

200925052A

平成21年度

厚生労働科学研究費補助金  
がん臨床研究事業  
緩和ケアにおけるIVRの確立に関する研究

総括・分担研究報告書

研究代表者 荒井 保明

平成22(2010)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
緩和ケアにおける I V R の確立に関する研究 -----	1
荒井保明	
II. 分担研究報告	
1. 緩和IVRの治療効果判定にQOL評価を用いる研究 -----	9
中島康雄	
2. 有痛性椎体腫瘍の症状緩和における I V R の評価に関する研究 -----	10
小林 健	
3. 緩和 I V R 臨床試験のシステム開発と使用実績の評価に関する研究 -----	14
曽根美雪	
4. 切除不能悪性大腸狭窄におけるステント治療に関する研究 -----	16
稲葉吉隆	
5. 上部消化管閉塞の症状緩和における I V R の評価に関する研究 -----	18
新槇 剛	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	27

# I. 総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

緩和ケアにおける IVR の確立についての研究

研究代表者 荒井保明 国立がんセンター中央病院 放射線診断部部長

研究要旨

第Ⅱ相試験までのデータが得られている難治性腹水に対するシャント術、有痛性骨転移に対する経皮的セメント注入術、消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術、切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療、大静脈症候群に対するステント治療の5つのIVRについて、当該IVRが緩和ケアにおける標準的治療となり得るかの検証を目的とする既存治療とのランダム化比較試験のプロトコルを完成し、試験を開始した。

研究分担者

中島康雄 聖マリアンナ医科大学 教授  
小林 健 石川県立中央病院 部長  
曾根美雪 岩手医科大学 講師  
稲葉吉隆 愛知県がんセンター中央病院 部長  
新槇 剛 静岡県立静岡がんセンター 医長

A. 研究目的

Interventional radiology(以下IVR)は画像誘導下に経皮の手技により治療を行うものであり、その迅速性、低侵襲性から、がん治療、特にQOLを考慮したがん治療における高い有効性が期待されている。しかし、これまで客観的データに乏しく、標準的治療として導入するためのエビデンスが不十分であった。本研究の目的は、これまでにJIVROSG(Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: 日本腫瘍IVR研究グループ)で行われた臨床試験で緩和ケアにおける標準的治療となる可能性が示されたIVRについて、既存の治療法とのランダム化比較試験を行い、緩和ケアにおける当該IVRの位置づけを明らかにすることにある。

B. 研究方法

緩和段階の症例が呈す種々の症状に対する治療は必ずしも標準化されておらず、また多彩な症状に対しては、医療者の判断や患者の希望により種々の治療法が適宜採用されているのが現状である。このため、低侵襲とはいえ侵襲的治療であるIVRを介入させるランダム化比較試験を緩和段階の症例を対象に行うためには、倫理的に許容され、かつ実行可能な試験デザインを構築することが最も重要である。本年度は、昨年度の研究で得られたランダム化比較試験の基本デザインに基づき、各試験のプロトコルを確定するとともに、試験遂行に関わる環境を整備した上で、試験を開始した。

(倫理面への配慮)

具体的な各臨床試験における倫理面への配慮につ

いては、次項で述べる。

C. 研究結果

1) 全試験に共通する試験デザイン

以下の条件を全試験に共通するランダム化比較試験の基本デザインとしてプロトコルを作成した。

①症例選択規準

緩和段階症例の病態が多彩であることを考慮し、通常の臨床試験で用いられる頻度の高い P.S. (Performance Status)と主要臓器機能保持を採用せず、緩和領域における予後予測指標として用いられる P.P.I.(Palliative Prognostic Index)<6を採用した。

②対象治療

緩和における標準的治療を確定することが困難であり、また、倫理的にも治療内容を限定することは許容されないと判断されたため、対照治療は当該IVRを除くすべての治療とした。

③評価項目

当該IVR治療の有効性評価が可能であり、かつ全身的なQOLへの影響、有害事象を総合して最終的な当該IVR治療の評価が可能となるよう、主要評価項目を症状特異的QOL尺度、副次的評価項目を包括的QOL尺度(EQ-5D、SF-8)、有害事象の種類と頻度・程度、生存期間とした。

④評価・比較方法

割付後の患者希望によるクロスオーバーを含む他治療への変更を許容することが倫理的に必須であり、かつ両群の比較可能性を維持するため、主要評価項目ならびに副次的評価項目として測定されたQOLについて、個々の症例におけるプロトコル治療継続期間中のQOL曲線を作成し、その曲線下面積(AUC: Area Under the Curve)を比較することとした。なお、解析対象はFAS(full analysis set)として、登録時のベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、試験治療群の対照群に対する優越性を検証することとした。

⑤必要症例数の設定

緩和ケアにおける標準的治療が乏しい状況を考慮して、「可能性のある治療法を誤って棄却する可能性」を減じるため、仮説検定での有意水準を両側 10%、信頼係数 90%として必要症例数を設定した。

#### ⑥QOL 測定法

被験者の治療者に対する心理的要因の影響を排除するため、個々の被験者の QOL 測定結果を治療に関わる医療者が知り得ないシステムとし、これを被験者に予め知らせるとともに、測定用紙の回収も治療に関わる医療者以外の者とする事とした。

#### ⑦試験組織

試験組織は JIVROSG とし、データセンター（データ送付先）は JIVROSG 事務局としたが、オンライン登録によるランダム化割付けを確実にし、かつデータマネージメントの質を担保する観点から、データマネージメントについてはこれを専門とする企業に外部委託することとした。

#### （倫理面への配慮）

本研究では、ヘルシンキ宣言、臨床試験倫理指針を遵守して臨床試験計画書を作成し、被験者本人に対する文書を用いた説明と文書による同意の取得を必須とする事とともに、参加施設の施設倫理審査委員会の承認を受けて試験を行っている。また、試験中に発生した有害事象については、速やかに研究代表者に報告されるとともに、効果安全性評価委員会の評価を受ける事としている。一方、被験者の個人情報については、試験の信頼性を担保するため登録時にはこれを要求するが、登録後は与えられた症例登録番号のみで運用し、さらに登録時に用いられた個人情報は、不正なアクセスに対し厳重に保護され、かつ、すべての閲覧が記録されるシステムとされているコンピュータ内に保管することにより、万全の個人情報保護対策を行っている。

#### 2) 各試験の概要

①難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験（JIVROSG-0803）

主要評価項目：腹水貯留に伴う症状(NRS)の改善、副次的評価項目：包括的 QOL (EQ-5D、SF-8) の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間、予定症例数 40 例、参加施設（予定を含む）14 施設

②有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験（JIVROSG-0804）

主要評価項目：背部疼痛症状の改善(NRS,RDQ)、副次的評価項目：包括的 QOL(EQ-5D、SF-8)の改善、背部痛 QOL の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間、予定症例数 40 例、参加施設（予定を含む）27 施設

③がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入の有効性を評価するランダム化比較試験（JIVROSG-0805）

主要評価項目：症状スコアの改善、副次的評価項目：包括的 QOL (EQ-5D、SF-8) の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間、予定症例数 40 例、参加施設（予定を含む）10 施設

④切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験（JIVROSG-0806）

主要評価項目：症状スコアの改善、副次的評価項目：包括的 QOL (EQ-5D、SF-8) の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間、予定症例数 32 例、参加施設（予定を含む）10 施設

⑤悪性大静脈症候群に対する金属ステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験（JIVROSG-0807）

主要評価項目：症状スコアの改善、副次的評価項目：包括的 QOL (EQ-5D、SF-8) の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間、予定症例数 32 例、参加施設（予定を含む）17 施設

#### E. 結論

難治性腹水に対するシャント術、有痛性骨転移に対する経皮的セメント注入術、消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術、切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療、大静脈症候群に対するステント治療の 5 つの IVR について、当該 IVR が緩和ケアにおける標準的治療となり得るかの検証を目的とする既存治療とのランダム化比較試験のプロトコルを完成し、試験を開始した。本研究は緩和において、少ないとは言え侵襲的治療である IVR の標準的治療としての可否をランダム化比較試験により評価しようとする海外でも類を見ない極めてチャレンジングなものであり、完遂と結果の提示が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tokue H, Tsushima Y, Arai Y, et al. Jejunogastric intussusception: life-threatening complication occurring 55 years after gastrojejunostomy. Intern Med 48:1657-60, 2009

2) Sofue K, Tateishi U, Arai Y, et al. Role of carbon-11 choline PET/CT in the management of uterine carcinoma: initial experience. Ann Nucl Med 23:235-43, 2009

3) Hirokawa T, Sawai H, Arai Y, et al. Middle-colic artery aneurysm associated with segmental arterial mediolysis, successfully managed by transcatheter arterial embolization: report of a case. Surg Today. 39:144-7, 2009

4) Takizawa K, Shimamoto H, Nakajima Y, et al. Development of a new subclavian arterial infusion chemotherapy method for locally or

- recurrent advanced breast cancer using an implanted catheter-port system after redistribution of arterial tumor supply. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32:1059-66, 2009
- 5) Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, et al. Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. *Ann Oncol.* 20:1943-7, 2009
- 6) Inoue D, Zen Y, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 251:260-70, 2009
- 7) Nakamura R, Kato K, Sone M, et al. Duodenal complications in radiotherapy for bile duct cancer: A dose-volume histogram analysis. *Brachytherapy* 2009 [Epub ahead of print]
- 8) Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 14:1-6, 2009
- 9) Shitara K, Matsuo K, Inaba Y, et al. Neutropaenia as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy with first-line FOLFOX. *Eur J Cancer* 45:1757-63, 2009
- 10) Inaba Y, Arai Y, Aramaki T, et al. Phase I/II Study of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Gemcitabine in Patients With Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol* 2010 Feb 19. [Epub ahead of print]

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

経頸静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術に用いる TTPVSカテーテルについて、製造企業より日、独、伊、仏、米に申請中。

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

緩和 IVR の治療効果判定に QOL 評価を用いる研究  
研究分担者 中島康雄 聖マリアンナ医科大学

研究要旨

症状の進行に連れて不安などの心理的要素などの精神的、身体的、機能的、社会的な患者QOL（Quality of life）の評価は、緩和医療にとっては必要な課題である。がん治療においては治療効果もさることながら、その治療期間や治療後にどれくらいよく生きたかという時間と質の概念を用いたQALYで測定し医療経済効果を測定するべきである。今回我々は新しい医療介入に伴うQALYの検討および経済効果についてQOL評価表を用いて検討することを試みる。

A. 研究目的

緩和 IVR 研究について QOL 評価項目を加え、その QALY および費用対効果を測定する。

B. 研究方法

腹水に対するデンバーシャント、消化管通過障害に対する腹水に対するデンバーシャント、消化管通過障害に対するPTEGや直腸ステント、椎体転移に対するPVPなど、今回の各プロトコルに関連したQOL評価に、効用値算出が可能であるSF-8、EQ-5Dを用いた。死亡を0、完全な健康状態を1として、疾患や傷害を表現する。なおこの研究は厚労科研「医療技術総合評価研究事業」と合わせて評価を行っている。

C. 研究結果

EQ-5Dでは効用値を算出することにより、国民標準値との対比や費用対効果を用いることができる。また他にもSF-8などの包括的評価を組み合わせることで身体、機能的、社会的、精神的にバランス良くQOL評価をおこなうことができ、定量化できることで選択した。

費用効果分析では、各治療の選択結果を単位効果あたりにかかる費用で比較し、資

源配分の優先順位を設定し、治療や処置を選択するために用いられる。複数の治療方法を比較するうえで特に有用である。

D. 考察

緩和医療において重視すべきは患者QOLであり、今回の検討で今後質の高い評価表の選出を行い、これらのQOL評価項目を治療プロトコルに追加することにより客観的なQOLを評価し、患者満足度や費用対効果などの算出に貢献しうると考える。

E. 結論

緩和医療においてQALYや費用対効果の算出がQOL評価表を用いることにより可能となる。

F. 研究発表

- 1.論文発表
- 2.学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

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



有痛性椎体腫瘍の症状緩和におけるIVRの評価

研究分担者 (氏名) (所属)

小林 健 石川県立中央病院放射線診断科

研究要旨

有痛性骨悪性腫瘍に対する疼痛緩和に対する経皮的椎体形成術の症状緩和に対する有用性について、薬物療法の強化以外に標準的な治療法がない有痛性椎体、骨盤骨悪性腫瘍をもつ患者を対象として、真に椎体形成術が疼痛緩和のみならず患者のQOLの改善に有用かどうか研究するランダム化比較試験の可能性を検討した。その結果、QOLの評価法、疼痛の評価法に工夫をすることで緩和段階の患者にも適応可能と判断し、無作為比較臨床試験を考案し実施することとした。現在、症例登録施設を募集、応募してきた施設において倫理委員会に諮って参加の是非を検討していただいております、複数の施設で登録が開始されている。

A. 研究目的

有痛性悪性椎体、仙骨病変による背部疼痛緩和に経皮的椎体および骨形成術 (Percutaneous Bone Plasty: PBP) の臨床的有効性を薬物療法の強化とのランダム化比較試験により評価すること。

B. 研究方法

研究対象は以下の条件を満たす症例とする。

1. 悪性腫瘍の転移や原発性悪性腫瘍による有痛性の胸椎、腰椎、あるいは骨盤骨の病変を有する。
2. 薬物療法の強化以外には骨形成術を除いて既存の疼痛緩和の方法がない。
3. Palliative Prognostic Index (P.P.I.) < 6。
4. 患者本人から文書による同意が得られている。
5. 背部疼痛症状と包括的 QOL、背部痛 QOL が 2 回測定されている。

対象症例として試験治療を PBP、対照治療を薬物療法の強化とする 2 群にランダム化割付し、試験治療群には PBP を、対照治療群には

薬物療法の強化を行う。主要評価項目として登録後 4 週間の背部疼痛症状の改善を NRS(Numerical Rating Scale) で経時的に測定し、これより算出された局所疼痛緩和の総合評価値 (症状測定曲線の曲線下面積: Area Under the Curve(AUC) に該当) を 2 群間で比較する。また、包括的 QOL の改善と背部痛の QOL の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間を副次的評価項目として測定する。包括的 QOL、背部痛 QOL についても登録後 4 週間の総合評価値 (包括的 QOL 曲線の曲線下面積、背部痛 QOL 曲線の曲線下面積: Area Under the Curve (AUC) に該当) を 2 群間で比較する。なお、プロトコール治療中止例における AUC の測定期間は登録よりプロトコール治療中止までの期間とする。

研究への登録除外条件としては以下の項目を設けた。

1. 薬物による維持療法が必要な心不全を伴っている。
2. 椎体病変で、椎体後面の著しい破壊や脊髄の圧迫がみられる。
3. 椎体病変で、1 回の PBP 治療で対象とする病巣が 4 椎体以上である。

4. 骨盤骨病変で、臼蓋の骨皮質が破壊されている。
5. 補正し難い出血傾向がある。
6. ショック徴候などをともなう高度な薬物アレルギー歴がある。
7. 活動性の感染症を合併している。
8. 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。
9. 骨病変に対して、放射線治療中もしくは放射線治療からの経過が 4 週間未満であり、かつ、一定の効果が認められる(明らかに増悪していない)。
10. スترونチウム治療の適応があり施行を予定している。
11. 薬物あるいは理学的処置を施しても、治療体位の保持が 1 時間未満と判断される。
12. 鎮痛剤の増量ができない。
13. 妊娠もしくは妊娠している可能性がある。
14. 担当医が本臨床試験の対象として不適当と判断する。

#### 評価項目の定義と評価方法

##### 1. 背部疼痛症状

背部疼痛症状については、Numerical Rating Scale (NRS)を用いて評価を行う。設問項目として「背部疼痛症状」を、左端「まったく痛くない:0」から右端「最高に痛くてがまんできない:10」までの 11 段階の目盛をつけた直線上における NRS で評価する。評価は、試験参加の同意を取得した後から登録前までの期間に 2 回(同日は不可)、以後、登録日を day0 とし、day1 から day28 までの間、隔日測定を行う。なお、集計において「症状の改善がプラス方向の数値」となるよう、測定値には患者が記入した数値を 10 から除した数値を用いる。

##### 2. 背部疼痛症状の総合評価値

プロトコール治療期間中に「8.1.2.背部疼痛症状」で測定された測定値の合計(症状改善曲線の曲線下面積:Area Under the Curve(AUC)に該当)を当該症例における症状改善の総合的評価値とする。「5.4.プロトコール治療中止規準」により、登録日から4週目までに治療中止となった場合は、プロトコール治療が中止されて以降の測定値は症状改善の総合的評価値には加えない。

##### 3. 背部痛QOL

背部痛の QOL の指標である RDQ(RDQ 日本語版)(8.1.6)により、RDQ の最高 24 点の素点を求め評価する。評価は、試験参加の同意を取得した後から登録前までの期間に 2 回、以後、登録日 day0 から 4 週目(day28)までの間、週 1 回測定を行う。

##### 4. 背部痛QOLの総合評価値

プロトコール治療期間中に「8.1.4.背部痛QOL」で測定された測定値の合計(測定値曲線の曲線下面積:Area Under the Curve(AUC)に該当)を当該症例における背部痛 QOL の総合的評価値とする。「5.4.プロトコール治療中止規準」により、登録日から 4 週目までに治療中止となった場合は、プロトコール治療が中止されて以降の測定値は背部痛 QOL 改善の総合的評価値には加えない。

##### 5. 包括的QOL

EQ-5D(日本語版 EuroQOL)(8.1.9.)ならびに SF-8 日本語版(アキュート版(1 週間版))(8.1.10.)により評価する。評価は、試験参加の同意を取得した後から登録前までの期間に 2 回、以後、登録日 day0 から 4 週目(day28)までの間、週 1 回測定を行う。なお、集計においては EQ-5D については結果から算出(付表 8)される効用値を、SF-8 については SF-8™ 日本語版スコアリングプログラムより算出される得点を用いる。

## 6. 包括的QOLの総合評価値

プロトコル治療期間中に「8.1.7.包括的QOL」で測定された測定値の合計(測定値曲線の曲線下面積:Area Under the Curve(AUC)に該当)を当該症例における包括的QOLの総合評価値とする。「5.4.プロトコル治療中止規準」により、登録日から4週目までに治療中止となった場合は、プロトコル治療が中止された以降の測定値は包括的QOL改善の総合評価値には加えない。

## 7. 生存期間

登録日より起算し、あらゆる原因による死亡までの期間を生存期間とする。

追跡終了時点で死亡が確認されていない症例については、最終生存確認日をもって打ち切りとし、登録日から打ち切り日までの期間を生存期間とする。

## 8. 有害事象の評価

有害事象の評価は、CTCAEv3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いて grading する。本試験では、CTCAEv3.0による grading で、試験登録前に比べて Gradeが1以上悪化したものを有害事象とする。有害事象の grading に際しては、それぞれ grade0~4 の定義内容にもっとも近いものに 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 grade5とする。「7.3.登録後観察項目」で規定された項目については、該当する登録後観察項目報告書に最悪 grade 発現日、最悪 grade、転帰確認日、転帰を記録する。ただし、「登録前およびプロトコル治療開始前の観察項目」ですでに grade1以上を示していた項目については、登録後に grade が悪化したもののみを記載する。それ以外の毒性については、grade2以上が観察された場合に、登録後観察項目報告書の自由記入欄に毒性項目と最悪 grade 発現日、最悪 grade、転帰確認日、転帰を記録する。

「局所の熱感」については、grade0:なし、grade1:軽度、grade2:中等度、grade3:重度、grade4:生命を脅かすの5段階で grading する。

## 9. 有害事象とプロトコル治療との因果関係

有害事象と試験治療との因果関係の判定には、definite(明確に)、probable(たぶん、十中八九は)、possible(ありそうな)、unlikely(ありそうにない)、not related(関係ない)を用い、definite、probable、possible のいずれかの場合を、「因果関係あり」とする。

### (倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(付表6)及び「臨床研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。

登録に先立って、担当医は患者本人に各医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(IRB:Institutional Review Board)の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名および病状
- 2) 本試験は臨床試験であること
- 3) 有痛性骨腫瘍の疼痛緩和治療の現状
- 4) 本試験の必要性和目的
- 5) プロトコル治療の内容
- 6) 本試験のデザイン
- 7) プロトコル治療により期待できる効果
- 8) 予想される有害事象(副作用)
- 9) 本治療法の規制当局における認可の状況と費用負担ならびに補償
- 10) 代替治療法
- 11) 試験への参加による利益と不利益
- 12) 病歴の直接閲覧
- 13) 自由意思により同意拒否と同意撤回ができること
- 14) 試験結果を知る権利
- 15) 人権保護とデータの二次利用
- 16) 質問の自由

試験についての説明を行い、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各医療機関の諮問機関である倫理審査委員会 (IRB: Institutional Review Board) で承認されなければならない。

#### C. 研究結果

2010年1月現在、院内倫理委員会の承認を得た施設が4施設あり研究は症例登録段階にある。研究に参加希望は全国から合計28施設からいただいている。登録施設の倫理委員会の承認を待ちながら、登録症例の蓄積をはかっているところである。

#### D. 考察

研究のプロトコールが確定し、登録を開始した。3つQOL評価を取り入れるなど精度の高い臨床研究となっており、28施設の参加希望もあり研究の遂行が期待される。

#### E. 結論

有痛性骨悪性腫瘍に対する疼痛緩和に対する経皮的椎体形成術の症状緩和に対する有用性について、薬物療法の強化以外に標準的な治療がない有痛性椎体、骨盤骨悪性腫瘍をもつ患者を対象として、真に椎体形成術が疼痛緩和のみならず患者のQOLの改善に有用かどうか研究するランダム化比較試験の可能性を検討した。現在、プロトコールを

完成させ症例を蓄積中であるが、この研究により、本治療法が緩和医療の中で有痛性悪性腫瘍の骨転移の標準治療となり得るかどうか明白になると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, Tanigawa N, Matsui O, Kadoya M, Inaba Y. Phase I/II Clinical Study of Percutaneous Vertebroplasty (PVP) as Palliative for Painful Malignant Vertebral Compression Fractures (PMVCF): JIVROSG-0202: Annals of Oncology 20. 1943-1947. 2009.
2. 香田渉, 小林健, 南哲也, 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.
3. 曾根美雪, 江原茂, 荒井保明, 小林健. IVRのエビデンスを創るための研究デザイン: 断層映像研究会雑誌 36 96-104. 2009.

##### 2. 学会発表

1. 小林健. 骨転移に対する経皮的骨形成術の安全性と有用性の検討. 第47回日本癌治療学会. 2009,10.

#### 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  
特記すべき事項なし。

緩和 I V R 臨床試験のシステム開発と使用実績の評価

研究分担者 曾根美雪 岩手医科大学

研究要旨

医師主導臨床試験を促進するためのインフラストラクチャーの一つである症例登録システムの検証を行い、緩和ケアにおける IVR 臨床試験への適用について検討した。日本臨床腫瘍 IVR 研究グループ(JIVROSG)において、大学医療情報ネットワーク(UMIN)上のオンライン症例登録システム(UMIN-INDICE)に緩和ケアのランダム化比較試験 5 試験の症例登録システムを構築し、有用性を評価した。本システムは、緩和ケア IVR の第 III 相試験に用いることが可能で、有用と考えられた。

A. 研究目的

臨床研究によるエビデンスの確立は、がん医療においても重要視されており、緩和ケアも例外ではない。低侵襲な症状緩和の手段である緩和ケア IVR が普及するためには、臨床試験による科学的な評価の実績を重ねることが必要と考えられる。しかし、現時点で、医師主導の多施設共同臨床試験を推進するのに十分な環境が整備されているとはいえず、障壁の一つとして、インフラストラクチャーの構築が困難なことが挙げられる。本研究の目的は、日本臨床腫瘍 IVR 研究グループ (JIVROSG)において 2002 年より使用している、大学医療情報ネットワーク (UMIN)上の症例中央登録システム (UMIN-INDICE)の安全性と有用性を検証し、緩和ケア IVR のランダム化比較試験に適用可能かどうか評価することである。

B. 研究方法

平成 20 年度の本研究においては、JIVROSG における UMIN-INDICE の 1)運用実績、2)システムの安定性と安全性、3)ユーザの利便性について評価した。

平成 21 年度は、緩和 IVR のランダム化比較試験 5 本が開始となり、そのシステム構築と運用の評価を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1)システム開発：UMIN の汎用症例登録ソフトを、試験ごとに症例選択規準に則ってカスタマイズし、コンピュータによるラ

ンダム化および施設による層別化を行った。

(2) 運用：症例登録受付は 24 時間可能であり、パスワードで保護された研究者限定ウェブ・ページから施行。症例番号、ランダム化割付は即時に画面上に表示された。2009 年 11 月に 5 つのランダム化比較試験の登録が開始され、現時点まで、施設倫理委員会での審査が終了した施設から 8 例の登録がなされた。

(3)システムの安定性と安全性：UMIN では、専門の技術者がサーバの管理・保守を行い、ファイヤウォール、侵入検知、暗号通信、データのバックアップおよび遠隔地保管等を行っている。これに加え、登録時に入力された患者個人情報はアクセス制限のあるファイルに保管し、以後の運用は症例番号のみで行うシステムとした。これらにより、個人情報の漏洩、紛失に関わるインシデントはなかった。また、運用法に関連するトラブルも認められなかった。

D. 考察

緩和ケアの IVR を受ける患者は、余命が限定されており身体状態も不安定なことから、臨床試験への登録にあたっては、迅速性とシステムの柔軟性が必須である。UMIN-INDICE を用いた共同利用型の臨床試験患者登録システムにより、安全かつ利便性の高い患者登録が可能であった。また、臨床試験の科学的信頼性を担保するためには、中央登録システムによる症例登録、ランダム化が必要であり、この点からも本システムの適用は有用性が高いと考えられた。

E. 結論

共同利用型の症例登録システムである UMIN-INDICE により、緩和ケアの IVR のランダム化比較試験の症例登録システムの

運用を開始し、実行可能性、システムの信頼性安定性が示された。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

#### 1. 論文発表

1) 大須賀慶悟、穴井洋、高橋正秀、宮山士朗、山上卓士、曾根美雪、中村仁信. 肝動脈塞栓剤・多孔性ゼラチン粒（ジェルパート）のマイクロカテーテル通過前後の粒子径と断片化に関する検討. 癌と化学療法 Jpn J Cancer Chemother 36(3): 437-442, 2009.

2) 曾根美雪、江原茂. Refresher Course: IVR 医のための臨床研究の基本. 画像診断 29(5): 532-539, 2009.

3) 曾根美雪、中島康雄、塩山靖和、鶴崎正勝、平木隆夫、金沢 右、吉松美佐子、加山英夫、柿田聡子、ウッドハムス玲子、西巻 博、興梠征典、後藤靖雄、成松芳明. 産科出血に対する IVR : 日本 IVR 学会ガイドライン委員会の取り組み. IVR 会誌 24: 138-141, 2009.

4) 曾根美雪、江原茂、荒井保明、小林健. EBM の実践と画像診断. IVR 研究のストラテジー. 断層映像研究会誌 36(2): 96-104, 2009.

5) Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, et al. Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202. Annals of Oncology 2009; 20: 1943-1947

6) 渡辺裕一、岡田守人、楫靖、里内美弥子、佐藤洋造、山邊裕一郎、女屋博昭、遠藤正浩、曾根美雪、荒井保明. 固形がんの新効果判定規準 改訂 RECIST ガイドライン (version 1.1). 癌と化学療法 2009; 36(13): 2495-50

### 2.学会発表

1) 曾根美雪、加藤健一、赤羽明生、鈴木智大、田中良一. 頭頸部悪性腫瘍患者に対する CT ガイド下胃瘻造設術の安全性と有用性. (第 38 回 日本 IVR 学会総会, 2009/8/5, 大阪)

2) 曾根美雪、加藤健一、赤羽明生、鈴木

智大、江原 茂、西田 淳、宮崎将也、小山佳成. 類骨骨腫に対するラジオ波焼灼療法の初期経験. (第 22 回 IVR 北日本地方会, 2009/8/29, 山形)

3) 曾根美雪. -IVR のエビデンスを求めて-実臨床とエビデンス. (第 45 回 日医放秋季臨床大会, 2009/10/30, 和歌山)

4) 曾根美雪. 大腸癌肝転移 RCT-この試験をどうする: リクルートが進まない背景、だからどうする(1) (第 34 回リザーバー研究会, 2009/11/1, 名古屋)

5) 松尾みかる、本波順子、加藤健一、曾根美雪、中里龍彦、江原茂、Fujifilm ネットワークグループ 江刺尚志. 常勤医の新たな勤務形態—遠隔診断による自宅勤務の試み— (第 121 回日本医学放射線学会 北日本地方会, 2009/11/6, 仙台)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

切除不能悪性大腸狭窄におけるステント治療に関する研究

研究分担者 稲葉吉隆 愛知県がんセンター中央病院

研究要旨

切除不能悪性大腸狭窄におけるステント治療の有効性を確立するためのランダム化比較試験を立案しプロトコールを作成した。切除不能悪性大腸狭窄を有し、それに伴う症状を生じているが、人工肛門造設を当該患者が望んでいない、または人工肛門造設が困難と判断される症例を対象に、ステント以外の従来治療法を対照治療として試験治療であるステント治療の臨床的有効性を確認することを目的とした多施設共同の第Ⅲ相臨床試験で、主要評価項目は大腸狭窄に伴う症状の改善、副次的評価項目は包括的QOLの改善、有害事象の内容と頻度、生存期間である。予定症例数は各群20例の計40例で、登録を開始した。

A. 研究目的

切除不能悪性大腸狭窄を有し、それに伴う症状を生じているが、人工肛門造設を当該患者が望んでいないまたは人工肛門造設が困難と判断される症例におけるステント治療の臨床的有効性をステント以外の治療法とのランダム化比較試験により評価する。

B. 研究方法

「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療についての臨床第Ⅱ相試験」の結果（n=33）では、経肛門的にX線透視誘導下操作（内視鏡の併用可）で直腸またはS状結腸の狭窄または閉塞部位に膜なし金属ステントを留置するステント治療での治療完了率は97.0%（32/33）で、奏効（著効＋有効、2週以上継続）率は81.8%（15+12/33）であった。治療後のイベントは、30日以内死亡が3例（原病死）、他部位閉塞発覚が1例、肛門部痛によるステント抜去が1例であり、Grade2-3の有害反応は下痢12、疼痛5、出血1、排尿困難1であった。Grade4の有害反応や治療関連死亡はみられなかった。なお、生存期間中央値は91日（95%CI：60-122）であった。この結果を踏まえて「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験」のプロトコールを作成した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言による国際的倫理原則ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守し、また薬物療法におけるGPCに準拠し、倫理面についての十分な配慮の上で行うこととした。

C. 研究結果

試験デザインは対象症例を、試験治療群と対照治療群の2群にランダム化割付し、試験治療群にステント治療を、対照治療群にはステント以外の外科的処置を除く治療を行うこととした。主要評価項目として登録後4週間の大腸狭窄に伴う症状の改善を症状スコアで経時的に測定し、これより算出された総合評価値（症状測定曲線の曲線下面積）を2群間で比較する。また、副次的評価項目を、包括的QOLとしてのEQ-5DとSF-8の改善、有害事象の内容と頻度、生存期間をとし、包括的QOLの改善についても登録後4週間の総合評価値（包括的QOL曲線の曲線下面積）を2群間で比較する。

症状スコアは、大腸閉塞に伴う症状（苦痛）に関して、6項目（腹痛、腹満感、腹部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振）を被験者により以下の4段階評価（被験者がQOL票に記載）として、各項目での症状のないものから非常に強く感じるものを4、3、2、1点としてその合計点を集計する。プロトコール治療期間中に集計された測定値の合計を当該症例における症状改善の総合的評価値とした。

症例選択の適格条件は、①切除適応のない悪性腫瘍による直腸またはS状結腸の狭窄または閉塞を有し、その狭窄または閉塞により急性大腸閉塞症状が生じている。狭窄の原因としては、悪性腫瘍に起因するものであれば、直腸またはS状結腸原発（再発も含む）か続発性（腸管外性）かは問わない。大腸狭窄または閉塞の範囲は、直腸またS状結腸が切除されている場合も含め

て、肛門側が肛門縁より 5cm 以上口側で、口側が腸骨稜レベルより肛門側までとする。②临床上、直腸またはS状結腸より口側の消化管に明らかな狭窄がないと判断される。③人工肛門造設を当該患者が望んでいないまたは人工肛門造設が困難と判断される。④Palliative prognostic index (PPI) が 6 未満。⑤患者本人から文書による同意が得られている。⑥大腸狭窄に伴う症状と包括的 QOL が 2 回測定されている。

除外条件は、①人工肛門造設が決定している症例。②直腸またはS状結腸狭窄部に対する切除適応の可能性が高く、一期的手術を意図しての術前減圧を必要とする症例。③直腸またはS状結腸狭窄部より止血処置を要す出血を認める症例。④大腸狭窄症状が出現して4週以上を経過している症例。⑤臨床的に明らかな心不全、腎不全、出血傾向を有する症例。⑥QOL評価が困難な症例。⑦妊娠もしくは妊娠の可能性のある症例。⑧担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例。

プロトコール治療の中止規準は、試験治療群では、患者の希望により、あるいは有害事象に対する処理のために担当医が必要と判断してイレウス管による消化管内圧減圧処置、または、外科的処置を行った場合とし、対照治療群では、患者の希望により、あるいは有害事象に対する処理のために担当医が必要と判断してステント治療、または、外科的処置を行った場合とした。

本試験では、プロトコール治療中止後の治療は規定しないこととし、任意の時期に患者の意思により割付けられた治療法を中止することができ、かつ、治療法の交差(クロスオーバー)を許容することとした。

予定症例数は各群 20 例の計 40 例とした。

#### D. 考察

患者の全身状態や予後、QOLを考慮して、大腸閉塞症状に対するステント治療は、人工肛門造設やバイパス手術が困難な場合の症状改善の手段として有望視されている。ステント留置はイレウス管挿入と同様、内視鏡下またはX線透視下に狭窄部をガイドワイヤーが通過できれば、概ね留置は可能であり、先に実施された「切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療についての第

II相試験」では、80%程度の症例で症状の改善が得られるものであったが、ステント留置による疼痛、下痢などの有害反応や無効例も認められており、また、本邦では大腸用ステントが市販されていないため、転用される食道ステントでは大腸用としてステント径が細いことやステント留置カテーテルの長さに限界があり、基本的に右半結腸へのアプローチは困難という制約もある。このためステント治療が、真に症状緩和に適切な治療法であるかは明らかになっておらず、また、これを評価するためのランダム化比較試験も行われていない現状にある。

#### E. 結論

外科的処置を望まないまたは望めない患者を対象に、悪性大腸狭窄に対する緩和治療としてのステント治療の臨床的有効性を従来のステント以外の治療法とのランダム化比較することを目的としたプロトコールを作成し、登録を開始した。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

1) Inaba Y, Arai Y, Aramaki T, et al. Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). Am J Clin Oncol. 2010; (in press).

##### 2.学会発表

1) Sato Y, Inaba Y, et al. Is hepatic arterial infusion of 5FU followed by systemic chemotherapy superior to systemic chemotherapy alone for unresectable severe liver metastases from colorectal cancer? 2009 GI Cancers Symposium, San Francisco, 2009/1/16.

#### 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



上部消化管閉塞の症状緩和における I V R の評価に関する研究  
研究分担者 新槇 剛 静岡県立静岡がんセンター画像診断科

研究要旨

【目的】悪性腫瘍による上部消化管狭窄や癌性腹膜炎など、がん末期の消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術（PTEG）の臨床的有効性を標準的治療である経鼻胃管挿入を A 群、試験治療である PTEG を B 群としてランダム化比較試験により評価し、その有用性を検討する。

【対象】癌末期における消化管通過障害を有し、QOL 評価が可能なもの。

【方法】QOL スコアを用いて両群の比較を行い PTEG の臨床的有用性を評価する。

【結果・結論】現在参加各施設での倫理審査委員会承認作業ならびに一部症例集積を開始している

A. 研究目的

悪性腫瘍による上部消化管狭窄や癌性腹膜炎など、がん末期の消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術（PTEG）の臨床的有効性を標準的治療である経鼻胃管挿入を A 群、試験治療である PTEG を B 群としてランダム化比較試験により評価する。

B. 研究方法

標準的治療である経鼻胃管挿入を A 群、試験治療である PTEG を B 群としてランダム化比較試験により評価する。

対象の適格規準は 1) 悪性腫瘍による上部消化管狭窄や癌性腹膜炎など、がんによる消化管通過障害の症状に改善の見込みがない症例。2) 頸部食道およびその周囲に明らかな病変を有しない。3) 主要臓器機能が保たれている。4) P. S. (ECOG) : 0, 1, 2, 3。5) 4 週間以上の生存が見込める。6) 患者本人から文書による同意が得られている。とする。

また primary endpoint を症状スコアの改善とし、secondary endpoints は有害事象の発現頻度と程度、包括的 QOL の改善とした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言を遵守するとともに、これをプロトコルに明記し、文書を用いた説明と患者本人からの文書による同意取得を必須とする。また、すべてのプロトコルは、日本 IVR 学会倫理委員会にて承認され、さらにその後に参加施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得るこ

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

C. 研究結果

現在までに数回のプロトコル作成委員会による討議を経てプロトコルを作成した。現在各施設において倫理審査委員会の承認作業が進行中であり、一部の施設では承認を受けて登録が開始されている。

D. 考察

PTEG は海外でも一部行われているもの前向き臨床試験による評価はほとんどなく、特に、既存の治療法とのランダム化比較試験は皆無である。現在のところ唯一の前向き試験は当研究者をグループ代表とする JIVROSG-0205 試験で本試験では登録 33 症例、第 II 相の試験形式で臨床的有効率 91%、有害事象は臨床的に許容される範疇であり、手技の実行性 100% であった。

これを踏まえこの多施設共同ランダム化第 III 相臨床試験が計画されたが、本試験の結果、PTEG 群に優位性が示せた場合、PTEG 群を標準治療としてとらえることができる。一方で優位性が示せなかった場合、PTEG

は緩和医療における一つのオプションに過ぎないとの結論となる。

(発表詩名巻号・頁・発行年等も記入)

#### E. 結論

経皮経食道胃管挿入についての多施設共同ランダム化第Ⅲ相臨床試験を企図し、プロトコール作成を行った。現在参加各施設において倫理審査委員会の承認作業が進行中であり、一部施設では承認を得て症例登録が開始された。本研究の結果、PTEG 群に優位性が示せた場合、PTEG 群を標準治療としてとらえることができる。一方で優位性が示せなかった場合、PTEG は緩和医療における一つのオプションに過ぎないとの結論となる。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

1) 新槇 剛. IVR看護マニュアル(仮題). IVR各論 5. 「消化管」. 21) 経皮経食道胃管挿入. 医学書院 (in Press)

2) 新槇 剛. ゼロから始める消化器外科ナーースのための緩和ケア超入門. 一ステント留置術. 消化器外科NURSING 2010年春期増刊号 メディカ出版 (in Press)

3) 新槇 剛. ゼロから始める消化器外科ナーースのための緩和ケア超入門. 一腹腔・静脈シャント. 消化器外科NURSING 2010年春期増刊号 メディカ出版 (in Press)

4) 新槇 剛. IVRマニュアル第2版. 経皮経食道胃管挿入 (PTEG). 医学書院 (in Press)

5) 新槇 剛、森口理久、對馬隆浩、澤田明宏、朝倉弘郁、遠藤正浩. いまさら聞けない基礎知識—動注に必要な抗がん剤の知識と投与方法. 日本IVR学会雑誌 25; 61-68, 2010

6) 遠藤正浩、新槇 剛 他. 転移の画像診断—肺・縦隔. 画像診断 30;148- 161, 2010

##### 2.学会発表

Tsushima T, Aramaki T. et al; Percutaneous transesophageal gastrotubing (PTEG): an institutional review. CIRSE 2009 Lisbon Portugal

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1.特許取得

現在のところ特になし

##### 2.実用新案登録

現在のところ特になし

##### 3.その他

特になし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
稲葉吉隆	大腸癌治療のためのQ&A：肝動注について	杉村健一	ガイドラインサポートハンドブック大腸癌：大腸癌治療ガイドライン2009年版	医薬ジャーナル社	大阪	2010	
稲葉吉隆	抗がん薬の投与方法ポートの留置・管理	日本臨床腫瘍学会	新臨床腫瘍学改訂第2版	南江堂	東京	2009	404-407

## 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
Tokue H, Tsushima Y, Arai Y, et al.	Jejunogastric intussusception: life-threatening complication occurring 55 years after gastrojejunostomy.	Intern Med	48:	1657-60	2009
Sofue K, Tateishi U, Arai Y, et al.	Role of carbon-11 choline PET/CT in the management of uterine carcinoma: initial experience.	Ann Nucl Med	23:	235-43	2009
Hirokawa T, Sawai H, Arai Y, et al.	Middle-colic artery aneurysm associated with segmental arterial mediolysis, successfully managed by transcatheter arterial embolization: report of a case.	Surg Today	39:	144-7	2009
Takizawa K, Shimamoto H, Nakajima Y, et al.	Development of a new subclavian arterial infusion chemotherapy method for locally or recurrent advanced breast cancer using an implanted catheter-port system after redistribution of arterial tumor supply.	Cardiovasc Intervent Radiol	32:	1059-66	2009
Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, et al.	Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF): JIVROSG-0202.	Ann Oncol	20:	1943-7,	2009
Inoue D, Zen Y, Kobayashi T, et al.	Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations.	Radiology	251:	260-70	2009
Nakamura R, Kato K, Sone M, et al.	Duodenal complications in radiotherapy for bile duct cancer: A dose-volume histogram analysis.	Brachytherapy	[Epub ahead of print]		2009
Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al.	Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere's disease.	Acta Otolaryngol	14: 1-6,	2009	2009
Shitara K, Matsuo K,	Neutropaenia as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients	Eur J Cancer	45:	1757-63	2009