

200918011A

別紙 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

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21年度 総括研究報告書

主任研究者 松井 修

平成22(2010)年 5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----- 12

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 13

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、昨年度からの症例登録を継続し、平成22年5月までに28例の症例を集積した。これまでに重篤な有害事象の報告はない。平成22年度も予定症例数まで症例登録を続け、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  
榎橋 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22年5月までに28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予定症例数まで到達していないため、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。
- ⑥症例登録はあと5例のところまで到達しており、平成22年度中に症例登録の完了、データ解析、公表を行う予定である。

### 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、28例の症例登録を完了している。症例集積途中であるため、現時点で当該治療法の評価

### 2. 実用新案登録

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、あと5例のところまで到達している。したがって、平成22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、昨年度からの症例登録を継続し、15例(計28例)の症例を集積した。現在症例集積を継続中であり、平成22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

Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, Tanigawa N, Matsui O, Kadoya M, Inaba Y; 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. Ann Oncol. 2009 Dec;20(12):1943-7.

香田 渉、小林 健、南 哲弥、高仲 強、山田圭輔、武川治水、松井 修. 骨腫瘍に対する経皮的椎体形成術の現況と最前線 映像情報メディカル 41:608-612. 2009

#### 2. 学会発表

なし

### 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

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。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号-症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられた UMIN インターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内 UMIN 担当者、UMIN 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 榎橋 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「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 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、平成 22 年度中には、全国 33 の参加施設からの症例登録が完了し、経過観察期間を経て、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。平成20年6月より症例登録を開始し、平成21年10月までに22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。今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84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10月までに22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、今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、22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、今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。平成20年6月より症例登録を開始し、22例の症例を集積した。現在症例集積を継続中であり、今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. Kobayashi N, Numaguchi Y, Fuwa S, Uemura A, Matsusako M, Okajima Y, Ishiyama M, Takahashi O. Prophylactic vertebroplasty: cement injection into non-fractured vertebral bodies during percutaneous vertebroplasty. Acad Radiol. 2009 Feb;16(2):136-43.
2. Ishiyama M, Fuwa S, Numaguchi Y, Kobayashi N, Saida Y. Pedicle Involvement on MR Imaging Is Common in Osteoporotic Compression Fractures. AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Apr;31(4):668-73.

(2)学会発表  
(国内)

1. 小林信雄  
経皮的椎体形成術 1000 例の経験から  
Percutaneous Vertebroplasty; Our  
Experience in 1,000 Consecutive Cases  
第 16 回日本脊椎・脊髄神経手術手技学会  
(JPSTSS) 2009.9
2. 小林信雄ほか  
転移性腫瘍および不全骨折に対する経皮的  
仙骨形成術  
第 38 回 IVR 学会総会 2009.8
3. 小林信雄ほか  
経皮的椎体形成術における技術的工夫:良好  
なセメント分布を目的とした新しいセメント注入  
法の提案  
第 38 回 IVR 学会総会 2009.8
4. 不破相勲、石山光富、小林信雄、ほか  
椎体形成術における術前 CT (MPR 画像) の有  
用性について  
第 38 回 IVR 学会総会 2009.8
5. 不破相勲、石山光富、小林信雄、ほか  
有痛性 Schmor's に対する経皮的椎体形成術  
の有効性  
第 38 回 IVR 学会総会 2009.8
6. 不破相勲、石山光富、小林信雄、ほか  
経皮的椎体形成術施行症例における  
Schmor's node の臨床的重要性  
第 38 回 IVR 学会総会 2009.8
7. 三上裕嗣、小林 信雄、不破 相勲、沼口  
雄治  
当院における転移性脊椎腫瘍に対する経皮  
的椎体形成術の治療効果  
第 82 回日本整形外科学会学術総会 2009.5
8. 三上裕嗣、小林 信雄、不破 相勲、沼口

雄治  
転移性脊椎腫瘍に対する経皮的椎体形成術  
の治療効果  
第 38 回日本脊椎脊髄病学会 2009.4

9. 小林信雄、沼口雄治、不破相勲、ほか  
経皮的椎体形成術における交互法 良好なセ  
メント分布を目的とした新しいセメント注入法の  
提案  
第 68 回日本医学放射線学会学術集会  
2009.4
10. 不破相勲、小林信雄、上村昭博、沼口雄  
治 ほか  
経皮的椎体形成術施行例における Schmorl  
node の臨床的重要性  
第 68 回日本医学放射線学会学術集会  
2009.4
11. 不破相勲、小林信雄、ほか  
有痛性 Schmor's node に対する経皮的椎体形  
成術の有効性  
第 68 回日本医学放射線学会学術集会  
2009.4
12. 須田理香、仁多寅彦、後藤慎平、山雄さ  
やか、堀之内秀仁、富島裕、内山伸、西村直  
樹、石山光富、不破相勲、小林信雄、沼口雄  
治、蝶名林直彦  
当院での肺癌椎体転移例に対する経皮的椎  
体形成術 (PVP) の検討  
第 49 回日本肺癌学会 2008.11

(海外)

1. Kobayashi N, et al.  
Percutaneous sacroplasty for metastatic tumors  
and insufficiency fractures.  
47th Annual Meeting of American Society of  
Neuroradiology (ASNR) 2009.6
2. Ishiyama M, Fuwa S, Numaguchi Y,  
Kobayashi N, et al.  
Involvement of the Pedicle in Osteoporotic  
Compression Fractures.  
47th Annual Meeting of American Society of  
Neuroradiology (ASNR) 2009.6



3. Fuwa,S, Numaguchi Y, Kobayashi N, et al.  
Usefulness of preprocedural reconstructed CT (3D-MPR CT) in percutaneous vertebroplasty. CIRSE(Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2009 2009.9
4. Usami Y, Kobayashi N, et al.  
Safety and Efficacy of Multi-level Percutaneous Vertebroplasty. 95<sup>th</sup> Radiological Society of North America (RSNA) 2008.12
5. Kobayashi N, et al.  
Safety and efficacy of multi-level percutaneous vertebroplasty. 46th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) 2008.6
6. Fuwa S, Ishiyama M, Numaguchi Y, Kobayashi N, et al.  
Percutaneous Vertebroplasty for Painful Schmorl's Node without Abnormal Signal in the Vertebral Body. 46th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) 2008.6
7. Fuwa S, Ishiyama M, Numaguchi Y, Kobayashi N, et al.  
Clinical Significance of Schmorl's Nodes in Percutaneous Vertebroplasty 46th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) 2008.6
- 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
Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, Tanigawa N, Matsui O, Kadoya M, Inaba Y	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.	Ann Oncol.	20	1943-1947	2009
香田 渉、小林 健、南 哲弥、高仲 強、山田圭輔、武川治水、松井 修	骨腫瘍に対する経皮的椎体形成術の現況と最前線	映像情報メディア	41	608-612	2009
Kobayashi N, Numaguchi Y, Fuwa S, Uemura A, Matsusako M, Okajima Y, Ishiyama M, Takahashi O.	Prophylactic vertebroplasty: cement injection into non-fractured vertebral bodies during percutaneous vertebroplasty.	Acad Radiol.	16	136-143	2009
Ishiyama M, Fuwa S, Numaguchi Y, Kobayashi N, Saida Y.	Pedicle Involvement on MR Imaging Is Common in Osteoporotic Compression Fractures.	AJNR Am J Neuroradiol.	31	668-673	2010

## Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202

T. Kobayashi<sup>1\*</sup>, Y. Arai<sup>2</sup>, Y. Takeuchi<sup>2</sup>, Y. Nakajima<sup>3</sup>, Y. Shioyama<sup>4</sup>, M. Sone<sup>5</sup>, N. Tanigawa<sup>6</sup>, O. Matsui<sup>7</sup>, M. Kadoya<sup>8</sup> & Y. Inaba<sup>9</sup> Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)

<sup>1</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Ishikawa; <sup>2</sup>Department of Diagnostic Radiology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo; <sup>3</sup>Department of Radiology, St. Marianna University, Yokohama; <sup>4</sup>Department of Radiology, Dokkyo Medical University, Tochigi; <sup>5</sup>Department of Radiology, Iwate Medical University, Iwate; <sup>6</sup>Department of Radiology, Kansai Medical University, Osaka; <sup>7</sup>Department of Radiology, Kanazawa University, Ishikawa; <sup>8</sup>Department of Radiology, Shinshu University, Matsumoto and <sup>9</sup>Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Aichi Cancer Center, Aichi, Japan

Received 8 May 2008; revised 18 November 2008; revised 18 March 2009; accepted 26 March 2009

**Background:** The safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty (PVP), a new treatment modality for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) using interventional radiology techniques, were evaluated prospectively.

**Materials and methods:** After confirming the absence of safety issues in phase 1, a total of 33 cases were registered up to and including phase 2. Safety and efficacy were evaluated by National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria version 2 and Visual Analogue Scale (VAS) at 1 week after PVP. Based on VAS score decreases, efficacy was classified into significantly effective (SE;  $\geq 5$  or reached 0–2), moderately effective (ME; 2–4), or ineffective (NE;  $< 2$  or increase).

**Results:** Procedures were completed in all 33 patients (42 vertebrae). Thirty days after PVP, two patients died of primary disease progression, but no major adverse reactions ( $>$ grade 2) were observed. Response rate was 70% (95% confidence interval 54% to 83%) [61% ( $n = 20$ ) with SE, 9% ( $n = 3$ ) with ME, and 30% ( $n = 10$ ) with NE] and increased to 83% at week 4. Median time to response was 1 day (mean 2.4). Median pain-mitigated survival period was 73 days.

**Conclusion:** For PMVCF, PVP is a safe and effective treatment modality with immediate onset of action.

**Key words:** percutaneous vertebroplasty, interventional radiology, pain relief, vertebral metastasis, percutaneous cement plasty

### Introduction

The pain relief of painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF) is one of the key elements for achieving better quality of life in patients under palliative care. The mainstay for pain relief is pharmacological therapy such as with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids, and if patients are not responsive to these agents or have pain upon body movement, radiotherapy is administered. However, despite being a noninvasive therapeutic modality, radiotherapy is less than ideal because it requires 2–4 weeks to obtain a therapeutic effect and does not achieve complete pain relief in most cases [1, 2].

Since the report of percutaneous vertebroplasty (PVP) by Galibert et al. [3], in 1987, the technique has been widely reported [4–10]. These reports indicate that it is highly effective for prompt pain relief for metastatic vertebral tumors from any primary sites. On the other hand, severe, albeit rare,

complications such as pulmonary embolism, cerebral infarction, cardiogenic shock, and spinal cord injury due to leakage of cement into the spinal canal have also been documented [11–13]. All these reports, however, have been retrospective in nature, and to our knowledge, no study has yet prospectively investigated the safety and therapeutic effect of this modality. Although it cannot be excluded that severe complications may very rarely occur, to minimize the frequency of reported complications, it is important to evaluate in a prospective study whether this procedure can be carried out safely when conducted by trained interventional radiologists for clearly defined indications.

Therefore, we undertook a phase I/II multi-institutional prospective study of PVP as Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)-0202. In this study, we evaluated the safety and efficacy of PVP as a palliative intervention for patients with PMVCF.

### materials and methods

#### patient selection

Patients were required to have an imaging [including radiography and computed tomography (CT)] diagnosis of changes in the thoracic or

\*Correspondence to: Dr T. Kobayashi, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kuratsukihigashi 2-1, Kanazawa-shi, Ishikawa Prefecture, 920-8530, Japan. Tel: +81-76-237-8211; Fax: +81-76-238-2337; E-mail: kobaken@pch.jp

lumbar vertebrae caused by malignant tumor metastases or multiple myeloma, limitation of daily activities due to pain from the lesions and/or the risk of compression fracture, and no exposure of the vertebral tumors to the vertebral canal (defined as vertebral canal surface showing no tumor invasion on CT or magnetic resonance imaging). In addition, the patients had to have an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) of zero to three, preserved major organ function (bone marrow, heart, liver, lung, and kidney), and an anticipated survival of at least 4 weeks. Patients were excluded if their pain grade of Visual Analogue Scale (VAS) [14] was  $\leq 2$ , they could not maintain the position needed for treatment, they had a bleeding tendency with bleeding time  $\geq 5$  min, fever  $\geq 38^\circ\text{C}$ , cardiac failure requiring continuous drug therapy, history of major drug allergy such as anaphylactic shock to any drugs, so as to minimize the possibility of cardiac toxicity due to the bone cement preparation, and/or confirmed or possible pregnancy. In addition, patients were judged ineligible for this trial if the vertebral lesions harbored possible active inflammation (tuberculous or other infectious), if marked vertebral flattening was present (defined as the height of the affected vertebral body showing a mean value of one-third of that of the superior and inferior vertebral bodies), if five or more continuous vertebrae were affected precluding evaluation of the therapeutic effect or if in a single session four or more vertebrae required therapy.

Both the ethics committee of the Japanese Society of Interventional Radiology and each institutional review board approved the protocol of this study before patient entry. All patients provided written informed consent.

#### collaborative institutions

This study was conducted in 10 institutions comprising JIVROSG. Each of these institutions has at least one full-time interventional radiologist certified by the Japanese Society of Interventional Radiology (Table 1).

#### study end points

The primary end point of this study was to evaluate the safety of PVP, and the secondary end point was to evaluate the efficacy of PVP for pain relief as well as the incidence and grade of adverse events.

#### study design

This study was a multi-institutional, single-arm, open-label, noncomparative trial. The phase I part of this trial was conducted using the  $3 \times 3$  method proposed by the JIVROSG. This method was applied as follows. To be able to quickly terminate the study if the incidence of adverse events associated with this modality exceeded one-third of the patients, three separate groups with three cases each were enrolled at 4-week intervals. If severe adverse events of the first group with three cases, according to the National Cancer Institute—Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 [15] or equivalent adverse events, were limited to one or less of the first three cases, then the second group with three cases

was added. When the number of adverse events in the combined first and second groups with six cases was two or less, then the third group with three cases was added. If the number of adverse events of the total nine cases of all three groups was three or less, then subsequently all cases up to the target number were enrolled without distinguishing them into three different groups. If the incidence of adverse events in each of the first, second and third groups exceeded the above-noted permissible limits, the advisability of trial continuation or possible termination was rediscussed.

In the phase II part of this study, 24 cases were enrolled. Since the treatment administered in phases I and 2 was exactly the same, the primary and secondary end points of the cases registered in phase I were evaluated together with those of the cases of phase 2. So, the primary and secondary end points were evaluated in all 33 cases.

The observation period for adverse events was defined as the 1-month period following the completion of the procedure. Subsequently, the presence/absence of pain recurrence at the treated site, the period of pain relief (absence of recurrent pain at the treated site from before therapy to obtaining a decrease of VAS score to  $\leq 2$ ), and patient survival period were investigated. In the follow-up investigation, recurrence was defined as occurring on the day on which pain worse than that before therapy was noted, with the period up to this day defined as the pain-mitigated survival period.

#### statistical analysis

In the phase I part of this study, a cohort size of nine patients was considered to make it possible to quickly terminate the study if the incidence of adverse events associated with this modality exceeded one-third. During phase I through phase II, the study was designed to detect adverse events having an incidence of at least 10%, setting 80% power, 10% predicted rate, and 30% unacceptable rate. We anticipated a protocol dropout rate of 10%. Thus, the target accrual number of patients was calculated to be 33. All enrolled patients were included for the intention-to-treat analyses.

#### registration of cases

The registration period extended from February 2003 until May 2006. To enter a patient into the study, the investigator had to log on to a restricted Web site using the JIVROSG data center, enter patient indication/contraindication data, and register the case. After the executive office verified the suitability of the entered data and the presence/absence of any missing items, a registration number specific to that patient was issued and the case registration procedure completed. Subsequently, all communications were limited to these issued patient registration numbers. PVP was commenced within 1 week of this patient registration.

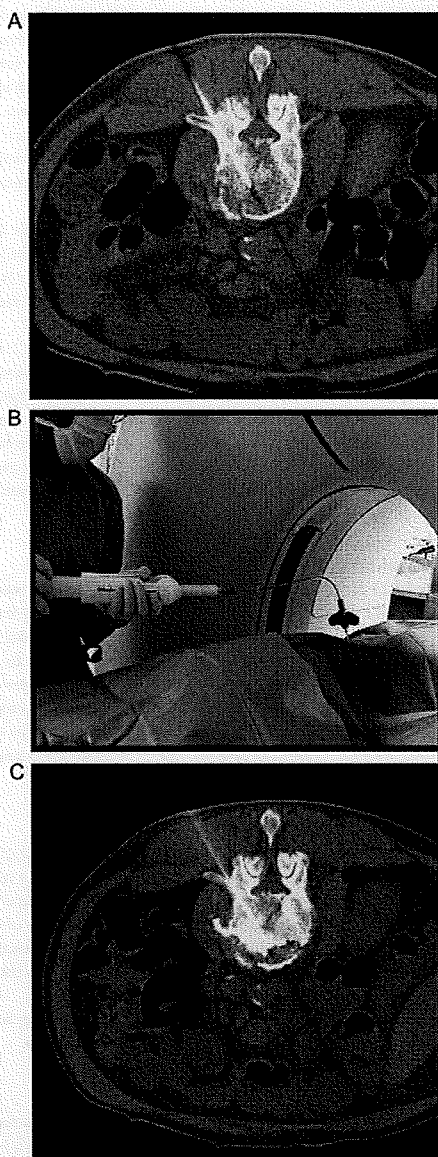
#### interventional procedures of PVP

The interventional procedures of PVP in this study were conducted as follows. After injection of 0.5 mg atropine sulfate and securing a venous access, the patient was placed prone on the table used for fluoroscopy or CT fluoroscopy, and an electrocardiogram apparatus and blood pressure monitor were attached. Following disinfection of the puncture site and injection of local anesthesia, an 11–14 ga metallic needle was inserted up to the site where the bone cement was to be injected under fluoroscopic or CT-fluoroscopic guidance (Figure 1A). Acrylic bone cement was prepared, and the use of bone cement mixed with up to 30% bactericidal barium was recommended if bone cement was injected under fluoroscopic guidance (Figure 1B). The injection was stopped when sufficient bone cement was judged to have been distributed, after which the needle was withdrawn (Figure 1C). When multiple (up to three) vertebrae were to be treated, these steps were repeated for each vertebra. The patient was kept at bed rest for 2 h after the procedure.

Table 1. Collaborative institutions

National Cancer Center Hospital
Kyoto First Red Cross Hospital
St Marianna University
Ibaraki Prefectural Central Hospital
Kansai Medical University
Iwate Medical University
Kanazawa University
Shinshu University
Aichi Cancer Center
Tochigi Cancer Center Hospital





**Figure 1.** Interventional procedure of percutaneous vertebroplasty. (A) Insertion of 11–14 ga bone biopsy needle into the target vertebral bone through pedicle under fluoroscopic or computed tomography (CT)-fluoroscopic guidance. (B) Injection of acrylic bone cement under fluoroscopy or CT fluoroscopy monitoring. (C) Stop of the injection when adequate distribution is obtained.

#### combined and supportive therapies

To prevent possible infection, it is recommended that antibiotics be administered for 3 days following the procedure and that an anesthesiologist or other physician able to undertake emergency measures be present. Continued administration of any radiotherapy or analgesics,

chemotherapy, and nerve block therapy used before therapy was permitted, including the wearing of corsets. With the exception of management of adverse events, surgical intervention for post-therapy pain, admixture of anticancer agents and/or antibiotics with the acrylic bone cement, and PVP using general anesthesia were not permitted.

#### observation items

The imaging findings including those of radiography and CT of the primary site and target vertebrae and compression grade were evaluated before therapy and at around 7 days after therapy. VAS score was determined at days 1, 3, and 7 and weeks 2 and 4. Also, before and after therapy, the patient items were evaluated at the specified times.

#### evaluation methods

The adverse events were evaluated by NCI-CTC version 2. The grade of pain was evaluated by the VAS. VAS scoring was done by having the patient himself note his degree of pain on a 10-cm long horizontal straight line. The efficacy of therapy was evaluated by changes in the VAS score noted 1 week after therapy. When the VAS score was  $\leq 2$  or when compared with before therapy a decrease of  $\geq 5$  was obtained, the therapy was judged to be significantly effective (SE). When the VAS score did not reach  $\leq 2$  but when compared with before therapy showed a decrease to  $< 5$  to  $\geq 2$ , the therapy was judged to be moderately effective (ME). When despite therapy the VAS score decreased by  $< 2$  or showed an increase, the therapy was judged to be ineffective (NE). The efficacy of the therapeutic results was assessed by the proportion of the total cases achieving SE or ME. Regardless of any changes in the VAS score, the therapy was also judged to be NE if the need for analgesics increased as compared with before therapy. However, to investigate the timing of the pain-mitigating effect, VAS score was determined within 1 week before the start of therapy, the day after, 3 days after, and at 1, 2, 3, and 4 weeks.

In cases with painful bone metastases at multiple sites, treatment was permitted for all sites with indications for PVP at multiple sessions. However, one treatment session was limited to a maximum of three vertebrae. When all treatment sessions were finished, the degree of back pain was comprehensively evaluated by VAS.

#### results

There were no reports of severe adverse event in any of the nine cases enrolled in phase I. Thus, without any interruption the transition was made to phase II. There were a total of 33 cases from 10 institutions, comprising 16 males and 17 females with a mean age of 62 years (37–87 years) (Table 2). PS was zero in one case, one in seven cases, two in 12 cases, and three in 13 cases. Thirty cases had metastatic vertebral tumors, originating from lung, breast, and colon cancer in seven cases each, liver cancer in four cases, pancreas cancer in two cases, and tongue, esophagus, and skin cancer in one case each. The only primary vertebral tumor was multiple myeloma, which was present in three cases. Analgesics administered before therapy were NSAIDs alone in nine cases, opioids alone in 10, and both in 11. Radiotherapy was administered to the treated site in 11 cases. The mean interval between the two therapies was 46 days, and no pain-mitigating effect was obtained.

Forty-two vertebrae were targeted: 18 thoracic vertebrae (I, one; VII, three; VIII, three; IX, four; X, two; XI, two; and XII, three) and 24 lumbar vertebrae (I, one; II, seven; III, seven; IV, seven; and V, two). Changes in imaging findings at the treated sites comprised osteolytic changes in 35 vertebrae, mixed

changes in five vertebrae, and osteoblastic changes in two vertebrae, with the mean compression rate amounting to 75.8% (41%–106%). Three vertebral bodies, two vertebral bodies, and

one vertebral body were treated in two, five, and 26 cases, respectively. In only a single case was the treatment divided into two sessions, being completed in a single session in all the other cases.

**Table 2.** Background of enrolled cases

Patient characteristics	n
No. of patients	33 <sup>a</sup>
Male	16
Female	17
Mean age, years	62 (37–87)
Primary disease	
Lung cancer	7
Breast cancer	7
Colorectal cancer	7
Liver cancer	4
Myeloma	3
Pancreatic cancer	2
Tongue cancer	1
Esophageal cancer	1
Skin cancer	1
Preradiotherapy to the target lesion	11 (mean interval 46 days)
Combined chemotherapy	16
Administered analgesics before therapy	
NSAIDs alone	9
Opioids alone	10
NSAIDs and opioids	11
Performance status (ECOG)	
0	1
1	7
2	12
3	13
Target VB (N = 42)	
1 VB	26
2 VBs	5
3 VBs	2
Thoracic VB (N = 18)	
I	1
VII	3
VIII	3
IX	4
X	2
XI	2
XII	3
Lumbar VB (N = 24)	
I	1
II	7
III	7
IV	7
V	2
Appearance of lesion	
Osteolytic	28 (35 VBs)
Mixed	3 (5 VBs)
Osteoblastic	2 (2 VBs)
Compression rate (height of target VB/height of next VB)	
Mean	75.8% (41%–106%)

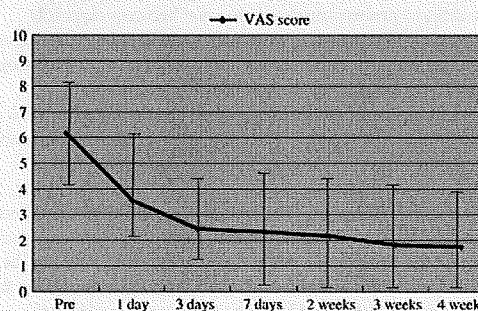
<sup>a</sup>Nine for phase I and 24 for phase II. NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; VB, vertebral bone.

CT fluoroscopy was used in 15 cases, fluoroscopy in 15, and a combination of the two in three. The mean time required per case and per vertebra was 49 min (20–120 min) and 39 min, respectively. The volume of bone cement administered was 1–8 ml [mean 3.5 ml, standard deviation (SD) 1.8 ml]. The bone cement preparations used were Osteobond (Zimmer, IN) in 22 cases, Simplex (Stryker, MI) in 10, and Bone Cement (Zimmer) in one. The recommended antibiotics were used in 19 of 33 cases (58%). The technical success rate was 100%, and in no cases were the interventional procedures provided by the protocol terminated prematurely.

In the evaluation of safety, adverse events during the therapy were limited to bleeding from the puncture site in a single case (3%), in which the bleeding was stopped with 5-min manual pressure. Adverse events of grade 3 or 4 of NCI-CTC version 2 or other correspondingly severe adverse events related to PVP were not observed, while two patient deaths caused by the progression of primary disease were observed within 30 days of PVP. An adverse event of PVP could not be excluded in only a single case (3%) with grade 2 serum hypoalbuminemia.

In the evaluation of clinical efficacy, the response rate was 70% (95% confidence interval 54% to 83%), being SE in 20 cases (61%) and ME in three (9%). The mean time to response was 2.4 days (median 1 day, SD 3.2 days). VAS score was 6.2 ± 2.1 within 1 week before the start of therapy, 3.6 ± 2.6 the day after, 2.5 ± 2.6 after 3 days, and 2.4 ± 2.3 at 1 week (5–8 days), 2.3 ± 2.7 at 2 weeks (11–15 days), 2.0 ± 2.2 at 3 weeks (15–26 days), and 1.8 ± 2.3 at 4 weeks (26–29 days) (Figure 2).

Pain recurrence at the treated site was noted in 5 of 23 (22%) of the SE or ME cases. On the other hand, in 4 of the 10 cases (40%) in which the therapy was evaluated as ineffective in the first week, the result was subsequently judged to be ME. At 4 months after completion of enrollment, 14 patients were alive, 18 had died, and the survival status of one was unknown. The median survival period was 194 days (mean 270 days, SD 240



**Figure 2.** Changes in Visual Analogue Scale (VAS) score. The changes in the VAS values at the various observation time points are listed here. The curve shows the changes in mean values and the vertical line the standard deviation. Pain relief from the therapy is obtained by the third day, with a slow decrease in the VAS values also subsequently observed.

days). The median pain-mitigated survival period was 73 days (mean 230 days, SD 258 days).

## discussion

The treatment of painful vertebral metastases and other conditions affecting vertebral bone remains a major challenge in patients under palliative care. Numerous studies have already validated the efficacy and safety of PVP in this context [4–7, 11]. However, all these were retrospective in nature, and no such prospective studies have yet been described. This prompted JIVROSG to undertake the present study to objectively evaluate this procedure by prospectively assessing its safety and clinical efficacy in a multi-institutional setting.

Regarding safety, we attributed the absence of severe complications in the present study to the strict patient selection criteria adopted by us, namely, the exclusion of cases with cardiac failure, a history of drug allergy, and tumors exposed within the vertebral canal, as well as the use of a highly precise fluoroscopy or CT fluoroscopy apparatus at the time of therapy, and the use during fluoroscopy of bone cement mixed with up to 30% bactericidal barium so as to facilitate the immediate recognition of extravertebral leakage. These results indicate that PVP is an extremely safe therapeutic intervention, provided that appropriate patient selection and apparatus use are adhered to, when carried out by an interventional radiology specialist.

In this study, pain was evaluated at 1 week after therapy, with an efficacy rate of 70% obtained, comparable to previously reported results of 70%–90% in the literature [4, 7, 10, 11]. However, most importantly, the therapeutic effect was apparent at a median 1 day (mean 2.4 days, SD 3.2 days), demonstrating a rapid pain-relieving effect. In contrast, the therapeutic response to the hitherto standard pain relief therapeutic modality used, namely, 10 sessions of radiotherapy at 3 Gy, has been reported to require 2–4 weeks to take effect [1, 2]. In this respect, thus, the rapidity of onset of the desired effect of PVP is clearly superior to that of radiotherapy. The median survival period of the enrolled cases was 194 days because  $\geq 90$  of them had bone metastases from malignant tumors and had a poor prognosis. In view of this fact, the selection of a therapeutic modality providing a prompt onset of pain relief becomes especially important. In contrast, in cases with vertebral body metastases highly sensitive to radiotherapy and/or with an anticipated long survival period, radiotherapy is the preferred option.

Recurrence of pain at the treated site was noted in 21% of cases. Since this therapy is not designed to exert an antitumor effect but rather to provide pain relief by strengthening weakened vertebrae, pain recurrence is unavoidable if the metastatic foci expand. The lack of a response in six patients was attributed to their poor general state. The present results based on a prospective study demonstrate that PVP can be carried out safely and shows marked efficacy, in particular fast-acting pain relief, provided that patient and equipment selection is appropriate and that an experienced physician is available. Since PVP is a therapeutic technique, its safety cannot be evaluated like that of a phase I trial for drugs in which drug doses are increased incrementally to determine the optimal

doses to be administered. Therefore, in the present study, we adopted a modified design of phase I study for drugs. However, the number of cases in our study is not enough to confirm the safety of PVP. Additionally, the results of this study are insufficient to establish PVP as a standard therapy for patients with painful malignant vertebral body tumors. Thus, we are planning to conduct a phase III study comparing PVP and conventional treatments in this context.

## conclusion

PVP was proved safe, clinically efficacious, and fast acting in this prospective study. Future studies enrolling larger groups of patients will be needed to further establish its role in the management of painful bone lesions as palliative care.

## acknowledgements

This study is the first prospective one to evaluate the safety and efficacy of PVP as palliative care for end-stage cancer patients. The authors have received no funds related to this study and are aware of no conflict of interest. A part of this study was shown as a poster presentation at the meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago 2007.

## references

- Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 217–221.
- Ben-Josef E, Shamsa F, Williams O et al. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 915–921.
- Deramond H, Depriester C, Galibert P et al. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indication, and results. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 533–546.
- Cotton A, Boutry N, Cortet B et al. Percutaneous vertebroplasty: state of the art. *Radiographics* 1998; 18: 311–320.
- Barr JD, Barr MS, Lemley TJ et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000; 25: 923–928.
- Weill A, Chiras J, Simon JM et al. Spinal metastases; indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996; 199: 241–247.
- Murphy KJ, Deramond H. Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 535–545.
- Baba K, Ookubo K, Hamada K et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastasis: a case report. *Radiat Med* 1997; 57: 880–882.
- Kobayashi T, Takanaka T, Matsui O et al. Efficacy of percutaneous vertebroplasty under CT fluoroscopic guidance. *Jpn J Intervent Radiol* 1999; 14: 343–348.
- Kobayashi T, Takanaka T, Matsui O et al. Practice of percutaneous vertebroplasty. *Jpn J Intervent Radiol* 2002; 17: 17–22.
- Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002; 8: 194–206.
- Scoop R, Eskridge J, Britz GW. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 868–870.
- Kaufmann TJ, Jensen ME, Ford G et al. Cardiovascular effects of polymethyl methacrylate use in percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 601–604.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990; 13: 227–236.
- [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf) (15 April 2009, date last accessed).



# 骨腫瘍に対する 経皮的椎体形成術の現況と最前線

金沢大学 放射線科\*<sup>1</sup> / 石川県立中央病院 放射線科\*<sup>2</sup> / 金沢大学 麻酔科蘇生科\*<sup>3</sup>

香田 渉\*<sup>1</sup> / 小林 健\*<sup>2</sup> / 南 哲弥\*<sup>1</sup> / 高仲 強\*<sup>1</sup> /  
山田圭輔\*<sup>3</sup> / 武川治水\*<sup>3</sup> / 松井 修\*<sup>1</sup>

## はじめに

経皮的椎体形成術 (percutaneous vertebroplasty: PVP) は、画像誘導下で経皮的に罹患骨に骨セメントを注入することにより、骨脆弱性病変による激しい骨性疼痛を緩和し、QOLの向上につなげることを目的とした治療である。

1984年に有痛性椎体血管腫に対してフランスで臨床応用されたことに始まり<sup>1)</sup>、以後、その低侵襲性と高い除痛効果、および脊椎の安定性改善のため、従来の治療法に抵抗性の骨痛に対する姑息的治療として欧米を中心に普及している。本邦においてもすでに多くの施設で行われている治療法であるが、いまだ保険診療としての認可はされていない。

PVPのおもな適応疾患は骨粗鬆症性圧迫骨折と有痛性骨腫瘍であるが、本稿では有痛性骨腫瘍に対するPVPの現況を中心に概説する。

## 有痛性骨腫瘍におけるPVPの除痛機序

溶骨性病変により骨が破壊されると、加重で微小骨折と変形をきたし、骨膜の痛覚神経を刺激する。骨セメントを注入すると骨の安定化と強度の増強が得られることが、除痛の主たる要因と推測される<sup>2,3)</sup>。しかし除痛機序の詳細はいまだ明らかではなく、骨セメントの重合熱や化学毒性による神経終末のダメージや抗腫瘍効果が除痛に関与しているとの報告もある<sup>4,5)</sup>。

## 有痛性骨腫瘍の従来の治療法とPVPの現在の位置づけ

### 1) 薬物療法

薬物療法には鎮痛剤、ビスフォスフォネート製剤、化学療法などが含まれるが、薬の副作用が少なからず問題となる。さらに、仮に除痛が得られた場合にも、脆弱化した骨の強度改善はないため骨折の危険性が残り、必ずしも活動制限の解除につながらない点も問題として残る。

### 2) 放射線治療

放射線治療は75%ほどで除痛効果が得られるが、疼痛緩和までに時間がかかること、脊椎の強度改善が不十分であること、疼痛再発時の再治療がむずかしいことなどが問題となる<sup>6,7)</sup>。

### 3) 外科的治療

脊椎全摘術、搔爬術、除圧術などの方法があるが、腫瘍の性状と広がり、予後などから治療目標と術式が決定される<sup>8)</sup>。転移性椎体腫瘍に対する手術は、除痛、神経機能の維持、脊椎の安定性保持といった姑息的な目的であることが多いが、手術侵襲や入院期間の問題などから、適応となる患者は限られる。

### 4) PVPの現在の位置づけ

PVPは激しい疼痛にも高い除痛効果を示し、しかも速効性がある<sup>9)</sup>。また、軟部組織損傷や出血がほとんどなく低侵襲であるため、入院期間も短く、骨転移を有する患者には適していると思われる。しかし現在、PVPは保険診療として認可されていないため、基本的には従来の治療法への抵抗性、あるいは治療後の再発性疼痛、もしくは従来の治療法の適応がない有痛性骨腫瘍に対する治療法といえる。したがって、6ヵ月以上の中長期