



### 紹介の理由

上大静脈 (SVC) ステントに関する無作為化比較試験 (RCT) として唯一知られている研究報告である。症例集積が思わしくなく研究は中止されたが、試験開始後に露呈した障壁が腫瘍内科医の視点から切々と述べられている。腫瘍 IVR の臨床試験を考えるうえで興味深い文献である。

### 文献名

Paula Wilson, Andrea Bezjak, et al: The difficulties of a Randomized study in Superior vena caval obstruction. *Journal of Thoracic Oncology* 2: 514-519, 2007

(筆頭著者は英国ブリストル市のがんセンターに所属する腫瘍内科医, 第二著者はカナダ・トロント市の試験実施施設: Princess Margaret Hospital に所属する放射線腫瘍医)

### 文献内容の紹介

#### Method

悪性 SVC 症候群を対象として、放射線治療 (RT) 土 SVC ステントによる症状改善の比較評価を目的とする第Ⅲ相 RCT が単施設で行われた。

治療アーム: RT 群では姑息的縦隔照射 (5 日連続, 総線量 20Gy)。ステント群では SVC ステント留置術をまず施行し、翌週に姑息的縦隔照射 (5 日連続, 総線量 20Gy) を行う。

適格条件としては、悪性腫瘍に起因する SVC 症候群と診断されていること、姑息的縦隔照射が適応、6 週以上の生存見込み、ECOG-PS が 3 以下、SVC ステント留置が技術的に可能、背臥位を 30 分間保持できる、IC の取得、であり、縦隔 RT の既往例は除外される。登録前 4 週以内に胸部単純撮影、造影 CT、血液検査が必要。

症状評価には「咳、胸痛、咯血、嚥下困難、全身倦怠感、息切れ、臥位がつらい、頭痛頭重感、頸頭部上肢浮腫」から成る症状スコアを用いる。特に下線の 4

症状については SVC 症候群に特異的な指標症状 (index symptom) として評価。各症状の重症度は、none, a little, moderate, very much, のいずれかで判定する。評価の時期は、最初の 1 月間は毎日、2 月目は週 1 回、次の 5 月間は月 1 回とし、記録用の日誌は患者毎に発行する。

主要評価項目は症状改善である。指標症状のうち 1 つ以上の症状が 4 週間持続した場合に症状改善ありと判定する。副次的評価項目は、症状改善の発現までの期間・持続期間、生存期間、併用療法、医療費、症例登録から 4 週間における在院日数である。

フォローアップは外来または電話で行い、追加事項については研究助手が電話調査する。

予定登録症例数は、予測標準偏差 30%,  $\alpha$  0.05,  $\beta$  0.90, 逸脱率 20% として、120 例 (片群 60) に設定した。

Second study: 治療の適応やランダム割付の同意取得等の理由により RCT に登録ができない場合、同意取得の上、前向き縦断的研究 (同一集団を連続的に追いかけてデータを収集する調査研究) に登録し、臨床的に適切と判断される治療を行い、RCT と同一評価法でフォローアップした。

### Results

2001 年 10 月に試験開始し、2005 年 10 月にデータ分析を行った。

試験開始より 4 年間に、19 名の患者に対して本試験がアプローチされた。

RCT: 開始 12 月時点で登録がなかったため、試験は中止された。登録できなかった理由は以下の通り: 症状が進行しすぎておりランダム割付より RT が妥当と判断された、右房への高度浸潤または SVC 症候群が軽微などステント留置に適応上の問題があった、RT の前治療歴によりステント治療が妥当と判断された、全身状態がきわめて不良、ステント留置が拒否された。

Second study: 11 例が登録され、うち 5 例で調査を完遂した。残り 6 例は日誌が不完全 2、日誌が回収不可 2、観察期間内の早期死亡 2、によりフォローアップできなかった。登録できなかった理由 (8 例) は以下の通り: 日誌記録の拒否、病識不足、治療前の早期死亡、気道狭窄症が SVC 症候群より著明、状態不良による調査継続不能。

本試験がアプローチされた 19 例のうち 18 例で確認された患者背景としては、平均年齢 62 歳 (49~82)、男 6 例・女 12 例、PS の中央値 2 (1~4)、NSCLC 12 例・SCLC 1 例・乳がん 3 例・原発不明 2 例であった。息切れ 17 例・倦怠感 12 例・浮腫 13 例・咳 12 例・臥位がつらい 9 例・胸痛 8 例・嚥下困難 3 例・咯血 5 例・頭痛 4 例・失神 2 例が症状として観察され、18 例中 17 例で複数 (3~8 種類) の症状を有していた。

開始 4 年の時点で、18 例中 15 例で死亡が確認された。SVC 症候群の診断からの中央生存期間は 6 月であった。

本試験がアプローチされた 19 例に実施された治療: 姑息的縦隔照射が 17 例に行われ、うち 16 例で完遂した。

SVCステント治療実施例は、RT前治療歴のある1例のみであった。残り1例は治療を受ける前に早期死亡した。

実際に症例登録が得られず、試験完了がきわめて困難と予測されたことにより、RCTは2003年に中止された。Second studyは調査継続中である。

## Discussion

SVC症候群に関する文献考察(1966～2001)：3件のRCTが知られているが、全て化学療法とRTに関するもので、ステントに関するRCT報告はなかった。非ランダム研究は98件にも上るが、対象は不均一でPSすら示されていない報告が目立つ。症状改善に関する一定の評価法はなく、明確な判定規準が示されているのは2件のみである、また治療に関連する有害事象への言及は乏しい(IVRのメリットであるはずの低侵襲性の根拠を証明しようとしていない)。

SVCステントに関するエビデンスの拠りどころは、小規模の症例対照研究やケースシリーズにすぎない。76～100%の症状改善率、10%未満の症状再発率などにより、一様に臨床効果は高く評価されている。またステントとRTの実施例の比較によれば、ステントはRTより効果は速やかに現れるが(Nicholson)、症状改善率や生存には有意差はない(Tanigawa)。

本プロジェクトは、SVCステント療法に関する第Ⅲ相RCTによる検証データが欠落しているという背景を踏まえて企画された。残念なことに症例集積の実績が振るわず中止された。放射線科医の熱意にもかかわらず虚しい結果に終わったのは、以下に述べるような方法論や運営上の障壁があったためと考えられる。

障壁1(広報活動)：ステントとRTのいずれとも適用できるような患者をいち早く見つけることの難しさ。SVC症候群は日常臨床でしばしば遭遇するが、症状が切迫してしまわないうちに、できるだけ多くのSVC症候群患者の紹介を得るために、院内メール、説明会、ポスターを用いて広報した。定期チェックの胸部CTでSVC狭窄が発見されることもあった。しかし、こうした努力も叶わず、本試験の考慮なく、臨床判断のみで治療された患者は少なくなかった。

障壁2(適格規準)：緩和期患者にRCTを試すのには勇気があるため、適格規準の設定においては、対象患者の均一性をやや犠牲にして、多くの患者が入りやすいように「広め設定」とした。しかし実際には、患者の要望や(RTが適切との)臨床的判断により、ランダム割付できなかった症例が大多数を占めた。

障壁3(患者要望)：患者にランダム化割付の理解を求めるのは一筋縄では行かない。主治医がどの治療がベストか知らないことに患者は憔悴し、標準的な方に逃げやすい。本試験ではIVR医は迅速に患者対応したにもかかわらず、試験手続きなどにより治療開始が遅延するとの理由で参加を拒む患者もいた。SVC症候群の緊急治療は不要との見方があるが、がん救急と実感している現場医師は多い。事実、切迫症状のために手

遅れとなる患者は存在する。治療は遅滞なく開始されるべきである。

障壁4(言語)：トロントのような多民族都市では、英文で書かれた日誌の翻訳を考慮しておくべき。

障壁5(資金)：資金面で参加を断念した施設もある。多施設共同プロジェクトは症例集積の促進には合理的な手法だが、金属ステントのように高価な医療器具を使う試験では資金確保も重要な要素である。

障壁6(後方支援)：日誌等のフォローアップ調査において後方支援してくれる研究助手の存在は貴重。

## Conclusion

試験開始後、種々の障壁が露呈した。残念なことに、RCTは中止され、その知見は得られなかった。緩和期の患者にRCTを行うことは果たして可能か？まずは第Ⅱ相臨床試験によるデータの蓄積が必要であろう。

## コメント

がん緩和のIVRは今日の臨床現場では日常的に行われつつあり、腫瘍IVRの一大課題となっている。ざっと挙げても、致死出血の止血術、胆道ドレナージ、腎尿路ドレナージ、消化管瘻、各種ステント療法(消化管、胆道、気道、血管)、疼痛対策(内臓神経ブロック、骨セメント、腫瘍凝固術)など多岐に及ぶ。

近年、臨床腫瘍学においてIVRが化学療法、外科、放射線治療に次ぐ4本目の柱として認識すべきとする意見が提唱されている<sup>1)</sup>。しかしながら、その成書においては十分な頁数を稼ぐことができず、将来を担うべき若き臨床腫瘍医たちもIVRの挿入法を知りようがない由々しき状況である。IVRは、その開発当初から「非常によく効く低侵襲治療」として臨床現場で重宝されてきた。そういえば聞こえはいいが、実は臨床医たちに「都合よく」利用されてきただけではないだろうか。根本的な理由は科学的根拠がないことに尽きる。いくら「エビデンスなんて」と叫んでも、今はエビデンスあってナンボの時代だ。紹介した論文の著者も、エビデンスを構築しようとするパッションこそが大事と主張しているように感じた。

本研究デザインはよく洗練されており、さすが臨床腫瘍医が主導する試験と唸らせる。適格規準の設定に関する考え方、サンプルサイズの設定根拠の理由、症状の評価法、フォローアップ用の日誌(原文のappendix1は必見)、RCTの登録しづらい症例に対するsecond studyの設置法、運営法は大変勉強になる。しかし一言物申すなら、第Ⅱ相による先行試験もない状態で、いきなり大規模な第Ⅲ相試験を組むのは少々無謀ではなかっただろうか。

わが国では現在、大静脈ステントを含むがん緩和IVRに関する5つの国内多施設共同試験が走っている。いずれの治療も先行試験で安全性・有効性が良好に評価されたため、次の段階として、第Ⅲ相RCTとして本治療の検証が行われている<sup>2)</sup>。

本文で挙げられたRCTに関する多くの障壁、特に試

験広報，臨床医の理解，治療適応，ランダム割付に対する患者要望，資金，研究助手の支援などは，わが国でも実感されている問題である。参加施設のIRB承認や登録症例の扱いなど，忙しい診療の合間を縫っての努力は並大抵ではない。ただし，わが国では言語の問題が少なく，第Ⅱ相試験の実績を持っているという点では彼らより有利に思える。

SVCステントに関する文献考察において，RCTの報告はなく非ランダム研究ばかり目立ち，しかも品質は高いとは言えず，懐疑的で痛烈に批判している。例えば，治療に関連する有害事象への言及は乏しく，IVRのメリットであるはずの低侵襲性の根拠を証明しようとしていない。これらはIVR医から見れば現場知らずの意見と軽視しがちであるが，臨床腫瘍医にとってはきわめて常識的な意見に違いない。IVRをコミュニティ内の治療に留まらせず，広い臨床腫瘍学の一治療として根付かせるといった目標においては，むしろ我々のほう

が異端なのかもしれない，真摯に受け止める必要がある。

論文全体のエビデンスレベル：主目的のRCTの結果は示されず，second study (非ランダム縦断研究) の不完全な報告に過ぎない。よって本論文のエビデンスレベルは高くない<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Solomon S: Interventional oncology for oncologists. [http://www.asco.org/ASCOv2/MultiMedia/Virtual+Meeting?&vmview=vm\\_session\\_presentations\\_view&confID=65&trackID=7&sessionID=2898&sortBy=PS](http://www.asco.org/ASCOv2/MultiMedia/Virtual+Meeting?&vmview=vm_session_presentations_view&confID=65&trackID=7&sessionID=2898&sortBy=PS), accessed by Apr 30, 2012.
- 2) 臨床試験紹介：JIVROSG ホームページ. <http://jivrosg.umin.jp/trials.htm>, accessed by Apr 30, 2012.
- 3) 文献のエビデンスレベルの分類法と推奨度：医療情報サービス Minds. [http://minds.jcqh.or.jp/n/medical\\_user\\_main.php](http://minds.jcqh.or.jp/n/medical_user_main.php), accessed by Apr 30, 2012.