

令和元年6月4日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09958

研究課題名(和文) 有痛性骨転移に対する温度センサー併用下経皮的凍結治療の第I/II相臨床試験

研究課題名(英文) Percutaneous cryoablation in patients with painful bone and soft tissue tumors: a single center prospective study

研究代表者

生口 俊浩 (Iguchi, Toshihiro)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：90423293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有痛性骨軟部腫瘍に対する凍結療法の安全性と有効性を確認する前向き臨床研究を岡山大学病院の臨床研究委員会承認後開始した。10例の登録予定に対し定めた適応基準に合致した2例のみの登録となった。2例とも著明な疼痛の改善効果を認めた。各々のVisual Analogue Scaleは治療前2.0、9.0、治療後4週0.8、1.3に減少。4週後1例は造影MRI上完全奏効が得られ、1例は造影MRIにて一部造影効果が残存していたがほぼ造影効果は消失した。翌日施設上限の10倍を超えるCKの上昇を生じたが重篤な症状なく無治療にて改善し後遺症も無かった。凍結治療は有痛性骨軟部腫瘍に有効で安全な治療法と思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨転移をはじめ有痛性の骨軟部腫瘍により生活の質は低下し多くの患者さんが困っている。にもかかわらず現在、有効な治療は乏しい。凍結治療はそのような困っている患者さんに安全に施行でき、痛みも他の治療の報告にくらべて治療後早期から改善をみとめた。保険診療外の治療であること、今回の研究では対象が少ないことなどの問題もあるが、痛みで苦しんでいる患者さんにとっては今後有力な1つの治療選択肢となり得ると思われる。

研究成果の概要(英文)：A prospective clinical study was designed to confirm the safety and efficacy of cryotherapy for painful bone and soft tissue tumors and started after approval of the Okayama University Hospital Ethics Committee. Initially 10 patients were scheduled to be enrolled but only 2 were enrolled. The treatment efficacy was excellent in both cases, and marked pain improvement was observed. Pre-treatment Visual Analogue Scale was 2.0 and 9.0, respectively, and 4 weeks after treatment they reduced 0.8 and 1.3, respectively. Four weeks later, one patient had a complete response without tumor enhancement on MR images. In other case, although tumor enhancement remained slightly, most disappeared. With regard to safety, in both cases, anticipated Grade 4 adverse event occurred, but improved with no treatment and no sequelae. This therapy may be effective and safe for painful bone and soft tissue tumors

研究分野：Radiology

キーワード：Cryoablation 凍結療法 骨軟部 疼痛

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

### 1. 研究開始当初の背景

有痛性骨軟部腫瘍とは、がんの転移による有痛性骨腫瘍や、そのほかの良性骨腫瘍（類骨骨腫等）など、筋肉や皮下組織等に発生し、疼痛を伴う良性及び悪性軟部腫瘍等を指す。有痛性骨軟部腫瘍に対する疼痛コントロールには通常薬物療法、放射線療法等がなされる。しかし通常の治療では疼痛コントロールが不十分な症例や、治療後に疼痛が再燃する症例も存在する。疼痛コントロール不良例では日常生活動作（ADL）が低下し、寝たきりの生活を強いられ、患者の生活の質（quality of life, QOL）の低下を来し、重大な社会問題と認識されている。有痛性骨軟部腫瘍に対しては、積極的な外科的切除がなされる場合があるが、外科的切除が安全に施行できる症例は腫瘍の局在、腫瘍の大きさ、患者の合併症等の併存疾患、患者の臓器機能などから限られる。また切除に伴う術後の機能障害のリスクもはらんでいる。有痛性骨転移がんに対して放射線照射治療を行った場合 20～30%は無効との報告があり、さらに放射線治療後の再発率も 30%と報告されている。以上から、有痛性骨軟部腫瘍のうち、放射線治療、薬物治療等が無効の症例については、現在まで有効性と安全性が確認された治療はない。

### 2. 研究の目的

主要目的は有痛性骨軟部腫瘍に対する凍結療法の安全性を評価することである。副次評価目的は治療の有効性の評価であり、凍結治療前後の疼痛の変化の評価、治療後の画像評価である。

### 3. 研究の方法

10 症例を前向きに登録し研究することとした。

適格条件として

- 1) 薬物治療の効果が十分得られていない有痛性骨軟部腫瘍を有する。
- 2) 治療対象病変の組織学的証明がなされている。
- 3) 画像（CT または MRI）による治療対象病変の術前並びに術後効果判定が可能である。
- 4) 登録日から 1 ヶ月以上の生存が望める。
- 5) 患者本人から文書による同意が得られている。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上。
- 7) 医学的に外科的治療が適応外であるか、被験者本人が外科的治療を希望しない。

除外基準として

- 1) 経路に経皮的穿刺が困難な重要臓器や脈管が介在している。
- 2) 以下に示す重篤な併存症を有する。
  - 心不全（NYHA Ⅲ度以上）
  - 活動性の感染症（ただしウィルス肝炎は除く）
- 3) 同意取得時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) CT、MRI などの画像診断を行うことができない。
- 5) 妊婦、妊娠している可能性がある。
- 6) 凍結治療に伴い病的骨折が増悪する恐れがある。
- 7) 凍結治療により日常生活に支障をきたす恐れがある。
- 8) 主要臓器機能が保たれていない（前観察期間内において同意取得の

最も直近に測定した検査値が以下の基準を超えた者）

白血球数 < 2,000 /  $\mu$ L      血小板 < 50,000 /  $\mu$ L  
Hgb < 6.0g/dL      血清 Cr > 2.0mg/dL  
血清 T. bil > 3.0mg/dL

- 9) その他の理由で医師が本試験の対象として不適当と判断する。  
を定めた。

### 4. 研究成果

岡山大学病院臨床研究審査委員会に承認され、研究を UMIN に登録して 10 症例を計画して開始した。しかし、荷重がかかる部位であるため他治療との併用が好ましい、自己負担の金額を支払うことができない、本治療の適応がない、研究の登録基準に合致しないなど 2 例のみの登録となった。しかしその 2 例においてはいずれも著効した。2 例はいずれも放射線治療後の再発で鎮痛薬を服用していたが疼痛に悩まされていた。詳細は以下の通りである

症例 1. 治療前 VAS2 を生じていた 4.5cm の大腸癌仙骨転移は、治療 3 日後に VAS は 2 と変化なかったが 4 週間には疼痛薬の服用は減り VAS は 0.8 に低下した。4 週間後造影 MRI にても 3.7cm に縮小かつ造影効果が消失し画像上完全奏効と判断した

症例 2. 治療前 VAS9 を生じていた 5.5cm の大腸癌仙骨転移は、治療 3 日後に VAS は 3.9 と変化なかったが 4 週間には疼痛薬の服用は不要となり VAS は 1.3 に低下した。4 週間後造影 MRI にて 5cm に縮小かつ造影効果はほぼ消失した。画像上は一部造影効果が残存していたため非完全奏効と判断した。

2 例ともに術後 1 日目に施設基準の 10 倍をこえる CK 値の上昇（CTCAE ver4.0 にて Grade4）をみとめた。治療対象の周囲の筋肉にも凍結効果が及んだためと思われた。運動障害など全く重篤な後遺症もなく術 2 日後には低下傾向に転じたが予期する合併症 Grade4 ではあったため効果安全評価委員会を開催し研究継続の判断となったことを岡山大学病院臨床研究審査委員会へ報

告し研究を継続した。

## 5 . 主な発表論文等

### [ 雑誌論文 ] ( 計 9 件 )

Iguchi T, Hiraki T, Matsui Y, Fujiwara H, Sakurai J, Masaoka Y, Gobara H, Kanazawa S. CT fluoroscopy-guided renal tumour cutting needle biopsy: retrospective evaluation of diagnostic yield, safety, and risk factors for diagnostic failure. 28(1):283-290 Eur Radiol,2018(査読有).

T. Iguchi , T. Hiraki , Y. Matsui , H. Fujiwara , Y. Masaoka , M. Uka , H. Gobara , S. Toyooka , S. Kanazawa Short hookwire placement under imaging guidance before thoracic surgery: A review 99(10):591-597 Diagnostic and Interventional Imaging,2018(査読有).

Iguchi T, Hiraki T, Matsui Y, Fujiwara H, Masaoka Y, Tanaka T, Sato T, Gobara H, Toyooka S, Kanazawa S. Preoperative short hookwire placement for small pulmonary lesions: evaluation of technical success and risk factors for initial placement failure. 28(5):2194-2202 Eur Radiol,2018(査読有).

Iguchi T, Hiraki T, Matsui Y, Fujiwara H, Sakurai J, Masaoka Y, Uka M, Tanaka T, Gobara H, Kanazawa S. CT fluoroscopy-guided core needle biopsy of anterior mediastinal masses. 99 ( 2 ): 91-97 Diagn Interv Imaging,2017(査読有).

Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Sakurai J, Matsui Y, Mitsuhashi T, Toyooka S, Kanazawa S. Radiofrequency ablation of pulmonary tumors near the diaphragm. 98(7-8) : 535-541 Diagn Interv Imaging,2017(査読有).

Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Sakurai J, Matsui Y, Araki M, Nasu Y, Kanazawa S. Value of percutaneous needle biopsy of small renal tumors in patients referred for cryoablation. 26 ( 2 ): 86-91 Minim Invasive Ther Allied Technol,2017(査読有).

Iguchi T, Hiraki T, Tomita K, Gobara H, Fujiwara H, Sakurai J, Matsui Y, Kanazawa S. Simultaneous biopsy and radiofrequency ablation of T1a renal cell carcinoma. 97(11):1159-1164 Diagn Interv Imaging, 2016(査読有).

Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Matsui Y, Miyoshi S, Kanazawa S. CT fluoroscopy-guided preoperative short hook wire placement for small pulmonary lesions: evaluation of safety and identification of risk factors for pneumothorax. 26(1):114-121 Eur Radiol,2016(査読有).

Toshihiro Iguchi, Jun Sakurai, Takao Hiraki, Hideo Gobara, Hiroyasu Fujiwara, Yusuke Matsui, Yoshihisa Masaoka, Susumu Kanazawa. Safety of Percutaneous Cryoablation in Patients with Painful Bone and Soft Tissue Tumors: A Single Center Prospective Study (SCIRO-1502). 70 ( 4 ): 303-306 Acta Med Okayama,2015(査読有).

### [ 学会発表 ] ( 計 11 件 )

生口俊浩、金澤 右、Thierry de Baère IMACTIS®を用いた ablation therapy の報告 第 19 回 RFA・凍結療法研究会 2018.

生口俊浩 Stage 非小細胞肺癌に対する RFA, SBRT, SLR の治療成績の比較：単施設の検討 第 77 回 日本医学放射線学会総会 2018.

Iguchi T CT-fluoroscopy-guided Needle Biopsy of Renal Tumors: Retrospective Evaluation of Safety, Diagnostic Yield, and Factors Affecting Failure. European Congress of Radiology (ECR) 2017.

生口俊浩、平木隆夫、藤原寛康、松井裕輔、正岡佳久、櫻井 淳、郷原英夫、金澤 右 CT 透視ガイド下腎腫瘍生検の検討 第 3 回 日本泌尿器癌局所療法研究会 2017.

生口俊浩 悪性腎腫瘍の CT 透視下凍結治療 第 1 回 日本臨床肉腫学会 2016.

生口俊浩 脳定位照射凍結治療目的の小腎腫瘍に対する腎生検 第 75 回 日本医学放射線学会総会 2016.

生口俊浩、平木隆夫、郷原英夫、藤原寛康、櫻井 淳、松井裕輔、金澤 右 小腎腫瘍に対する CT 透視ガイド下生検の安全性、診断能、失敗因子の検討 第 45 回 日本 IVR 学会総会 2016.

生口俊浩 CV ポートを活用した CT 造影の有用性－医師の立場から－第 41 回リザーバー研究会 2016.

生口俊浩、平木隆夫、郷原英夫、藤原寛康、櫻井 淳、松井裕輔、金澤 右 横隔膜近傍の肺腫瘍に対する RFA の検討 第 17 回 RFA・凍結療法研究会 2016.

生口俊浩 肺転移腫瘍のラジオ波治療 第 1 回 日本臨床肉腫学会 2016.

生口俊浩、平木隆夫、郷原英夫、藤原寛康、櫻井 淳、金澤 右. 凍結治療予定の小径腎腫瘍への腎生検の評価 第 2 回 日本泌尿器癌局所療法研究会 2016.

〔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：郷原 英夫  
ローマ字氏名：Gobara Hideo  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：大学病院  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：10379745

研究分担者氏名：金澤 右  
ローマ字氏名：Kanazawa Susumu  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：医歯薬学総合研究科  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：20243511

研究分担者氏名：平木 隆夫  
ローマ字氏名：Hiraki Takao  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：医歯薬学総合研究科  
職名：研究教授  
研究者番号(8桁)：50423322

研究分担者氏名：藤原 寛康  
ローマ字氏名：Fujiwara Hiroyasu  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：大学病院  
職名：講師  
研究者番号(8桁)：70423324

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。