

14-5 がん治療における IVR 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 IVR(Interventional Radiology)を評価するために構築した臨床試験組織である JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) を中心に研究を展開した。これまで行ってきた 10 臨床試験 (経頸静脈経肝の腹腔一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、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) の継続に加え、新たな 2 臨床試験 (大静脈症候群ステント治療、肝癌に対するシスプラチンを用いた肝動脈塞栓療法) を開始した。これまでに、総計 259 例が登録され、3 臨床試験で症例登録を完了した。また、個人情報保護のための新システムを開始するとともに、効果判定のための画像伝送システムについて検討した。

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 IVR 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	各種 IVR 手技の改善に関する研究
中島康雄	聖マリアンナ医科大学 教授	IVR の医療経済的および倫理面での検討
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 IVR 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	胆道がん治療における IVR の技術向上と標準化に関する研究
稲葉吉隆	愛知県がんセンター中央病院 部長	がん治療における IVR 診療の標準化に関する研究

研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、本研究の目的は、IVR 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開始した。個人情報保護

のための新システムを開始するとともに、効果判定のための画像伝送システムについて検討した。

2 研究方法

1) 組織

IVRの多施設共同臨床試験組織であるJIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group)に参加する38施設(日本IVR学会認定IVR指導医1名以上が所属)で臨床試験を行った。組織の構成は、グループ代表者を主任研究者が務め、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、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行い、全施設代表者が参加する全体会議を本組織の最高議決機関としている。効果・安全性評価委員会は、化学療法専門家(Medical Oncologist)2名、研究参加施設以外の日本IVR学会認定IVR指導医2名の計4名で構成、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名に一般事務職をデータ整理業務担当を委嘱している。大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)内にホームページを設置し(<http://jivrosg.umin.jp/>)、症例登録はその研究者限定サイトからオンライン登録にて行っている。臨床試験の倫理性の審査については、日本IVR学会倫理審査委員会による審査・承認、ならびに各参加施設の施設倫理審査委員会またはIRBの承認を必須としている。さらに、臨床試験の質の維持と向上(QC, QA)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名より構成される施設監査委員会による施設監査を行うこととしている。なお、施設監査における評価項目はIRB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、CRFの管理、治療と観察の履行、CRFデータの信頼性、有害事象報告について、個々の項目を5段階に評価し、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QC, QA向上のための資料としている。

2) 臨床試験手法

基本は、がん薬物療法における臨床試験の手法を模し、JCOG (Japan Clinical Oncology Group)を雛形として試験体制を構築している。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NCI-CTC (日本語訳JCOG-第2版)

ならびにCTCAEv3.0 (日本語訳JCOG/JSCO版)を用い、有害事象の報告書式、対応もJCOG許諾の下にJCOGの方法に準拠している。また、薬物療法における増量に該当する要素のないIVRの安全性ならびに有効性を評価するための第I/II相試験の方法としては以下の方法をとっている。すなわち、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例ずつの段階式症例登録を行い、各段階において4週間の観察期間を設置。ここで重篤な有害事象(NCI-CTCまたはCTCAE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。

3 研究成果

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 (PE)、secondary endpoints (SE)、予定登録数、進捗状況は以下の如くである。

①経頸静脈経肝的腹腔一静脈シャント造設術についての第I/II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ーテルを挿入留置し、腹水をこのカテーテルを介して直接右房に還流する治療法についての第I/II相試験。PE：安全性の評価。SE：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)第I相試験部分にて1/3以上の重篤な有害事象発現なく、第II相試験部分に移行。26例が登録され症例登録継続中。

②経皮的椎体形成術についての第I/II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I/II相試験。PE：安全性の評価。SE：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)第I相試験部分で1/3以上の重篤な有害事象の発現なく、第II相試験部分に移行。平成18年3月に症例登録完了。結果集積中。

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術についての第II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Ⅱ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）平成17年12月に症例登録完了。結果解析中。

④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Ⅱ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、症例登録継続中。

⑤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Ⅲ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）平成17年10月症例登録完了。結果集積中。

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。

①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Ⅰ/Ⅱ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）第Ⅰ相試験部分で1/3以上の重篤な有害事象の発現なく、第Ⅱ相試験部分に移行。24例が登録され症例登録継続中。

②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Ⅰ/Ⅱ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）1例が登録され、第Ⅰ相試験部分継続中。

③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第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）8例が登録され、第Ⅰ相試験部分で症例登録継続中。

④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、留置カテー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）第Ⅰ相試験部分にてLevel 3まででMTDに到達せず。第Ⅱ相試験部分としてLevel 3で症例登録継続中。19例登録。

⑤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）第Ⅰ相試験部分で1/3以上の重篤な有害事象の発現なく、第Ⅱ相試験部分に移行。31例が登録され、症例登録継続中。

3) 第三期臨床試験

平成17年2月以降に登録が開始された2つ臨床試験の名称、概要、P E、S E、予定登録数、進捗状況は以下の如くである。

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/Ⅱ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/Ⅱ相試験。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、肝病巣の直接治療効果、及び奏効割合。予定症例数3～60。

（進捗状況）3例が登録され、第Ⅰ相試験部分継続中。

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Ⅱ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Ⅱ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。

（進捗状況）5例が登録されたが、治療後早期死亡例3例が見られたため、登録を停止し、プロトコル改訂中。

4) 個人情報保護対策

個人情報保護法の施行に伴い、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の全試験への運用を開始した。

基本方針：①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。②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。③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：①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。②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。③登録確定後、直ちに「試験番号-症例登録番号」が与えられる。④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。⑤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。⑥UMIN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。⑦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。

5) 効果判定画像の電送システム構築

効果判定にヘリカル撮像による多相のCT画像を必要とする試験に対処する目的で、効果判定画像の電送システムの構築を開始した。概要は、参加施設にCT画像の匿名化ソフトを設置し、症例登録センターから与えられた症例識別のための試験番号-症例登録番号と撮影情報のみを残したCT画像をインターネットを介して、新たに設置したサーバーに送信。効果判定に際しては、所定の効果判定会場の画像読影専用コンピューターからサーバーにアクセスし、その画像を効果判定委員が評価するものである。平成18年6月の運用開始を予定している。

4 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)
 佐竹光夫 (国立がんセンター東病院)
 竹内義人 (国立がんセンター中央病院)
 松枝 清 (癌研有明病院)
 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 (静岡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)
 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 I V R)
 高安幸生 (たかやすクリニック)
 有吉 寛 (愛知県がんセンター愛知病院)
 米虫節夫 (近畿大学)

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. 論文発表

1. Shimizu Y., Arai Y., et al., Late complication in patients undergoing pancreatic resection with intraoperative radiation therapy: Gastrointestinal bleeding with occlusion of the portal system. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20: 1235-1240, 2005.
2. Hosokawa A., Arai Y., et al., Hepatic Heman-gioma Presenting Atypical Radiologic Findings:A Case Report. *Radiation Medicine*, 23: 371-375, 2005.
3. Tateishi U., Arai Y., et al., Prediction of Lung Adenocarcinoma Without Vessel Invasion: A CT Scan Volumetric Analysis. *Chest*, Nov128: 3276-83, 2005.
4. Tateishi U., Arai Y., et al., MRI features of extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Skeletal Radiol.*, Oct 12:1-7, 2005.
5. Tateishi U., Arai Y., et al., Incidence of multiple primary malignancies in a cohort of adult patients with soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.*, Aug;35: 444-52, 2005.
6. Tateishi U., Arai Y., et al., Myxoinflammatory Fibroblastic Sarcoma: MR Appearance and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*, Jun. 184: 1749-53, 2005.
7. Tateishi U., Arai Y., et al., Glut-1 Expression and enhanced glucose metabolism are associated with tumor grade in bone and soft tissue sarcomas: a prospective evaluation by [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press)
8. Ohtake H., Matsui O., An experimental study of a new pull-through technique for aortic arch aneurysm in porcine model. *Vasc Endovascular Surg* 39:253-6, 2005.
9. Sanada J., Matsui O., Endovascular stent-grafting for infected iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28:83-6, 2005.
10. Liu Y., Matsui O., et al., Collaterals through hepatic sinusoids after embolization of terminal portal venules:an in vivo study on mice. *Hepatol Res*, 31:36-42, 2005.
11. Kobayashi S., Matsui O., et al., Prevention of hepatic infarctions as acute-phase complication of TIPS by temporary balloon occlusion in a patient with primary myelofibrosis. *Radiation Medicine* 22:432-436, 2005.
12. Matsui O., Detection and characterization of hepatocellular carcinoma by imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:S136-140, 2005.
13. Shinmura R., Matsui O., et al., Cirrhotic nodules: association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply. *Radiology* 237: 512-519, 2005.
14. Iiyama S., Matsui O., et al., Arterial blood supply to the posterior aspect of segment IV of the liver from the caudate branch:demonstration at CT after iodized oil injection. *Radiology* 237:1110-1114, 2005.
15. Miyayama S., Matsui O., et al., Extrahepatic blood supply to hepato-celluar carcinoma: angiographic demonstration and transcatheter arterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:39-48, 2005.
16. Sanada J., Matsui O., et al., Distal embolus protection with an intra-aortic filter during stentgraft repair of a severely atherosclerotic thoracic aortic aneurysm. *J Endovasc Ther.* 12:642-646, 2005.
17. Koyama M., Nakajima Y., et al., Initial experience of percutaneous vertebroplasty using single plane C-arm fluoroscopy for guidance. *Radiat Med.* 23: 256-60, 2005.
18. Kobayashi K., Nakajima Y., et al., Unilateral transpedicular percutaneous vertebroplasty using puncture simulation.