

2009/140055

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

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 19 年度～ 21 年度 総合研究報告書

研究代表者 三村 秀文

平成 22 (2010) 年 5 月

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19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 三村 秀文

平成22 (2010) 年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
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	
(資料1) プロトコール	9
(資料2) 説明・同意書	35
(資料3) CRF (Case Report Form)	43
(資料4) 急送報告書	58
(資料5) 通常報告書	59
(資料6) ラジオ波凝固アルゴリズム参照案	60
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	62
III. 研究成果の刊行物・別刷	63

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法

研究代表者 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准教授

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。平成 19 年度にはプロトコルを確定し、平成 20 年 4 月から症例登録を開始した。平行してプロトコル内容の妥当性について検証を加えていった。平成 21 年度にはさらに症例登録を進め、平成 22 年 3 月時点で予定の 33 例の症例登録が終了した。今後は中央効果判定会議の開催と CRF の回収によるデータ解析・公表を行っていく予定である。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

郷原英夫 岡山大学病院・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・教授

山門亨一郎 三重大学放射線治療科・講師

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。

A. 研究目的

Interventional radiology (以下 I V R) は画像誘導下に経皮的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

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。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 U M I N 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 U M I N 担当者、U M I N 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。

(平成 19 年)

プロトコール原案を作成し、その内容を以下の項目に細分化した。

- ① 第 I 相部分、第 II 相部分の実施方法
- ② 適格基準
- ③ 除外基準
- ④ 観察項目
- ⑤ プロトコール治療手技
- ⑥ 効果判定基準
- ⑦ 有害事象

プロトコール委員会での討論と検証によって修正した。修正結果を JIVROSG 全体会議に諮りプロトコールを確定することになった。

その後参加 27 施設がそれぞれの倫理委員会に諮り症例登録、プロトコール治療開始に備えた。

(平成 20 年)

症例登録を開始した。症例登録はオンラインで行った。担当医は、対象患者が適格基準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認の上、インターネットを介して症例登録センターにアクセスする。症例登録は、システムの点検やトラブル対処のためのメンテナンス時を除いて、24 時間可能である。JIVROSG のウェブ・サイト (<http://www.jivrosg.umin.jp/>) より、研究者のみがアクセスできる研究者限定サイトにログインし、該当する試験の症例登録ページを選択する。症例登録画面で必要項目を記入またはチェックする。

その後オンラインでの登録番号が発行され、

登録画面で適格規準、除外規準、必要事項の記入がシステムにより確認されると、患者固有の症例登録番号が決定される。症例登録番号が記載された画面の表示をもって、症例登録完了とする。登録を行った研究者は、これをプリントアウトしてカルテに保存する。適格規準、除外規準に抵触する場合、記入もれがある場合、登録は行われな

い。
 当時に前年度に決定したプロトコールの妥当性について検証した。

(平成 21 年)

登録を継続し、予定登録症例の終了、データ解析を目指す。同時に PET-CT での効果判定方法の妥当性を検証した。

C. 研究結果

(平成 19 年)

Primary endpoint は安全性、Secondary endpoint は臨床的有効性となった。

参加施設数 27、予定症例数 33 となった。

- ① 本試験では、Primary endpoint である安全性を評価し、本治療法の有害事象 (有害反応) 発生頻度が 34% を超える場合に早期に試験が中止できるようにするため、はじめの 9 例までは 3 例ずつの段階式症例登録を行う。すなわち、3 例毎に 4 週間の観察期間を設け、重篤な有害事象 (CTCAE v3.0 の grade 4 以上あるいはこれと同等の有害事象) の発生がないこと

を確認した上で順次 3 例毎に登録を追加する。重篤な有害事象の発生が第一段階の 3 例中 1 例以下であれば、第二段階として次の 3 例を登録。第一、第二段階の 6 例における重篤な有害事象発生が 2 例以下であれば、更に第三段階として次の 3 例を登録。ここまで第一、第二、第三段階の計 9 例における重篤な有害事象発生が 3 例以下であれば、以後は 3 例毎の段階なく目標症例数に向けての登録を行う。第一、第二、第三段階における重篤な有害事象の発生頻度が上記の条件を超える場合には、試験の中止を含め、試験の継続について再度協議する。重篤な有害事象ならびに有効率の評価に必要な症例数を、検定に一標本検定の二項検定 (帰無仮説 $H_0: P = \pi_0$, 対立仮説 $H_1: P = \pi$ とした場合) で行くと、有害事象については $\pi_0 = 0.10$, $\pi = 0.30$ (合併症の予測値を 10% とし、30% 以上なら試験中止) とした場合、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ で $n = 30$ となる。一方、有効率については、 $\pi_0 = 0.50$, $\pi = 0.80$ とすると、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$ とすると、 $n = 19$ となる。よって、本試験では必要症例数のより大きな重篤な有害事象評価に必要な症例数である 30 例に、10% のプロトコール逸脱等を見込んで、予定登録症例数を 33 例とする。

- ② 本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 クレアチンクリアランス $\geq 50\text{ml}/\text{分}$ (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。
- ③本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) 穿刺経路に画像上明らかな動脈、神経あるいは尿管が存在している。

- 3) 標的病変が腎門に接している、または、腎門あるいは消化管を経由しなければ電極針の穿刺が困難である。
 - 4) CTにて病変径の測定が困難である。
 - 5) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がある。
 - 6) 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。
 - 7) 造影剤などに対して薬剤アレルギー歴を有する。
 - 8) 感染症を合併している。
 - 9) 活動性炎症を合併している。
 - 10) 38°C以上の発熱がある。
 - 11) 複数の腎腫瘍を有する場合に、標的病変以外の腎病変の治療を本プロトコル治療後 4 週間以降に延ばすことができない。
 - 12) 登録 4 週間前から本プロトコル治療 4 週目の造影 CT 撮像までの期間、化学療法、免疫療法中止ができない。
 - 13) 標的病変に対して過去に局所療法が施行されている。
 - 14) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある。
 - 15) 担当医が本臨床試験の対象として不相当と判断した。
- ④ 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

プロトコール治療手技施行前 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, 自他覚症状, 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： クレアチニンクリアランス (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

⑤ 本試験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°C 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°C 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も 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。

⑥ 本研究における評価基準は以下のごとくとなった。

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

① 本研究における有害事象の評価法と記載方法は以下のごとくとなった。

有害事象 / 有害反応の評価には CTCAE ver3.0 を用いる。有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0~5 の定義内容に最も近いものに Grading する。治療関連死の場合、原因となった有害事象が明らかな場合は grade 5 とする。「7. 3. 術後観察項目」で規定された項目については、該当する記録用紙 (術後観察項目報告書) に

grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については、grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

(平成 20 年)

平成 20 年度には 9 例の登録が行われた。3 × 3 法での第 I 相試験が重篤な副作用なしに終了した。プロトコル逸脱などは認めなかった。

プロトコルの妥当性についての検証では、②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。③除外基準、④観察項目、⑤プロトコル治療、⑥効果判定基準、⑦有害事象については概ね妥当との判断であった。

(平成 21 年)

平成 22 年 3 月末までで予定の 33 例の登録が終了し、4 週間の経過観察も終了した。しかし中央効果判定会議は開催できず、最終的な効果判定は行えなかった。CRF 回収も終了しなかったため、安全性についても最終報告は行えなかった。報告義務のある再発は 1 例で、重篤なあるいは予期せぬ有

害事象の報告はなかった。

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困難が伴う。よって最も有効に安全性と有効性について検証する症例数を算出することは、本研究を完遂する上で非常に重要である。今回初期 9 例で安全性を検証するにあたり 3 × 3 法を導入し、全体で 33 例の症例登録となったが、この数字は臨床的には妥当といえ、本臨床試験の実現可能性に大きく寄与しているといえる。

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。

一つ問題があるとすれば複数病変を有している場合である。実際には Von Hippel Lindau 病 (VHL) 患者は RFA の非常に良い適応であるが、複数個の病変を同時に有していることが多い。本疾患でも標的病変が 1 個であるため、一度に 1 病変しか治療で

きず、さらに 4 週以上間隔をあけなければその他の病変の治療ができない。これは倫理的に少々問題があるため、実際には今回の臨床試験では適格患者になりにくい面があると思われる。

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。

3 年間の研究で予定症例 33 例を登録できたが、時間的な問題で中央効果判定会議の開催には至らなかった。早期にデータの解析と公表を行っていく予定である。

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 randomized trial を手術などを対象に行っていく予定である。

E. 結論

腎悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法の安全性と有効性を検証した。今後は早期に効果判定会議を開催し、CRF の回収と共に最終結果の集計、公表を行っていくことになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

論文発表

・ Arima K et al, Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage I renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up. Int J Urol. 14(7):585-90 2007

2. 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.

・ Gobara H et al, Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. ECR 2010 Viena, Austria

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

JIVROSG

(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)

JIVROSG—0701 (RRFA- I / II)

腎悪性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 相臨床試験実施計画書

グループ代表者

荒井保明

国立がんセンター中央病院放射線診断部

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL 03-3542-2511, FAX 03-3547-6096

E-mail: arai-y3111@mvh.biglobe.ne.jp

研究代表者

金澤 右

岡山大学大学院医歯薬総合研究科

病態制御学専攻腫瘍制御学講座

住所: 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

TEL: 086-235-7313, FAX: 086-235-7316

E-mail: susumu@cc.okayama-u.ac.jp

研究事務局

郷原英夫

岡山大学医学部歯学部附属病院

住所: 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

TEL: 086-235-7313, FAX: 086-235-7316

E-mail: gobara@cc.okayama-u.ac.jp

2007年 8月20日 計画書案第1版作成

2007年10月19日 計画書案第2版作成

2007年 2月29日 計画書案第3版作成

目次

- 0. 概要
 - 0. 1. .目的
 - 0. 2. 対象
 - 0. 3. 治療
 - 0. 4. 予定登録数と研究期間
- 1. 目的
- 2. 背景と試験計画の根拠
- 3. 患者選択規準
 - 3. 1. 適格条件
 - 3. 2. 除外条件
- 4. 登録
 - 4. 1. 登録の手順
 - 4. 2. 登録に際しての注意事項
- 5. プロトコール治療
 - 5. 1. 定義
 - 5. 2. 手技
 - 5. 3. 手技に用いる物品
 - 5. 4. 手技上の注意点
 - 5. 5. プロトコール治療の中止・完了規準
 - 5. 6. プロトコール治療に関する相談
- 6.併用療法・支持療法
 - 6. 1. 推奨される併用療法・支持療法
 - 6. 2. 許容される併用療法・支持療法
 - 6. 3. 許容されない併用療法・支持療法
- 7. 観察項目ならびに観察期間
 - 7. 1. 術前観察項目
 - 7. 2. 術中観察項目
 - 7. 3. 術後観察項目（期間以外項目）
 - 7. 4. 術後観察期間
 - 7. 5. 期間を観察するもの,および期間を規定するイベント
- 8. 予期される有害事象・有害反応とその評価
 - 8. 1. 有害事象の評価法と記載方法
 - 8. 2. 予期される有害反応

9. 有効性評価と評価基準

- 9. 1. 中央効果判定
- 9. 2. 画像の転送
- 9. 3. 有効性評価
- 9. 4. 解析集団の定義

10. データ収集

11. 有害事象の報告

- 11. 1. 急送報告義務のある有害事象
- 11. 2. 通常報告義務のある有害事象
- 11. 3. 施設研究責任者の報告義務と報告手順, 研究代表者の責務

12. エンドポイントの定義

- 12. 1. Primary endpointの定義
- 12. 2. Secondary endpointの定義

13. 統計的事項

- 13. 1. 登録予定症例数・登録期間・追跡期間
- 13. 2. 最終解析

14. 倫理的事項

- 14. 1. 患者の保護
- 14. 2. インフォームドコンセント
- 14. 3. プロトコールの遵守
- 14. 4. 個人情報
- 14. 5. 施設の倫理審査委員会またはIRBでの承認

15. モニタリングと監査

- 15. 1. 定期モニタリング
- 15. 2. 施設訪問監査

16. 研究組織

17. 研究結果の発表

18. 参考文献

0. 概要

0. 1. 目的

腎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の評価。

Primary endpoint: 安全性の評価。

Secondary endpoints: 臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

0. 2. 対象

- 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 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ③ Hgb $\geq 8.0\text{g}/\text{mm}^3$
 - ④ クレアチニンクリアランス $\geq 50\text{ml}/\text{分}$
 - 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。
- P.S. (ECOG): 0, 1, 2である
- 7) 2ヶ月以上の生存が見込める。
 - 8) 患者本人から文書による同意が得られている。

0. 3. 治療

十分な局所麻酔の後画像ガイド下に経皮的に電極針を刺入し、病変内に電極針が留置されたことを確認後、ラジオ波の通電を開始する。インピーダンスの上昇と出力の低下および通電時間から、凝固が完成されたと判断された時点で通電を終了する。

0. 4. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 33例。

登録期間: 23ヵ月。追跡期間: 登録終了後1ヵ月。総研究期間: 24ヵ月。

1. 目的

腎悪性腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法の安全性と臨床的有効性の評価。

Primary endpoint: 安全性の評価。

Secondary endpoints: 臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

2. 背景と試験計画の根拠

ラジオ波凝固療法 (RFA) は目的とする組織内に経皮的に電極針を穿刺し、その電極針の先端で誘電加温による熱を発生させて目的組織を凝固壊死させる治療法である。この治療法は経皮的に電極針の穿刺可能な部位であればいずれの部位にも応用可能であるが、目的部位周囲組織の環境で局所の温度分布や焼灼範囲が異なる特徴を有している。本法の肝腫瘍への臨床応用はすでに開始され良好な治療成績が報告されている(1-5)。

腎癌は検診等で発見される患者が増加し、その発生頻度は増加傾向である(6)。現在、腎腫瘍に対する治療の主体は腎切除術であるが、近年小腎癌に対しては腎部分切除などの機能温存がはかられ(7)、腹腔鏡下、後腹膜鏡下での縮小手術が次第に普及しつつある。しかし、いずれも全身麻酔下の治療であるため、高齢者や肺機能不良な症例においては適応が限定され、さらに腎機能低下例では治療リスクは増大する。一方、ラジオ波凝固療法(RFA)はラジオ波で発生する高熱により病変を凝固壊死させる治療法である。局所麻酔下で経皮的に施行可能で、治療時間も1ないし2時間程度と短時間で施行可能である。しかも画像誘導下に正確に施行することにより、低侵襲で外科切除に匹敵する根治的効果が期待される。切除不能腎腫瘍に対するRFAではVertriら(8)やGervaisら(9)がそれぞれ90%以上の高い局所制御効果を報告し、特に最大径3cm以下の小腎癌においては100%に近い局所制御を報告している。安全性も非常に高く、合併症も高度なものはほとんど見られない(8-13)。

他方、本邦ではラジオ波凝固療法は肝腫瘍に対する治療法として承認されているのみであり、腎腫瘍に対するラジオ波凝固療法は薬事法上の適応外使用に該当する。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、厚生労働省医政局研究開発振興課より、「臨床的な使用確認試験」に関する検討会(2007年6月7日)における審議を踏まえ、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。この「臨床的な使用確認試験」は、多施設共同試験として行うことが容認されており、本治療法の有効性をより多数例を対象に評価し、信頼性の高いデータを収集することは、臨床的に意義のあるものと考えられる。加えて、本試験により本治療法に関する行政の施策に寄与する情報を提供することは、今後増加が予測される小腎癌、ならびに高齢者や全身状態不良の腎癌に対する本邦における医療体制を整備する上でも大きな意義をもつものと考えられる。このような理由により、本試験は立案された。

なお、本試験では局所療法であるRFAの安全性、臨床的有効性を評価するために、複数の腎

腫瘍を有す症例においても単一病巣のみを治療し評価することとした。

試験デザイン: non-randomized multicenter phase I/II trial

3. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3. 1. 適格条件

- 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 $\geq 50\text{ml}/\text{分}$ (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。

3. 2. 除外条件

- 1) 心臓ペースメーカーを装着している。
- 2) 穿刺経路に画像上明らかな動脈、神経あるいは尿管が存在している。
- 3) 標的病変が腎門に接している、または、腎門あるいは消化管を経由しなければ電極針の穿刺が困難である。
- 4) CTにて病変径の測定が困難である。
- 5) 臨床的に明らかな出血傾向、凝固異常がある。
- 6) 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。
- 7) 造影剤などに対して薬剤アレルギー歴を有する。

- 8) 感染症を合併している。
- 9) 活動性炎症を合併している。
- 10) 38℃以上の発熱がある。
- 11) 複数の腎腫瘍を有する場合に、標的病変以外の腎病変の治療を本プロトコル治療後 4 週間以降に延ばすことができない。
- 12) 登録 4 週間前から本プロトコル治療 4 週目の造影 CT 撮像までの期間、化学療法、免疫療法の中止ができない。
- 13) 標的病変に対して過去に局所療法が施行されている。
- 14) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある。
- 15) 担当医が本臨床試験の対象として不適当と判断した。

4. 登録

4. 1. 登録の手順

4. 1. 1. オンライン登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認の上、インターネットを介して症例登録センターにアクセスする。症例登録は、システムの点検やトラブル対処のためのメンテナンス時を除いて、24 時間可能である。JIVROSG のウェブ・サイト (<http://www.jivrosg.umin.jp/>)より、研究者のみがアクセスできる研究者限定サイトにログインし、該当する試験の症例登録ページを選択する。症例登録画面で必要項目を記入またはチェックする。

4. 1. 2. オンラインでの登録番号の発行

登録画面で適格規準、除外規準、必要事項の記入がシステムにより確認されると、患者固有の症例登録番号が決定される。症例登録番号が記載された画面の表示をもって、症例登録完了とする。登録を行った研究者は、これをプリントアウトしてカルテに保存する。適格規準、除外規準に抵触する場合、記入もれがある場合、登録は行われない。

4. 1. 3. 登録番号発行の事務局への通知

割付・登録が完了すると、JIVROSG データセンター担当者、研究事務局(代表者)、グループ代表者へ、登録番号と登録施設のみを記載した E-mail が送付される。

4. 1. 4. CRF(Case Report Form)の送付

JIVROSG データセンターでは、登録通知の E-mail を受信すると登録番号を記入したCRFを作成して登録施設へ郵送する。なお、インターネットを介して行うのは症例登録のみであり、これ以降のデータ収集は、CRF を JIVROSG データセンターに FAX で送信して行う。

4. 1. 5. オンライン登録ができない場合ならびに患者選択規準に関する問い合わせ
オンライン登録にトラブルが生じた場合、ならびに患者選択規準に関する問い合わせは、研究事務局に電話連絡する。

研究事務局： 郷原英夫
岡山大学医学部歯学部附属病院
住所：〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1
TEL:086-235-7313, FAX:086-235-7316
E-mail: gobara@cc.okayama-u.ac.jp

4. 1. 6. オンライン登録におけるデータの安全性について

4. 1. 6. 1. 患者データの第三者への漏洩

オンライン登録システム(大学病院医療情報ネットワーク:UMIN にて開発)は、暗号通信の使用によりデータを保護している。また、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はすべてファイヤーウォールの中におかれ、不正なアクセスに対する対策を講じている。

4. 1. 6. 2. 登録データの消失

センターでは、毎日データのバックアップをとっている。また、同一のデータを JIVROSG データセンター、研究事務局でも保管するため、全てのデータが消失する可能性はきわめて低い。

4. 2. 登録に際しての注意事項

- 1) IVR治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 登録よりIVR施行までの期間は1週間以内とする。
- 3) 登録からIVR施行までに1週間以上が経過した場合には、直ちにその理由を研究代表者へ電話にて報告する。
- 4) 研究代表者は直ちに当該症例の扱いを判断し、その結果を施設代表者、担当医に伝えるとともに、JIVROSGデータセンターにFAXで連絡する。
- 5) 研究代表者の指示により登録より1週間を経過した後に当該症例に対しIVRを施行する場合には、再度患者選択条件規準(3.)を満たしていることを確認する。IVR施行前に患者選択規準(3.)を満たさなくなった場合、あるいは研究代表者の指示によりIVR施行の中止が指示された場合には、「IVR施行前中止例」として取り扱う。IVR施行前中止例の以後の治療は規定しない。
- 6) 適格条件、除外条件に抵触する場合、記入もれがある場合、登録は行われない。
- 7) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合には、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。

5. プロトコール治療

5. 1. 定義

本試験における腎腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法とは「腎悪性腫瘍病変に対して画像ガイド下に経皮的にラジオ波電極針を穿刺し、ラジオ波凝固療法を行う手技」と定義する。

5. 2. 手技

- 1) 対極板を大腿部に貼付する。
- 2) 画像ガイド下に腫瘍を確認し、穿刺ライン上の皮膚、皮下組織の局所麻酔を施行。
- 3) 穿刺部に小切開を加え、ラジオ波電極針を腫瘍内まで刺入。
- 4) ラジオ波電極針が目的とする腫瘍内に刺入されていることを確認後、通電を開始。なお通電開始後に疼痛で中断しないように、通電開始までに鎮痛剤の投与を開始しておくことが望ましい。
- 5) ラジオ波発生装置の出力方法は、基本的には低出力より開始し、徐々に出力を上昇させる（詳細は付表6に記載）。
- 6) Cool-tip電極針では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20Ω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も12分間は通電を継続する。
- 7) LeVeen電極針を使用した場合はロールオフ（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秒の間隔をあげる。
- 8) 腫瘍が大きく、1回の凝固のみでは腫瘍全体を凝固できない場合は、穿刺針の位置を変更し、前述の方法で凝固を行い、腫瘍全体を凝固した時点で手技を終了する。なお治療手技中に造影CTを適宜追加し、腫瘍残存部位を確認することが望ましい。
- 9) 治療終了後、抜針する。尚、穿刺ライン上の出血予防のために凝固を加えてもかまわない。

5. 3. 手技に用いる物品

本試験で指定する器具は、以下のとおりである。

- 1) ラジオ波発生装置
 - ① RF2000, RF3000 (ボストンサイエンティフィック社製)
 - ② Cool-tip RF ジェネレーター CC-1 (Valleylab 社製)
- 2) 通電用電極