

2008/80/4A

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 松 井 修

金沢大学大学院医学系研究科教授

平成 21 (2009) 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----- 4

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----- 6

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----- 8

小林 信雄

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 11

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 12

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）」を行う。本年度は、6月より症例登録を開始し、平成21年3月までに13例の症例を集積した。現在症例集積を継続中であり、これまでのところ重篤な有害事象の報告はない。来年度中の症例登録完了ならびに研究総括を予定している。

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。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 6 月より症例登録開始。(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一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平成20年6月より症例登録を開始し、平成21年3月までに13例の症例集積を行った。
- ②これまでのところ重篤な有害事象の発生は認めていない。
- ③現在、症例集積を継続中である。
- ④登録はUMINのサイトを利用し、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して運用している。
- ⑤症例集積の促進をはかるため、参加施設を34施設に増やした。
- ⑥定期的なモニタリングと年2回の全体会議を開催し、試験の進行について議論を行った。
- ⑦症例集積の速度を上げており、来年度中の症例登録完了および研究総括を予定している。

### 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、本臨床試験がもともと「臨床的な使用確認試験」として計画され、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、医師が自立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、平成20年6月より症例登録を開始しており、現在、13例の症例登録を完了している。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が、これまでのところ、重篤な有害事象の発生は認めていない。

予定よりも若干症例集積の遅れがあるが、参加施設数を34施設に増やし、症例集積の促進をはかっている。したがって、来年度中に全症例登録を完了し、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」を行う。本年度は、6月より症例登録を開始し、13例の症例を集積した。現在症例集積を継続中であり、来年度中の症例登録完了ならびに研究総括を予定している。

### 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

Liu Y, Li H, Matsui O. The antiangiogenic effect of thalidomide on occult liver metastases: An in vivo study in mice. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Feb 11. [Epub ahead of print]

Matsui O, Gabata T, Kobayashi S. Optimal imaging of hepatic mass lesions. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:1466-8.

Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Matsui O. Usefulness of Cone-Beam Computed Tomography During Ultraslective Transcatheter Arterial Chemoembolization for Small Hepatocellular Carcinomas that Cannot be Demonstrated on Angiography. Cardiovasc Intervent Radiol. 2008 Dec 9. [Epub ahead of print]

Miyayama S, Mitsui T, Zen Y, Sudo Y, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sanada T, Notsumata K, Tanaka N, Matsui O. Histopathological findings after ultraslective transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2008 Nov 25. [Epub ahead of print]

Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Aburano H, Shigenari N, Morinaga K, Matsui O. Creation of a cleft in an angiography catheter to facilitate catheterization of branches of the aorta arising at an acute angle. J Vasc Interv Radiol. 2008;19:1769-71.

Takamatsu S, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Okuda M, Ougi T, Ikehata Y, Nagano I, Nagae H. Selective induction hyperthermia following transcatheter arterial embolization with a mixture of nano-sized magnetic particles (ferucarbotran) and embolic materials: feasibility study in rabbits. Radiat Med. 2008;26:179-87.

Shinmura R, Matsui O, Kadoya M, Kobayashi S, Terayama N, Sanada J, Demachi H, Gabata T. Detection of hypervascular malignant

foci in borderline lesions of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic multi-detector row CT, dynamic MR imaging and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. Eur Radiol. 2008;18:1918-24.

Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Takata H, Takeda T, Aburano H, Shigenari N. Detection of hepatocellular carcinoma by CT during arterial portography using a cone-beam CT technology: comparison with conventional CTAP. Abdom Imaging. 2008 Mar 29. [Epub ahead of print]

香田 渉, 小林 健, 高仲 強, 松井 修, 他.  
椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術 IVR 会誌  
23:14-19. 2008

## 2. 学会発表

### 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。  
(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(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月から症例登録開始した。

#### 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  
なし
- 2.学会発表  
なし

#### 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 榑橋 民生 昭和大学横浜市北部病院放射線科

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。

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 月より症例登録を開始。 (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33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施設IRBの審査・承認を得た。
- ⑥以上により症例登録の準備がほぼ終了し、平成20年4月からの症例登録を開始している。

### 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、症例登録を平成20年4月に開始している。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33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  
なし
- 2.学会発表  
なし

### 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）」を行う。本年度は、6月より症例登録を開始し、平成21年3月までに13例の症例を集積した。現在症例集積を継続中であり、これまでのところ重篤な有害事象の報告はない。来年度中の症例登録完了ならびに研究総括を予定している。

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6月より症例登録開始。  
(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平成20年6月より症例登録を開始し、平成21年3月までに13例の症例集積を行った。
- ②これまでのところ重篤な有害事象の発生は認めていない。
- ③現在、症例集積を継続中である。
- ④登録はUMINのサイトを利用し、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して運用している。
- ⑤症例集積の促進をはかるため、参加施設を34施設に増やした。
- ⑥定期的なモニタリングと年2回の全体会議を開催し、試験の進行について議論を行った。
- ⑦症例集積の速度をあげており、来年度中の症例登録完了および研究総括を予定している。

### 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、平成20年6月より症例登録を開始しており、現在、13例の症例登録を完了している。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が、これまでのところ、重篤な有害事象の発生は認めていない。

予定よりも若干症例集積の遅れがあるが、参加施設数を34施設に増やし、症例集積の促進をはかっている。したがって、来年度中に全症例登録を完了し、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」を行う。本年度は、6月より症例登録を開始し、13例の症例を集積した。現在症例集積を継続中であり、来年度中の症例登録完了ならびに研究総括を予定している。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Akihiro Uemura 1), Nobuo Kobayashi 1), Yuji Numaguchi 1), Sokun Fuwa 1), Yukihisa Saida 1)

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 Fuwa 1), Yuji Numaguchi 1), Nobuo Kobayashi 1), Yukihisa Saida 1)

1) St. Luke's International Hospital, Department of Radiology.  
Percutaneous Pediculoplasty for Vertebral Hemangioma Involving the Neural Arch: A Case Report.

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  |
|------------------------------|----------------------|-------|----|-------|------|
| 香田 渉、小林<br>健、高仲 強、松<br>井 修、他 | 椎体腫瘍に対する経皮<br>的椎体形成術 | IVR会誌 | 23 | 14-19 | 2008 |
|                              |                      |       |    |       |      |

**JVR**  
Vol.23/No.1

JAN.2008

別刷

いことが肝心で、また、少しずつ内側に曲がるよう穿刺針を外方に軽く倒すのがよい。

7. 針の前進操作には木槌が有効である。穿刺針の前進と回転 (single-cut bevel の場合) を繰り返して、上記と同じ斜位透視で椎弓根の輪郭の中を進め、時々、側面透視で穿刺の方向が椎体の中央に向かっていていることを確認する。また、AP透視でも椎弓根内側縁の皮質を越えていないことを確認する。
8. 椎弓根を通過し、側面透視で椎体後縁を越えたら、側面透視に従ってさらに前進操作を行い椎体の前方3分の1まで進めると、椎体の中央部に到達する。このとき、斜位透視では針先は椎弓根内側縁の皮質をすでに越えていることになる。

## まとめ

CT-透視複合システムを推奨する報告<sup>14,16)</sup>では病変部の局在を描画するのにCTが有利であると述べており、われわれも同様の考えでいるが、一体、この二つをどのように組み合わせるべきか、という具体的な点で多少の異同がある。前述した理由で transpedicular approach では透視ガイドを主として手技を遂行し、必要に応じて、CTでその経過を再確認し、局在病変への到達と手技のエンドポイントを最終決定するという基本戦略が最良と思われる。

しかし、脊椎骨腫瘍、特に脊椎骨転移では骨粗しょう症と異なり、腫瘍が骨髄内に限局し骨皮質は保存されている場合が多く、生検ではその硬度のため、時に皮質の穿通に難渋する症例や正常部の長い経路の前進操作が困難な症例に遭遇する。これらの経験から、胸腰椎骨生検では、骨粗しょう症の椎体形成術と異なり、必ずしも transpedicular approach にこだわらず、まず、骨内穿通経路が短くて前進操作がより易しい posterolateral approach あるいは costovertebral approach が可能か否かを評価し、しかる後に最終的なアプローチ法とそれに適した画像ガイドを選択すべきではないかとわれわれは考えている。

## 謝辞

本法を遂行する上で、特別のご支援を頂いた天理よろづ相談所病院放射線部、曾根八郎氏、同臨床病理部、大橋 功氏に深謝いたします。

## 【文献】

- 1) Even-Sapir E : Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med* 46 : 1356-1367, 2005.
- 2) Taniguchi T, Sano A, Hamanaka A, et al : Percutaneous CT-guided biopsy of the spine : advantages of small caliber needles and variations of approach. *Tenri Medical Bulletin* 3 : 6-14, 2000.
- 3) Sano A, Kawasaki R, Miyamoto N, et al : CT-guided biopsy of the spine : Usefulness of medium or small caliber needles and variations on approach. *Jpn J*

*Intervent Radiol* 18 : 144-150, 2003.

- 4) Naito A, Toyota N, Kakizawa H, Ito K : Percutaneous vertebroplasty in the treatment of painful vertebral diseases. *Jpn J Intervent Radiol* 18 : 151-160, 2003.
- 5) Takahashi M, Sano A, Nishizawa S : CT-guided biopsy of thoracic mass lesions followed by fast stain technique. *Nippon Acta Radiologica* 50 : 249-257, 1990.
- 6) Gishen P, Witham FM : Bone biopsy. Practical interventional radiology of the musculoskeletal system. Edited by Wilson D. Edward Arnold, London, 49-69, 1995.
- 7) Kattapuram SV, Rosenthal D : Percutaneous biopsy of skeletal lesions. *AJR* 157 : 935-942, 1991.
- 8) Garces J, Hidalgo G : Lateral access for CT-guided percutaneous biopsy of the lumbar spine. *AJR* 174 : 425-426, 2000.
- 9) Renfrew DL, Whitten CG, Wiese JA : CT-guided percutaneous transpedicular biopsy of the spine. *Radiology* 180 : 574-576, 1991.
- 10) Deramond H, Depriester C, Galibert P, et al : Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate. Technique, indication, and results. *Radiol Clin North Am* 36 : 533-546, 1998.
- 11) Brugieres P, Gaston A, Heran F, et al : Percutaneous biopsies of the thoracic spine under CT guidance : transcostovertebral approach. *J Comput Assist Tomogr* 14 : 446-448, 1990.
- 12) Tampieri D, A Weill A, Melanson D, et al : Percutaneous aspiration biopsy in cervical spine lytic lesions : Indications and technique. *Neuroradiology* 33 : 43-47, 1991.
- 13) Settle WJ, Ebraheim NA, Coombs R, et al : CT-guided biopsy of metastatic sacral tumors. *Orthopedics* 13 : 753-758, 1990.
- 14) Mathias JM, Wong W : Percutaneous vertebroplasty : Technical considerations. *J Vasc Interv Radiol* 14 : 953-960, 2003.
- 15) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al : Intravascular venography with carbon dioxide contrast agent in percutaneous vertebroplasty. *AJR Am J Roentgenol* 184 : 567-570, 2005.
- 16) Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, et al : Percutaneous vertebroplasty : relationship between vertebral body bone marrow edema pattern on MR images and initial clinical response. *Radiology* 239 : 195-200, 2006.
- 17) Hirsch JA : Vertebroplasty. *Pain Management Rounds* vol.2, 2006. [www.painmanagementrounds.org](http://www.painmanagementrounds.org).
- 18) Gangi A, Kastler BA, Dietemann JL : Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. *Am J Neuroradiol* 15 : 83-86, 1994.

## 整形外科領域のIVR

# ■ 2. 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術

金沢大学医学部 放射線科, 石川県立中央病院 放射線科<sup>1)</sup>, 金沢大学医学部 整形外科<sup>2)</sup>, 同麻酔科蘇生科<sup>3)</sup>  
香田 渉, 小林 健<sup>1)</sup>, 高仲 強, 松井 修, 川原範夫<sup>2)</sup>  
村上英樹<sup>2)</sup>, 出村 論<sup>2)</sup>, 山田圭輔<sup>3)</sup>, 武川治水<sup>3)</sup>

Department of Radiology and Orthopaedic Surgery<sup>1)</sup>, Anesthesiology and Intensive Care Medicine<sup>2)</sup>,  
Kanazawa University School of Medicine

Wataru Koda, Tsuyoshi Takanaka, Osamu Matsui, Norio Kawahara<sup>1)</sup>  
Hideki Murakami<sup>1)</sup>, Satoru Demura<sup>1)</sup>, Keisuke Yamada<sup>2)</sup>, Chisui Mukawa<sup>3)</sup>  
Department of Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital  
Takeshi Kobayashi

### Abstract

#### *Percutaneous Vertebroplasty for Painful Spinal Tumors*

Percutaneous vertebroplasty is a minimally invasive, therapeutic procedure for painful spinal tumors. This technique involves percutaneous injection of bone cement, most commonly polymethylmethacrylate (PMMA), into affected vertebral bodies under radiological guidance from CT scanning or fluoroscopy and provides marked and rapid pain relief in a high percentage of patients with vertebral column neoplasms. While the overall risk is relatively low, potential complications include damage to nerve roots or the spinal cord, with radiculopathy or paralysis, leakage of material into the epidural or paravertebral spaces and passage of material into the venous system with embolization to the pulmonary vasculature. Appropriate patient selection for percutaneous vertebroplasty and continuous monitoring of blood pressure and oxygen saturation during this procedure are essential for effectiveness and safety. We described the practical aspects of percutaneous vertebroplasty for spinal tumors, such as its indications, techniques, especially under CT-fluoroscopic guidance, and effects.

### はじめに

脊椎は転移性骨腫瘍の好発部位として知られている。これは骨を脆弱化し、しばしば病的骨折を引き起こす。特に荷重の影響を受けやすい胸腰椎では骨性疼痛が強く体動時の痛みは激烈である。こうした疼痛は麻薬性鎮痛薬を用いても十分な除痛が得られないことも多く、患者の日常生活を制限する原因となっている。したがって、このような腫瘍に起因する骨性疼痛を軽減することは、進行癌患者のQOLを向上する上で極めて重要な課題といえる。

経皮的椎体形成術(percutaneous vertebroplasty: PVP)はこうした患者に対する非常に有効な治療オプションの一つといえるが、その施行にあたっては適応

を十分に吟味し適切な治療対象を選択することも重要である。

本総説では、椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の適応、手技、臨床成績などについて概説するとともに、椎体腫瘍の治療における本治療法の位置付けを明らかにするため、椎体腫瘍に対する外科的治療戦略についても簡単に述べる。

### 経皮的椎体形成術の歴史

経皮的椎体形成術は、1984年にフランスで最初に臨床応用された<sup>1)</sup>。これは血管腫に対して施行されたものであるが、以後、転移性骨腫瘍をはじめとする有痛性悪性腫瘍にも応用されるようになり、1990年代になって欧米を中心に普及した。本邦でも1997年に馬場ら<sup>2)</sup>により、肺癌の腰椎転移に対する治療が初めて報告された。金沢大学医学部附属病院でも1997年より本治療の臨床応用を開始し、CT透視を利用した方法を積極的にを行い、その優れた除痛効果を確認している<sup>3)</sup>。

### Key words

- Percutaneous vertebroplasty (PVP)
- Spinal tumor
- CT fluoroscopic guidance
- Pain relief



## 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の除痛機序

本治療法の除痛機序については、骨セメントの注入により骨の安定性が増強することがあげられる<sup>4)</sup>が、骨セメントの注入量と除痛効果には相関がないことも報告されており<sup>4)</sup>、単一の機序によるものではないと考えられている。骨セメントの重合熱や化学毒性による抗腫瘍効果や発痛物質の抑制効果などの可能性も示唆されているが明らかではない<sup>6)</sup>。

なお、椎体形成術は骨性疼痛には有効だが、腫瘍が神経根や馬尾を直接圧迫することによって生じる神経障害性疼痛には無効である<sup>7)</sup>ことは認識しておく必要がある。

## 椎体腫瘍に対する外科的治療戦略と成績

以前の椎体腫瘍に対する搔爬などの手術は不完全切除や局所再発の頻度が高かったが、脊椎全摘術では局所再発が少なく良好な結果が報告されている。金沢大学医学部附属病院整形外科では腫瘍脊椎骨全摘術 (total en bloc spondylectomy: TES) を行っており、これは当院整形外科で開発された腫瘍脊椎骨全体を一塊で切除する画期的な方法<sup>8)</sup>で非常に良好な治療成績をおさめている。

転移性椎体腫瘍に対して当院整形外科では予後のスコア化に基づいた外科戦略を策定しており、臨床的にも非常にわかりやすいガイドラインとなっている (Fig.1)。ECOG performance status test で3以下もしくは

はKarnofsky performance scaleで30以上の患者を対象とし、スコア法は予後に最も影響を与えようと考えられる3つの因子、すなわち(1)原発腫瘍の悪性度、(2)他臓器転移、(3)骨転移より構成され、2~10点の予後スコアを求める。このスコアと予後に基づいて患者の治療目標を設定し、それに沿って腫瘍の広がりなどから最も適切かつ実効可能な手術法を選択している<sup>9)</sup>。

予後スコアが2~4点と低いものに対して行ったTESでは、2年生存率66.6%、5年生存率46.6%という非常に良好な結果が得られているほか<sup>9)</sup>、TESを施行したもののうち95%では局所再発がみられず、再発したもののでも再発までには平均22.1ヵ月を要している。術後の神経障害はほぼ皆無であり、術前に麻痺がみられた32例中23例で症状の改善を認めている。また、手術治療では骨性疼痛のみならず神経障害性疼痛も改善させることができる点も重要である。

## 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の現時点での適応

経皮的椎体形成術による抗腫瘍効果については不明確、不確実であり、腫瘍増大に伴う将来的な圧迫骨折や脊髄神経障害の可能性が懸念される。前項で述べたように椎体腫瘍に対する外科手術の成績は良好であるため、特に長期の生命予後が期待される症例では、まず外科治療について検討する必要がある。当院では前述の治療戦略に基づき、6ヵ月以上の生命予後が期待できる症例に対しては手術を積極的に行い、経皮的椎体形成術は中長期の予後が期待できず手術適応がない

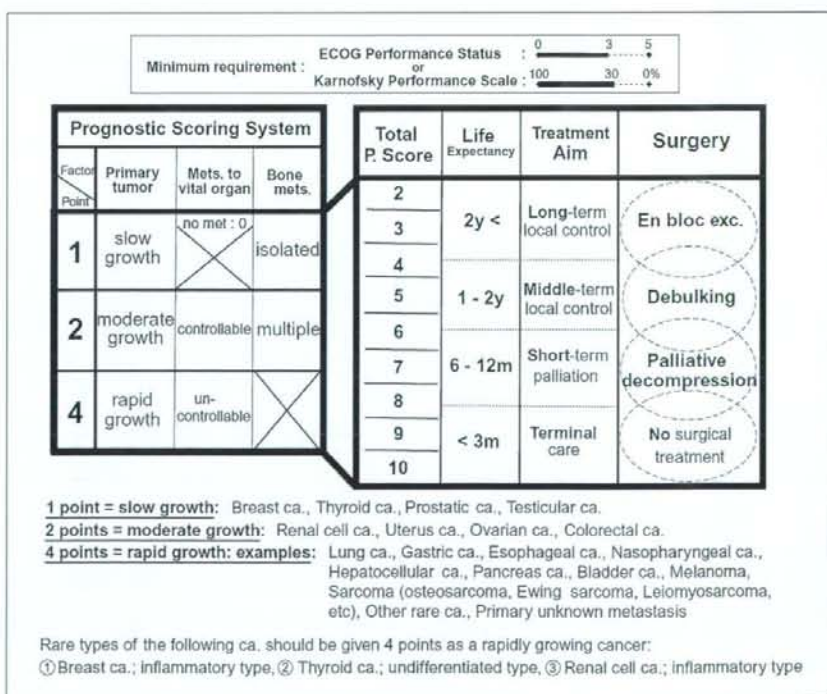


Fig.1 Surgical strategy for spinal metastases (used with permission from ref. 8.)

症例を対象とすることが多い<sup>2)</sup>。ただし、予後のスコア化に基づく治療戦略はあくまでもガイドラインであり、最終的な治療法の決定には患者および家族の意志を尊重しているのももちろんである。また、外科手術の適応については施設によって様々な方針があるので、当院の方針が全ての施設に当てはまるわけではない。

経皮的椎体形成術は、胸椎および腰椎の椎体腫瘍で腫瘍による骨脆弱性に起因する強い疼痛を有し、外科手術の適応がないものが対象となる (Table 1)。頸椎

Table 1 Indications for percutaneous vertebroplasty for vertebral tumor

#### 適格条件

- 1 悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎の病変である。
- 2 1による疼痛が強く、日常生活の行動に制限を生じている。
- 3 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)の機能が保たれている。
- 4 Performance status (ECOG) : 3以下。
- 5 4週間以上の生存が見込める。
- 6 年齢20歳以上である。

#### 除外条件

- 1 補正しがたい出血傾向がある。
- 2 感染症を併発している。
- 3 薬物による維持療法が必要な心不全を伴っている。
- 4 骨病変に活動性炎症(結核性椎体炎、感染性椎体炎など)の疑いがある。
- 5 椎体後面の著しい破壊や脊髄の圧迫がみられる。(脊柱管の前後径が2/3以上に保たれ、脊髄と腫瘍の間に画像上脳脊髄液が介在する場合は可)
- 6 1回の治療で対象とする病変が4椎体以上存在する。
- 7 薬物あるいは理学的処置を施しても治療体位が保持できない。
- 8 高度な薬物アレルギー歴を有する。
- 9 妊娠もしくは妊娠している可能性がある。

は技術的困難性・危険性などのため、一般的には対象としない。椎体腫瘍では骨性疼痛のほかに神経障害性疼痛を併発していることも多いが、こうした疼痛に対しては経皮的椎体形成術では効果が期待できない。したがって、術前にCT/MRIにより腫瘍と神経の関係を詳細に評価し、神経障害性疼痛を除外あるいは患者に説明しないと期待するような治療効果は得られない<sup>2)</sup>。また、治療対象とするには、主要臓器の機能が保持されていること、ECOG performance status testで3以下、4週間以上の生存が見込めることも必要である。

補正しがたい出血傾向、感染症の併発、薬物による維持療法が必要な心不全を有する患者は、骨セメントの毒性や手技上の合併症予防の観点から適応外としている。骨病変に活動性炎症(結核性椎体炎、感染性椎体炎など)の疑いがある患者も適応外である。多椎体に腫瘍がある症例に遭遇することは多いが、1回の治療で対象とする病変が4椎体以上ある場合も慎重を期す必要があり、我々の施設では1回に3椎体までとしている。椎体の扁平化が進んでいる場合には技術的に困難となるが、そのみでは適応外とはしていない。

腫瘍により椎体後面が破壊されている症例では脊柱管内へのセメント漏出による脊髄・馬尾神経障害の発生が危惧される。しかし、これまでの我々の経験では骨外へのセメント漏出は骨皮質破壊部からの直接漏出ではなく椎体静脈を介した漏出が多い<sup>3)</sup>。椎体後面の軽度の破壊が直ちに脊柱管内へのセメント漏出に結びつくとは言えず、実際、多くの椎体後面破壊例で合併症なく経皮的椎体形成術が施行されてきた。脊柱管にセメントの漏れを許容できないような狭窄が存在するかどうかという判断とセメントを漏出させない注入法および漏出時の早期検出が重要である。前者について今のところ確立した判断基準はないが、脊柱管の前後径が正常の2/3～3/4以上に保たれており、脊髄と腫瘍の間に画像上脳脊髄液の介在が確認できる場合は除外しなくてもよいだろうとされている。



Fig.2 Materials and devices for percutaneous vertebroplasty

- a: Polymethylmethacrylate (PMMA) cement, bowl for preparation of bone cement, and I-I device for needle folder.  
b: Needle for injection of bone cement, and OsteoJect bone cement delivery system.

### 手技とその注意点—CT透視を用いた方法

椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の手技は、基本的には圧迫骨折に対するものと大きな相違はない。ここでは我々が実践してきたCT透視を用いた方法について簡単に述べる (Fig.2, 3)。

①輸液製剤で静脈路を確保し、心電図、自動血圧計、パルスオキシメータを装着する。罹患骨周囲の皮膚上にマーカーを貼付してCT撮影を行い、この画像

をもとに穿刺部位と経路を決定する。穿刺経路は経椎弓根的アプローチを基本とする。CTの撮像断面は穿刺経路の断面と一致していることが望ましいので、事前に患者の体位やガントリー角度の調整 (側面スカウト像などを参考に) を行うと良い。

②消毒、局所麻酔を行う。CT透視で針先を確認しながら穿刺部骨膜まで十分に麻酔する。穿刺時は、術者被曝軽減のため、I-IデバイスなどのCT透視用穿刺針保持器具を用いて針を保持し、CT透視はquick-

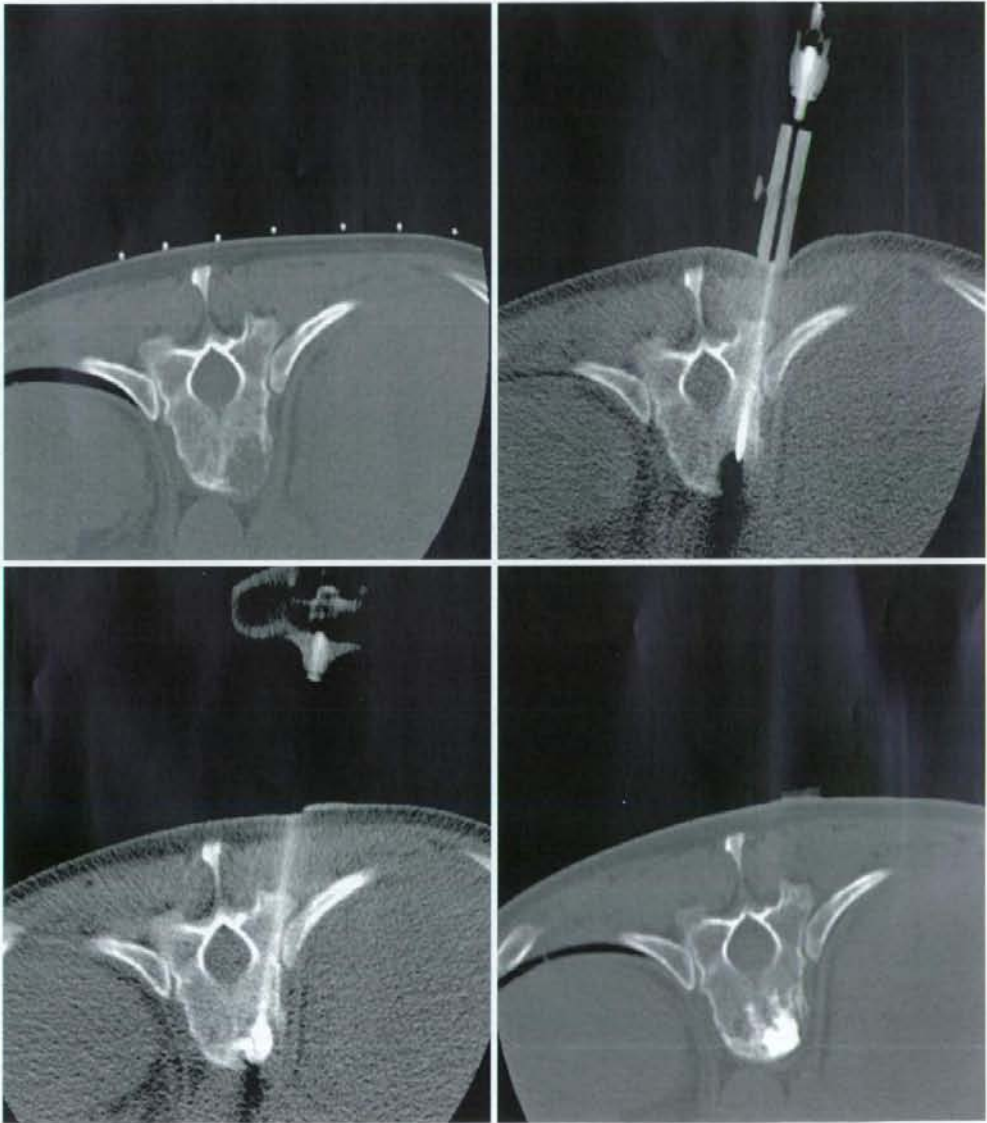


Fig.3 The technique of percutaneous vertebroplasty under CT-fluoroscopic guidance

a : The CT image of the affected vertebra putting CT marker on patient's skin.

b : The injection needle was placed in the vertebral body via its pedicle.

c : Bone cement was manually injected into the affected vertebral body under CT-fluoroscopic observation.

d : The CT image after bone cement injection.

a | b  
c | d

check法を用いる。CT画像のみに頼らず、患者に違和感や電撃痛などが常にか確認しながら行うことも大切である。穿刺部皮膚はメスで小切開し、小型ペアンで鈍的に剥離する。

- ③ I-Iデバイスでセメント注入針を保持し、CT透視下（quick-check法）に経路に沿って進める。我々は13G OsteoSite針（Cook社製）を用い、手動的に刺入している。骨内に針が進んでからでは穿刺方向の変更は困難であるため、骨皮質に針先を十分に固定したところで経路を最終確認する。椎弓根に針を進めていくときは患者に電撃痛がないか常にか確認しながら行い、電撃痛を訴える場合にはCT透視面では問題なく見えても針が椎弓根をはずれている可能性が高いので、針を抜いて穿刺経路や断面を変更して手技を繰り返す。針が椎弓根を過ぎた後は、基本的には椎体の前方1/3～1/4の部位まで注入針を進める。腫瘍の部位や大きさによって針先の位置は変わってくるが、針先が椎体後方にあると骨セメントが脊柱管に漏出しやすいため注意する必要がある。我々の施設では椎体造影は原則として行っていない。
- ④ 骨セメントの調製を行う。我々はアクリル性骨セメント製剤であるOsteobond（Zimmer社製）を使用している。粉末のポリマーと液体のモノマーを混ぜ合わせると1～2分間程度で入手注入可能な硬度となり、数分間は注入可能な硬度を保つ。硬化時間は温度に影響されるため、氷水などで冷却しながら使用すれば注入可能時間を延ばすことができる。CT透視を用いる場合は、骨セメント製剤単独でも良好に視認できるため、バリウム製剤の添加は行っていない。骨セメントを骨セメント注入器OsteoJect（Integra社製）にセットし、注入針と接続すれば注入の準備が完了する。
- ⑤ CT透視下に骨セメントを注入する。CT断面を頭尾方向に動かしながらreal-time法による透視を行い、ゆっくり注入する。この際、骨セメントの分布する領域を網羅するようにCT断面を移動させる必要がある。脊柱管内や骨外に骨セメントの漏出が確認された場合には直ちに注入を止める。静脈内への漏出を疑った場合にはいったん注入を停止し、20～30秒ほど待つことで硬化が進み、追加注入してもそれ以降の静脈内への漏出を防ぐことができる場合がある。骨セメントの漏出がない場合には十分に骨セメントが分布したと判断した時点で注入を止める。骨セメント注入中は加圧による疼痛を生じるので、患者には前もって説明しておく。また、注入中は患者の血圧と酸素分圧を常に監視し、患者に異常がないか十分に観察しながら行うことが大切である。
- ⑥ セメント注入針を抜き、セメントの分布をCTで確認する。セメント注入直後に慌てて抜針すると、穿刺経路に沿ってセメントがリークするので、残った骨セメントが十分に硬化したのを確認してから抜針する。
- ⑦ 患者は背臥位で術後2時間の安静とする。

CT透視を用いて行う利点は、針と椎体の関係を瞬時に明確に確認できること、骨セメントの視認性が良いためセメント製剤にバリウム製剤を添加する必要がないこと、少量のセメント漏出を早期に検出できることがあげられる。我々は、CT透視により脊柱管内への骨セメントの漏れを最小限にとどめることができ、脊髄神経障害の発生を回避することができた症例も経験している<sup>10)</sup>。

骨セメントの注入量は病変と椎体の大きさによって変化するものであるが、我々は胸腰椎での予定注入量を通常4～5ml程度以下に設定している。必要以上に圧を高めて注入すると脊柱管内漏出などの合併症をまねく危険性がある。注入セメントが少量でも効果はあらわれるので、入れすぎないように心がけた方がよい。

手技中は患者のモニタリングを欠かさず、緊急時にはすぐに適切な処置が行える体制を整えておく必要がある。我々は全例で麻酔科医による患者管理のもとに手技を行っている。本治療には麻酔科医および整形外科医との連携が必須であることを特に強調しておきたい。

## 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術の臨床成績

経皮的椎体形成術の疼痛緩和効果について、文献的には60～70%の有効率との報告が多い<sup>11,12)</sup>。骨粗鬆症による圧迫骨折と比較して効果は若干低下するとされている<sup>13)</sup>が、その疼痛緩和効果は非常に高く、効果発現までの時間も多くは24時間以内、遅くとも3日以内と即効性もある。合併症については、同時に7、11椎体を全身麻酔下で治療した2例の死亡例<sup>14)</sup>、骨セメントや骨髄脂肪による肺動脈塞栓<sup>15)</sup>、脊柱管内の骨セメント漏出による脊髄神経障害などが報告されているが、このような重篤な合併症は稀である。合併症の頻度は骨粗鬆症の場合よりもやや高く、転移性骨腫瘍では約10%という報告がある<sup>16)</sup>。

本療法的安全性と有効性についての前向きな臨床試験は世界的にも報告がなかったが、ようやく本邦で日本腫瘍IVRグループによる多施設共同第I/II相臨床試験（JIVROSG-0202）が椎体病巣をもつ33症例を対象に行われ、2007年6月に結果が発表された<sup>16)</sup>。手技遂行率100%で治療に関連するGrade 3以上の有害事象はなく、術後1週間目のVAS値で評価された臨床的有効性は著効61%、有効12%、無効27%、治療効果出現までの期間が平均2.4日、中央値1日というものであった。この試験結果により、一定の安全性と有効性が示されたと考えられる。

## 椎体腫瘍の治療における経皮的椎体形成術の位置付け

椎体腫瘍の疼痛緩和治療において本治療法は一つの有効なオプションではあるが、現時点で中心的な位置を占めるものとは言えない。外科治療の適応がある病変についてはこれに取って代わって行うべき治療とは言えず、外科治療の適応がない症例、すなわち中長期