

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。

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¹⁰⁾。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、それのみでは適応外とはしていない¹⁰⁾。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¹¹⁾、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¹⁰⁾。

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¹⁰⁾。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

図1a | 図1b

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

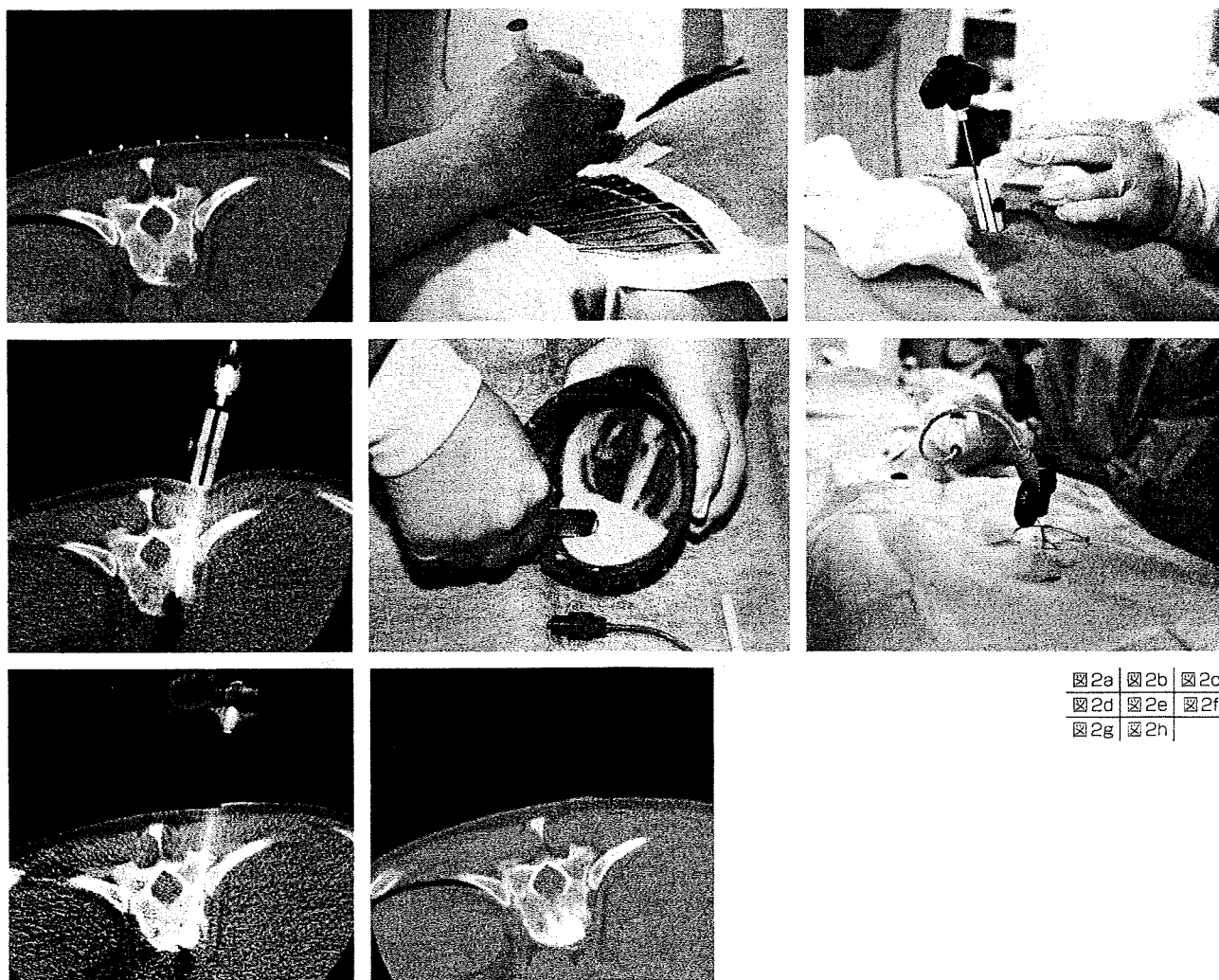


図2a | 図2b | 図2c
 図2d | 図2e | 図2f
 図2g | 図2h

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 (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。
- ③H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)¹²⁾。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¹³⁾、骨セメントによる肺動脈塞栓¹⁴⁾、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^{15, 16)}、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^{17, 18)}。さらに胸骨¹⁹⁾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 L2/3 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

IVRのエビデンスを創るための研究デザイン

曾根 美雪¹⁾、江原 茂¹⁾、荒井 保明²⁾、小林 健³⁾

¹⁾ 岩手医科大学 放射線科

²⁾ 国立がんセンター中央病院 放射線診断部

³⁾ 石川県立中央病院 放射線診断科

Study designs of clinical trials to establish the evidences of interventional radiology

Miyuki Sone¹⁾, Shigeru Ehara¹⁾, Yasuaki Arai²⁾, Takeshi Kobayashi³⁾

¹⁾ Department of Radiology, Iwate Medical University

²⁾ Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center

³⁾ Department of Diagnostic Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

総説

IVRのエビデンスを創るための研究デザイン

曾根 美雪¹⁾、江原 茂¹⁾、荒井 保明²⁾、小林 健³⁾

¹⁾ 岩手医科大学 放射線科

²⁾ 国立がんセンター中央病院 放射線診断部

³⁾ 石川県立中央病院 放射線診断科

Study designs of clinical trials to establish the evidences of interventional radiology

Miyuki Sone¹⁾, Shigeru Ehara¹⁾, Yasuaki Arai²⁾, Takeshi Kobayashi³⁾

¹⁾ Department of Radiology, Iwate Medical University

²⁾ Division of Diagnostic Radiology, National Cancer Center

³⁾ Department of Diagnostic Radiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

抄録

IVRが標準的治療として広く認知され活用されるためには、“相”(phase)の概念に則った段階的な臨床試験による科学的な評価を行い、IVR以外の医師でも容易に納得できる明確なエビデンスを示す必要がある。薬物の臨床試験手法に倣って臨床試験を遂行するとともに、既存の研究手法ではカバーできないIVRに特有の問題点を明らかにして、これに対応する手法を確立することが、IVR医に求められている。

Abstract

To establish a standard treatment in interventional radiology, adequately high-level evidence established by the scientifically robust clinical trials are mandatory. Interventional radiologists play an important role not only in accomplishing clinical trials with existing methodology, but also in developing a new methodology corresponding to the characteristics of interventional procedures.

Key words Clinical trial, randomized controlled trial, interventional radiology

はじめに

医療がEBM (evidence-based medicine) の時代に突入してから、すでに約20年が経過しようとしている。しかしEBMに則ったIVRを実践しようとする程、IVRのエビデンス不足に悩まされる

のが現状である。他方、エビデンスを創る機運も高まっており、IVRの臨床試験の施行数は増加しているものの、その内容は必ずしも十分とは言えない。臨床試験の推進には様々な障壁が存在するが、IVRの臨床試験デザインが確立しておらず、前例が少ない

別刷請求先：〒020-8505 盛岡市内丸19-1

岩手医科大学放射線医学講座 曾根 美雪

TEL : 019-651-5111 (内線3660) FAX : 019-651-7071 E-mail : msone@athena.ocn.ne.jp

いこともその一因と思われる。本稿では、IVRの臨床研究、とくに臨床試験の研究デザインについて、現状と方法論について述べる。

1. IVRにおける臨床研究の種類と現状

臨床研究は、目的によって、臨床試験、予後因子研究、疫学研究、妥当性研究に大別される。IVRは、その手技のほとんどが治療であり、治療法の開発に用いられる臨床試験、特にランダム化比較試験が中心となるべき領域である。臨床試験においては、研究実施前に研究計画書（プロトコル）を作成し、これに則って前向きに治療およびその評価が行われる。しかし、実際のIVRの研究は、現時点では、後向きの観察研究が多数を占める。表1に、2008年にJournal of Vascular and Interventional Radiology (JVIR) に掲載された論文のうち、臨床研究として採択された掲載論文の研究デザインの内訳を示す¹⁾。136の論文中、前向き研究が29%、後向きが67%で、最も多い研究デザインは後向きのケース・シリーズ (63%) であった。ランダム化比較試験は、わずかに8論文 (6%) で、JVIRがIVRのメジャーな雑誌であることを考えると、IVRの臨床研究において臨床試験は市民権を得ておらず、その現況に国際格差はないといえる。もっとも、これらの後向きケース・シリーズの論文は、われわれIVRの臨床医にとって参考になる内容で、有害事象の頻度や種類、手技の写真など、貴重な情報が含まれて

いる。また、IVRが対象とする病態は多岐にわたり、緊急や全身状態の悪い患者が対象であることも多いため、全てのIVRについてランダム化比較試験を行うのは難しく、後向きの研究が多くなるのが止むを得ない部分もある。しかし、evidence-based medicine (EBM) の観点から見れば、どんなに努力をしても後向きの研究には多数のバイアスが混入するため、“エビデンス・レベルの低い”研究に分類されてしまうことも、また事実である。研究の理想は、臨床的な疑問に対してできるだけ真実に近い答えを得ることであるが、臨床研究においてはさまざまなバイアスが存在するため、EBMではバイアスを少なくする研究デザインがエビデンス・レベルが高いとされている²⁾ (表2)。われわれは、臨床医であると同時に科学者であり、眼前の患者に最良の医療を提供するためには、診療と同時に、エビデンス・レベルの高い研究を行う姿勢も堅持すべきであろう。さらに、治療法の選択肢にIVRを加えるかどうかは、他領域の専門医が決定する場合が多く、IVR以外の分野の専門家にも受け入れられるような明確なエビデンスの提示を心がける必要がある。

2. 臨床試験における“相”(phase)の概念

治療法開発における各段階のことを“相”とよび、I-IV相からなる。一般に、第I相試験では安全性のスクリーニング、第II相試験では有効性のスクリーニングを行い、第III相試験にすすめる治療法を選別

表1. 2008年にJVIR*に掲載された臨床研究のデザイン (n=136)

研究デザイン	論文数	%
前向き	39	29
ランダム化比較試験	8	6
非ランダム化比較試験	3	2
第II相試験、第I/II相試験	2	2
レジストリー研究	1	1
観察研究	7	5
その他	18	13
後向き	91	67
ケース・シリーズ研究	86	63
コホート研究	2	2
横断研究	3	2
メタ・アナリシス	6	4

表2. エビデンスのレベル²⁾

I a	複数のランダム化比較試験のメタ分析による
I b	少なくとも1つのランダム化比較試験による
II a	少なくとも1つの非ランダム化比較試験による
II b	少なくとも1つの他の準実験的研究による
III	コホート研究や症例対照研究、横断研究などの分析疫学的研究による
IV	症例報告やケース・シリーズなどの記述研究による
V	患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見による

*JVIR: Journal of Vascular and Interventional Radiology

する。第Ⅲ相では、第Ⅰ相、第Ⅱ相試験で有望とされた新しい治療法を、既存の標準的治療と比較し、“勝った”治療法が、“標準的治療”となる。第Ⅳ相試験は、新しい治療法の長期の安全性と有効性を評価する。

臨床試験における“相”の概念は、薬物治療において確立し、研究手法が洗練されてきた。IVRでは手技が重要な要素であり、薬物治療と同じ研究手法をそのまま適用することは困難であるが、歴史があり現在も研究の中心をなすこれらの手法を理解し、できるだけ近づけることが望ましい。

3. 臨床試験のデザインの基本

臨床試験のデザインにおける主要な基本原則を下記に示す³⁾。

- ・ 目的を明確に記述すること。
- ・ 適格条件、治療内容、エンドポイントを特定すること。
- ・ 検出すべき差の大きさもしくは推定の精度を決定すること。
- ・ (ランダム化比較試験の場合) 治療法の割り付けをどのように実施するかを特定すること。
- ・ サンプルサイズの計算に用いる、分布の仮定やエラーの確率を決定すること。

以下に、研究デザインの基本構成要素と、その注意点について述べる。

(1) 仮説と目的の設定

日常臨床から湧き起こる臨床的疑問をもとに、研究における仮説および目的を設定する。文献検索を行い、同様の先行研究があるかどうか、またその結果やエビデンス・レベルを考慮して、研究施行の可否を決定する。仮説は、臨床医の視点から重要と思われる疑問に対して、明確な答えが得られるように設定する。さらに、得られる結果を次のステップでどのように活用するのかを想定しておく必要がある、それにより試験デザインの方向性が決まる。第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験においては、第Ⅲ相試験に進めるに値する治療法を選別することが目的となる。第Ⅲ相試験では、新しい治療法が既存の標準的治療と比べて優れており新たな標準的治療法となる

ことを証明するか、新治療が既存の標準的治療と同程度の有効性をもつことを証明することが目的となる。臨床研究のゴールは、日常臨床における判断の根拠となるエビデンスを創ることであり、仮説の設定においても臨床医の視点が欠かせない。また、研究を実施するのも多忙な臨床医自身であり、研究の実行可能性も考慮する必要がある。よい研究テーマの条件として、Hulleyらが提唱するFINER基準を表3に示す⁴⁾。

仮説は、帰無仮説 (null hypothesis) あるいは対立仮説 (alternative hypothesis) の形で記述される。帰無仮説とは、新治療と対照となる標準治療のアウトカムに差がないとするもので、対立仮説は、逆にこれらに差があるとするものである。通常、臨床試験では帰無仮説を仮説として採用し、これが否定される (棄却される) ことにより対立仮説を証明する形をとる。

(2) エンドポイント

エンドポイントは、治療によるアウトカムを評価するための指標で、患者の利益ないしは不利益を測る物差しである。仮説をもとに複数のエンドポイントを設定するが、その中で最も重要な項目 (通常一つ) を主要評価項目 (primary endpoint) とし、その他の項目を副次評価項目 (secondary endpoint) とする。エンドポイントには、真のエンドポイントと代替エンドポイントがあり、真のエンドポイントは、患者が自覚でき、臨床的に意味のあるエンドポ

表3. よい研究テーマが満たすべきFINER基準⁴⁾

Feasible (実施可能性)	対象者数が適切である 研究を実行できる専門性を有している かかる時間や費用が適切である 複雑すぎない
Interesting (真の興味)	研究者自身が真の興味を有する
Novel (新規性)	過去の知見を確認もしくは否定する 過去の知見を発展させる 新しい知見を加える
Ethical (倫理性)	
Relevant (必要性)	科学の進歩に貢献する 臨床医学や保険政策に貢献する 将来の研究の発展に貢献する

イントで、6Ds:Death (死亡)、Disease (疾病)、Discomfort (不快)、Disability (機能障害)、Dissatisfaction (不満)、Destitution (貧窮) で表わされることがある²⁾。

第I相試験では、通常、毒性(安全性)がエンドポイントとして用いられ、第II相試験では、真のエンドポイントの代りとなる代替エンドポイント(surrogate endpoint)(例:抗がん剤の試験で、画像で腫瘍の縮小程度を測定し算出する奏効率)が用いられることが多い。代替エンドポイントは、真のエンドポイントの評価には多くの患者数と長い研究期間を要することから、妥当性を担保しながらも、できるだけ短い期間で効率よく第III相試験に進める価値のある治療法かどうかを決定するために用いられる。第III相試験においては、真のエンドポイントを用いる。

(3) 患者選択規準

適格条件(組み入れ条件、inclusion criteria)と除外条件(exclusion criteria)により、どのような患者を対象に研究を行うかを示す。適格条件は、研究の結果そのIVRが標準的治療となる場合に、最も利益を受ける対象集団を想定して決定する。除外条件は、その臨床試験に好ましくない影響を及ぼすことが予測される症例を除外するための条件として決定する。このため、除外条件は、その治療法が標準的治療となった場合に必ずしも適応外とされる条件ではない。すなわち、臨床試験に

おける症例選択規準は、研究内容の明確化と実行性ととともに、研究結果の日常診療への外挿における「一般化可能性」を十分に考慮して決定される必要がある。

(4) 治療内容

IVRの方法や用いるデバイス、薬剤を、再現性、一般化可能性を考慮しながら決定する。IVRでは、手技が大きな比重をもつため、使用する機材や機器、あるいは術者の経験や巧拙などのばらつきが結果に影響を及ぼす。このため、特に多施設共同試験においては、計画段階で手技を最適化する必要がある。“できるだけ安全に、できるだけ効果の高いIVRを行う”という原則に基づいて、無視できない手技のばらつきはコンセンサスを得て標準化する一方、個々のIVR医の裁量にまかせて良い部分は自由度をもたせるなど、バランスのとれた標準化を行うことが重要である。

(5) 測定方法

エンドポイントの測定方法および規準の例を表4に示す。IVRの特殊性、新規性のため、研究独自の基準を用いざるを得ない場合もあるが、可能な限り、妥当性が検証された測定方法を用いる。また、誰が測定するのか、いつ測定するのかといった細かい点も、バイアスに直結するため明確に規定する。測定に伴うバイアスを減少するための方法として、第三者による中央評価や、患者が記入するQOLスコアをIVR医に

表4. エンドポイントの測定方法および規準の例

エンドポイント	測定方法	規準
腫瘍縮小効果	CT、MRI	RECIST (*1)
頸動脈狭窄度	血管撮影、CT、MRI、超音波	NASCET (*2)
有害事象の頻度と種類	自覚症状、血液検査、その他	CTCAEv3.0 (*3) SIR (*4) classification
QOL	患者自身によるスコア記入	妥当性の検討されたスコア(例)を用いて群間、治療前後等と比較 例: EQ-5D (*5) SF-36 (*6) EORTC (*7) QLQ-C30

*1. RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
 *2. NASCET : North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
 *3. CTCAE : NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events
 *4. SIR : Society of Interventional Radiology
 *5. EQ-5D : EuroQoL
 *6. SF-36 : Medical Outcomes Study 36-Item Short Form-36
 *7. EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ブラインドにする、等が例として挙げられる。

(6) 必要な症例数 (サンプルサイズ) の計算

サンプルサイズの計算は、研究デザインの中でも重要な要素である。最も大切なステップは、臨床的に重要な差を推定し、これを十分に検出できる症例数を設定することである。サンプルサイズ計算に必要な項目は、下記の4項目である。

A. 効果量 (effect size)

研究で証明しようとしている、治療のアウトカムの見積もりを効果量という。効果量は、主要エンドポイントについて、新治療および対照のアウトカムを先行研究の論文等から検索したデータをもとにして決定する。第Ⅲ相試験では、先行研究で得られている標準治療の効果量と新治療の効果量の差がどのくらいであれば、“臨床的に意味がある”とするかを決める。この差が小さいほど、必要症例数は多くなる。第Ⅱ相試験では、ここまでなら許容できるという下限の閾値となる効果量を設定する。

B. データの測定精度

結果のばらつきは、サンプルサイズに影響する。ばらつきが大きい=測定精度が低いほど、データの変動が大きくなり、新治療と対照の二群でのオーバーラップが増えるため、必要な症例数は増加することになる。測定精度の高い方法を用いることにより、サンプルサイズは減少する。

C. 第Ⅰ種の過誤 (type I error : α)

本当は治療の結果に差がないのに、差がある(偽陽性)としてしまう確率である。たとえば、「下大静脈フィルターが肺血栓塞栓症予防に与える影響をみる研究」を行うと仮定して、 $\alpha=0.05$ (5%)と設定すれば、“本当は下大静脈フィルターの有無による差がないのにあると判定してしまう確率”を、研究者が最大5%まで許容するということを意味する。 α は、小さいほどより判断が厳格であることになる⁴⁾。

D. 第Ⅱ種の過誤 (type II error : β)

本当は治療の結果に差があるのに、差がない(偽陰性)としてしまう確率で、 $(1-\beta)$ は研究の検出力(パワー)を表す。例として、「80歳以上の圧迫骨折患者に対して椎体形成術を施行すると疼痛スコア(VAS)が4以上低下するという研究」を0.90 (90%)の検出力で行うと仮定すると、同じ研究を10回行ったら9回は差がある(VASが有意に低下する)

という結果になることを意味する。すなわち、検出力は、母集団の中から対象となる集団を選んで研究を行う際に、研究者が臨床的に意味あると考える差を検出できる確率を表しており、 β が小さいほど検出力が高くなる。

α と β は研究者自身が設定する数字であり、偽陽性を避けることが重要と考えるなら α を小さく、偽陰性を避けることが重要なら β を小さくすればよいが、これらは互いにトレードオフの関係にあるため、同時に小さくすることはできない。また、 α 、 β を小さくすると必要症例数が増加し、研究の実行可能性に影響をおよぼす。通常、 α は0.05、 $(1-\beta)$ は0.80-0.90に設定されることが多い。

E. 片側検定と両側検定

片側検定は、IVRによるアウトカムが一方向のみに向かうと仮定するもので、例えば腎血管性高血圧症の患者に対する腎動脈ステント留置術において、“ステントを留置すると、血圧は低くなるが高くなることはない”と考えての検定である。いっぽう、両側検定は、“ステントを留置すると、血圧は低くなることも高くなることもある”と考えての検定である。両側検定に比べて片側検定の方が、差が出やすくサンプルサイズは小さくなる⁵⁾が、統計学的有意差ありとの解析結果を受け入れてもらうためには両側検定が必要とされている²⁾。

サンプルサイズを見積もる具体的なプロセスは、下記である^{4,5)}。

① 仮説を設定する

② 仮説に含まれる予測因子(治療の有無等)とアウトカムの変数のタイプにより、適切な統計学的検定方法を選択する(表5)。

表5. サンプルサイズの推定に使用する単純な統計学的検定法^{4)*}

予測因子	アウトカム	
	二区分変数	連続変数
二区分変数	カイ二乗検定**	t検定
連続変数	t検定	相関係数

* カテゴリー変数や量一反応関係を検討する場合は、本表には合致しない

** カイ二乗検定は、常に両側。t検定の場合は、片側とするか両側とするかを決定する必要がある。

- ③ 適切と思われる効果量を設定する。
- ④ アウトカムの変動度 (測定精度) を見積もる。
- ⑤ α 、 β の値を設定する。
- ⑥ 成書にみられる表や、サンプルサイズの計算を支援するウェブサイトを用いて、サンプルサイズを決定する。
- ⑦ フォローアップから脱落する症例数の見積もり、中間解析の有無による増減などにより、最終的なサンプルサイズを決定する。

4. ケース・スタディ

悪性椎体骨腫瘍患者に対する経皮的椎体形成術 (骨セメント) の研究を例に、実際にIVRの臨床試験研究グループ (日本腫瘍IVR研究グループ Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group: JIVROSG) にて行われた臨床試験の実例を説明する。研究の目的と方法を詳細に記した研究計画書は数十ページに及ぶため、ここではその概要を説明する。

臨床的疑問

経皮的椎体形成術は、骨転移をはじめとする椎体の悪性腫瘍患者の疼痛緩和に有用なのだろうか？

研究のストラテジー

研究が立案された時点 (2002年) で過去の文献を検索すると、多数の後向きケース・シリーズがあり、いずれも椎体形成術は有用と報告されていた。しかし、前向き研究はみられなかったため、安全性評価から順にエビデンスを積み上げる必要があった。そこで、まず第I相試験による安全性評価、第II相試験による有効性評価 (JIVROSG-0202⁶⁾) を行い、ランダム化比較試験に進め得る治療法かどうかを前向きに検討し、安全性と有効性が確認されたなら、第III相試験による標準治療とのランダム化試験を計画することとした。

(1) 第I/II相試験による安全性と有効性の評価：JIVROSG-0202⁶⁾

試験デザイン：多施設共同I/II相臨床試験

主要エンドポイント：安全性の評価。

副次エンドポイント：臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

患者選択規準：

適格条件

- 1) 悪性腫瘍の転移や原発性椎体腫瘍による胸椎または腰椎の病変と診断されている。
- 2) 1) による疼痛が強く日常生活の行動に制限が生じている患者であるか、転移による圧迫骨折の危険性から運動制限を医師から指示されている症例。
- 3) 椎体腫瘍が脊柱管に露出しない症例。
- 4) 主要臓器 (骨髄、心、肝、肺、腎など) 機能が保持されている症例。
- 5) P.S. (ECOG) : 0, 1, 2, 3。
- 6) 4週間以上の生存が見込める。
- 7) 患者本人から文書による同意が得られている。

治療内容：

X線透視下またはCT透視下に骨セメント注入針を経皮的に椎体へ刺入し骨セメントを注入する。

症例登録は、はじめの9例までは3例を1段階として4週間の観察期間を設けて重篤な有害事象 (有害反応) の発生頻度が30%以下であることを確認できた後、次段階に進む。この方法で順次登録された3段階9例の有害事象 (有害反応) 発生頻度が30%以下である場合には、10例目以後は段階なしに予定登録数まで症例を登録する。

測定方法：

安全性：有害事象の評価にはNCI-CTC (NCI-CTC 日本語訳 JCOG-第2版 (注：現在はCTCAE v3.0が用いられる)) を使用する。

有効性：治療終了後1週目の疼痛により、以下の3段階に評価する。

治療前のVAS値と治療1週目のVAS値の比較において、

- 1) 著効：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：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。

サンプルサイズ：

重篤な有害事象については、“合併症の予測値を10%とし、30%以上なら試験中止”とした場合、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ で必要症例数は30となる。一方、有効率については、“有効性の予測値を少なくとも

50%、80%以上であれば意味のある有効性”とし、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ とすると、必要症例数は19となる。よって、本試験では必要症例数のより大きな、重篤な有害事象評価に必要な症例数である30例に、10%のプロトコル逸脱等を見込んで、予定登録症例数を33例とする。

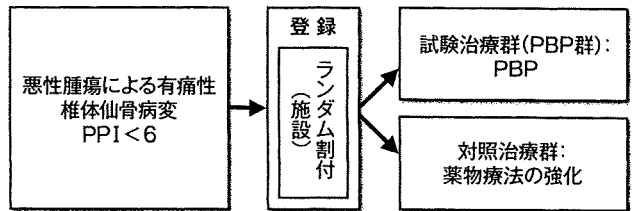
解説

IVRの第I相試験の研究方法は、2002年にプロトコルを作成する時点では存在しなかった。薬物では“段階的に増量して安全な用量を見つける”手法が用いられることが多いが、IVRでは増量という概念は適用できない。しかし、少なくとも小人数の患者に治療を行い、安全性を確かめながら段階的に評価する手順は必須と考えられたため、“JIVROSG 3×3 method[®]”を提案した。これは、少数（通常3例）の患者の治療を行って経過観察期間を設け、安全性を確認したうえで次の少数の患者を段階的に登録する方法である（図1）。

JIVROSG-0202の結果は、有効率70%、IVR施行から効果発現までの期間の中央値は1日で、手技に関連した重篤な有害事象は認められず、安全で早期疼痛緩和効果が得られる治療法と判断された。

(2) 第Ⅲ相試験による有効性の検証：JIVROSG-0804（研究実施中）

試験デザイン：多施設共同第Ⅲ相ランダム化比較試験
 主要エンドポイント：背部疼痛症状の推移



PPI : palliative prognosis index, PBP : percutaneous bone plasty

副次エンドポイント：包括的QOLの推移、背部痛QOLの推移、有害事象の内容と頻度、生存期間、局所疼痛緩和生存期間

患者選択規準：

適格条件

- 1) 悪性腫瘍の転移や原発性悪性腫瘍による有痛性胸椎、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。

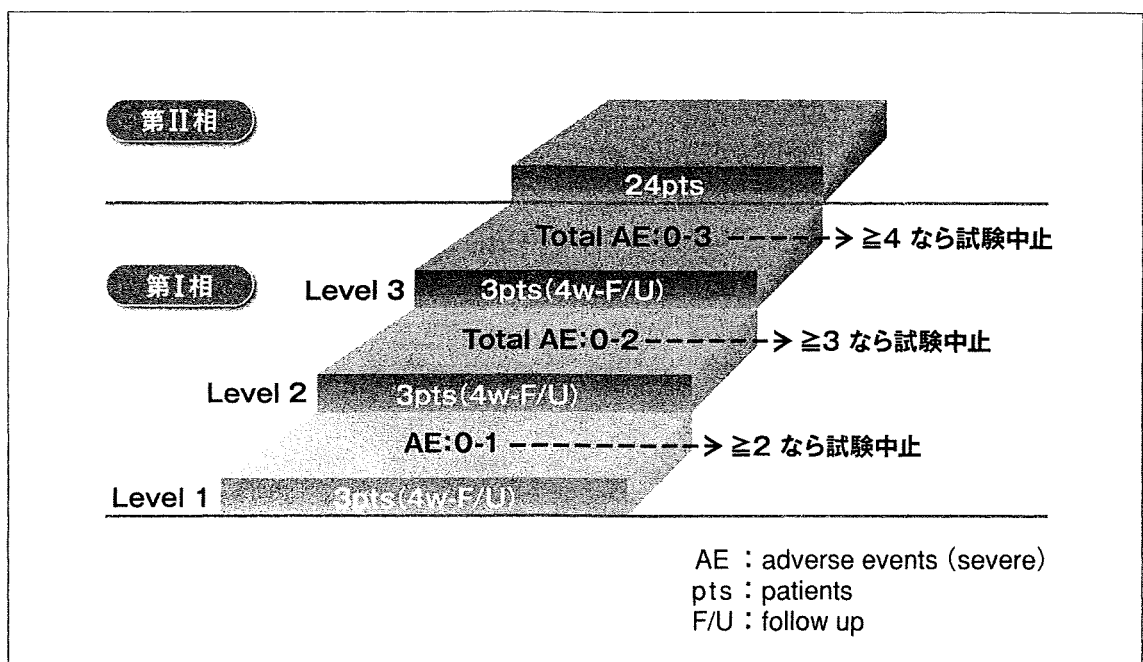


図1. JIVROSG 3×3 method

- 4) 患者本人から文書による同意が得られている。
- 5) 背部痛に伴う症状と包括的QOLが測定されている。

治療内容：

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。

測定方法：

主要エンドポイント：登録後4週間の背部疼痛症状の推移をVAS (visual analogue 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 (背部疼痛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。副次エンドポイント：包括的QOL (EQ-5DとSF-8) の推移と背部痛のQOL (Roland-Morris Disability Questionnaire：RDQ) の推移、有害事象の内容 (CTCAE v3.0にて評価) と頻度、生存期間、局所疼痛緩和生存期間。包括的QOLについては登録後4週間の総合評価値 (包括的QOL曲線のAUC) を2群間で比較する。背部痛のQOLについてはRDQを用いて最高24点の素点を求め疾患特異的尺度を求め評価する。症状およびQOLの記載は患者本人が行い、説明はIVR施行医以外の医療従事者、送付は患者自身ないしはIVR施行医以外の者が行う。

サンプルサイズ：

本試験では、主要エンドポイントである“有痛性悪性椎体、仙骨病変による疼痛症状の総合評価値”について、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 (PBP群) の対照群に対する優越性を検証する。

JIVROSG-0202の結果、これまでの経皮的椎体形成術に関する報告、ならびに有痛性骨転移の疼痛緩和の臨床的現状より、主要エンドポイントの総合評価値の差は約30、標準偏差は約40と推測した。総合評価値の分布に正規分布を仮定し、両側有意水準10%の下で、1群あたりの症例数を18例とすれば、検出力70%を確保できる。早期脱落例を考慮し、1群あたりの症例数を20例、両群合わせて40例と設定した。

解説

本試験は、緩和の領域においてIVRという侵襲性を伴う治療法を試験群とするランダム化比較試験であり、あまり前例のない臨床試験としてもチャレンジなものと言える。目的は、既存の方法である手術療法ないしは放射線治療の適応とならない患者や、これらの治療を行っても疼痛が緩和しないもしくは再燃した患者を対象として、薬物療法の強化と比較して経皮的骨形成術が有用かどうかを評価することとしている。すなわち、“経皮的椎体形成術ないしは骨形成術は、悪性骨腫瘍の患者の疼痛緩和における標準的治療となり得るか”という臨床的疑問に答えを出す研究と位置付けることができる。

対象は、予後の限られたがん終末期の患者であることから、倫理的配慮より、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。背部疼痛による症状と包括的QOLについて、割付治療継続期間中 (最長4週間) の総合評価値を比較するデザインを用いた。

ランダム化は、試験治療と対照治療に患者をランダムに割りつけることにより、結果に影響を及ぼすかもしれないすべての因子 (交絡因子) が、ランダムに双方の群に含まれることを保証する。バイアスを減少するには最も強力な研究デザインであり、治療法の検証には必須の手法である。また、本研究では、疼痛およびQOL評価をIVR医にブラインド化しているが、これは、IVR施行医が説明や聞き取りを行うことで主観が入り込む“測定者バイアス”を減少させるための手法である。さらに、臨床試験における重要な概念である、“intention-to-treat (ITT) 解析”を用いているが、これは、研究に参加した患者はすべて“臨床的に治療を行うと企図した”とみなして結果の解析に含める手法である。臨床試験に同意し参加した患者は、全員が予定された治療をうけるわけではない。中には途中で気が変わって治療をうけない場合もあるし、全身状態の変化により他の治療に変更される場合もあり得る。これらの患者を脱落例として解析から除外すると、バイアスを減少するために前向き検討やランダム化を行った意義が薄れることになってしまう。また、患者な

いしは研究者が、希望しない治療に割りつけられたら治療を中止してしまい、希望する治療に割りつけられたときのみその治療を続けるような“選択バイアス”もあり得るので、ITT解析は必須である。

おわりに

眼前の患者に最良の医療を提供するために、EBMは欠くことのできない現代医学の基本理念となっ

ている。われわれが行うIVRが真に広く活用されるためには、EBMの方法論に則ってエビデンスを示す必要がある。IVRにおいては技術が大きな部分を占めるため、薬物療法の臨床試験方法論をそのまま適用することは困難である。しかし、長い歴史を経て確立され洗練された薬物療法の臨床試験手法に倣うことは必須であり、さらにIVRに特有な問題点を明確にして研究手法を構築していく必要がある。

参考文献

1. Journal of Vascular and Interventional Radiology: web site. <http://www.jvir.org/>
2. 福井次矢, 編. 臨床研究マスターブック. 東京: 医学書院, 2008.
3. Green S, Benedetti J, Crowley J, ed. 福田治彦、新美三由紀、石塚直樹 監訳. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして—. 東京: 医学書院, 2004.
4. Hulley SB, ed. 木原雅子、木原正博 監訳. 医学的研究のデザイン: 研究の質を高める疫学的アプローチ. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006.
5. Gallin JI, ed. 井村裕夫、竹内正博、藤原康弘、渡辺亨 監訳. NIH 臨床研究の基本と実際. 東京: 丸善株式会社, 2004.
6. Kobayashi K, 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* 2009 Jul 1. [Epub ahead of print]

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

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

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
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	36(3)	437-442	2009
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
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	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
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
Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, Nakajima Y, Shioyama Y, Sone M, et al	Phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fractures (PMVCF):	Annals of Oncology	20	1943-1947	2009
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	36(13)	2495-501	2009

● 原著 ●

肝動脈塞栓材・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大須賀慶悟*¹ 穴井 洋*² 高橋 正秀*³ 宮山 士朗*⁴ 山上 卓士*⁵
曾根 美雪*⁶ 中村 仁信*¹[*Jpn J Cancer Chemother* 36(3): 437-442, March, 2009]

Porous Gelatin Particles for Hepatic Arterial Embolization; Investigation of the Size Distribution and Fragmentation before and after Microcatheter Passage: Keigo Osuga*¹, Hiroshi Anai*², Masahide Takahashi*³, Shiro Miyayama*⁴, Takuji Yamagami*⁵, Miyuki Sone*⁶ and Hironobu Nakamura*¹ (*¹Dept. of Diagnostic and Interventional Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, *²Dept. of Radiology, Nara Medical University, *³Dept. of Diagnostic Radiology, National Cancer Center Hospital, *⁴Dept. of Diagnostic Radiology, Fukuiken Saiseikai Hospital, *⁵Dept. of Radiology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, *⁶Dept. of Radiology, Iwate Medical University)

Summary

Liver abscess formation has been recently concerned after hepatic arterial embolization using porous gelatin particles (Gelpart®) (GP), and inhomogeneous particles size or fragmentation of GP may partly contribute to this complication. The purpose of this study was to investigate the size distribution and incidence of fragments of GP before and after microcatheter passage. 1 mm- and 2 mm-GP were injected into three microcatheters with different inner-diameters by three interventional radiologists. The particles were stained with methylene blue dye, and the longer- and shorter-particle diameters were measured by a digital microscope. The particles less than 300 μ m and 600 μ m in longer-diameter was defined as fragment for 1 mm- and 2 mm-GP, respectively. Diameter of GP showed a wide bimodal distribution by fragments and non-fragment particles. The change of mean particle diameter ranged within 10%, and the ratio of shorter- to longer-particle diameter remained similarly at 0.75. The incidence of fragments was approximately 10% and 5% before microcatheter passage and increased by one-two times and two-five times after microcatheter passage for 1 mm- and 2 mm-GP, respectively. In conclusion, GP were ununiform in particle size distribution and contained fragments. GP did not change in shape significantly after microcatheter passage, however, 2 mm-GP was more prone to fragmentation than 1 mm-GP. Key words: Embolic agent, Porous gelatin particle, Size, Microcatheter (Received Jun. 25, 2008/Accepted Aug. 25, 2008)

要旨 多孔性ゼラチン粒 (ジェルパート®) (GP) を用いた肝動脈塞栓術後の肝膿瘍の発生が最近問題視されており, 一つの要因として GP の粒子径のばらつきや微細断片の混在が考え得る。本研究ではマイクロカテーテル通過前後の GP の粒度分布および断片の頻度について検討した。3名の IVR 専門医が3種類の内径の異なるマイクロカテーテルに GP 1 mm 粒および 2 mm 粒を注入し, 通過前後の粒子をメチレンブルーで染色しデジタルマイクロスコープを用いて粒子2方向径を測定した。長径にて 1 mm 粒 300 μ m 未満, 2 mm 粒 600 μ m 未満を各々断片とした。GP の粒子径は断片と非断片粒子による幅広い2峰性分布を示した。平均粒子径は長径・短径とも 10% 以内の変化にとどまり, 短径/長径比もおおむね 0.75 前後で一定した。通過前の断片頻度は, 1 mm 粒で約 10%, 2 mm 粒で約 5% であったが, 通過後は 1 mm 粒で約 1~2 倍, 2 mm 粒で約 2~5 倍の断片増加を認めた。1 mm 粒, 2 mm 粒とも粒子径にばらつきを認め, 断片が混在した。マイクロカテーテル通過前後で粒子径および形状に大きな変化はないが, 特に 2 mm 粒で通過後に著しい断片増加を認めた。

*¹ 大阪大学大学院・放射線医学講座*² 奈良県立医科大学・放射線医学教室*³ 国立がんセンター中央病院・放射線診断部*⁴ 福井県済生会病院・放射線科*⁵ 京都府立医科大学・放射線診断治療学講座*⁶ 岩手医科大学・放射線医学講座

はじめに

本邦では、ゼラチン・スポンジ（以下、GS）細片を用いた肝動脈化学塞栓療法（以下、TACE）が切除不能肝細胞癌に対する治療の一つとして普及してきた^{1,2)}。従来、ゼラチン・スポンジはシート状の止血材料を裁断により細片化して代用されてきたが、2006年8月に多孔性ゼラチン粒「ジェルパート®（日本化薬）（以下、GP）」が肝細胞癌に適応がある塞栓材として発売され、急速に普及しつつある³⁾。われわれは以前、GPのマイクロカテーテルの通過性（以下、通過試験）についておおむね通過性は保たれており、TACEの手技上、支障がないことを報告した⁴⁾。

GPの粒子径は「1 mm」および「2 mm」の表示で2規格が用意されている（以下、1 mm粒、2 mm粒）。それらの粒子径は生理食塩液で分散させた時、1 mm粒の長径の平均値は0.9~1.5 mm、2 mm粒の長径の平均値は1.8~2.6 mm、短径の平均値はどちらも長径の平均値の50%以上である⁵⁾。

最近の勝盛の報告では、使用前の状態でも規格とも粒子径にばらつきがあることが指摘されている⁶⁾。また、GPの臨床使用で肝臓癌の発生増加が報告されているが、そこで微細塞栓子の存在が指摘されている⁷⁾。しかし、GPの粒子径に比べて明らかに内径が細いマイクロカテーテル通過後に、粒子径が変化するかどうかを確認している報告はない。また、以前のわれわれの検討では、マイクロカテーテル通過に伴う断片化は目立たないとしたものの、20個という限られた個数を通過させた際の肉眼所見であり、顕微鏡レベルでの微細断片の定量的な解析はなされていない。したがって、本研究ではマイクロカテーテル通過前後におけるGPの粒子径および微細断片（以下、断片）の発生頻度について、マイクロスコブを用いて肉眼では確認できない断片も確認しながら、100個以上の粒子の粒子径を計測し定量的な解析を行った。

I. 対象と方法

1. GP浮遊液の調製

1 mm粒と2 mm粒について試験を行った。GP浮遊液の調製は以下のとおりである。300 mgI/mLの非イオン性ヨード造影剤（イオパミロン300、バイエル薬品）（以下、造影剤）10 mLをGP 80 mgを含むバイアルに注入し、造影剤が粒子に浸透するまで机上に約5分間静置した。バイアルから10 mLロック付シリンジ（テルモ）（以下、タンク用シリンジ）にGP浮遊液全量を採取し、緩やかに回転させて塞栓材をできるだけ均一に分布させ

た。次に、三方活栓を介してタンク用シリンジと1 mLロック付シリンジ（日本ベクトン・ディッキンソン製）（以下、注入用シリンジ）とでポンピングを1回2秒程度で5回緩やかにを行い、注入用シリンジにGP浮遊液1 mLを採取した。対照サンプルとして、マイクロカテーテルに注入する前のGP浮遊液を2 mL採取し、ガラスバイアルに保存した。なお、試験はすべて25℃室温下に行い、造影剤の加温は行わなかった。

2. マイクロカテーテルへの注入

マイクロカテーテルへのGPの注入は、日本IVR学会認定IVR専門医（以下、IVR専門医）3名（S.M., M.T., T.Y.）によって行った。マイクロカテーテルは、前回の通過試験で用いた6種類のうち、内径の細い順に以下の3種類を選んだ。MC-A=プログレートα（内径0.019 inch、有効長130 cm、保証耐圧750 psi）、MC-B=プログレートβ（内径0.021 inch、有効長130 cm、保証耐圧750 psi）（以上、テルモ）、MC-C=ナデシコ（内径先端0.021 inch、基部0.025 inch、有効長135 cm、保証耐圧600 psi）（JMS）⁴⁾。GPを通過させるマイクロカテーテルはテーブル上で直線状に固定し、先端はシャーレに受けた。手元側約40 cmは適度にたわんだ状態とし、座位でGP浮遊液の注入を行った。最初に2.5 mLロック付シリンジ（テルモ）（以下、フラッシュ用シリンジ）を用いてマイクロカテーテルを造影剤2.0 mLでフラッシュした。続いて、各IVR専門医の日常の手技同様に注入用シリンジを用いてGP浮遊液1 mLを2回、計2 mL注入してGPを通過させた。通過後、シャーレに受けた浮遊液はガラスバイアルに保存した。

3. 観察試料の調製と観察

ガラスバイアルに採取した各浮遊液に適量の蒸留水（1 mm粒は6 mL、2 mm粒は2 mL、以上、予備実験に基づく）を加え、軽く振り混ぜてよく馴染ませた。マイクロピペットで緩やかにポンピングして混和した後に2 mLの浮遊液を採取し、直径5 cmのシャーレに移した。シャーレの浮遊液にメチレンブルー染色液200 μLを加え、緩やかに振り混ぜて馴染ませた。GP粒子の染色のため、蓋をして10分放置した。

粒子の観察にはデジタルマイクロスコブ（VH-8000, KEYENCE）を用いた。倍率20倍でシャーレを12分割して撮影しデジタル保存した。観察例では、肉眼では観察が困難な断片が左下に確認できる（図1）。

4. 評価

別のIVR専門医3名（H.A., K.O., M.S.）にて、各デジタル保存画像をデジタルマイクロスコブのカラーモニター上で観察した。シャーレの各領域について、全粒子および断片を数えた。マイクロカテーテル通過前後の

粒子径の計測は、画像処理ソフト（Win ROOF、三谷商事）を用いた。断片を含むすべての粒子について、日本薬局方粒度測定法（一般試験法3.04）に従って、長軸径（以下、長径）と長径に直交する短軸径（以下、短径）との2方向を計測した。通過後については、マイクロカテーテル操作の個人差を考慮して、被験者3名分の総粒子を対象とした。長径が1mm粒では300 μ m、2mm粒では600 μ m未満の粒子を断片と定義した。ただし、断片か否かは最終的に観察者の目視で判断し、3名のコンセンサスで決定した。断片の閾値を上回る粒子径の粒子でも、目視で明らかにちぎれた断片と確認できるものは断片として扱った。また、20倍の拡大率におけるデジタ

ルマイクロ스코プの計測限界として、50 μ m未満の断片は評価していない。断片を除く非断片粒子について、通過前後の長径、短径、および短径/長径比の各々の平均値の変化について比較検討し、ウェルチのt検定を行った。

II. 結果

通過前後の粒度分布は、断片と非断片粒子による幅広い2峰性分布を示した（図2）。通過前の総粒子の短径は、1mm粒では0.8~1.2mmの範囲に53.0~59.8%、0.8mm未満に27.4~40.9%、1.2mm超に6.1~12.8%、2mm粒では1.8~2.2mmの範囲に10.4~25.0%、1.8mm未満に68.4~87.7%、2.2mm超に1.9~7.4%の粒子が各々分布した。一方、通過後の短径は、1mm粒では0.8~1.2mmの範囲に52.7~54.1%、0.8mm未満に36.4~38.3%、1.2mm超に9.0~9.7%、2mm粒では1.8~2.2mmの範囲に9.2~20.0%、1.8mm未満に76.1~89.4%、2.2mm超に1.4~4.1%の粒子が各々分布した（表1. 2）。

通過前後の粒子径の変化については、非断片粒子の通過前後の長径、短径、短径/長径比の平均値で比較した。最も内径が細いMC-Aでは、1mm粒、2mm粒ともに長径が通過後有意に増加し、短径/長径比が有意に減少

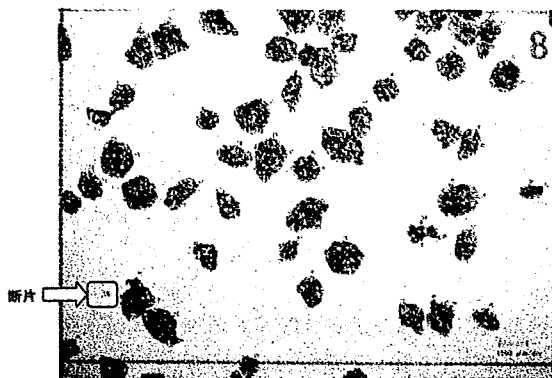


図1 粒子径の計測例（MC-A、1mm粒）

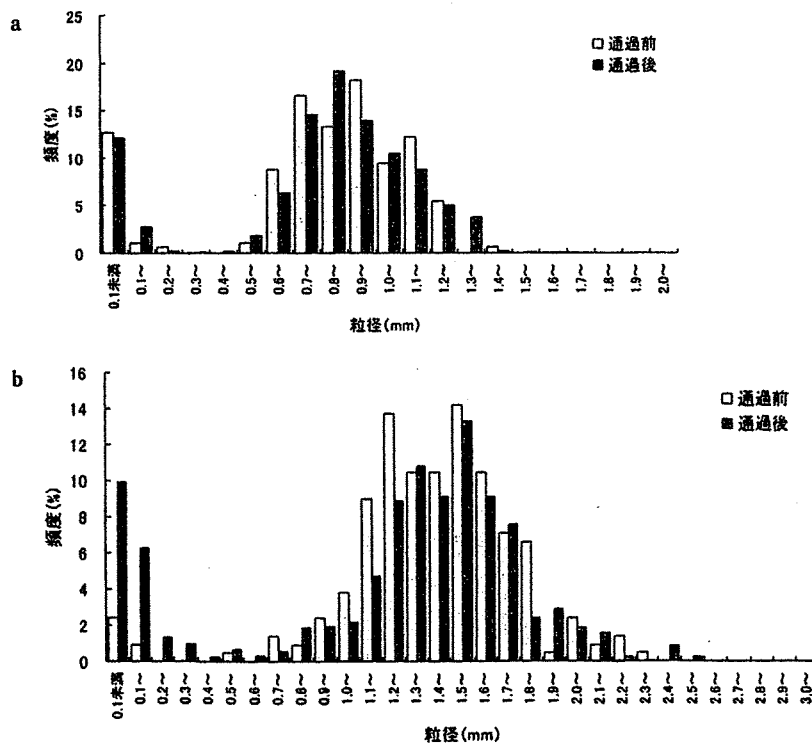


図2
 a: マイクロカテーテル通過前後の粒度分布（MC-A、1mm粒; 短径）
 b: マイクロカテーテル通過前後の粒度分布（MC-A、2mm粒; 短径）

表1 マイクロカテーテル通過前後の粒子径と断片頻度 (1 mm 粒)

マイクロカテーテル	通過前・後	総個数	断片の個数と割合 (%)	短径の個数と割合 (%)			非断片粒子の平均粒子径		短径/長径
				0.8 mm 未満	0.8~1.2 mm	1.2 mm 超	長径 (mm)	短径 (mm)	
MC-A	通過前	181	26 (14.4)	74 (40.9)	96 (53.0)	11 (6.1)	1.20	0.92	0.78
	通過後	820	126 (15.4)	314 (38.3)	432 (52.7)	74 (9.0)	1.27*	0.93	0.74*
MC-B	通過前	433	39 (9.0)	157 (36.3)	244 (56.4)	32 (7.4)	1.27	0.91	0.73
	通過後	1,017	175 (17.2)	369 (36.3)	549 (54.0)	99 (9.7)	1.29	0.96*	0.75*
MC-C	通過前	493	52 (10.5)	135 (27.4)	295 (59.8)	63 (12.8)	1.32	0.98	0.76
	通過後	1,013	116 (11.5)	369 (36.4)	548 (54.1)	96 (9.5)	1.25*	0.93*	0.76

*: p<0.05

表2 マイクロカテーテル通過前後の粒子径と断片頻度 (2 mm 粒)

マイクロカテーテル	通過前・後	総個数	断片の個数と割合 (%)	短径の個数と割合 (%)			非断片粒子の平均粒子径		短径/長径
				1.8 mm 未満	1.8~2.2 mm	2.2 mm 超	長径 (mm)	短径 (mm)	
MC-A	通過前	211	7 (3.3)	185 (87.7)	22 (10.4)	4 (1.9)	1.97	1.46	0.75
	通過後	369	68 (18.4)	330 (89.4)	34 (9.2)	5 (1.4)	2.11*	1.49	0.72*
MC-B	通過前	136	11 (8.1)	93 (68.4)	33 (24.3)	10 (7.4)	2.35	1.70	0.73
	通過後	390	78 (20.0)	313 (80.3)	61 (15.6)	16 (4.1)	2.14*	1.58*	0.75
MC-C	通過前	248	12 (4.8)	174 (70.2)	62 (25.0)	12 (4.8)	2.24	1.67	0.75
	通過後	401	43 (10.7)	305 (76.1)	80 (20.0)	16 (4.0)	2.18	1.60*	0.74

*: p<0.05

した。MC-Bでは短径/長径比は1 mm, 2 mmともに通過前後で同じ値であったが、通過前後での長径、短径での変化は1 mm 粒, 2 mm 粒で逆の傾向を示した。MC-Cでは1 mm 粒, 2 mm 粒ともに長径および短径が減少したが、短径/長径比は通過前後で変化しなかった(表1, 2)。

カテーテル通過前の断片の頻度は、1 mm 粒9.0~14.4%, 2 mm 粒3.3~8.1%, 通過後は、1 mm 粒11.5~17.2%, 2 mm 粒10.7~20.0%であった。通過後の断片の割合の通過前に対する比は、1 mm 粒でMC-A 107%, MC-B 191%およびMC-C 110%, 2 mm 粒でMC-A 558%, MC-B 247%およびMC-C 223%であった(表1, 2)。

Ⅲ. 考 察

発売後約1年半を経て、GPはTACEにおける使いやすい塞栓材料として普及しつつある。GPは粒子がすでに無菌化されてバイアルに充填されているので、以前のようにシート状のGSを無菌下で裁断する必要がない。また1 mm 粒と2 mm 粒の2規格があり、必要に応じて使い分けが可能となっている。一方、従来の使い慣れたGSとは粒子特性が厳密には異なるため、予測されない副作用を引き起こす可能性もある。実際、GPを用いたTACE後に肝臓の頻度が高い可能性が最近の報告や市販後調査などで示唆され、添付文書にも重篤な有害事

象として「肝臓病(頻度不明)」が追加された^{5,7)}。肝臓病の発生には、個々の患者背景や併用薬剤・療法などが複雑に関連しており、一概に塞栓物質との因果関係は明確にできないが、GPの粒子径分布や断片には高い関心がもたれている。そこで本研究では、GPのマイクロカテーテル通過前後における粒子径の変化および断片の発生頻度について、TACEの経験が豊富なIVR専門医により検証した。

GP粒子径は1 mm 粒, 2 mm 粒ともマイクロカテーテルの種類によらず、断片と非断片粒子とで幅広い2峰性分布を示した(図2)。バイアルから取り出したGP粒子の短径を計測した勝盛らの検討では、1 mm 粒は0.8~1.2 mmに68.8%, 0.8 mm以下に22.5%, 1.2 mm以上に8.8%の粒子が分布し、2 mm 粒は1.8~2.2 mmに17.2%, 1.8 mm以下に81.9%, 2.2 mm以上に0.9%が分布しており、本実験におけるマイクロカテーテル通過前の粒子径の分布にほぼ近似し、再現性のある結果といえる⁸⁾。

マイクロカテーテル通過前後の粒子径の変化は、長径、短径、および両者の比によって検討した。マイクロカテーテル通過中に圧縮されるために、粒子が多少縮むことを予想していた(図3)。1 mm 粒はMC-Cを通過後に、2 mm 粒はMC-BおよびMC-Cを通過後に長径あるいは短径が縮小傾向を示した。逆に、1 mm 粒はMC-AおよびMC-Bを通過後に、2 mm 粒はMC-Aを通過

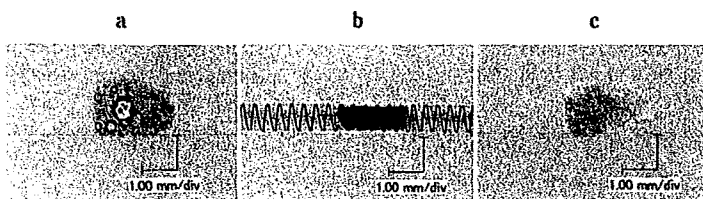


図3 マイクロカテーテル通過前 (a)、通過時 (b) および通過後 (c) の粒子 (MC-A, 2 mm 粒)

後に、長径あるいは短径が有意に増大した。特に内径が最も細いMC-Aを通過中に、1 mm 粒、2 mm 粒とも長軸方向には伸展、短軸方向には圧縮されるように変形したものが通過後に形状回復が不十分だった可能性がある。ただし、有意差の有無にかかわらず、平均値の変化はいずれの場合も長径、短径ともに10%を超えるものではない。また、変形の指標となる短径/長径比の変化も一部有意差がでたとはいえ、いずれの場合も通過前後で0.75前後を保っている。デジタルマイクロスコープでの形状観察においても、通過前後でGPの著しい変形は確認できなかった。したがって今回の結果からは、マイクロカテーテル通過前後にGPはほとんど変形していないと結論付けられる。

断片の発生頻度については、通過前では1 mm 粒が10%前後に対して2 mm 粒では5%前後と少ない傾向がみられたが、通過後は2 mm 粒で通過前の2~5倍以上断片が増加した。特に、最も内径の細いMC-A通過後に増加率553%と高い値を示した。1 mm 粒に比べて粒子径の大きい2 mm 粒では、マイクロカテーテルを通過する際に押し潰される影響が大きく、断片が生じやすいものと考えられる。

本試験で観察されたマイクロカテーテル通過後のGPの粒子径は、実際の血管の塞栓レベルを反映しているかどうかは確認されていない。海外で普及している均一な粒子径で表面平滑な球状粒子は、一般に個々の粒子が粒子径に相応するレベルに到達して血管を塞栓するが⁸⁾、球状のポリビニルアルコール粒子とトリスアクリル・ゼラチン粒子を *in vivo* で比較した実験では、前者のほうが圧縮変形が強く、より末梢レベルを塞栓したという報告がある⁹⁾。一方、GPは海外の球状粒子と比べると不整形であり、加えて血液凝固作用誘起を伴うことも示唆されており、粒子径と塞栓血管径が相関しない可能性もある。少なくとも本実験では、GPはマイクロカテーテル通過後は通過前同様の粒子径と形状で血管内に移送されることが明らかになり、塞栓対象の血管径に応じてGPの規格の使い分けは考慮してもよいと思われる。本試験で得られたGPの粒度特性は、同じゼラチンを原材料として多孔性である従来のGS細片にもある程度共通するもの

と予想される。臨床的な副作用の発現に際して断片の大きさや発生頻度がどのように影響するのか、またGS細片とGPに有意な差があるか否かは、その手技も含めて慎重に比較検討する必要がある。GPはその粒子径にばらつきはみられるものの、作製者の個人差が大きいGS細片と比べて手技の標準化に有用な塞栓材であり、*in vivo*での塞栓レベルや塞栓機序の検証、およびGP固有の適切な塞栓エンドポイントの探索が今後の課題である。

結 論

GPはマイクロカテーテル通過前において粒子径にばらつきがあり、断片が混在している。マイクロカテーテル通過後のGP粒子の形状変化はほとんどないが、断片の増加が認められる。特に2 mm 粒を内腔の細いマイクロカテーテルに通過させると断片の発生頻度は著しく増加する。本試験で得られたGPの粒度特性は従来のGS細片にもある程度共通するものと思われる。

臨床的な副作用の発現に際して断片の大きさや発生頻度がどのように影響するのか、またGS細片とGPの粒子特性や断片化の発生頻度に有意な差があるか否かは、その手技も含めて慎重に比較検討する必要がある。

文 献

- 1) Yamada R, Sato M, Kawabata M, *et al*: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148:397-401, 1983.
- 2) Takayasu K, Arii S, Omata M, *et al*: Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461-469, 2006.
- 3) 山田龍作, 澤田 敏, 打田日出夫・他: 肝動脈塞栓療法における多孔性ゼラチン粒 (YM670) の臨床試験. *癌と化学療法* 32(10):1431-1436, 2005.
- 4) 大須賀慶悟, 宮山士朗, 山上卓士・他: 肝動脈塞栓材・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性に関する検討. *癌と化学療法* 34(1):59-64, 2007.
- 5) アステラス製薬株式会社・日本化薬株式会社: ジェルパート添付文書 (2007年12月作成).
- 6) 勝盛哲也: 多孔性ゼラチンスポンジ粒子 (ジェルパート[®]) の径の分布. *IVR 会誌* 22:469-471, 2007.