

先進医療審査の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：超音波内視鏡ガイド下ラジオ波焼灼術

2026 年 9 月 8 日

所属：岡山大学病院 光学医療診療部

氏名：松本和幸

1. 腫瘍径 10mm 以上 20mm 以下の PNEN に対するアプローチでは、現状保険収載されている外科的切除術に対し、既に先進医療 B で超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法（EUS-EI）と超音波内視鏡下エタノール注入療法が検討され、申請医療機関ではその後も同治療法の実施経験を蓄積していると認識しています。その様な背景下で、いまだ保険収載には至っていないものの、今回新たに先進医療 B で同様に超音波内視鏡ガイド下ラジオ波焼灼療法（EUS-RFA）が計画されている状況で、本研究では従来の外科的切除のコホートをヒストリカルコントロールとする比較検討が予定されていますが、研究計画書に「腫瘍径と部位に応じて両治療法（EUS-EI と EUS-RFA）を適切に選択することで、PNEN 全体の治癒率向上と臓機能温存を両立させる新たな低侵襲治療体系の構築が期待される。」との目的が記載されていることから、その両方の診療実績を持つ申請医療機関にあってはこの両者の成績を比較して、EUS-EI よりも EUS-RFA が成績に勝る領域を探索すべくその両者を直接比較する評価項目を設定することも必要ではないでしょうか？

【回答】

貴重なご意見ありがとうございます。ご指摘のとおり、将来的に腫瘍径や腫瘍の局在等に応じて EUS-EI と EUS-RFA を適切に使い分ける治療体系を構築するためには、両治療法の成績を直接比較し、それぞれの治療がより有用となり得る領域を明らかにすることが重要であると考えます。

そこで、本研究の参加施設において、これまでに PNEN に対して EUS-EI を施行した症例を後ろ向きに集積し、本研究における EUS-RFA 施行例と比較する多施設共同観察研究を別途実施いたします。当該観察研究については、本研究期間中に研究計画書を作成し、必要な倫理審査を受けた上で開始する予定です。なお、本研究の参加施設からは、当該観察研究への協力について内諾を得ております。具体的な調査項目、評価項目および解析方法については、統計専門家の意見を踏まえ、別途作成する当該観察研究の研究計画書等に規定いたしますが、6 ヶ月時点の完全焼灼率や重篤な疾病発生率を腫瘍径、腫瘍の局在などで検討致します。

以上の方針を明確にするため、試験実施計画書、先進医療実施届出書に、EUS-

EI 施行例と本研究における EUS-RFA 施行例の治療成績を比較する観察研究を別途実施する旨を追記いたしました。具体的な修正内容につきましては、新旧対照表をご参照ください（以下同様）。

2. モニタリング手順書によれば、モニタリングは 35 例中 10 例に実施し、開始時には最初の 10 例に実施するとあるが、この方法では多機関研究において各施設における症例登録のタイミングによって、モニタリング対象症例が特定の施設に偏ってしまうリスクがある。こちらの対策が必要と思われますが、いかがでしょうか？

【回答】

ご指摘のとおり、登録順に最初の 10 例をモニタリング対象とした場合、各施設の症例登録時期によっては、対象症例が特定の施設に偏る可能性があります。

このため、施設間の偏りを防ぎ、すべての参加施設における研究実施状況を確認できるよう、各施設から少なくとも 1 例をモニタリング対象とする方針に変更いたしました。これに伴い、先進医療実施届出書およびモニタリング標準業務手順書の該当箇所を修正いたしました。

以上

先進医療審査の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：超音波内視鏡ガイド下ラジオ波焼灼術

2026 年 9 月 8 日

所属：岡山大学病院 光学医療診療部

氏名：松本和幸

1. 研究計画書においてヒストリカルデータとして使用した引用文献 7 の Hijioka 論文ですが、膵液瘻発生率が 57.5%と紹介されています。膵液瘻は ABC に Grade 分類されており、臨床的に問題があるのは B/C とされています。文献 7 には全グレードが記載されているのだと思います。患者への説明などには Grade B/C を用いるべきだと思います。

【回答】

ご指摘のとおり、Hijioka らの報告 (Clin Gastroenterol Hepatol. 2024) では、20 mm 未満の病変に対する膵切除後の膵液漏全体の発生率は記載されているものの、臨床的に問題となる Grade B/C 膵液ろうの発生率は示されておりません。従いまして、患者への説明文章には、PNEN に対する手術後の Grade B/C 膵液ろうの発生率が報告されている別の文献を新たに引用し、治療を必要とする膵液ろうの発生頻度が明確に分かるよう、同意・説明文書を修正いたしました。具体的な修正内容につきましては、新旧対照表をご参照ください（以下同様）。

2. 申請者が記載のとおり、膵 NET は 1cm 以下は経過観察、2cm 以上は切除が標準治療となっています。Hijioka 論文では 1.5~2.0cm では所属リンパ節転移頻度が 6.7%となり臨床的に無視できません。単変量解析では $P=0.001$ 、多変量解析でも $P=0.005$ で、1cm 以下の腫瘍と比較して明らかにリンパ節転移のリスクがあります。申請者は計画書の P31 の『選択基準』に『ただし 15 mm 超 20 mm 以下の場合は ASA-PSⅢで手術リスクが高いと判断された患者に限る』と記載があります。しかし術式については言及されていません。

膵尾部切除術自体の手術死亡率は低侵襲化が進んだこともあり非常に低いです。ノルウェーの研究では腹腔鏡下膵尾部切除を施行した 605 例では、ASA-PS III は内科的合併症は増やすが、手術死亡率を明らかに押し上げるとまでは言えないという結果でした（参考 1）。このことから、『ASA-PS III だと膵尾部切除術の死亡リスクが明らかに高いので、リンパ節転移が無視できない 1.5cm 以上の PNEN を EUSTA の適応とする』と結論づけるのは支持されにくいと思います。むしろ年齢や内科的合併症の内容との複合評価が

重要と考えられます。

もう1点問題があります。申請者は腫瘍局在部位を考慮していないのですが、これは Hijioka 論文において膵頭部の腫瘍と膵尾部の腫瘍のリンパ節転移頻度に有意差がなかったためだと思います。しかし、米国の 2cm 以下の膵 NET の研究では、リンパ節転移が尾部病変 5.2%に対して、膵頭部 17.9%と有意に高率です（参考2）。人種の差があるのかもしれませんが、注意が必要だと思います。

以上のことから考えますと、本計画の対象は膵尾部病変は 1.0～1.5cm とすべきだと思います。膵頭部病変ではリンパ節転移頻度は高くなりますが ASA-PSIII では手術死亡率が高くなる可能性がありますので 2.0cm まで許容するとすべきではないでしょうか。

(参考1) Sahakyan MA, Tholfen T, Kleive D, Waage A, Buanes T, Labori KJ, Røssok BI, Edwin B. Laparoscopic distal pancreatectomy in patients with poor physical status. HPB (Oxford). 2021 Jun;23(6):877-881. doi: 10.1016/j.hpb.2020.10.004. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33092964.

(参考2) Lopez-Aguilar AG, Ethun CG, Zaidi MY, Rocha FG, Poultides GA, Dillhoff M, Fields RC, Idrees K, Cho CS, Abbott DE, Cardona K, Maithel SK. The conundrum of < 2-cm pancreatic neuroendocrine tumors: A preoperative risk score to predict lymph node metastases and guide surgical management. Surgery. 2019 Jul;166(1):15-21. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.008. Epub 2019 May 6. PMID: 31072670; PMCID: PMC10230223.

【回答】

ご指摘ありがとうございます。腫瘍の局在によって想定される術式および手術侵襲が異なることから、腫瘍径のみならず、腫瘍局在も考慮して適応を設定すべきとのご意見はごもっともと考えます。また、国内において腹腔鏡やロボット支援手術の普及により、特に膵尾部切除術に関しまして安全に実施されるようになっていくと認識しております。

ご指摘を踏まえまして、膵尾部切除術の適応となる膵体尾部病変では腫瘍径 10-15mm 以下、膵頭部の病変は手術の侵襲性を考慮して 10-20mm（ただし 15mm 超 20 mm 以下の場合は ASA-PSIII で手術リスクが高いと判断された患者に限る）と選択基準を変更させていただきます。

3. スクリーニング期にどのような検査で評価するのか、18 ページの7の項目には造影 CT しか書かれていません。G1 であること、および腫瘍が大血管（門脈、動脈）と接しておらず EUSTA の穿刺ラインに血管がないことを確認するためには事前に EUS をおこなわなければ判断できないのではないのでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験では、治療開始前に EUS-TA による組織学的診断を必須とし、膵神経内分泌腫瘍かつ G1 と診断された患者さんに対して、試験治療の説明および同意取得を行う流れを想定しておりました。そのため、EUS-TA 施行時に必要な情報を取得できるものと考えておりました。

しかし、ご指摘のとおり、組織学的診断から長期間が経過している場合や、他院で診断され紹介となった場合など、必要な EUS 所見を確認できない可能性があります。そこで、EUS が実施されていない場合には、スクリーニング期間中に EUS を施行し、除外基準に該当しないことを確認する流れに変更いたしました。ただし、同一施設で EUS が実施され、その際に必要な情報が取得されている場合には、同意取得前 12 週以内のものは当該検査の情報を適格性判定に使用できるものとする方向で考えております。

以上