

200918011B

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19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 松井 修

平成22(2010)年 5月

目 次

|   |   |
|---|---|
| I. 総合研究報告                                   |   |
| 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. 研究成果の刊行に関する一覧表-----                     | 7 |
| III. 研究成果の刊行物・別刷-----                       | 8 |

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

研究代表者 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）」を行った。Primary endpointを臨床的有効性の評価、Secondary endpointを有害事象の発現頻度と程度の評価として、予定登録数を33例と定め、平成20年6月より症例登録を開始した。当初の予定より症例集積が遅れたため、平成22年5月までに28例の登録が完了したが、予定登録数の33例には到達しなかった。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、データ解析ならびに結果公表を予定している。なお、これまでに登録された28例においては、重篤な有害事象の報告はない。

**分担研究者氏名・所属機関名・職名**

本田 浩・九州大学大学院医学研究院・教授  
櫛橋 民生・昭和大学横浜市北部病院・教授  
小林 信雄・聖路加国際病院・医長

**A. 研究目的**

原発性骨腫瘍や悪性腫瘍の骨転移はしばしば激しい疼痛を引き起こし、日常生活に制限を来す原因となる。このため、このような骨腫瘍に伴う疼痛を軽減することは進行癌患者のQOLを向上する上で極めて重要な課題といえる。従来、手術療法は侵襲性が大きいため適応となる患者に限られ、放射線治療と麻薬を主とした薬物療法が標準的な治療として行われてきた。しかし、放射線治療では疼痛の完全寛解率は54%にすぎず、効果発現までに2～6週間と長い期間を要する。さらに12週以内に30%の症例で疼痛の再燃がみられ、これらの再燃例に対する放射線治療の奏功率は低い。薬物療法では薬の副作用が少なからず問題となるほか、仮に除痛が得られた場合にも骨強度の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繋がらない。すなわち、放射線治療と薬物療法のみでは臨床症状の制御が不可能な症例が数多く存在する。

こうした有痛性骨腫瘍に対して経皮的に穿刺して骨セメント製剤を注入することにより罹患骨の補強と疼痛の緩和が得られることが報告されており、すでに欧米においては広く行われているが、本邦では高度先進医療として一部の施設で

のみ施行されてきた。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。本治療法においても有効性と安全性については国内外において広く認知されており、骨腫瘍に伴う痛みに対する新たな治療オプションの一つとして導入が期待されているものの、海外も含め臨床試験による評価は未だ十分には行われておらず、当該症例に対する標準的治療として導入するためには臨床試験による評価が必須と考えられる。

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)の臨床試験として行う。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(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)である。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く。

なお、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。

#### 【参加施設】

JIVROSG参加の日本IVR学会認定専門医を有す3施設(本治療の時限的先進医療実施7施設を含む)。

#### 【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。

#### 【症例登録】

施設倫理委員会の承認を得た後、適格条件に合致し、除外条件に抵触しない症例に対し文書を用いて試験についての説明を行い、患者本人からの自由意思による文書での同意が得られた後に、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)インターネット医学研究データセンターのホームページ(<http://jivrosg.umin.jp/>)の研究者限定サイトよりオンライン登録する。登録に際しては患者個人情報を使用するが、以後はすべて試験用IDのみを用いたCRFで運用する。

#### 【プロトコール治療】

本試験における経皮的骨形成術とは、「経皮的に刺入した骨セメント注入用の金属針を用いて腫瘍により脆弱化した骨病巣にアクリル性骨セメント製剤を注入し、骨の強度を補強することにより腫瘍による疼痛を緩和する治療法」と定義する。手技は以下の手順とする。①輸液製剤にて静脈確保。心電図、モニター、血圧計を装着。②消毒、局所麻酔の後、画像ガイド下に金属針をセメント注入部位まで刺入。③アクリル性骨セメント製剤の調合(30%までの硫酸バリウム製剤の混和可)。④注入可能な硬度に達した後、速やかにX線/CT透視を用いて手動的にセメントを注入。⑤X線/CT透視上、十分なセメント分布が得られた時点でセメント注入を終了。⑥注入用金属針を抜去後、圧迫止血、消毒。⑦注入セメントが不十分な場合、治療が必要な骨病変が複数ある場合には、以上の手技を繰り返す。なお、治療は麻酔科医および整形外科医の待機の下で行う。

#### 【有効性評価】

治療終了後1週以内および2週目(初回評価から1週後)の疼痛について、以下の3段階に評価する。治療前のVAS値と治療後のVAS値の比較において、①著効: 鎮痛剤の増量なく治療後VAS値が0-2となる、または、治療前より5以上低下している。②有効: 鎮痛剤の増量なく治療前からの低下が2以上5未満である。③無効: 上記以外の場合。総合評価は上記2回の効果判定結果より、著効が7日間以上継続するものを「著効」、一定の効果はあるが著効ではないもの(「著効」および「無効」のいずれにも該当しないもの)を「有効」、いずれかあるいは2回とも無効であるものを「無効」とする。

#### 【安全性評価】

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v3.0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。

#### 【登録予定症例数】

本試験では、Primary endpointを臨床的有効性としているため、有効性の下限を有効率50%、上限を有効率80%とし、その検証を目的に症例数を算定すれば、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で、 $n=19$ となる。他方、Secondary endpointである安全性について、有害事象の予測値を10%とし、34%以上なら試験中止とした場合、必要症例数は $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で $n=30$ となる。本試験は厚生労働省が行政的判断に用いるための「臨床的な使用確認試験」としての目的をもって行われる試験であるため、臨床的有効性の信頼性を高め、かつ安全性についての情報もJIVROSG-0202の結果を再確認するという観点から必要症例数を30例とし、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。

#### 【症例集積・追跡期間】

月間2例の登録を見込み予定症例数33例の登録に17ヶ月を要するため、症例集積期間を17ヶ月、最終登録例の追跡観察期間を3ヶ月とし、研究期間を20ヶ月と設定した。

#### 【最終解析・公表】

最終登録症例に対する3ヶ月間の観察期間終了後、すべての症例に対する最終調査を行い、データを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、安全性・効果判定委員会ならびに厚生労働省に提出する。安全性効果判定委員会での総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

#### 【倫理面への配慮】

本研究における臨床試験プロトコールはJIVROSG

プロトコル委員会にて審議の上、全体会議を経て承認され、その後、日本IVR学会倫理委員会ならびに施設倫理審査委員会の承認を得ることを必須としている。さらに、ヘルシンキ宣言を遵守し、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も必須としている。患者への説明に際しては、本試験および本治療の内容とともに、本治療が保険診療外の治療であるため材料費などの費用が患者に請求されること、医療事故による健康被害時には病院あるいは医師の賠償責任保険の範囲内で補償があることも説明される。

試験中に発生した有害事象、有害反応については速やかに研究代表者ならびにグループ代表者に報告されるシステムをとり、その内容ならびに対処については本試験の研究者から独立した委員で構成される効果・安全性評価委員会への報告とこれによる承認を必須としている。加えて、全試験経過についても同委員会の監視を受ける。研究の進捗状況は研究代表者、グループ代表者により把握され、JIVROSG全体会議にモニタリングレポートとして報告され、研究の状況や対応について協議がなされる。

また、個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号一症例登録番号のみで運営することとした。なお、オンライン登録時に使用された患者個人情報は不正なアクセスへの対策が講じられたUMINインターネット医学研究データセンターのコンピュータ内に保存され、このデータへのアクセス権限は、グループ代表者、研究代表者、データセンター代表者、グループ内UMIN担当者、UMIN内JIVROSG担当者の5名のみが有し、試験遂行に必要な場合にのみアクセスすることとし、かつそのアクセスもすべて記録保存されるシステムとした。

### C. 研究結果

平成19年度には、まず「臨床的な使用確認試験」としての臨床試験プロトコル(JIROSG-0703)の検討と確定を行い、試験参加施設を募った。その結果、高度先進医療として本治療法を実施していた7施設を含む全国27施設の参加を得た。

「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、その運用も開始した。同時に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。

プロトコルが確定した後は、各施設IRBの審査・承認作業を進めた。

平成20年度には、平成20年6月より症例登録を開始し、平成21年3月までに13例の症例集積を得た。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。

また、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。

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も行った。

平成21年度には、症例集積を継続し、平成22年5月までに15例(計28例)の症例集積を行った。登録は前年と同様に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。

平成21年度にも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。

症例集積が予定より遅れ、予定症例数まで到達していないため、現在も症例集積を継続中であるが、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。

症例登録は一定のペースで進んでおり、あと5例のところまで到達している。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。

本研究は未だ臨床的に満足できる治療法が確立していない骨腫瘍による疼痛に対する新たな治療オプションとして期待されている経皮的骨形成術について臨床試験による科学的な評価を与えるものであり、進行癌患者の臨床症状の改善、特にQOL向上に繋がる治療体系を確立する上で極めて必要性の高い研究である。この研究により本治療法の臨床的有効

性、安全性に関するエビデンスが示されれば、当該症例における標準的治療法の一つとして導入される道を拓くことになり、我が国における有痛性骨腫瘍に対する治療法が進歩するとともに、担癌患者のQOL向上に大きく寄与することが期待される。

現在28例の症例登録を完了しているが、未だ症例集積途中である。そのため、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。

予定よりも症例集積の若干の遅れがあるが、あと5例のところまで到達している。平成22年度中に全症例登録を完了し、データの解析を行い、結果を公表でき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」を行った。現在までに予定登録数33例中28例までの症例を集積した。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、データ解析ならびに結果公表を予定している。

## F. 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*. 2009 Feb;16(2):136-43.

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.

香田 渉、小林 健、高仲 強、松井 修、他. 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術 IVR会誌 23:14-19.2008

Akihiro Uemura, Nobuo Kobayashi, Yuji Numaguchi, Sokun Fuwa, Yukihisa Saida. Preprocedural MR imaging for percutaneous vertebroplasty: special interest in contrast enhancement. *Radiation Medicine* 2007; 25 (7): 325-328.

Sokun Fuwa, Yuji Numaguchi, Nobuo Kobayashi, Yukihisa Saida. Percutaneous Pediculoplasty for Vertebral Hemangioma Involving the Neural Arch: A Case Report. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2008; 31(1): 189-192.

### 2. 学会発表

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

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

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

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

不破相勲、石山光富、小林信雄、ほか  
有痛性Schmol'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

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Schmorl's nodeの臨床的重要性  
第38回IVR学会総会 2009.8
- 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
- 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
- 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
- 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
- 不破相勲, 小林信雄, ほか  
有痛性Schmorl'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
- 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
- Kobayashi N, et al.  
Percutaneous sacroplasty for metastatic tumors and insufficiency fractures.  
47th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) 2009.6
- 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
- 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
- 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
- Kobayashi N, et al.  
Safety and efficacy of multi-level percutaneous vertebroplasty.  
46th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) 2008.6
- 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
- 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
- 不破 相勲, 沼口雄治, 小林 信雄, 上村昭博, 齋田幸久  
椎体形成術における術前CT (MPR画像) の有用性について  
第66回日本医学放射線学会 教育展示優秀賞 2007. 4. 13-4. 15
- 不破相勲, 沼口雄治, 小林信雄, 上村昭博, 齋田幸久  
経皮的椎体形成術施行椎体におけるSchmorl結節の臨床的意義  
第23回日本脳神経血管内治療学会 2007. 11. 14-11. 17
- N. Kobayashi, Y. Numaguchi, S. Fuwa, A. Uemura, Y. Okajima, M. Matsusako, Y. Saida  
Prophylactic Cement Injection into Nonfractured Vertebral Bodies during Percutaneous Vertebroplasty.  
45th Annual Meeting of American Society of Neuroradiology (ASNR) 2007. 6. 9-6. 14

不破 相勲, 沼口雄治, 小林 信雄, 上村昭博, 齋田  
幸久  
椎体形成術における術前CT (MPR画像) の有用性につ  
いて  
第66回日本医学放射線学会 教育展示優秀賞 2007.  
4. 13-4. 15

不破相勲, 沼口雄治, 小林信雄, 上村昭博, 齋田幸久  
経皮的椎体形成術施行椎体におけるSchmorl結節の  
臨床的意義  
第23回日本脳神経血管内治療学会 2007. 11. 14-11.  
17

N.Kobayashi, Y.Numaguchi, S.Fuwa, A.Uemura,  
Y. Okajima, M.Matsusako, Y.Saida  
Prophylactic Cement Injection into Nonfracture  
d Vertebral Bodies during Percutaneous Verteb  
roplasty.  
45th Annual Meeting of American Society of N  
euroradiology (ASNR) 2007.6.9-6.14

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得  
なし

2.実用新案登録  
なし

3.その他  
なし



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名  | 巻号 | ページ       | 出版年  |
|--|---|---|----|-----------|------|
| 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 |
| 香田 渉、小林 健、高仲 強、松井 修、他.   | 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術  | IVR会誌                                       | 23 | 14-19     | 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 |
| Akihiro Uemura, Nobuo Kobayashi, Yuji Numaguchi, Sokun Fuwa, Yukihisa Saida                              | Preprocedural MR imaging for percutaneous vertebroplasty: special interest in contrast enhancement.   | Radiation Medicine                          | 25 | 325-328   | 2007 |
| Sokun Fuwa, Yuji Numaguchi, Nobuo Kobayashi, Yukihisa Saida  | Percutaneous Pediculoplasty for Vertebral Hemangioma Involving the Neural Arch: A Case Report.  | CardioVascular and Interventional Radiology | 31 | 189-192   | 2008 |

## 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@poch.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 1 and 2 was exactly the same, the primary and secondary end points of the cases registered in phase 1 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

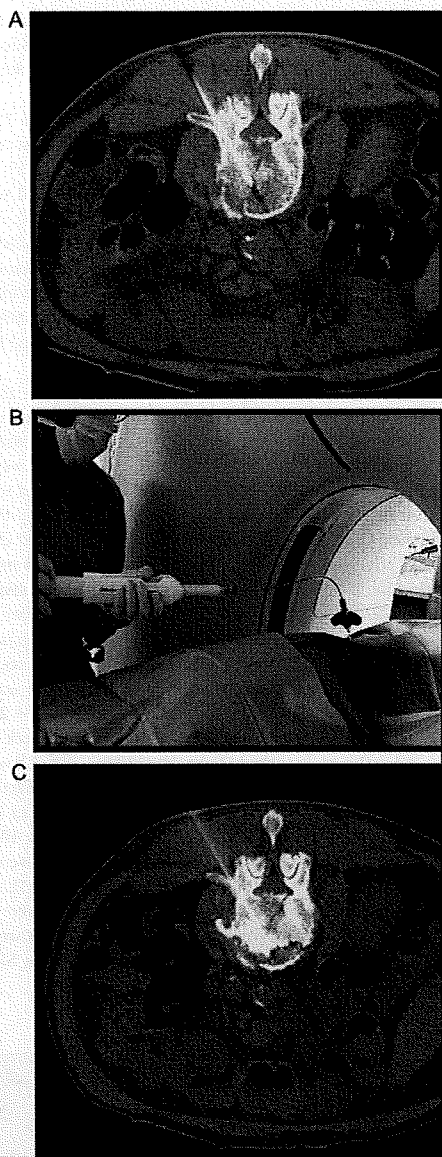
The registration period extended from February 2003 until May 2006. To enter a patient into the study, the investigator had to log on to a restricted Web site using the JIVROSG data center, enter patient indication/contraindication data, and register the case. After the executive office verified the 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

|  |                            |
|--|----------------------------|
| 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

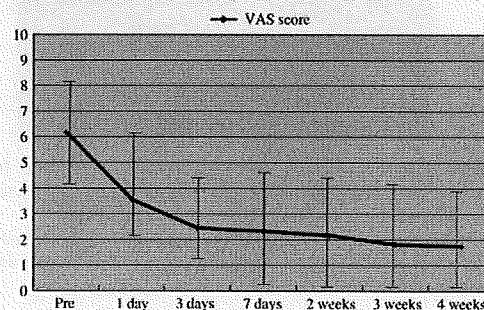


Figure 2. Changes in Visual Analogue Scale (VAS) score. The changes in the VAS values at the various observation time points are listed here. The curve shows the changes in mean values and the vertical line the standard deviation. Pain relief from the therapy is obtained by the third day, with a slow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

表1 PVPの患者選択基準

| 適格条件 |  |
|------|--|
| 1    | 悪性腫瘍の転移や原発性腫瘍による胸椎、腰椎の病変である。                                       |
| 2    | 1による疼痛が強く、日常生活の行動に制限を生じている。  |
| 3    | 主要臓器(骨髄、心、肝、肺、腎など)の機能が保たれている。                                      |
| 4    | Performance status (ECOG) : 3以下。                                   |
| 5    | 4週間以上の生存が見込める。   |
| 6    | 年齢20歳以上である。  |
| 除外条件 |  |
| 1    | 補正しがたい出血傾向がある。   |
| 2    | 感染症を併発している。  |
| 3    | 薬物による維持療法が必要な心不全を伴っている。  |
| 4    | 骨病変に活動性炎症(結核性椎体炎、感染性椎体炎など)の疑いがある。                                  |
| 5    | 椎体後面の著しい破壊や脊髄の圧迫がみられる。(脊柱管の前後径が2/3以上に保たれ、脊髄と腫瘍の間に画像上脳脊髄液が介在する場合は可) |
| 6    | 1回の治療で対象とする病変が4椎体以上存在する。   |
| 7    | 薬物、あるいは理学的処置を施しても治療体位が保持できない。                                      |
| 8    | 高度な薬物アレルギー歴を有する。   |
| 9    | 妊娠もしくは妊娠している可能性がある。  |

の生命予後が期待できず、手術適応がない患者を対象とすることが多い<sup>9)</sup>。

### 有痛性骨腫瘍に対するPVPの治療適応

PVPの患者選択基準を表1に示す。胸椎および腰椎の椎体腫瘍で腫瘍による骨脆弱性に起因する強い疼痛を有し、外科手術の適応がないものが対象となる<sup>10)</sup>。頸椎は技術的困難性・危険性などのため、一般的には対象としない。

多椎体に腫瘍がある症例に遭遇することは多いが、1回の治療で対象とする病巣が4椎体以上ある場合には慎重を期す必要がある。椎体の扁平化が進んでいる場合には技術的に困難となるが、そのみでは適応外とはしていない<sup>10)</sup>。腫瘍により椎体後面が破壊されている症例では、脊柱管内へのセメント漏出あるいは腫瘍の突出による背髄圧迫の発生が危惧される。しかし、これまでのわれわれの経験では、骨外へのセメント漏出は骨皮質

破壊部からの直接漏出ではなく椎体静脈を介した漏出が多く<sup>10)</sup>、椎体後面の軽度の破壊がただちに脊柱管内へのセメント漏出に結びつくとはいえない。脊柱管にセメントの漏れを許容できないような狭窄が存在するか否かという判断とともに、セメント漏出時の早期検出が重要である<sup>10)</sup>。

### PVPの治療手技—CT透視を用いた方法

ここでは、われわれが実践してきたCT透視を用いた方法について簡単に述べる<sup>10)</sup>。材料・器具は市販のアクリル性骨セメント製剤、穿刺補助器具、骨セメントデリバリーシステムを用いている(図1)。

①輸液製剤で静脈路を確保しモニタを装着する。罹患骨周囲の皮膚上にマーカを貼付してCT撮影を行い(図2a)、この画像をもとに穿刺部位と経路を決定する(図2b)。穿刺経路は経椎弓根的アプローチを基本とする。





図1 骨セメント器具・材料

a: 骨セメント・穿刺補助器具・攪拌ボウル    b: 骨セメントデリバリーシステム

図1a | 図1b

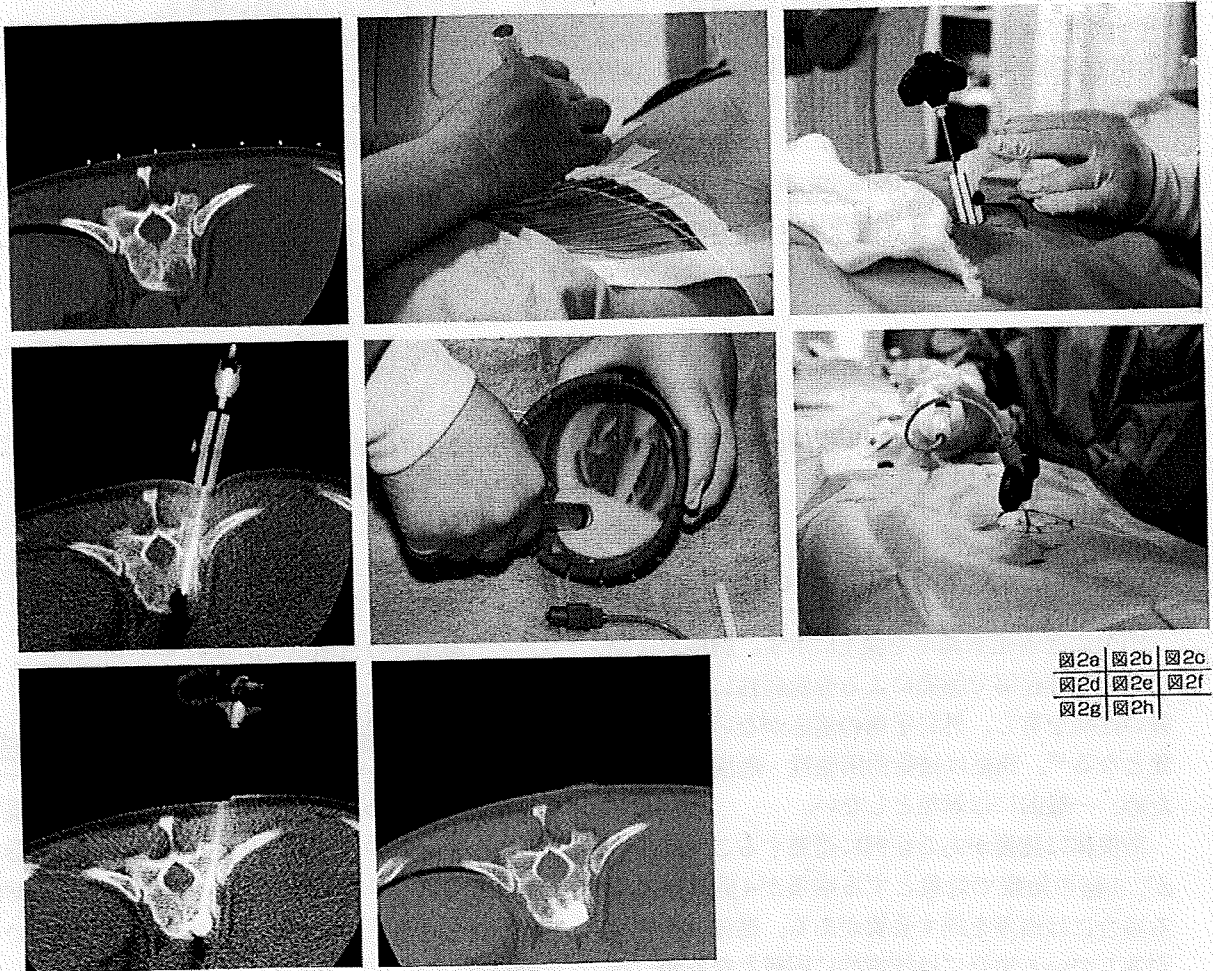


図2a | 図2b | 図2c  
 図2d | 図2e | 図2f  
 図2g | 図2h

図2 PVPの治療手技

a: 位置決め用CT    b: マーキング    c: 穿刺  
 d: 穿刺時CT透視画像    e: セメント調合    f: セメント注入  
 g: セメント注入時CT透視画像    h: セメント注入後CT画像

表2 JIVROSGによる多施設共同第I/II相臨床試験(JIVROSG-0202)

|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| 対象                        | 33症例(有痛性悪性椎体腫瘍)         |
| 手技遂行率                     | 100%                    |
| 有害事象                      | 治療に関連するGrade 3以上の有害事象なし |
| 臨床的有効性<br>(day7のVAS値での評価) | 著効61%、有効12%、無効27%       |
| 治療効果出現までの期間               | 平均2.4日、中央値1日            |

(2007年6月 結果発表)

②消毒、局所麻酔を行う。

③IIデバイスでセメント注入針を保持し、CT透視下に経路にそって用手的に進める(図2c、d)。針が椎弓根を過ぎた後は、基本的には椎体の前方1/3~1/4の部位まで注入針を進める。

④骨セメントの調製を行う(図2e)。CT透視を用いる場合は骨セメント製剤単独でも良好に視認できるため、バリウム製剤の添加は行っていない。骨セメントをインジェクタバレルに充填し、注入針、チューブ、インジェクタを接続すれば注入の準備が完了する。

⑤CT透視下に骨セメントを注入する(図2f、g)。CT断面を頭尾方向に動かしながら透視を行い、ゆっくり注入する。脊柱管内や骨外に骨セメントの漏出が確認された場合にはただちに注入を止める。骨セメントの漏出がない場合には、十分に骨セメントが分布したと判断した時点で注入を止める。注入中は患者の血圧と酸素分圧を常に監視し、患者に異変がないか十分に観察しながら行うことが大切である。

⑥セメント注入針を抜き、セメントの分布をCTで確認する(図2h)。セメント注入直後にあわてて抜針すると穿刺経路にそってセメントがリークするので、十分に硬化してから抜針する。

⑦患者は背臥位で術後2時間の安静とする。

CT透視を用いて行う利点は、針と椎体の関係を瞬時に明確に確認できること、骨セメントの視認性がよいためにセメント製剤にバリウム製剤を

添加する必要がないこと、少量のセメント漏出を早期に検出できることが挙げられる。

手技中は患者のモニタリングを欠かさず、緊急時にはすぐに適切な処置が行える体制を整えておく必要がある。われわれは全例で麻酔科医による患者管理のもとに手技を行っている。

### 有痛性骨腫瘍に対する PVPの治療成績と合併症

本療法の安全性と有効性についての前向きな臨床試験は世界的にも報告がなかったが、ようやく本邦で日本腫瘍IVRグループによる多施設共同第I/II相臨床試験(JIVROSG-0202)が椎体病巣をもつ33症例を対象に行われ、2007年6月に結果が発表された(表2)<sup>12)</sup>。手技遂行率100%で治療に関連するGrade 3以上の有害事象はなく、術後1週間目のVAS値で評価された臨床的有効性は著効61%、有効12%、無効27%、治療効果出現までの期間が平均2.4日、中央値1日というものであった。この試験結果により、一定の安全性と有効性が示されたと考えられる。

これまでに報告された重篤な合併症としては、同時に7、11椎体を全身麻酔下で治療した2例の死亡例<sup>13)</sup>、骨セメントによる肺動脈塞栓<sup>14)</sup>、脊柱管内の骨セメント漏出による脊髄神経障害などがあるが、このような重篤な合併症はまれである。

## PVPの今後の展望

現在、本治療法は保険診療として認可されていないが、高い疼痛緩和効果と即効性は明らかであり、早期の認可により疼痛に苦しむ進行癌患者の有効な治療オプションの1つとなることが望まれる。これまでPVPの長期成績は明らかでなく、中長期の予後が期待される患者には他の治療が優先されてきた。しかし最近、PVPの長期成績が予想以上によいという報告が散見され<sup>15, 16)</sup>、長期成績について一定の結論が出されれば、PVPの位置づけがさらに変わる可能性もある。ただし、放射線治療の進歩やストロンチウム-89などの新しい治療法の登場もあり、現在、有痛性骨腫瘍に対する疼痛緩和療法はやや混沌としているのが実情である。

PVPは椎体以外の加重のかかる骨にも応用可能であり、臼蓋、坐骨、恥骨などで高い除痛効果と機能改善が報告されている<sup>17, 18)</sup>。さらに胸骨<sup>19)</sup>や肋骨などの加重のかからない骨でもその有効性が報告され、適応が拡大しつつある。今後、椎体以外の治療成績の集積とともに除痛機序や生体力学的な基礎的事項の解明も望まれる。

## おわりに

PVPの本邦における現況を中心に概説した。正しく行えば安全で有効な治療法であるが、不用意に行えば重篤な合併症を引き起こす可能性もあるので、手技に十分習熟するとともに、救急医、麻酔科医、整形外科医とも連携を密にして施行することが必要である。

## 参考文献

- 1) Galibert P et al: Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 33(2): 166-168, 1987
- 2) 小林健 ほか: 経皮的椎体形成術における治療効果に影響を与える因子の検討. *臨放* 46: 1477-1482, 2001
- 3) Dean JR et al: The strengthening effect of percutaneous vertebroplasty. *Clin Radiol* 55(6): 471-476, 2000
- 4) Deramond H et al: Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. *Bone* 25(2 Suppl): 17S-21S, 1999
- 5) Weill A et al: Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 199(1): 241-247, 1996
- 6) Garmatis CJ: The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology* 126(1): 235-237, 1978
- 7) Salazar OM et al: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer*, 58(1): 29-36, 1986
- 8) Tomita K et al: Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci* 11(1): 3-12, 2006
- 9) 山田圭輔 ほか: 転移性椎体腫瘍に対する手術療法と経皮的椎体形成術. *ペインクリニック* 27: 997-1003, 2006
- 10) 香田渉 ほか: 椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術. *IVR* 会誌 23: 14-19, 2008
- 11) 小林健 ほか: CT透視を用いた経皮的椎体形成術の有  
用性. *IVR* 会誌 14: 343-348, 1999
- 12) Arai Y et al: Phase I/II study of percutaneous vertebroplasty (PVP) for painful malignant vertebral compression fracture (PMVCF) JIVROSG-0202. *Proc. ASCO* 25(18S): 522s, 2007
- 13) Murphy KJ: Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin N Am* 10(3): 535-545, 2000
- 14) Padovani B et al: Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 20(3): 375-377, 1999
- 15) Ramos L et al: Medium-term results of percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 77(1): 7-13, 2006
- 16) Masala S et al: Percutaneous vertebroplasty in 1,253 levels: results and long-term effectiveness in a single centre. *Eur Radiol* 19(1): 165-171, 2009
- 17) Cotten A et al: Malignant acetabular osteolyses: percutaneous injection of acrylic bone cement. *Radiology* 197(1): 307-310, 1995
- 18) Kelekis A et al: Pelvic osteoplasty in osteolytic metastases: technical approach under fluoroscopic guidance and early clinical results. *J Vasc Intervent Radiol* 16(1): 81-88, 2005
- 19) Zhou B et al: Percutaneous osteoplasty for painful sternal lesion from multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 38(3): 281-285, 2009

---

# Prophylactic Vertebroplasty: Cement Injection into Non-fractured Vertebral Bodies During Percutaneous Vertebroplasty<sup>1</sup>

Nobuo Kobayashi, MD, Yuji Numaguchi, MD, PhD, Sokun Fuwa, MD, Akihiro Uemura, MD, PhD  
Masaki Matsusako, MD, PhD, Yuka Okajima, MD, Mitsutomi Ishiyama, MD, Osamu Takahashi, MD, MPH

---

**Rationale and Objectives.** We investigated the efficacy of prophylactic cement injection into the vertebral body adjacent to fractured vertebra to prevent new fractures after percutaneous vertebroplasty (PV).

**Materials and Methods.** Between February 2002 to August 2004, PV was performed for osteoporotic compression fractures in 89 consecutive patients. All patients underwent PV for only fractured vertebrae. Between September 2004 and October 2006, we performed prophylactic cement injection for 155 patients, with cement injected into the non-fractured vertebra adjacent to the fractured vertebra, immediately above the fractured vertebra in the same procedure. We evaluated the frequency of new vertebral fractures and the efficacy of prophylactic therapy.

**Results.** In the non-prophylactic group, 15 of 89 patients (16.8%) developed new fractures within 3 months and 20 of 89 patients (22.4%) developed new painful compression fractures within a year after the first PV. These fractures occurred mostly in adjacent vertebra, particularly in the vertebra immediately superior to the treated one and occurred in the lower thoracic and upper lumbar spine. In the prophylactic group, 7 of 155 patients (4.5%) developed new compression fractures within 3 months and 15 of 155 patients (9.7%) developed new compression fractures within 1 year. Statistical analysis showed that fewer new fractures developed in the prophylactic group than in the non-prophylactic group at both 3 months ( $P = .0020$ , Fisher's exact test) and 1 year ( $P = .0079$ ).

**Conclusions.** Prophylactic cement injection into non-fractured vertebrae adjacent to fractured vertebrae may prevent new compression fractures after vertebroplasty for osteoporotic patients.

**Key Words.** Vertebroplasty; prophylactic; vertebral compression fracture.

© AUR, 2009

---

The first report of percutaneous vertebroplasty (PV) was published in 1987 by Galibert et al, who treated a patient with a giant angioma in the second cervical vertebra (1). Ever since, PV has been performed all over the world for

tumor or osteoporosis-related compression fractures, particularly spinal compression fractures with difficult pain control. Many studies have demonstrated the therapeutic effects and complications of PV (2–8). In particular, PV is a highly effective and quick-responding measure against acute and subacute spinal compression fractures, and is effective in relieving pain from prolonged therapy due to pseudoarthrosis (9,10).

Even if PV improves the activities of daily living and sufficiently relieves pain, new spinal compression fractures often occur soon after therapy, causing back pain to recur. Because of recurrent painful compression fractures, second or multiple treatments are sometimes needed (11–14).

---

Acad Radiol 2009; 16:136–143

<sup>1</sup> From the Departments of Radiology (N.K., Y.N., S.F., A.U., M.M., Y.O., M.I.) and Internal Medicine (O.T.), St. Luke's International Hospital, Akashi-cho 9-1, Chuo-ku, Tokyo, 104-8560 Japan. Received March 31, 2008; accepted May 3, 2008. Presented in abstract form at the Annual Meeting of the Radiological Society of North America, November 27, 2006, Chicago, IL. Address correspondence to: N.K. e-mail: nobkob@luke.or.jp

© AUR, 2009  
doi:10.1016/j.acra.2008.05.005