
主任研究者 金澤 右 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学

## 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。昨年度に確定したプロトコールに従い、本年度は症例登録を開始した。プロトコールの妥当性の検証と共に中間解析を行い、有効性と安全性を検証した。プロトコールは若干の問題はあるものの、ほぼ妥当であった。中間解析では有効性については検証には時期尚早であり、安全性は第1相試験と同様安全であるといえた。

## 分担研究者氏名・所属機関名・職名

郷原英夫	岡山大学医学部歯学部附属病院・助教
松岡利幸	大阪市立大学大学院医学研究科・準教授
山下康行	熊本大学大学院医学薬学研究部放射線診断分野・教授
西村恒彦	京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・教授
松本真一	兵庫県立がんセンター放射線診断科・部長
井上 武	国立病院機構四国がんセンター放射線診断科
清水 匡	北海道大学医学部保健学科放射線技術学講座・教授

## A. 研究目的

Interventional radiology(以下 I V R)は画像誘導下に経皮の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。一方近年肺癌は本邦の悪性新生物による死亡原因の中で、男性、全体で第一位であり、深刻な健康問題である。厚生労働省の「第3次対がん10か年総合戦略」においても、肺癌の5年生存率は依然として低いとされている。CT 検診の導入などにより早期発見がなされたとしても、高齢、低心肺機能などにより根治的な治療法である外科的切除が施行できないことも少なくない。

肺ラジオ波焼灼術(RFA)は低侵襲的な治療法であり、前記の手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月を

もってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。本研究により肺悪性腫瘍に対するRFAの有効性および安全性を科学的に評価し、低侵襲治療としてのRFAを標準的治療として導入するためのエビデンスを得るのが目的である。

## B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織52施設(日本 I V R 学会認定専門医所属)、グループ代表者1名(国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコール委員11名、効果・安全性評価委員会4名(Medical Oncologist 2名、日本 I V R 学会認定指導医2名)、統計顧問1名(生物統計学専門家)である。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した。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。

本年度は実際の症例登録を開始し、安全性と有効性について中間解析を行う。併せて昨年度に決定されたプロトコールについての妥当性を検討した。

## (倫理面への配慮)

すべての臨床試験で、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコールに明記し、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、すべてのプロトコールは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、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 I R B 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

本年4月より症例登録を開始した。現在12例登録が終了した。有害事象は軽度（Grade2以下）の有害事象が5例に見られたが、いずれも1ヶ月後には消失していた。重篤な有害事象は1例も見られなかった。有効性についてはプロトコル上の効果判定が6ヶ月後のPETとされているため、現時点では6ヶ月経過した症例は3例のみであった。この3例ではいずれもCRの判定であった。1例で9ヶ月目に肺門リンパ節転移が判明した。遠隔転移が判明した症例はなかった。追跡的に行っているCTでは有効性は明らかであった。

プロトコルの妥当性についてはほぼ妥当であるという結果であった。適格基準、経過観察項目、効果判定方法などいずれにおいても若干の問題点はあったもののこれらは今後の検討課題とした。

データマネジメントのアウトソーシングも円滑に行われており、データ報告が遅れた場合などにも迅速に連絡されていた。参加施設数：27。予定登録数：33例。

### 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。

今回症例登録が開始され、現在まで12例の登録が行われている。登録は最終的に33例となる予定であるが、その経過としては妥当なペースであるといえる。有効性の検証はまだ

時期尚早であり、今後の症例集積、6ヶ月後の効果判定が待たれるところである。安全性については重篤な有害事象はほとんど無いと言った結果であった。これは第1相試験で得られた結果と同様であり、追試にあたる。

プロトコルの妥当性については若干の変更があってもよいと思われるものの、軽微な問題のため、全施設でのIRB承認の再取得と考えると、変更は今後の課題とするのが妥当であろう。

この研究により良好な結果が得られた場合には本治療を標準的治療とするためのrandomized trialを定位放射線治療や手術などを対象に行っていく予定である。

### E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の有効性と安全性を中間解析した。安全性は高いことが示されたが、有効性の検証には症例が少なく時期尚早であった。プロトコルはほぼ妥当であった。

### F. 健康危険情報

米国FDAより、肺RFAについて4例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

### G. 研究発表

#### 1) 国内

口頭発表	10件
原著論文による発表	0件
それ以外の発表	2件

#### そのうち主なもの

学会発表  
・平木隆夫、郷原英夫、金澤 右、他、手術不能StageI肺癌20例におけるラジオ波焼灼療法の成績、第49回日本IVR総会 2008年5月14-17日 軽井沢

#### 2) 海外

口頭発表	4件
原著論文による発表	2件
それ以外の発表	0件

#### そのうち主なもの

論文発表  
・Higaki F, et al. Preliminary retrospective investigation of FDG-PET/CT timing in

follow-up of ablated lung tumor. Ann Nucl Med.  
22: 157-63. 2008

・ Hiraki T, et al Repeat radiofrequency ablation  
for local progression of lung tumors: does it have  
a role in local tumor control? J Vasc Interv Radiol.  
19: 706-11.2008.

学会発表

・ Gobara H, et al. Risk Factors for Local  
Progression after Percutaneous  
Radiofrequency Ablation of Lung Tumor:  
Technical Consideration  
Radiological Society of North  
America (RSNA), 11/30-12/4, 2008, Chicago,  
Illinois, USA

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

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）  
 分担研究報告書

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
 分担研究者 松岡利幸 大阪市立大学大学院医学研究科

### 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコルのうち適格基準について実際の登録例で検証し、その妥当性を検討、問題点の抽出を行った。適格基準は概ね妥当であったが、PET での集積を必須とする基準は有効性を検証する意味では問題があるかもしれない。

#### A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。しかし本治療の標準化はなされておらず、適応についても施設毎に異なるのが現状であった。今回「使用確認試験」を多施設共同で行うに当たり、臨床に即した適切な適格基準で試験を行うことは、試験結果の信頼性、妥当性に保われる部分であり、重要である。昨年度に決定されたプロトコルのうち適格基準について実際の登録例で検証し、妥当性の検討、問題点の抽出を行なうことが目的である。

#### B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設（日本 I V R 学会認定専門医所属）、グループ代表者 1 名（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、プロトコル委員 1 1 名、効果・安全性評価委員会 4 名（Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名）、統計顧問 1 名（生物統計学専門家）である。

症例登録が開始された、本年 4 月から適格基準を満たし、登録された症例と相補的にその間適格基準により登録できなかった症例を再検討し、本プロトコルにおける適格基準の妥当性、問題点を抽出を行った。

#### （倫理面への配慮）

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、結果をプロトコルに明記した。また、すべてのプロトコルは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、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 I R B にて承認を得ることを必須とした。

#### C. 研究結果

本「使用確認試験」における適格基準は以下の如くとなり、すべての適格基準を満たすこととした。

- 1) (a)～(c)のいずれかに該当する。
  - (a)組織学的に確認された臨床病期 IA 期非小細胞肺癌
  - (b)肺癌根治的切除後の組織学的に確認された肺内再発例で臨床的にリンパ節転移のない症例、あるいは組織学的に確認された肺内再発例で放射線化学療法による CR 期間が1年以上継続していた症例。(c)原発巣が組織学的に確認され、経過および画像所見から肺転移と考えられる病変が出現した症例。(肺病変については組織学的な確定診断を必ずしも必要としないが、原発性肺癌との鑑別を要する場合には施行する)
- 2) CT 肺野条件にて長径 1.0cm 以上かつ 2.5cm 以下の標的病変を有する(CT のスライス厚は 5mm 以下であること。なお必要に応じて冠状断、矢状断を作成し、前記長径の基準を満たすことを確認する)。肺内に標的病変以外の病変があってもよいが、本試験における標的病変は 1 個または 2 個のみとする。
- 3) 標的病変が壁側胸膜から 5mm 以上離れている。
- 4) 治療前の FDG-PET にて、標的病変に悪性病変と診断される異常集積が認められる。
- 5) 手術（外科的切除）適応外あるいは手術を希望していない。
- 6) 肺以外の遠隔転移巣を認めない(頭部は登録前 4 週以内の MRI または CT にて確認を要す)。
- 7) 肺内病巣のすべてについて治療が行われる。
- 8) 主要臓器機能が保たれている。
  - ① $r$  血球数  $\geq 3000/\text{mm}^3$
  - ② $r$  血小板数  $\geq 100,000/\text{mm}^3$

- ③<sub>r</sub> Hgb $\geq$ 8.0g/dl
- ④<sub>r</sub> 血清 Cr $\leq$ 2.0mg/dl
- ⑤<sub>r</sub> PaO<sub>2</sub> $\geq$ 70mmHg (Room air)
- ⑥<sub>r</sub> 血清 bil $\leq$ 2.0mg/dl

- 9) 同意取得時の年齢が20歳以上である。
- 10) PSが0、1、2である。
- 11) 2ヶ月間以上の生存が見込める。
- 12) 患者本人から文書による同意が得られている。

上記適格基準は概ね既に終了している第 I 相試験を踏襲している。今回は12例の登録中に5例の適格基準不適合患者が存在した(この5例は登録されていない)。2例が大きさが2.5cm以上、2例がPETでの集積が認められなかった、1例が胸膜、壁側胸膜から5mm以上離れていなかった例であった。大きさ、壁側胸膜からの距離は、安全性、有効性の面から決定された適格基準であるが、PETでの集積が認められなかったという基準は純粹に効果判定方法から発生した基準であり、悪性であっても除外される可能性があるという点で、矛盾があった。

#### D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、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。

今回のプロトコールにおける適格基準は概ね妥当であったと考えられるが、唯一PETでの集積を必要要件にしている点に矛盾があると思われた。それは悪性であることは臨床的、組織学的に確認されている症例で、PETでの集積の有無は原発巣の特徴もあるが、腫瘍のagressivenessを反映していることが多く、意図的におとなしい腫瘍を除外していることになる。よって通常は切除例での成績には含まれるおとなしい、言い換えれば予後のよい腫瘍は除外されることになる。有効性を検証する意味からはこの問題は不利に働く可能性がある。今後の臨床試験においては再考が必要と思われた。

#### E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコールのうち適格基準を実際の登録例において検証した。概ね妥当であると思われたが、PETでの集積を必要とする部分は有効性の検証には不利となる可能性があると思わ

れた。

#### F. 健康危険情報

米国FDAより、肺RFAについて4例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

#### G. 総括研究報告書に記載

#### 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

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
 分担研究者 山下康行 熊本大学大学院医学薬学研究部放射線診断分野

### 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。患者選択基準のうち除外条件は臨床試験の安全性に大きく係わる分であり、重要であるが、本年度はプロトコルのうち除外条件について登録症例において検証し、その妥当性について検討を行った。概ね妥当であった。唯一も問題点としては放射線治療の照射野であるかの判定が曖昧であったことであった。

#### A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な IVR(interventional radiology)による治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。「臨床的な使用確認試験」を行うに当たり、その除外基準は治療不適応患者を除外する点から安全性の確保に重要である。今回、プロトコルのうち除外条件を登録例について検証し、その妥当性を検討する。

#### B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設（日本 I V R 学会認定専門医所属）、グループ代表者 1 名（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、プロトコル委員 1 1 名、効果・安全性評価委員会 4 名（Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名）、統計顧問 1 名（生物統計学専門家）である。

医学的見地、倫理的見地から検討を行い、除外条件について 1 項目ずつ妥当であったかどうかの検証を登録例について個別に検討した。

#### （倫理面への配慮）

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、検討結果をプロトコルに明記した。また、すべてのプロトコルは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、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 I R B にて承認を得ることを必須とした。

#### C. 研究結果

本臨床試験における患者選択基準のうち除外条件は以下のごとくとなった。以下の基準のうち一つでも該当する場合は除外することとした。

1) 心臓ペースメーカーを装着している。

- 2) 標的病変を穿刺する際、CT 上で 5mm 以上の肺内血管を損傷する可能性がある。
- 3) 標的病変が、CT 上、心、縦隔、胸膜および 5mm 径以上の気管支・血管に接している。ただし葉間胸膜に接する場合は許容される。
- 4) 対側肺が荒廃あるいは広範切除後で機能が著しく不良と考えられる。
- 5) 肺高血圧症がある。
- 6) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がある。
- 7) 抗血小板薬、血栓溶解薬、抗凝固薬等出血傾向を助長させる薬剤を投与中の症例で、当該薬剤の一時的中止が困難である。
- 8) 感染症を合併している、あるいは CRP1.0 以上である。
- 9) 活動性炎症を合併している。
- 10) 38℃以上の発熱がある。
- 11) 複数の肺病変を有する場合に、標的病変以外の肺病変の治療を本プロトコル治療後 4 週以降に延ばすことができない。
- 12) 肺に対する放射線治療歴がある場合、標的病変が照射野内に存在していた。
- 13) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある。
- 14) 担当医が本臨床試験の対象として不適当と判断した。

現時点まで登録例は 12 例であるが、それら症例において除外条件の項目についてそれぞれ検証を行ったところ、抵触する可能性があったのは 1 例で 12) 肺に対する放射線治療歴がある場合、標的病変が照射野内に存在していた。に該当するかどうか問題となったが、かろうじて照射野外であると判定された。その他の項目で抵触の可能性が高かった項目はなかった。

#### D. 考察

今回確定した除外条件は臨床的に妥当であり、安全性を確保する上では重要な研究課題



であった。

今回 12 例の登録時点で問題となった 1 例の項目は放射線治療後の場合、その照射野内であるかどうかである。一般に放射線治療後の肺は放射線肺臓炎により肺実質は縮小する傾向があり、時間が経過すると肺の形態が変化し、リニアックグラフィからは治療範囲が推定しにくくなる点が浮き彫りになった。今後の検討課題であろうと思われる。

#### E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコールのうち除外条件を登録例において検証し、その妥当性を確認した。概ね妥当であるが、放射線治療の照射野と判定する基準が必要であったかもしれない。

#### F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

#### G. 総括研究報告書に記載

#### 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

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
 分担研究者 西村恒彦 京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

#### 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) で「臨床的な使用確認試験」を計画した。本年度は症例登録が開始されたが、これまでの登録症例における臨床の有効性について中間解析を行った。その結果、現時点では第1症例目も6ヶ月の経過観察期間が来ておらず、PET における効果判定は行えなかった。しかし CT で見ている限り再発、遠隔転移発生症例は認められておらず、有効な治療法であるといえた。

#### A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。

本年度は症例登録が開始されたが、実際の登録症例における有効性の検証を中間解析するのが目的である。

#### B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設 (日本 I V R 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名 (国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコール委員 1 1 名、効果・安全性評価委員会 4 名 (Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名 (生物統計学専門家) である。

実際の登録症例について中間解析を行なうために 6 ヶ月後の PET と CT の画像を検証し、PET では後述の評価基準に従って CR あるいは non-CR と判定し、CT においては従来のように再発のありなしの判定を行った。

#### 倫理面への配慮)

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、研究結果をプロトコールに明記した。また、すべてのプロトコールは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、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。

#### C. 研究結果

本研究における評価基準は以下のごとくである。

CR (Complete Response) : 完全奏効

治療後 6 ヶ月の FDG-PET にて標的病変に悪性病変と診断される異常集積\*が認められない\*

\*標的病変の FDG 集積が胸椎周囲軟部組織以下の集積

・ non-CR (non-Complete Response) : 非完全奏効

CR に該当しないもの

\*治療後 6 ヶ月までの CT で前回 CT (治療前 CT を除く) と比較して明らかな病変の再増大 (local progression) が疑われた場合 non-CR とする。再増大が疑わしいが明らかでない場合は次回 CT で再増大を見るか、生検をにより non-CR であることを確認する。

・ NE (Not Evaluable) : 評価不能

何らかの理由で検査が行えない場合。または CR、non-CR いずれとも判定できない場合

・ 二つの標的病変があり、その評価が異なる場合は悪い方の評価とする。(例 ; CR と non-CR の場合 non-CR、CR と評価不能の場合は評価不能、non-CR と評価不能の場合は non-CR とする。)

現時点で登録症例は 12 例であり、経過観察期間 6 ヶ月の終了した例が 3 例、いずれも CR であった。その他の 9 例は 6 ヶ月が経過しておらず PET での効果判定を行うことは困難であった。探索的検討でおこなっている CT では 1 例で肺門リンパ節転移が判明しているが、治療病変自体に現時点で再発症例は認めていない。

#### D. 考察

臨床試験における効果判定基準は試験の信頼性に係る重要な部分である。ここに客観的な基準を導入したことは今後の臨床試験においても重要である。さらに薬物療法におけ

る効果判定基準である RECIST に基づいた基準としたことは画期的であるといえる。

残念ながら、症例集積開始からの時間が短く、現時点で3例のみが PET での6ヶ月後の効果判定が終了していた。残り9例は最終効果判定を行っていないため、PET での治療効果は不明である。しかし追跡的におこなっている CT では1例のみ肺門リンパ節転移が判明したが、治療病変そのものには再発はなく、有効性についても期待がもてると思われる。今後の症例集積、経過観察期間の延長が望まれる。

#### E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の有効性について中間解析を行い、現時点での有効性が示された。

#### F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について4例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

#### G. 総括研究報告書に記載

#### 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

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）  
分担研究報告書肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
分担研究者 松本真一 兵庫県立がんセンター放射線診断科

## 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG（日本腫瘍 IVR 研究グループ）で「臨床的な使用確認試験」を計画した。3年の研究期間のうち本年度はプロトコル確定が最も重要な研究項目であり、プロトコルのうち観察項目について実際の登録例において検証し、その妥当性を検討した。その結果観察項目は妥当であったが、術前後に撮像する胸部レントゲンが正面、側面となっているのが若干過剰な印象があった。

## A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術(RFA)は低侵襲な IVR (interventional radiology) による治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。本研究により腎悪性腫瘍に対する RFA の有効性および安全性を科学的に評価し、低侵襲治療としての RFA を標準的治療として導入するためのエビデンスを得ることが求められた。

本研究の目的はプロトコルのうち、観察項目について実際の登録例で検証し、その妥当性と問題点について検討することである。

## B. 研究方法

がん治療におけるIVR臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。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(国立がんセンター中央病院 荒井保明)、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)である。

現在までに登録されたのは10例で、予定登録症例数の約1/3である。ここまでで観察項目を検証し、過剰あるいは不足してはいないかを確認した。もしそうであればその問題点を確認した。

(倫理面への配慮)

この臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコルに明記する。また、すべてのプロトコルは、日本IVR学会倫理委員会にて承認され、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。

## C. 研究結果

研究にて決定した観察項目は以下のごとくとなった。

## 術前観察項目

- 1) 患者背景: 臨床診断名、組織型、原発巣、転移巣、標的病変以外の肺病変の有無、標的病変部位(左右、肺区域、位置)、標的病変大きさ、肺炎患の既往歴、アレルギー歴、合併症(肺気腫、その他の合併症)、自覚症状(咳、血痰、その他の自覚症状)、前治療/併用療法(標的病変に対する化学療法、再発肺癌に対する前治療、転移性肺癌に対する前治療(原発巣および肺以外の転移巣について)、肺切除の既往および術式)
- 2) 臨床検査項目  
末梢血液検査: RBC、Hb、Ht、WBC、Plt  
血液生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、Al-p、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、CRP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 血液凝固検査: プロトロンビン時間
- 4) 血液ガス検査: PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>
- 5) 呼吸機能検査(スパイログラム検査+フローボリューム検査)(プロトコル治療前4週以内)
- 6) PS(ECOG)
- 7) 心電図検査
- 8) 画像検査:  
胸部X-P  
頭部CT/MRI(プロトコル治療前4週以内)  
病変部造影CT(プロトコル治療前4週以内)\*: 標的病変の大きさ  
(FDG)PET-CT(プロトコル治療前4週以内)\*  
\*生検前が望ましい。生検後に施行する場合は画像上出血や炎症の影響がないこと
- 9) 併用療法: 酸素投与(投与日、投与量)

## 術中観察項目

- 1) 治療施行日

- 2) 治療手技の完了/中止
- 3) 手技時間(局所麻酔開始から穿刺電極抜去までの時間)
- 4) RF発生装置および電極針
- 5) 通電状況:通電開始時インピーダンス, 通電開始出力, 最高出力, 通電時間, ロールオフ/ブレイクダウンの有無, 通電終了時病変内温度(Cool-tipのみ)
- 6) 手技中の有害事象:事象名,治療後の最悪Grade発現日, 最悪Grade (CTCAE ver3.0), 転帰確認日, 転帰

#### 術後観察項目

術後4週目に以下の項目を( )で示した頻度で観察する。1)、2)、3)、4)の4週間の観察は標的病変以外の肺病変治療前に行うこと。

4週目の検査は±1週間以内、3ヵ月目以降はいずれも±4週間以内であれば許容される。

- 1) 臨床検査項目
  - 末梢血液検査: RBC、Hb、Ht、WBC、Plt (翌日、4週目)
  - 血液生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、Al-p、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、CRP (翌日、4週目)
- 2) PS(ECOG) (1週以内、4週目)
- 3) 血液ガス検査(1週以内)
- 4) 呼吸機能検査(スパイログラム検査+フローボリューム検査)(4週目、3ヵ月目)
- 5) 画像検査:
  - 胸部X-P(正面)(翌日)
  - 病変部造影CT(1週以内、4週目、3ヵ月目、6ヵ月目、9ヵ月目、12ヵ月目)
  - (FDG)PET-CT(6ヵ月目、12ヵ月目):有効性評価
  - (注)病変部CTおよびFDG-PETはプロトコール治療施行前後で同一条件にて撮像すること。
- 6) 自他覚症状(1週以内、4週目):咳、血痰
- 7) 標的病変以外の新病変の出現(治療後6ヵ月目まで継続的に観察):検査日、確認方法、出現部位、出現内容
- 8) 有害事象(治療後4週目まで継続的に観察):事象名,治療後の最悪Grade 発現日, 最悪Grade (CTCAE ver3.0), 転帰確認日, 転帰
- 9) 併用療法/支持療法
  - 酸素投与(治療後1週以内継続的に観察):投与日、投与量
  - プロトコール治療29日目以降の標的病変以

外の病変治療(治療後6ヵ月目まで継続的に観察):有無、日時、病変数  
プロトコール治療後に開始された化学療法(治療後6ヵ月目まで継続的に観察):有無、開始日、薬剤の種類

以上の経過観察項目は基本的に第1相試験を踏襲している。よって概ね問題はなかった。しかしある施設では術前、術後の胸部レントゲンに側面は必要である稼働か疑問の声があり、実際に必要なのは正面だけであった。それ以外に特に問題点は提起されなかった。

#### D. 考察

低侵襲治療とされるIVRについては、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施行されていない。このため、観察項目についても標準化されたものは存在しない。

今回用いたプロトコールにおける経過観察項目は第1相試験でも用いられたものであり、ほとんど問題はないと考えられていた。しかし実際には血液ガス分析などは必ずしもこうしていない施設もあり、煩雑な面があった。呼吸器を扱う場合には血液ガス、呼吸機能検査などは必須であり、除外できない項目であるため、これはやむを得ないであろう。ただ胸部レントゲンが側面を必要としている点が過剰であるといえ、本プロトコールでの秀征は行わないものの、今後の臨床試験においては除外していくべき項目と思われた。

#### E. 結論

本研究のプロトコールにおける経過観察項目を実際の登録症例で検証した。概ね問題なかったが、胸部レントゲンにおける側面像は過剰であるといえ、今後の検討課題と思われた。

#### F. 健康危険情報

米国FDAより、肺RFAについて4例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

#### G. 総括研究報告書に記載

#### 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

別添 4

3.その他

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
分担研究者 井上 武 国立病院機構四国がんセンター放射線診断科

**研究要旨**

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG(日本腫瘍 IVR 研究グループ)で「臨床的な使用確認試験」を計画した。3年の研究期間のうち本年度は本年度は実際に症例登録を開始し、現在まで10症例が登録された。現時点での安全性を中間解析し、その結果重篤な有害事象はなく、安全な治療法であることが示された、

**A. 研究目的**

Interventional radiology(以下 I V R)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。

肺ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。

今回の目的は、既登録症例における有害事象の中間解析を行い、安全性を検証することである。

**B. 研究方法**

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設(日本 I V R 学会認定専門医所属)、グループ代表者 1 名(国立がんセンター中央病院 荒井保明)、プロトコール委員 1 名、効果・安全性評価委員会 4 名(Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名)、統計顧問 1 名(生物統計学専門家)である。

既登録症例の報告を中間解析し、有害事象を抽出した。有害事象を Grade3 以上の重篤な有害事象をそれ以下の軽度の有害事象にわけて発生頻度を検証した。

**(倫理面への配慮)**

本臨床試験では、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコールに明記した。また、すべてのプロトコールは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、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 I

R B にて承認を得ることを必須とした。

**C. 研究結果****1) 重篤な有害事象 (Grade3 以上)**

本年度初頭から症例登録を開始し、現在まで 12 例の登録が終了しており、1ヶ月後の有害事象の判定も終了しているが、Grade3 以上の有害事象の報告はない。

**2) 軽度の有害事象**

1 例で無酸素の軽度低酸素血漿 (grade1)、2 例で血痰 (grade1)、1 例で咳 (grade1)、1 例で症状を伴う軽度の低酸素血漿 (grade2) が見られたが、いずれも軽傷であり、1ヶ月後には消失していた。

**D. 考察**

本研究は I/II 相臨床試験であり、primary endpoint は有効性の検証であり、安全性については secondary endpoint である。第 I 相試験は既に終了しており、その安全性については重篤な有害事象は 1 例のみであり、ほぼ安全であるといえる。今回の結果はその追試にあたり、安全性をさらに確認していることになる。今後の研究課題として治療後の post ablation syndrome といわれる発熱に関する検討や今回は除外している、壁側胸膜に近い腫瘍での安全性、片肺例での安全性の検証などが望まれる。

**E. 結論**

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性を検証するための中間解析を行った。重篤な有害事象はなく、安全な治療法であるといえる。

**F. 健康危険情報**

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

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



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）  
分担研究報告書

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
分担研究者 清水 匡 北海道大学医学部保健学科放射線技術学講座

### 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG（日本腫瘍 IVR 研究グループ）で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコール治療手技について、冷却型直線電極針と展開型電極針それぞれについて登録症例における実際の治療手技の妥当性を検討した。その結果、治療時間、患者の耐術度などからみて妥当なプロトコール治療手技であるといえた。

#### A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な IVR（interventional radiology）治療法であり、の手術不能患者においても適用可能な手技である。これまで肺癌における RFA の治療手技について定まった方法は確立されておらず、各施設、各手技者の経験的に行われてきた。

今回「使用確認試験」を行うに当たり、プロトコール委員会で決定した治療手技についての妥当性を検証するのが目的である。

#### B. 研究方法

がん治療における I V R 臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。構成は、参加研究組織 52 施設（日本 I V R 学会認定専門医所属）、グループ代表者 1 名（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、プロトコール委員 1 1 名、効果・安全性評価委員会 4 名（Medical Oncologist 2 名、日本 I V R 学会認定指導医 2 名）、統計顧問 1 名（生物統計学専門家）である。

登録症例における実際の治療法を抽出し、治療時間、患者の認容性、治療における焼灼範囲などが妥当な範囲内で行われているかを検証する。

#### （倫理面への配慮）

本臨床試験では、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、研究結果はプロトコールに明記する。また、すべてのプロトコールは、日本 I V R 学会倫理委員会にて承認され、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。

#### C. 研究結果

本研究における治療手技概要は以下の如くとなった。

#### 冷却型直線電極針

1 通電部位につきインピーダンスコントロールモードで 12 分間の通電を基本とし、通電終了時の電極針先端温度が 60℃ 以上であれば終了とし、終了時の温度を記録する。ブレークダウン（通電開始時のインピーダンスから 20 Ω 以上上昇した場合に自動的に出力がほとんど 0 に低下する現象）が一度も生じなかった場合、電極針先端温度が 60℃ に達しない場合適宜焼灼を追加する。なおブレークダウンを生じて 12 分間は通電を継続することになった。

#### 展開型電極針

ロールオフ（インピーダンスが無限大に上昇し出力がほとんど 0 に低下する現象）を生じるか、あるいは連続通電 15 分を基本とし、1 通電部位につき 2 回のロールオフまたは連続通電 15 分と 1 回のロールオフまたは連続通電 15 分 2 回が得られた時点で終了とする。1 回目と 2 回目の通電の間には 30 秒の間隔をあけることになった。

現時点まで 12 例の登録例があり、いずれも治療は完遂できた。上記方法で治療手技を行った場合 12 例とも通電時間は 90 分以内で、手技時間もおおむね 2.5 時間以内であった。よって患者は十分に耐術可能であることがわかった。焼灼範囲については様々であり、現時点で一定の傾向を見いだすことは困難であった。

#### D. 考察

治療手技は安全性と有効性に大きく係わる部分であり、いたずらに長くかかるようでは治療自体は低侵襲であっても患者の苦痛を伴うことになる。IVR による治療はさまざまであるが一般に 2 時間程度までであり、今回も通電時間 1.5 時間、手技時間 2.5 時間以内に行えることがわかり、本プロトコール治療は現時点で妥当な方法であるといえた。ただ、焼

灼範囲は症例により個人差が大きく、完全に予測することは困難かもしれない。この方面における基礎的検討のデータが必要である可能性が示唆された。

#### E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の治療手技を標準化し、本プロトコール治療手技の妥当性について検証した。治療は全例で完遂できた。また手技時間は全例3時間以内であり、患者の耐術にも問題無いと思われた。

#### F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について 4 例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

#### G. 総括研究報告書に記載

#### 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

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）  
分担研究報告書

肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究  
分担研究者 郷原英夫 岡山大学医学部歯学部附属病院

### 研究要旨

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を評価するため、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG（日本腫瘍 IVR 研究グループ）で「臨床的な使用確認試験」を計画した。プロトコルでの効果判定基準は PET を用いるが、付随研究として造影 CT での効果判定を追跡的に収集することになった。そこで造影 CT での効果が本年度から開始された登録症例においても有効であるか否かを検証し、一定の有効性が示された。

#### A. 研究目的

肺ラジオ波焼灼術（RFA）は低侵襲な治療法であり、手術不能患者においても適用可能な手技である。これまでは高度先進医療あるいは時限的先進医療技術として保険診療との併用が可能であったが、2008年3月をもってこの措置が終了するため、予め申請のなされた施設で「臨床的な使用確認試験」を行う旨が2007年8月16日に通達された。

本研究における効果判定はPETを用いて行うことが決定したが、追跡的に造影CTを用いた効果判定を追跡することとなった。本研究の目的は効果判定における造影CTの有効性を登録症例において検証することが目的である。

#### B. 研究方法

がん治療におけるIVR臨床試験組織 JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) により臨床試験を行った。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（国立がんセンター中央病院 荒井保明）、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）である。

JIVROSG-0702として現在までに登録されている10例を対象として、そのプロトコルで規定されている造影CTをreviewし、CT値の測定を行うことにより、有効性の判定を行った。

#### （倫理面への配慮）

本臨床試験は、ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコルに明記した。また、すべてのプロトコルは、日本IVR学会倫理委員会にて承認され、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。

#### C. 研究結果

本年度初頭から開始された症例登録は現時点で12例である。効果判定はPETで行うことになっているが、6ヶ月経過した症例3例だが、9例が最終的な効果判定がなされていない。現時点は1例も再発していないとして以下の事実が得られた。

- 1) 治療前の造影効果は全例で20HU上昇していた。
- 2) 非再発群（今回の全例）では治療前と治療後を比較して有意に造影効果が失われていた ( $p < 0.05$ )。
- 3) 1例で空洞化のためにCT値の測定が困難であった症例があった。
- 4) PETでCRとされた3例との比較では同等といえた。

#### D. 考察

肝RFAでは治療効果判定は造影を加えたCT、MRIあるいは超音波で行われ、その有用性は確立している。今回「使用確認試験」ではPETが効果判定基準に決定したが、PET検査は高価で、かつどこでもできるわけではない。一方CTは癌治療を行うほとんどの施設に完備されており、簡便に行える。本研究結果はCTでの効果判定基準の可能性を示したものであり、今後症例を集積を重ねてPETでの診断結果と対比していくことが必要である。

#### E. 結論

胸部悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の効果判定基準としての造影CTの有用性を現時点で登録例を用いて検討した。現時点3例の最終的な効果判定が行われた症例では、治

療前にあった造影効果は治療後には全例でほぼ消失していた。

F. 健康危険情報

米国 FDA より、肺 RFA について4例の死亡報告例があり、注意喚起がなされている。

G. 総括研究報告書に記載

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