

## 有痛性椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術についての臨床試験 結果報告

日本腫瘍 IVR 研究グループ

「経皮的椎体形成についての第 I / II 臨床試験」研究代表者

石川県立中央病院放射線科部長 小林 健

JIVROSG (日本腫瘍 IVR 研究グループ) は平成 16 年 4 月に発足した研究グループであり、グループ代表者を荒井保明 (国立がんセンター中央病院) が務め、事務局を国立がんセンター中央病院放射線診断部におき、平成 19 年 11 月時点で日本 IVR 学会認定専門医が所属する 52 施設が参加している腫瘍 IVR に関する多施設共同研究組織である。活動資金は、厚生労働省がん研究助成金 (荒井班、稲葉班)、厚生労働科学研究費 (がん研究、吉田班、江角班) であり、企業等利害関係を有す団体からの援助は受けていない。

JIVROSG では、有痛性椎体腫瘍に対する経皮的骨セメント注入術の安全性ならびに経皮的椎体形成術の安全性ならびに臨床的有効性の評価するため、「経皮的椎体形成術についての第 I / II 相臨床試験」(JIVROSG-0202) (以下、「本試験」と略) を立案、施行した。以下に、その概要を報告する。

### I. 試験の背景

#### 1. 有痛性椎体腫瘍に対する治療の臨床的重要性

原発性、転移性を問わず、有痛性椎体腫瘍は著しい疼痛ならびに日常生活の制限を来す原因となる。このため、この症状の軽減は当該症例の QOL 向上に極めて重要な臨床的課題である。

#### 2. 既存の治療法

椎体切除術や形成術などの手術療法、放射線治療、薬物鎮痛療法がある。しかし、緩和段階の症例に対し手術療法が選択されることは稀であり、多くは放射線照射ならびには薬物鎮痛療法により対処されている。しかし、放射線治療の場合疼痛軽減までに 2~6 週間を要し、さらに疼痛緩和効果が不確実である。くわえて、仮に疼痛軽減が得られた場合にも、俄かに骨強度が回復するわけではないため、新たな骨折などを来す場合が少なくない。

薬物療法はオピオイド製剤の普及によりある程度の効果を挙げ得るが、副作用の点で十分な除痛に至らないことが少なくない。さらに、骨強度には影響しないため、骨折の危険性が常に問題となっている。

#### 3. 椎体形成術

経皮的椎体形成術 (経皮的骨セメント注入術: 以下「経皮的骨セメント注入術」と略) は、画像誘導下に経皮的に椎体病巣を穿刺して骨セメント製剤を注入する治療法であり、1984 年にフランス

から報告された。少ない侵襲で疼痛緩和にくわえ脆弱化した椎体の補強が得られることから、1990年代に世界的に臨床応用が広まり、欧米ではすでに一般的な医療行為として施行されている。しかし、prospective な臨床試験の報告はなされていない。

以上より、有痛性椎体腫瘍例に対する骨セメント注入術の安全性および有効性についての臨床試験による評価が必要と判断し、本試験を実施した。

## II. 試験概要

### 1. 研究組織

本試験は、小林 健(石川県立中央病院)を研究代表者、研究事務局とし、本試験への参加が可能であったJIVROSGに所属する10施設の参加により行われた。なお、データセンターはJIVROSGデータセンター(国立がんセンター中央病院)、症例登録センターは大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)内に設置した研究者限定サイトとした。効果・安全性評価委員会は、委員長を有吉 寛(県立愛知病院名誉院長、開始時日本腫瘍学会理事長)氏とし、高安幸生(たかやすクリニック院長、日本IVR学会専門医)、林 信成(加納外科病院副院長、日本IVR学会専門医)の3氏にお願いした。

### 2. 試験の目的

有痛性椎体腫瘍に対する経皮的骨セメント注入術の安全性ならびに経皮的椎体形成術の安全性ならびに臨床的有効性の評価することを目的とする。

Primary endpoint: 安全性の評価。

Secondary endpoints: 臨床的有効性の評価。有害事象の発現頻度と程度。

### 3. 試験方法

研究の第 I 相試験部分はJIVROSG 3×3法を用いた。これは、有害事象(有害反応)発生頻度が30%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例までを3例ずつの3段階で登録するもので、各段階の3例の登録が行われた後に4週間の登録停止期間を設け、有害事象の発現が許容範囲(1/3以下)であることを逐次確認して症例を蓄積するものである。第 I 相部分(9例)が終了した後は、第 II 相試験部分として、登録停止期間を設けることなく、目標症例数まで連続して症例の登録を行った。目標登録例数は33例とした(閾値有害事象発生頻度を33%、予想有害事象発生頻度を10%、検出力0.9にて算出)。

[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。
- 2) 上記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、あるいは圧迫骨折の危険性

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) 患者本人からの文書による同意。

#### **除外条件**

- 1) 出血時間 5 分以上の出血傾向がある症例。
- 2) 38度以上の発熱がある症例。
- 3) 薬物による維持療法が必要な心不全を伴っている症例。
- 4) 椎体病変が活動性炎症(結核性椎体炎, 感染性椎体炎)の疑いがある症例。
- 5) 側面写真で罹患椎体の高さが前後椎体の高さの 3 分の1以下と高度扁平化している症例。
- 6) 疼痛の程度が軽く, 特別な加療なく自制内あるいは術前 VAS 値が2以下の症例。
- 7) 治療体位である腹臥位が処置をしても1時間以上とれない症例。
- 8) 椎体転移が連続して5椎体を超え, 治療効果の判定ができない症例。
- 9) 1回の治療で治療を必要とする椎体が4椎体以上ある症例。
- 10) 気管支喘息やショック徴候といった高度な薬物アレルギー歴を有している症例。
- 11) 妊娠もしくは妊娠している可能性のある症例。
- 12) 担当医が本臨床試験の対象として不相当と判断する症例。

#### **[治療方法]**

- 1) 治療前30分前に硫酸アトロピン製剤0. 5mgを筋注し、500mlの輸液剤で静脈路を確保。
- 2) 患者を治療に用いるCTないしX線透視の台に腹臥位で寝かせ、心電図や血圧計モニターを装着。
- 3) 画像にて骨セメント注入用金属針の刺入路を決定し、穿刺部位の消毒と局所麻酔を施行。
- 4) CT透視またはX線透視を用いて金属針をセメント注入予定部位に刺入。
- 5) メチルメタクリレート系骨セメント製剤を作成する。骨セメントの視認性が低い場合には、30%までの硫酸バリウム製剤の混和を行なう。メチルメタクリレート系骨セメント製剤は、国内で整形外科手術用に承認されている製品を使用する。
- 6) 注入可能な硬度に達した後、CT透視やX線透視による観察下に用手的、あるいは注入専用デバイスを用いてセメントを注入する。この際、セメントの分布に細心の注意を払う。
- 7) CT透視またはX線透視上、十分なセメント分布が得られた時点でセメント注入を終了する。椎体外にセメントが漏出した場合、速やかにセメント注入を中止する。(ただし、椎間板や穿刺経路、椎体外腫瘍内、椎体周囲の間質へセメントが漏出した場合には、セメント注入が不十分であれば注入を続けても良い。)
- 8) セメントの分布を画像にて評価し、刺入した注入用金属針を抜去する。
- 9) 穿刺部位を圧迫止血し消毒する。

10) 治療椎体が複数ある場合には 3)~9)を繰り返す。

11) 治療後、2時間のベット上安静を指示。

#### [評価方法]

有害事象は、NCI-CTC(NCI-CTC 日本語訳 JCOG-第 2 版)を用いた。

疼痛の評価にはVAS値(visual analogue scale score)を用い、治療の有効性は治療後1週間目のVAS 値の変化に基づき下記の規準で評価した。

著効:鎮痛剤の増量なく、治療後 VAS 値が0-2となる、または、治療前より5以上低下した場合。

有効:鎮痛剤の増量なく、VAS 値の低下が治療前からの低下が2以上5未満の場合。

無効:上記以外の場合

#### [併用療法と支持療法]

麻酔科医、整形外科医など救急処置に対応できる医師の待機下での施行、術前後の抗生剤投与を推奨した。本療法が無効な場合の患者の不利益を避けるため、放射線治療、治療前より施行されていた鎮痛剤投与、コルセット着用、化学療法、神経ブロック治療の併用は許容した。有害事象に対する処置を除く手術療法、骨セメント製剤への抗がん剤や抗生物質の混和、全身麻酔の併用は許容しなかった。

### III. 試験結果

#### 1. 登録と治療対象

2003年2月に第1例が登録され、第I相試験部分における重篤な有害事象の発生はなく、そのまま第II相試験部分に移行し、2006年5月までに間に参加10施設からの登録により、予定登録例33例の登録が完了した。対象の内訳は、男性16例、女性17例、平均年齢は62歳(37-87歳)、患者のPSは0が1例、1が7例、2が12例、3が13例であった。原因疾患は、転移性椎体腫瘍30例(肺癌7例、乳癌7例、大腸癌7例、肝癌4例、膵癌2例、舌癌1例、食道癌1例、皮膚癌1例)、原発性椎体腫瘍(骨髄腫)3例であった。治療対象椎体は42椎体で、胸椎19椎体(I 1, VII 3, VIII 3, IX 4, X 2, XI 2, XII 3)、腰椎23椎体(I 1, II 7, III 7, IV 7, V 2)であった。治療部位の画像所見は溶骨性変化35椎体、混合性変化5椎体、造骨性2椎体で、圧潰率は平均75.8%(41-106%)であった。

#### 2. 治療内容

治療用画像は、CT透視15例、X線透視15例、CTとX線透視の併用3例であった。治療に要した時間は、1症例あたり平均49分(20-120分)、1椎体あたり平均39分であった。使用された骨セメント製剤は、Osteobond(ブリストル・マイヤーズ・スクイブ(株))22例、Simplex(日本ストライカー(株))10例、Bone cement(Zimmer社)1例であった。骨セメント製剤の注入量は1-8ml(平均3.5ml, SD 1.8ml)であった。手技的成功率は100%であり、手技の中止例はなかった。

### 3. 安全性

治療中の有害事象は、穿刺部からの出血 1 例(3%)のみであり、本例は 5 分間の用手圧迫にて止血した。治療後 30 日以内の死亡が 2 例報告されたが、ともに原疾患の増悪によるものと判断され、「not related(治療との因果関係なし)」の評価が効果・安全性評価委員会にて承認された。有害事象として、NCI-CTC Grade3-4 が12例、Grade2 が2例が認められたが、このうち治療との関連性が否定できない有害事象は Grade2の血清アルブミンの低下の1例(3%)のみであり、他については治療との関連性はないと判断され、効果・安全性委員会にて承認された。治療に伴う NCI-CTC grade4以上ならびにこれに該当する重篤な有害反応、有害事象の発生は認めなかった。

### 4. 有効性

有効性は、著効 20 例(61%)、有効 4 例(12%)であり、有効率(全登録例における有効以上の症例の頻度)は 73%(95%信頼区間:56-85%)であり、治療前後の VAS 値の変化は図 1 の如くであった。また、除痛効果発現までの期間は、平均 2.4 日(中央値 1 日、SD3.2)であった。観察期間における疼痛再発は、著効・有効の 24 例中 5 例(21%)に認められた。なお、治療後 1 週間目の評価で無効であった9例中3例で、それ以降に有効以上の除痛が得られた(有効率には算定していない)。

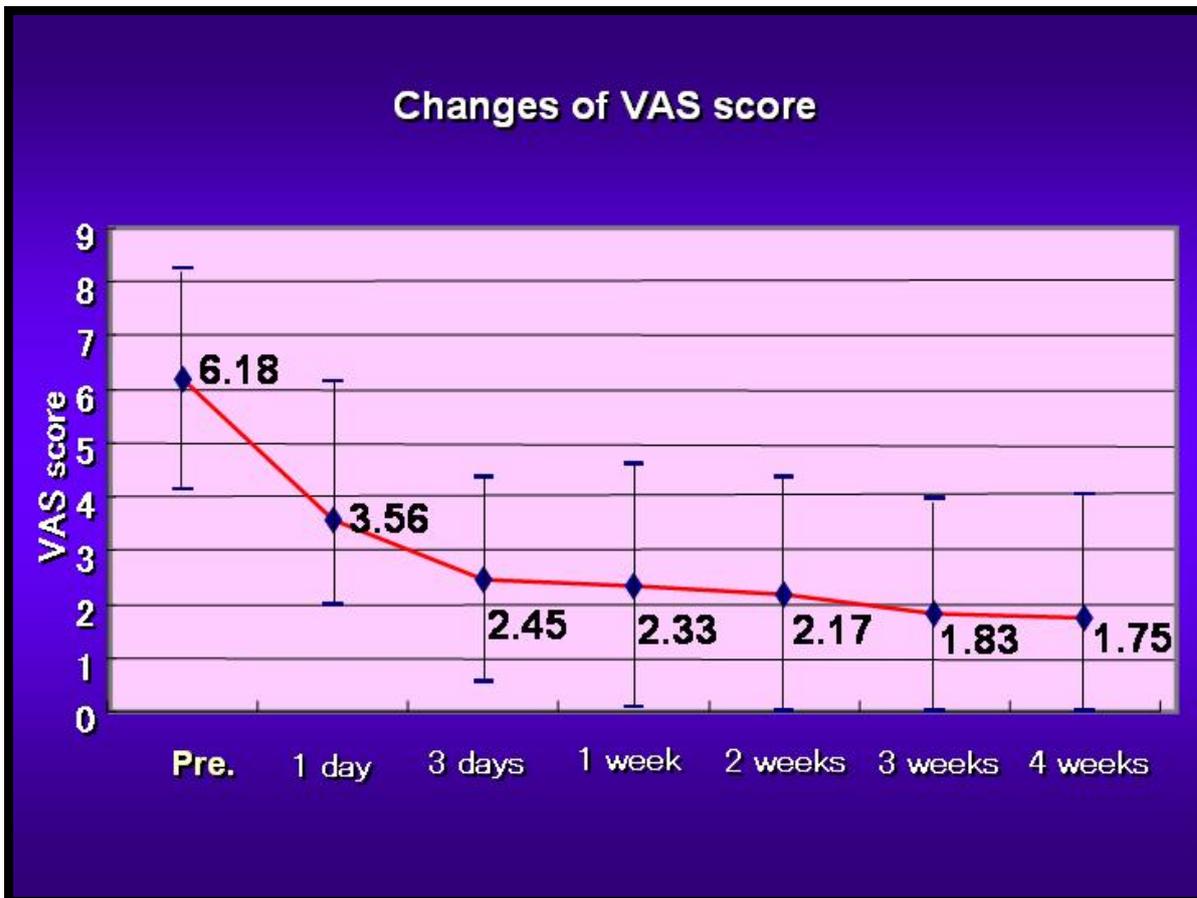
登録終了後4ヶ月時点における追跡調査では、生存者 14 名、死亡者 18 例、不明 1 例であり、生存期間は平均 270 日(中央値 194 日、SD240 日)であった。疼痛緩和生存期間(疼痛が緩和した状態で生存していた期間)は平均 230 日(中央値 73 日、SD258 日)であった。

## IV. まとめ

1. 有痛性椎体腫瘍に対するより有効な治療法の導入は、臨床現場、特に、がん終末期の症例を対象とする領域で渴望されており、すでに欧米で容認、施行されている経皮的骨セメント注入術の本邦への導入は早急に検討されるべき項目と思われる。
2. 反面、本療法に関する欧米のデータは、いずれも retrospective なものであり、また、文献的には肺血栓塞栓症や脊髄障害、心原性ショックなどの重篤な合併症やこれらによる死亡例も報告されており、本邦への導入あたっては、本療法の安全性に関する科学的な根拠が必要と考えられる。これに対し、本研究結果は、対象とした 33 例で重篤な有害事象の発生がなかった(95%信頼区間は 0-8.7%)ことを示しており、本試験と同等の条件下で行う限り、本療法の安全性が本邦への導入にあたり容認可能な範疇であることを示した、と考えられる。具体的には、患者選択規準に、心不全症例やアレルギー歴を有す症例、脊柱管内に腫瘍が露出した症例を含めなかったこと、IVR 治療に慣れた専門医が CT 透視装置や精度の高い X 線透視を用いて画像観察下に骨セメント製剤の注入を行ったこと、などが有害事象発生の防止に寄与したものと推測される。

3. 他方、本療法の有効性は文献的には 70～90%とされており、本研究結果における有効率 73%は、本邦においてもこの成績が再現可能であることを示したと考えられる。また、本研究では治療 1 週間後における VAS 値により評価を行ったが、それ以降に疼痛が改善した 3 症例も含めれば、1 ヶ月後の有効性は 83%であり、臨床的にも十分な意味をもつ有効率であると考えられる。特に、疼痛軽減効果発現までの期間が中央値 1 日であったことは、本治療法が即効性を持つことを如実に示しており、当該疾患症例の予後が極めて厳しい点に鑑みれば、臨床的意義も極めて大きいと考えられる。
4. なお、本治療法の施行にあたっては、その安全性を担保する観点から、①IVR に精通した医師による画像誘導下での施行、②整形外科医、麻酔科医などによる緊急時の対応が可能な体制下での施行、③本試験の適格条件に準拠する症例を対象とする、などの実施規準を関係学会の協力のもとに整備することが必要であるとする。
5. ただし、本治療法の承認における適応において、詳細な規定を設けることは、当該症例の病態ならびに臨床症状が多彩であるためその判断が容易でなく、かつ規定する科学的根拠も乏しいことから、「悪性腫瘍による椎体の病的骨折や不安定による疼痛」とし、適応の詳細については上述の関係学会による実施規準に委ねるべきと考える。また、使用するセメント製剤については、(承認された場合に) X線透視により使用が増加する可能性を考慮し、30%のバリウム含有に相当する視認性をもった製品の承認が望まれる。

(图1)



(参考文献)

1. Galibert P, Deramond H, Rosat P, et al: Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie*. 33 : 166-168, 1987
2. Cotton A, Boutry N, Cortet B, et al: Percutaneous vertebroplasty : State of the art. *RadioGraphics*, 18: 311-320, 1998
3. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, et al: Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 25: 923-928, 2000
4. Weill A, Chiras J, Simon JM, et al: Spinal metastases; indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 199: 241-247, 1996
5. Murphy KJ, Deramond H: Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neuroimaging Clin N Am* 10: 535-45, 2000
6. Baba K, Ookubo K, Hamada K, et al: 転移性溶骨性骨腫瘍に対する経皮的椎体形成術(経皮的骨セメント局注療法)の1経験例. *日医放会誌* 57 : 880-882, 1997
7. Kobayashi T, Takanaka T, Matsui O, et al :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
8. Kobayashi T, Takanaka T, Matsui O, et al: 経皮的椎体形成術の実際, *IVR 会誌* 17:17-22, 2002
9. Jensen ME, Kallmes DE: Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J*. 8: 194-206, 2002
10. Scroop R, Eskridge J, Britz GW: Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty; Case report. *AJNR* 23: 868-870, 2002
11. Kauffman TJ, Jensen ME, Ford G, et al: Cardiovascular effects of polymethyl methacrylate use in percutaneous vertebroplasty. *AJNA* 23: 508-509, 2002
12. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:217-221, 1992.
13. Ben-Josef E, et al. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:915-921, 1998.