

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ーがん臨床ー一般-021

研究代表者：国立がんセンター中央病院 放射線診断部部長
荒井保明

1. 本年度の研究成果

本研究の目的は、これまでに JIVROSG(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しようとするものである。しかしながら、緩和段階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。よって、本年度は、緩和 IVR のランダム化比較試験を行うための基本的な試験デザインについて検討を行い、以下に示す基本デザインを決定し、これに則り各緩和 IVR のランダム化比較試験の試験計画書を作成した（平成 21 年 1 月完成予定）。また、試験のデータ管理を行うための体制整備を行った。

A)対照治療：緩和段階においては、病勢の進行や全身状態の悪化に伴い多彩な症状が出現し、これに対し種々の治療が試みられる。このため、対照治療の範囲を制限することは難しく、また、倫理的にも許容し難い。このため、対照治療は「当該 IVR 以外のすべての治療」とした。

B)クロスオーバー：期待できる治療法の選択肢が限られた緩和段階の症例に対しては、割付られた治療法が無効、あるいは患者が他治療への変更を希望した場合には、あらゆる選択肢が許容される必要がある。よって、割付治療中止・終了後の治療には制限を設けず、クロスオーバーを許容することとした。この際、対照治療に割付られた患者が希望する場合には、試験治療である当該緩和 IVR に変更することも許容することとした。

C)エンドポイント：緩和段階における治療の目的が QOL 向上にあることは論を待たない。しかし、緩和段階で生じる多彩な病状により当初予想し得ない症状が発現し QOL が多様に変化することも少なくない。このため全身的 QOL を過大評価すれば当該 IVR の評価が不明瞭になる可能性があり、反面、全身的 QOL の変化は最終的な当該 IVR の評価において十分に考慮される必要がある。そこで、primary endpoint を「当該症状の変化」、secondary endpoint を全身評価 QOL の変化、有害事象の内容とその頻度とすることを原則とした。また、「当該症状の変化」と全身評価 QOL は経時的に測定し、両群の「経時的推移曲線の曲線下面積(AUC)

」を比較することとした。評価基準は原則として、「当該症状の変化」には VAS(Visual analogue scale)、NRS(Numerical Rating Scale)、全身的 QOL には EQ-5D を使用する。なお、経時的推移曲線の曲線下面積算定は割付治療継続期

間とする。

D)全身状態評価：緩和段階の症例では予期できない全身状態の変化が高率に生じるため、がん領域に臨床試験で広く用いられている P.S. (Performance Status)や「4 週以上の生存が見込める」という基準は信頼性に乏しい。よって、P.P.I.(Palliative Prognostic Index: Support Care Cancer 7:128-33, 1999)<6 を用いることとした。

2. 前年までの研究成果

本研究で対象とする緩和 IVR については、JIVROSG の臨床試験において、難治性腹水に対する経頸静脈経肝的腹腔-静脈シャント形成術の第 I/II 相試験で許容可能な安全性と有効率 67%が、有痛性椎体腫瘍に対する椎体形成術の第 I/II 相試験で許容可能な安全性と有効率 73%が、上部消化管狭窄に対する経頸部食道胃管挿入術の第 II 相試験で有効率 91%が、大腸狭窄に対するステント治療の第 II 相試験で有効率 88%の結果が得られている。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

緩和 IVR の臨床試験による評価は欧米でもほとんど行われておらず、臨床試験の手順を踏んで緩和ケアにおける IVR を評価する本研究は、世界的に見ても追従するものがない独創的な研究である。特に、緩和における標準的治療としての可能性を評価し、エビデンスに基づく IVR の緩和ケアへの導入は、がん対策基本法に則ったわが国の緩和ケアの質の向上、がん医療の向上と均てん化に寄与することが期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究では、ヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則を遵守して研究計画を作成し、研究計画書は日本 IVR 学会倫理審査委員会の承認と参加施設の施設倫理審査委員会(IRB)における承認を必須とする。患者には説明文書を用いて十分な説明を行い、同意は患者本人より文書で取得する。試験中に発生した有害事象、有害反応については速やかに研究代表者ならびにグループ代表者に報告されるシステムをとり、その内容ならびに対処については本試験の研究者から独立した委員で構成される効果・安全性評価委員会への報告とこれによる承認を必須とする。加えて、全試験経過についても同委員会の監視を受ける。研究の進捗状況は JIVROSG 全体会議に定期的にモニタリングレポートとして報告し、協議する。また、患者の個人情報に厳重に保護された 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にて管理し、登録後の患者データの通信は、試験番号-症例登録番号のみで行う。

5. 発表論文

(研究代表者) 荒井保明

1. Satake M, Uchida H, Arai Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE study group of Japan. Cardiovasc Intervent Radiol. 31:756-61, 2008
2. Iguchi T, Arai Y, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Miyazaki M, Shimamoto H.

Hepatic arterial infusion chemotherapy through a port-catheter system as preoperative initial therapy in patients with advanced liver dysfunction due to synchronous and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 31:86-90, 2008

3. Sakaino S, Takizawa K, Nakajima Y et al. Percutaneous vertebroplasty performed by the isocenter puncture method. *Radiat Med* 26:70-5, 2008

4. Kobayashi S, Matsui O, Kobayashi T, et al. Hemodynamics of small sclerosing hepatocellular carcinoma without fibrous capsule: evaluation with single-level dynamic CT during hepatic arteriography. *Abdom Imaging* 33:425-27, 2008

5. Sone M, Kato K, Hirose A, et al. Impact of Multislice CT Angiography on Planning of Radiological Catheter Placement for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:91-7, 2008

6. Yamaura H, Inaba Y, Sato Y, et al. Bilateral pneumothorax after unilateral transthoracic puncture. *J Vasc Interv Radiol* 18:793-5, 2008

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(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