

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除
適 応 症	☐ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有 効 性	A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 ☐ B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） ☐ C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 度 成 熟 度	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下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☐ 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診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理 的 問 題 等 ）	☐ A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☐ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☐ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適・ ☒ 条件付き適・ 否 コメント：技術的には成熟度が低いので厳重な監視が必要。また、適応に関しては消化器外科とがんサージカルボードで検討する体制が必要である。すでに、外科手術やLECSなど安全確実な治療法が存在するので、本技術の安全性や優越性を示したのちに保険収載が検討されるべきである。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 高橋 信一

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除
適 応 症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。
有 効 性	☒ A. 従来 of 技術を用いるよりも大幅に有効。 ☐ B. 従来 of 技術を用いるよりもやや有効。 ☐ C. 従来 of 技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	☐ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☐ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） ☒ C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技 術 的 成 熟 度	☐ 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下であれば行える。 ☐ B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又はその指導下であれば行える。 ☒ 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診療体制を とっていないと行えない。
社会的妥当性 （社会的倫理 的 問 題 等）	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。プロトコルが未成熟
現 時 点 で の 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☒ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 安全性、技術的成熟度に問題があることより、研究開始後5症例までは実績報告が必要である。

先進医療A評価用紙（第1-2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生

先進医療名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除	
適応症：胃粘膜下腫瘍	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （消化器内科または消化器外科）・不要
資格	☒ （消化器内視鏡専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（3）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	内視鏡医：上部消化管 ESD 300 例以上 上部消化管 ESD300 件以上の経験を有する消化器内視鏡専門医が実施責任医師として内視鏡切除を行う。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （消化器内科かつ消化器外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	☒ ・不要 具体的内容：消化器内科常勤医師 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	☒ ・不要 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 2 名以上（うち 1 名は日本内視鏡外科学会技術認定（胃）を受けおり腹腔鏡下胃切除術 50 例以上、胃 LECS 10 例以上の経験を有する）
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☒ 不要
病床数	☒ （ 1 床以上）・ ☒ 不要
看護配置	☒ （10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （内科系診療科 1 名以上、外科系診療科 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：定期開催および迅速審査、臨時開催
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	当該技術の適応を検討するためのカンサーボードが開催されること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	☒ （ 6 月間又は 5 症例までは、毎月報告）・不要

先進医療A評価用紙（第1-2号）

その他（上記以外の要件）	
--------------	--

注1）当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2）医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年6月17日

所属・氏名： 大阪国際がんセンター
消化管内科
七條智聖、上堂文也

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

- 1.
- 1) 対象病変を3cm以下とした理由をお知らせください。
- 2) 予定症例数45例は登録可能でしょうか？
- 3) 申請医療機関以外の5施設における当技術の実施状況は？もし未実施の場合は、その研修方法についてお知らせください。

【回答】

- 1) 経口内視鏡で対象病変を一括したのち、経口的に回収可能なサイズとして3cmと規定いたしました。
- 2) 参加5施設で登録症例数を見積もったときに1年間で20症例程度の登録が見込まれました（当院で10例/過去2年間）、3年で45症例の登録は可能と考えています。
- 3) 当センター以外の全ての施設で実施経験があります。また、内視鏡学会の附置研究会として「胃粘膜下腫瘍の内視鏡切除に関する研究会」を申請し、本年より承認されましたので、それを通じて動画の供覧やディスカッションを行い手技の均てん化に努める所存です。さらに希望があれば、随時見学や他施設を訪問し手技の普及に努めます。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年6月22日

所属・氏名：大阪国際がんセンター
上堂文也、七條智聖

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 届出書の「3. 期待される適応症、効能及び効果」でお示しいただいている文献（Abe N, et al. Dig Endosc 2018）について、33例のER(endoscopic resection)のうち3例が腹腔鏡手術に移行しています。安全性確保のために、本技術は手術室で行われる必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

手術室で、外科医スタンバイの元に施行することを前提としています。追記いたします。

2. 届出書の「3. 期待される適応症、効能及び効果」でお示しいただいている文献（Abe N, et al. Dig Endosc 2018）について、33例全例でR0切除が行われたと記載されていますが、この場合のR0の定義が不明です。そもそもreviewなので、引用したデータはきちんとpublishされたoriginal paperに基づくべきです。このreviewの引用データには、引用元が記載されていません。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。著者に確認しましたところ、R0切除の定義は、臨床的に遺残なく一括切除が得られた、ということです。また33例の内視鏡治療例と39例の腹腔鏡手術例は著者の自施設（杏林大学）の症例です。

3. 研究者らの経験（Shichijo, S. et al. Annals of Gastroenterology (2019)32,593-599）

によれば、ER施行8例のうち5例が病理組織学的な検索からRXと判定されています。これは断端の腫瘍細胞が陰性と言えないという結果だと思います。つまり、完全に切除できたか確認できないということになります。GISTは分割切除したり被膜を損傷した場合に再発の危険度が高まること知られています。これらの症例は2016年～2018年に治療を受けており、観察期間も十分でないため、再発に関する本技術の安全性は不十分だと思いますが、いかがでしょうか。

【回答】

GIST の RX の取り扱いについては、非常に議論のあるところとわれわれも認識しています。GIST 診療ガイドライン（第 3 版 2014 年 4 月改訂）には、「切除断端が陽性であることが生存期間を損なう、ということは完全には証明されていないが、局所再発や腹膜再発のリスクとなり得る」ため、「肉眼的断端陰性は確保すべきである」と記載されています。また、「肉眼的断端陰性かつ組織学的陽性の臨床的意義は不明であるが、retrospective study では組織学的断端陽性とその間に全生存率で差はなく、追加手術を積極的に考慮すべき根拠はない（エビデンスレベル IVb）」と述べられています。その弱いエビデンスの元になる文献では、外科手術例の後ろ向きコホート研究で、被膜破裂のなかった例では組織学的 R1 と R0 で 3 年無再発生存率がそれぞれ 79%と 80%、HR 0.84 で差がなかったと報告されています（McCarter MD, et al. J Am Coll Surg. 2012; 215: 53-59）。また、最近報告された内視鏡的全層切除後の長期経過の論文では、GIST 371 例を平均観察期間 34 ヶ月追跡した成績では、内視鏡的断端陰性例では R0 (n=85)と R1 (n=286)で無再発生存率に差がなかった（R1 の 1 例のみ、P = 0.597）ことが示されています（Yan Zhu, et al. Surgical Endoscopy 2020;34:159-169.）。実臨床では内視鏡的に被膜損傷がなく完全に切除できていても、組織学的には断端評価不能と結果が返ってくることがあります。以上のことから、内視鏡的一括切除が確認された症例では RX であっても、再発のリスクは極めて低いものと予想しています。ただし、長期経過については臨床試験として前向きに 5 年間経過を追跡し確認する予定としています。その試験では、R0 切除の場合：少なくとも年に 1 回の内視鏡検査と CT 検査、R1 切除の場合：少なくとも年に 1 回の内視鏡検査と 6 カ月毎の CT 検査を行い、5 年間経過を観察する、と規定しています。

4. 研究計画書の 3 ページ 10 行目に、「しかし、経口内視鏡の身による切除・閉創ではそのような機能障害は生じない。」との記述がありますが、術後の機能評価の結果などのエビデンスをお示してください。

【回答】

上記を直接しめすエビデンスはありません。内腔側からの腫瘍切除では、管腔外の血管や迷走神経の損傷がありませんので、生じないことが想像されるため、そのように記載しました。そのため「しかし、経口内視鏡のみによる切除・閉創では小網内部の血管や迷走神経の損傷はないため、そのような機能障害は生じないことが予想される」に訂正いたします。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年6月22日

所属・氏名：大阪国際がんセンター

上堂文也、七條智聖

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 11 ページ2行目に「②R1 切除の場合、少なくとも年1回の内視鏡検査と6か月ごとのCT検査」と記載されています。

また、11 ページ5行目には「内視鏡的ないしは病理学的に不完全切除で追加外科手術による完全切除が期待できる場合は外科手術を勧める。」とあります。

腫瘍が遺残した場合には原則として切除可能だと思われるので、R1 切除の場合には原則として追加治療（切除を含め）が行われるべきではないでしょうか。

【回答】

GIST の RX、R1 切除（組織学的断端陽性）の取り扱いについては、非常に議論のあるところとわれわれも認識しています。GIST 診療ガイドライン（第3版 2014年4月改訂）には、「切除断端が陽性であることが生存期間を損なう、ということは完全には証明されていないが、局所再発や腹膜再発のリスクとなり得る」ため、「肉眼的断端陰性は確保すべきである」と記載されています。また、「肉眼的断端陰性かつ組織学的陽性の臨床的意義は不明であるが、retrospective study では組織学的断端陽性とその間に全生存率で差はなく、追加手術を積極的に考慮すべき根拠はない（エビデンスレベル IVb）」と述べられています。その弱いエビデンスの元になる文献では、外科手術例の後ろ向きコホート研究で、被膜破裂のなかった例では組織学的 R1 と R0 で3年無再発生存率がそれぞれ79%と80%、HR 0.84 で差がなかったと報告されています（McCarter MD, et al. J Am Coll Surg. 2012; 215: 53-59）。また、最近報告された内視鏡的全層切除後の長期経過の論文では、GIST 371 例を平均観察期間34ヶ月追跡した成績では、内視鏡的断端陰性例では R0 (n=85) と R1 (n=286) で無再発生存率に差がなかった (R1 の1例のみ、P = 0.597) ことが示されています (Yan Zhu, et al. Surgical Endoscopy 2020;34:159-169.)。実臨床では内視鏡的に被膜損傷がなく完全に切除できていても、組織学的には断端評価不能と結果が返ってくることがあります。以上のことから、GIST は上皮性腫瘍と異なって周囲への浸潤性増殖が少ない（特に3cm以下の中等度リスク以下の病変）、②筋層付着部以外の組織学的断端の評価は困難であるため、内視鏡的完全切除が確認された症例では RX、R1 であっても、再発のリスクは極めて低いものと予想しています。内視鏡的完全切除が確認されたことを明らかにするため、「①ER0 かつ R0 切除では少なくとも年に1回の内視鏡検査とCT検査、②ER0 かつ R1 切除の場合：少なくとも年に1回の内視鏡検査と6カ月毎のCT検査」と訂正しました。内視鏡的に

非完全切除で、遺残が疑われる場合は追加外科手術を行うのが妥当と考えますので、
「内視鏡的非完全切除（ER1）の場合は追加外科手術を勧める。」とさせていただきました。

2. 指摘事項に対する回答で記載いただいた「動画の供覧やディスカッションを行い」について、上記の取り組みでどのように手技の均てん化や安全性の確保を図るのか、具体的な計画について説明してください。

【回答】

内視鏡学会の附置研究会は年に2回、2年間開催されます。先の回答のとおり、5施設ともすでに実施経験があり、同様の内視鏡切除手技である早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の多数経験施設であるため、「年に2回開催される内視鏡学会附置研究会において基本的手技を動画を用いて説明したり、手技困難時の対応についてのディスカッションを行うことで手技の均てん化や安全性の確保を図る」を追加しました。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年7月6日

所属・氏名：大阪国際がんセンター

消化管内科

七條智聖、上堂文也

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 届出書の「3. 期待される適応症、効能及び効果」でお示しいただいている文献 (Abe N, et al. Dig Endosc 2018) について、33 例全例で R0 切除が行われたと記載されています。論文著者にお問い合わせいただいた結果、R0 切除の定義は、臨床的に遺残なく一括切除が得られたとのことですが、組織学的にはどのような結果だったかお示してください。

【回答】

ご指摘をいただき誠にありがとうございます。論文著者に確認したところ、論文症例に加えて、これまでの対象症例 40 例について回答をいただきました。40 例中 31 例 (78%) が組織学的断端陰性と診断されておりました。残りのうち 8 例は腫瘍の損傷はありませんが断端に露出、1 例は偽皮膜に熱変性あり、とのことでした。著者が全症例の現在までの転帰を確認したところ (観察期間中央値 68 ヶ月)、1 例の他病死以外は局所・遠隔再発なく無再発で生存されているとのことでした。

2. 前回の指摘事項で、下記のようにご回答いただきました。

「肉眼的断端陰性かつ組織学的陽性の臨床的意義は不明であるが、retrospective study では組織学的断端陽性とその間に全生存率で差はなく、追加手術を積極的に考慮すべき根拠はない (エビデンスレベル IVb)」と述べられています。その弱いエビデンスの元になる文献では、外科手術例の後向きコホート研究で、被膜破裂のなかった例では組織学的 R1 と R0 で 3 年無再発生存率がそれぞれ 79% と 80%, HR 0.84 で差がなかったと報告されています (McCarter MD, et al. J Am Coll Surg. 2012; 215: 53-59)。また、最近報告された内視鏡的全層切除後の長期経過の論文では、GIST 371 例を平均観察期間 34 ヶ月追跡した成績では、内視鏡的断端陰性例では R0 (n=85) と R1 (n=286) で無再発生存率に差がなかった (R1 の 1 例のみ、P = 0.597) ことが示されています (Yan Zhu, et al. Surgical Endoscopy 2020;34:159-169.)。実臨床では内視鏡的に被膜損傷がなく完全に切除できていても、組織学的には断端評価不能と結果が返ってくることがあります。以上のことから、内視鏡的一括切除が確認された症例では RX であっても、再発のリスクは極めて低いものと予想しています。

上記のようにご回答いただきましたが、GIST は悪性度によって再発の頻度や予後の異なることが知られています。お示しいただいたデータはいずれも短期間の観察期間であるため、予後を判定することは困難です。また、文献症例の GIST の多くはリスクの低いものであり、高リスクの症例はわずかしかな含まれていません。したがって、お示し頂いた文献の結果は、病理学的断端陽性例あるいは不明例の安全性を担保するものとは到底言えません。現実には、腹腔鏡手術や内視鏡腹腔鏡手術で、確実に組織学的にも根治的に切除できる方法が既に存在します。また、内視鏡的に切除したからといって、機能障害が起こらないという証拠は全くありません。本技術の腫瘍学的な安全性と、機能温存の上で有利であることを証明する必要があります。安全性に関しては指摘したように不完全なデータしかなく、その危険性と従来技術で確実に切除できる事実を被験者に十分説明する必要があります。また、本研究を行っても機能評価が行われない限り、本技術の有用性は確立したものと言えないと考えられますがいかがでしょうか。

【回答】

大変重要なお指摘をいただき誠にありがとうございます。ご指摘のうち、「上記のようにご回答いただきましたが、GIST は悪性度によって再発の頻度や予後の異なることが知られています。お示しいただいたデータはいずれも短期間の観察期間であるため、予後を判定することは困難です。また、文献症例の GIST の多くはリスクの低いものであり、高リスクの症例はわずかしかな含まれていません。したがって、お示し頂いた文献の結果は、病理学的断端陽性例あるいは不明例の安全性を担保するものとは到底言えません。」の部分については、特に貴重なご指摘と存じます。

本治療法の対象となる病変は 3cm 以下の病変となります。国内の GIST 712 例（うち胃 GIST 549 例）の検討で（Yanagimoto Y, et al. Gastric Cancer 2015;18:426-433）、3cm 以下の胃 GIST では高リスク病変の割合は 11%（21/198）でした。さらに潰瘍形成のあるものは除外されますので、文献症例と同様にリスクの低いものが対象となると考え、文献を参照として呈示いたしました。ただ、ご指摘の通り、病理学的断端陽性あるいは不明例の安全性を担保するものとは到底言えないとのご指摘はごもっともですので、本技術の腫瘍学的な安全性を証明するために内視鏡的に完全切除され組織学的断端陰性のものを経過観察しますが、組織学的断端陽性例については外科手術を行うこととしました。また、高リスク GIST 例についてはガイドラインに従って 3 年間イマチニブによる補助化学療法が行われます。試験計画書に以下を追記しました。

・経過観察について、「※※術後組織診断が GIST または異型を伴う間葉系腫瘍の場合：ER0 かつ R0 切除例について少なくとも年に 1 回の内視鏡検査と CT 検査で経過を観察する。」（11 ページ）

・（8）追加外科手術について、内視鏡的非完全切除（ER1）、R1 切除例の場合は追加外科手術を行うこととする。その他は以下のフローチャート（GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂第 3 版）に従う。※高リスク GIST については、以下フローチャートに従いイマチニブによる補助化学療法を行う。（11 ページ）

また、「現実には、腹腔鏡手術や内視鏡腹腔鏡手術で、確実に組織学的にも根治的に切除

できる方法が既に存在します。また、内視鏡的に切除したからといって、機能障害が起こらないという証拠は全くありません。本技術の腫瘍学的な安全性と、機能温存の上で有利であることを証明する必要があります。安全性に関しては指摘したように不完全なデータしかなく、その危険性と従来技術で確実に切除できる事実を被験者に十分説明する必要があります。また、本研究を行っても機能評価が行われない限り、本技術の有用性は確立したものと言えないと考えられますがいかがでしょうか。」の部分についても、重要なご指摘をいただきありがとうございます。

被験者への説明について、本技術について、手術に比べて侵襲を低減できるが先進的治療法であること、再発や予後に関する現時点での限られたエビデンス、また現時点で他に確実に切除できる従来技術（外科手術）があることを十分に説明し、同意が得られた患者さまのみを対象に治療を行う予定です（試験計画書にその旨を追記しました）。（4 ページ）

噴門部の胃 SMT に腹腔鏡手術が選択された場合は噴門側胃切除となることがあり、経口内視鏡切除によって機能が温存された場合、そのメリットは大きいと考えます。胃 SMT を経口内視鏡で切除して腹腔鏡で縫縮する腹腔鏡・内視鏡合同手術において、上部消化管症状（胃もたれ・胸焼け）と内視鏡所見（胃食残渣の有無、逆流性食道炎の所見）によって胃の運動機能を評価したところ、小弯病変 4 例中 2 例で運動機能障害が発生し、胃小彎に分布する迷走神経枝の切除が関連しているのではないかと考察されていました（Waseda Y, et al. PLoS One. 2014;9:e101337）。胃内腔のみのアプローチである本手技では胃壁外の処置を最小化できるため、そのような運動機能障害が減るのではないかと予想しています。本療養でかかる評価を行ってエビデンスを得ることは非常に重要と考えますので、副次評価項目として、①5 年累積胃温存割合、②術前と術 2 ヶ月後の上部消化管症状の変化（The Global Overall Symptom scale: Veldhuyzen van Zanten SJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:521-529）と③術前と術 2 ヶ月後の内視鏡所見の変化（胃食残渣の有無：RGB 分類、Kubo M, et al. Gastric Cancer 2002;5:83-89、逆流性食道炎の所見：ロスアンゼルス分類、Armstrong D, et al. GASTROENTEROLOGY 1996;111:85-92）、による胃運動機能の評価を追加いたしました。（6 ページ）

3. 「筋層付着部以外の組織学的断端の評価は困難であるため、内視鏡的完全切除が確認された症例では RX、R1 であっても、再発のリスクは極めて低いものと予想しています。」

とご回答いただいておりますが、病理学的に R1 であった場合でも、再発のリスクが極めて低いと予想される根拠をお示しください。

【回答】

ご説明が不足しており、大変申し訳ございません。まず、前回回答 3 でご回答いたしましたところですが、外科手術例の後ろ向きコホート研究（観察期間中央値 49 ヶ月）で、被膜破裂のなかった例では組織学的 R1 (n=49) と R0 (n=415) で 3 年無再発生存率がそれぞれ 79% と 80% (HR 0.84) で差がなかったと報告されています

(McCarter MD, et al. J Am Coll Surg. 2012; 215: 53-59)。また、他の外科手術

例のコホート研究でも、肉眼的完全切除例（n=80、観察期間中央値 24 ヶ月）では組織学的 R1 と R0 で累積無再発生存割合に差がなかったことが報告されています

（DeMatteo RP, et al. ANNALS OF SURGERY 2000;231:51-58）。高リスク GIST を含む対象で、病理学的に R1 であった場合でも再発率が増加しないため、本研究の対象となる 3cm 以下の病変でも同様ではないかと推測しました。外科手術例いずれの報告においても、再発時には 2-3 年間で 20-30%の症例に再発が生じています。GIST の内視鏡的全層切除後の経過観察（平均 34 ヶ月間）で、内視鏡完全切除 371 例（R0: n=85、R1: n=286）中、R1 切除例の 1 例に局所再発を認めたのみであったことから（Yan Zhu, et al. Surgical Endoscopy 2020;34:159-169.）再発のリスクは低いのではないかと予想いたしました。

ただ前述した通り、既報は全体に観察期間が短く、内視鏡治療例は小さな病変が多いため、十分に高レベルのエビデンスではありませんので、本試験においては組織学的断端陽性（R1）例には追加外科手術を行うことといたしました。（11 ページ）

4. 「内視鏡学会の附置研究会は年に 2 回、2 年間開催されます。先の回答のとおり、5 施設ともすでに実施経験があり、同様の内視鏡切除手技である早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の多数経験施設であるため、・・・以下省略」とご回答いただきました。5 つの施設では本技術の実施経験があるとのことですが、臨床試験あるいは自由診療として行われたのでしょうか？また、それぞれ何件行われ、根治性や安全性などの結果はどのように報告されているのか示してください。

【回答】

胃全層切除としては IRB 承認のうえ臨床試験として行っている施設、クリニカルプラクティス委員会の承認を得て行っている施設、がありました。また、腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として、経口内視鏡での切除と胃壁欠損閉鎖を行っている施設がありました。各施設についての実施件数と評価方法、成績の一覧をお示しします（施設成績一覧）。この一覧からは、ご指摘のように本手技としての施行数は限られたものとなっております。一方で同様の手技として、腹腔鏡・内視鏡合同手術における胃 SMT の経口内視鏡による切除と、早期胃癌内視鏡的粘膜下層剥離術後の潰瘍の縫縮および穿孔時の内視鏡的縫縮については多数の経験がございます。これらの手技は今回申請した技術と同じデバイスを用いて同じ処置を行いますので、基本的手技を共有しているという観点から、本手技を実施する際の事前経験値として適用が可能ではないかと考えています。

5. 研究計画書 3 ページに（2）適格基準の③に、4）以下のいずれかを満たす病変、に「・増大傾向あり」とありますが、具体的にどれくらいの期間にどれくらい大きくなったら「増大傾向あり」とするのででしょうかお示してください。

【回答】

ご説明が不足しており大変申しわけございませんでした。日本のガイドラインには明確な記載はありませんでした。従いまして、臨床試験においては Response

Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST ver 1.1 での増大の定義に準拠し、
「EUS または CT 検査での計測で、過去の同じ検査法における最小時の最長径に比べて
20%以上、かつ 5 mm 以上増加していた場合（RECIST ver1.1 に準拠）」と、追記いたしました。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年7月15日

所属・氏名： 大阪国際がんセンター
上堂文也、七條智聖

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 「胃全層切除としては IRB 承認のうえ臨床試験として行っている施設、クリニカルプラクティス委員会の承認を得て行っている施設、がありました。また、腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として、経口内視鏡での切除と胃壁欠損閉鎖を行っている施設がありました。」とのことですが、以下についてご回答ください。
- ① クリニカルプラクティス委員会とはどのような委員会かご説明ください。
 - ② 腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行っている施設では、通常の保険診療として行っていたと解釈してよろしいでしょうか。
 - ③ 各施設の症例のうち、IRB 承認のうえ臨床試験として行った症例数、クリニカルプラクティス委員会の承認を得た症例数、腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行った症例数を示してください。
 - ④ 各施設の対象症例の腫瘍サイズの平均値と中央値を示してください。
 - ⑤ 腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行う場合、腹腔鏡による観察が可能ですし、内視鏡の操作をアシストすることも可能です。したがって、腹腔鏡のアシストなしに内視鏡単独で行う手技とは全く異なったものであり、このような症例の経験は本技術の安全性を担保しないのではないのでしょうか。

【回答】

ご質問をいただきありがとうございます。また、不十分な回答で申しわけありませんでした。

- ① クリニカルプラクティス委員会については、静岡がんセンターにおいて高難度新規医療や、保険適応外の治療法を稀少疾患等に行う場合に審査する委員会（委員長：病院長）のようです。ただし、クリニカルプラクティス委員会で IRB 申請後に臨床試験として行うよう指示されたため、最終的に IRB 承認のうえ臨床試験として行われていました。他の施設は、IRB 承認のうえ臨床試験として行った症例、腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行った症例でした。
- ② 腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行っている症例については、最初から腹腔鏡用のポートを挿入し、腹腔鏡・内視鏡合同手術として通常の保険診療で行われ、経口内視鏡で切除が行われた後に、経口内視鏡のみで閉鎖が可能であったか、または腹腔鏡で閉鎖が行われた症例です。ご指摘にありますとおり、腹腔鏡のアシスト下に施行されていますので、このような症例は経験例から除外し、参照成績として分

けて呈示させていただきました。

- ③ IRB 承認のうえ臨床試験として行った症例数、腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行った症例数について、施設成績一覧 3_1 にまとめております。
- ④ 各施設の腫瘍サイズの平均値と中央値を施設成績一覧 3_1 にまとめております。
- ⑤ 「腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行う場合、腹腔鏡による観察が可能ですし、内視鏡の操作をアシストすることも可能です。したがって、腹腔鏡のアシストなしに内視鏡単独で行う手技とは全く異なったものであり、このような症例の経験は本技術の安全性を担保しないのではないのでしょうか。」について、当センターの経験では、当初、腹腔鏡・内視鏡合同手術として、腫瘍を内視鏡切除して腹腔鏡で胃壁欠損を閉鎖していましたが、時に腹腔鏡は挿入するものの、経口内視鏡だけで腫瘍の切除と胃壁欠損の閉鎖ができる症例を経験するようになりました。そのため、本試験の対象となるような内腔発育主体の 3 cm 以下の病変について、外科医は腹腔鏡の挿入なしにスタンバイのみで立ち会って、経口内視鏡のみで処置をはじめたという経緯がございます。そのため、基本技術は共有されているものと考えておりました。ただおっしゃる通り、腹腔鏡が挿入された手技は本手技とは全く異なるものですので、参照成績として分けて呈示させていただきました（施設成績一覧 3_1）。本試験（技術）では安全性の担保のために、全身麻酔下に手術室で外科医が依頼時にはすぐに腹腔鏡を挿入してアシストできる状況で施行するようにしています（計画書 11 ページに記載）。

2. 「腹腔鏡・内視鏡合同手術における胃 SMT の経口内視鏡による切除と、早期胃癌内視鏡的粘膜下層剥離術後の潰瘍の縫縮および穿孔時の内視鏡的縫縮については多数の経験がございます。」と回答いただきましたが、下記についてご回答ください。

- ① 多数の経験があるとのことですが、各施設の過去 2 年間の経験数（腹腔鏡・内視鏡合同手術における胃 SMT の経口内視鏡による切除数、早期胃癌 ESD 後の潰瘍の縫縮経験数、早期胃癌 ESD 後穿孔例の内視鏡的縫縮経験数）をお示ください。

【回答】

情報が不足しており申しわけございません。各施設に問い合わせ、過去 2 年間の経験数（腹腔鏡・内視鏡合同手術における胃 SMT の経口内視鏡による切除数、早期胃癌 ESD 後の潰瘍の縫縮経験数、早期胃癌 ESD 後穿孔例の内視鏡的縫縮経験数を調べて、表にまとめました（施設成績一覧 3_2）。特に、早期胃癌 ESD 後穿孔例の縫縮技術が向上したことは本技術の実施可能性に大きく寄与したと考えましたので、試験計画書にも記載させていただきました（計画書ページ 4）。

この期ではありますが、あらためて試験計画書を読み直し、ご指摘いただいた重要な事項が記載されてなかったこと、かつ、回答した事項が反映されていなかったことに気付きました。そのため、今回これまでに回答させていただいたことを、計画書に組み込ませていただきました。また、今回情報を集めて初めて知ったのですが、構成員

の先生が説明を行うという会の構造を存じ上げておりませんでした。その理解の元に読み返してみると、自分たちには分かったつもりでも、計画書、回答ともに不十分な記載・情報であったことにも気付きました。申しわけありませんでした。基本的にはこれまでに回答させていただいた内容を反映させたつもりですが、変更箇所が多いため、ご理解と異なる点があるかもしれません。変更点は新旧項目ごとにまとめさせていただきました。必要があれば、さらにご指摘をいただければ幸甚に存じます。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年7月21日

所属・氏名： 大阪国際がんセンター
上堂文也、七條智聖

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 参加予定の2施設（横浜市大、神戸大）では、IRB承認の上で臨床試験として行われた例は一例もありません。たまたま腹腔鏡・内視鏡合同手術の際に切除できた例は神戸大学では1例に過ぎず、本術式に関して経験が十分にあるとは到底判断できません。また、横浜市大は9例の経験がありますが、平均径18mm、中央値15mmとサイズの小さな症例でたまたま内視鏡切除ができたにすぎません。
以上の結果から、参加施設の中には本技術を安全に行えるか不明の施設があると判断せざるを得ませんがいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先進医療実施届出書の「実施責任医師の要件」には当該技術の経験症例数を3例以上と記載しておりました。前回の指摘いただきましたように、本療養と腹腔鏡アシスト下に腹腔鏡・内視鏡合同手術の一環として行った手技は異なる治療法です。従いまして、両施設については施設内IRB承認の上で、本試験の適格基準を満たす胃粘膜下腫瘍に対して内視鏡切除を3例以上経験した後、症例登録をしてもらうようにいたしました。前回の回答のように、腹腔鏡アシスト下での手技は異なるものですが、本療養の内視鏡操作自体は腹腔鏡・内視鏡合同手術とほぼ同様で、両施設ともにESD時の穿孔閉鎖の経験は豊富です。当センターでの対象となる病変に対する手技件数は2018年7例、2019年5例でしたので、共有する基本的内視鏡技術が習得されており、かつ実施可能性とのバランスから必要経験症例数を3例と設定いたしました。

2. CTやEUSの所見だけで、2センチ未満の胃粘膜下腫瘍がGISTあるいは悪性腫瘍であるか鑑別するのは必ずしも容易ではないと思います。腫瘍径が2センチ未満の粘膜下腫瘍で、CTやEUS検査で辺縁不整や実質不均一が認められた場合、それが病理学的に①GISTである割合、②悪性腫瘍である割合をお示しください。

【回答】

「今回の対象は、適格基準で「EUSで筋層に連続し、主に内腔に発育するもの（適格基準③、3）」となっています。2cm未満の胃粘膜下腫瘍について、EUSで粘膜下層に存在する腫瘍を含めた場合にはカルチノイドや粘膜下腫瘍様胃癌、転移性胃癌があるため悪性腫瘍が潜在的に含まれる可能性はありますが、そのような病変は多く

が粘膜内にも病変が存在するため、術前の内視鏡下生検で診断されます。ガイドラインのフローチャートの記載に合わせて、適格規準に「内視鏡下生検の組織診断により、上皮性腫瘍でない」を追加いたしました。また、固有筋層由来の間葉系悪性腫瘍としては平滑筋肉腫や分類不能の紡錘形細胞腫瘍がありますが、頻度的には極めて稀と考えられます。従いまして、2 cm 未満の固有筋層に連続する胃粘膜下腫瘍が（上皮性、あるいは高度の間葉系）悪性腫瘍である割合は低いのではないかと考えられます。

2 cm 未満の固有筋層に連続する胃粘膜下腫瘍で、辺縁不整や実質不均一所見のある病変が GIST である割合については、大きさ・形態所見の有無別に組織像を示した文献がなく具体的な割合がわかりませんでした。内視鏡所見の記載のない 2 cm 以下の胃粘膜下腫瘍については、組織学的に GIST である割合は 61% (Li B, et al. Surg Endosc 2019;33:2553-2561)、67% (Akahoshi K, et al. J Gastrointest Liver Dis 2014;23:405-412) という報告があります。固有筋層に連続する胃 SMT は、GIST、平滑筋腫、神経鞘腫がほとんどを占めますが、GIST は他の腫瘍より辺縁不整や実質不均一を伴いやすい (68% vs. 20% : Okai T, et al. Abdom Imaging 2003;28:301-307、※ただし平均腫瘍径 56 mm) とされています。また、GIST の EUS 所見で低エコー域の混在は独立して有意なサイズ増大の指標という報告があり (オッズ比 5.38、P 値=0.029)、2 cm 未満の GIST でも 43% に同所見が認められたとされています。以上のことから、2 cm 未満の固有筋層に連続する胃 SMT で、辺縁不整や実質不均一所見のある病変はほとんど (80-90% 以上は?) が GIST ではないかと考えます。

2 cm 未満の胃粘膜下腫瘍では画像での質的診断が困難なため、本手技の適応ではない (上皮性、あるいは高度の間葉系) 悪性腫瘍や、治療適応のない良性疾患 (平滑筋腫や異所性腺など) が含まれて、本来の治療適応である GIST の割合は低いのではないかと? という質問かと考えましたが、もし質問の意図をとらえ違えている場合は改めてご指摘ください。

3. 患者説明文の 5 ページ 12 行目に「現時点では、本研究のように経口内視鏡のみで粘膜下腫瘍を切除する方法は確立された方法でなく、臨床試験レベルの医療とされています (GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂第 3 版)。」と記載があります。

ガイドラインの手術の原則の Comment 欄には「積極的に勧められる治療方法ではない」と明記されていますので、「現時点では、本研究のように経口内視鏡のみで粘膜下腫瘍を切除する方法は確立された方法でなく、ガイドラインでは積極的に勧められていません。臨床試験レベルの医療とされています (GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂第 3 版)。」などとすべきではないでしょうか。

【回答】

ごもっともです。記載について、ガイドラインと整合するように「現時点では、本研究のように経口内視鏡のみで粘膜下腫瘍を切除する方法は確立された方法でなく、ガイドラインでは積極的に勧められていません。臨床試験レベルの医療とされています (GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂第 3 版)。」と変更いたしました。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年7月27日

所属・氏名：大阪国際がんセンター
上堂文也、七條智聖

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 2センチ未満の粘膜下腫瘍は原則として経過観察が勧められますが、本研究のようにそのうち画像診断上の特定の所見があるものに対して積極的な治療を行おうとするためには、正診率を含めその根拠が明確に示される必要があると思います。

「GISTは他の腫瘍より辺縁不整や実質不均一を伴いやすい（68% vs. 20%: Okai T, et al. Abdom Imaging 2003;28:301-307、※ただし平均腫瘍径 56 mm）とされています。」とご回答いただきましたが、平均腫瘍径 56 mmと大きな腫瘍径の粘膜下腫瘍であれば、ある程度画像診断による鑑別が可能なのは理解できましたが、今回の対象となる 20 mm未満の粘膜下腫瘍における、画像診断の信頼性が高いことを示すエビデンスをお示してください。

【回答】

ご質問いただきありがとうございます。

2 cm 未満の胃粘膜下腫瘍において画像診断の組織所見に対する正診割合が低い理由には、同病変はほとんどが辺縁整で内部均一なため、画像所見での鑑別が困難なことがあげられます。しかし、辺縁不整や内部不均一の所見があった場合に GIST である割合は高いと思うのですが、上述のように全体の頻度が低いためか、2 cm 未満でそのような所見のある病変のみを対象に診断能を検討した報告を見つけることができませんでした。従いまして前回、「EUS 検査で辺縁不整や実質不均一が認められた場合に、病理学的に GIST である割合」について質問をいただいた際に、エビデンスレベルは最も低いのですがエキスパート（EUS 専門医）のオピニオンを求めました。結果、「8-9 割：院内医師」、「ほとんど：国立がん研究センター中央病院」、「60-70%：大阪市立総合医療センター（日本消化器内視鏡学会、胃粘膜下腫瘍の診断・検査・治療方針に関する研究会委員）」との回答でしたので、「辺縁不整や実質不均一所見のある病変はほとんど（80-90%以上は？）が GIST ではないかと考えます。」と回答させていただいております。

また、前回の回答で引用しました EUS での低エコー域の混在と GIST の増大との関連性をみた成績（Onishi M, et al. Gastrointest Endosc 2012;75:731-8.）では、低エコー域の混在は増大のあった腫瘍（径中央値 19 mm）の 84%（16/19）、増大のなかった腫瘍（径中央値 24 mm）の 52%（14/27）に認められたため、GIST の増大を予測する有用な所見（感度 84%、特異度 48%）であると報告しています。増大傾向のあった胃粘膜下腫瘍の組織所見について、Miyazaki らは外科手術をおこなった胃 SMT100 例のう

ち 23 例が経過観察中の増大（初回発見時の径中央値 18 mm、術前の径中央値 32 mm）が手術適応理由で、21 例が GIST（超低リスク 1、低リスク 13、中等度リスク 5、高リスク 2）で 2 例が神経鞘腫であったと報告しています（Miyazaki, et al. European Journal of Cancer 2013;49:2681-2688）。今回の対象病変は 3 cm 以下の胃粘膜下腫瘍となりますので、上記の低エコー域の混在（内部不均一）する、増大の可能性がある GIST が対象に含まれてくるものと考えます。

低レベルのエビデンスと、3 段論法のような間接的なエビデンスとなりますが以上を提示させていただきます。

また、試験計画書の背景（P 1）で画像所見により治療適応を決定する理由について、「胃粘膜下腫瘍は日常臨床でしばしば遭遇する疾患であるが、その治療適応は GIST の可能性の有無によって左右される。GIST は基本的に増大なしに良性の経過をたどることがなく、また悪性度の予測を画像・組織所見から正確に行うことが困難なため、現時点では組織学的に GIST と診断された病変は治療の対象と考えられている。そのため、GIST の組織診断は胃粘膜下腫瘍の治療方針の決定に重要である。しかし、現実にはすべての症例で術前の組織診断が可能なわけではないため、胃粘膜下腫瘍については大きさを含めた画像所見を加味して、以下のように治療適応が決定されている（GIST 診療ガイドライン、2014 年改訂、第 3 版）。」と追記いたしました。さらに、適格基準、「5）以下のいずれかを満たす病変、組織学的に GIST の確定診断が得られている」について、ガイドラインに従って、「可能な病変に対しては、術前に組織診断を試みる。」を補記いたしました。

以上

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

令和2年7月28日

所属・氏名：大阪国際がんセンター
上堂文也、七條智聖

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

- | |
|--|
| <p>1. 研究計画書8ページの4. 研究の方法のところに、「本邦での胃粘膜下腫瘍の対する外科手術の一括切除割合は82%-100%と報告されているため1, 31-33」と記載されていますが、文献1にはサイズの大きな症例が多数含まれており参考になりません。文献31～33は100%で一括切除が行われています。一般に3センチ以下のGISTであれば、外科的に一括切除は100%で可能と考えられますが、いかがでしょうか。</p> |
|--|

【回答】

適切な根拠にもとづく症例数の設定については計画書作成の際に議論になりました。近年の切除技術の進歩により、本研究の対象病変について外科切除の完全切除割合はほぼ100%であることはまちがいありません。ただ、症例数を算出するためには閾値割合を決定する必要があります。研究者間で討議を行った結果、これくらい以下なら開発を中止すべき参照値として、過去に報告されていた開腹・腹腔鏡手術の成績を引用いたしました。これに経口内視鏡による切除の低侵襲性を勘案し、目指すべき期待完全切除割合をほぼ100%である95%、これ以下であれば棄却する閾値完全切除割合として80%を設定し、必要症例数を算出いたしました。

研究計画書8ページの4. 研究の方法について、以下のように変更いたしました。「本試験のデザインは多施設単群の介入研究である。有効性の評価については、現在の本疾患に対する標準治療である外科切除に劣らない成績であることを示す必要があるため、研究参加医師間の合議によって集積予定症例数を以下のように算出した。

本邦での近年の腹腔鏡を用いた切除技術による胃粘膜下腫瘍の完全切除割合は、ほぼ100%と報告されている³¹⁻³³。そのため、本治療法の期待完全切除割合は近似する値として95%と設定した。一方で、過去の腹腔鏡または開腹による胃粘膜下腫瘍の外科手術の成績では、完全切除割合が82%¹であったとの報告がある。これを参照値として、閾値完全切除割合は80%と設定した。この場合、Simonの2ステージデザイン($\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.90$ 、Optimal法)による必要症例数は42例(1st stage 19例、2nd stage 23例)となる。試験開始前の中止症例も考慮し、45例の集積を予定した。」

2. 研究計画書 7 ページの適格基準に「*可能な病変に対しては、術前に組織診断を試みる」とありますが、術前の組織診断（EUS-FNAB）が可能でない場合とはどのような状況を想定されているのでしょうか。原則として組織診断を試みるとした方が良いのではないのでしょうか。

【回答】

この部分の記載法は前回の回答時に参加施設間で議論いたしました。胃穹隆部や噴門周囲にある小さな病変など、技術的にアプローチまたは穿刺が困難な病変はどうしてもありますので、そのようなものを想定しておりました。ただ、下記の指摘のとおり 10 mm 以下の病変を除外すると、その割合はかなり下がります。基本的に切除する病変は結果が得られるかどうかは別として、組織検査をするようにしている、というのは全施設で共通する方針でしたので、「原則として、術前に組織診断を試みる」に変更いたします。

3. 50 歳以上の剖検例の検討で 10 ミリ以下の胃 GIST が 23%で認められるという報告（Agamy, A. et al. Am J Surg Pathol. 2007;31:113-20）があります。10 ミリ以下の胃 SMT は診断も難しく、GIST であったとしても悪性度の低い可能性が高いので、今回の研究対象から外すべきではないのでしょうか。

【回答】

この点についても前回の 2 cm 未満の胃粘膜下腫瘍の正診率を回答する際に、参加施設間で議論いたしております。ご指摘のとおり 10 mm 以下の病変は画像診断のみならず、EUS-FNA も困難です（Akahoshi K, et al J Gastrointest Liver Dis 2014; 23: 405-412）。本来の目的と異なる、少し不整のある小さな胃粘膜下腫瘍が過剰に切除されるのを防ぐ観点からも、1 cm 以下の病変は除外した方がよいのではという意見がありました。参加施設の実臨床においても、10 mm 以下の病変は基本経過観察されている、という意見もありました。以上のことから研究対象の大きさについて、「超音波内視鏡検査（EUS）と CT のいずれの画像検査でも腫瘍最長径が 11-30 mm」といたしました。

以上

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除
適応症： 胃粘膜下腫瘍
内容： （先進性） 現在、胃粘膜下腫瘍（消化管間質腫瘍や神経鞘腫、平滑筋腫、神経内分泌腫瘍など）に対する標準治療は開腹または腹腔鏡下の外科切除である。しかし、胃壁外からのアプローチでは局所切除が困難な噴門・幽門近傍の病変では、噴門・幽門側の胃切除が必要となる。2008 年、本邦では Laparoscopy Endoscopy Cooperative Surgery (LECS) が開発され、2014 年に本手術は保険収載に至った。LECS では経口内視鏡により腫瘍を筋層とともに切除し、腹腔鏡下に穿孔部を縫合する。本術式の最大の利点は病変部を必要最小限の範囲で切除できることで、噴門・幽門近傍の病変でも胃切除を回避することができる。一方、海外を中心に胃粘膜下腫瘍に対して経口内視鏡で腫瘍を切除した後、腹腔鏡を用いずにそのまま穿孔部を閉鎖する方法が報告されている。経口内視鏡のみですべての治療を完遂できれば、腹腔鏡を併用する場合に比べて臓器機能の温存性に優れた低侵襲治療として患者の肉体・精神的負担および医療費の軽減につながる。 （概要） 全身麻酔下に経口内視鏡で胃内から病変を切除する。Endoscopic full thickness resection (EFTR) による切除を行う。EFTR は内視鏡の鉗子口から挿入した電気メスで病変周囲の粘膜切開を行った後、腫瘍の筋層付着部を露呈させ、筋層を切開して胃壁の全層切除を行い病変を切除する。腫瘍が筋層浅層までに位置している場合は胃壁を穿孔させずに腫瘍を切除する。穿孔した創はクリップや留置スネアを用いて閉鎖する。 （効果） 腹部切開創がまったくない低侵襲治療が期待される。胃腔内からアプローチするため胃壁の損傷は最小限で、特に胃小弯の病変では胃壁外に存在する迷走神経を切除することがなく、胃の排出障害などの機能低下がない。開腹や腹腔鏡手術では局所切除が困難な噴門・幽門近傍の腫瘍で胃切除を回避できる。 （先進医療にかかる費用） 本技術における入院の総費用は 767,162 円である（合併症なく退院した場合の一例）。そのうち、先進医療にかかわる費用は 221,000 円、その他は保険医療として行い、すべて患者負担となる。3 割負担の場合、患者負担は 387,716 円となる。

胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

概要図

全身麻酔下に消化器内視鏡を用いて経口的に腫瘍を切除、回収して病理診断を行う
創も経口内視鏡により閉鎖する

対象疾患

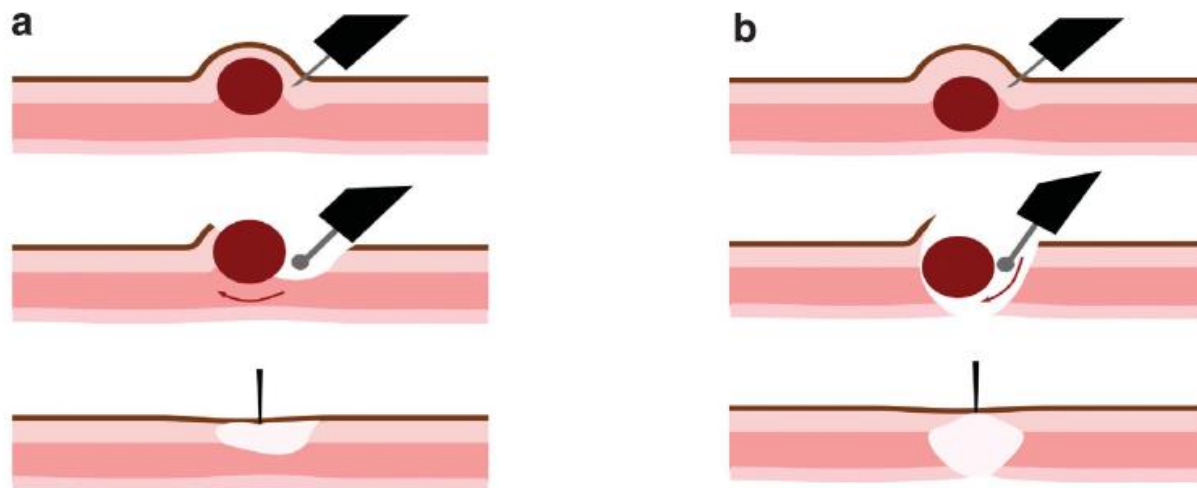
胃粘膜下腫瘍のうち
切除対象となるもの
(主にGIST)

選択基準

大きさ $\leq 3\text{cm}$
主に内腔に発育するもの
年齢85歳以下
ASA II以下

除外基準

潰瘍形成を認めるもの



Meidong Xu, et al. Am J Gastroenterol 2016より引用

(a)腫瘍が比較的浅い層にあったため穿孔させずに切除する。
(b)腫瘍が深い層にあったため胃壁を全層切除してから縫い合わせる。

300件以上の上部消化管粘膜下層剥離術（ESD）の
経験を有する日本消化器内視鏡学会専門医が行う

外科スタンバイ（迅速な外科的介入ができるように外科医同席）のもと、
内視鏡治療を行う

保険収載に向けたロードマップ

先進医療技術名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除

先進医療での適応疾患：胃粘膜下腫瘍のうち切除対象となるもの（主にGIST）

先行研究

- ・ 試験名：胃GISTに対する内視鏡的全層切除
- ・ 試験デザイン：
単群後ろ向き試験
- ・ 期間：2016年1月
～2018年12月
- ・ 被験者数：8名
- ・ 結果の概要：内視鏡のみで切除が完了し、重篤な合併症を認めなかった
(Ann Gastroenterol 2019)

先進医療

- ・ 試験名：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除
- ・ 試験デザイン：
多施設単群介入試験
- ・ 期間：先進医療承認から3年間に
治療、その後5年間の経過観察
- 被験者数：45名
- ・ 主要評価項目：内視鏡的一括切除割合
- ・ 副次評価項目：組織学的完全切除割合、内視鏡手技完遂割合など

日本消化器内視鏡学会など学会から要望

保険収載

当該先進医療における選択基準：

①大きさ $\leq 3\text{cm}$ 、②主に内腔に発育するもの、③年齢85歳以下、④ASA II以下

除外基準：潰瘍形成を認めるもの

予想される有害事象：出血、穿孔

欧米での現状

薬事承認：米国（有） 欧州（有）

ガイドライン記載：（有）

→粘膜下腫瘍の治療法として内視鏡による全層切除は選択肢となる(Video GIE 2019)
進行中の臨床試験（無）

【別添 1】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 大阪国際がんセンター

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添 2】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：胃粘膜下腫瘍

効能・効果：従来、外科的に切除されていた胃の粘膜下腫瘍のうち経口的に回収が可能なサイズのものに対して内視鏡切除を行う。

経口内視鏡のみで胃粘膜下腫瘍を全層性に切除し、そのまま経口内視鏡で閉創する本方法では、従来の開腹手術、腹腔鏡手術、腹腔鏡内視鏡合同手術（LECS）と違って、腹部切開創が全くない、より低侵襲な治療として普及が期待される。特に胃小弯の病変について、腹腔鏡下手術や LECS による胃壁外からの切除や閉創では胃壁外に存在する小網の切除が必要なため、その内部の血管や迷走神経を切除することで胃の排出障害などが生じうる。しかし、経口内視鏡のみによる切除・閉創ではそのような機能障害は生じない。また、LECS と同様に噴門・幽門近傍の病変では胃切除を回避できる利点もある。本邦において胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除を行った成績では、33 例中 3 例で創の閉鎖に腹腔鏡操作を要し、1 例で術後出血のために内視鏡的止血術を要したが、全例で臨床的に遺残なく一括切除が得られ、実施可能性が高い手技であることが報告されている（Abe N, et al. Dig Endosc 2018）。また費用について、腹腔鏡下胃局所切除術の 20,400 点、LECS の 26,500 点という保険点数に対して、内視鏡のみによる切除は先進医療としてほぼ同様の 221,000 円を予定している。しかし、実際に経口内視鏡切除で使用するデバイスの医療材料価格は、腹腔鏡手術に比べると圧倒的に安価で、医療経済的な観点からも好ましいと考える。

当施設からも 8 例の胃粘膜下腫瘍（いずれも GIST）に対して経口内視鏡のみで切除を完了したことを報告している（Shichijo S, Uedo N, et al. Ann Gastroenterol 2019）。7 例で内視鏡的に創の閉鎖を行い、1 例では筋層が保たれていたため創の閉鎖を必要としなかった。中央値で術後 6 日目に退院となり、重篤な合併症は認めなかった。

【別添 3】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準

- ①年齢 85 歳以下
- ②American Society of Anesthesiology Classification (ASA II)以下
- ③以下のすべてを満たす単発の胃粘膜下腫瘍をもつ
 - 1) 上部消化管内視鏡検査、超音波内視鏡検査 (EUS)、CT のすべての画像検査で大きさが ≤ 3 cm
 - 2) 内視鏡下生検の組織診断により、上皮性腫瘍でない
 - 3) 上部消化管内視鏡検査で潰瘍形成がない
 - 4) EUS で筋層に連続し、主に内腔に発育するもの
 - 5) 以下のいずれかを満たす病変
 - ・組織学的に GIST の確定診断が得られている
 - ・大きさ ≥ 2 cm
 - ・増大傾向あり
 - ・画像検査で以下の悪性所見のいずれかを認める
 - a) EGD、EUS、CT のいずれかで辺縁不整
 - b) EUS または造影 CT で実質不均一
- ④リンパ節または遠隔臓器に転移がない
- ⑤登録前 60 日以内の最新の血液検査値が以下の全てを満たす
 - a) 白血球 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - b) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - c) ヘモグロビン $\geq 9.0\text{m/dL}$
 - d) AST (GOT) $\leq 100\text{IU/L}$
 - e) ALT(GPT) $\leq 100\text{IU/L}$
 - f) 血清クレアチニン $\leq 2.0\text{mg/dL}$
 - g) PT 活性 70-140%
- ⑥試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

除外規準

- ①活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん）がない。ただし局所治療により治癒と判断される粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。
- ②全身的治療を要する感染症を有する。
- ③妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- ④精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- ⑤ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- ⑥不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。

- ⑦コントロール不良の高血圧症を合併。
- ⑧持続酸素投与を要する呼吸器疾患を合併している。
- ⑨抗血栓薬および抗凝固薬内服者で、日本消化器内視鏡学会の「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」²³と「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン---直接（新規）経口抗凝固薬(DOAC)を含めた抗凝固薬に関する追補 2017」²⁴で、出血高危険度の消化器内視鏡に対して標準的に推奨された対応ができない。
- ⑩インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- ⑪その他、医師が本研究に不適と判断した患者

【別添 4】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7－1．有効性及び安全性の評価

主要評価項目

● 内視鏡的完全切除（ER0）割合

- 内視鏡下の観察で腫瘍の残存がなく、かつ一括切除された場合を内視鏡的完全切除（ER0）と定義する¹⁹。一括切除とは腫瘍を分割することなく一括して切除できたことである。内視鏡的に腫瘍の残存を認めた場合、または分割して切除した場合を内視鏡的非完全切除（ER1）と定義する。

副次評価項目

● 組織学的完全切除（R0）割合

- 組織切片の腫瘍の全周において腫瘍または偽被膜が損傷なく残存し、かつ腫瘍が一括切除された場合を組織学的完全切除（R0）と定義する。組織学的偽被膜損傷を認めた場合または分割切除をR1と定義する。

● 内視鏡切除完遂割合

- 本研究における内視鏡切除方法のみで治療が終了した場合を内視鏡切除完遂と定義する。

● 有害事象の発生割合

- すべての有害事象をCTCAE v5.0（参考資料1）、Clavien-Dindo（参考資料2）に準じて分類する。

● 治療時間

- ①全治療時間（局注開始から縫縮完了まで）、②腫瘍切除時間（局注開始から腫瘍切除完了まで）、③縫縮時間（腫瘍切除完了から縫縮完了まで）を測定する。

● 入院期間

● 病理学的診断正診割合

- 術前組織診断可能例のうち最終切除標本の組織診断に対する正診割合を算出する。

● 5年累積無再発割合

- 術後組織診断でGISTまたは異型を伴う間葉経腫瘍と診断された患者は、少なくとも年に1回の内視鏡検査とCT検査で5年間経過を観察し、局所または遠隔転移の有無を確認する。

● 5年累積生存割合。

- 解析対象例は、少なくとも年に1回の内視鏡検査とCT検査で5年間経過を観察し、生存の有無を確認する。

● 使用医療材料費

- 内視鏡切除に用いたデバイスを全て記録し、定価の合計を算出する。

【別添5】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3年、観察期間：登録終了後5年

予定症例数：45例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：本邦での胃粘膜下腫瘍の対する外科手術の一括切除割合は82%-100%と報告されているため、本治療法による期待一括切除割合を95%、閾値一括切除割合を80%と設定した。その場合、Simonの2ステージデザイン（ $\alpha=0.05$ 、 $1-\beta=0.90$ 、Optimal法）による必要症例数は42例（1st stage 19例、2nd stage 23例）となる。試験開始前の中止症例も考慮し、45例の集積を予定した。

治癒切除が得られた場合、少なくとも年に1回の内視鏡検査とCT検査で5年間経過を観察し、再発の有無を評価する。

【別添6】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

全身麻酔下に内視鏡的に腫瘍を切除する。Endoscopic full thickness resection (EFTR)による切除を行う。EFTRは内視鏡の鉗子口より挿入した電気メスで粘膜切開を置いたのち、筋層を切開して胃壁の全層切除を行うことで病変を切除する。腫瘍が粘膜下層深層や筋層浅層までに位置して穿孔させずに腫瘍を切除することが可能な場合はそのまま腫瘍を切除する。穿孔した創はクリップや留置スネアを用いて閉鎖する。切除した腫瘍は経口的に回収して病理診断を行う。

【別添 7】「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡切除	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （消化器内科または消化器外科）・不要
資格	☒ （消化器内視鏡専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として （3）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として （ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	内視鏡医：上部消化管 ESD 300 例以上 上部消化管 ESD300 件以上の経験を有する消化器内視鏡専門医が実施責任医師として内視鏡切除を行う。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （消化器内科かつ消化器外科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：消化器内科常勤医師 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 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 2 名以上（うち 1 名は日本内視鏡外科学会技術認定（胃）を受けおり腹腔鏡下胃切除術 50 例以上、胃 LECS 10 例以上の経験を有する）
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ ☒ 不要
病床数	☒ （ 1 床以上）・ ☒ 不要
看護配置	☒ （10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （内科系診療科 1 名以上、外科系診療科 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：定期開催および迅速審査、臨時開催
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カッ	

セリツグの実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	☒ (6 月間又は 5 例までは、毎月報告)・不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。