

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法

2017年9月4日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 主要評価項目である微小病変切除成功割合は、いくつかの施設ではそれ以外の施設と比べると、例えば、69.2%、75.0%、(病変数は比較的少ないですが)25%、50%低いようです。考察では、これらの施設が病変が深い/切除線が長い病変をとり扱っていること(Additional Table 8_6 病変の深さ、Additional Table 8_7 病変の深さ+腫瘍の最大径×2)が原因であると述べられています。Additional Table からそのような傾向が示唆されているようにも見えますが、微小病変切除成功の有無に影響を及ぼす因子は、病変の深さ/切除線が長さであることを統計モデルを用いて(他の因子の影響を考慮しながら)定量的に検討してください。この検討によって本技術の適用場面がよりはっきりすると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

微小病変切除成功の有無に影響を及ぼす因子について、リスク比回帰モデルを用いて検討した結果を表 1 に示します。アウトカムを微小病変切除成功失敗とし、実際に必要な深部マージンを表す「病変の深さ+腫瘍最大径×2(中央値以上/未満)」、Brickman Index (500以上/未満)、各施設の術者の当該診療科における経験年数、術者や施設のマージン確保に関する意識の高さ、病変の性状(pure GGO/GGO with solid component/module solid or cavity)を切除成功に影響する因子としてモデルに含めました。上記、意識の高さを反映するデータとして、マージンの測定と記載を本試験外でどのように行っているか、アンケート調査した結果を用いました。具体的には、実地臨床の中で部分切除や区域切除などの縮小手術を実施した際の切除マージンについて、原則として測定しカルテ等に記載している/記載していない、としてモデルに含めました。原則測定していると回答した施設は、東京大学(N=80)、産業医科大学(N=21)、旭中央病院(N=1)であり、切除成功化率はそれぞれ 93.8%、95.2%、100%でした。

表 1. 各因子が病変切除病変失敗に与える影響の検討（リスク比回帰モデル）

	基準	リスク比	95%CI	p 値
病変の深さ+腫瘍最大径×2 中央値以上	中央値未満	3.91	1.38 11.07	0.010
Brickman Index 500 以上	500 未満	1.24	0.59 2.61	0.57
実地診療におけるマージンの測定 時折/原則マージン測定なし	原則マージン測定 あり	2.57	1.09 6.09	0.031
経験数： 5 年上昇あたり		1.00	0.60 1.67	0.99
病変の性状： GGO with solid component	Module/solid or cavity	1.59	0.63 4.01	0.33
病変の性状： pure GGO	Module/solid or cavity	2.37	0.94 5.94	0.066

リスク比>1はその因子が切除失敗に影響する傾向にあることを意味します。表1の通り、深部に腫瘍がある病変ほど、そして、原則マージンを測定しない施設において有意に微小病変切除を失敗しやすいという結果が得られました。また、病変の性状も成功の可否に影響する傾向がみられました。一方で、Brickman Index や術者の経験年数は切除の成功の有無と関連がありませんでした。深部に存在する病変については、マージン確保が難しいことが推察されますが、日常的に実地診療でマージンの測定と記載をしている上記3施設における、深部に存在しない病変（病変の深さ+腫瘍最大径×2が中央値未満）の成功確率は96.5%（55病変/57病変）であったのに対し、深部に存在する病変（病変の深さ+腫瘍最大径×2が中央値以上）の成功確率は91.1%（41病変/45病変）との結果が得られています。上記より、十分にマージン確保に意識して手術が行えればマージン確保が容易ではない病変においても一定の成績が得られると考えられます。また、病変切除の成功には、経験年数よりもマージン確保に対する意識の強さが影響すると考えられることから、マージン確保をどこまで意識して切除するような教育や習慣を身に着けているかが大きいと考えます。

2. 本試験では、試験責任医師の参加要件は外科専門医または呼吸器外科専門医で10年以上の呼吸器外科での経験があり、気管支鏡及び呼吸器外科手術の経験年数5年以上でハンズオンセミナーを受講していること、との要件が設定されているものの、上記1.のとおり、施設によっては微小病変切除成功割合が低くなっているのは、病変の深さ/切除線が長さというよりも、他の施設と比較してこれらの施設の術者の経験年数/例数が少なかったためであるという可能性は考えられないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

確かに経験は専門医取得程度のレベルに到達するまでは重要な因子と思われませんが手技として難易度が高いとは言えない部分切除に関してはむしろ、術者や施設のマージン確保に関する意識の高さが大きな影響を及ぼすと考えます。特に病変が深い位置にある場合には、高い意識をもって切除しなければマージン確保に失敗することがあると考えます。

肺の縮小手術（部分切除、区域切除）におけるマージン確保の成功率に関して、術者の経験年数や例数はご指摘の通り影響を及ぼし得る因子と考えます。例えば呼吸器外科専門医を取得する前の若手医師を指導する場合、自動縫合器の扱いにおいて、マージンを確保するに十分な技術がないと感じることは多くあります。しかし本試験では外科専門医又は呼吸器外科専門医を取得した者が施設責任者となる条件を設けており、ある一定以上の水準の手術が担保されていると考えます。事実、指摘事項1への回答で提示した解析結果より、各施設の試験実施医師の経験年数が成功確率に関連を及ぼしていないことが確認されました。

むしろ、そうした技術水準をもつ医師が、どれくらいマージン確保に意識をおいて手術を実施または指導を行うかが十分なマージンを確保した切除成功に少なからぬ影響を及ぼすと考えます。その根拠として、第14回呼吸器胸腔鏡手術研究会¹での議論を引用します。本会は「たかが部切*、されど部切（*部切＝肺部分切除術のこと）」のテーマで開催され、その開催趣旨説明の中で当番世話人であった大泉弘幸（山形大学医学部外科学第2講座）教授は、『胸腔鏡手術で最も容易な術式は、肺部分切除術でしょう。しかしながら、気胸においても種々の問題点があり、特に肺癌では腫瘍学的には最も困難な方法では無かろうかと考えます。』と述べています。この「腫瘍学的には最も困難」とはまさにマージンを確保した切除が困難という意味であり、熟練度に関してはさほど高度な手術ではないにもかかわらず、マージンの確保は存外難しい場合があると指摘することで、会の中で部分切除の手技の「再現性の乏した」、つまり、肺葉切除と違い、術者の感覚によって非解剖学的な切除ラインを設定する部分切除では、術者の意識によってその切除ライン設定が大きく変わりうることを問題提起しました。こうした難しさに再現性を持たせようとした試みが本試験で行ったVAL-MAPであり、同当番世話人は趣旨説明の中で、「また、この「たかが部切、

¹ 2014年10月4日 盛岡（主催：呼吸器胸腔鏡手術研究会、例年 内視鏡外科学会の分科会として開催）本議論についてはhttp://www.tcsnet.org/info/20141004_1.html 参照

されど部切」には、マーキング等の局在の同定法も含まれるとご理解ください。」とも述べ、マーキング手技が、肺部分切除の再現性の乏しさを解決する方法となりうることを示唆されました。また、考察でも述べたように、現在の VAL-MAP 法の欠点は深部に関する情報を与えることができない点にあることから、病変が深い場合は肺表面のマーキングのみでは再現性が得られにくくなる、つまり術者のマージン確保の意識の高さによる影響を受けやすくなることも推測されました。

では、術者のマージン確保に対する意識は実際どのように培われているのか。現在、学会レベルでマージンの確保に関するガイドラインは存在しません。文献的には本試験の主評価項目に提示したマージンの確保が必要であることが、ある程度のコンセンサスとして示されていますが、臨床実地に必ずしも反映されてはおりません。本試験の参加施設を対象に、マージンの測定と記載法について本試験外の状況を調べたところ、マージンの測定、記載を普段から原則として全症例に実施していたのは、17 施設中わずか 3 施設であり、6 施設では場合により測定している（「マージンが十分でないかもしれないと感じた場合に測定する」としたのが 5 施設）、8 施設では原則として測定していない、との回答でした。また原則全例に対してマージンの測定と記載行っているとした施設はいずれも 90%を超える高い成功率を示しており、質問 1 への回答で提示したモデルにおいても、切除成功に関連する有意な因子をえました。この結果は、日常臨床の中で肺縮小手術においてマージンをどの様に扱っているかが本試験の結果にも影響を及ぼした可能性を示唆しており、普段から単に肺を切除する以上に、マージン確保をどこまで意識して切除するような教育や習慣を身に着けているかが大きいと思われまます。

肺切除における切除マージンの測定は、肺自体が伸縮性に富む臓器であり「測定自体があてにならない」、肉眼的な測定は「そもそも不正確である」といった懐疑的な考えもあり、これが日常臨床でマージン測定、記載が根付くことを阻害する大きな要因であると考えまます。しかし、本試験で示した様に統一した基準でマージンを測定してみると、実際にマージンが不十分と考えられる症例が一定数存在し、かつ、それが施設や術者の影響によると考えられる事態は、測定方法の如何に関わらず看過できない問題と考えまます。本試験における主評価項目の切除成功率の達成基準は、当施設単独の過去のデータを参考に算出されたものですが、今回多施設で本試験を実施することで、新たにこの問題が浮き彫りとなったことは、今後ますます重要になる肺縮小手術における切除マージン確保の問題を議論する上で、非常に有意義な知見であると考えまます。

総括報告書で述べたように、本試験の中で見られた施設間の切除成功率の違いは、VAL-MAP のマーキングの成功率とは直接関連しない事象だったと考えまます。即ち VAL-MAP 自体は高い再現性をもった手技であるものの、マーキング後に、どのような切除がなされるか、或はマーキング以前にどのような症例を対象としているかは施設、術者の影響を受け、それが切除成功率にも影響を及ぼしていると考えまます。そして、未だにそうした検討や意識改革が十分行われていない危機感が、先の「たかが部切、されど部切」という研究会のテーマにも反映されたと考えまます。

本試験では、試験デザインを慎重に検討し、十分に品質を管理したうえで前向きに肺縮

小手術を検討した数少ない臨床試験であり、技術の有用性と安全性を示したのみではなく、先進医療の枠組みでこの試験を行い、その結果、施設間の成功率の差という形で現在の呼吸器外科が抱えるマージン確保に関する問題を明らかにしたという点においても、医療現場に対する大きな貢献であると考えます。この検討結果は今後、呼吸器外科医の中で広く共有されるべきものであり、今後は、引き続きハンズオントレーニング等で個々の術者の技術向上を図るとともに、本試験の結果を踏まえて、マージンを確保した切除を行うための啓蒙活動、たとえば学会研究会レベルで「たかが部切、されど部切」のようなテーマに積極的に取り組み議論を深めるとともに、日常臨床の中で切除マージンを測定し記載する習慣について啓蒙していく必要があると考えます。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答2

先進医療技術名：微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法

2017年9月5日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 呼吸器外科・佐藤雅昭

1. 外部委員2名、試験実施者1名によるイベント評価委員会が2017年5月15日付け第2.3版から追加され、イベント評価委員会が2017年7月4日と2017年7月11日に開催された議事録が添付されています。症例検討会も別々に実施されていますがイベント評価委員会を設置した理由を教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

イベント評価委員会と症例検討会の目的は異なります。イベント評価委員会の目的は、本試験の試験実施計画書(7.1 主要評価項目)による、切除成功の定義に臨床的な判断を伴うものが存在するため、本試験と独立な委員を加えたイベント評価委員会により、より客観的な評価を行うことです。一方、症例検討会の目的は、実施計画書に取り決めのない症例、実施計画書からの逸脱例、その他、解析対象集団への採否の取り決めが必要と思われる症例について、検討することです。なお、実施計画書に記載している「症例検討委員会」は、一次登録された症例の適格性を確認する目的で設置しており、本症例検討会とは異なります。実施計画書への記載が不十分であり、透明性と信頼性を高めるために以後適切に記載することといたします。

以下にイベント評価委員会を設置した理由を説明します。

当初、全ての病変について術式やマージンを報告し、それらの定義を明確に定めた本試験においては、成功の適否を客観的に評価可能と考えていましたが、試験を進める中で、僅かではあるものの、当初定めた定義を用いて機械的に成功、失敗の判断ができず、臨床的な判断を有する病変が認識されました。そこで、本試験と独立な委員を加えたイベント評価委員会を設置し判断のプロセスを記録することで、より客観的な評価を行うこととしました。

2. 実施計画書の9. 5. 3に「効果安全性評価委員会は当該有害事象を審査し、プロトコール治療との因果関係の有無、試験継続の可否、プロトコール改訂の要否、その他必要な対応について判定を行い、審査結果を研究代表者及び事務局に通知することとした。」とあり、安全性評価が主たる設置理由にみえますが、実際の効果安全性評価委員会はイベント評価委員会の外部委員2名に加えて、もう1名の外部委員を加えた3名で2017年7月5日と2017年7月11日に開催されています。効果安全性評価委員会の手順書を提示し、マージンの計測変更を主たる理由として試験終了後に効果安全性評価委員会を開催した理由を明らかにして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

効果安全性評価委員会の手順書を添付します。

本手順書において委員会の責務を以下の通り規定しています。

「委員会は、本試験の継続の適否、試験実施計画書の変更の要否について審議することを目的として、研究代表者によって設置され、試験の進行、安全性データ及び重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価するものである。」

従って、被験者の安全性確保のため、安全性評価が主体ではあるものの、重要な有効性エンドポイントも評価の対象であると考えています。

マージンの計測法の確認及び修正方法の妥当性の確認を主たる理由として試験終了後に効果安全性評価委員会を開催した経緯は以下のとおりです。

7月4日に開催されたイベント評価委員会で、成功の適否の判定が行われた後、同日、臨床研究支援センター生物統計部門において、腫瘍切離の成否のデータについて、施設間で大きく差異が生じていることが判明しました。これまでのモニタリングおよびデータクリーニングの過程からは、個々の症例において施設の系統的な差異の原因について、疑義はありませんでした。そのため研究代表者及び臨床研究支援センター関係者で検討を行いました。

そのなかで、本試験においては、切離面から病変までのマージンの距離については、ステープル幅を含めることが、スターアップミーティングで周知されているにもかかわらず、このような顕著な施設間差異が生じていたことから、術中にステープルで切離した後、病変までのマージンにはステープルの幅を含めていない可能性があったのではないかと考えました。

そこで、研究代表者の判断により、該当施設の責任医師にモニタリング部門を通じて問い合わせたところ、同施設の術者により、前述のマージン距離の測定方法が統一されておらず、同施設では、ステープル幅を除いた

短縮された距離がデータベースに入力されていることが判明しました。

このマージンのデータについては、本試験の主要評価項目に関わるデータであることから、試験の結果に大きな影響を及ぼすと考えられ、臨床研究支援センターのプロジェクトマネジメント部門および統括と協議しました。その結果、本試験の結果に大きく関わるデータであることから、現状の入力データの確認・修正方法と、その際の品質管理の方策について、独立した観点で、対応策について意見を聴取することとし、臨時で効果安全性評価委員会を開催することにしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法

2017年9月7日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 部分集団解析又はリスク比回帰モデルのあてはめの際に用いられた「病変の深さ+腫瘍径×2」(中央値未満/以上)、「腫瘍径<2cm：病変の深さ+腫瘍径×2」/「腫瘍径≥2cm：病変の深さ+腫瘍径+20mm」(中央値未満/以上)についての臨床的意味合い(腫瘍径×2, 腫瘍径+20mmとした理由, それらを病変の深さに足し合わせた理由)を説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。腫瘍径<2cm の場合の「病変の深さ+腫瘍径×2」、腫瘍径≥2cm の場合の「病変の深さ+腫瘍径+20mm」はそれぞれ、本試験で十分な切除マー ジンを確保するために到達しなければならない肺組織の深さを表します。

本試験で定義された切除成功の条件を満たす切除マー ジンは、腫瘍径<2cm の場合は腫瘍径以上、腫瘍径≥2cm の場合は 20mm 以上であり、これは当該分野で広く採用されている値です。また「病変の深さ」は、最寄りの胸膜表面から腫瘍表面までの距離です。そうすると、病変を球体とした場合の病変表面で胸膜から最も遠い部分は「病変の深さ+腫瘍径」となり、ここに必要な切除マー ジンを加算すると、腫瘍径<2cm の場合は「病変の深さ+腫瘍径×2」、腫瘍径≥2cm の場合は「病変の深さ+腫瘍径+20mm」となり、それぞれ、本試験で十分な切除マー ジンを確保するために到達しなければならない肺組織の深さとなります(下図)。



この値は実際に手術中に外科医が到達しなければならない肺組織の深さですので、本試験で集計した「病変の深さ」よりも直接的に手術の難易度に反映されるものと考えます。また実際には直径 2cm 以下の腫瘍が縮小手術の対象となる場合がほとんどであり、本試験においてもその割合が 94.6% (190/203) であったため、モデル化する場合には「病変の深さ+腫瘍径×2」を採用しています。なお、腫瘍径<2cm の場合は「病変の深さ+腫瘍径×2」、腫瘍径≥2cm の場合は「病変の深さ+腫瘍径+20mm」を採用して、同様のリスク比回帰モデルのあてはめを行ったところ、中央値未満に対する中央値以上の調整済みリスク比は 3.75 (95%信頼区間：1.33-10.56, p 値 0.013) となり、同様の結果が得られました。

最初にご指摘いただいた質問を機に作成した当モデルは臨床的にも有用と考えられます。モデルの妥当性に関して更なる経験をつみあげる予定ですが、例えば、現在計画している次世代 VAL-MAP (マイクロコイルを病変より中枢の気管支内に留置することで、深部マージンをより確実に確保を求めるもの) でもマイクロコイルを用いる指標として「病変の深さ+腫瘍径×2」を用いる等、検討すすめているところです。

尚、腫瘍の最大径以上または 2cm 以上のマージン確保を本試験の主評価項目とした臨床的意味合いについては本試験の実施計画書に述べていますが、腫瘍径以上、または 2cm 以上のマージンをとることで局所再発を防ぐことができるとのデータが複数あり¹⁻³、一般的に受け入れられている数字と考えられます。

1. Sakurai H, Asamura H. Sublobar resection for early-stage lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(3):164-72.
2. Sawabata N, Ohta M, Matsumura A, Nakagawa K, Hirano H, Maeda H, Matsuda H. Optimal distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):415-20.
3. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, D'Amato TA, Kilic A, Close J, Kilic, Pennathur A, Santos R, Fernando HC, Landreneau JR, Luketich JD, Landreneau RJ. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):926-32; discussion 32-3.

以上