

14 - 5 がん治療における I V R の技術向上と標準化に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 荒 井 保 明

研究成果の要旨

がん治療における I V R(Interventional Radiology)を評価するために構築した臨床試験組織である J I V R O S G (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) を中心に研究を展開した。前々年度からの 5 つの I V R (経頸静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術、経皮的椎体形成術、経皮経食道胃管挿入術、大腸ステント留置術、胆管ステント留置術) についての臨床試験、ならびに前年度からの 5 つの I V R ((肺腫瘍悪性腫瘍、悪性骨盤内腫瘍、転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法、肝内胆管癌に対する塩酸ゲムシタピン肝動注、症候性子宮筋腫に対するゼラチンスポンジを用いた子宮動脈塞栓術) についての臨床試験を継続して行った。I V R のための第 Ⅲ 相試験の方法も含め重大な問題の発生はなく、総計 1 7 1 が登録され、なお全試験で登録継続中である。また、個人情報保護法の施行に備え、個人情報保護についての臨床試験組織としての対応を検討し、基本方針の決定ならびにこれに基づく新システムの導入を行った。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
荒 井 保 明	国立がんセンター中央病院 部長	がんとその治療に起因する病態に対する I V R を用いた治療法についての研究
松 井 修	金沢大学大学院医学系研究科 教授	経皮的椎体形成術についての安全性と有効性に関する研究
中 島 康 雄	聖マリアンナ医科大学 教授	がんに対する I V R 治療の倫理面の研究
吉 岡 哲 也	奈良県立奈良病院 部長	肝胆道系悪性腫瘍に対する I V R の向上と標準化に関する研究
齋 藤 博 哉	旭川厚生病院 主任部長	膵・胆道悪性腫瘍における門脈閉塞に対するメタリックステント留置術の研究
佐 竹 光 夫	国立がんセンター中央病院 医長	がん治療における I V R の動物実験による評価に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、本研究の目的は、I V R を用いた新しい治療法を臨床試験により評価し、がん治療における

IVR の技術向上と標準化を行うことにある。本年度は、すでに開始している 10 の臨床試験を継続遂行するとともに、2 つの新たな臨床試験を立案した。また、本臨床試験組織における個人情報保護の扱いについて検討した。

2 研究成果

1) 研究組織の充実

前々年度より活動を開始し 30 施設で活動を行っていた I V R 臨床試験組織である J I V R O S G (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) に、がん治療における I V R を実践している国内 3 施設を新たに加え、本研究班への研究参加施設を 33 施設とした。構成は、グループ代表者を主任研究者とし、各試験の研究代表者 11 名で構成されるプロトコル委員会を中央協議機関として位置づけ、組織の運営、臨床試験の立案やプロトコルについての協議を中心的に行い、全施設代表者ならびに全研究者が参加する全体会議を本組織の最高議決機関とした。効果・安全性評価委員会は臨床試験数の増加に伴い 1 名を追加し、化学療法専門家 2 名、研究参加施設以外で I V R を専門とする医師 2 名の計 4 名での構成とした。また、前年度に引き続き、参加施設以外から 1 名の生物統計学専門家を統計顧問に委嘱し、さらに 1 名の一般事務職をデータ整理業務担当に委嘱した。大学病院医療情報ネットワーク (U M I N) 内に設置したホームページ (<http://jivrosq.umin.jp/>) も前年度から継続し、その研究者限定サイトから症例のオンライン登録がなされるようにしている。臨床試験の倫理性の審査については、日本血管造影・I V R 学会倫理審査委員会による審査ならびに承認を得た上で、各参加施設の施設倫理審査委員会または I R B を受審することとしている。また、本年度より臨床試験の質の維持と向上 (Q C , Q A) を図るため、グループ代表者の指名による当該施設以外のプロトコル委員 3 名より構成する施設監査委員会を随時設置することとしているが、本年度は予定されていた 2 施設に対する施設監査は、諸般の事情により来年度に持ち越しとなった。なお、施設監査における評価項目は I R B 承認書保管、プロトコル管理、登録症例の適格性、説明記録、同意文書の保管、C R F の管理、治療と観察の履行、C R F データの信頼性、有害事象報告とし、個々の項目について 5 段階に評価した上で、結果を当該施設代表者に報告するとともに、研究グループ内での Q C , Q A のための資料としている。

2) I V R の臨床試験手法についての検討

前々年度からの I V R の臨床試験手法を継続して施行するとともに、実際の運用により判明した問題点をグル

ープ内で討議した。その基本は、がん薬物療法における臨床試験の手法を模したものであり、J C O G (Japan Clinical Oncology Group) のプロトコルマニュアルを雛形としている。すなわち、臨床試験の立案にあたっては、コンセプト・シートを作成した後に、グループ全体会議においてこれを協議。ここでの承認の後に作成されたフル・プロトコルをプロトコル委員会で検討し、修正が加えられた案を再び全体会議で討議し、最終的な承認を得るという手続きとしている。有害事象の評価には N C I - C T C (日本語訳 J C O G - 第 2 版) を用い、有害事象の報告書式、対応も J C O G 許諾の下に J C O G の方法に準拠しているが、本年度プロトコルを作成した新たな 2 つの臨床試験については、C T C A E v3.0 (日本語訳 J C O G / J S C O 版) を用いることとした。薬物療法における増量に該当する部分のない I V R の安全性ならびに有効性を評価するための第 1 相試験の方法は前々年度より検討、実施された方法を踏襲した。これは、有害事象 (有害反応) 発生頻度が 1 / 3 を超える場合に早期に試験が中止できるようにするため、はじめの 9 例までは 3 例ずつの段階的症例登録を行い、各段階において 4 週間の観察期間を設け、ここで重篤な有害事象 (N C I - C T C の grade 4 以上あるいはこれと同等の有害事象) の発生がないことを確認した上で次の段階に進み、第一、第二、第三段階の計 9 例における重篤な有害事象発生が 3 例以下であれば、以後は 3 例毎の段階なく目標症例数に向けての登録を行う、というものである。実際の運営により、がん末期症例に対する症状緩和目的の I V R の臨床試験では、治療開始時点でがん薬物療法を前提として作成されている N C I - C T C における grade 3 以上の有害事象が高率に存在する、

第 1 相試験の段階において、重篤な有害事象の発生が 1 / 3 以下の頻度であることが確定している場合に 4 週間の経過観察期間を必要としない場合が起こりうる、の 2 点が指摘されたが、ともに基本原則は変更せず、必要な場合に限りその実際的な対処を研究代表者が提案し、効果・安全性評価委員会の承認が得た上で、これを行うこととした。前年度に引き続き全体としては、この第 1 相試験のシステムは円滑に運用可能であった。

3) 臨床試験進捗状況

3 - 1) 第一期臨床試験

平成 15 年 2 月 1 日より登録が開始された 5 つの臨床試験の名称、概要、primary endpoint (P E) 、secondary endpoints (S E) 、予定登録数、進捗状況は以下の如くである。

経頸静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術についての

第 / 相臨床試験(JIVROSG-0201)

概要：難治性腹水に対し、頸静脈から肝静脈を介して腹腔に至る専用のカテ - テルを挿入留置し、腹水をこのカテ - テルを介して直接右房に還流する治療法についての第 / 相試験。P E：安全性の評価。S E：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。予定登録数：33例。

(進捗状況)9例での第 相試験部分が終了し、1/3以上の重篤な有害事象発現なく、継続中。登録例数16。

経皮的椎体形成術についての第 / 相臨床試験(JIVROSG-0202)

概要：疼痛を伴う椎骨転移に対し経皮的に骨セメントを注入することにより疼痛軽減を図る治療法についての第 / 相試験。P E：安全性の評価。S E：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。予定登録数：33例。

(進捗状況)9例での第 相試験部分が終了し、1/3以上の重篤な有害事象発現なく、継続中。登録例数25。

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術についての第 相臨床試験(JIVROSG-0205)

概要：抜去不能の胃管・イレウスチューブの経鼻留置を回避するために頸部食道を直接穿刺してチューブを留置する治療法についての第 相試験。P E：臨床的有効性。S E：有害事象の発現頻度、手技の実行性の評価。

(進捗状況)19例が登録され継続中。

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 相臨床試験(JIVROSG-0206)

概要：切除不能悪性大腸狭窄に対し、ステントを留置して腸管閉塞症状を改善する治療法についての第 相試験。P E：臨床的有効性。S E：有害事象の発現頻度、手技の実行性の評価。

(進捗状況)13例が登録され、継続して登録中。

悪性胆道閉塞に対するカバードとベアステントの比較試験(JIVROSG-0207)

概要：悪性胆道狭窄に対するステントによる内瘻化における24週時点での開存性をベア・ステントとカバード・ステントとで比較する第 相試験。P E：24週後の閉塞性黄疸非発現率、S E：内瘻化成功率、有害事象の発現頻度と程度。

(進捗状況)48例が登録され継続して登録中。

3 - 2) 第二期臨床試験

平成16年3月1日より登録が開始された5つの臨床試験の名称、概要、P E、S E、予定登録数、進捗状況は以下の如くである。

悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 / 相臨床試験(JIVROSG-0203)

概要：根治切除の適応とならない1.0~2.5cmの悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 / 相試験。P E：安全性の評価。S E：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。予定登録数：33例。

(進捗状況)9例が登録され、第 相試験部分進行中。

悪性骨盤内腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 / 相臨床試験(JIVROSG-0204)

概要：疼痛を主訴とし、従来の治療法で対処困難な5cm以下の悪性骨盤内腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第 / 相試験。P E：安全性の評価。S E：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。予定登録数：33例。

(進捗状況)登録症例0。

転移性骨腫瘍に対するラジオ波凝固療法についての第 I/II 相臨床試験(JIVROSG-0208)

概要：疼痛を主訴とする椎体、頭蓋骨、手指骨以外の転移性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についてのI/II相試験。P E：安全性の評価。S E：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。予定登録数：33例。

(進捗状況)5例が登録され、第 相試験部分進行中。

肝内胆管癌に対する塩酸ゲムシタピン(GEM)肝動注化学療法の第 I/II 相臨床試験(JIVROSG-0301)

概要：切除不能または肝病巣が予後決定因子と判断される肝内胆管癌に対する、留置カテ - テルシステムからのGEM肝動注化学療法についての第 I/II 相臨床試験。P E：用量制限毒性(DLT)と推奨投与量(RD)の決定。S E：有害事象の発現頻度と程度、肝病巣の腫瘍縮小効果。予定登録数：6~25例。

(進捗状況)9例が登録され、第 相試験部分進行中。

症候性子宮筋腫に対するゼラチンスポンジを用いた子宮動脈塞栓術についての第 I/II 相臨床試験(JIVROSG-0302)

概要：内科的治療で改善困難な症状を有する子宮筋腫に対するゼラチンスポンジによる子宮動脈塞栓術についての第 I/II 相臨床試験。P E：安全性の評価。S E：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度。予定登録数：33例。

(進捗状況)27例が登録され、第 相試験部分進行中。

なお、第一期臨床試験、第二期臨床試験ともに当初、症例登録の遅れが憂慮されたが、施設IRB承認の増加に伴い登録速度は増しつつあり、平成16年11月以降

は全体として月間 10 例以上の登録が安定して継続しており、現時点で完遂困難と判断される試験は発生していない。このため、必要に応じて若干の症例登録期間延長を行いつつ試験を継続している。

4) 新規臨床試験

新規臨床試験として、以下の 2 試験を立案した。ともに、プロトコル最終案の検討段階にあり、来年度からの開始を予定している。

4 - 1) 肝細胞癌に対する動注用シスプラチン製剤を用いた肝動脈化学塞栓療法の第 I 相臨床試験 (JIVROSG-0401)

概要：全肝（全残肝）に多発する切除不能多血性肝細胞癌症例に対し、動注用シスプラチン製剤を投与後ゼラチンスポンジにより肝動脈を塞栓する治療法についての第 I 相試験。PE：用量制限毒性(DLT)と推奨投与量(RD)の決定。SE：有害事象の発現頻度と程度、肝病巣の直接治療効果、及び奏効割合。予定症例数 3～60。

4 - 2) 悪性腫瘍による大静脈症候群に対するステント治療についての第 I 相臨床試験 (JIVROSG-0402)

概要：悪性腫瘍に伴う上・下大静脈症候群に対し、ステントを留置して症状を改善する治療法についての第 I 相試験。PE：臨床症状の改善割合の評価。SE：有害事象の発現頻度と程度、血管造影所見の改善程度、手技の技術的成功率の評価。予定症例数 17。

5) 個人情報保護についての検討

個人情報保護法の施行に伴う臨床試験組織としての対応について協議し、以下の基本方針を明確にするとともに、これに呼応したシステムを平成 17 年 2 月より現在施行中の全試験に運用開始した。

基本方針：臨床試験の社会的使命に鑑み、臨床試験の科学的信頼性を保持する観点から、試験への登録に際しては患者個人を識別可能な個人情報を要求する。ここにおける個人情報とは、患者のイニシャル・生年月日・年齢・カルテ番号・施設名、担当医名を指す。登録に際し提示された患者の個人情報は厳重に保管し、保管された患者個人情報へのアクセス権限は試験の遂行上必須と認められる者のみが有することとし、このアクセスについてもすべて記録に残す。登録後の患者データに関する通信は、個人情報を保護する観点から、すべて試験番号・症例登録番号のみで行う。

システム：登録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の JIVROSG ウェブ・サイトより研究者のみがアクセスできる研究者限定サイトにログインし、該

当する試験の症例登録ページから行う。症例登録に際しては、患者のイニシャル・生年月日・年齢・カルテ番号・施設名、担当医名を要求する。登録確定後、直ちに「試験番号・症例登録番号」が与えられる。オンライン登録時に使用された患者個人情報は 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る。患者データの通信には「試験番号・症例登録番号」のみを使用する。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た個人情報へのアクセス権限は、本試験グループの代表者 1 名、グループ代表者が任命するグループ内の UMIN 担当者 1 名、データセンター代表者 1 名、研究代表者 1 名（当該研究についてのみ）の計 4 名、ならびに UMIN 内の JIVROSG 担当者 1 名のみが有す。本アクセスによる症例登録番号と患者個人情報との照合は、アクセス権を有する者が試験の遂行上必須と判断した場合のみ行う。なお、登録患者の個人情報へのアクセスについてはすべて自動的に記録し、確認を可能とする。

3 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、いずれの臨床試験においても、人権保護に関するヘルシンキ宣言の遵守をプロトコルに明記し、同意説明文書を用いた説明により、患者本人から文書による同意を取得することを必須としている。また、すべてのプロトコルは、はじめに日本血管造影・IVR 学会倫理委員会の審査を受け、承認を得た後に発行し、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としている。

研究協力者

清水 匡（北海道大学）

曾根美雪（岩手県立北上病院）

関 裕史（新潟県立がんセンター新潟病院）

塩山靖和（茨城県立中央病院・地域がんセンター）

松枝 清（筑波大学）

小山佳成（群馬大学）

山本孝信（栃木県立がんセンター）

古賀久雄（東京大学）

山内栄五郎（聖マリアンナ医科大学西部病院）

鈴木ありさ（湘南鎌倉総合病院）

角谷真澄（信州大学）

新槇 剛（県立静岡がんセンター）

石口恒男（愛知医科大学）

熊田 卓（大垣市民病院）

山門享一郎（三重大学）
 穴井 洋（奈良県立医科大学）
 竹内義人（京都第一赤十字病院）
 谷川 昇（関西医科大学）
 松岡利幸（大阪市立大学）
 大須賀慶悟（大阪大学）
 足立秀治（兵庫県立成人病センター）
 金澤 右（岡山大学）
 東原秀行（福岡大学）
 村山貞之（琉球大学）
 林 信成（オフィスIVR）
 高安幸生（たかやすクリニック）
 有吉 寛（県立愛知病院）
 米虫節夫（近畿大学）

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Inaba Y, Arai Y, et al., Cervical oesophageal stent placement via a retrograde transgastric route. The British Journal of Radiology 77:787-789, 2004
2. Tateishi U, Satake M, Arai Y, et al., Primary Mediastinal Lymphoma. Characteristic Features of the Various Histological Subtypes on CT. J Comput Assist Tomogr 28(6):782-789, 2004
3. Inaba Y, Arai Y, et al., Transcatheter arterial embolization for external iliac artery hemorrhage associated with infection in postoperative pelvic malignancy. J Vas Intervent Radiol 15:283-287, 2004
4. Miyayama S, Matsui O, et al., Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma fed by the reconstructed inferior phrenic artery: anatomical and technical analysis. J. Vasc. Interv. Radiol 15(8): 815-823, 2004
5. Kobayashi S, Matsui O, et al., Prevention of hepatic infarction as acute-phase complication of TIPS by temporary balloon occlusion in a patient with primary myelofibrosis. Radiat Med 22(6): 432-436, 2004
6. Miyayama S, Matsui O, et al., Combined use of an occlusion balloon catheter and a microcatheter forembolization of the unselectable right inferior phrenic artery supplying hepatocellular carcinoma. Cardiovasc. Intervent. Radiol 27(6): 677-681, 2004
7. Liu Y, Matsui O, Collaterals through hepatic

sinusoids after embolization of terminal portal venules: an in vivo study on mice. Hepatol. Res 31 (1): 36-42, 2005

8. Sugiura S, Satake M, et al., Effect of interfacial tension on the dynamic behavior of droplet formation during microchannel emulsification. J. Colloid Interface Sci 269: 178-185, 2004
9. Sugiura S, Satake M, et al., Preparation characteristics of water-in-Oil-in-water multiple emulsions using microchannel emulsification. J. Colloid Interface Sci 270:221-228, 2004
10. Tateishi U, Satake M, et al., Synovial Sarcoma of the Soft Tissues Prognostic Significance of Imaging Features. J Comput Assist Tomogr 28(1):140-148, 2004
11. Tateishi U, Satake M, et al., Prognostic Significance of MRI Findings in Patients with Myxoid-Round Cell Liposarcoma. AJR 182:725-731, 2004
12. Ishii H, Satake M, et al., Hepatic Arterial Infusion of 5-Fluorouracil and Extrabeam Radiotherapy for Liver Metastases from Pancreatic Carcinoma. Hepato-Gastroenterology 51:1175-1178, 2004

日本語論文

1. 荒井保明、稲葉吉隆、他、緩和医療における狭窄対策、臨牀消化器内科 19(1):81-89, 2004
2. 荒井保明、消化器癌肝転移に対する動注化学療法、臨牀消化器内科 20(2):189-197, 2005
3. 楠本昌彦、荒井保明、他、肺腫瘍病変に対する生検の適応についての考え方 - 肺癌術前に確定診断は全例に必要なか - 、IVR 20(1):58-59, 2005
4. 荒井保明、大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法の位置づけ、大腸疾患 NOW 93-99、日本メディカルセンター, 2005
5. 小林健、松井 修、CT を用いた経皮的椎体形成術、IVR 会誌 19:361-364, 2004
6. 小林 健、松井 修、他、経皮的椎体形成術における Osteoject の使用経験、IVR 会誌 20: 38-40, 2005
7. 星川嘉一、中島康雄、特集・これからの経腸栄養 - PTG vs PTEG 各論 経皮経食道胃管挿入術(PTEG) 短期管理の実際、消化器の臨床 7(2):161-163, 2004

- 8.中島康雄、気管・気管支狭窄、救急医学 28(12):
1274-1277, 2004
- 9.星川嘉一、中島康雄、他、経皮経食道胃管挿入術の検討、臨床放射線 49(13):1831-1837, 2004
- 10.金井信恭、中島康雄、他、異物となったマイクロコイルの回収症例、IVR 会誌 19(3):222, 2004
- 11.星川嘉一、中島康雄、臨床 4 . 非血管系 IVR、
IVR の臨床と被曝防護:184-194、医療科学社 2004
- 12.吉岡哲也、肝膿瘍に対する経皮的ドレナージ術救急医学 28 : 1282-1284, 2004
- 13.吉岡哲也、管腔臓器狭窄、閉塞部の IVR. 消化管
ステント.クリニシャン 51:41-48, 2004
- 14.山田高嗣、吉岡哲也、他、マルチスライス CT による MPR を用いた腸閉塞の新たな診断法. 消化器外科 27: 380-385, 2004
- 15.杉村裕子、吉岡哲也、他、致死性的出血をきたした肺癌の両側副腎転移の一部検例. 県奈病医誌 8:64-68, 2004
- 16.堀川典子、吉岡哲也、他、進行・再発乳癌に対する Docetaxel 併用放射線治療の検討. 県奈病医誌 8:
34-37, 2004
- 17.山田高嗣、吉岡哲也、他、咳嗽による膵十二指腸動脈瘤破裂に対し動脈塞栓術が奏功した 1 例、日本外科系
連合学会誌 29: 99-103, 2004
- 18.齋藤博哉、門脈閉塞に対するメタリックステント留置術、7-12、胆道・膵疾患のインターベンション治療、
藤田直孝編、メジカルビュー、2004
- 19.齋藤博哉、胆管炎および良性胆道狭窄の診断、臨床放射線 49:1491-1497, 2004
- 20.齋藤博哉、胆道ステント留置術、IVR 19:76-80, 2004
- 21.齋藤博哉、管腔臓器狭窄、閉塞部の IVR、胆道ステント、CLINICIAN 534 : 1045-1051, 2004
- 22.齋藤博哉、胆管閉塞（閉塞性黄疸）ならびに胆道出血に対する IVR、救急医学 28 : 1292-1296, 2004
- 23.武内周平、齋藤博哉、他、中心静脈リザーバーからの自動注入器を用いた造影 CT における耐圧試験、
IVR 20:27-30, 2005
- 24.武内周平、齋藤博哉、他、経皮的骨形成術後、長期間寛解を維持した肝細胞癌骨転移の 1 例、IVR、
20:35-37, 2005
- 25.杉浦慎治、佐竹光夫、他、マイクロチャンネル乳化法の液滴生成挙動に対する諸物性の影響、化学工学論文
集 30(2):129-134, 2004