

研究課題：緩和ケアにおける IVR の確立についての研究

課題番号：H20-がん臨床一般-021

研究代表者：国立がんセンター中央病院放射線診断部部长 荒井保明

1. 本年度の研究成果

1) 緩和ケアにおける IVR の有効性を評価するランダム化比較試験の研究計画書の完成
前年までの研究結果に基づき、第 I / II 相試験が完了した 5 つの緩和 IVR について、その有効性を評価するためのランダム化比較試験計画書を完成させた。当該する試験は、「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)」、「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)」、「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)」、「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)」、「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)」である。全試験共通の基本的な試験デザインを、①症例選択規準に P. P. I. (Palliative Prognostic Index) < 6 を採用、②試験治療を当該緩和 IVR、対照治療を当該緩和 IVR を除くすべての治療としてランダム化割付、③主要評価項目を割付治療継続中の症状として、試験治療群の優越性を対照治療群との症状評価曲線下面積の比較で評価、④副次的評価項目を包括的 QOL スコアと有害事象の内容と頻度、生存期間とし、包括的 QOL スコアについても両群の QOL 評価曲線下面積を比較、⑤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% で必要症例数を設定、とした。各試験の対象症状、主要評価項目、副次的評価項目、必要症例数は以下の表の如くである。

試験	対象症状/病態	主要評価項目	副次的評価項目	症例数
0803	腹水貯留	腹水症状を NRS で隔日測定 (4w)	EQ-5D、SF-8、有害事象、生存期間	40
0804	有痛性骨腫瘍 (胸腰椎・骨盤骨)	背部疼痛を NRS で隔日測定 (4w)	RDQ、EQ-5D、SF-8、有害事象、生存期間	40
0805	改善が見込めない 消化管通過障害	PTEG 質問票スコアを連日測定 (2w)	EQ-5D、SF-8、有害事象、生存期間	40
0806	切除不能悪性 直腸・S 状結腸狭窄	大腸狭窄症状スコアを隔日測定 (4w)	EQ-5D、SF-8、有害事象、生存期間	32
0807	大静脈狭窄	大静脈症候群症状スコアを隔日測定 (4w)	EQ-5D、SF-8、有害事象、生存期間	32

2) 緩和ケアにおける IVR の有効性を評価するランダム化比較試験の開始

上記のランダム化比較試験の研究計画書の完成を受け、2009年10月より症例登録サイトの運用を開始し、施設倫理審査委員会の承認が得られた研究参加施設からの症例登録を開始した。各試験の参加予定施設数は JIVROSG-0803 14 施設、JIVROSG-0804 27 施設、JIVROSG-0805 10 施設、JIVROSG-0806 10 施設、JIVROSG-0807 17 施設である。なお、ウェブサイトでの症例登録システム構築とデータ管理は、これを専門とする企業に外部委託して行った。

2. 前年度までの研究成果

極めて実施困難と考えられていた緩和ケアにおけるランダム化比較試験について、倫理的に許容され、かつ実行可能な試験デザインを5回の会議を通じて検討した。結果の骨子は以下の如くであった。①対象症例が予後不良である点を考慮して、症例選択基準における P.S. (Performance Status) に替えて P.P.I を採用することとした。②被験者の不利益を排除するため、被験者希望による治療の中止、クロスオーバーが許容でき、かつ比較可能性を保ち得る方法として、割付治療継続期間中の QOL 測定曲線の曲線下面積を比較する方法を選択した。③主要評価項目を、当該 IVR についての第Ⅱ相試験 (JIVROSG-0201, 02012, 0205, 0206, 0402) の解析結果に基づき決定した。④副次的評価項目に、有害事象、生存期間に加え、包括的 QOL を含めることとし、EQ-5D、SF-8 を全試験で採用するとともに、JIVROSG-0804 では更に RDQ を追加することとした。⑤QOL データ回収方法を検討し、データの信頼性を高めるため、試験から独立した調査者がこれを回収し、担当医にブラインドとなるシステムとした。⑥緩和ケアにおける標準的治療が乏しい状況ならびに試験の実行可能性を考慮して、仮説検定での有意水準を両側 10%、信頼係数 90%、検出力 70-80%にて必要症例数を算定することとした。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

IVR は、その低侵襲性と迅速性から大きな期待がもたれ、緩和ケアにおいても広く活用されている。しかし、臨床試験による評価は世界的に見ても極めて少なく、特に緩和ケアにおける IVR の評価は皆無である。このため、IVR の緩和ケアにおける標準的治療としての可能性を評価しようとする本研究は極めて独創的なものであり、かつ大きな意義を持つと考えられる。また、現在進行しているランダム化比較試験で当該 IVR の優越性が証明された場合には、緩和ケアにおける標準的治療を塗り替えることとなり、本邦のみならず、緩和ケアに大きな変革を齎すとともに、質の向上に寄与することが期待される。さらに、本研究により IVR の標準的治療への道筋が示されれば、今後開発される新たな IVR が、適切かつ速やかに評価され臨床現場に導入されるための方法論が明確となり、この点でも大きな発展性をもつと考えられる。

4. 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こととしている。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。

5. 発表論文

- (1) 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
- (2) Tokue H, Tsushima Y, Arai Y, et al: Jejunogastric intussusception: life-threatening complication occurring 55 years after gastrojejunostomy. *Intern Med.* 48:1657-60, 2009
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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
- (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

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
荒井保明	緩和ケアにおけるIVRの確立についての研究(研究総括)	東京慈恵会医科大学、昭和54年、医学博士、放射線診断・IVR	国立がんセンター中央病院放射線診断部	部長
中島康雄	IVRの臨床試験におけるQOL評価に関する研究	横浜市立大学医学部、昭和52年卒、医学博士、放射線医学・IVR	聖マリアンナ医科大学放射線科	教授
小林 健	有痛性椎体腫瘍の症状緩和におけるIVRの評価	金沢大学医学部、昭和60年卒、医学博士、放射線診断・IVR	石川県立中央病院放射線科	部長
曾根美雪	緩和IVR臨床試験のシステム開発	岩手医科大学、昭和63年卒、医学博士、放射線診断・IVR	岩手医科大学放射線科	講師
稲葉吉隆	大腸狭窄の症状緩和治療におけるIVRの評価	滋賀医科大学、平成元年卒、医学博士、放射線診断・IVR	愛知県がんセンター中央病院放射線診断・IVR部	部長
新槇 剛	上部消化管閉塞の症状緩和におけるIVRの評価	日本大学医学部、平成3年卒、医学博士、放射線診断・IVR	静岡県立静岡がんセンター画像診断科	医長