

令和元年6月10日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09952

研究課題名(和文) 骨軟部腫瘍に対するCTガイド下凍結療法：基礎的研究と臨床試験

研究課題名(英文) Safety and Clinical Outcomes of Percutaneous Cryoablation for Musculoskeletal Tumors: a Phase-II Clinical Study (UMIN 00009906)

研究代表者

中塚 豊真 (Nakatsuka, Atsuhiko)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70303740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：基礎的研究で15病変のice ballの視認性を検討し、軟部腫瘍では全病変で明瞭(CT値が0HU前後まで低下)が、骨腫瘍では明瞭から全く不明まで分散(CT値>130HU)。ice ballに対する腫瘍壊死の容積率は平均74%。

臨床試験は20例(男性15女性5、平均64.8才；52-85、平均最大腫瘍径2.9cm；1.0-4.7)を登録。主要評価項目の安全性では2例(10%)にGrade-3末梢神経障害の重篤な合併症が出現。副次評価項目で、有痛性3症例においては全例(100%)で除痛効果が得られて無痛となり、局所腫瘍壊死率は19例(95%)でCRまたはPRが得られ、5年生存率は27.4%。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨軟部腫瘍に対するCTガイド下凍結療法は、比較的安全で、良好な局所腫瘍壊死や除痛効果が得られ、予後延長の可能性も期待されると思われた。

研究成果の概要(英文)：This prospective study enrolled 20 subjects (15 male, 5 female) with mean age of 64.8 years (range, 52-85 years) having malignant musculoskeletal tumors with a mean maximum diameter of 2.9 cm (range, 1.0-4.7cm). No adverse event was found in 18 of 20 patients (90%). Grade-3 peripheral nervous system disorder was found in 2 patients (10%, 2/20). NRS scores fell down to 0 in 3 of 3 patients (100%) who had painful musculoskeletal tumors. Tumor response (complete or partial response) was achieved in 19 of 20 patients (95%) during follow-up period. The 5-year overall survival rate and the median survival time were 27.4% and 4.4 years, respectively.

In conclusion, cryoablation for musculoskeletal tumors is relatively safe, feasible, and useful therapeutic option for controlling tumors and for relieving pain, which can engender prolonged patient survival.

研究分野：IVR

キーワード：cryoablation musculoskeletal tumor 凍結治療 骨軟部腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

我々は今まで 130 例以上の骨軟部腫瘍患者に対してラジオ波焼灼術(以下 RFA)を行い良好な結果を報告してきた(1,2,3)。良好な抗腫瘍効果が得られる反面、24%の症例で神経症状が起こりうることも報告してきた(1)。このため、21G の細径温度計を開発し、その温度計を腫瘍と神経の間や脊柱管に留置することで、神経周囲の温度をリアルタイムに計測し、神経障害のリスクを軽減してきた(2)。しかし、手技は煩雑で広く普及するには至っていない。

一方、凍結療法は本邦では腎癌の治療として保険収載されている治療で、三重大学医学部附属病院でも平成 24 年 1 月から腎癌の治療に導入され、現在まで 30 以上の症例で良好な治療が行われてきた。腫瘍に針を穿刺し、針先に ice-ball という氷を形成することで腫瘍を凍結壊死させることができる。ice-ball は治療域に相当し、CT 透視画像や MRI で確認可能である。このため治療領域の予測が可能で、周囲臓器の損傷予防に優れている。欧米では骨軟部腫瘍に対しても凍結療法が行われ、良好な成績が報告されている(4)。

しかし、骨軟部腫瘍に対する凍結療法の安全性と有用性の EBM は未だ確立されておらず、前向き試験にてエビデンスを構築することは非常に意義深い。

<引用文献>

- 1) Nakatsuka A, Yamakado K, Maeda M, et al. Radiofrequency ablation combined with bone cement injection for the treatment of bone malignancies. J Vasc Interv Radiol 2004; 15:707-712.
- 2) Nakatsuka A, Yamakado K, Takaki H, et al. Percutaneous Radiofrequency ablation of Painful Spinal Tumors Adjacent to the Spinal Cord with Real-Time Monitoring of Spinal Canal Temperature: A Prospective Study. Cardiovasc Intervent Radiol; 2009; 32:70-75.
- 3) Nakatsuka A, Yamakado K, Uraki J, et al. Safety and Clinical Outcomes of Percutaneous Radiofrequency Ablation Intermediate and Large Bone Tumors Using a Multiple-Electrode Switching System: A Phase II Clinical Study. J Vasc Interv Radiol 2016; 27:388-394.
- 4) Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of skeletal metastases: current status. J Vasc Interv Radiol. 2010 Aug;21(8 Suppl):S242-5.

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の治療法が適応とならないか、奏功しなかった骨軟部腫瘍に対する凍結療法の安全性と有用性を検討することである。

Primary endpoint: 安全性

Secondary endpoints: 症状緩和率、抗腫瘍効果、凍結領域の大きさ、局所再発率、生存率。

試験デザイン: non-randomized single-arm prospective study

## 3. 研究の方法

治療対象は以下の条件をすべて満たす症例とし、有痛性腫瘍であるか否かは問わないとした。

- 1) 骨軟部腫瘍と診断された症例であり、従来の局所治療や化学療法が適応とならないか、奏功しなかった症例。診断は生検、または画像診断(造影 CT や造影 MRI 等)と腫瘍マーカーの組み合わせで行う。
- 2) 最大腫瘍径は 5cm 以下

3) 凝固能が保たれている

血小板数 50,000/mm<sup>3</sup>

INR < 1.5

4) 手術(外科的切除)適応外あるいは手術を希望していない。

5) 主要臓器機能(骨髄、心、肝、肺、腎など)が保たれている。

血清 Cr 2.0mg/dl

Normal EKG(ただし、臨床的に問題とならない不整脈、虚血性変化は適格)

6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。

7) PS が 0、1、2、3 である。

8) 1 ヶ月間以上の生存が見込める。

9) 患者本人から文書による同意が得られている。

**治療方法は**十分な局所麻酔の後、CT ガイド下に経皮的にニードルを刺入し、病変内にニードルが留置されたことを確認後、凍結療法を行う。腫瘍全体の凍結が完成されたと判断された時点で治療を終了する。

予定登録数:20 例。

登録期間:35 ヶ月。 追跡期間:登録終了後 12 ヶ月。予備期間1ヶ月。 総研究期間:48 ヶ月。

4 . 研究成果

臨床試験前の基礎的研究として、骨軟部腫瘍 15 病変での ice ball の視認性を検討し、軟部腫瘍では全病変で明瞭な ice ball を認めたが、骨腫瘍では明瞭なものから全く不明なものまで分散しており、その理由としては前者では CT 値が 0HU 前後まで低下したのに比して、後者では最低 130HU までしか低下しなかった為と考えられた。また、ice ball の容積に対して、実際の腫瘍壊死容積率は平均 74%であった。

前向き臨床試験の最終症例登録数は 20 例(男性 15 例、女性 5 例、平均年齢 64.8 才;52-85 才)であり、平均最大腫瘍径は 2.9cm(1.0-4.7cm)であった。主要評価項目は安全性で、重篤な合併症は 2 例(10%)に Grade-3 末梢神経障害が出現した。副次評価項目は症状緩和率、抗腫瘍効果、生存率などであり、有痛性 3 症例においては全例(100%)で除痛効果が得られて無痛となり、局所腫瘍壊死率は 19 例 (95%)で CR もしくは PR が得られ、5 年生存率は 27.4%であった。

骨軟部腫瘍に対する CT ガイド下凍結療法は、比較的安全で、良好な局所腫瘍壊死や除痛効果が得られ、予後延長の可能性も期待されると思われた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：山門 亨一郎  
ローマ字氏名：(Yamakado, Koichiro)  
所属研究機関名：兵庫医科大学  
部局名：医学部  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：20263022

研究分担者氏名：松峯 昭彦  
ローマ字氏名：(Matsumine, Akihiko)  
所属研究機関名：福井大学  
部局名：学術研究院医学系部門  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：00335118

研究分担者氏名：広川 佳史  
ローマ字氏名：(Hirokawa, Yoshifumi)  
所属研究機関名：三重大学  
部局名：医学系研究科  
職名：講師  
研究者番号(8桁)：30322738

研究分担者氏名：山中 隆嗣  
ローマ字氏名：(Yamanaka, Takashi)  
所属研究機関名：三重大学  
部局名：放射線医学教室  
職名：助教  
研究者番号(8桁)：80642074

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。