

総説

## IVRのエビデンスの現況

荒井 保明

国立がんセンター中央病院

## Evidences in Interventional Radiology

Yasuaki Arai

National Cancer Center

### 抄録

IVRの臨床試験は少なからず行われているが、その多くは狭視野的な臨床試験であり、臨床的疑問に回答を与えるエビデンスの提示には不十分なものである。このことは逆に、明確な方向性を持って臨床試験を行えば、小規模な試験であっても、IVRを支持する大きな意義をもつエビデンスをわれわれ自身が示すチャンスのあることを示している。技術的要素の大きいIVRについては、その技術を熟知したIVR医自身が自ら臨床試験を構築することが重要であり、IVR医の奮起が望まれる。

### Abstract

Quite a few number of clinical trials have been carried out in the field of interventional radiology, whereas most of them are not appropriately focused trials which give a clear answer to the essential clinical questions. In other words, we have a great opportunity to make clear and meaningful evidences supporting interventional radiology by ourselves with small but well-designed clinical trials. The technical factors are quite important in this field, and, therefore, the clinical trials should be designed, planned and performed by interventional radiologists themselves with enough knowledge and experiences. Their action is strongly required to establish evidence-based interventional radiology.

**Key words** | interventional radiology, evidence-based medicine (EBM), clinical trial

### 1. はじめに

いまやEvidence Based Medicine (EBM) は医学の根幹を形成する概念とされているが、その歴史は古いものではなく、Guyattがこれを提唱し

たのは1991年、すなわち僅か19年前のことである<sup>1)</sup>。一方、新しい治療とされてはいるものの、Wallaceの提唱によりIVRの概念が確立したのは1979年である<sup>2)</sup>。すなわち、EBMが出現した当時にはすでに

別刷請求先：〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

国立がんセンター中央病院 放射線診断部 荒井 保明

TEL：03-3542-2511 FAX：03-3547-6096

10年以上の歴史をもっていた訳である。他方、EBMは理論ではなく臨床における検証から導き出されるものであり、その手法は臨床試験である。よって、当然のことながら適切な臨床試験がなければエビデンスは誕生しない。結果として、満足すべき臨床試験が行われてこなかったIVRのエビデンスが乏しいのは無理からぬことであり、これが、EBMの観点から見たIVRが極めて未熟な原因と言える。しかし、技術的な要素の大きいIVRの特殊性を無視して、いたずらにエビデンス不在を批判することが本稿の目的ではない。これまでのIVRの臨床試験の状況を今一度見直し、IVRにおけるEBMを実践するにあたり、何が問題であり、どう対処すべきかを考えてみたい。なお、広範なIVRを十羽一絡げに論じることは困難なため、本稿では筆者が関わる腫瘍IVRを中心に紹介させて頂くが、ご了承頂きたい。

## 2. 肝がん治療におけるIVRの臨床試験の現状

2005年にICMJEの勧告により臨床試験の事前登録が開始された<sup>4)</sup>。この勧告の目的は、publication biasを防止すること、臨床試験の倫理性を高めること、症例登録を促進することとされている。これに伴い、それ以降の臨床試験に関する情報はこれらの登録サイトから容易に入手することが可能である。そこで、本邦におけるIVRの代名詞ともいえる「肝がんに対する肝動脈塞栓療法 (TACE) の臨床試験」をICMJE公認の5つの登録サイトから、キーワードにhepatic tumor, liver tumor, HCC, TACE, TAE, Embolotherapyを用いて本年4月の時点で検索した結果を紹介する。

### (1) 臨床試験数と地域

76の臨床試験がヒットし、その内訳は表1の如くである。最も臨床試験数が多いのは中国であり、米国、日本がこれに続く。欧米で増加してはいるものの、肝がんがアジアに多いことはよく知られているが、実質的な患者数と臨床試験の数とが必ずしも一致していないことがよく判る。また、2カ国以上で行われる多国籍の臨床試験は、そのほとんどが製薬企業主導の臨床試験（治験）であり、一方、国毎に行われる試験に占める治験の割合は低い。肝がんにおいては、治験に要求されるqualityを維持

し症例数を獲得するためには、global trialに進まざるを得ない状況が示されている。

### (2) 臨床試験の内容

「何を評価する試験か」という観点から分類した結果を表2に示す。最も多いのは、「他の治療法との併用」に関する43試験であり、これに「肝動脈塞栓術そのもの」に関する19試験、「他治療との比較」9試験、「その他」5試験と続く。内訳は、「他の治療法との併用」では、分子標的治療薬との併用が17試験と最多で、そのほとんどは企業による治験である。全身の治療との併用も12試験と多い。また、ラジオ波凝固療法との併用も5試験あるが、これらはすべて中国からの試験である。「肝動脈塞栓術そのもの」では、薬剤溶出型の血管塞栓用ビーズに関するものが4試験、新たな内照射治療として注目されているYttrium-90に関するものが3試験となっているが、企業治験あるいは企業色の強いものが大半を占める。また、使用薬剤としてのプラチナ

表1. 肝がんのTACEに関わる臨床試験 (国別)

China	26
USA	22
Japan	10
Germany	4
Austria	2
UK	2
India	1
Korea	1
Taiwan	1
Global	7

臨床試験登録サイトより hepatic tumor, liver tumor, HCC, TACE Embolotherapy を Key word として検索 (2009, 4)

表2. 肝がんのTACEに関わる臨床試験の内容

Combination with other Tx	43
TACE	19
Comparing with other Tx	9
Others	5

製剤とアントラサイクリン系薬剤を比較する試験が4本あるが、これらはいずれも日本発のものである。「他治療との比較」では、様々なものがあるが、英国で行われている全身化学療法との比較試験が特筆される。これはドキシソルピシンによる全身化学療法と肝動脈塞栓術を比較するものである。今更と奇異な印象を受けるかもしれないが、実は「全身化学療法に比べ肝動脈塞栓術が優れている」とするエビデンスは未だ存在せず、重要な臨床的疑問に対する試験であると言える。

### (3) 臨床試験の相

臨床試験の相、ならびにそこで用いられている主要評価項目を表3に示す。比較試験の中では、生存期間あるいはこれに近い代替評価指標を使用している28試験が重要な試験と位置づけられる。すなわち、これらの試験は言わば「治療法の決勝戦」とも言えるものであり、本来ならばこの結果が標準的治療のパラダイムシフトを来すものだからである。ちなみに28試験中の14試験は中国発のものとなっている。

### (4) 臨床試験から見えてくること

EBMが臨床試験による検証により導かれるものであることは前述したが、ここで示した肝がんに対するTACE関連の臨床試験を総括する前に、

TACEにおけるエビデンスの意義ならびに臨床試験の目的を、今一度整理しておきたい。エビデンスは、臨床上の疑問 (Clinical question) に対する回答である。例えば、眼前の肝がんの患者に「どのようなTACEを行えばよいのか」が臨床的疑問である。これに対しエビデンスとして期待される回答は、例えば「アントラサイクリン系薬剤を用いたTACEとラジオ波凝固療法を併用して行うのが良い」といったものである。このようなエビデンスがあれば、類推することにより、少なくとも「あてずっぽう」よりは正しい判断 (Decision make) を行うことができ、これが正にEBMである。勿論、実際には肝機能、腫瘍の個数や大きさ、主要臓器機能など様々な要因が関与するため、エビデンスが臨床上の実例に完全に一致することは稀である。しかし、治療のゴールは常に「臨床的なより良い結果 (Better clinical outcome)」であり、そこに至る上で最も信頼性の高いものが標準的治療 (Standard treatment) である。そして、これを示すことが臨床試験の最終目的と言える。すなわち、すべての臨床試験は、「より良い標準的治療」を開発するための過程であり、内容的には多彩であっても、この方向を向いていることが必須である。さて、このような観点から上述した肝がんに対するIVRの臨床試験を俯瞰してみると、以下の2点が指摘される。

表3. 肝がんのTACEに関わる臨床試験のデザインと主要評価項目

Design	No.	Measurement
I, I/II, II	23	Safety/efficacy 8
		TTP 3
		Survival rate 2
		PFS 5
		OS 2
		Unclear 3
Comparative study	45	Safety/efficacy 10
		QOL 2
		Recurrence rate 1
		Resection rate 1
		Survival rate 1
		TTP 6
		DFS 3
		PFS 3
		OS 15
Others 3		
Others	8	

①治療上の個別の因子についての評価を目的とするものが多く、基本的な臨床的疑問に回答を与える試験が少ない。

②第Ⅲ相試験において、対照群の標準的治療が一定していない。

前者については、TACEと分子標的治療薬の併用が典型であり、基本的に利益性の大きい（値段の高い）薬剤や塞栓物質などの医療機器の開発ならびに承認申請のための臨床試験が企業主導で行われていることに起因する。しかし、これらの試験で得られる結果の多くは、「AよりもB、あるいはAよりもA+Bの方が優れている」というBの有用性を主張する意図で組まれたものであり、臨床家の素朴な臨床的疑問に回答を与えるものではない。また、後者については驚くべきことに、全登録試験の55%がTACEの内容を明確に記載していない。勿論、登録内容に記載していないことがプロトコルで規定していないことを指すとは限らないが、肝心の対照とされる標準的治療が定まっていなければ、そこから得られた結論が標準的治療と言えないことは明らかである。よって、これまでの肝がんに対するTACEの臨床試験を総括すれば、多数の試験が行われてはいるものの、肝心の「何が標準的TACEか」についての回答は未だ示されていない。残念ながら、「臨床試験ごっこ」の感は否めず、臨床的疑問に回答を与えないエビデンスの空洞化

が進んでいると言わざるを得ない。今一度、エビデンスの、そして臨床試験の原点である「何が判ればよりよい臨床的結果が得られるか」という臨床的疑問に立ち戻って、臨床家としての立場で臨床試験が組まれることが望まれる。

### 3. 一般的な腫瘍IVRにおけるエビデンスの現状

本邦で日常業務としてしばしば行われているIVRのエビデンスレベルを示したものが表4である。思わぬエビデンスレベルの低さに驚かれるかもしれないが、その原因はpositiveな結果を示すランダム化比較試験がないことによる。勿論、「何でもエビデンス」という姿勢は厳に戒めるべきで、臨床的に「他に選択の余地がない」、あるいは、「迷う余地がない」ものについてまでエビデンスを求める必要はない。しかし、多彩な臨床状況においては、「迷わざるを得ない」状況が少なからず生じ、その時に標準的治療が示されていれば、「あてずっぽうよりは、遥かに高い確率で適切な臨床的判断を下せる可能性が高い」ということである。われわれが日常行っている腫瘍IVRで標準的治療と言いきれるものは、ほとんどないのが現状であり、逆に言えば、われわれが感じる臨床的疑問の多くは、そのまま「求められるエビデンス」として臨床試験のテーマになる状況であると言える。

表4. 本邦の日常臨床で行われるIVRのエビデンスレベル

IVR	エビデンスレベル	結果概要
肝動注化学療法	Ia	生存期間延長に寄与しない
肝がんTACE	Ia	無治療との比較で生存期間延長に寄与。 ただし、TACEの内容は本邦の標準的手技と異なる。
子宮筋腫TAE	Ib	非劣性は証明されたが…。
画像誘導下中心静脈カテーテル挿入	Ib	有意差なし
IVCフィルター	IIa	
疼痛性骨腫瘍椎体形成術	IIa	JIVROSG-0202による <sup>3)</sup>
疼痛性骨腫瘍RFA	IIa	
肺腫瘍RFA	IIa	
デンバーシャント	IIa	

IVRの立場から見れば試験種々異論はあるが、標準的治療としての観点で支持される結果は肝がんTACEのみである。しかし、その内容は本邦で行われているTACEとは大きく異なっている。エビデンスレベルⅡのものは、あくまで有用性、安全性が示されているだけであり、標準的治療とする根拠にはならない。

#### 4. 本邦の腫瘍IVRにおけるエビデンス構築

JIVROSG (Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group) は2002年に設立された本邦の腫瘍IVR臨床試験グループであり、現在までに行われてきた臨床試験(終了したものも含む)を表5に挙げる<sup>9)</sup>。特徴的なことは、これらの試験が常に標準的治療としてのIVRの確立を目指して行われている点、すなわち、安全性の評価、有効性の評価の段階を経た後に既存の治療法との決勝戦であるランダム化比較試験に進んでいる点である。例えば、椎体形成術については、第I/II相試験が行われ、この結果を踏まえて、疼痛性骨腫瘍の症例

を対象に、椎体形成術以外のすべての治療を対照として、症状改善ならびに包括的QOLと有害事象をエンドポイントとするランダム化比較試験が行われている。仮にこの試験で椎体形成術の優位性が証明されれば、椎体形成術が疼痛性骨腫瘍に対する標準的治療として認知される訳であり、椎体形成術を支える強力なエビデンスとなる。試験の詳細はここでは割愛させて頂くが、実は、第I/II相、第III相部分を合わせたすべての過程で必要とされる症例数は僅か70例程度であり、このような小規模な試験でも、明確な方向性を持って行えば当該IVRを標準的治療とするエビデンスを示すことが可能であ

表5. JIVROSGの臨床試験

JIVROSG-0201	経頸静脈経肝の腹腔—静脈シャント造設術についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0202	経皮的椎体形成術についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0203	悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0204	悪性骨盤内腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0205	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術についての第II相臨床試験
JIVROSG-0206	切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療についての第II相臨床試験
JIVROSG-0207	悪性胆道閉塞に対するカバード・ステントとベア・ステントの比較試験
JIVROSG-0208	疼痛性骨腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0301	肝内胆管癌に対する塩酸ゲムシタピン (GEM) 肝動注化学療法の第I/II相臨床試験
JIVROSG-0302	症候性子宮筋腫に対するゼラチンスポンジを用いた子宮動脈塞栓術についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0401	肝細胞癌に対する動注用シスプラチン製剤を用いた肝動脈化学塞栓療法の第I/II相臨床試験
JIVROSG-0402	悪性腫瘍による大静脈症候群に対するステント治療についての第II相臨床試験
JIVROSG-0602	肝細胞癌の治療効果判定基準の妥当性および信頼性に関する研究
JIVROSG-0603	JIVROSGの多施設共同研究における大学医療情報ネットワークの有用性の評価
JIVROSG-0604	切除不能肝細胞癌に対するエピルピシンまたはドキシソルピシン/リピオドールを用いた肝動脈化学塞栓療法の第II相臨床試験 (日本・韓国共同研究)
JIVROSG-0605	埋め込み型中心静脈ポートシステムの不具合に関する調査研究 (PMDA との共同研究)
JIVROSG-0606	肝転移を伴った予後不良切除不能進行再発大腸癌症例を対象とした、全身化学療法と肝動注療法を全身化学療法に先行投与する治療とのランダム化第III相臨床試験
JIVROSG-0701	腎腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0702	悪性肺腫瘍に対する経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0703	疼痛性悪性骨腫瘍に対する経皮的骨形成術についての第II相臨床試験
JIVROSG-0704	類骨腫に対するCTガイド下経皮的ラジオ波凝固療法についての第I/II相臨床試験
JIVROSG-0803	腹水シャント術を評価するランダム化比較試験
JIVROSG-0804	疼痛性椎体腫瘍に対する経皮的椎体形成術を評価するランダム化比較試験
JIVROSG-0805	上部消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入術を評価するランダム化比較試験
JIVROSG-0806	下部消化管閉塞に対するステント治療を評価するランダム化比較試験
JIVROSG-0807	大静脈症候群に対するステント治療を評価するランダム化比較試験

ることを示している。ただし、ここで一言触れておきたいのは、臨床試験の質である。最近も中国からJAMAに掲載された論文がひとつ取り下げになった<sup>6)</sup>。エビデンスを求め臨床試験を行う姿勢が重要であることは論を待たないが、このような好ましくない行為が及ぼす影響は図り知れない。例えば、研究者や研究組織に非があるとしても、その負の影響は国全体にまで及び、その国で行われている臨床試験すべてに疑念がかけられる結果となる。本邦での臨床試験においても、この点には十分な注意が払われるべきであろう。

## 5. まとめ

IVRの臨床試験ならびにエビデンスの状況を腫瘍IVRを例に概説した。少なくない数の臨床試験があるものの、IVRのエビデンスは未整備である。臨床医としての素朴な臨床的疑問に立脚し、おれることなくこれに回答を与え、標準的治療法としてのIVRを確立するための臨床試験を行う姿勢が重要である。

## 参考文献

1. Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP Journal Club. 1991 Mar-April;114:A-16
2. Wallace S: Interventional radiology. Cancer 1976; 37: 517-531
3. Kobayashi T, Arai Y, Takeuchi Y, et al. A phase I/II clinical study of percutaneous vertebroplasty (PVP) as palliation for painful malignant vertebral compression fracture (PMVCF): JIVROSG-0202. Ann Oncol. 2009 Jul 1. [Epub ahead of print]
4. ICMEJの臨床試験登録に関する声明. [http://www.icmje.org/clin\\_trial.pdf](http://www.icmje.org/clin_trial.pdf)
5. JIVROSGのウェブ・サイト. <http://jivrosg.umin.jp/>
6. DeAngelis CD, Fontanarosa PB: Retraction: Cheng B-Q, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3cm: a randomized controlled trial. JAMA. 2008;299:1669-1677, JAMA 2009;301:1931.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

### 複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会  
〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619