

平成 29 年 9 月 25 日

「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（告示62）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

<p>先進医療の名称： 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</p>
<p>適応症等： 微小肺病変（肺悪性腫瘍が疑われ、又は診断のついた定型的な肺葉間以外の切離線の設定が必要なものであり、かつ、術中に同定することが困難と予測され、切除マーキングの確保に注意を要するものに限る。）</p>
<p>医療技術の概要： 本試験は、術中同定困難が予想され、切除マーキングの確保に注意を要する微小肺病変を対象に、術前にマーキングを施行することで、適切な切除マーキングを確保した切除の成功率を上昇させることを目的とした。組み入れ基準を満たした患者に対して手術前々日～当日の間に、気管支鏡下に青色色素（インジゴカルミン）によるマーキングを肺の複数個所に施し手術に臨んだ。 マーキング手技では、CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しマーキング計画を立てた。手術前々日～当日の間に、局所麻酔、軽度鎮静下に気管支鏡を施行、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導しカテーテルを使って色素噴霧を行った。続いてCTを撮影し実際のマーキングと病変の位置関係を確認し手術に備えた。手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術（部分切除又は区域切除）とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施した。 主要評価項目は、微小肺病変切除成功率（2 cm以上又は腫瘍最大径以上の切除マーキングを確保した切除）と定義した。副次評価項目として、マーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、及び安全性を評価した。 予定試験期間は先進医療B承認から12か月間、予定症例数は約160例（予定切除病変数：210）とした。</p> <p>臨床研究登録ID：UMIN000022991</p>
<p>医療技術の試験結果： [有効性の評価結果] 主要評価項目（微小肺病変切除成功率）は、全209病変に対するマーキングおよびその支援下の手術において切除成功率87.7%（95%信頼区間：82.4～91.9%）であり、閾値の90%を達成できなかった。切除成功率には、マーキングの技術よりもそれを用いた手術方法に関連すると考えられる、施設間格差が認められた。実施された559か所のマーキングの</p>

成功率は93.2% (95%信頼区間：90.8～95.1%)と高く、マーキングによって病変の位置を正確に推定できる成功率は93.6% (95%信頼区間：89.3～96.5%) だった。

[安全性の評価結果]

安全性はマーキングが施行された155例を本試験のSASとし評価した。

試験期間を通じた有害事象の発現割合は32.3% (50/155例) であった。そのうち気管支鏡下マーキング施行中は7.7% (12/155例)、マーキング後CTで確認された事象は20.6% (32/155例)、マーキング後から手術までは3.2% (5/155例) で、術後合併症の発現割合は8.4% (13/155例) であった。

気管支鏡下肺マーキングに関連する重篤な有害事象を認めなかった。

[総括]

本技術が必要な微小肺病変を持つ患者は一定程度存在し、本技術が肺部分切除術の支援に有用であることが示唆された。合併症の懸念やCT室の拘束時間の軽減といった点においても、有用であると思われる。

ただし切除成功率には施設間格差が認められたことから、手術を含めた技術の均てん化を図る必要はあると考えられる。

本技術の保険適用について評価するためには、別途検証相試験が必要であると考えられる。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成29年9月14日(木) 16:00～16:42
(第62回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第62回先進医療技術審査部会 資料1-1、1-2参照

(評価技術の概要)

(別紙2) 第62回先進医療技術審査部会 資料1-3参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示 62)

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 大門 技術専門委員：

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、術中同定困難が予想され、切除マージンの確保に注意を要する微小肺病変を対象に、術前にマーキングを施行することで、適切な切除マージンを確保した切除の成功率を上昇させることを目的とした。組み入れ基準を満たした患者に対して手術前々日～当日の間に、気管支鏡下に青色色素（インジゴカルミン）によるマーキングを肺の複数個所に施し手術に臨んだ。</p> <p>マーキング手技では、CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しマーキング計画を立てた。手術前々日～当日の間に、局所麻酔、軽度鎮静下に気管支鏡を施行、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導しカテーテルを使って色素噴霧を行った。続いてCTを撮影し実際のマーキングと病変の位置関係を確認し手術に備えた。手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術（部分切除又は区域切除）とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施した。</p> <p>主要評価項目は、微小肺病変切除成功率（2 cm 以上又は腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除）と定義した。副次評価項目として、マーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、及び安全性を評価した。</p> <p>予定試験期間は先進医療B承認から12か月間、予定症例数は約160例（予定切除病変数：210）とした。</p>
医療技術の試験結果	<p>有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目（微小肺病変切除成功率）は、全209病変に対するマーキングおよびその支援下の手術において切除成功率87.7%（95%信頼区間：82.4～91.9%）であり、閾値の90%を達成できなかった。切</p>

	<p>除成功率には、マーキングの技術よりもそれを用いた手術方法に関連すると考えられる、施設間格差が認められた。実施された 559 か所のマーキングの成功率は 93.2% (95%信頼区間：90.8~95.1%) と高く、マーキングによって病変の位置を正確に推定できる成功率は 93.6% (95%信頼区間：89.3~96.5%) だった。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>安全性はマーキングが施行された 155 例を本試験の SAS とし評価した。</p> <p>試験期間を通じた有害事象の発現割合は 32.3% (50/155 例) であった。そのうち気管支鏡下マーキング施行中は 7.7% (12/155 例)、マーキング後 CT で確認された事象は 20.6% (32/155 例)、マーキング後から手術までは 3.2% (5/155 例) で、術後合併症の発現割合は 8.4% (13/155 例) であった。</p> <p>気管支鏡下肺マーキングに関連する重篤な有害事象を認めなかった。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000022991

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：本試験法の開発が開始された 2012 年以前に行われていた CT ガイド下の hook wire の留置では気胸・出血 (30-50%)、空気塞栓 (1.5%-2%) の合併症が報告されており、CT ガイド下気管支鏡マーキングでは CT 室占拠の問題点がある。本法は CT 画像から作成した 3D 画像による仮想気管支鏡であらかじめ撒布部位を決定し、予定された部位に気管支鏡でインジゴカルミンをマーキング部位 1 か所あたり 1ml 散布し (本試験では 203 病変に対し 559 のマーキング)、切除部位の目安をするという方法であり、先進医療実施前にすでに 678 病変中、670 例の病変切除 (98.8%) がされている。本試験ではこの成績をもとに主要評価項目である微小肺</p>	

病変切除成功確率の95%信頼区間の下限値が90%を超えることを示すために160症例、210病変を目標に本試験が実施された。しかしながら、施設間に成功率のばらつきがあり切除成功率は87.7%（95%信頼区間：82.4～91.9%）に留まった。副次評価項目であるマーキングの有効性は93.2%（95%信頼区間90.8～95.1%、見えないが6.8%、わずかに見えるが7.2%）マーキングによって病変の位置を正確に推定できる成功率は93.6%（95%信頼区間89.3～96.5%）であった。切り足しを含めて、本試験によって病変そのものの切除成功率は98.0%であった。副次評価項目である術者による手術に対するマーキングの貢献度でマッピングなしでは正確な切除は困難だったと思われる割合が54.1%であり、マーキング技術が必要な症例は一定程度存在する。CTガイド下のhook wireやCTガイド下気管支鏡マーキングと直接比較できるわけではないが、合併症の懸念やCT室の拘束時間の軽減といった点で、有用であると思われる。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：本試験による気管支鏡マーキング施行に伴う主な合併症はブラ10.3%、気胸（治療不要）9.7%、縦隔気腫2.6%、気胸（治療必要）0.6%、高血圧3.2%、不整脈1.3%、気道出血1.3%、38度以上の発熱1.9%であり、因果関係のある重篤な有害事象は認めていない。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：本試験は17施設で実施され、施設ごとの切除対象病変数が80病変から1病変までばらついているため、施設間の評価は困難であるが、切除成功病変割合も施設毎に25%から100%までばらついている。切除病変数が26の施設でも切除成功病変割合が69.2%の施設もあり、「症例数が多いこと≠切除成功病変割合が高い」ことが明らかになっており、肺部分切除術も含めた技術の均てん化が望まれる。</p>	

総合的なコメント欄	<p>本技術が必要な微小肺病変を持つ患者は一定程度存在し、本技術が肺部分切除術の支援に有用であることは明らかになった。また、本試験は主要評価項目であり微小肺病変切除成功の評価指標のマージンの計測について試験終了後に修正するなど、肺部分切除に対する研究者間に認識の差があることを明らかにした。施設間のばらつきを最小化するために、研究代表者が主張する「マージン確保に対する意識の強さ」がマージン確保および最終的な目的と思われる術後再発率にどの程度影響するのかは不明であるが、手術を含めた技術の均てん化を図っていただきたい。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	
--	--

副担当：大門構成員 _____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他</p>
<p>コメント欄：主要評価項目である微小肺病変切除成功割合は 87.7% (95%信頼区間：82.4~91.9%) であり、計画時に規定された閾値である 90%を超えませんでした。この結果を踏まえますと、本医療技術は、従来の医療技術（経費的 CT ガイド下マーキング法）と比較して有効であることは統計的に示されてないということになります。また、全体の病変数のうちの約 4 割のデータが申請者の施設のものであり、結果の一般化可能性の視点も幾分懸念があります。</p> <p>ただし、以下の点に留意しますと、本医療技術の有効性について一概に否定的な立場に立つことに対して検討の余地があるかもしれません：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 従来の医療技術の成績にあたる閾値が幾分厳しく設定されていたとも見做せ（以下*を参照 [実施計画書 p.31 より抜粋]）、これに起因して有効性を示し得なかったこと。 	

*「本法のマーキングを施していない従来法の成功確率を算出するデータとして、根拠たり得るヒストリカルデータは十分に揃ってはいないものの、以下の通りと考えた。historical control として VAL-MAP 法導入前の 2013 年における同等の手術群においては 56 病変中切除成功の基準を満たすものが 38 病変で、67.9%の切除成功率が得られ、直径 10 mm 以下の腫瘍に限っても 77%であった。また 2001 年以降 CT ガイド下マーキングを施された症例における手術成功率は、記載不十分のものも含め多く見積もっても 85%であった。ただし、85%という数値は前向きな研究により評価された値ではなく、例数としても少数であることから、本試験では 85%よりも厳しい 90%という閾値を設定することとした。」

- 微小肺病変切除成功割合について、17 施設中の 4 施設は、それ以外の施設と比べると、69.2%, 75.0%, (病変数が比較的少ない施設も含めると)25%, 50%と相当に低い値を示しており、これらの成績が全体の成績に少なからず影響している可能性があること。また、このような成績に至った原因として、これら 4 施設は、微小肺病変切除成功割合を低くする、比較的病変が深い/切除線が長い病変をとり扱っていたことが考えられること(先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1 を参照)。
- 検出力が 75%と慣例的な値と比べると若干低い値が設定されていたこと。
- 副次評価項目であるマーキングの成功率、従来の技術では困難であった複数マーキングが可能であること、術者によるマーキングの有用性の主観的評価結果は、本医療技術の一定の有用性を示唆していること。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：重篤な有害事象として遅発性肺胞瘻の出現による退院後の再入院が 1 例報告されていますが、これは肺切除術後に起こり得る既知の合併症であります。また、本手技に関連して気胸や縦隔気腫などの有害事象を 10%未満で認めましたが、介入を要するものは 1 例の気胸のみでした。従来の医療技術では重篤な空気塞栓が 1~2%、気胸が 30~50%で発現が見られることを踏まえすと、本医療技術の方がそれらの有害事象の発現頻度は比較的少ないようです。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は</p>
--------	--

	<p>医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：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ました。これによって術者の経験年数の主要評価項目への影響が緩和されそうです。しかしながら、マージン確保に対する意識の強さが主要評価項目に影響を及ぼすこと(先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1を参照)が示唆されたことを踏まえますと、成熟度は今後さらに改善され得るものと思われます。</p>	

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思われることから、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る。

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

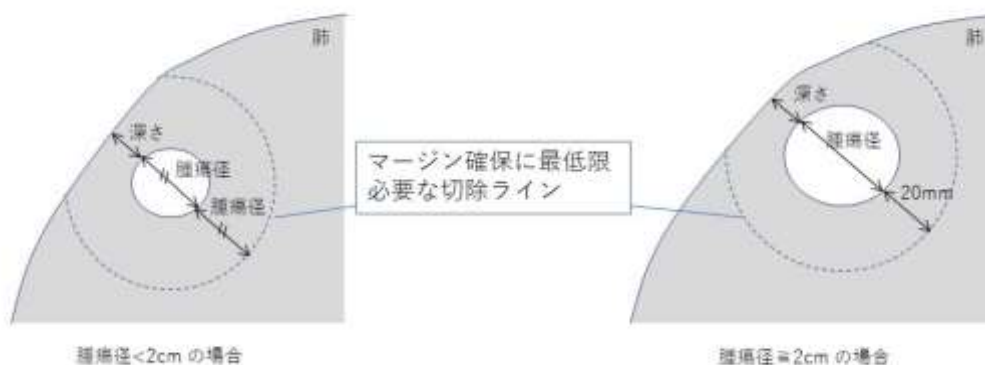
所属・氏名：東京大学医学部附属病院・呼吸器外科 佐藤雅昭

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

微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキングの 非対照非盲検単群試験

対象症例

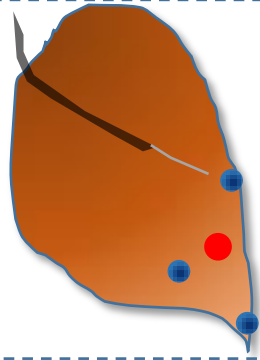
術中同定困難が予想され、切除マージン確保に注意を要する症例

気管支鏡下肺マーキング

- ・CT画像を基にマーキングを計画
- ・術前2日以内に局所麻酔・鎮静下に気管支鏡を施行
- ・透視下・経カテーテル的に複数のマーキングを施す

- ・色素(インジゴカルミン)を胸膜に噴霧

- ・実際のマーキング部位をCTで確認、手術計画を修正



標的病変を切除

- ・複数のマーキング(マッピング)をガイドに、肺葉切除未満の「縮小手術」を行う



- ・試験期間 先進医療承認から10か月
- ・切除予定病変数 210 (約160症例)
- ・参加施設 14施設
- ・主要評価項目
 - ・切除成功率*
- ・副次的評価項目
 - ・マーキングの有効性
 - ・マーキング支援手術の有効性
 - ・安全性

*切除成功率=病変の切除と、2cm以上または腫瘍の最大径以上の切除マージンの確保