

## 先進医療審査の指摘事項（伊藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹部、骨盤部腫瘍に対する経皮的凍結治療

日付 2013 年 8 月 14 日

所属 国立がん研究センター中央病院

放射線診断科

氏名 荒井保明

1. 本試験では、腎癌を除く腹部・骨盤部腫瘍で、「標準的治療が確立されていない」症例を対象とし、標的病変に対し治癒的効果を期待できる標準的治療を施行できる（根治的切除が可能な腫瘍（消化管間質腫瘍など）、あるいは化学療法や放射線治療で根治可能な腫瘍（悪性リンパ腫など））を除外基準としている。一方、凍結療法と類似の局所治療技術として、ラジオ波熱焼灼療法（RFA）やエタノール注入療法（PEIT）があるが、肝表面近傍など腹膜に近い病変や筋肉病変では疼痛が強いという欠点がある。これらのような病変に対し、凍結療法は穿刺針が1.5mmと細径であり、治療に要する時間も短く（約2時間）、術中の疼痛も少ない低侵襲的治療法として、腫瘍の局所制御が期待できる点で先進的であるとの記述もある。これらの治療で治癒が望みうる肝腫瘍症例が本治療の登録基準を満たすかどうかが判別困難である。登録基準と除外基準を再考し、肝腫瘍が適応内か外であることを明確にすること。

## 【回答】

肝腫瘍については、これを除外するものではありませんが、ご指摘いただいたように疼痛の強い部位に腫瘍が有る場合には適応内と考えます。

実施計画書 p.10 ならびに先進医療実施届出書 p.8 の除外条件 1.に、下記のように追記しました。

1. 標的病変に対し治癒的効果を期待できる標準的治療を施行できる（根治的切除が可能な腫瘍（消化管間質腫瘍など）、あるいは化学療法や放射線治療で根治可能な腫瘍（悪性リンパ腫など））。ただし、腫瘍の存在部位によっては、標準的治療が施行可能であっても、疼痛を考慮して適応とする（肝表面の腫瘍など）。

2. 提出された文献(Tuncaliら Am J Roentgenol 2007; 189: 232-9、最上ら Med Imag Tech 2004; 22: 131-6)から判断すると、凍結範囲の確認はMRIのほうが造影CTよりも優れていると考えられる。また、MRIでは経時的に病巣の撮像が可能である

が、造影CTの場合、造影剤が病巣より排出された時相で撮影された画像では、病巣の正確な評価が不十分になる可能性がある。これらの差異は評価項目にも影響を及ぼしうと考えられる。造影CTを用いた評価の妥当性について考察すること。

**【回答】**

画像の利用は、下記の2つに分けられます。

## 1. 治療中の治療範囲のモニタリング

凍結治療中の単純CTまたはMRIで治療範囲(凍結範囲=アイスボール)を確認する。経時的に病巣の撮像が可能。

## 2. 治療後の治療効果判定：残存腫瘍や再発腫瘍の有無、増大の診断

外来にて造影MRIまたは造影CTで確認する。

ご指摘いただいたように、これらの違いが不明瞭であったため、実施計画書ならびに先進医療実施届出書に、下記を追記しました。また、単純CTでの治療範囲のモニタリングはAtwellの論文(文献2)に記載がありますので、実施計画書の「背景と試験計画の根拠」の該当箇所にて、引用しました。なお、先進医療実施届出書においては、すでに引用しております。

## 実施計画書

P.8

## 2. 背景と試験計画の根拠

ラジオ波やマイクロ波などによる組織の焼灼を原理とする経皮的治療に比較し、凍結治療は、①細胞死が細胞自体の機械的な破壊であるため変性蛋白が生成されない、②凍結による麻酔効果により凍結中の痛みがない、③MRIや単純CTにより治療中に凍結範囲を画像的にモニタリングすることができる、などの利点を有している<sup>7,15)</sup>。

P.13

## 5.3.凍結治療の手技

5) 画像にて、計画した範囲が凍結されたことを確認後、解凍を行う。凍結範囲の確認は、単純CTまたはMRIにて凍結後にみられるアイスボール(CTの吸収値変化、MRIの信号変化)にて確認する。

P.18

## 7.4. 有効性評価項目

7.4.1. プロトコール治療完了後1週以内、4週目、8週目に行う有効性評価

1) 標的病変部造影MRIまたは造影CT：

プロトコール治療完了後1週以内、4週目、8週目

## 先進医療実施届出書

P.7

3. 期待される適応症、効能および効果

この結果、①細胞死に際し変性蛋白が生成されない、②凍結による麻酔効果により凍結中の痛みがない、③MRIや単純CTにより治療中に凍結範囲を画像的にモニタリングすることができる、などの利点を有している(文献1-3)。

P.8

6. 治療計画（下記を追記）

画像にて、計画した範囲が凍結されたことを確認後、凍結治療針を加熱して、解凍を行う。凍結範囲の確認は、単純CTまたはMRIにて凍結後にみられるアイスボール(CTの吸収値変化、MRIの信号変化)にて確認する。

3. 本治療と類似の局所治療法としてラジオ波熱焼灼療法（RFA）があるかと思われるが、本治療法と RFA などの他の局所治療法の開発状況とメリット・デメリットについて明確にしていきたい。

【回答】

他の局所治療法、特に最も普及しているRFAと比べたメリットについては、研究実施計画書に記載しておりますが、先進医療届出書に明記していなかったため、下記を追記しました。また、デメリットについての記載が明確でないため、先進医療届出書のメリットに続いて追加記載するとともに、実施計画書の「2. 背景と試験計画の根拠」に追記しました。

先進医療実施届出書

P.17.

(先進性)に下記を追記

ラジオ波やマイクロ波などによる組織の焼灼を原理とする経皮的治療に比較し、凍結治療は、①細胞死が細胞自体の機械的な破壊であるため変性蛋白が生成されない、②凍結による麻酔効果により凍結中の痛みがない、③MRIや単純CTにより治療中に凍結範囲を画像的にモニタリングすることができる、などの利点を有している。一方、凍結治療では、焼灼治療で得られる止血効果がないことがデメリットとして挙げられるが、過去の報告において出血の頻度は焼灼治療と比べて高くはない。さらに、現在用いている凍結治療針は1.5mmであり、従来の2mm, 3mm径のもの比べて出血のリスクは軽減されると考えられる。

## 患者同意説明文

## P6. 「9. 予測される不利益および副作用について」

凍結治療では、焼灼治療を行った際に得られる止血効果（治療に伴う出血をとめる効果）がないことが不利益として挙げられるが、過去の報告において出血の頻度は焼灼治療と比べて高くはないことが示されています。さらに、現在用いている凍結治療針は1.5mmであり、従来の2mm, 3mm径のものに比べて出血のリスクは小さいと考えられます。

## 実施計画書

## P.8

## 2. 背景と試験計画の根拠に追記

一方、凍結治療では、焼灼治療で得られる止血効果がないことがデメリットとして挙げられるが、過去の報告において出血の頻度は焼灼治療と比べて高くはない。さらに、現在用いている凍結治療針は1.5mmであり、従来の2mm, 3mm径のものに比べて出血のリスクは軽減されると考えられる。