

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 1

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 10 月 28 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 医療機関の要件について

当該肝細胞癌症例が切除不能であることの判断には、消化器内科医と放射線科医だけではなく、消化器外科医も必要であると考えられます。医療機関の要件に消化器外科医を追加してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように医療機関の要件に消化器外科医も追加いたしました。また、同様に放射線科医も必要と考えられましたので、追加いたしました。具体的には下記のように追記いたしました。

Ⅱ. 医療機関の要件

具体的内容：麻酔科常勤医師 1 名以上。消化器外科常勤医師 3 名以上、その内の最低でも 1 名は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する。放射線科常勤医師 1 名以上、その内の最低でも 1 名は放射線診断専門医の資格を有する。

2. 実施体制について

現状の要件では、実施責任者には当該技術の施行経験が課されていますが、プロトコール上、その他の実施者は施行経験を求められていません。しかし実施者には技術的により成熟した体制で行っていただくのが望ましいと考えられますので、実施体制を再検討し、プロトコールにも記載してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように、その他の実施者の要件を以下のように追記いたしました。

その他の実施者は、広く肝癌を対象とした IRE の治療経験を助手として 1 例以上を有すること。

3. 症例の組み入れ基準について

対象患者を組み入れるにあたり、肝切除術およびラジオ波焼灼療法が困難であることを、どのように客観的に判断するのかについての記載が不十分です。上述の消化器外科医が参加することも含め、具体的に評価体制を定めてください。

また、血管等の近傍のためにラジオ波治療は困難であるが、本技術では治療対象になる病変について、血管等からの距離などの定義がありません。どのような病変が組み入れ対象となるのか、より客観的な選択基準を示してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。肝切除およびラジオ波焼灼療法が困難である判断基準を以下のように修正いたしました。なお、切除が困難である判断基準に幕内基準を用いますので、本研究では ICG15 分停滞率の測定は必須としました。また、付表に幕内基準（日本語版）を添付いたしました。

肝切除が困難である判断基準

肝切除の可否の判断には、本邦で広く使用されている幕内基準^[1]を用いる。この基準は腹水、血清総ビリルビン、ICG15分停滞率から肝切除の適応・非適応、さらには切除許容範囲を明示している。この結果をもとに、試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医が協議し、切除不能と判断された場合。なお、意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし、判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医、放射線科医は放射線診断専門医、消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

ラジオ波焼灼療法が困難である判断基準

肝門部のグリソンあるいは門脈 2 次分枝に接する、胆嚢に接する、消化管と癒着した病変等の理由で RFA 不能と判断される結節を最低でも一カ所有する場合。ここで“接する”とは結節と上記の構造物との距離が 5 mm 以内と定義する。その根拠は、肝癌を適切に治療するには最低でも 5 mm の safety margin が必要との報告による^[2]。これ以外の場合でも、試験担当医師らが協議し RFA 困難と判断した場合。この判断は試験担当施設の消化器内科医、

放射線科医， 消化器外科医とで協議し決定する。なお， 意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし， 判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医， 放射線科医は放射線診断専門医， 消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

4. 治療効果判定の体制、手順等について

効果判定の方法について事前に質問しましたが、それに対する回答は不十分です。具体的には、担当医と放射線科医の合議によってどのように治療効果判定が行われるのか不明瞭です。また中央判定についても、2名の合議ということで同様に不明瞭です。治療効果の客観的な判定基準を示すとともに、それらの実施体制を整備してください。

【回答】

貴重なご指摘誠にありがとうございます。治療効果判定の体制・手順について以下のように修正いたしました。

治療効果判定

IRE の治療効果を判定するには modified RECIST ^[7] を用いる。modified RECIST は RECIST を肝細胞癌の効果判定のため改変されたものである。効果判定にあたっては撮像条件をベースラインの評価と同じ検査条件で評価する。治療効果判定は原則造影 CT にて行い， 4 カ月毎に施行する。検査スケジュールの詳細は“7.3.6 病変の評価”を参照。

modified RECIST の判定および他部位再発の判定は， 研究代表者または研究分担者， および独立効果判定委員会（研究代表者・研究分担者から独立して判定を行う）がそれぞれ実施する。本試験の主要判定結果は独立効果判定委員会の結果とし， 研究代表者または研究分担者による判定結果は副次判定結果として用いる。治療評価基準の詳細は“3.5.1 治療評価の定義”および“3.6 他部位（治療部位以外の）再発の判定”を参照。

独立効果判定委員会を構成する 2 名の放射線科医が治療評価基準に従い（“3.5.1 治療評価の定義”および“3.6 他部位（治療部位以外の）再発の判定”を参照）， まずはそれぞれ独立に読影し決定する。その後判定結果を照合し， 意見が分かれた場合は合議により決定する。各研究分担者は， 適格患者のベースラインから最終評価の画像を試験終了後， または試験継続中の場合には研究事務局から依頼があった時に研究事務局に送付する。独立効果判定委員会の組織は“20.1.5 独立効果判定委員会”を参照。

5. これまでの研究経過および同意説明文書について

論文化されている先行研究を見ると、症例数が5症例6結節と、あまり多くなく、まだ充分には成熟していない技術として慎重に検討する必要があると思います。本技術は、他の臓器を含めても、あまり人体で使用された経験も多くありません。そのような状況で、狭い適用での試験を検討するよりも、まずは、本技術に肝細胞癌の根治性があるのか、血管や神経のどの程度の近傍まで安全なのかといった、基本的な部分をしっかりと確認する必要があると思います。そこで研究責任者がこれまでに施行した20症例全例の治療成績（経過や予後等）について、より詳細にご説明ください。また文献情報もお示しください。

また同意説明文書には、2014年2月現在で、米国で約2,500例、欧州で約1,000例の経験があると書かれています。しかし施行例数だけで、その具体的な内容や、治療成績等の情報が書かれておりません。どのような対象集団に施行されたものであるのか等も含め詳述してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように当科でIREを施行した20症例のまとめを行いました。添付のワードファイル“20症例の治療成績”をご参照いただくと幸いです。この中で、IREの根治性や血管・胆管に対する安全性につき、文献を引用し考察しています。

また、IREの治療統計をAngioDynamics社に確認し、最新の地域別の治療件数とどのような対象に行ったかを中心に患者説明書に記載いたしました。なお、治療成績に関しても、2017年10月23日までに当院でHCCに対しIREを施行した19症例22結節の治療成績に関し患者説明書に記載いたしました。

8. この研究の科学的・倫理的妥当性について

この治療法は2017年9月18日までに、米国で5,298例、欧州で3,164例、アジアオセアニアでは、台湾、香港、オーストラリアで1,964例の経験があります。臓器別の治療件数の割合は膵臓が48%と最も多く、続いて肝臓：25%、前立腺：17%、肺：<1%、その他：8%の順となっています。このように、この治療法は肝臓のみならず、様々な臓器のがんの治療法として使用されています。本邦では、東京医大病院において2014年2月に肝細胞癌患者に対して行われた症例が最初の症例です。この症例は、医師主導型臨床研究「肝細胞癌に対するIREの有効性と安全性の評価」としてIRE治療が行われたものです。この試験では、肝細胞癌患者5症例6結節に対しIRE治療を行いました。重篤な有害事象は1例も認めず、6結節中

1 例に局所再発を認めただけであり治療効果および治療の忍容性は良好でした。この結果は学術雑誌（Jpn J Radiol. 2015;33:424-32.）に報告しています。2017年10月23日までに東京医大病院にて肝細胞癌に対しIRE治療を行った19症例22結節（この内の10症例10結節は大血管近傍の病変の症例であり、RFA治療は困難な症例）の結果では、治療6か月および12か月後の局所無再発生存率はそれぞれ90%および80%であり、海外の報告と比べても遜色ない結果でした。なお、大血管近傍の病変とそれ以外の病変とで、局所再発率に有意な差は認めておりません。また、Grade3以上の重篤な有害事象は19例中2例（10.5%：1例；穿刺部からの出血、1例；門脈血栓症）に認めましたが、適切な治療によりいずれも軽快しています。

以上

【目的】

東京医大消化器内科にて IRE を行った肝細胞癌 (HCC) 患者を後方視的に見直し、IRE 治療の有効性と安全性につき解析する。

【方法】

対象は 2014 年 2 月から 2017 年 8 月までに IRE を施行した 20 症例 23 結節の内、翌日の CT 上、腫瘍の明らかな残存を認めた 1 症例 1 結節を除いた(腫瘍径 90 mm)、19 症例 22 結節を対象とした。なお、また、本検討では対象全体の解析以外に、対象を以下の 2 群に分けて解析した：Group1:肝内の大血管に接する 10 症例 10 結節；Group2:肝内の大血管に接しない 9 症例 12 結節。症例の患者背景を以下に示す (Table 1)。IRE は全例超音波ガイド下に経皮的に行い、治療翌日に Dynamic CT を撮像し、その後は 3 カ月毎に Dynamic CT ないし EOB-MRI を撮像し、再発の有無を確認した。なお、局所再発の定義はアブレーション領域の 1cm 以内の再発と定義した。

検討項目：

- 治療 6 か月および 12 ヶ月後における局所無再発生存率
- 全生存期間
- Grade3 以上の有害事象の頻度
- 再発形式 (肝内多発再発・それ以外)

局所無再発生存率、全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Group1 および 2 の比較はログランク検定を用いて行った。再発形式の解析はカイ二乗検定を用いた。有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 を使用した。

【結果】

局所無再発生存率：Local tumor progression free survival (LPFS) (Fig. 1, 2)

- 観察期間中に局所再発は 6/22 (27%) の結節に認めた。
- 観察期間の中央値は 21 カ月 (range: 1-41 カ月) であった。
- 治療 6 か月後における局所無再発生存率は：0.90
- 治療 12 か月後における局所無再発生存率は：0.80
- Group1 と Group2 における局所再発率には統計学的有意差なし (P=0.4015)。

全生存期間：Overall survival (OS) (Fig. 3)

- 観察期間中に死亡を 3/19 (15.8%) に認めた。いずれも肝臓癌による死亡。

- 観察期間の中央値は 28 カ月 (range: 1-43 カ月) であった。
- Group1 は Group2 と比べ生存期間が有意に短かった (P=0. 0083)。

有害事象

- 4/19 (21%) に有害事象を認めた。
- Grade3 以上の有害事象は 2/19 (10. 5%) に認めた。

CTCAE	Number of Patients	Total
Grade1	0	0
Grade2	痛み (n=1), 嘔気 (n=1)	2
Grade3	出血 ¹⁾ (n=1), 門脈血栓 ²⁾ (n=1)	2
Grade4	0	0
Grade5	0	0

1) 穿刺部からの出血に対し、出血点をラジオ波で焼灼し止血

2) 門脈血栓症に対しては抗凝固療法を行った。

再発形式

- 肝内多発再発を 4/19 (21%) に認めた。
- 肝内多発再発は Group1 に有意に多く認められた (P=0. 0268)。

【考察】

今回我々は、現在まで当科で施行した 20 症例 23 結節の HCC に対する IRE 治療のレビューを行った。その内、治療翌日の CT 上明らかな腫瘍の残存を認めた、症例を解析から除外した。その症例は肝右葉に存在する径 90mm 大の HCC 症例であり、本症例は先進医療 B での研究対象からも逸脱しているのがその理由である。

今回のレビューの結果、治療 12 ヶ月後の結節毎の完全奏成功率は 80% であり、先進医療 B の研究計画書に記載した奏効率予想の 70% を上回る結果であった。今回の検討では、対象を以下の 2 群に分けて解析した：Group1: 肝内の大血管に接する 10 症例 10 結節; Group2: 肝内の大血管に接しない 9 症例 12 結節。この Group1 は、先進医療 B で対象とする結節に相当すると考えられる。結果、Group1 と Group2 における局所再発率には統計学的有意差は認めないが、Group1 の方が Group2 と比べ、有意に生存期間が短く、経過観察中に肝内多発再発を有意に多く呈することが示唆された。このことは、今後先進医療 B を進める上で極めて

重要である。つまり、大血管近傍の病変は末梢の病変と比べ、肝内転移をきたす可能性が高く、可能な限り根治的に治療を行うことが患者の長期生存にとって有用である。大血管近傍の病変はラジオ波焼灼術に代表される熱アブレーション治療は困難であり、このような病変に対する IRE の臨床的意義は高いと考えられる。

文献を参照すると、HCC に対し IRE を行った報告は散見されるものの、それらの対象患者数は 4 から 30 症例と比較的少数のコホートを対象としたものがほとんどである。その中で治療 6 か月後の局所再発率の記載があった論文は、以前に我々が報告したものを含め 3 報あり、13.6% (3/22) [1]、17% (1/6) [2]、および 25% (4/11) [3] と幅のある結果であった。しかし最近のフランスの施設からの報告に、58 症例 75 結節と比較的多くの HCC を対象とした研究があった[4]。この研究の対象は肝切除と RFA に代表される熱アブレーション治療の適応とならない HCC としており、今回我々が先進医療 B での対象とほぼ合致していると考えられた。また、HCC の最大径の中央値は 2.4cm (range 0.6-9.0cm)、IRE は全例経皮的に施行している。その結果、治療後 6 か月、12 か月の局所無再発生存率はそれぞれ 87%、70% との結果であり、今回の我々の結果よりも若干悪い結果であった。しかし、我々の研究よりも若干大型の腫瘍を対象としているのがその原因として考えられる。この報告は今後の先進医療 B の成績を予想する上で極めて重要な報告と考えられる。

一方、HCC に対し RFA を施行した報告参照し、治療 1 年後の局所再発率の記載があった論文は 8 報あり [5-12]、21% から 3.1% との結果であり、IRE の結果と比べ良好な結果であった。もちろん、IRE では RFA の適応とならない結節を治療していることが多く、その解釈には注意が必要である。また、IRE とマイクロウェーブ凝固療法 (MWA) の治療成績を比較した論文が 1 報あり [13]、6 か月後の局所無再発生存は IRE : 97%、MWA : 100% との結果であり、両者とも良好な結果であった。なお、この報告は RCT ではなく、IRE 治療群には血管近傍の腫瘍が有意に多く含まれていた。以上より、現時点において IRE の治療成績は RFA よりも若干劣ると考えられるものの、その両者を RCT で比較した報告はなく、優劣の判定には今後の更なる検討が必要である。しかし、IRE は RFA で治療困難な結節を治療することがほとんどであり、その両者の比較は困難である。

それではなぜ IRE の方が RFA よりも局所再発が多い傾向なのであろうか？ IRE の肝臓における殺細胞効果と胆管や血管に対する影響について考えてみたい。2007 年に Rubinsky らにより初めて肝臓に対する IRE の報告がなされている [14]。

胆管や血管等の組織の膠原線維を温存し、隣接する血管に影響を与えることなく均一な肝細胞死が得られている。肝門部においても門脈、胆管、動脈に損傷は発生せず、大きな中心静脈のすぐ近くでも熱冷却効果 (heat sink effect) なく血管に隣接する肝細胞まで均一な細胞死が得られている [15]。ブタの肝静脈への影響を継時的に観察すると、IRE 後早期には肝静脈狭窄が 39% の頻度でみられたが、狭窄の程度は 50% 以下であった。組織学的には狭窄の原因は小葉間隔壁の浮腫や炎症細胞浸潤による肥厚および拡張した類洞のうっ血による変化であり、晩期には狭窄は改善してくる。肝静脈の全周が治療範囲に含まれた場合は肝静脈狭窄が生じる可能性が高くなるが、経時的には改善してくるものと考えられる [16]。IRE 後の組織修復は非常に速やかであり、2 週間後には正常肝に近づく程に回復している。ヒトによる報告は Cheng らが報告している [17]。対象は肝移植が予定されている HCC を有する患者である。計 6 結節の HCC [最大径の中央値 : 22mm (range, 6-26mm)] に対し IRE を行った。結果、摘出肝の病理組織上 6 結節中 5 結節は完全に壊死が得られており、1 結節の 5% 以下の領域に一部 viable な癌組織を認めている。一方治療域の胆管は保たれていた。以上より、IRE で適切に治療を行えば、肝細胞は死滅すると考えられる。しかも血流による冷却効果を受けないため、RFA では治療困難な、血管の際まで適切に治療を行うことが可能である。IRE が RFA よりも局所再発が多い原因として、もちろん殺細胞効果が IRE の方が弱い可能性は否定できないが、もう一つの要因として IRE の治療難易度の高さが挙げられる。通常 RFA は 1 本の電極針を腫瘍内部に穿刺し治療する。小さな腫瘍の場合腫瘍の中心に穿刺するが、比較的大きな腫瘍の場合腫瘍内に複数箇所入れ分けて治療する。一方、IRE の場合腫瘍の大きさに応じて 2~6 本の電極針を腫瘍内部ないし辺縁に刺入する必要がある。適切な治療効果を得るためには、電極針どうしを可能な限り平行に配置する必要がある。この煩雑さが再発に起因する可能性がある。現在、単針の IRE 針が開発中とのことであり、それが使用可能となれば再発を低減させうる可能性がある。

IRE の安全に関しては、当科の検討では Grade3 以上の重篤な有害事象を 2/19 (10.5%) に認めた。1 例は穿刺部位からの出血である。通常 IRE の穿刺部からの出血は数分の経過観察にて自然止血するが、この場合止血せず RFA による出血点の熱凝固を要した。IRE は RFA と異なり針を抜去する際に熱凝固しないため、RFA よりもこのような出血が多い可能性がある。このことから当科では、IRE 治療の際には RFA 装置も常備するようにしている。また穿刺に関連した偶発症として、Distelmaier らは IRE 後に高率に穿刺経路に肝内播種を呈したと報告している [18]。当科の HCC 症例では IRE 後の明らかな播種症例の経験はないが、今後注意が必要な合併症と考える。播種をきたした結節のほとんどは転移性肝

癌であり、HCCより悪性度が高いことがその原因として考えられる。しかし、今後我々もIREを行う上で、腫瘍内に挿入した針を位置変更するために安易に抜き刺ししない等の工夫が必要と考えられた。もう1例は門脈血栓症である。この症例は門脈後区域枝に接するHCCにたいしIREを行い、翌日のCT上門脈枝の浮腫を呈したため、血栓の形成が示唆されたため、抗凝固療法を行っているが結局門脈血栓は改善しなかった。しかし、門脈に伴奏する胆管は画像上全く変化を認めなかった。IREの過去の報告でも門脈血栓は最も頻度の高い有害事象の一つである。一方、胆管関連の有害事象は少なく[19]、胆管に対するIREの影響は少ないと考えられた。ただ、門脈血栓がどのような条件下で生じるかを明らかにした報告はなく、今後もIRE治療翌日にはCTないしUSにて血栓の有無を確認し、形成された場合には早期に抗凝固療法を行う必要がある。

【結論】

当科にて現在までHCCに対しIREを施行した症例の解析を行った。6か月および12ヶ月後の局所無再発率はそれぞれ90%および80%であり、過去の報告と比べても遜色ない結果であった。ただ、大血管近傍の病変治療群の方が、局所再発率で差はないものの、その後の経過観察で有意に多くの肝内多発再発をきたす症例があり、今後の更なる検討が必要と考えられた。具体的には、血管近傍の病変はより根治的に治療を行うことが患者の予後延長にとって重要である。また、IREは安全性が高く忍容性の高い治療であるが、血管近傍の腫瘍を治療する際には出血や門脈血栓に注意する必要がある。

【文献】

1. Niessen C, Igl J, Pregler B, Beyer L, Noeva E, Dollinger M, Schreyer AG, Jung EM, Stroszczyński C, Wiggermann P. Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible electroporation: a prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 May;26(5):694-702.
2. Sugimoto K, Moriyasu F, Kobayashi Y, Saito K, Takeuchi H, Ogawa S, Ando M, Sano T, Mori T, Furuichi Y, Nakamura I. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: initial clinical experience in Japan. *Jpn J Radiol*. 2015 Jul;33(7):424-32.
3. Eller A, Schmid A, Schmidt J, May M, Brand M, Saake M, Uder M, Lell M. Local control of perivascular malignant liver lesions using percutaneous irreversible electroporation: initial experiences. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Feb;38(1):152-9.

4. Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, Nault JC, Ourabia R, Nahon P, Ganne-Carrié N, Bourcier V, Zentar N, Bouhafs F, Sellier N, Diallo A, Seror O. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology*. 2017 Sep;284(3):877-886.
5. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S, Bodelle B, Paul J, Mbalisike EC, Beeres M, Nour-Eldin NE. Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1829-37.
6. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;24(2):223-7.
7. Shibata T, Shibata T, Maetani Y, Isoda H, Hiraoka M. Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode. *Radiology*. 2006 Jan;238(1):346-53.
8. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1714-23.
9. Azab M, Zaki S, El-Shetey AG, Abdel-Moty MF, Alnoomani NM, Gomaa AA, Abdel-Fatah S, Mohiy S, Atia F. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol*. 2011 Sep;12(3):113-8.
10. Wong SN, Lin CJ, Lin CC, Chen WT, Cua IH, Lin SM. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):W187-95.
11. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, Bai W, Dong Z, Lu Y, Zeng Z, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Qu J, Li J, Yang Y. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1579-90.
12. Orlacchio A, Bolacchi F, Chegai F, Bergamini A, Costanzo E, Del Giudice C, Angelico M, Simonetti G. Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm. *Radiol Med*. 2014 May;119(5):298-308.
13. Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Potts MH, Martin RC. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in

treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma (HCC). *HPB (Oxford)*. 2016 Jul;18(7):593-9.

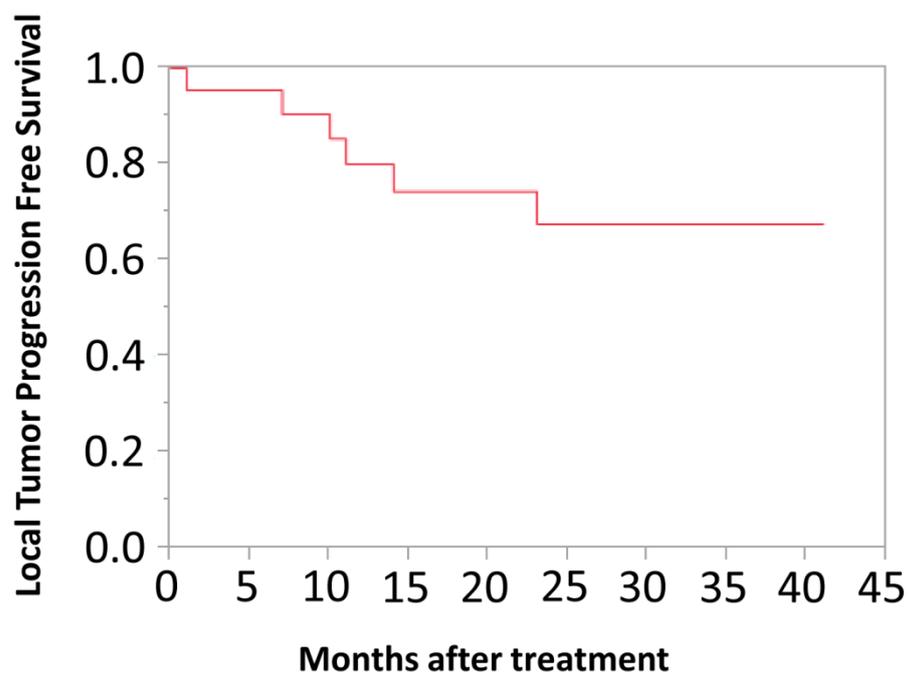
14. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Feb;6(1):37-48.
15. Charpentier KP, Wolf F, Noble L, Winn B, Resnick M, Dupuy DE. Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine. *HPB (Oxford)*. 2011 Mar;13(3):168-73.
16. Lee YJ, Lu DS, Osuagwu F, Lassman C. Irreversible electroporation in porcine liver: short- and long-term effect on the hepatic veins and adjacent tissue by CT with pathological correlation. *Invest Radiol*. 2012 Nov;47(11):671-5.
17. Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, Padia SA. Irreversible Electroporation Can Effectively Ablate Hepatocellular Carcinoma to Complete Pathologic Necrosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Aug;26(8):1184-8.
18. Distelmaier M, Barabasch A, Heil P, Kraemer NA, Isfort P, Keil S, Kuhl CK, Bruners P. Midterm Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation of Malignant Liver Tumors Located Close to Major Portal or Hepatic Veins. *Radiology*. 2017 Aug 11:161561.
19. Choi JW, Lu DS, Osuagwu F, Raman S, Lassman C. Assessment of chronological effects of irreversible electroporation on hilar bile ducts in a porcine model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Feb;37(1):224-30.

Table 1

Baseline Characteristics of 19 Patients with 22 HCCs Treated with IRE

Parameter	Total	Group 1	Group 2	P value
Patients				
No. of patients	19	10	9	n.s
Age	71 (61-81)	73.5 (63-81)	66.0 (61-78)	n.s
Gender (Male/Female)	7/12	3/7	4/5	n.s
HCC Etiology				
Hepatitis C virus	11	6	5	n.s
Hepatitis B virus	4	1	3	
Alcohol	2	1	1	
NASH	2	2	0	
Platelet count, $\times 10^4/\mu\text{L}$	9.4 (5.7-18.5)	8.7 (5.7-18.5)	9.5 (7.1-18.2)	n.s
Albumin, g/dL	4.1 (3-4.8)	4.05 (3.2-4.5)	4.2 (3-4.8)	n.s
Total bilirubin, mg/dL	0.69 (0.34-1.28)	0.9 (0.34-1.28)	0.61 (0.37-0.79)	n.s
Prothrombin activity (INR)	1.01 (0.95-1.13)	1.055 (0.98-1.13)	1.01 (0.95-1.12)	n.s
AFP, ng/dL	11.9 (1.9-13078)	11.65 (1.9-109)	19.8 (3.6-13078)	n.s
AFP-L3	0.9 (0.5-66.4)	2.25 (0.5-66.4)	0.5 (0.5-59.6)	n.s
PIVKA2	26 (14-579)	27.5 (15-314)	20 (14-579)	n.s
Child-Pugh class (A/B)	19/0	10/0	9/0	n.s
No. of Nodules (range)	22 (1-2)	10	12	n.s
Tumor size (mm)	17.5 (7-27)	18.5 (7-27)	16.5 (10-26)	n.s
Tumor multiplicity, multiple/solitary	3/16	n/a	n/a	n/a

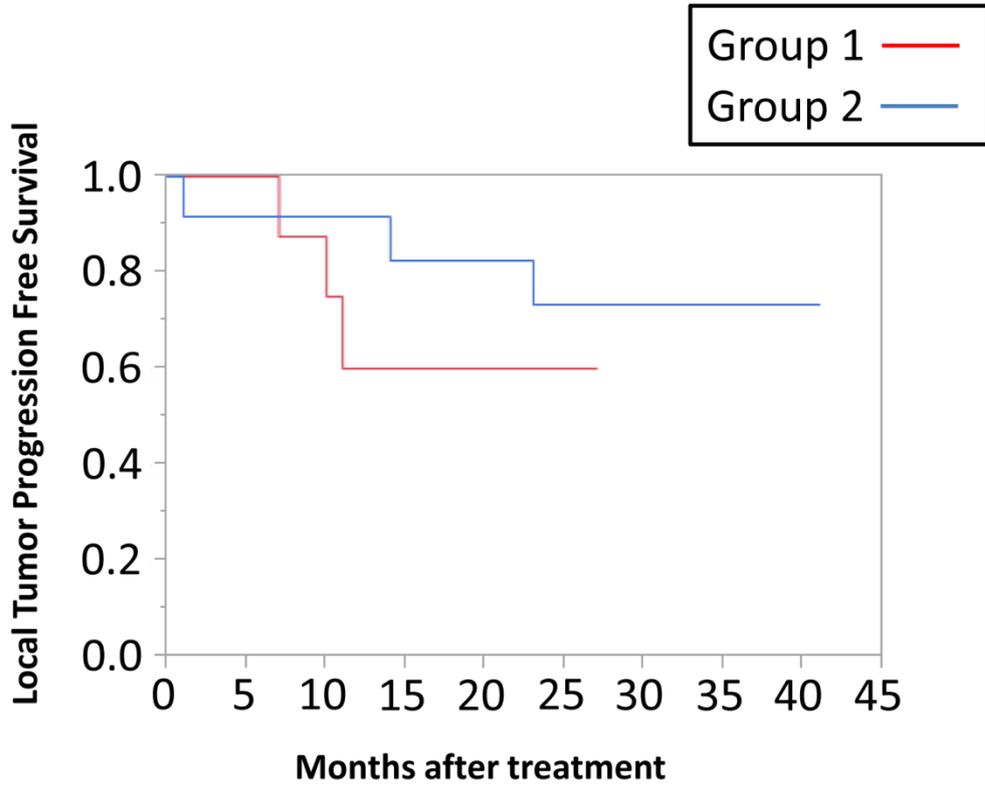
Figure 1



全結節における局所無再発生存率

- 治療 6 か月後における局所無再発生存率は : 0.90
- 治療 12 か月後における局所無再発生存率は : 0.80

Figure 2



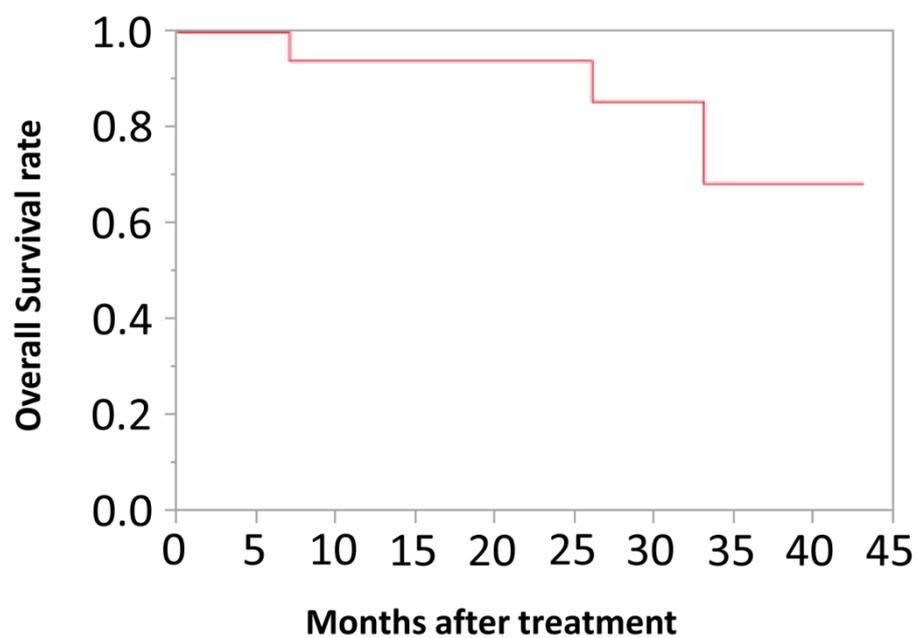
Group 別の局所無再発生存率

Group1 と Group2 における局所無再発生存率には統計学的有意差なし(P=0.4015)。

Group1:肝内の大血管に接する 10 症例 10 結節

Group2:肝内の大血管に接しない 9 症例 12 結節

Figure 3



全生存期間

- 観察期間中に死亡を 3/19 (15.8%) に認めた。いずれも肝臓癌による死亡。

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 2

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 2 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 「第 61 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 1」の 5. について、AngioDynamics 社に確認した IRE の治療統計とは、論文として投稿された資料でしょうか。また、症例数と臓器別の内訳だけが記載されていますが、その安全性や有効性についてはどのように評価されているのでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘誠にありがとうございます。前回お送りした IRE の治療統計は論文として投稿されたデータではなく、AngioDynamics 社が把握している、IRE の電極針の使用本数から割り出した治療件数と思われまます。従いまして、AngioDynamics 社も IRE の安全性と有効性は、現在まで出版された論文をもとに評価しているものと考えられ、我々の認識とほぼ同等と思われまます。つまり、肝臓癌に対し概ね有効かつ、忍容性のある治療法ということ です。

ただ安全性に関してですが、最近のドイツからの施設の報告に（20 症例の治療成績の文献 18 参照）治療後に高率に穿刺経路への癌の播種をきたしたのと報告があり、その事象につき AngioDynamics 社として検討し、その結果を報告しています。以下に報告された検討結果を以下に記載します。その結論は、今回の播種の原因は術者のつたない手技が原因であるとのこと です。

Needle-Tract Seeding

As you may know, an abstract was recently presented at the Radiological Society of North America's annual meeting on 27th November 2016. Entitled "Increased Risk of Needle Tract Seeding after Irreversible Electroporation (IRE) of Malignant Liver Tumors," the authors presented findings which demonstrated a needle tract seeding rate of 27% (11 of 43 treated lesions) in patients who underwent IRE.

As these were the first documented cases of needle tract seeding associated with IRE despite significant clinical experience in other centers, an AngioDynamics medical science liaison (MSL) was asked to follow-up with the authors. Based on their responses, we determined there were three factors which could have led to these aberrant results.

1. *The group used variable pulse protocols between the cases.*

The authors reported that in one patient, an initial round of 20 test pulses were given, followed by 70 treatment pulses. A second patient was administered 10 test pulses and then 60 treatment pulses and a third received two rounds of 10 test pulses followed by 50 treatment pulses. A fourth patient was given a regimen of 10 test pulses and then three rounds of 30 treatment pulses. The remaining patients were administered only 70 test pulses with no antecedent test pulses.

These various protocols are not in keeping with those recommended by AngioDynamics for ablation using the NanoKnife. It is recommended that 20 test pulses are delivered followed by 70-90 treatment pulses. Depending on the feedback from the generator, a second round of treatment pulses may be administered in order to reach a designated amperage.

2. *In 11 cases, NanoKnife probes were repositioned.*

NanoKnife probes are intended to be single-use only and should not be repositioned once inserted. While it cannot be proven definitively at this time, it is plausible that the movement of the probes in 11 cases contributed to the 11 observed cases of seeding.

3. *The authors could not identify who had trained them in operating the NanoKnife.*

Considering the cited learning-curve associated with effective IRE implementationⁱ as well as the high-level technique and operator awareness required, the large number of needle tract seeding events reported in this abstract appear to be outliers and the result of poor operator technique.

以上

-
0. ⁱ Martin, R.C.G. Irreversible Electroporation: a Novel Option for Treatment of Hepatic Metastases. *Curr Colorectal Cancer Rep* (2013) 9: 191. doi:10.1007/s11888-013-0166-5.

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 3

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 6 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 本邦で行われた 5 例の経験 (Jpn J Radiol (2015) 33:424–432) では、短期間のフォローアップ期間内 (The median follow-up period in these patients was 244 ± 55 (range 170–310) days.) に 5 例中 1 例で局所再発が認められています。この試験ではそもそも有効性の判定はどの時点で解析される計画になっていたのでしょうか。また、その後の経過 (有効性) について教えてください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。まずは本邦で行われた 5 例の経験ですが、この試験の主な目的は IRE 治療の安全性の評価であり、有効性の評価に関しては実のところ明確な基準は設けておりませんでした。今から思うと稚拙な試験計画であったと反省しております。

以下に初期の 5 症例の治療後の経過につき治療日時の早い順に記載します。

患者 1：60 歳代、女性。HCV 陽性。

肝 S4 の 20 mm 大の HCC に対し 2014 年 2 月 13 日に IRE 施行。2016 年 1 月 20 日に HCC の局所再発と肝内再発をきたし、ラジオ波焼灼療法 (RFA) および肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を行っている。最終生存確認日は 2017 年 10 月 8 日 (生存)。

患者 2：70 歳代、女性。HCV 陽性。

肝 S8 の 23 mm 大の HCC に対し 2014 年 3 月 13 日に IRE 施行。2014 年 9 月 29 日に肝内再発をきたし、RFA を施行。明らかな局所再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 22 日 (生存)。

患者 3：60 歳代、男性。HBV 陽性。

肝 S6 の 12 mm 大の HCC に対し 2014 年 4 月 17 日に IRE 施行。その後局所再

発および肝内再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 29 日(生存)。

患者 4：60 歳代、男性。HBV 陽性。

肝 S7 の 10 mm 大の HCC に対し 2014 年 5 月 22 日に IRE 施行。その後局所再発および肝内再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 20 日(生存)。

患者 5：60 歳代、男性。HCV 陽性。

肝 S6 の 10 mm 大の HCC (右肝静脈に接する) と肝 S1 の 17mm 大の HCC に対し 2014 年 7 月 3 日に IRE 施行。治療 7 日後の EOB-MRI で S1 の腫瘍残存を示唆。その後、S1 の残存に対しては定位放射線治療施行。その後肝内に再発をきたし、再発に対し RFA および TACE を施行。その後門脈への脈管浸潤をきたし、2016 年 9 月 11 日死亡確認 (HCC による死亡)。なお、肝 S1 の HCC は治療後早期に後治療として放射線治療を行っており、先日お送りした「20 症例の治療成績」の解析対象に本結節は含めておりません。ご了承いただけると幸いです。

以上より、IRE 治療は概ね有効と考えられます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017年11月24日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 試験実施計画書の「11章. 統計学的考察」に副次評価項目に関する解析方法の記載が必要ですので修正してください。また、中間解析およびサブグループ解析を行う予定がある場合は事前明記が必要です。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。試験実施計画書の「11章. 統計学的考察」に副次評価項目に関する解析方法および中間解析に関し追記いたしました。下記をご参照ください。

0.1. Secondary endpoint の解析

全生存期間 (Overall survival)

Kaplan-Meier 法を用いて描き、その 95%信頼区間を算出する。

無再発生存期間 (Recurrence-free survival)

Kaplan-Meier 法を用いて描き、その 95%信頼区間を算出する。

治療 1 年, 2 年, 3 年後肝機能

各時点の肝機能について、数値データは中央値と範囲で表記し、カテゴリカルデータは実数と割合で表記する。

再発形式

再発形式について、実数と割合で表記する。

再発時の肝機能

再発時の肝機能について、数値データは中央値と範囲で表記し、カテゴリカルデータは実数と割合で表記する。

重篤な有害事象発現率

評価対象有害事象 (8.1.1) について、発現例数を分子、全治療例数を分母として割合を算出する。

0.2. 中間解析

本試験では、有効性に関する中間解析は実施しない。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 2

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017年11月27日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 全生存期間と無再発生存期間の解析方法について、何を Kaplan-Meier 法を用いて描き、何の 95%信頼区間を算出するのかを記載願います。

【回答】

説明が不十分で申し訳ありません。下記のように修正いたしました。なお、主要評価項目である「治療後 12 か月における肝細胞癌の完全奏効率 (CR) 率」に関しても 95%信頼区間を算出するように記載を追加いたしました。

0.1. Primary endpoint の解析

全適格例に対し modified RECIST^[10] に基づいて、結節毎に治療 12 ヶ月後の治療効果解析を行う。ダイナミック CT の動脈相で造影される部位を viable tumor として評価する。IRE 治療を行った病変に関し、結節ごとに modified RECIST について CR 率 (全治療結節を分母とした CR の割合) を求める。さらに CR 率の 95%信頼区間も算出する。

0.2. Secondary endpoint の解析

全生存期間 (Overall survival)

Kaplan-Meier 法を用いて描き、全生存期間中央値 (月) および生存率 (%) (治療後 1 年, 2 年, 3 年時における) をそれぞれ算出する。さらに、全生存期間中央値 (月) および生存率 (%) (治療後 1 年, 2 年, 3 年時における) の 95%信頼区間もそれぞれ算出する。

無再発生存期間 (Recurrence-free survival)

Kaplan-Meier 法を用いて描き、無再発生存期間中央値 (月) および無再発生存率 (%) (治療後 1 年, 2 年, 3 年時における) をそれぞれ算出する。さらに、無再発生存期間中央値 (月) および無再発生存率 (%) (治療後 1 年, 2 年, 3 年時における) の 95%信頼区間もそれぞれ算出する。

以上