

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

腎悪性腫瘍に対する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 三村 秀文

平成21(2009)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法に関する研究	1
三村秀文	
II. 分担研究報告	
1. 腎RFAにおける治療手技に関する研究	3
郷原英夫	
2. 腎RFAにおける適格基準に関する研究	5
森下博之	
3. 腎RFAにおける除外基準に関する研究	7
山本孝信	
4. 腎RFAにおける効果判定に関する研究	8
三木恒治	
5. プロトコールにおける観察事項に関する研究	10
加地辰美	
6. プロトコールにおける統計学的事項に関する研究	12
山門亨一郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	14

## 腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

主任研究者 三村秀文 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

腎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。昨年度にプロトコルを確定したのち、本年度は症例登録を開始した。3症例登録後1ヶ月の経過観察期間を設ける3×3方式で1相試験部分を行った。Grade3以上の有害事象の報告は見られず、1相部分の第3段階が終了した。

## 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
森下博之	京都第一赤十字病院放射線科・医長
山本孝信	栃木県立がんセンター画像診断部・医長
三木恒治	京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器科学・教授
加地辰美	防衛医科大学校放射線医学講座・準教授
山門亨一郎	三重大学放射線治療科・講師

## 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。一方腎癌は増加を続けており、偶然発見された小腎癌でさえも高齢、低腎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。

腎ラジオ波焼灼術 (RFA) は低侵襲な治療法であり、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。

## (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

## 別添 3

内 J I V R O S G 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

Primary endpoint を安全性の評価とし、CTCAE ver3.0 を用いて評価する。secondary endpoint を臨床的有効性とし、造影 CT での造影効果の消失をもって評価する。さらに安全性評価を目的とする第 I 相試験の方法については薬物療法における第 I 相試験の概念を模し、3 例を一段階として 4 週の観察期間をおき、重篤な有害事象頻度 1/3 以下を確認後次段階に進み、3 段階 9 例の終了時点で第 II 相試験に進むための安全性を最終評価する方法を採用した。

本年 4 月より症例登録を開始した。現在第 3 段階の 9 例登録が終了し、平成 20 年 3 月 4 日時点で 8 例登録後 4 週間の経過観察も終了した。有害事象は軽度のビリルビン上昇があったのみで、重篤な有害事象は 1 例も見られなかった。第一相試験部分は終了したことになり、安全性が確かめられた。Local progression が 1 例で報告されているが、その他 8 例については現時点で再発は認めていない。

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：19。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。

本年度は症例登録が実際に開始され、3 月 4 日時点で第一相試験部分の 9 例の登録、経過観察が終了している。今後は観察期間なしに連続登録可能であるため、円滑な症例登録が行われるものと思われる。安全性、有効性についても現時点で想定範囲内であると思われる。

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試験の開始に向けて検討を進める予定である。

### E. 結論

腎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検証する臨床試験を計画、開始した。現時点までの結果では高い安全性 3、有効性が示された。

### F. 該当なし

### G. 研究発表

#### 1) 国内

口頭発表	0 件
原著論文による発表	0 件
それ以外の発表	0 件

#### 2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	0 件
それ以外の発表	0 件

そのうち主なもの

学会発表

・ Takaki H, Yamakado K, Nakatsuka A et al. Radiofrequency Ablation for Treatment of unresectable T1a Renal Cell Carcinoma: Midterm Results SIR2008, Washington DC.

### 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

## 腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 郷原英夫 岡山大学医学部歯学部附属病院放射線科

## 研究要旨

腎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

腎ラジオ波焼灼術（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。これまで腎癌における 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ことを目的としている。

## 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。

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、治療効果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の概要は以下のごとくである。

## 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。ブレイクダウン（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。なおブレイクダウンを生じて 12 分間は通電を継続する。

## 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。

上記方法で治療手技を行った場合 9 例とも通電時間は 1 時間以内で、手技時間もおおむね 2 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。治療効果も従来肝臓などで報告されているのと同様の治療範囲が得られており、妥当であると判定した。

## 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 時間、手技時間 2 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。

## 別添 4

### E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の治療手技を検証し、現時点で治療手技は妥当であるといえた。

### F. 該当なし

### 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

なし

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法  
分担研究者 森下博之 京都第一赤十字病院放射線科

## 研究要旨

腎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。プロトコルにおける適格基準が妥当であるかを検証し、クレアチニンクリアランスが片腎症例で障害となる場合が見られたが、概ね妥当であると思われた。

## A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術(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、決定されたプロトコルにおける適格基準が妥当であるかを検証する。

## 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 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。

本年度は昨年度に確定されたプロトコルの適応(適格基準)を検証し、妥当であるかを確認した。

## (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、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) 組織学的あるいは、経過および画像所見から悪性腎腫瘍と診断された。
- 2) CT にて長径 1.0cm 以上かつ 3.0cm 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)。腎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個のみとする。

3) 標的病変の造影 CT での CT 値が、造影前に比して 20HU 以上上昇している。

4) 手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。

5) 主要臓器機能が保たれている。

① 白血球数  $\geq 3000/\text{mm}^3$

② 血小板数  $\geq 100000/\text{mm}^3$

③ Hgb  $\geq 8.0\text{g}/\text{mm}^3$

④ クレアチニンクリアランス  $\geq 50\text{ml}$

/分(L/day でないことに注意)

⑤ 血清 Bil  $\leq 2.0\text{mg}/\text{dl}$

6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。

7) P.S. (ECOG) : 0, 1, 2 である

8) 2ヶ月以上の生存が見込める。

9) 患者本人から文書による同意が得られている。

現時点で 9 例の症例登録があった。症例登録への障害は 1) の組織学的に腎癌とされたという点と 5) 主要臓器機能が保たれている ④ クレアチニンクリアランス  $\geq 50\text{ml}$  /分という点であった。1) 組織学的にという点については他の分担研究者が詳細に検討しているため、ここでは割愛する。クレアチニンクリアランスは片腎症例の場合に適格基準とする場合に障害となる場合が見られた。

## D. 考察

今回確定した腎悪性腫瘍に対する RFA の適格基準は、現実的な治療適応に即しているといえる。片腎でも適応除外とはならない点が重要で、手術が標準治療である現在でも問題の多い部分である。

クレアチニンクリアランスが片腎症例で適格基準となりにくい場合が見られた。しかし本研究が primary endpoint を腎ラジオ波治療

## 別添 4

の安全性の検証であることからいけば比較的腎機能が保たれている症例で行うことは妥当であるといえる。一部症例登録の障害となった場合が見られたが、3例登録して1ヶ月経過を見る方法をとっており、実際には7ヶ月で9症例の登録がなされたことになり、本年度の残り期間と最終年度の来年度で予定登録症例 33 例の登録は十分可能であると思われる。

### E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコールにおける適格基準が妥当であるかを検証し、概ね妥当であると思われる。

### F. 該当なし

### 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

なし



## 腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 山本孝信 栃木県立がんセンター画像診断部

## 研究要旨

腎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。本年度は実際に症例登録を開始し、現在まで第1相部分の8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

腎ラジオ波焼灼術 (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。今回、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。

## 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。

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 IRB にて承認を得ることを必須とした。

## C. 研究結果及び考察

## 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、まず 3 例の登録が行われた。規定の 1 ヶ月の症例登録中断期間の経過観察において重篤な有害事象はなかった。続いて第 2 段階の 3 例の登録が行われ、経過観察を行ったが、やはり重篤な有害事象は見られなかった。現在第 1 相部

分の第 3 段階 9 例目の登録が終了し、その後の 4 週間の経過観察期間も平成 20 年 3 月 4 日に終了した。

規定の 4 週間の経過観察中に重篤な有害事象の報告は無い。

## 2) 軽度の有害事象

1 例で翌日に総ビリルビン値の上昇を認めたが、1 ヶ月後には回復していた (grade1)。その他に有害事象は報告されていない。

## D. 考察

既報告例をみても腎ラジオ波治療は非常に安全であり、重篤な有害事象の報告としては出血、尿管狭窄などがあるが非常に低率である。今回まだ 9 例と登録症例は少ないものの、重篤な有害事象の報告がなかったことは腎ラジオ波治療の安全性の一端が見えたものと考えられる。今後の症例集積が待たれるが、おそらく grade3 以上の重篤な有害事象は少ないものと推測される。

## E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の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

## F. 該当なし

## 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

なし

## 腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

分担研究者 三木恒治 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器科学

## 研究要旨

腎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。本年度に予定していた登録症例開始から、現在における造影 CT での検証方法の妥当性と実際の有効性について検討し、検証方法は妥当で、有効性も高いことが現時点で示された。

## A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation; 以下 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治療法である。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。

登録症例における造影 CT での検証方法の妥当性と実際の有効性について検討する。

## 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。

プロトコルに記載のある造影 CT での効果判定方法の妥当性を登録済み症例において検証し、有効性を判定する。

## (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

本研究における評価基準は以下のごとくである。

まず本研究では腫瘍径の測定が主たる評価項目となるため、評価者の数や臨床情報の既

知の有無によるバイアスを最小にするため、CR、PR の確定は中央判定により行う。中央判定は、グループ代表者が指名する JIVROSG の参加施設の研究者で日本医学放射線学会診断専門医の資格を有する 3 名以上の効果判定委員が合議により判定を行う。効果判定を行う症例の当該施設の研究者は判定には加わらないこととなった。

治療施行前の経静脈性造影 CT 画像をベースライン画像として、治療施行後の標的病変の CT 画像を評価する。

定義：この試験における腫瘍を周囲正常腎実質と異なる造影効果を示す部位とし、かつ造影 CT にて 20HU 以上の造影効果を有するものとする。「壊死領域」とは治療後の非造影 CT と比較して造影効果のない領域 (CT 値の上昇が 20HU 未満である領域) とし、「残存領域」とは造影効果が残存する領域 (造影 CT における CT 値の上昇が 20HU 以上) とする。なお標的病変に近接するが治療による随伴陰影と考えられる領域の造影効果は残存領域としない。「初期成功」とは治療前の対象病変が、治療後 1 週間以内の造影 CT での壊死領域に内包されている場合とする。

- ① 完全奏効 complete response (CR) : 治療後 CT にて、術前 CT で標的病変が描出された範囲がすべて「壊死領域」となり、「残存領域」が消失した場合 (残存病変の長径が 0 となった場合)。
- ② 部分奏効 Partial Response (PR) : 治療後の CT で標的病変に「残存領域」があるが、標的病変の最大断面での「残存領域」の長径が治療前の長径に比して 30% 以上小さくなった場合。
- ③ 進行 progressive disease (PD) : 治療後の CT で標的病変に「残存領域」があり、残存領域の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20% 以上大きくなった場合 (再発を含む)。但し、長径の絶対値

## 別添 4

が 10mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。

- ④ 安定 Stable disease (SD):PR に該当する壊死領域が得られず、PD に該当する残存領域面積の増大を認めない場合。
- ⑤ 評価不能 Not Evaluable (NE) : なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR, PR, SD, PD いずれとも判定できない場合  
登録済み 8 症例では、1 例で小さな local progression が確認され、その他では再発は現時点で認められていない。効果判定方法は妥当であるといえた。また 8 例中 7 例が CR (87.5%)、1 例で PR(12.5%)であり、SD、PD は認められなかった。

なし

### 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わ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。

RFA 治療においては CR となることが重要であるが、他の治療法との比較をする上で、判定基準が統一されていることは必須であり、その意味でも RECIST に従った判定基準としたことは意味がある。

今回の 9 例登録時点での効果判定では有効性の検証に必要かつ十分な判定方法であるといえ、また実際の有効性についても高い CR 率 (87.5%) が得られたことから、有効な治療法であるといえた。

### E. 結論

腎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、効果判定基準について検証し、妥当であるといえた。また治療効果についても高い CR 率であり、有効であった。

### F. 該当なし

### 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

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法  
分担研究者 加地辰美 防衛医科大学校放射線医学講座

研究要旨

腎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。プロトコルのうち観察項目について実際の登録例で検討し、その妥当性を検証した。観察項目は必要かつ十分であるといえた。

A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術（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。

本研究では昨年度確定されたプロトコルのうち、観察項目について検証し、必要かつ十分であるかどうかを確認した。

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 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。

プロトコル中に記載されている、観察項目を術前、術中、術後にわけて検証し、必要かつ十分であるかどうかを確認した。

（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 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

研究にて決定した観察項目は以下のごとくである。

術前観察項目

プロトコル治療手技施行前 1 週間以内に以

下の項目について評価する。時期の記載がある項目は、その時期に従って評価する。

- 1) 患者背景：臨床診断名、組織型、原発巣（転移の場合）、標的病変以外の腎病変の有無、対側腎の状態、標的病変部位（左右、位置）、アレルギー歴、合併症、自覚症状、前治療（腎切除術の既往の有無と術式）、
- 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, FBS（空腹時血糖）、CRP  
負荷試験：クレアチニクリアランス（24 時間法）  
血液凝固：プロトロンビン時間
- 3) PS(ECOG)
- 4) 心電図
- 5) 胸部 X-P
- 6) 検尿（潜血）
- 7) 画像検査  
病変部 CT（単純および造影）（登録前 4 週間以内）：標的病変の大きさ

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（局所麻酔開始から電極針抜去までの時間）
- 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）
- 10) 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

## 別添4

### 術後観察項目

術後4週間は以下の項目を( )で示した頻度で観察する。

#### 1) 臨床検査項目

末梢血液検査 (翌日, 4週目\*) : RBC, Hb, Ht, WBC, Plt

生化学検査 (翌日, 4週目\*) : 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

負荷試験: クレアチニンクリアランス(24時間法) (1週以内)

#### 2) PS(ECOG) (1週以内, 4週目)

#### 3) 画像検査

病変部CT(単純および造影) (1週以内, 4週目\*) : 腫瘍の大きさ

(注) 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。

#### 4) 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

#### 5) 標的病変以外の新病変の出現 (治療後4週目まで継続的に観察) : 検査日, 確認方法, 出現部位, 出現内容

現時点では9例の登録が終了しているのみである。重篤な有害事象の報告がないため、有害事象についての妥当性については判断し兼ねるが、おおむね妥当であった。

### 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。

今回確定した腎悪性腫瘍に対するRFAの観察項目は、安全性の評価、有効性の評価の基準となるものであり、非常に重要である。現時点では必要かつ十分な観察項目であると思われた。

### E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法のプロトコール中に記載のある観察項目を検証し、現時点で必要かつ十分であると判断された。

### F. 該当なし

### 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

なし

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法  
分担研究者 山門亨一郎 三重大学放射線治療科

## 研究要旨

腎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。本年度はプロトコール中の組織学的な診断の是非について検証した。本邦の腎癌治療の実態を鑑みて、生検は全例に行うが、術前に可能でない場合はラジオ波治療直前に行うことも許容することにした。

## A. 研究目的

腎ラジオ波焼灼術（RFA）は、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。本研究は「臨床的な使用確認試験」を行うにあたり、プロトコール中の腎癌診断における組織学的な証明に可否、是非について検証する。

## 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。

臨床研究を行うに当たり適格基準の 1）組織学的あるいは、経過および画像所見から悪性腎腫瘍と診断された。という項目の組織学的に診断されたという部分を全例に適用できるか、すなわち画像的に腎癌と診断することを許容するか否かを実際の登録を行いながら妥当性について検証した。また文献的な検証や考察も加えた。

## （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. 研究結果及

海外での当該治療の既報告を確認すると数年前までは組織学的あるいは画像的、臨床的

に腎癌と診断した症例が含まれていたが、近年では組織学的に腎癌と診断された症例のみを対象としていることがわかった。そこで本研究でも全体会議での提案で、主任研究者の三村から全例治療前に組織学的に診断することを求める提案がなされ、合議で確認された。プロトコール上は運用のみの変更で可能であることから変更は行わなかった。

実際に登録を開始してみると、本邦では以前から腎癌を術前に生検することは妥当とされておらず、泌尿器科医などから生検してはいけないなどと説明されている症例も多く存在しており、症例登録に多大な支障があることが判明した。よって組織採取は治療時に行ってもよいこととし、もし万が一に悪性と証明されない場合には安全性の検証からは除外されないが、有効性の判定からは無効例として扱うことが提案され、全体会議で承認された。これにより現在第 1 相部分の 9 例の登録が終了している。症例登録に若干の支障は残るものの、研究の残り期間での目標症例数の登録は可能であると思われた。またこれに伴いプロトコールの若干の変更が必要であることからプロトコール委員会で変更を確認し、各施設の IRB 再承認を得る予定である。

## D. 考察

本研究は 3 年の期間で計画されているが、実際に適応症例を多数集積することには若干の困難が伴うと予想されていた。しかし組織学的な証明がない症例をあつかうことは臨床試験としての質を落とすことになりかねない。よって、今回の決定事項は臨床試験の質をおとさず、本邦の臨床現場での運用も加味した

## 別添 4

点で有効な方法であるといえる。海外の既往国例では全例組織学的に証明されたものをあつかっているものの、いずれも後ろ向き研究であり、組織学的に良性であれば除外して行えばよいことになる。しかし本研究は知りうる限り、初めての前向き研究であり、いったん登録した症例を組織が良性であるからといって除外はできない。そういった点からも今回の決定事項は臨床の現場に即した方法であるといえる。

### E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の適格基準における組織学的な診断の是非について検証した。本邦の腎癌治療の実際を鑑みて、生検は全例に行うが、術前に可能でない場合はラジオ波治療直前に行うことも許容することとなった。本決定は臨床試験遂行に有効かつ実地的であった。

### F. 該当なし

### 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

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

## 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
該当なし					