

2009/8009A

2009/8009B

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

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 19 年度～平成 21 年度 総合研究報告書

研究代表者 遠藤 啓吾

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

平成 21 年度総括・分担研究報告書

I. 平成 21 年度 総括研究報告書

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の第 I / II 相臨床試験 に関する研究	1-9
遠藤啓吾	

II. 平成 21 年度 分担研究報告書

1. 類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究	10-11
遠藤啓吾	
2. ラジオ波凝固療法の誘導画像に関する研究	12-18
名井 陽	
3. 類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の有効性・安全性 に関する研究	19-23
篠崎 哲也	
4. ラジオ波凝固療法の有害事象に関する研究	24-25
村山貞之	
5. 臨床試験症例登録システムに関する研究	26-27
曾根美雪	

平成19年度～21年度 総合研究報告書

I. 平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の第I/II相臨床試験
に関する研究 遠藤啓吾

(資料1) 資料名: 類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の
第I/II相臨床試験プロトコール

(資料2) 資料名: 総合分担者研究報告「ラジオ波凝固療法の誘導画像に関する研究」
(名井陽)

(資料3) 資料名: 総合分担者研究報告「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法
の有効性・安全性に関する研究」(篠崎哲也)

(資料4) 資料名: 総合分担者研究報告「ラジオ波凝固療法の有害事象に関する研究」
(村山貞之)

(資料5) 資料名: 総合分担者研究報告「臨床試験症例登録システムに関する研究」
(曾根美雪)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

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）
総括研究報告書

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究
主任研究者 遠藤 啓吾 群馬大学大学院医学系研究科

研究要旨

骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は高度先進医療・時限的先進医療に指定されていたが、骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は保険収載および薬事法で認められていないため平成19年度で終了となり、このため「臨床的な使用確認試験」を行うことが求められている。本研究は、日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)にて「類骨骨腫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-0704)」として立案され、「臨床的な使用確認試験」として行うものである。研究基盤には日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)を活用し、これに所属し本治療法に精通した11施設により、目標症例数21例(第I相試験部分9例を含む)、症例登録終了を平成21年度末として研究を行った。また、本研究を実施する上で必要と考えられる、ラジオ波凝固療法の「誘導画像」「安全性・有効性」「有害事象」について、臨床試験症例登録システムについても同時に研究を行った。

分担研究者氏名・所属機関名・職名

名井 陽	大阪大学医学部附属病院未来医療センター 副センター長、准教授
篠崎哲也	群馬大学医学系研究科 准教授
村山貞之	琉球大学医学部 教授
曾根美雪	岩手医科大学附属病院 講師

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、特にQOLを考慮した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、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。本研究は、このような背景の下、日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)にて「類骨骨腫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-0704)」として立案して「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その安全性と臨床的有効性を評価するものである。また、「ラジオ波凝固療法の誘導画像・有害事象」「臨床試験登録システム」について研究することにより、ラジオ波凝固療法の技術・安全性および臨床試験の基盤を強化することも目的とする。

B. 研究方法

1. 類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の第I/II相臨床試験に関する研究(遠藤啓吾)

IVRの臨床試験組織であるJIVROSG(日本腫瘍IVR研究グループ)にて臨床試験の立案を行

った。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した。また、臨床試験の実施方法は、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。Primary endpoint:安全性の評価。Secondary endpoint:臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。(症例選択規準)①臨床的あるいは画像診断上、類骨骨腫であると診断された。②標的病変(nidus)がCTにより描出可能である。③手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。④類骨骨腫に伴う疼痛を緩和するために鎮痛剤を内服している。⑤主要臓器機能が保たれている。⑥P. S. (ECOG): 0, 1, 2⑦患者本人もしくは代諾者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。(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。(評価方法)有害事象についてはCTCAE ver 3.0を用い、有効性については、鎮痛剤使用量と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:21例。登録期間:24ヶ月。追跡期間:登録終了後3ヶ月。総研究期間:27ヶ月。

2. ラジオ波凝固療法の誘導画像に関する研究(名井陽)

近年、赤外線カメラ等による外科手術用ナビゲーションシステムの発達は目覚ましく、骨折治療、人工関節設置、骨切り術などの整形外科領域や脳神経外科領域をはじめとして、

最近では、縦隔鏡手術や腹腔鏡手術への応用なども試みられている。CTガイド下穿刺は通常、X線イメージ装置による1方向画像のガイド下に穿刺を行い、その後先端位置を別方向からのイメージで確認、最終的にCTで確認するが、1方向画像でのガイドでは直径数mm程度の腫瘍を正確に穿刺するのはきわめて困難である。外科手術用ナビゲーションシステムを利用すると、被曝無しに、複数の方向から同時にリアルタイムで手術操作をモニタできることから、これを応用した穿刺ガイダンスを行うことにより、穿刺手技の簡便化、時間短縮、透視時間短縮、CT撮影回数の減少による被曝低減ができると考えられる。我々は日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)「類骨骨腫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-0704)」の臨床試験を開始するに当たって、平成19年までに先進医療制度の下で行ってきた症例の治療内容を参考に、本研究のプロトコルの許容範囲内において実施可能な、外科手術用ナビゲーションシステムを応用した穿刺ガイダンスを考案し、平成20年度に「類骨骨腫に対するフルオロナビゲーション+術中3次元イメージガイド下経皮的ラジオ波凝固療法に関する手順書」を策定した。本研究では、平成20年10月に第1例目の症例の治療を行ったのを皮切りに、平成21年度末までに合計7例の類骨骨腫症例に対して、「類骨骨腫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-0704)」の実施計画書および我々が策定した手順書に従って低侵襲治療法を評価医療として実施し、その安全性および有効性を検討した。

3. 類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の有効性・安全性に関する研究(篠崎哲也)

「類骨骨腫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」が開始された平成20年4月より平成22年3月までの期間に類骨骨腫の診断で経皮的ラジオ波凝固療法を行った症例は7例であった。いずれの症例も臨床的に類骨骨腫が疑われたため、まず外来にてNSAIDsが投与された。しかし、疼痛のためNSAIDsからの離脱ができなかったり、NSAIDsの長期服用による副作用を心配し外科的治療を考慮した。そこで、従来の外科治療と本治療の長所と短所を比較検討し、本治療に対する同意を行った。経皮的ラジオ波凝固療法では、同意書等の説明をうけサインを行う目的で全例治療施行前日に入院した。治療は、小児及び成人の上肢や体幹発生例では全身麻酔下で、成人の下肢発生例では脊椎麻酔下で行われた。術後は特別な問題がなければ翌朝の退院とした。

4. ラジオ波凝固療法の有害事象に関する研究(村山貞之)

2009年の内外の諸文献を検討し、どのような有害事象があるか詳細を検討する。さらに本研究の結果も踏まえて有害事象について考

察する。

5. 臨床試験症例登録システムに関する研究(曾根美雪)

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法の第II相臨床試験について、UMIN-INDICEを用いて症例登録システムを構築して運用し、評価した。

(倫理面への配慮)

1. (遠藤) ヘルシンキ宣言を遵守し、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。

3. (曾根) システムの構築にあたっては、個人情報保護法および臨床研究における倫理指針に則ったUMINおよびJIVROSGのプライバシー・ポリシーに沿って、研究に参加する患者の個人情報に配慮した。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。

1. (遠藤) 平成20年4月より症例登録が開始され、平成22年3月までに全21症例が登録された。全症例の登録は滞りなくなされ、治療前観察項目書および治療内容報告書は18例で回収された。治療後観察項目書は15例で回収された。回収済みの報告書より以下に本研究の現時点における結果を示す。全21症例の平均年齢は、22.0歳(10-39歳)で、男性15例、女性4例(未報告2例)であった。治療部位は、大腿骨14例、脛骨2例、上腕骨1例、肋骨1例であった。ナイダス病変の大きさは平均9.7mm(6-14mm)で、ナイダス形状は球状7例、円柱状9例、だるま状1例、紡錘状1例であった。1例を除きナイダス病変周囲には類骨骨腫に典型的な周囲骨肥厚像が観察された。治療手技は報告済みの全18例で完了し、手技が途中で中止された症例はなかった。手技時間は、平均65.8分であった。使用された器具は全例で、Valleylab社製Cool-tipラジオ波発生装置と電極針(1cm先端露出)であった。骨皮質穿通器具は18例中17例で使用された。治療に用いられた誘導

画像は、CTが11例、コーンビームCTが7例であった。通電回数は、1回が9例、2回が9例であった。総通電時間の平均は、8.56分であった。手技中の合併症は1例で生じ、Grade2の疼痛、血圧低下（鎮痛剤投与による）で、いずれもプロトコールに記載された予期される有害事象（緊急報告の義務のない）であり、手技中止に至る合併症ではなかった。手技終了後の経過観察にて観察項目以外の有害事象として「ヒリルピン値上昇(grade2)」と「アルカリフォスファターゼ値上昇(grade2)」の報告が1例ずつあったため、研究グループ内に設置した効果・安全性委員会へ報告し、症例登録停止に至る合併症ではないと判定された。採取された15例の病理検体のうち、10例(66.7%)で類骨骨腫に矛盾しないと確認された。報告書が回収された15症例のうち、治療後4週目の有効性判定にて、全15症例が著効（鎮痛剤の増量なしにVAS値が2未満もしくは5以上低下）と判定された。

2. (名井) 平成20年10月から平成22年3月の間に日本腫瘍IVRグループの多施設共同臨床研究「類骨骨腫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-0704)」の実施計画書に従って、適格症例と判断し登録した症例は合計7例であった。年齢は14歳から39歳（中央値22歳）、性別は男性6例、女性1例であった。標的病変の部位は大腿骨5例、脛骨2例、大きさは最大径（長軸方向）が0.8cm~1.1cm（平均1.0cm）で多くは円柱状の形状をしていた。いずれの症例もnidusおよび周辺骨皮質の肥厚がCTで確認可能であった。また全例に於いて単純X線写真2方向でもnidus確認が可能であり、フルオロナビゲーションによる2方向同時リアルタイムガイダンスが実施可能と考えられた。術前の疼痛の程度はVisual Analogue Scale (VAS: 0.0cm - 10.0cmで表現)を用いて治療前1週以内に測定した。術前のVASの値は4.0cm~8.3cm（平均7.3cm）であった。この他、全ての症例がJIVROSG-0704実施計画書に規定された全ての適格基準を満たし、除外基準に抵触していなかった。治療は全例、全身麻酔下に「類骨骨腫に対するフルオロナビゲーション+術中3次元イメージガイド下経皮的ラジオ波凝固療法に関する手順書」に記載した手順に従って実施した。穿刺回数は、1カ所が4例、2カ所が3例であり、それぞれ1回、2回のプロトコール治療（90度以上5分のラジオ波凝固）を全例で完遂した。治療手技に要した手技時間は37分~99分（平均60分）、ラジオ波凝固の実施1回あたりに換算した手技時間は30分~72分（平均42分）であった。術後の疼痛は手術翌日および術後1週の時点ですでに7例中4例でVAS2.0cm以下（それぞれ平均2.8cm、2.6cm）まで軽減し、術後4週および3ヶ月では全例でVAS2.0cm以下（それぞれ平均0.3cm、0.6cm）であり、術後4週以降まで疼痛のために非ステロイド系消炎鎮痛剤を使用している症例は無かった。また、報告されている凝固部付近での血管神経損傷、皮

膚熱傷、骨折、不整脈等の合併症は認めなかったが、術後6週でサッカーをして、ナビゲーション用トラッカー設置用のKワイヤー刺入部で亀裂骨折を起こしてギブス治療を要した例が1例あった。

3. (篠崎) いずれの症例とも麻酔及び経皮的ラジオ波凝固療法に伴う合併症は見られなかった。いずれの症例とも術直後より術前に存在していた疼痛や違和感が消失し、翌朝より通常歩行で退院となった。また、経皮的ラジオ波凝固療法治療手技に由来する疼痛が治療当日に見られたが、坐薬等の投与で対応可能であった。また、治療を行った創部も治療2日目以降は特別な処置を必要とせず、美容面でも問題なかった。

4. (村山) 2009年に発表された文献では約104例のラジオ波治療の報告があった。そのうち93例では1回のRFA治療で疼痛が消失した。9例では持続するあるいは再発する痛みを認めたが、2回目のRFA治療で消失した。1例は2回のRFAで効果が見られず、1例は神経根圧迫があり手術が必要となっている。Major complicationの報告はなくMinor complicationとしてsuperficial infection, mild degenerative change, minor thermal skin burn, small cortical chip fracture, 一過性の患側足関節の尖足拘縮の5例の報告があった。

5. (曾根) 運用実績：プロトコールにて規定した

登録予定症例数は、21例であった。4施設より21例が登録され、登録に伴うトラブルはみられなかった。なお、予定症例数到達時点においては、研究グループのメーリングリストを用いて、登録予定症例の有無の情報を共有できるようにした。登録時に入力された患者個人情報にはアクセス制限のあるファイルに保管し、以後の運用は本研究特有の症例番号（例：OORFA-001）のみで行うシステムとした。これらにより、個人情報の漏洩、紛失に関わるインシデントはなかった。

D. 考察

1. (遠藤) 平成19年度の研究にて整備・立案された「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する第I/II相臨床試験」は、世界でも類を見ない本治療に対する多施設共同前向き臨床試験であるが、全ての症例登録が滞りなく完了し、全治療手技も登録停止に至る重篤な有害事象を生じずに完了したことは、本治療の安全性を示すものである。また、現時点で回収された報告書に基づいた有効性の評価も、全症例で著効が確認されており、本治療の高い有効性を示唆するものであった。対象症例の年齢は平均22歳と類骨骨腫患者の年齢としては若干高く、病変部位も典型的な大腿骨が14例と多かったことなどは、多施設共同試験の特性上、コミュニケーションがとり易い症例や典型的な部位の症例に若干偏っ

てしまったものと考えられた。ナイダス病変の大きさは9.7mmと従来の報告よりも若干大きく頭尾方向に大きい症例が多かった。これは横断面および頭尾方向の距離を全て測定し記載したために判明した事実であり、欧米の報告で多く使用されている5mmの先端露出長電極針よりも本試験で使用された1cm先端露出の電極針の方が本治療に適している可能性も考えられる。手技と同時に採取された病理検体から66%の症例で「類骨骨腫として矛盾しない」との結果を得たが、これは従来の文献報告よりも若干高い数字であり、本試験に参加した施設および術者がIVR手技に精通した施設・術者であったためと考えられた。今後全ての症例の報告書を回収し結果を詳細に検討することが必要と考えられるが、本研究にて得られたデータは本治療の保険収載および治療機器の薬事法承認に向けて非常に重要なデータになると考えられる。

2. (名井) 類骨骨腫に対するRFAは低侵襲治療として、欧米で標準的治療になりつつあるが、非観血的な手技での低侵襲治療は、一方で病変への正確かつ確実な到達およびその確認が困難となることも想定される。我々の開発したフルオロナビゲーションを利用した穿刺法では、①透視時間がきわめて短く、②二方向同時リアルタイムガイダンスなので微小病変であっても穿刺が容易であることに加え、③Cアーム型コーンビームCT装置による針先端位置確認による正確な手技の実施が可能であり、従来のCTガイド下RFAより低侵襲（低被曝、時間短縮、穿刺回数減少など）で精度の高い治療を行える可能性がある。我々の施設で実施した7症例はいずれもフルオロナビゲーション+コーンビームCTのガイド下に穿刺を行ったが、治療手技に要した手技時間は37分～99分（平均60分）、ラジオ波凝固の実施1回あたりに換算した手技時間は30分～72分（平均42分）であったのに対し、他施設での平均手技時間は69分、ラジオ波凝固1回あたりの平均手技時間は48分とやや長い傾向が見られた。しかし、その差は大きなものではなく、ナビゲーションのセットアップにかかる時間を考慮に入ればむしろ操作の煩雑なナビゲーション+コーンビームCTのガイダンスの方が時間的には不利かもしれない。ナビゲーションを併用した場合2方向同時のリアルタイムガイダンスで利用できるため、実際の穿刺においては極めて穿刺が容易であり、直径3mm程度の病変であっても単純X線2方向で描出されていれば、ほぼ1回の操作でnidusの穿刺が可能であった。不要な骨孔を作成することが少ないという点、何度もCTによる位置確認を繰り返す必要が無い点では低侵襲であると考えられるが、今回の試験では被曝線量や骨孔の作成回数のデータが無いので具体的な比較検討はできなかった。フルオロナビゲーション+Cアーム型コーンビームCTを利用した類骨骨腫の穿刺法およびラジオ波焼灼術の手技は煩雑であるが、我々

が昨年度に策定した手順書に従えば問題なく実施しうることが確認された。手順書を本稿の最後に添付する。

我々の実施した7症例では、術前のVASの値は4.0cm～8.3cm（平均7.3cm）であったが、術後の疼痛は手術翌日および術後1週の時点ですでに7例中4例でVAS2.0cm以下（それぞれ平均2.8cm、2.6cm）まで軽減し、術後4週および3ヶ月では全例でVAS2.0cm以下（それぞれ平均0.3cm、0.6cm）であり、術後4週以降まで疼痛のために非ステロイド系消炎鎮痛剤を使用している症例は無かった。このことからラジオ波焼灼術の有効性については、全例「著効」と判定された。文献的にはラジオ波焼灼術後の類骨骨腫の再発率は5～10%程度の報告があるが、今回の7症例では1例も再発を経験していない。実際の治療を行った印象では、ラジオ波焼灼術の腫瘍細胞凝固効果は確実であり、再発に関してはnidusの正確な穿刺の成否にかかっているという印象を受けた。すなわちnidusの正確な穿刺が達成できさえすれば、確実な治療が行うことができると考えられた。しかし、我々は本試験の実施以前に行った症例で、1例の再発例を経験しており、そのケースでは初回治療のnidusの位置と再発した腫瘍のnidusの位置が異なることから、骨孔作成時にKワイヤーでnidusを貫通したために、nidusの向こう側に腫瘍組織を押し込み、再発の原因になったと考えている。このような穿刺の方法にも細心の注意を払うことが必要である。通常のCTガイド下RFAに比したデメリットとしては、リファレンス用トラッカーを固定するために、キルシュナー鋼線を2本罹患骨に穿刺することであるが、これは大きな合併症の原因とはなっていないものの、1例で、許可無く術後6週でサッカーをして、穿刺部位を起点とした亀裂骨折を起こした。幸い転位を認めずギプスのみで治療が可能であったため、grade 2の有害事象であり既に完治している。本治療法は特に低侵襲であるため患者のアクティビティーは術後数日であっても制限がないため、今後は術後の後療法の指導など適切に行う必要があると考えられた。総合的には、類骨骨腫の疼痛に対する治療効果としては全例で著効であり、grade 3以上の有害事象が無く安全性も高いことから、極めて有用な治療法であると考えられた。

3. (篠崎) 類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法は、侵襲が少なく簡便で特別な副作用や合併症もなく、安全に行える治療手段である。創部も針刺入孔のみであり、特に女性では美容面でも優れた治療手段である。また、下肢に存在する病巣に対して治療を行った場合でも、治療翌日より通常に歩行可能であり、早期社会復帰という面でも有用であると考えた。今回のすべての症例で再発は見られず、患者の満足度も十分であった。特に、入院が短期間で済み、術後に創処置が不要であるなどの点は、学生や社会人にとっても大きな利点であると考えた。しかし、これまでの海外

での報告で約10%に再発が生じたとされている。今回の対象症例では現在までのところ再発例は見られていないが、今後症例数の増加の伴い10%程度の再発が生じる可能性を念頭に置き治療やその後の経過観察を行うべきであると考えた。そして、再発症例の検討と原因究明を行うことにより、本治療をより有効な手段として確立していく事が重要であると考えた。

4. (村山) 昨年の2008年までの文献を検討した研究報告同様に2009年に発表された最新の文献の研究でも、類骨骨腫のラジオ波治療の有害事象の報告は重大有害事象はなく、minorな事象が約5%弱と概して安全な治療法で成功率も1回の治療で89%、2回で98%と高かった。本研究でもminorな有害事象を1例認めただけで文献同様に安全な治療法であると考えられ、今後日本でも普及すべき治療法と考えられた。

5. (曾根) UMIN-INDICEを用いた共同利用型の臨床試験患者登録システムは、2010年3月の時点で153プロジェクト、93万5千例の登録実績があり、信頼性、安定度の高いシステムと考えられる。研究グループで独自の症例登録センターを構築するのに比較して安価であり研究者主導の多施設臨床試験において、有用であると考えられた。

E. 結論

低侵襲治療としてのIVR技術の開発として、多施設共同研究組織JIVROSGにて「類骨骨腫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-0704)」の症例登録を完了した。「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法」は、IVR治療に精通した施設および術者が行う限りは、安全で有効性の高い治療であることが示唆された。また、「ラジオ波凝固療法の誘導画像・有害事象」「臨床試験登録システム」について研究することにより、ラジオ波凝固療法の技術・安全性および臨床試験の基盤を強化することが可能となった。

F. 健康危険情報

本研究において、重篤な合併症は生じなかった。軽微な合併症として、手技中に、Grade 2の疼痛、血圧低下(鎮痛剤投与による)が確認され、いずれもプロトコールに記載された予期される有害事象(緊急報告の義務のない)であり、手技中止には至らなかった。手技終了後の経過観察にて観察項目以外の有害事象として「ビリルビン値上昇(grade2)」と「アルカリフォスファターゼ値上昇(grade2)」の報告が1例ずつあったため、研究グループ内に設置した効果・安全性委員会へ報告し、症例登録停止に至る合併症ではないと判定された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe S, Hanaoka H, Liang JX, Iida Y, Endo K, Ishioka N. PET imaging of norepinephrine transporter (NET)-expressing tumors using ^{76}Br -meta-bromobenzylguanidine (^{76}Br -MBBG). J Nucl Med 2010, in press.
2. Kato H, Nakajima M, Sohda M, Tanaka N, Inose T, Miyazaki T, Fukuchi M, Oriuchi N, Endo K, Kuwano H. The clinical application of (^{18}F) -fluorodeoxyglucose positron emission tomography to predict survival in patients with operable esophageal cancer. Cancer. 115:3196-203, 2009.
3. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Mori M, Endo K. ^{18}F -FMT uptake seen within primary cancer on PET helps predict outcome of non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 50:1770-6, 2009. Epub 2009.
4. Miyazaki M, Tsushima Y, Miyazaki A, Paudyal B, Amanuma M, Endo K. Quantification of hepatic arterial and portal perfusion with dynamic computed tomography: comparison of maximum-slope and dual-input one-compartment model methods. Jpn J Radiol 27:143-150, 2009.
5. Tokue H, Tsushima Y, Arai Y, Endo K. Jejuno gastric Intussusception: Life-Threatening Complication Occuring 55 Years after Gastrojejunostomy. Inter Med 48: 1657-1660, 2009.
6. Watanabe S, Watanabe S, Liang J, Hanaoka H, Endo K, Ishioka NS. Chelating ion-exchange methods for the preparation of no-carrier-added ^{64}Cu . Nucl Med Biol. 36:587-90, 2009.
7. Kubo T, Matsui Y, Myoui A, et al. Specificity of fusion genes in adipocytic tumors. Anticancer Res. 2010 Feb;30(2):661-4.
8. Muraio A, Oka Y, Myoui A, et al. High frequencies of less differentiated and more proliferative WT1-specific CD8 T cells in bone marrow in tumor-bearing patients: An important role of bone marrow as a secondary lymphoid organ. Cancer Sci. 2009 Dec 11.
9. Yamasaki N, Hirao M, Myoui A, et al. A comparative assessment of synthetic ceramic bone substitutes with different composition and microstructure in rabbit

- femoral condyle model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009 Nov;91(2):788-98.
10. Nakase T, Fujii M, Myoui A, et al. Use of hydroxyapatite ceramics for treatment of nonunited osseous defect after open fracture of lower limbs. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Nov;129(11):1539-47.
 11. Kubo T, Matsui Y, Myoui A, et al. Expression of HMGA2-LPP and LPP-HMGA2 fusion genes in lipoma: identification of a novel type of LPP-HMGA2 transcript in four cases. *Anticancer Res.* 2009 Jun;29(6):2357-60.
 12. Morioka K, Tanikawa C, Myoui A, et al. Orphan receptor tyrosine kinase ROR2 as a potential therapeutic target for osteosarcoma. *Cancer Sci.* 2009 Jul;100(7):1227-33.
 13. Nanno K, Sugiyasu K, Myoui A, et al. Synthetic Alginate is a Carrier of OP-1 for Bone Induction. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Dec; 467(12): 3149-55.
 14. Hamada K, Tomita Y, Myoui A, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2009 Jan;23(1):89-95.
 15. Kuriyama K, Hashimoto J, Myoui A, et al. Treatment of juxta-articular intraosseous cystic lesions in rheumatoid arthritis patients with interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic. *Mod Rheumatol.* 2009;19(2):180-6.
 16. 名井 陽, 吉川秀樹. 骨補填材料の課題 臨床家からみた骨補填材料の課題. *日整会誌*83(7): 463-468, 2009.
 17. 名井 陽, 山崎直美, 玉井宣行, 橋本伸之, 村瀬 剛, 吉川秀樹. 人工臓器 最近の進歩 セラミックス人工骨の進歩. *人工臓器*37(3): 158-162, 2009.
 18. 橋本 淳, 南平昭豪, 平尾 眞, 坪井秀規, 栗山幸治, 藤井昌一, 村瀬 剛, 名井 陽, 吉川秀樹. 整形外科における人工骨移植の現状と展望 人工骨によるリウマチ・関節外科治療. *臨床整形外科*44(1): 25-30, 2009.
 19. Takechi R, Shinozaki T., Fukuda T., Yanagawa T., Takagishi K. Involvement of the proximal tibial epiphysis by monostotic fibrous dysplasia. *Clin Imaging* 33: 154-157, 2009.
 20. Okada J., Shinozaki T., Hirato J., Yanagawa T., Takagishi K. Fibroma of tendon sheath of the infrapatellar fat pad in the knee. *Clin Imaging* 33: 406-408, 2009.
 21. Uchikawa C., Shinozaki T., Nakajima T., Takagishi K. Cytokine synthesis by chondroblastoma: relation to local inflammation. *J Orthop Surg.* 17: 56-61, 2009.
 22. Kondo T., Shinozaki T., Oku H., Takigami S., Takagishi K. Konjac Glucomannan Based Hydrogel with Hyaluronic Acid as a Candidate for a Novel Scaffold for Chondrocyte Culture. *J Tissue Eng Regen Med.* 3: 361-367, 2009.
 23. Yanagawa T., Watanabe H., Shinozaki T., Takagishi K. Curettage of benign bone tumors without grafts gives sufficient bone strength. *Acta Orthopaedica* 80: 9-13, 2009.
 24. Shimizu M., Higuchi H., Takagishi K, Shinozaki T., Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J. Orthop Sci.* 15: 51-56, 2010.
 25. Yanagawa T., Shinozaki T., Iizuka Y., Takagishi K., Watanabe H. Role of 2-deoxy-2- [F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. *J Bone Joint Surg. [Br]* 92-B: 419-423, 2010.
 26. Takechi R., Shinozaki T., Fukuda T., Yanagawa T., Takagishi K. Involvement of the proximal tibial epiphysis by monostotic fibrous dysplasia. *Clin Imaging* 33: 154-157, 2009.
 27. Okada J., Shinozaki T., Hirato J., Yanagawa T., Takagishi K. Fibroma of tendon sheath of the infrapatellar fat pad in the knee. *Clin Imaging* 33: 406-408, 2009.
 28. Uchikawa C., Shinozaki T., Nakajima T., Takagishi K. Cytokine synthesis by chondroblastoma: relation to local inflammation. *J Orthop Surg.* 17: 56-61, 2009.
 29. Kondo T., Shinozaki T., Oku H., Takigami S., Takagishi K. Konjac Glucomannan Based Hydrogel with Hyaluronic Acid as a Candidate for a Novel Scaffold for Chondrocyte Culture. *J Tissue Eng Regen Med.* 3: 361-367, 2009.
 30. Yanagawa T., Watanabe H., Shinozaki T., Takagishi K. Curettage of benign bone tumors without grafts gives sufficient bone strength. *Acta Orthopaedica* 80: 9-13, 2009.
 31. Shimizu M., Higuchi H., Takagishi K, Shinozaki T., Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J. Orthop Sci.* 15: 51-56, 2010.

32. Yanagawa T., Shinozaki T., Iizuka Y., Takagishi K., Watanabe H. Role of 2-deoxy-2- [F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. J Bone Joint Surg. [Br] 92-B: 419-423, 2010.
33. Takechi R., Shinozaki T., Fukuda T., Yanagawa T., Takagishi K. Involvement of the proximal tibial epiphysis by monostotic fibrous dysplasia. Clin Imaging 33: 154-157, 2009.
34. Okada J., Shinozaki T., Hirato J., Yanagawa T., Takagishi K. Fibroma of tendon sheath of the infrapatellar fat pad in the knee. Clin Imaging 33: 406-408, 2009.
35. Uchikawa C., Shinozaki T., Nakajima T., Takagishi K. Cytokine synthesis by chondroblastoma: relation to local inflammation. J Orthop Surg. 17: 56-61, 2009.
36. Kondo T., Shinozaki T., Oku H., Takigami S., Takagishi K. Konjac Glucomannan Based Hydrogel with Hyaluronic Acid as a Candidate for a Novel Scaffold for Chondrocyte Culture. J Tissue Eng Regen Med. 3: 361-367, 2009.
37. Yanagawa T., Watanabe H., Shinozaki T., Takagishi K. Curettage of benign bone tumors without grafts gives sufficient bone strength. Acta Orthopaedica 80: 9-13, 2009.
38. Shimizu M., Higuchi H., Takagishi K., Shinozaki T., Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. J. Orthop Sci.. 15: 51-56, 2010.
39. Yanagawa T., Shinozaki T., Iizuka Y., Takagishi K., Watanabe H. Role of 2-deoxy-2- [F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. J Bone Joint Surg. [Br] 92-B: 419-423, 2010.
40. 篠崎哲也, 柳川天志, 高岸憲二. 類骨腫のCTガイド下ラジオ波焼灼法 整形外科疾患における interventional radiology. 関節外科 28: 679-686, 2009.
41. 大沢敏久, 高岸憲二, 小林勉, 鈴木秀喜, 山本敦史, 設楽仁, 篠崎哲也. 鏡視下腱板縫合術 (ARCR) と直視下腱板縫合術 (MRCR) の治療成績の比較. 肩関節, 33 (3): 705-708, 2009.
42. 佐藤貴久, 篠崎哲也, 内田訓, 割田敏朗, 高岸憲二. 片側変形性股関節症例における FDG- PET を用いた人工股関節置換術前後の股関節周囲筋代謝の変化. Hip Joint 35: 652-656, 2009.
43. 齋藤健一, 篠崎哲也, 柳川天志, 高岸憲二. 臀部に発生した褐色脂肪腫の1例. 東日本整災会誌, 21: 572-576, 2009.
44. 齋藤健一, 大沢敏久, 小林勉, 山本敦史, 久保井卓郎, 設楽仁, 篠崎哲也, 高岸憲二. Sprengel変形に対する肩甲骨下降術の1例. 臨整外, 44: 1169-1173, 2009.
45. 篠崎哲也, 高岸憲二. 肩こり. 肩甲骨部痛の診察. MB Orthop. 23 (3): 1-5, 2010.
46. Oshiro Y, Murayama S., et al. Simultaneous occurrence of partial anomalous pulmonary venous return and major bronchial anomaly: computed tomography findings in 5 adult patients. J Comput Assist Tomogr. 2009;33 (4): 535-539.
47. 宜保昌樹, 村山貞之 他. 副腎静脈サンプリングにおけるネフログラムを指標とした右副腎静脈下大静脈開口部の検討 IVR: Interventional Radiology 2009;24 (2): 142-145.
48. 大須賀慶悟, 穴井洋, 高橋正秀, 宮山士朗, 山上卓士, 曾根美雪, 中村仁信. 肝動脈塞栓剤・多孔性ゼラチン粒 (ジェルパート) のマイクロカテーテル通過前後の粒子径と断片化に関する検討. 癌と化学療法 Jpn J Cancer Chemother 36 (3): 437-442, 2009.
49. 曾根美雪, 江原茂. Refresher Course: IVR医のための臨床研究の基本. 画像診断 29 (5): 532-539, 2009.
50. 曾根美雪, 中島康雄, 塩山靖和, 鶴崎正勝, 平木隆夫, 金沢 右, 吉松美佐子, 加山英夫, 柿田聡子, ウッドハムス玲子, 西巻 博, 興沼征典, 後藤靖雄, 成松芳明. 産科出血に対する IVR: 日本 IVR 学会ガイドライン委員会の取り組み. IVR 会誌 24: 138-141, 2009.
51. 曾根美雪, 江原茂, 荒井保明, 小林健. EBMの実践と画像診断. IVR研究のストラテジー. 断層映像研究会誌 36 (2): 96-104, 2009.
52. T. Kobayashi*, Y. Arai, Y. Takeuchi, Y. Nakajima, Y. Shioyama, M. Sone, N. Tanigawa, O. Matsui, M. Kadoya & Y. Inaba Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. Annals of Oncology 2009;20: 1943-1947
53. 渡辺裕一, 岡田守人, 楫靖, 里内美弥子, 佐藤洋造, 山邊裕一郎, 女屋博昭, 遠藤正浩, 曾根美雪, 荒井保明. 固形がんの新効果判定規準 改訂 RECIST ガイドライン (version 1.1)

54. Kato K, Sone M, Hirose A, Inoue Y, Fujino Y, Onodera M. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices: the relationship between the clinical outcome and gastrosplenic shunt occlusion. BMC Medical Imaging 2010, 10:2
55. Nakamura R, Kato K, Sone M, Oikawa H, Ehara S. Duodenal complications in radiotherapy for bile duct cancer: A dose-volume histogram analysis. Brachytherapy 2010; 9; 71-75.
2. 学会発表
1. Nanno K, Oshima K, Myoui A, et al. Effect of BMP-7 on Bone Regeneration by Interconnected-Porous Calcium Hydroxyapatite Ceramics Composite in Canine Lumbar Posterolateral Fusion Model. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. (March 6 - 9, 2010, New Orleans, LA, USA)
 2. Nanno K, Sugiyasu K, Myoui A, et al. Apigenin, a Natural Inhibitor of HIF-1, Has Anti-tumor Effects Against LM8 Murine Osteosarcoma. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. (March 6 - 9, 2010, New Orleans, LA, USA)
 3. Sugiyasu K, Myoui A, Tamai N, et al. Radio-Sensitization of the Mouse Osteosarcoma Cell Line LM8 with Parthenolide, A Natural Inhibitor of NF- κ B. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. (March 6 - 9, 2010, New Orleans, LA, USA)
 4. Matsui Y, Kubo T, Myoui A, et al. Specificity of the Fusion Genes in Adipocytic Tumors. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. (March 6 - 9, 2010, New Orleans, LA, USA)
 5. Shiomi T, Nishii T, Myoui A, et al. Loading and Knee-Alignment have Significant Influence on Cartilage T2 in Porcine Knee Joints. The 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. (March 6 - 9, 2010, New Orleans, LA, USA)
 6. Myoui A, Nanno K, Sugiyasu K, et al. Alginate Haemostatic Product as a Carrier of OP-1 for Ectopic Bone Formation. The 4th International Congress of Chinese Orthopaedic Association (Nov 19-22, 2009, Xiamen, China)
 7. Hirao M, Yamasaki N, Myoui A, et al. Oxygen tension regulates vascular smooth muscle cell (VSMC) translocation to osteoblast/ osteocyte-like cell. The 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Sep 11-15, 2009, Denver, CO, USA)
 8. Onishi M, Tamai N, Myoui A, et al. The response to BMP-2 in hMSC-hTERT-E6E7 is regulated by MAPK signaling pathway. The 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Sep 11-15, 2009, Denver, CO, USA)
 9. 大西 恵, 玉井宣行, 名井 陽ほか. ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC-hTERT-E6E7) における骨形成因子 (BMP2) の応答性には MAPK経路が関係している. 第28回日本運動器移植・再生医学研究会 (2009年11月 東京都)
 10. 杉安謙仁朗, 海渡貴司, 名井 陽ほか. 多孔体/緻密体コンポジットハイドロキシアパタイト人工骨の動物モデルおよび臨床使用における有用性の検討. 第47回日本人工臓器学会大会 (2009年11月 新潟市)
 11. 友永真人, 玉井宣行, 名井 陽ほか. PTH誘発ラット骨肉腫細胞株の樹立と特性解析. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会 (2009年11月 横浜市)
 12. 南野勝彦, 名井 陽, 杉安謙仁朗ほか. OP-1担体としてのアルギン酸の有用性について. 第24回日本整形外科学会基礎学術集会 (2009年11月 横浜市)
 13. 橋本伸之, 岡 久仁洋, 名井 陽ほか. Ollier病による手指変形に対するカスタムメイド人工骨の使用経験. 第113回中部日本整形外科災害外科学会 (2009年10月 神戸市)
 14. 名井 陽, 吉川秀樹. 多孔体人工骨の微細構造と骨再生. 第27回日本骨代謝学会 (2009年7月 大阪市)
 15. 名井 陽. ナノ構造が骨修復を制御する 新世代人工骨の構造、機能と使い分け. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会ランチョンセミナー (2009年7月 横浜市)
 16. 濱田健一郎, 荒木信人, 名井 陽ほか. 膝関節周囲発生の骨腫瘍に対する患肢温存術後10年以上経過症例の検討. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
 17. 橋本伸之, 荒木信人, 名井 陽ほか. 骨盤部radiation therapyにおける腸管遮蔽手術12症例の経験. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
 18. 若松 透, 上田孝文, 名井 陽ほか. 骨外性骨肉腫に対する化学療法の有用性の検討. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
 19. 友永真人, 橋本伸之, 名井 陽ほか. 宿主肺細胞によるマウス骨肉腫細胞LM8のNF- κ B活性促進効果. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
 20. 南野勝彦, 野村幸嗣, 名井 陽ほか.

- HIF-1阻害剤アピジェニンのLM8マウス骨肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
21. 杉安謙仁朗, 橋本伸之, 名井 陽ほか. NF κ B阻害剤であるパルテノライドを用いたマウス骨肉腫細胞LM8の放射線感受性増強実験第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
 22. 上杉彩子, 玉井宣行, 名井 陽ほか. 右三角筋内に発生した kaposiform hemangioendothelioma の1例. 第42回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (2009年7月 横浜市)
 23. 名井 陽, 吉川秀樹. Biologicalな手法による難治性骨欠損の修復 人工骨を用いた難治性骨欠損の修復. 第82回日本整形外科学会学術集会 (2009年5月 福岡市)
 24. 玉井宣行, 名井 陽, 橋本伸之, 久田原郁夫, 上田孝文, 吉川秀樹. 良性骨腫瘍における連通多孔体HA (NEOBONE) 使用の臨床成績. 第82回日本整形外科学会学術集会 (2009年5月 福岡市)
 25. 吉川秀樹, 名井 陽. インプラント材料の諸問題6 人工骨の開発・臨床応用と今後の課題 臨床の立場から. 第82回日本整形外科学会学術集会 (2009年5月 福岡市)
 26. 藤島弘顕, 橋本伸之, 名井 陽ほか. 仙骨発生骨巨細胞腫に対し塞栓療法を施行した2症例の検討. 第112回中部日本整形外科学会災害外科学会 (2009年4月 京都市)
 27. 名井 陽. 再生医療の実現化 骨再生医療の臨床応用の現状. 第25回日本医工学治療学会学術大会 (2009年4月 大阪市)
 28. 天野 大, 橋本伸之, 名井 陽ほか. Navigation systemを用いて悪性骨軟部腫瘍広範切除術を行い関節温存が可能であった2例. 第25回日本医工学治療学会学術大会 (2009年4月 大阪市)
 29. 小巻正泰, 上村 裕子, 名井 陽ほか. 人工股関節全置換術対象患者の術前生活の質評価を行って 生活の質 (QOL) 評価の活用について. 第25回日本医工学治療学会学術大会 (2009年4月 大阪市)
 30. 神谷 尚, 宮良哲博, 村山貞之, 黒木正臣. 肺腫瘍に対するCTガイド下ラジオ波焼灼術前後の KL-6 及び SP-D 測定結果 2009. 11. 12-13 肺癌学会総会, 東京
 31. 曾根美雪. 頭頸部悪性腫瘍患者に対するCTガイド下胃瘻造設術の安全性と有用性. (第38回 日本IVR学会総会, 2009/8/5, 大阪)
 32. 曾根美雪, 加藤健一, 赤羽明生, 鈴木智大, 江原 茂, 西田 淳, 宮崎将也, 小山佳成. 類骨骨腫に対するラジオ波焼灼療法の初期経験. (第22回 IVR北日本地方会, 2009/8/29, 山形)
 33. 曾根美雪. -IVRのエビデンスを求めて- 実臨床とエビデンス. (第45回 日医放秋季臨床大会, 2009/10/30, 和歌山)
 34. 曾根美雪. 大腸癌肝転移RCT-この試験をどうする: リクルートが進まない背景, だからどうする (I) (第34回リザーバー研究会, 2009/11/1, 名古屋)
 35. 松尾みかる, 本波順子, 加藤健一, 曾根美雪, 中里龍彦, 江原茂, Fujifilm ネットワークグループ 江刺尚志. 常勤医の新たな勤務形態- 遠隔診断による自宅勤務の試み- (第121回日本医学放射線学会北日本地方会, 2009/11/6, 仙台)

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

類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する研究
主任研究者 遠藤 啓吾 群馬大学大学院医学系研究科

研究要旨

骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は高度先進医療・時限的先進医療に指定されていたが、骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法は保険収載および薬事法で認められていないため平成19年度で終了となり、このため「臨床的な使用確認試験」を行うことが求められている。本研究は、日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)にて「類骨骨腫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-0704)」として立案され、「臨床的な使用確認試験」として行うものである。研究基盤には日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)を活用し、これに所属し本治療法に精通した11施設により、目標症例数21例(第I相試験部分9例を含む)、症例登録終了を平成21年度末として研究を行った。

A. 研究目的

Interventional radiology (以下IVR)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、特にQOLを考慮した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。本研究は、このような背景の下、日本腫瘍IVRグループ(JIVROSG)にて「類骨骨腫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-0704)」として立案して「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その安全性と臨床的有効性を評価するものである。

B. 研究方法

IVRの臨床試験組織であるJIVROSG(日本腫瘍IVR研究グループ)にて臨床試験の立案を行った。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した。また、臨床試験の実施方法は、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。Primary endpoint:安全性の評価。Secondary endpoint:臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。(症例選択規準)①臨床的あるいは画像診断上、類骨骨腫であると診断された。②標的病変(nidus)がCTにより描出可能である。③手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。④類骨骨腫に伴う疼痛を緩和するために鎮痛剤を内服している。⑤主要臓器機能が保たれている。⑥P. S. (ECOG): 0, 1, 2⑦患者本

人もしくは代諾者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。(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。(評価方法)有害事象についてはCTCAE ver 3.0を用い、有効性については、鎮痛剤使用量と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:21例。登録期間:24ヶ月。追跡期間:登録終了後3ヶ月。総研究期間:27ヶ月。

C. 研究結果

研究結果は以下の如くである。平成20年4月より症例登録が開始され、平成22年3月までに全21症例が登録された。全症例の登録は滞りなくなされ、治療前観察項目書および治療内容報告書は18例で回収された。治療後観察項目書は15例で回収された。回収済みの報告書より以下に本研究の現時点における結果を示す。全21症例の平均年齢は、22.0歳(10-39歳)で、男性15例、女性4例(未報告2例)であった。治療部位は、大腿骨14例、脛骨2例、上腕骨1例、肋骨1例であった。ナイダス病変の大きさは平均9.7mm(6-14mm)で、ナイダス形状は球状7例、円柱状9例、だるま状1例、紡錘状1例であった。1例を除きナイダス病変周囲には類骨骨腫に典型的な周囲骨肥厚像が観察された。治療手技は報告済みの全18例で完了し、手技が途中で中止された症例はなかった。手技時間は、平均65.8分であった。使用された器具は全例で、Valleylab社製Cool-tipラジオ波発生装置と電極針(1cm先端露出)であった。骨皮質穿通器具は18例中17例で使用された。治療に用いられた誘導画像は、CTが11例、コーンビームCTが7例であった。通電回数は、1回が9例、2回が9例であった。総通電時間の平均は、8.56分であった。手技中の合併症は1例で生じ、Grade2の疼痛、血圧低下(鎮痛剤投与による)で、いずれもプロトコ

ールに記載された予期される有害事象(緊急報告の義務のない)であり、手技中止に至る合併症ではなかった。手技終了後の経過観察にて観察項目以外の有害事象として「ピリルビン値上昇(grade2)」と「アルカリフォスファターゼ値上昇(grade2)」の報告が1例ずつあったため、研究グループ内に設置した効果・安全性委員会へ報告し、症例登録停止に至る合併症ではないと判定された。採取された15例の病理検体のうち、10例(66.7%)で類骨骨腫に矛盾しないと確認された。報告書が回収された15症例のうち、治療後4週目の有効性判定にて、全15症例が著効(鎮痛剤の増量なしにVAS値が2未満もしくは5以上低下)と判定された。

D. 考察

平成19年度の研究にて整備・立案された「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法に関する第I/II相臨床試験」は、世界でも類を見ない本治療に対する多施設共同前向き臨床試験であるが、全ての症例登録が滞りなく完了し、全治療手技も登録停止に至る重篤な有害事象を生じずに完了したことは、本治療の安全性を示すものである。また、現時点で回収された報告書に基づいた有効性の評価も、全症例で著効が確認されており、本治療の高い有効性を示唆するものであった。対象症例の年齢は平均22歳と類骨骨腫患者の年齢としては若干高く、病変部位も典型的な大腿骨が14例と多かったことなどは、多施設共同試験の特性上、コミュニケーションがとり易い症例や典型的な部位の症例に若干偏ってしまったものと考えられた。ナイダス病変の大きさは9.7mmと従来の報告よりも若干大きく頭尾方向に大きい症例が多かった。これは横断面および頭尾方向の距離を全て測定し記載したために判明した事実であり、欧米の報告で多く使用されている5mmの先端露出長電極針よりも本試験で使用された1cm先端露出の電極針の方が本治療に適している可能性も考えられる。手技と同時に採取された病理検体から66%の症例で「類骨骨腫として矛盾しない」との結果を得たが、これは従来の文献報告よりも若干高い数字であり、本試験に参加した施設および術者がIVR手技に精通した施設・術者であったためと考えられた。今後全ての症例の報告書を回収し結果を詳細に検討することが必要と考えられるが、本研究にて得られたデータは本治療の保険収載および治療機器の薬事法承認に向けて非常に重要なデータになると考えられる。

E. 結論

低侵襲治療としてのIVR技術の開発として、多施設共同研究組織JIVROSGにて「類骨骨腫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-0704)」の症例登録を完了した。「類骨骨腫に対する経皮的ラジオ波凝固療法」は、IVR治療に精通した施設および術者が行う限りは、安全で有効性の高い治療であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe S, Hanaoka H, Liang JX, Iida Y, Endo K, Ishioka N. PET imaging of norepinephrine transporter (NET)-expressing tumors using 76Br-meta-bromobenzylguanidine (76Br-MBBG). J Nucl Med 2010, in press.
2. Kato H, Nakajima M, Sohda M, Tanaka N, Inose T, Miyazaki T, Fukuchi M, Oriuchi N, Endo K, Kuwano H. The clinical application of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to predict survival in patients with operable esophageal cancer. Cancer. 115:3196-203, 2009
3. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga N, Ishizuka T, Kanai Y, Mori M, Endo K. 18F-FMT uptake seen within primary cancer on PET helps predict outcome of non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 50:1770-6, 2009. Epub 2009
4. Miyazaki M, Tsushima Y, Miyazaki A, Paudyal B, Amanuma M, Endo K. Quantification of hepatic arterial and portal perfusion with dynamic computed tomography: comparison of maximum-slope and dual-input one-compartment model methods. Jpn J Radiol 27:143-150, 2009.
5. Tokue H, Tsushima Y, Arai Y, Endo K. Jejuno-gastric Intussusception : Life-Threatening Complication Occuring 55 Years after Gastrojejunostomy. Inter Med 48: 1657-1660, 2009.
6. Watanabe S, Watanabe S, Liang J, Hanaoka H, Endo K, Ishioka NS. Chelating ion-exchange methods for the preparation of no-carrier-added 64Cu. Nucl Med Biol. 36:587-90, 2009.

ラジオ波凝固療法の誘導画像に関する研究

分担研究者 名井 陽 大阪大学医学部附属病院未来医療センター

副センター長・准教授

研究要旨

従来の X 線透視下穿刺とその後の CT 確認による方法では、直径数 mm 程度の腫瘍を正確に穿刺するのはきわめて困難であるが、外科手術用ナビゲーションシステムを利用すると、穿刺手技の簡便化、時間短縮、透視時間短縮、CT 撮影回数の減少による被曝低減ができると考えられる。大阪大学では昨年度に策定した手順書に従ってフルオロナビゲーション+術中3次元イメージガイド下に「類骨骨腫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-0704)」の治療を7例の類骨骨腫患者に実施した。フルオロナビゲーションを併用した場合、2 方向同時のリアルタイムガイダンスで利用できるため、実際の穿刺においては極めて穿刺が容易であった。また、ラジオ波焼灼術の類骨骨腫に対する治療効果は全例「著効」であり、極めて有用な治療と考えられる。

A. 研究目的

類骨骨腫に対するラジオ波凝固療法は、従来、観血的手術による腫瘍切除術が標準であった本疾患の治療を、画像誘導下に経皮的手技によりラジオ波凝固にて行うものであり、その簡便性、低侵襲性から、特に QOL を考慮した治療における高い有効性が期待されている。本疾患は良性腫瘍であり、典型的症状と画像がそろえばほぼ確定的な診断が可能であり、病巣のサイズが通常直径 10mm 以下と小さく、腫瘍による骨欠損の補填が不要であることから、経皮的手技による治療の標的として好適な疾患であると考えられる。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。本研究は、このような背景の下、日本腫瘍 IVR グループ (JIVROSG) にて「類骨骨腫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-0704)」として立案して「臨床的な使用確認試験」として行うことにより、その安全性と臨床的有効性を評価するものである。大阪大学では特に、ラジオ波凝固療法の誘導画像・IVR 手技に関する研究を中心に技術の開発・評価を行う。

B. 研究方法

近年、赤外線カメラ等による外科手術用ナビゲーションシステムの発達は目覚ましく、骨折治療、人工関節設置、骨切り術などの整形外科領域や脳神経外科領域をはじめとして、最近では、縦隔鏡手術や腹腔鏡手術への応用なども試みられている。CT ガイド下穿刺は通常、X 線イメージ装置による 1 方向画像のガイド下に穿刺を行い、その後先端位置を別方向からのイメージで確認、最終的に CT で確認するが、1 方向画像でのガイドでは直径数 mm 程度の腫瘍を正確に穿刺するのはきわめて困難である。外科手術用ナビゲーションシステムを利用すると、被曝無しに、複数の方向から同時にリアルタイムで手術操作をモニタできることから、これを応用した穿刺ガイダンスを行うことにより、穿刺手技の簡便化、時間短縮、透視時間短縮、CT 撮影回数の減少による被曝低減ができると考えられる。我々は日本腫瘍 IVR グループ (JIVROSG) 「類骨骨腫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-0704)」の臨床試験を開始するに当たって、平成 19 年までに先進医療制度の下で行ってきた症例の治療内容を参考に、本研究のプロトコルの許容範囲内において実施可能な、外科手術用ナビゲーションシステムを応用した穿刺ガイダンスを考案し、平成 20 年度に「類骨骨腫に対するフルオロナビゲーション

ン+術中 3次元イメージガイド下経皮的ラジオ波凝固療法に関する手順書」を策定した。本研究では、平成 20 年 10 月に第 1 例目の症例の治療を行ったのを皮切りに、平成 21 年度末までに合計 7 例の類骨骨腫症例に対して、「類骨骨腫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-0704)」の実施計画書および我々が策定した手順書に従って低侵襲治療法を評価医療として実施し、その安全性および有効性を検討した。

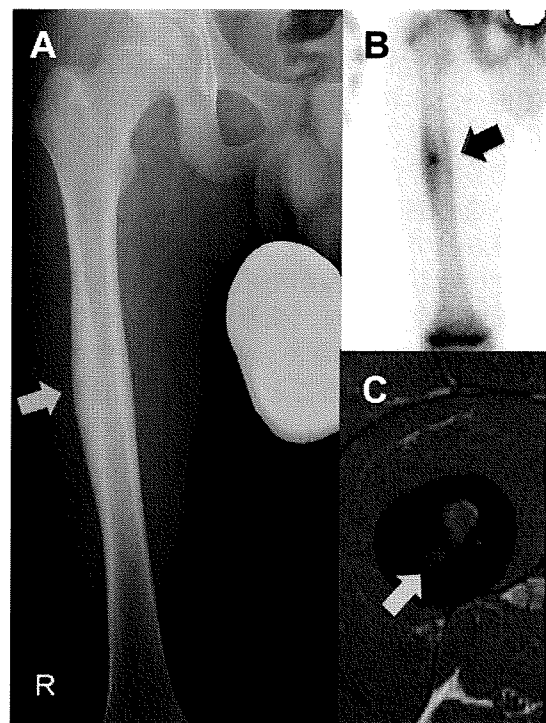
C. 研究結果

平成 20 年 10 月から平成 22 年 3 月の間に日本腫瘍 IVR グループの多施設共同臨床研究「類骨骨腫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-0704)」の実施計画書に従って、適格症例と判断し登録した症例は合計 7 例であった。年齢は 14 歳から 39 歳 (中央値 22 歳)、性別は男性 6 例、女性 1 例であった。標的病変の部位は大腿骨 5 例、脛骨 2 例、大きさは最大径 (長軸方向) が 0.8cm ~ 1.1cm (平均 1.0cm) で多くは円柱状の形状をしていた。いずれの症例も nidus および周辺骨皮質の肥厚が CT で確認可能であった。また全例に於いて単純 X 線写真 2 方向でも nidus 確認が可能であり、フルオロナビゲーションによる 2 方向同時リアルタイムガイダンスが実施可能と考えられた。術前の疼痛の程度は Visual Analogue Scale (VAS: 0.0cm - 10.0cm で表現) を用いて治療前 1 週以内に測定した。術前の VAS の値は 4.0cm ~ 8.3cm (平均 7.3cm) であった。この他、全ての症例が JIVROSG-0704 実施計画書に規定された全ての適格基準を満たし、除外基準に抵触していなかった。治療は全例、全身麻酔下に「類骨骨腫に対するフルオロナビゲーション+術中 3次元イメージガイド下経皮的ラジオ波凝固療法に関する手順書」に記載した手順に従って実施した。穿刺回数は、1カ所が 4 例、2カ所が 3 例であり、それぞれ 1 回、2 回のプロトコール治療 (90 度以上 5 分のラジオ波凝固) を全例で完遂した。治療手技に要した手技時間は 37 分 ~ 99 分 (平均 60 分)、ラジオ波凝固の実施 1 回あたりに換算した手技時間は 30 分 ~ 72 分 (平均 42 分) であった。術後の疼

痛は手術翌日および術後 1 週の時点ですでに 7 例中 4 例で VAS 2.0cm 以下 (それぞれ平均 2.8cm、2.6cm) まで軽減し、術後 4 週および 3 ヶ月では全例で VAS 2.0cm 以下 (それぞれ平均 0.3cm、0.6cm) であり、術後 4 週以降まで疼痛のために非ステロイド系消炎鎮痛剤を使用している症例は無かった。また、報告されている凝固部付近での血管神経損傷、皮膚熱傷、骨折、不整脈等の合併症は認めなかったが、術後 6 週でサッカーをして、ナビゲーション用トラッカー設置用の K ワイヤ刺入部で亀裂骨折を起こしてギブス治療を要した例が 1 例あった。

【代表的症例】

14 歳、男性、右大腿骨骨幹部類骨骨腫。半年前から右膝痛有り、画像診断にて大腿骨骨幹部の骨皮質肥厚と nidus 様の骨透亮像が見られ、類骨骨腫と診断された。



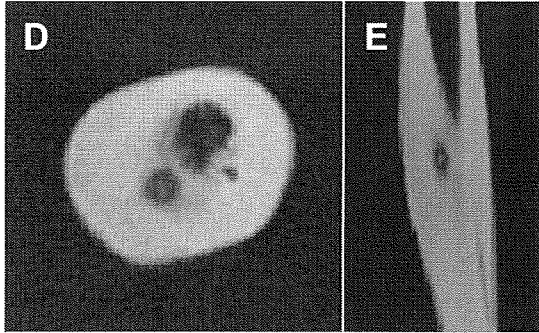


図1：術前の画像所見

14歳男性、右大腿骨類骨腫の症例。単純X線(A)で骨幹部外側骨皮質の肥厚とその中に淡い透亮像を認め、その部分に一致して骨シンチ(B)で強い取り込みを認めた。MRI(C)、CT(D)、CT画像の三次元再構成冠状断(E)においてnidusが確認された。

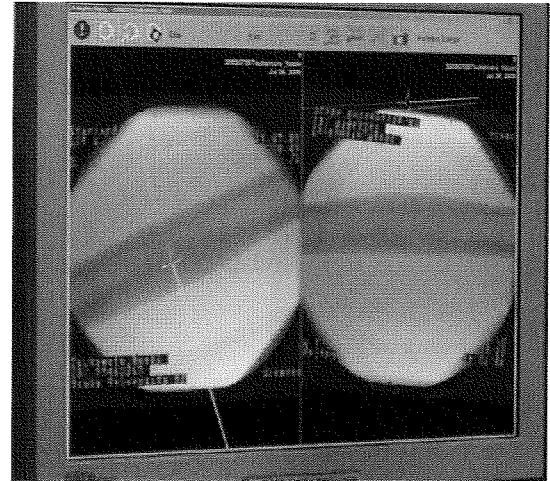
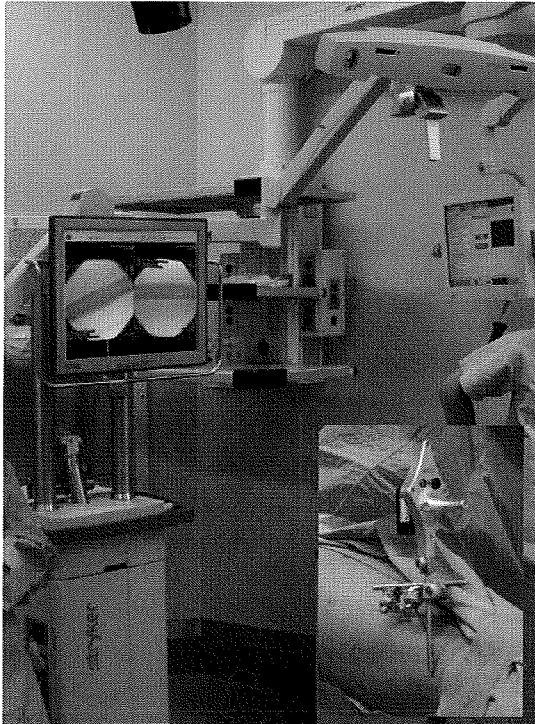
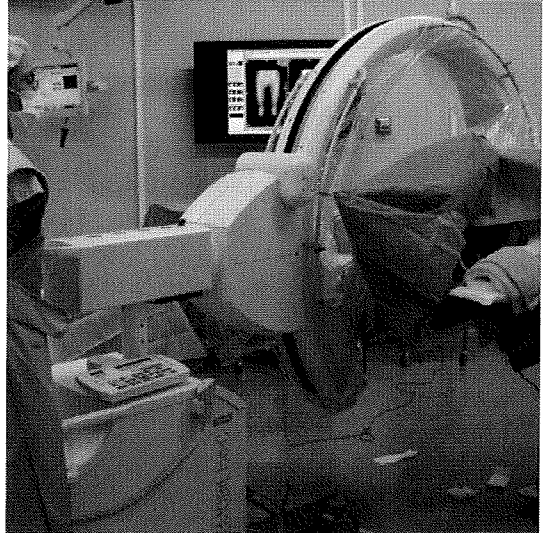
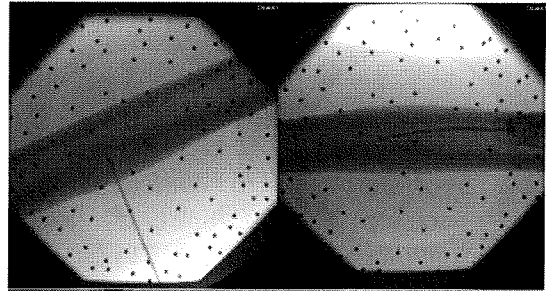


図2：フルオロナビゲーションシステムとそのセットアップ

ストライカー社製のフルオロナビゲーションシステムを使用した(上図)。右大腿骨遠位にKワイヤーφ2.4mmを2本打ち込んで赤外線トラッカー(挿入図)を設置し、患部の2方向X線像を撮影、登録してナビゲーションを開始。ナビゲーションシステムの使用により、登録した2方向のX線画像上で、Kワイヤーの穿刺方向を2方向同時にリアルタイムで表示しながら穿刺できるため、目的の部位を容易に、より正確に穿刺できる(下図)。



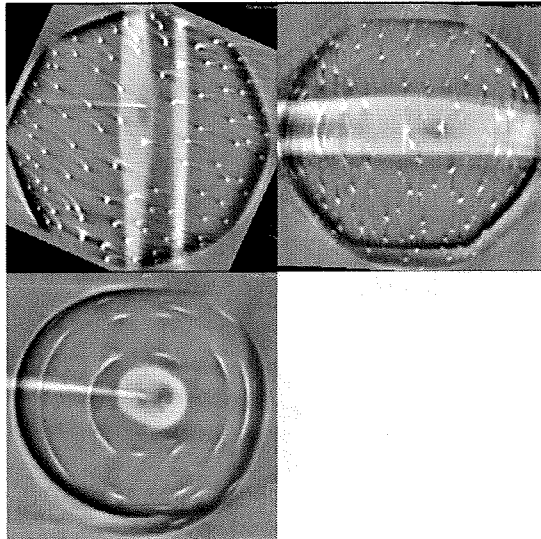


図3：単純X線とコーンビームCTによる位置確認
フルオロナビゲーションガイド下での穿刺後、単純X線透視で針の位置がnidusに入っていることを確認した（上段）。腫瘍は円柱形なので初回の穿刺ではnidusの中心よりやや近位側を狙って骨孔を作成した。Nidus部分の針生検を実施した後、ラジオ波凝固用のプローブ（針電極）を挿入し、その先端位置をCアーム型のコーンビームCT装置で撮影（中段）。MPR像3方向（下段）にて針の先端がnidusに確実に入っていることを確認してから通電を行った。

手術では全身麻酔下に、ストライカー社製フルオロナビゲーションシステムのセットアップを行ったのち、ナビゲーションによる2方向同時リアルタイムガイド下にKワイヤーφ1.5mmで骨孔を作成した。単純X線2方向で誤差無く穿刺できていることを確認後、手前の骨皮質をφ2.4mmのKワイヤーで拡大、COOK社製Osteo-site骨生検針13Gで生検を実施。ラジオ波凝固用のプローブCooltipをnidus内に挿入、最終的にプローブの先端位置をCアーム型コーンビームCT（シーメンス社製Iso-C 3D）によるMPR像にて確認したのち、通電を開始。徐々に温度を上昇させて90℃に達した後、90～95℃に保ちながら5分間の凝固を実施した。

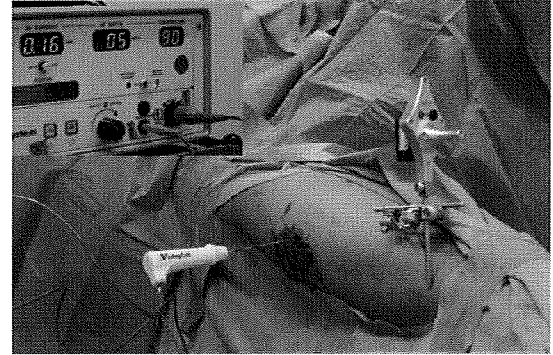


図4：ラジオ波凝固実施中の様子
プローブ先端がnidusに確実に入っていることを確認した後、90～95℃で5分間凝固を行った。

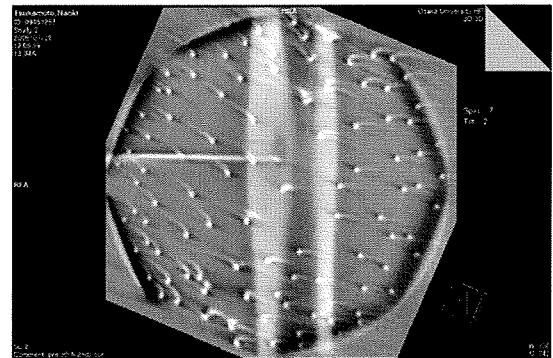


図5：nidusの遠位側を狙った2回目の穿刺
同様の手技にてフルオロナビゲーションガイド下に、今度はnidusの中心よりやや遠位側を狙って2つ目の骨孔を作成し、RFA用プローブを挿入してその先端位置をコーンビームCT装置で確認してから2回目の通電を行った。

D. 考察

類骨骨腫に対するRFAは低侵襲治療として、欧米で標準的治療になりつつあるが、非観血的な手技での低侵襲治療は、一方で病変への正確かつ確実な到達およびその確認が困難となることも想定される。我々の開発したフルオロナビゲーションを利用した穿刺法では、①透視時間がきわめて短く、②二方向同時リアルタイムガイダンスなので微小病変であっても穿刺が容易であることに加え、③Cアーム型コーンビームCT装置による針先端位置確認による正確な手技の実施が可能であり、従来のCTガイド下RFAより低侵襲（低被曝、時間短縮、穿刺回数減少など）で精度の高い治療を行える可能性がある。我々の施設で実施した7症例はいずれもフルオロナビゲーション+コーンビームCTのガイド下に穿刺を行った

が、治療手技に要した手技時間は 37 分～99 分（平均 60 分）、ラジオ波凝固の実施 1 回あたりに換算した手技時間は 30 分～72 分（平均 42 分）であったのに対し、他施設での平均手技時間は 69 分、ラジオ波凝固 1 回あたりの平均手技時間は 48 分とやや長い傾向が見られた。しかし、その差は大きなものではなく、ナビゲーションのセットアップにかかる時間を考慮に入ればむしろ操作の煩雑なナビゲーション+コーンビーム CT のガイダンスの方が時間的には不利かもしれない。ナビゲーションを併用した場合 2 方向同時のリアルタイムガイダンスで利用できるため、実際の穿刺においては極めて穿刺が容易であり、直径 3mm 程度の病変であっても単純 X 線 2 方向で描出されていれば、ほぼ 1 回の操作で nidus の穿刺が可能であった。不要な骨孔を作成することが少ないという点、何度も CT による位置確認を繰り返す必要が無い点では低侵襲であると考えられるが、今回の試験では被曝線量や骨孔の作成回数などのデータが無いため具体的な比較検討はできなかった。

フルオロナビゲーション+C アーム型コーンビーム CT を利用した類骨骨腫の穿刺法およびラジオ波焼灼術の手技は煩雑であるが、我々が昨年度に策定した手順書に従えば問題なく実施しうることが確認された。手順書を本稿の最後に添付する。

我々の実施した 7 症例では、術前の VAS の値は 4.0cm～8.3cm（平均 7.3cm）であったが、術後の疼痛は手術翌日および術後 1 週の時点ですでに 7 例中 4 例で VAS2.0cm 以下（それぞれ平均 2.8cm、2.6cm）まで軽減し、術後 4 週および 3 ヶ月では全例で VAS2.0cm 以下（それぞれ平均 0.3cm、0.6cm）であり、術後 4 週以降まで疼痛のために非ステロイド系消炎鎮痛剤を使用している症例は無かった。このことからラジオ波焼灼術の有効性については、全例「著効」と判定された。文献的にはラジオ波焼灼術後の類骨骨腫の再発率は 5～10%程度の報告があるが、今回の 7 症例では 1 例も再発を経験していない。実際の治療を行った印象では、ラジオ波焼灼術の腫瘍細胞凝固効果は確実であり、再発に関しては nidus の正確な穿刺の成否にかかっているという印象を受けた。すなわち nidus の正確な穿刺が

達成できさえすれば、確実な治療が行うことができると考えられた。しかし、我々は本試験の実施以前に行った症例で、1 例の再発例を経験しており、そのケースでは初回治療の nidus の位置と再発した腫瘍の nidus の位置が異なることから、骨孔作成時に K ワイヤで nidus を貫通したために、nidus の向こう側に腫瘍組織を押し込み、再発の原因になったと考えている。このような穿刺の方法にも細心の注意を払うことが必要である。

通常の CT ガイド下 RFA に比したデメリットとしては、リファレンス用トラッカーを固定するために、キルシュナー鋼線を 2 本罹患骨に穿刺することであるが、これは大きな合併症の原因とはなっていないものの、1 例で、許可無く術後 6 週でサッカーをして、穿刺部位を起点とした亀裂骨折を起こした。幸い転位を認めずギブスのみで治療が可能であったため、grade 2 の有害事象であり既に完治している。本治療法は特に低侵襲であるため患者のアクティビティーは術後数日であっても制限がないため、今後は術後の後療法の指導など適切に行う必要があると考えられた。

総合的には、類骨骨腫の疼痛に対する治療効果としては全例で著効であり、grade 3 以上の有害事象が無く安全性も高いことから、極めて有用な治療法であると考えられた。

E. 結論

JIVROSG「類骨骨腫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-0704)」において、本研究のプロトコルの許容範囲内において実施可能な、外科手術用ナビゲーションシステムを応用した穿刺ガイダンスを考案し、7 症例に対して本穿刺方法を用いたラジオ波焼灼術を実施した。本法による穿刺は容易で確実であり、ラジオ波焼灼術の類骨骨腫に対する治療効果は全例「著効」であった。類骨骨腫に対する CT ガイド下ラジオ波焼灼術は極めて有用な治療と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表