

200818016A

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

転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波
凝固療法に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井 保明

平成21（2009）年 4月

目 次

I. 総括研究報告 研究総括 荒井保明	1
II. 分担研究報告	
1. 転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究 中島康雄	4
2. 有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究 谷川 昇	6
3. 転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関連する、 疼痛緩和のための IVR 技術に関する研究 松枝 清	8
4. 有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究 稲葉吉隆	12
5. 転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究 新横 剛	14
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	16
IV. 研究成果の刊行物・別刷	20

I. 総括研究年度終了報告

転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

研究代表者 荒井保明 国立がんセンター中央病院 放射線診断部部长

研究要旨

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術を開発・評価するために、多施設共同臨床試験組織 JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) により行われていた臨床試験「転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する第 I / II 相試験 (JIVROSG-0208)」を「臨床的な使用確認試験 (後に高度医療評価制度に移行)」として継続し、目標症例数 33 例のうち 26 例の登録を完了した。次年度中に試験の完遂が見込まれ、有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法の安全性、有効性について信頼性の高いデータが提示できるものと予測される。

研究分担者

中島康雄 聖マリアンナ医科大学 教授
谷川 昇 関西医科大学枚方病院 講師
松枝 清 癌研有明病院 副部長
稲葉吉隆 愛知県がんセンター中央病院 部長
新横 剛 静岡県立静岡がんセンター 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。本研究は、骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) が平成 19 年度末にて先進医療から除外されたことを受け、厚生労働省が提唱した「臨床的な使用確認試験 (平成 20 年度より高度医療評価制度に移行)」として、日本腫瘍 IVR グループ (JIVROSG) が開始していた「転移性骨腫瘍に対する経皮的 RFA についての第 I / II 相臨床試験 (JIVROSG-0208)」を継承する形で行うものである。目的は、転移性骨腫瘍に対する経皮的 RFA の安全性ならびに臨床的有効性を主評価項目を安全性の評価、副次的評価項目を臨床的有効性と有害事象の発現頻度と程度の評価とし、これを多施設共同研究により評価することにある。

B. 研究方法

JIVROSG に参加する 24 施設が参加して行った。症例登録は大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 内のホームページの研究者限定サイトからのオンライン登録とし、データマネージメントは臨床試験のデータマネージメントを専門とする企業に外部委託した。第 I 相試験部分については、技術である IVR の安全性について初期段階で評価する既存の方法がないため、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 (JIVROSG 3×3 法) を採用した。本研究の試験の概要は以下の如くである。

1) 評価項目

主要評価項目：安全性の評価。

副次的評価項目：臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

2) 症例選択規準

①疼痛を主訴とする臨床症状を有する転移性骨腫瘍症例であり、かつ従来の局所治療法が適応とならないか奏効しなかった症例、あるいは鎮痛剤の増量でしか疼痛のコントロールができない症例。

②対象病変が組織学的あるいは画像診断上、悪性であることが確認されている。③対象病変が CT あるいは MRI により評価可能である。④主要臓器 (骨髄、心、肝、肺、腎など) 機能が保持されている症例。⑤ P.S. (ECOG) : 0, 1, 2, 3。⑥ 4 週間以上の生存が見込める。⑦患者本人から文書による同意が得られている、の条件をすべて満たす症例。

3) 治療

画像ガイド下に経皮的にラジオ波電極針を腫瘍に穿刺し、腫瘍に対してラジオ波による凝固療法を施行する。

4) 評価方法

有害事象については NCI-CTC Ver.2 を使い、有効性は、薬物療法の影響を排除した VAS 値の変化により評価する。

4) 予定登録数と研究期間、予定登録数：33 例。登録期間：4 8 ヶ月。追跡期間：登録終了後 3 ヶ月。総研究期間：5 1 ヶ月。

(倫理面への配慮)

ヘルシキ宣言を遵守し、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、プロトコールは、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

すでに第I相試験部分を終了し、重篤な有害事象の発現はなく、プロトコールに定めた規定に従って第II相試験部分が継続して行われた。これまでに計26例が登録されており、試験の継続に関わるような重篤な有害事象は発生していない。特に症例登録速度は、高度医療評価制度に移行する前の3年1カ月に9例であったのに対し、移行後の1年4カ月で17例と急増しており、目標症例数33例の来年度中の完遂が確実視される状況になっている。来年度内のデータ固定、解析完了が見込まれる。

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行われていない。このため、転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての評価を多施設共同臨床試験で行う本研究は、先進的であり、かつ意義の大きなものと考えられる。本年度の研究により、次年度には症例集積の完遂、研究の完了が見込まれる状況となり、有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての信頼性の高い安全性、有効性のデータが提示されることが期待される。一方、有効なIVRを臨床現場に効率的に導入するためには、機器ならびに手技について、行政による承認と診療報酬上の適正な処理が必須であり、この点では、本臨床試験が高度医療評価制度に組み込まれて行われたことは、大きな意義をもつと考えられる。実際、症例集積速度は高度医療評価制度に組み込まれた時期を境に、明らかに増した。また、研究費によ

りデータマネージメントのアウトソーシングが可能となったことにより、データの信頼性が著しく向上した。このような事実は、今後の競争的公的研究費の有効利用やIVR関係の臨床試験における行政の関わりについても重大な示唆を示していると考えられる。

E. 結論

転移性骨腫瘍に対する経皮的RFAについての第I/II相臨床試験(JIVROSG-0208)を継続して行い、26症例が登録され、目標症例登録数まで7例を残すのみとなった。これまで重篤な有害事象の発現はなく、次年度中に試験の完遂が見込まれ、有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法の安全性、有効性について信頼性の高いデータが提示できるものと予測される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iguchi T, Arai Y, Inaba Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy through a port-catheter system as preoperative initial therapy in patients with advanced liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:86-90, 2008
- 2) Miyake M, Tateishi U, Arai Y, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings of soft tissue perineurioma. *Radiat Med* 26:368-71, 2008
- 3) Morimoto T, Inuma G, Arai Y, et al. Computer-aided detection in computed tomography colonography: current status and problems with detection of early colorectal cancer. *Radiat Med* 26:261-9, 2008
- 4) Satake M, Uchida H, Arai Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:756-61, 2008
- 5) Sakaino S, Takizawa K, Nakajima Y et al. Percutaneous vertebroplasty performed by the isocenter puncture method. *Radiat Med* 26:70-5, 2008
- 6) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al. Biochemical markers of bone turnover in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:332-5, 2008
- 7) Saito Y, Nobuhara K, Tanigawa N, et al. The corpus callosum in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Radiology* 246:536-42, 2008
- 8) Sugimoto T, Tanigawa N, Ikeda K, et al. Diffusion-weighted imaging for predicting new compression fractures following percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiologica* 49:419-26, 2008
- 9) Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, et al. Improvement in respiratory function by percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiologica* 49:638-43, 2008

- 10) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al. Intraosseous Venography with Carbon Dioxide in Percutaneous Vertebroplasty: Carbon Dioxide Retention in Renal Veins. *Cardiovasc Intervent Radiol*.31:1174-7, 2008
- 11) Takaoka E, Sekido N, Matsueda K, et al. Cavernous hemangioma mimicking a cystic renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 13:166-8, 2008.
- 12) Seki M, Ninomiya E, Matsueda K, et al. Pancreatogram findings for carcinoma in situ (CIS) of the pancreas seen on endoscopic retrograde cholangiopancreatography and postoperative pancreatography of resected specimens: can CIS be diagnosed preoperatively? *Pancreatology* 8:142-52, 2008
- 13) Akiyoshi T, Oya M, Matsueda K, et al. Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008 (in press)
- 14) Matsushima S, Nishiofuku H, Inaba Y, et al. Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging* 27:1278-83, 2008
- 15) Yamaura H, Inaba Y, Sato Y, et al. Bilateral pneumothorax after unilateral transthoracic puncture. *J Vasc Interv Radiol* 18:793-5, 2008
- 16) Tahara M, Shirao K, Inaba Y, et al. Multicenter Phase II study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol* 38:762-9, 2008

2.学会発表

- 1) Arai Y, Inaba Y, Sone M, Saito H, et al. Phase I/II study of trans-jugular trans-hepatic peritoneal venous shunt (TTPVS). Society of Interventional Radiology Annual meeting 2008, 3, Washington DC
- 2) Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, et al. Phase II clinical study on stent therapy for unresectable malignant colorectal stenosis. American Society of Clinical Oncology GI-symposium, 2008, 1, San Francisco

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

II. 分担研究報告書

「転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究」

研究分担者（氏名）中島 康雄（所属）聖マリアンナ医科大学

研究要旨

RFA 施行の準備段階として、透視下での穿刺方法（Isocenter puncture method : ISOP）を開発し、その穿刺精度と安全性について評価した。本方法は透視装置の回転中心を常に表示する isocenter marker をモニタ画面に装着し針の行方を手技中に確認できるため CT など他の modality なしに治療を完遂できる。研究対象は骨生検あるいは経皮的椎体形成術 253 症例 465 病変で穿刺成功率は 99.1% で、神経麻痺などの重篤な合併症は認めなかった。本方法によって正確に針を目的位置に到達させることが確認できるため骨の R F 治療の穿刺術に応用可能と考えられる。

A. 研究目的

転移性骨腫瘍に対する 経皮的ラジオ波凝固療法 (radiofrequency ablation: RFA) の安全性ならびに臨床的有効性について検証する。

今回は、RFA 施行の準備段階として、透視下での穿刺方法 (Isocenter puncture method : ISOP) を開発し、その穿刺精度と安全性について評価した。

B. 研究方法

RFA の対象は、以下の条件を満たす症例とする。

- 1) 疼痛を主訴とする臨床症状を有する転移性骨腫瘍であり、従来の局所治療法が適応とならないか、奏功しなかった症例、あるいは鎮痛剤の増量でしか疼痛のコントロールができない症例。
- 2) 対象病変が画像的あるいは組織学的に悪性であることが確認されている。
- 3) 対象病変が CT または MRI で評価可能である。
- 4) 主要臓器機能(心、肺、肝、腎、骨髄など)が保持されている。
- 5) P. S. : 0, 1, 2, 3
- 6) 4 週間以上の生存が見込める。
- 7) 患者本人から文書による同意が得られている。

方法は、透視下に経皮的にラジオ波電極針を腫瘍部位に穿刺し、腫瘍に対してラジオ波による凝固療法を施行する。

C. 研究結果

我々は、ISOP 法を用いて 2006 年 1 月から 2008 年 9 月までに 253 症例 465 病変に対して経皮的椎体形成術（骨粗しょう症性 436 病変、転移性 29 病変）を施行している。また、経皮的椎体形成術のほか、骨

盤骨も含めて骨生検も施行し、良好な結果が得られている。穿刺成功率は 99.1% で、神経麻痺などの重篤な合併症は認められていない。

D. 考察

現在、転移性骨腫瘍に対する RFA の穿刺方法として、主に CT ガイド下に穿刺手技が施行されている。CT ガイド下穿刺は、正確な穿刺点の確認ができる反面、リアルタイムでの穿刺ルートの確認ができないこと、複数回の確認撮影による被ばく量増加が欠点として挙げられる。我々の開発した ISOP 法は、より低被ばく量でリアルタイムな穿刺ルートの確認、微調整ができ、高い穿刺成功率と安全性からも、十分に RFA への応用が可能であると考えられる。

E. 結論

今後、本穿刺法を用いて転移性骨腫瘍に対する RFA を施行していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Percutaneous vertebroplasty performed by the isocenter puncture method.
Sakaino S, Takizawa K, Yoshimatsu M, Ogawa Y, Yagihashi K, Nakajima Y. Radiat Med. 2008 Feb;26(2):70-5.

2. 学会発表

Isocenter puncture method (ISOP) for percutaneous vertebroplasty (PVP).
Takizawa K, Yoshimatsu M, Nakajima Y, Yagihashi K, Ogawa Y, Yamashita Y, Uejima I, Fujikawa A. ISIR & JSIR 2008, May 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2005-244657 号 (出願中)

「治療支援装置およびその利用方法」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

分担研究者 谷川 昇 関西医科大学枚方病院

研究要旨

悪性腫瘍による有痛性骨腫瘍に対する疼痛緩和を目的としたラジオ波凝固療法の臨床成績を解析し、その臨床成績と治療効果に与える因子について解析した。現在までに有痛性の転移性骨腫瘍 28 例、33 病変にラジオ波凝固療法を施行した。疼痛の緩和は、28 例中 26 例で得られ、腫瘍サイズ、凝固範囲、併用療法の種類による違いは認められなかった。ラジオ波凝固療法は転移性骨腫瘍に対して高い疼痛緩和効果を有し

A. 研究目的

経皮的ラジオ波凝固療法は、ラジオ波による誘電加熱により発生させた熱で腫瘍を凝固壊死させる治療法である。この治療の利点の一つはラジオ波プローブが穿刺可能な部位であれば治療対象となることである。ラジオ波治療は肝腫瘍を対象として開発、発展してきたが、近年、肝腫瘍以外にも肺腫瘍、腎腫瘍、副腎腫瘍、乳房腫瘍などに対しての臨床応用されており、骨腫瘍も代表的なラジオ波治療の適応部位のひとつである。本研究では有痛性の転移性骨腫瘍の疼痛緩和を目的とした RFA 治療について、その臨床成績と、治療効果に及ぼす因子について検討した。

B. 研究方法

対象患者は 28 例（平均年齢：60 歳、範囲：44～81 歳、男性 20、女性 8 例）で 33 回の RFA 治療を行った。全例疼痛を主訴とする転移性骨腫瘍で、原疾患は肝細胞癌 6 例、乳癌 4 例、原発性肺癌 2 例、大腸癌 2 例、前立腺癌 2 例、腎細胞癌 4 例、食道癌 2 例、胆管癌 1 例、直腸癌 1 例、胸腺癌 1 例、腎腫瘍 1 例、膀胱癌 1 例、子宮癌 1 例であった。腫瘍の大きさは平均 5.5cm (1.2～10.5cm)、部位は、仙骨 6 例、腸骨 10 例、仙腸骨 2 例、腰椎 3 例、恥骨 1 例、肩甲骨 1 例、寛骨臼 1 例、大腿骨 2 例、坐骨 2 例、肋骨 3 例、坐骨 1 例であった。併用療法として、放射線外照射期間中に行ったものが 5 例、RFA 直後に骨セメント注入を行ったものが 4 例であった。

方法は前投薬として硫酸アトロピン 10mg、塩酸ヒドロキシジン 25mg、塩酸モルヒネ 10mg を手技 30 分前に筋注した。対極板は原則として両側下腿背面に添付した。プローブの穿刺

は全例 CT ガイド下に行った。プローブが挿入された時点で CT を撮影し凝固範囲を類推、確認し、通電を開始した。出力アルゴリズムは、原則的には低出力から開始し、徐々に出力を上昇させロール・オフ（ブレイク）まで凝固させた。術中には、出力、穿刺針先端温度、インピーダンスのモニタリングを行う。1 回の焼灼ごとに CT を撮影し、RF プローブの位置を変更した。

疼痛緩和の評価は、Visual Analog Scale (VAS) を用いて、術後 1 週、1 ヶ月、3 ヶ月後の時点でを行い、著効（治療後 VAS 値が 0-2 となる、または、治療前より 5 以上の低下）、有効（治療前より VAS 値が 2 以上 5 未満低下）、無効（上記以外の場合）にわけて評価した。さらに、RFA 治療 1 週間後に造影 CT を撮影し、腫瘍の壊死率を 0-49%、50-74%、75-100% に分類し、壊死率と疼痛の改善率との関係を解析した。さらに、術前腫瘍サイズと疼痛の改善率、併用療法と疼痛の改善率を評価した。

C. 研究結果

全例で RFA 治療は完遂できた。1 病変あたりの凝固回数は平均 3 回 (1-13 回)、凝固時間は平均 33 分 (4.3-43.9 分) であった。

疼痛の緩和は、28 例中 26 例に認められた。術前の VAS 値は平均 6.8 (n=27) で、術後 1 週後の VAS 値は、平均 2.7 (n=27)、1 ヶ月後は平均 2.8 (n=25)、3 ヶ月後は平均 2.6 (n=19) であった。1 週後、1 ヶ月後、3 ヶ月後の奏効率はそれぞれ、96%、88%、84% であった。10 例で鎮痛剤の減量が可能であり、4 例は鎮痛剤の量は不変、2 例は他部位の疼痛増悪のため、鎮痛剤の増量が必要であった。

腫瘍サイズは、術前平均が 55mm、術後 1 週の平均が 48 mm であった。RFA 治療後の造影 CT 画像より、腫瘍の壊死率を算出し、腫瘍の壊死率と疼痛の改善度(術前 VAS-術後 VAS)を比較した結果では、術後の腫瘍の壊死率の違いによって疼痛の改善度に有意な差異は認められなかった。術前の腫瘍サイズと疼痛の改善率、併用療法と疼痛の改善率にも統計学的有意差は認められなかった。

合併症は 38℃を越える術後発熱が 3 例、下肢運動障害が 3 例(可逆性 2 例、非可逆性 1 例)であり、非可逆性の運動障害を認めた 1 例は膀胱直腸障害の合併を認めた。対極板による熱傷(Ⅱ度)が 3 例認められた。

D. 考察

RFA による疼痛緩和の機序は、i) 焼灼による腫瘍体積減少による感覚神経の減圧、ii) 骨皮質および骨膜に存在する疼痛を伝達する感覚神経の熱破壊、iii) 腫瘍細胞から放出される神経刺激物質の減少、iv) 破骨細胞の活性阻害などである。本研究の結果から、RFA 治療は腫瘍サイズ、腫瘍壊死率、併用療法の有無にかかわらず、即効性があり、高い除痛効果が期待できると考えられるが、現時点で有効性に関するエビデンスはなく、エビデンスの作成が急務と考えられる。転移性骨腫瘍に対する標準的治療法として放射線治療が存在するため、放射線治療法との前向きなランダム化比較試験は今後われわれが是非とも行うべき研究と考えられる。

E. 結論

有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は腫瘍サイズ、腫瘍壊死率、併用療法の有無にかかわらず、即効性があり、高い除痛効果が期待できる治療法と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, et al. Improvement in respiratory function by percutaneous vertebroplasty
Acta Radiologica 49(6):638-643, 2008
- 2) Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, et al. Cerebral microembolization during radiofrequency ablation of lung tumors: Detection by carotid duplex ultrasound
Br J Radiol 82:249-253, 2009
- 3) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al.

Intraosseous Venography with Carbon Dioxide in Percutaneous Vertebroplasty: Carbon Dioxide Retention in Renal Veins
Cardiovasc Intervent Radiol 31(6):1174-1177, 2008

4) Sugimoto T, Tanigawa N, Ikeda K, et al. Diffusion-weighted imaging for predicting new compression fractures following percutaneous vertebroplasty.

Acta Radiologica 49(4):419-426, 2008

5) Saito Y, Nobuhara K, Okugawa G, Takase K, Sugimoto T, Horiuchi M, Ueno C, Maehara M, Omura N, Kurokawa H, Ikeda K, Tanigawa N, Sawada S. Corpus callosum in patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion-tensor imaging study
Radiology 246(2):536-542, 2008

6) Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, et al. Biochemical markers of boneturnover in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fracture. Cardiovasc Intervent Radiol 31(2):332-335, 2008

7) Kariya S, Tanigawa N, Kojima H, et al. Transcatheter Coil Embolization of Collateral Veins for Steal Syndrome Associated with Hemodialysis Access Originating in Brachial Artery

Acta Radiologica 50(1):28-33, 2009

2. 学会発表

1) Tanigawa N. Percutaneous radiofrequency ablation for painful metastatic bone tumors. Symposium Tumor Ablation (Bone): Where do we go?

ISIR & JSIR 2008 May 14-17, 2008
Karuizawa Prince Hotel, Nagano, Japan

2) Tanigawa N, et al. Prospective analysis of respiratory function following percutaneous vertebroplasty

ISIR & JSIR 2008 May 14-17, 2008
Karuizawa Prince Hotel, Nagano, Japan

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

転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関連する、疼痛緩和のための IVR 技術に関する研究

研究分担者 松枝 清 癌研究会有明病院

研究要旨

がん患者の QOL 向上をめざした IVR 技術としての転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法（radiofrequency ablation :RFA）に関連して、骨転移による痛みをよりいっそう緩和するために有効と考えられる IVR 技術について、①RFA と骨セメント注入の併用、②カテーテル・ポートシステムを用いた脊髄くも膜下鎮痛法、③鎮痛薬の経静脈性投与に用いられる中心静脈ポートの合併症について検討した。

A. 研究目的

がん患者において、がんによる痛みは進行がん患者の 70～90%に生じるとされている。このがん性疼痛の原因はさまざまであるが、骨転移もその一因であり、骨転移により生じる痛み・病的骨折・麻痺などのいわゆる骨関連事象（skeletal related events）は、しばしば QOL を損なうことになる大きな問題となっている。こうした骨転移に対する治療は、骨関連事象の発生を減少させ、QOL を改善することが主たる目的で、放射線治療、外科療法、ビスホスホネートによる抗破骨細胞療法、塩化ストロンチウム-89 療法、破骨細胞活性化を抑制する RANKL 中和抗体などがある。こうした治療はそれぞれ有痛性骨転移における疼痛緩和にも有効性を示すが、疼痛緩和の主体は、やはりオピオイドに鎮痛補助薬や鎮静剤を加えた薬物療法である。ただし、骨転移による痛みにはオピオイドが奏効しないことが少なくない、他の治療法では鎮痛効果が得られるまでに時間がかかるなどの問題点があり、さらなる治療法の臨床応用や効果的な併用が模索されている。IVR 技術にのっとった骨転移に対する経皮的ラジオ波焼灼（RFA）もそのひとつで、有効性評価を目的とした臨

床試験が進行中であるが、RFA 単独で十分な疼痛緩和を得ることは困難であり、今後併用を勘案すべき IVR 技術を活用した他の治療法を模索する必要がある、さらに現在用いられている疼痛緩和に関する IVR 技術については、合併症等の問題を検証しより安全性および有用性を高めていく必要があるものと考えられる。

B. 研究方法

1. RFA と骨セメント注入の併用

骨転移による痛みのメカニズムに関する研究と骨転移に対する病巣搔爬+骨セメント内固定といった外科療法を背景として、RFA による腫瘍焼灼に経皮的骨セメント注入を併用した治療法についての理論構築をおこない、臨床応用し、その有効性を検討する。

2. カテーテル・ポートシステムを用いた脊髄くも膜下鎮痛法

オピオイドを主体とした薬物による鎮痛効果が不十分あるいは薬物の副作用による QOL 低下のあるがん性疼痛患者に、脊髄鎮痛法のひとつであるくも膜下鎮痛法を、IVR 技術により留置したカテーテル・ポートシステムを用いておこない、有痛性骨転移に対する RFA との併用について有効性を検討する。

3. 鎮痛薬の経静脈性投与に用いられる中心静脈ポートの合併症

IVR 技術によって留置される中心静脈ポートの合併症のなかで、留置カテーテル関連血栓症について、その発生頻度や状況を超音波検査による追跡をもとに検証する。

(倫理面への配慮)

RFA と骨セメント注入の併用およびカテーテル・ポートシステムを用いた脊髄くも膜下鎮痛法の実施においては、手技の概容および利益・不利益、生じえる合併症と対応等のほか、当該治療および治療に用いるデバイスや製剤が認可された使用方法ではないことなどを記載した説明書を作成し、これを用いて説明したうえで本人の同意を得た。また鎮痛薬の経静脈性投与に用いられる中心静脈ポートの合併症についての検討は、所属機関の IRB による承認を得て前向き試験として実施した。また研究に用いた画像データ等はアノテーションを消去したものをを用いて、個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

① RFA と骨セメント注入の併用

研究期間中での臨床応用は 1 例にとどまったが、化学療法および放射線治療抵抗性の大腸癌骨転移症例(体動時痛が主たる痛み)に応用し、骨外に伸展した腫瘍に対して RFA をおこない、骨内および病的骨折を生じている部分の近くに経皮的骨セメント注入をおこなうことにより、疼痛を緩和することが可能であった。

② カテーテル&ポートシステムを用いた脊髄くも膜下腔鎮痛法

2008.5~2009.2 の間に、がん性疼痛コントロールを目的として 8 例に脊髄くも膜下腔カテーテル・ポートを留置した。X 線透視下で、傍棘突起から脊髄くも膜下腔を

穿刺し、デルマトームで確認されたがん性疼痛部位の近傍にカテーテル先端が位置されるようにカテーテルを誘導する。カテーテルは背部から胸腹壁皮下トンネルをとおしてポートと接続し、胸腹部皮下ポケットに埋設する。くも膜下腔カテーテル・ポート専用のシステムは市販されていないので、ポータカット II 硬膜外トレー(スミスメディカル・ジャパン)を使用した。6/8 例で留置は成功したが、1 例は留置可能であったが目的としたレベルへカテーテル先端が誘導できず、1 例は硬膜外へのカテーテル挿入であったことが後日判明した。カテーテル留置に関連する合併症として 1 例で留置カテーテルの皮下への逸脱を生じた。ブラッドパッチなどの予防策は講じなかったが、最も懸念された髄液漏出による低脊髄圧症候群は生じなかった。適切にカテーテル・ポートシステムが留置された 6 例 5 例で、モルヒネまたはフェンタニルに局所麻酔薬を加えた投与を開始したところ、疼痛の改善および全身投与とされているオピオイドの減量が得られた。骨転移による疼痛緩和を主目的とした症例はなかったが、仙骨巨細胞腫症例では、PCA を併用して長時間の座位の維持が可能となった。

③ 鎮痛薬の経静脈性投与に用いられる中心静脈ポートの合併症

92 例の大腸癌化学療法を目的として中心静脈ポート(鎖骨下静脈経由)を留置した症例において、鎖骨下静脈内の血栓・血流障害について US で経時的に追跡(経過観察期間 3~348 日、1 症例について 1~6 回、のべ 209 回)したところ、鎖骨下静脈のカテーテル周囲血栓形成は 62/92 (72%) で認められ、血流障害は 10/92 (10.9%) に生

じていた。このうち有症候性血栓症は5/92 (5.4%)であった。

D. 考察

①RFAと骨セメント注入の併用について

骨転移による疼痛緩和および骨の強度増強を目的として、経皮的に骨セメントを注入する方法は、1984年にフランスでの最初に臨床経験の後、1990年代後半になって欧米でおこなわれるようになり、本邦でも1997年から治療経験が報告されるようになっていく。転移性骨腫瘍における痛みは、骨の脆弱性の進行により些細な過重や体位変動で微細骨折が罹患骨で生じるためという考え方から、経皮的にアクリル性骨セメント製剤を注入し、これによって骨強度を補強することによって微細な骨折が予防され疼痛緩和につながることを期待される。またRFA同様に骨セメントが硬化するときの発熱による抗腫瘍効果や疼痛伝達障害をもたらす可能性も指摘されている。臨床経験の報告では、経皮的に注入された骨セメントは少量でも、疼痛緩和効果は得られるとされているが、転移性骨腫瘍に対する外科療法として用いられる病巣搔爬+骨セメント充填における骨セメント量とは格段の違いがあり、骨強度の補強にどれだけの意味をもつかは今後検討していく必要がある。経皮的に注入可能な骨セメント量には制限があるので、RFAの併用によって充填可能な骨セメント量を増加させられるかといった検討に必要と考えられる。また骨外に伸展した腫瘍（この辺縁には骨膜が残存しており、同部腫瘍の焼灼によって骨新生が惹起されれば骨の脆弱性の回復に寄与する可能性がある）に対してRFA、骨内および病的骨折を生じている近傍には骨セメント注入

といった組み合わせは、骨代謝や骨転移に関連する痛みのメカニズムを考える上でも有効な可能性がある。

②カテーテル&ポートシステムを用いた脊髄くも膜下腔鎮痛法について

脊髄鎮痛法 (spinal analgesia) のがん性疼痛における適応は、オピオイドの全身投与ではコントロールのできない痛みや、オピオイドの全身投与による副作用がQOLを損ねている場合にある。脊髄くも膜下腔鎮痛法は、欧米では1980年代から有用性が報告されているが、安全性が検証されていなかったため汎用されるには至らなかった。1990年代に入り皮下埋め込み型脊髄くも膜下腔注入ポンプが開発され、安全性が確認されるとともにQOL改善への貢献が評価されるようになった。ただし本邦では、特定の脊髄疾患に対する使用が認可されているのみである。日本では、術中・術後鎮痛法としての硬膜外腔鎮痛法が一般的であり、これをがん性疼痛に応用した場合の血圧低下や下肢運動障害が懸念されるが、がん性疼痛において使用する薬剤はオピオイド主体でこうした副作用は生じることはない。そして、モルヒネによる鎮痛効果は、硬膜外腔投与では静脈内一日投与量の1/10、脊髄くも膜下腔では1/100（経口使用量の1/300）が等鎮痛量となるとされ、モルヒネの副作用が大きく軽減されるものと考えられる。骨転移による痛みで問題となる動作時痛も、局所麻酔薬の併用によって軽減されることが期待され、骨転移による痛みの治療法として、RFA and/or 経皮的骨セメント注入との併用でより有効性が発揮される可能性が示唆された。

③鎮痛薬の経静脈性投与に用いられる中心

静脈ポートの合併症について

経鎖骨下静脈での中心静脈ポート留置によるカテーテル関連血栓症は、これまでの自験例データでは 23/846 (2.6%) だったが、予想されたよりかなり高頻度に生じていることが確認され、カテーテルの挿入・経路血管などについて検討をうながす結果と考えられる。転移性骨腫瘍を有するような進行がん患者では、凝固・線溶系異常を伴うことが多いことから、さらに留意が必要と考えられた。

E. 結論

痛みを伴う転移性骨腫瘍に対する治療には、fast/safe/effective/tolerable であることが要求され、そのためにはさまざまな治療法を、病態に応じてうまく併用していく必要があるものと考えられる。RFA と経皮的骨セメント注入の併用は、転移性骨腫瘍の痛みのメカニズムを考えただけでも有効な治療と考えられる。鎮痛薬あるいは鎮痛補助薬の投与経路のひとつとして脊髄くも膜下投与があるが、脊髄くも膜下腔へのカテーテル・ポート留置も簡素な IVR 手技のひとつであり、RFA 等との併用によっていっそう効果的な疼痛緩和が得られる可能性がある。経静脈性薬剤投与経路として普及している中心静脈ポートであるが、カテーテル関連血栓症は高頻度に生じており、特に凝固・線溶系異常を合併することが多いがん患者においては留意が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yukisawa S, Matsueda K, Ueno T, et al. Complications of Implantable Chest Central Venous Port systems in Cancer Patients: Focus on radiological findings of catheter-related thrombosis. Submission

2) Yukisawa S, Matsueda K, Ueno T, et al. Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis Related to Central Venous Port Systems Implanted in Cancer Patients: A Prospective Observational Study. Submission

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

有痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

分担研究者 稲葉吉隆 愛知県がんセンター中央病院

研究要旨

「転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究」での重点課題である転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I / II 相臨床試験のプロトコールに従い研究を進めた。当施設では 2 症例の患者登録がなされ、有痛性の骨転移に対しての経皮的ラジオ波凝固療法を実施した。1 例は舌癌の右肋骨転移症例であり、放射線治療後疼痛が再燃しオピオイド製剤での制御が困難な状態であった。もう 1 例は肺癌の左肋骨転移症例で、放射線治療後疼痛が再燃し歩行も困難となっていた。いずれもラジオ波凝固療法により疼痛緩和が図れた。1 例目は 1 ヶ月後疼痛再燃するも、患者が再度のラジオ波凝固療法を希望していた。2 例目は同部の疼痛再燃はみられなかった。現在 2 例のみ経験であるが、疼痛緩和治療としての有用性が感じられた。

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。転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法もそのひとつである。本治療法は、日本腫瘍 IVR グループ (JIVROSG)で転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I / II 相臨床試験 (JIVROSG-0208) として開始されていたが、今回これを継承して「臨床的な使用確認試験」として継続して、その安全性と臨床的有効性を評価することとなった。今回はそのプロトコールに則り登録を行い、既存の治療では制御困難な有痛性骨転移に対するラジオ波凝固療法を施行した症例についての評価を行った。

B. 研究方法

薬物療法や放射線治療といった既存の治療法で対処が困難となった有痛性骨転移症例に対して「転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 I / II 相臨床試験 (JIVROSG-0208)」のプロトコールによりラジオ波凝固療法を行い、その効果を VAS 値と効果継続期間、その後の経過について検討した。なお、薬物療法は、がん緩和グループの意見を参考にして、WHO 方式に準拠して行われていた。

C. 研究結果

平成 20 年度において、有痛性骨転移に対

してラジオ波凝固療法を施行した症例は 2 例で、いずれも放射線治療後の疼痛再燃であり、オピオイド製剤の増量と非ステロイド消炎鎮痛剤の併用を強いられていた。症例 1 は、舌癌の右肋骨転移であり、放射線照射 (52Gy) から 3 ヶ月後に疼痛が再燃し、オピオイド製剤で制御を図るも疼痛が増強するため、ラジオ波凝固療法を行うこととなった。ラジオ波凝固療法に際し、疼痛により体位保持が困難なため、硬膜外麻酔下に施行した。LeVeen 針 3.5cm 電極針を用いて 3 方向に 3 回通電を行い、3 回ともロールオフに至った。治療翌日は痛みが増強したが、翌々日より軽減しはじめ、6 日目には硬膜外チューブを抜去し得た。VAS 値は 7.2 から 1.7 まで下降した。オピオイド使用量も半減できた。2 ヶ月後、疼痛再燃増強したため、硬膜外ポートが留置されたが、疼痛制御は得られず、再度ラジオ波凝固療法を行った。疼痛は軽減したが、前回ほどの効果は得られず、オピオイドは増量せざるを得なかった。初回ラジオ波凝固療法施行から 135 日目に死亡。症例 2 は、肺癌左肋骨転移であり、放射線照射 (36Gy) から 8 ヶ月後に疼痛再燃し、歩行困難も生じてきたため、ラジオ波凝固療法を希望された。強大な腫瘍を形成していたため、Cool tip3cm 電極針を使用し方向をかえて 7 回通電し 6 回ブレイクダウンできた。翌日より疼痛は軽減し、VAS 値も 7.5 から 1 まで下降した。左下肢脱力感が出現したが、歩行は可能となった。オピオイドの減量は行わなかったが、同疼痛再燃はみられず、ラジオ波凝固療法施行から 94 日目に死亡。

D. 考察

薬物療法のみでは対処困難な有痛性骨転移への標準治療は放射線治療とされる。しかし、放射線治療後に疼痛が再燃した場合はオピオイドの増量を強いられ、ときに硬膜外麻酔などで対応せざるを得なくなる。ラジオ波凝固療法は短時間の治療で低侵襲に行える治療として、肝腫瘍の治療以外にも骨転移の治療にも利用され、除痛効果にも優れるとの報告がなされている。今回はその検証のため臨床試験が考案されたわけであるが、そのプロトコールに則り、放射線治療後に疼痛が再燃した骨転移の2症例にラジオ波凝固療法を行い良好な除痛効果が得られた。1例目は2ヵ月後疼痛再燃するも、患者が再度のラジオ波凝固療法を希望した。2例目は同部の疼痛再燃はみられずQOLの維持に寄与し得た。予後の限られた症例であることを考慮すると速効性のある治療法が望まれ、IVR手技によるラジオ波凝固療法に期待される。

E. 結論

放射線治療や薬物療法では対処困難な有痛性骨転移に対してラジオ波凝固療法の有効性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐藤洋造, 稲葉吉隆, 他. 肝術後難治性腹水に対しTIPSを施行した1例. *IVR.24(Suppl):6-7,2009.*
- 2) 稲葉吉隆, 他. 体腔内液体貯留に対する経皮的ドレナージ. *IVR.24: 61-65,2009.*
- 3) Iguchi T, Arai Y, Inaba Y, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy through a port-catheter system as preoperative initial therapy in patients with advanced liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.31:86-90,2008.*
- 4) 稲葉吉隆, 他. 皮下埋め込み型中心静脈リザーバー(CVポート)の造設方法と合併症対策. *看護技術.54:348-351,2008.*
- 5) 荒井保明, 稲葉吉隆, 他. 中心静脈ポートの使い方(安全挿入・留置・管理のために). 南江堂, 2008.
- 6) 佐藤洋造, 稲葉吉隆, 他. 血管造影の役

割. *Cancer Treatment Navigator*, 編;中川和彦, メディカルレビュー社, 東京, pp64-65,2008.

2. 学会発表

- 1) Inaba Y, Arai Y, et al. A phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG) 0301-2. 2008 GI Cancers Symposium, Orlando, 2008/1/26.*
- 2) Inaba Y, Arai Y, et al. Phase II clinical study on stent therapy for unresectable malignant colorectal stenosis. *2008 ISIR & JSIR, Karuizawa, 2008/5/16.*
- 3) Inaba Y, Arai Y, et al. Phase II clinical study on stent therapy for unresectable malignant colorectal stenosis. *Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG) 0206. 2008 ASCO annual meeting, Chicago, 2008/5/30.*

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

転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

研究分担者 新橋 剛 静岡県立静岡がんセンター 画像診断科

研究要旨転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JIVROSG0208）に参加し、症例集積を行った。対象は疼痛を主訴とする臨床症状を有する転移性骨腫瘍症例で、画像ガイド下に経皮的にラジオ波電極針を腫瘍に穿刺し、腫瘍に対してラジオ波による凝固療法を施行した。疼痛緩和は4例/5例で得られ、重篤な有害事象は認めなかった。転移性骨腫瘍における疼痛緩和の一法としてラジオ波凝固療法は期待される治療法であり、今後も引き続き症例集積を継続していく。

A. 研究目的

転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法の有用性について、第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JIVROSG0208）に参加し、検討する。

B. 研究方法

疼痛を主訴とする臨床症状を有する転移性骨腫瘍症例を対象として画像ガイド下に経皮的にラジオ波電極針を腫瘍に穿刺し、腫瘍に対してラジオ波による凝固療法を施行する。グループ全体の予定登録数は33例である。

疼痛緩和の評価はVASを用いて行い、有害事象はNCI-CTC ver. 2.0を用いて評価した。

（倫理面への配慮）

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する。また、すべてのプロトコールは、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する。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。また、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し、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する。

C. 研究結果

当院から5例の登録を行った。登録症例は全例男性で、その原発巣は大腸癌3例、肝細胞癌2例であった。対象骨は全例が骨盤領域（仙骨・尾骨；4例、腸骨；1例）で焼灼は全例Cool Tip Needleで行った。また、全例で放射線治療の治療歴があり、効果が不十分とされてラジオ波凝固療法を施行することとなった。

ラジオ波凝固療法によって疼痛の改善が図れたものは4例/5例で、1例は効果が得られず追加凝固を行い若干の疼痛緩和が図れたものの、最終的には疼痛緩和が不十分であり、オピオイドや消炎鎮痛剤を増量した。

当院から登録した5例に重篤な有害事象は見られなかった。

現在症例の追跡調査を継続するとともに引き続き症例集積を行う予定である。

D. 考察

疼痛を伴う転移性骨腫瘍に対して、従来よりオピオイドを初めとする薬物療法、体外照射による放射線治療が行われており、本年度にはストロンチウムの内容療法が保険収載されるなど様々な治療法がある。この中で転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は低侵襲に実行可能で疼痛緩和までに要する期間が短く、かつ疼痛緩和が維持される期間が長いとされ期待されている治療法である。今後、症例集積をすすめ検討を加えることでその有用性が明確となると考えられる。

E. 結論

転移性骨腫瘍に対するラジオ波凝固療法についての第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JIVROSG0208)に参加し、症例登録を行った。当院での現在の奏効率は80%で重篤な有害事象は見られなかった。今後引き続き症例集積を継続する。

F. 研究発表

1.論文発表

荒井保明、竹内義人、稲葉吉隆、新横剛、森田荘二郎；中心静脈ポートの使い方 南江堂 2008年9月

2.学会発表

新横 剛、森口理久、澤田明宏、朝倉弘郁、植松孝悦、古川敬芳。大腸癌肝転移に対する治療戦略—予定されている肝動注 vs 全身化学療法試験における肝動注先行6ヶ月の設定の妥当性について— 第46回癌治療学会総会 2008年11月1日 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1.特許取得
特になし
- 2.実用新案登録
特になし
- 3.その他
特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表