

先進医療 A 評価用紙 (第1-1号)

評価者 構成員: 福井 次矢 先生

先進技術としての適格性

| | |
|---------------------------|---|
| 先進医療 の名称 | 胃内視鏡的手縫い縫合術 |
| 適応症 | A. 妥当である。 Ⓔ. 妥当でない。(理由及び修正案:被験者の選択基準につき再考を要する) |
| 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。 Ⓒ. 従来 of 技術を用いるのと同程度、又は劣る。(より正確には不明) |
| 安全性 | A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) Ⓔ. 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。 Ⓔ. 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。 Ⓔ. 倫理的問題等がある。(研究デザインにつき再考を要する) |
| 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。 Ⓒ. 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。 Ⓔ. やや効率的。(可能性あり) 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。 Ⓔ. 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・Ⓔ コメント: 術後出血率を主要評価項目とする条件下での適切な被験者選択基準の設定が非常に難しい。最終的には本手技と従来 of 手技を対象とするランダム化比較試験でないとなかなか疑念や不確実性を克服できないのではないか。 |

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 笹子 三津留 先生

| 先進技術としての適格性 | |
|---|--|
| 先進医療 の 名 称 | 胃内視鏡的手縫い縫合術 |
| 適 応 症 | A. 妥当である。 Ⓔ. 妥当でない。（理由及び修正案：適応症に関するいくつかの疑問に明確な回答が無く、提出されている適応はあまりにもあいまい。） |
| 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。（クリップ閉鎖や胃内腹腔鏡胃部分切除と比較して有効とはいえない。） Ⓒ. 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） Ⓔ. 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。 Ⓒ. 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。 Ⓔ. 倫理的問題等がある。この技術の位置付けが不明確であり、そのような状態で研究を行うこと自体非倫理的と言える。 |
| 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。 Ⓒ. 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。 Ⓒ. 効率性は同程度又は劣る。（非常に時間がかかるのに、効果が不明） |
| 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。 Ⓔ. 将来的に保険収載を行うべきでない。適応が不明では保険適応は難しい。 |
| 総 評 | 総合判定： 適 ・ 条件付き適 ・ Ⓔ コメント： この技術の位置付け、適応が不明確で、この点が明確にされた研究でないと先進医療としての実施は困難と言わざるを得ない。 |

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： 福井 次矢 先生

| | |
|--|---|
| 先進医療名： 胃内視鏡的手縫い縫合術 適応症： 抗凝固薬や抗血小板薬（抗血栓薬）を継続して服用しており、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD：Endoscopic Submucosal Dissection）の術前に2cm以下の早期胃癌と診断され、胃のESDにて病変切除した症例。 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器内科、内視鏡内科、胃腸内科、消化器外科、内視鏡外科）・不要 |
| 資格 | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器内視鏡専門医）・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当該技術の経験症例数 注1) | 実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要] |
| その他（上記以外の要件） | 食道または胃、大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術を術者として300例以上の経験を有する。 |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> （消化器内科、消化器外科、内視鏡内科又は内視鏡外科）・不要 |
| 実施診療科の医師数 注2) | <input checked="" type="checkbox"/> （常勤医師2名以上）・不要 |
| 他診療科の医師数 注2) | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等） | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 病床数 | <input checked="" type="checkbox"/> （20床以上）・不要 |
| 看護配置 | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当直体制 | <input checked="" type="checkbox"/> （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 | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 |
| 他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等） | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容： |
| 医療機器の保守管理体制 | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | <input checked="" type="checkbox"/> （毎月1回の定期開催および迅速審査、臨時開催）・不要 |
| 医療安全管理委員会の設置 | <input checked="" type="checkbox"/> ・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・ <input checked="" type="checkbox"/> 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） | |
| III. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他（上記以外の要件） | 実施者は臨床導入前に臨床症例におけるEHS動画の視聴（3時間）、机上モデルでのトレーニング（30針以上）、本手技開発者の指導による生体ブタを用いたトレーニング（6時間）、臨床施行例の見学（1例）を行うこととする。また、初回3例は本手技開発者の指導のもと実施する。 |

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

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃内視鏡的手縫い縫合術

令和2年5月9日

所属・氏名：日本医科大学附属病院消化器・肝臓内科
後藤 修

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. 被験者の選択基準として、「ESD前2週間の時点で抗血栓薬を1週間以上継続して内服している症例」とありますが、プロトコルを参照すると、ESD施行時には抗血栓薬は「原則継続」とされてはいるものの、この記載では抗血栓薬を本技術施行直前に中断した患者も入りうると思います。お示しいただいたメタ解析では術後出血率は継続服用群で23.4%、中断群で7.9%となっており、このままでは出血リスクが大きく異なる群が適応症に含まれることとなります。被験者の選択基準についてより厳密に行う必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

被験者の選択基準を変更しました。具体的にはまず表現をシンプルに「抗血栓薬継続服用者」としたうえで、抗血栓薬休薬による血栓塞栓症のリスクが内服継続による術後出血のリスクを上回ると臨床的に判断される症例を対象にすることとしました。すなわち、効果が弱い抗血小板薬の服用者など、休薬によるリスクが高くないと判断される症例は除外し、抗血小板薬多剤服用者、直接経口凝固薬(DOAC)もしくはワーファリン服用者を主な対象にすることとしました。一方で、心筋梗塞を繰り返している患者、冠動脈に高度の狭窄を認めているが高齢その他の理由により抗血小板薬1剤のみの服用とされている方など、休薬によって血栓塞栓症が発生した場合に術後出血に比し明らかに不利益になることが危惧される場合は、抗血栓薬を継続したほうがよいと考えられ、実臨床においても抗血小板薬を継続してESDを施行していることがしばしばあります。そのような症例も、血栓塞栓症のリスクを高めることなくESD後出血を低減できる可能性のある手段として本手技を紹介できればと思っております。

なお、「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(以下、ガイドライン)」には「休薬による血栓塞栓症の高発症群」の表が示されておりますが、ESDに関するガイドライン(追補含む)のステートメントはいずれもエビデンスレベルがIV~VIあるいはC~Dであること、本文中にも「実際の診療行為の結果については各診療担当者が責任を負うものである(2012年版 p.2)」、「重篤な合併症がある場合は個々の状態に応じて慎重に対応する必要がある(同 p.4)」と記載されていることを踏まえ、個々の症例について担当医が判断する余地を残ささせていただければと考えております。

抗血栓薬の取り扱いに関しては、周術期に継続(DOAC当日のみ休薬は可)することとし、その取扱いはガイドライン(追補含む)に準拠することとしました。なお、ヘパリ

ン置換か経口抗凝固薬の継続かの使い分けに関してはガイドラインには規定されておりませんので、担当医の判断ということになります。しかし、追補版にも記載されているように、ヘパリン置換をすることで術後出血のリスクが増えることが現場の実感として認識されてきており、実臨床においてもヘパリン置換は避けられる傾向にありますので、本試験においても結果的にはヘパリン置換症例は少なくなるのではと予想しております。

2. 適応症に血栓リスクが多様な患者が含まれており、実臨床では専門家と検討して抗血栓薬を問題なく中止できる患者も適応症に含まれています。また、胃がんの病変部位による手技実施の難易度にも大きな差があると考えられることから、本技術の適応症及びこの技術の効果について、部位、大きさ、薬剤内容（単剤、複数剤、新規経口抗凝固剤など）などを層別化して検討する必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

1の回答で示した通り、抗血栓薬を休薬することで血栓塞栓症のリスクが高くなると考えられる患者を対象としました。そのうえで、副次的評価項目として、本技術の技術的難易度を部位、大きさ、薬剤内容（単剤、多剤、抗血小板薬、抗凝固剤など）に層別化して検討することとしました。

3. 単アーム試験では実施困難例は省かれ、容易な部位の症例、適応範囲でも小さめの病変を持つ症例だけとなりがちであり、後に一般化した場合に安全性が担保されない点が懸念されます。幅広い適応症でこの技術を先進医療として行うのであれば、保険収載の議論の前提として既存治療との比較が必要ではないのでしょうか。もしくはどうしても休薬も新規経口抗凝固薬への変更もできないような患者に絞って本技術を行うべきではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、後に一般化した場合の安全性の担保を考慮し、対象病変をより厳格にしました。具体的には噴門部、幽門部病変を除く2cm以下の早期胃癌としました。また、1の回答で示した通り、対象症例を抗血栓薬の継続が望ましい患者に限定することとし、先進医療の妥当性と意義についての詳述をプロトコールおよび説明同意文書に追記しました。

4. 胃腺腫は基本的には経過観察でよく、ことに3cm以下に限るとすると、そもそも治療の適応ではない場合が多く、新規技術の研究的医療の対象には加えるべきではないのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘に従い、早期胃癌に限定いたしました。

5. 抗血栓薬を休薬したり、新規経口抗凝固薬へ変更する場合のESDにおける出血リスクは、術中出血を含めても5%程度とも推測でき、ヘパリン化した症例や休薬しない症例よりはるかに少ない状況です。説明文書にこのような選択肢もあることが記載されておらず、中止による血栓リスクと中止せずに行う場合の説明の両方がなされるべきであり、説明文書に当該治療以外の説明も適切に記載する必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

説明文書に抗血栓薬休薬による血栓塞栓症リスクと、継続による術後出血リスクを記載することとしました。具体的には「アスピリンの中止により心血管イベント、脳梗塞が約3倍に増加する^{1,2)}」、「ワルファリン休薬100回につき1回の割合で血栓塞栓症が発症するとされ、発症すれば重篤で予後不良であることが多い³⁾⁻⁵⁾」こと、および「抗血栓薬の継続で胃ESD術後出血率が約5%から5.6-35.5%に上昇する⁶⁾⁻¹⁴⁾」ことを記載しました。なお、上述の通り、対象は抗血栓薬休薬による血栓塞栓症高リスク群に限定することとしました。

- 1) Sibon I. et al: Neurology 2004; 62: 1187-1189.
- 2) Maulaz AB. et al: Arch Neurol 2005; 62: 1217-1220.
- 3) Wahl MJ. et al: Arch Intern Med 1998; 158: 1610-1616.
- 4) Blacker DJ. et al: Neurology 2003; 61: 964-968.
- 5) Palareti G. et al: Thromb Haemost 1994; 72: 222-226.
- 6) Tounou S, et al. Endosc Int Open 2015; 3: E31-E38.
- 7) Furuhata T, et al. Gastric Cancer 2017; 20:207-214.
- 8) Yoshio T, et al. Dig Endosc 2017; 29: 686-694.
- 9) Harada H, et al. Endosc Int Open 2017; 5: E348-E353.
- 10) Gotoda T, et al. Endosc Int Open 2017; 5: E653-E662.
- 11) Sato C, et al. World J Gastroenterol 2017; 23: 5557-5566.
- 12) Sanomura Y, et al. Digestion 2018; 97: 240-249.
- 13) Harada H, et al. World J Gastroenterol 2019; 25: 457-468.
- 14) Toya Y, et al. Dig Dis Sci 2020; 65: 557-564.

6. 申請施設で手技の習得におけるラーニングカーブや質を保證するのに必要な症例数の検討はされているのでしょうか。登録施設における術者の選定基準、つまり申請書における当該技術の経験症例数が不要となっていますが、このような手技の研究としては安全性の確保に懸念があります。術者の選定基準の当該技術の経験症例数は必要ではないのでしょうか。

【回答】

プロトコールに記載されている「机上モデルおよび生体ブタでのトレーニング、臨床

症例における EHS 動画の視聴および臨床施行例の見学(1 例)を必須とする」条件を申請書の「その他」の項に明記しました。なお、申請者の施設で施行した本手技のラーニング効果に関する 3D 内視鏡と 2D 内視鏡の机上比較試験¹⁵⁾では、30 針程度でいずれの条件でも縫合時間がほぼフラットになることが示されましたので、トレーニングでは最低 30 針行うこととしました。

15) Omori J, et al. Clin Endosc 2020[in press]

7. プロトコールでは、イベント発生時に試験運営委員会で中止を検討すると記載され、第三者による検討ではない点もあり、中止基準が不明瞭と考えます。多施設で実施することから、安全性を担保して術中および後出血イベント、血栓関連イベントが合計で X 例以上発生した時点で試験を中止するという基準の事前設定は不可欠ではないでしょうか。また、イベントには術中出血で試験治療を中止するケースも数えるべきではないでしょうか。

【回答】

第三者による効果安全性委員会を設置することとし、エントリー症例が 10 例に満たない段階で 5 例の術後出血および重篤な有害事象が発生した時点で、効果安全性委員会にて試験中止の是非の判断を仰ぐこととしました。なお、術中出血に関しては「内視鏡的止血が得られず他の止血手段(血管内治療、外科手術など)が施行された EHS 中の出血」と定義しました。

8. 本研究での症例数算定基準では期待値 10%、閾値が 23%となっていますが、この数字の根拠はメタ解析で、NOAC 等がなかった時代のデータが含まれております。対象の厳選あるいは層別化と相互との評価法などを検討して、再設定する必要があると思いますがどのように考えますでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、当該のメタ論文(Dong J, et al.)には DOAC のデータは 1 報のみでしたので、追加で DOAC を含む抗血栓薬継続症例における胃 ESD の術後出血率に関するデータを検索しました(上述)。9 編の抗血栓薬服用症例(主に Dual antiplatelet therapy 症例、DOAC 症例、ワルファリン症例、ヘパリン置換症例)における術後出血率は 5.6%–35.5%、ガイドラインに準拠して抗血栓薬を継続(DOAC 当日のみ休薬含む)した症例における術後出血率は 25.3%(88 例/348 例)でありました。前述のメタ解析での術後出血率(23%)もその範囲に含まれていることから、本研究での症例数算定基準として期待値 10%、閾値 25%と設定いたしました。層別化に関しては前述通り副次的評価項目として解析することとしました。

9. pilot studyにおいて、豚の検体を使い検証していますが、一週間後に全例で創離開を認めています。また患者を対象とした検証においても最初の4例は一週間後に創離開を認めています。その後の手技では創離開はなかったとのことですが、手技としてどのような改良がなされた結果か不明確であることから、手技の改良について説明していただけますでしょうか。

【回答】

先行論文(Goto O, et al. Endoscopy 2017)に記載しておりますが、ブタの胃粘膜はヒトの粘膜に比べて厚く離開力が強いこと、また術後の摂食状況をコントロールすることが困難なことから、その結果を臨床に外挿するのは慎重にすべきと考察しております。臨床例においても前半4例では離開を認めましたが、バイトを長くすることで後半4例では離開を防ぐことができました(前期4例 $4.8 \pm 1.5\text{mm}$ vs. 後期4例 $7.6 \pm 2.3\text{mm}$, $P < 0.001$)。また、それ以降の多施設共同研究(Goto O, et al. Gastrointest Endosc 2020)でも、バイトを長くするように心掛けることで縫合維持率84%と良好な成績が得られています。

10. pilot studyの創離開の割合等を踏まえると手技の妥当性自体がまだ検証が必要な段階かと思いますが、どのように考えますでしょうか。また、プロトコールにおいて内視鏡での観察が3日後のみで pilot studyで創離開を認めている術後一週間後の内視鏡でのフォローがなく、先行研究の結果を考えると一週間後の観察も必要ではないでしょうか。

【回答】

上述のように、バイトを長くすることによって当該術者の離開率が50%(4例/8例)から0%(0例/10例)に改善されております。さらに、多施設共同研究(Goto O, et al. Gastrointest Endosc 2020)において術後出血を認めた3例のうち、1例は縫合非完遂例、1例は術後1日目の緊急内視鏡で離開を認めた症例、1例は残胃症例であり、術後3日目に縫合維持が確認できた24例(残胃症例除く)では術後出血を認めなかったことから、術後3日目の内視鏡観察は妥当であると考えております。さらに、短期間での複数回の内視鏡検査は患者への負担となること、検査による胃の伸展刺激が縫合部の離開を促進する可能性も危惧されることなどを勘案しますと、EHS後の内視鏡観察は1回のみとするのが妥当と思われまます。

一方、当該の多施設共同研究では30例中1例で縫合非完遂、4例で術後3日目に離解を認めました。この原因に関して、当該研究は机上トレーニングのみで臨床導入した経緯があり、臨床導入までの準備が不足していた可能性が考えられます。その反省も含め今回は机上モデルでのトレーニングに加えて生体ブタでのトレーニング、臨床症例におけるEHS動画の視聴および臨床施行例の見学(1例)を必須とすることとしました。実際には机上トレーニングのみでも臨床10例において離開を認めなかった術

者も存在していることから、ある程度の結果のばらつきは想定されるものの、EHS そのものの妥当性はすでに検証できていると考えております。

11. 先行研究において、30 例中 3 例が術後出血を来しており、そのうち 2 例が創部の離開を起こしている症例です。前述のように創離開について技術的な懸念がある状況で、この結果は本技術の有効性を示すのに必ずしも十分とは言えないと考えますが、どのように考えますでしょうか。

【回答】

前述の通り、臨床導入前のトレーニングが不十分であったと考察し、生体動物を用いたトレーニングに加え、より臨床に即した準備として臨床症例の動画の視聴と実臨床での見学を導入前の必須条件としました。臨床症例の動画に関しては、前庭部病変、胃角部病変、小弯病変、体上部病変のように、ある程度異なる環境での縫合動画を用意し、未編集で視聴していただくこととします。

12. 抗血栓薬の中止に関しては、各学会がガイドラインを作成していますが、研究計画書等にはそのようなガイドラインを使用した適応症の設定などの言及がなく、この技術が必要となる背景が不明です。研究計画書に上記ガイドライン等を引用し、この技術を適用すべき患者に対する考察を記載すべきではないでしょうか。

【回答】

日本消化器内視鏡学会から提案されたガイドラインは日本神経学会、日本脳卒中学会、日本血栓止血学会、日本糖尿病学会、日本循環器学会の各学会と合同で作成されたものであり、他分野からの提言がすでに包含されていると考えられます。さらに、内視鏡治療における抗血栓薬の取り扱いに関しては日本消化器内視鏡学会のガイドラインを参考にすることが最も妥当であり、そのガイドラインにおいて ESD が出血高危険度手技とされている状況で、さらに出血を助長する可能性のある抗血栓薬継続内服症例に対して、出血リスクを最小限にする手段として EHS を適応する妥当性は十分にあると考えております。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃内視鏡的手縫い縫合術

令和2年6月8日

所属・氏名：日本医科大学附属病院消化器・肝臓内科
後藤 修

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. 一般に縫合の目的は、離れていた組織同士を一定時間糸などで寄せ合わせることで、生体組織の癒合反応が成立するようにすることです。また、離断された組織である場合には、そこからの出血を防止する目的もあります。本技術はESDによる早期あるいは一定期間経過したあとに発生する出血を防止するために、ESDによってできる欠損を完全に縫合被覆することが目的だと思われます。しかし、豚を用いた実験では、全例で本技術による閉鎖に失敗しております（縫合1週間後には6頭全例で縫合部が哆開しています）。研究者は豚の粘膜下層が人より厚いためだと考察していますが、厚くて強いのであればむしろ縫合は容易であるはずで、この研究の結果は、縫合することでむしろESDによってできた潰瘍の治癒が遷延する可能性があることを示しています。また、ESDの潰瘍は基本的に8週間以内に自然治癒することが知られています。したがって、動物実験で、ESD後に①何もしない、②クリップで閉鎖、③本技術で閉鎖、の3群の創治癒過程をしっかりと経時的に検討することが必要ではないでしょうか。

また、本研究では縫合3日後の内視鏡による検査しか検討の予定が無いようですが、人における本技術施行後の治癒過程についても、1週間後と4週以降の少数のデータがあるだけです。本技術による治癒過程の詳細な検討など、安全性に関する基礎的、臨床的検討を進めたのちに、臨床応用すべきだと思いたすがいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘の動物実験においては、机上実験終了後に初めて行った生体での評価であったことから、縫合法自体がまだ手技的に未確立であったことによる影響も否定できません。その後、それまでの動物実験と臨床試験から得られた経験を踏まえ、バイトを長く確保しピッチを短くすることを心がけたうえで、①何もしない、③本技術での閉鎖、の2群各12病変における創治癒過程の組織学的検討を目的とした動物実験を施行しております¹⁾。結果、生体ブタであっても1週間後、2週間後、3週間後のいずれの時期であっても100%縫合が維持され（図1）、組織学的には縫合群で有意に粘膜上皮および粘膜筋板の早期癒合を認めました（図2）。なお、②クリップ閉鎖に関しては、ESD後粘膜欠損部辺縁同士に距離がありクリップが届かないこと、および粘膜辺縁が内反するためクリップ先端がスリップしてしまうことから、閉鎖自体が内視鏡的に困難であり、仮に閉鎖できたとしても、初期の机上実験²⁾で縫合群に比しクリップ閉鎖群（ここでは内視鏡的ではなく切除胃を開いて手動でクリップ閉鎖しました）で

有意に強度が劣ることを示しておりましたので、クリップ閉鎖後の創治癒過程の経時的な検討は不可能かつ不要であろうと考え、この動物実験では条件設定を行いませんでした。

上記実験により、本手技が ESD 後潰瘍面の保護作用を有するだけでなく、創傷治癒そのものに寄与していることが示せたと考えております(図 3)。したがって、少なくとも本技術が ESD 後潰瘍の治癒を遅延させる可能性は否定的であり、縫合が完了した後に安全性を脅かす事象が発生する可能性は考えにくいと思われます。

臨床例においては、すでに論文化された少数の探索的試験 8 例³⁾および多施設共同試験 30 例⁴⁾に加え、抗血栓薬服用者を対象とした単施設臨床研究 20 例で本手技を施行しております。抗血栓薬継続下に胃 ESD 後本手技を行った結果、20 例 22 病変で全例術後 3 日目に縫合維持が確認され(100%)、重篤な有害事象の発生なく術後出血は 1 例も認めませんでした(中間報告が学会発表されております⁵⁾)。この試験も含め、現在までに本手技を施行された臨床 58 例における内視鏡検査は 8 例で 1 週間および 4 週後に、50 例で 3 日後および 2 か月後に施行され、いずれの症例においても治療後少なくとも 2 か月後までは実施施設の外来で経過観察をされている状況で、全例で本手技に関連する退院後有害事象を認めないことから、縫合後の創部の安全性はすでに担保されていると考えます。

以上より、本技術の安全性に関わる事象は管腔内での針の取り扱いや縫合時の出血などがメインであり、安全性を確認することを目的とした創部評価は現時点で得られている動物実験および探索的臨床研究(内視鏡による直接的な評価だけでなく経過観察による間接的な評価も含みます)の結果で十分であると考えます。しかし、本試験の安全性をさらに高める意味で、効果安全性委員会に試験中止の是非の判断を仰ぐ基準をより明確・厳格にすべく、「試験期間を通じて 5 例の重篤な有害事象が発生した時点」という条件を追加しました。

なお、ブタの(粘膜下層ではなく)粘膜は概ねヒトより厚いことが知られておりますので⁶⁾、縫合時に針の刺出に難儀することはしばしばですが、「的が大き」という意味においてはご指摘の通り縫合自体は容易と解釈できます。したがって、なおのこと本技術習得初期のトレーニング、すなわち適切な持針器の使用法や運針などの基礎的な事項を会得するうえで、ブタを使用することは理にかなっているのではと考えております。



図1. 縫合群(左)と非縫合群(右)の内視鏡画像
縫合群ではいずれの時期でも縫合が維持されている。

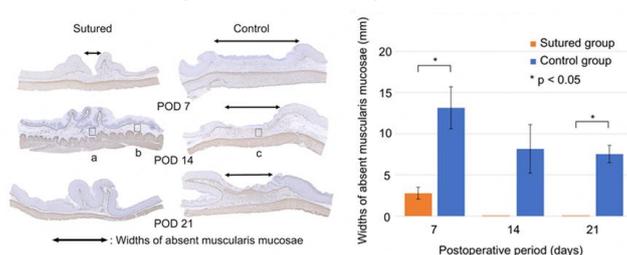


図2. 縫合群(左)と非縫合群(右)の縫合部組織像
縫合群で有意に粘膜上皮および粘膜筋板の早期癒合を認める。

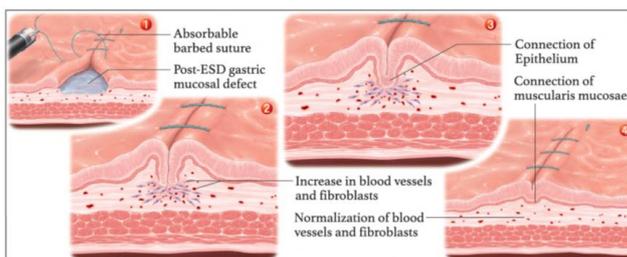


図3. 縫合部の治癒過程
早期に粘膜・粘膜筋板が癒合することで治癒が促進される。

(Akimoto T, et al. Gastrointest Endosc 2020より転載)

1. Akimoto T, Goto O, Sasaki M, et al. Endoscopic suturing promotes healing of mucosal defects after gastric endoscopic submucosal dissection: endoscopic and histological analyses in in vivo porcine models (with video). *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1172–82.
2. Goto O, Sasaki M, Ishii H, et al. A new endoscopic closure method for gastric mucosal defects: feasibility of endoscopic hand suturing in an ex vivo porcine model (with video). *Endosc Int Open* 2014; 2: E111–6.
3. Goto O, Sasaki M, Akimoto T, et al. Endoscopic hand-suturing for defect closure after gastric endoscopic submucosal dissection: a pilot study in animals and in humans. *Endoscopy* 2017; 49: 792–7.
4. Goto O, Oyama T, Ono H, et al. Endoscopic hand-suturing is feasible, safe, and might contribute in reducing bleeding risk after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicenter pilot study. *Gastrointest Endosc* 2020; 91: 1195–202.
5. 飽本哲兵、後藤修、矢作直久. 胃 ESD 後出血に対する内視鏡的手縫い縫合法の可能性: 組織学的検討と臨床評価. *Gastroenterol Endosc* 2019; 61: A619(会議録).
6. Horii J, Goto O, Shimoda M, et al. Which part of a porcine stomach is suitable as an animal training model for gastric endoscopic submucosal dissection? *Endoscopy* 2016; 48: 188–93.

2. 3施設が行った臨床研究では、施設間で手術時間、創部の完全閉鎖率に大きな差があります。

例えば施設 A、B、C の縫合時間はそれぞれ、平均 46.2 分、47.1 分、59.2 分と施設 C で長い傾向が見られます。また、完全閉鎖率は施設 A、B ではいずれも 100%ですが、施設 C は 50%にすぎません。つまり本技術が必ずしも容易なものではなく、今後試験施設を広げるときには、技術の質の担保が重要であることを示唆しています。1 例立ち会うとか、画像を見るだけで、安心して治療を受けられるレベルに達するのかが検証されていないので、今回提示された計画では不安が残ります。豚を用いたトレーニングも、その具体的な内容が提示されていません。最初の 3 例は施設 A あるいは B の経験者が立ち会い、安全な手技が確立したことを確かめる必要があるのではないのでしょうか。

【回答】

生体ブタのトレーニングに関しては経験者の指導のもと 6 時間程度のトレーニングを想定しております。先行研究のデータから、1 病変につき約 45 分程度要すると考えられますので、1 回で約 8 病変分のトレーニングが行えることになり、ブタとはいえ生体での安全性を担保できる程度にまでは本手技の上達が見込めると想定されます。とはいえ、臨床における安全性の担保がより重要ですので、ご指摘に従い臨床例における経験者の立ち合いを新たな基準として設定することにいたします。したがって、生体ブタによるトレーニングを「本手技の開発者による指導のもと、生体ブタを用いた 6 時間程度のトレーニング」と具体化し、かつ「初回 3 例は本手技開発者の指導のもと実施する」という基準を新たに設定しました。すなわち、本技術の新規導入施設においては、

- ①臨床症例における EHS 動画の視聴(3 時間)
 - ②机上モデルでのトレーニング(30 針以上)
 - ③本手技開発者指導による生体ブタを用いたトレーニング(6 時間)
 - ④臨床施行例の見学(1 例)
 - ⑤初回 3 例は本手技開発者の指導のもと実施
- という基準を設けることとしました。

3. 採血検査は重要な情報が得られますので、ESD 当日、ESD3 日後も検査したほうが良いのではないのでしょうか。

【回答】

本試験においては、術後出血を「術後に明らかな吐下血を認めた場合、もしくは治療前と比較し血清ヘモグロビン値 2g/dl 以上の低下を認め、処置部からの出血が疑われた場合に緊急内視鏡検査を行い、縫合部からの出血もしくは胃内に貯留する血液を認めた場合」と定義しております。術後出血に関しては、実際に出血をきたしてから血液検査データが異常値を示すまで 1 日程度の時間のずれが生じます。ESD 終了後から翌日朝の血液検査のデータが判明するまでの時間は 24 時間以内であり、仮にその期間内に急激な血清ヘモグロビン値の低下をきたすほどの術後出血があったのであればそれ以前に「明らかな吐下血」が生じているはずであると考えます。同様の理由で、ESD 当日に重篤な有害事象を想起させるような血液検査異常が現れるとすれば、それ以前に何らかの自覚症状が認められるはずであると想定されます。有症状時に診察および適切な検査を行うことはプロトコールで規定するまでもなく当然の医療行為と考えておりますので、その判断は担当医に委ねられることとなります。以上の理由により、ESD 当日の血液検査情報によって得られるメリットは術後の経過観察と ESD 翌日の血液検査で補填できると考えます。

一方で、ESD 後しばらく経ってからは、明らかな吐下血として検出しにくい持続する出血や、現時点で想定しえない有害事象の可能性を想起させる手段としての血液検査が重要な情報になるかもしれません。ご指示に従い、ESD3 日後の血液検査を追加することにしました。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：胃内視鏡的手縫い縫合術

令和2年9月15日

所属・氏名：日本医科大学附属病院消化器・肝臓内科
後藤 修

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. 抗血栓薬には抗凝固薬と抗血小板薬があり、各々の適応は異なることや併用の適応などもある程度正確にできると思われま。例えば抗血小板薬の適応となる動脈硬化症に併発した脳梗塞の患者においては Essen Stroke Risk Score でリスクをある程度数値化でき、これを心筋梗塞にも拡大適応することで対象のリスクの明確化は可能と思われま。また抗血小板薬 2 剤を長期にわたって投与する適応は極めて限られており、通常 1 年以上の併用は推奨されていません。この辺りを詳細に検討して、あいまいな「抗血栓薬休薬による血栓塞栓のリスクが内服継続による術後出血のリスクを上回ると臨床的に判断される」という表現は避けるべきではないでしょうか。(本研究の対象者は ESD で治癒できるような早期胃がんですので、多くの場合抗血小板薬の併用期間終了まで待つことは可能と思われ、「がんだから治療をすぐせねばならず、血栓塞栓リスクと出血のリスクのどちらかを選べ」と迫る必要はないのではないのでしょうか。2 剤併用の時期を過ぎてからなら相応に血栓リスクは下がっているため短期間の中止によるリスクも低下していると思われま。)

【回答】

貴重なご意見ありがとうございます。ご紹介いただきましたスコアリングも含め、血栓塞栓症のリスク評価は臨床的に有用と思われま。一方で、ESD 後出血と血栓塞栓症はいずれも患者さんへの不利益につながりますが、双方のリスクを、頻度と重症度を加味しつつどのように比較すべきなのか、判断が難しいところではあります。ESD 時の抗血栓薬の休薬可否におけるそれらスコアを用いた判断が一般的でない理由はそのような背景もあるのではないかと考えま。とはいえ、「抗血栓薬休薬による血栓塞栓のリスクが内服継続による術後出血のリスクを上回ると臨床的に判断される」という部分があいまいであるというご指摘は真摯に受け止め、当該施設における循環器内科や脳神経内科(もしくはそれに準ずる科)にコンサルトを行い、休薬の可否について指示を仰ぐこととし、その判断に疑義が生じた際は、症例選定に関する第三者専門家に判断を委ねることとすることで、その判断に客観性を持たせることといたしました。

また、治療時期に関して、患者様は癌と診断された以上できるだけ早めの治療を希望されま。我々も個々の症例においてどの程度治療を延期させてよいかの判断が難しいのも事実であります。また、検診などで拾い上げられた早期胃癌に対して、治療を延長させた結果内視鏡的に非治癒切除となり追加外科手術の適応となることは我々としても患者側としても極力避けたいところでありま。しかし、比較的早期に抗血栓薬が休薬できる時期が来る

のであれば、その時期を待って休薬のうえ治療に臨むべきであることはご指摘の通りであります。したがって、当該施設における循環器内科(もしくはそれに準ずる科)に休薬可能となる時期についてもコンサルトを行い、その時期以降の治療を希望した患者は休薬のうえ ESD を行う予定とし、本試験から除外することとしました。

2. 研究対象を明確にするために、共同研究者に複数の循環器内科や脳神経内科の専門家を加えるべきと思われます。また、仮に対象をリスクスコアや条件記載として明記できないというならば、独立した第三者的研究者(他施設の経験豊富な循環器内科医が望ましい)が事前に試験参加の適応かどうか、つまり休薬はリスクが高く短期間といえども不可能である、ということをご自身の症例で判定するシステムとすべきではないでしょうか。

【回答】

貴重なご提案ありがとうございます。回答1のように、当該施設における循環器内科や脳神経内科(もしくはそれに準ずる科)にコンサルトを行い、休薬の可否および休薬可能時期について指示を仰ぐこととし、その判断に疑義が生じた際は、第三者的研究者に判断を委ねることとしました。

3. もし、抗血栓薬の中止が致命的で、絶対に休薬すべきでない患者だけを対象とするならば、病変自体では ESD 適応であったとしても、止血に関してより確実な腹腔鏡下の胃内手術や LECS という選択も考えられます。そう考えるとお示しいただいた閾値や期待値は甘すぎると考えられます。

一方、血栓発生リスクのもう少し低い群を対象に休薬して通常 ESD をするか、休薬せずに ESD+粘膜縫合をするかを将来的に検討するというスキームも考えられます。この技術が本来どこにどう用いられるべきか(保険適用の対象)を十分に検討して計画を進めるべきだと思いますが、どのようにお考えか説明してください。

【回答】

ご提案、誠にありがとうございます。この点においても ESD 後出血のリスクと外科手術のリスクをどのように比較するかという問題に帰結しますが、「抗血栓薬の中止により想定される血栓塞栓症のリスクおよび ESD による術後出血のリスクがいずれも高く、かつ致命的な転機を取りかねないと判断された場合」を除外基準に明示し、外科的な治療法あるいは経過観察をお勧めすることとしました。この基準に該当する症例は実際にはそれほど多くはないとは思いますが、この判断は日常診療においても合理的であるため、それほどまでに ESD を行うことが高リスクであると考えられる症例は抗血栓薬服用者に対する ESD の既報においても除外されていると考えられます。したがって、本試験にてそのような症例を除外したとしても、既報を参照した本試験のデザインが大きく変更することはないと考えます。

将来的な保険適応の対象としては、ご指摘のように、血栓塞栓症リスクを考慮すれば抗血

栓薬の継続が望ましいが、その状態での ESD を回避せざるを得ないほど術後出血リスクが高くはないと判断される症例が良い適応と考えております。これは、ガイドラインにて「出血高危険度の消化器内視鏡において、抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が好ましい」とする提言に矛盾しないものと考えております。なお、安全性の担保に関連して、手技を実施する術者要件についても実施計画書に追記しました。

4. リスク推定の論文はすべて 2005 年までの論文で、DOAC 服薬例を対象としていません。また本研究の評価者が文献検索しメタアナリシスを調べましたが、検索された二つの論文とも出血イベント(脳出血や消化管出血)後に服薬中止した群(血栓イベントが出現するまで再開していない)と再開した群の長期間の比較であり、短期間中止の影響を評価した論文を発見することはできませんでした。ESD 実施後 1-2 週間の休薬ができればほとんど後出血はないと考えられますので、そのような短期間の休薬の影響のデータを提出していただけますでしょうか。

【回答】

ご意見ありがとうございます。おっしゃる通り、ESD 後 1-2 週間の休薬ができれば後出血率は出血低リスク群と同程度にまで低減できると考えます。むしろ、血栓塞栓症高リスク症例に対して 1-2 週間であっても休薬することによる血栓塞栓症の発生が懸念されます。抗血栓薬短期間休薬(抗凝固薬の場合はヘパリン置換症例を含む)時の血栓塞栓症発症例について、先日の回答書にて列挙した文献の中から、休薬期間に関するデータがあるものをピックアップしました。

<抗血小板薬>

・Sibon I. et al: Neurology 2004; 62: 1187-1189.

脳血管障害(くも膜下出血を除く)320 例における抗血小板薬服用状況に関する後方視的解析。虚血性イベントを発症した 289 例(90.3%)中、13 例 (4.5%)で抗血小板薬をイベント前に休薬しており、休薬からイベント発生までの期間は平均 7.4 日(範囲:6-10 日)であった。休薬期間の詳細は不明だが、抗血小板薬であることから概ね 1 週間前後と推定される。

・Maulaz AB. et al: Arch Neurol 2005; 62: 1217-1220.

アスピリン服用者における虚血性脳卒中イベント発症群(309 例)と非発症群(309 例)を後方視的に比較したケース・コントロール研究。休薬症例はイベント発症群 13 例(4.2%)、非発症群 4 例(1.3%)($p=0.03$)であり、休薬・イベント発症群 13 例における休薬からイベント発生までの期間は平均 9.6 日、中央値 7 日であった。本文献も休薬期間の詳細は不明だが、抗血小板薬であることから概ね 1 週間前後と推定される。

<抗凝固薬>

・Wahl MJ. et al: Arch Intern Med 1998; 158: 1610-1616.

抗凝固薬服用者における歯科治療時のリスクに関するメタ解析。抜歯治療のために抗凝固薬を休薬した 493 例(ヘパリン置換症例を除く)において 5 例(1.0%)で血栓塞栓症イベント発生、うち 4 例が死亡。5 例における休薬開始からイベント発生までの期間は中央値 12.5

日(範囲:5-19日、1例は記載なし)、休薬期間は1例(9日)以外記載なし。

- Furuhata T, et al. Gastric Cancer 2017; 20:207-214.
- Yoshio T, et al. Dig Endosc 2017; 29: 686-694.
- Gotoda T, et al. Endosc Int Open 2017; 5: E653-E662.
- Sato C, et al. World J Gastroenterol 2017; 23: 5557-5566.
- Sanomura Y, et al. Digestion 2018; 97: 240-249.
- Harada H, et al. Endosc Int Open 2017; 5: E348-E353.
- Toya Y, et al. Dig Dis Sci 2020; 65: 557-564.

各文献ではイベント発生が少ないため一括で解析。ガイドラインに準拠して抗凝固薬を取り扱った402例中、血栓塞栓症発生数は4例(1.0%)であった。ESDからイベント発症までの期間は2日、3日、7日、3か月後。3例はヘパリン置換症例、1例はワーファリン継続症例。

以上を概観いたしますと、血栓塞栓症イベントは休薬あるいは他剤置換後比較的早期(1-2週間)で発生する傾向があるといえます。したがって、ご指摘のように1-2週間の休薬を行った場合、その期間中に血栓塞栓症をきたすことが危惧されます。

前回からのご指摘を受け、休薬可能な症例は対象にしないことといたしました。したがって、心臓や脳における原疾患の悪化するリスクとESD後の後出血のリスクを吟味しても、休薬することのリスクが上回る患者様が対象となります。

5. 回答において挙げられた参考文献の1(Sibon)と2(Maulaz)は血栓塞栓イベント発生例だけを対象にして、休薬の関与を評価しているだけで、休薬例全例を対象にイベントがどの程度発生するかを評価することは難しいと考えます。また4(Blackler)の文献では、心房細動を持つ患者における抗凝固薬の中止による脳塞栓のリスクは0.31%と低いとされ、よりハイリスク患者に絞ると3%程度となると記載されており、ハイリスクの内容を吟味して、この対照群を本研究の対象選択根拠とすべきではないでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。日本消化器内視鏡学会のガイドラインでは「ワーファリン等抗凝固薬療法中の休薬に伴う血栓・塞栓症のリスクは様々であるが、一度発症すると重篤であることが多いことから、抗凝固薬療法中の症例は全例、高危険群として対応することが望ましい。」と記載されており、日常診療同様、本臨床試験でも本ガイドラインを遵守することとしております。ご指摘のように、血栓塞栓症イベントの発生頻度そのものは低いと考えられますが、上記ガイドラインに示してある通り、発症時の重篤度も加味した場合、偶発症のインパクトを一律に数値で比較するのが難しいところがあります。

今後の本手技の普及性を考慮しても、ガイドラインに準拠した方針を選択するのが妥当と判断しておりますが、ご指摘のように血栓塞栓症リスクをさらに吟味すべく、上述のように循環器内科もしくは脳神経内科の専門家へのコンサルトを必須とすることといたしました。

6. 抗血栓薬継続下のすべての外科的処置(ESDを主とした内視鏡的切除、胃内腹腔鏡下切除、LEGS)を行う場合は出血リスクと血栓塞栓リスクはトレードオフの関係です。休薬により血栓塞栓リスクは増えますが、術中・術後出血しにくくなることが考えられ、そのためにがんの治療として完全な切除が行える率が増えることが考えられます。服薬継続例においては術後出血のリスクもさることながら、ESD中の出血が多くなり、正確ながんの完全切除が難しくなり、結果的に不完全切除となって、再度の切除や外科手術が必要になったりする可能性も含まれて来ると思います。術中の穿孔例、不完全切除例、分割切除例、術中の血栓塞栓を含む発生などを除外して、縫合術が完全にできた例における術後出血の発生率で評価しようとしています。それは妥当ではないと考えます。

これらの条件においては評価対象技術である「内視鏡下の縫合治療」は中止すべき場合もあると思われ、この研究のプライマリーエンドポイントとしては、よい条件下で実施できた縫合実施患者における後出血とするのは不適切ではないでしょうか。将来、がんの治療切除が安全に行えたかどうかを他の選択肢と比較する必要があると考え、プライマリーエンドポイントは、術後2週間で重篤な合併症(輸血を要する出血や血栓塞栓)が発生することなく局所の根治的治療が完結する患者の割合とすべきではないでしょうか。(ただし、これには術前深達度診断の誤りでのみ非治癒となったものは含めず。)

【回答】

重要なお指摘ありがとうございます。「ESD中の出血が多くなり、正確ながんの完全切除が難しくなり、結果的に不完全切除となって、再度の切除や外科手術が必要になったりする可能性も含まれて来ると思います。」という点に関して、我々が検索しえた限りでは有用なエビデンスを得ることができませんでした。その要因として、実際のESDにおいては、抗血栓薬や凝固薬を内服中の患者さんでも術中出血が増えるということはほとんど実感がなく、抗血栓薬内服の有無、あるいは休薬の有無によって対処法を変えることがないため、と考えます。これはESDという手技自体が外科手術同様、組織の剥離前に血管を視認し、予防止血を行いながら切除を進めることに起因しております。また、術中出血が生じた場合でも、高周波ナイフもしくは止血鉗子を用いた止血においては、血管を凝固焼灼し血管壁を変性させることが主なメカニズムであり、血液の一次止血機能に依存しているわけではないこともその理由になるかと思えます。したがって、抗血栓薬の継続によってESDの手技としての精度が落ちる可能性は低いと考えます。

しかしながら、ご指摘の点に関しても本試験にて明らかにすることが重要と考えます。したがって、主要評価項目を含む評価は、ESD中の穿孔例や分割切除例など中止基準に該当した症例も含めたintention-to-treat解析にて行うことを基本とし、そのうえでESD治療成績(ESD完遂率、一括切除率、術中偶発症発生率)を副次的評価項目に加えることで、本試験の妥当性および安全性を評価することとしました。

7. 前述したようにプライマリーエンドポイントは、術後 2 週間で重篤な合併症(輸血を要する出血や血栓塞栓)が発生することなく局所の根治的治療が完結する患者の割合とすべきであることから、期待値、閾値を算定し、症例数を見直す必要があるのではないのでしょうか。また、総症例数から計算して何例の「合併症のない局所の根治達成」を満たさない症例が発生したら閾値を守れないかは算出でき、その数に達した場合は試験を中止とすべきではないのでしょうか。1 年で終了することを前提として必要症例数や、期待値、閾値を設定していただいておりますが、前述の通り、プライマリーエンドポイントを考慮して設定し直す必要があると考えますがいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘のように、抗血栓薬継続下での ESD が重篤な合併症(輸血を要する出血や血栓塞栓)なく行われるか、という点は確かに重要ではございますが、この点を主要評価項目とする試験を行うとした場合、むしろ内視鏡的手縫い縫合法は行わないほうがよりバイアスの少ないスタディデザインになると思われれます。また、単剤服用例も含みますが、抗血栓薬継続下での ESD+内視鏡的手縫い縫合法の ESD 完遂率は 100%(35 例/35 例: 3 施設共同研究の 15 例+単施設探索的研究 20 例)であり、現時点で、本試験のデザインにおいて ESD の治療成績が低下するという危惧は払拭できているのはと考えております。

今回は内視鏡的手縫い縫合法が保険適応に足る有効な手技であるかをご判断いただきたく先進医療申請させていただいておりますため、上記の如く抗血栓薬内服下での ESD 成功率は副次的評価項目での評価とさせていただければ幸甚に存じます。何卒ご容赦いただけましたら幸いです。

8. 説明文書の内容が患者の視点に立っていません。臨床研究は治療の一環として取り組まれるものであり、以下のような順番が妥当であると考えます。

- 1)この試験の対象となっている当該患者さんの胃がんとしての病状、標準的な治療方針、抗血栓薬を服用している併存疾患の状況、この状況で生じる出血と血栓塞栓リスクのバランスの問題
- 2)この試験の意義
- 3)治療法の詳細
- 4)この治療法の予測される利点と欠点
- 5)試験の登録から治療に至る流れ
- 6)試験の参加が自由であること
- 7)試験に参加しない場合の他の治療法(開腹手術、胃内腹腔鏡下手術、LECS などを含む)、そしてそれぞれの利点と欠点
- 8)治療費について
- 9)合併症や偶発症における補償に関して
- 10)研究組織と研究費
- 11)利益相反について

12)倫理審査について

13)プライバシー保護に関して

14)試験に参加後の追跡に関して

15)質問の自由、などとなると考えますが、修正いただけますでしょうか。

【回答】

ご指導ありがとうございます。先進医療実施届出書に記載されていた項目の表現をできるだけ残す形で、ご指摘の順番になるように内容を修正いたしました。

以上

先進医療会議事前評価担当構成員からの指摘

1. 適応疾患と適応患者の状況に関する整理が不十分と考えます。
 - ・ 血栓薬とひとまとめにしていますが、適応を明確にするために抗血小板薬と抗凝固薬に分けて客観性のある休薬不可能な条件を規定すべきです。
また、「各施設の循環器内科や脳神経内科の判断」というのは極めてあいまいです。後の保険診療を考慮するならば、明確な定義が必要となると考えます。
 - ・ 前回の疑義事項3に対する回答で、抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症リスクおよびESDによる術後出血リスクがいずれも高く、致命的な転機もとりかねない患者は除外するとされていますが、休薬すればESD術後の出血リスクは低減しますので、両方ともリスクが高いということはありません。
 - ・ 上記との関連において、休薬が困難な抗血栓薬服用者には、ごく早期の胃がん以外に、心血管系あるいは脳動脈系において重篤な背景疾患があるわけで、平均では5年以上かかって進行癌に移行するとされている早期胃がん、生命予後としては10年程度もあり得るような患者さんです。その多くは、海外ではdysplasiaと診断されるような病変だとすると、治療をするのが良いかどうか検討の余地があります
2. Primary endpointとしてあくまで術後出血率を変えておられませんが、治療の目的が後出血無く、完全切除をする事であるので、以前の提言通り、術後後出血無く根治的ESDができた割合とすべきではないかと思えます。指摘事項の回答から見ると、抗血小板薬、抗凝固薬に関して、別々に休薬なしでの、ESDの安全性データが無いというように見受けられます。ベースラインが不確実なデータとなると、検証仮説が成り立ちません。ただ、十分検証されてはいないですが、休薬無しでESDをすると後出血することが多いという傾向はありそうです。
3. 2cm以下病変なら、ESD後の粘膜を端から寄せて行けば、クリップにて粘膜を完全にあるいは適度に寄せることは難しいという内視鏡医も少なからずいます。研究者らはプロトコルでこの方法は難しいし、有効性は確かでないとしています。根拠は不十分です。もし適応や対象患者の背景に関する妥当性が得られるならば、この手技は保険適応のあるクリップでの閉鎖と比較すべき、それも優越性試験を実施する必要があると考えます

先進医療の内容 (概要)

| |
|---|
| 先進医療の名称：胃内視鏡的手縫い縫合術 |
| <p>適応症：</p> <p>抗血栓薬継続服用下での内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD：Endoscopic Submucosal Dissection）予定の2cm以下の早期胃癌</p> |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>近年の内視鏡治療手技の開発・普及によって、早期胃癌や胃粘膜下腫瘍などの胃腫瘍に対して、より低侵襲な内視鏡治療が試みられるようになった。なかでも1990年代後半に考案されたESDは、病変周囲の粘膜下層に局注を行った後、専用の高周波ナイフにて病変周囲の粘膜を切開し、病変直下の粘膜下層を剥離して腫瘍を一括切除する方法であり、切除可能な病変の大きさに関して制約がないことから、リンパ節転移の可能性が極めて低い早期胃癌に対する最も低侵襲な根治切除法として普及している。</p> <p>ESDの偶発症として、病変切除後の粘膜欠損部からの術後出血および遅発性穿孔が挙げられる。胃ESD後の出血は約5%程度に発生するとされ、周術期における酸分泌抑制剤の使用や切除直後の露出血管凝固処理など、術後出血率を低減するための様々な研究が行われているものの、粘膜欠損部が胃酸や食物の刺激に常に暴露されている状況においては依然としてその発生を完全に抑えることができないのが現状である。また、昨今、様々な疾患を抱えた患者に対して内視鏡治療を行なうケースが増加してきており、その中でも抗血栓薬服用者は術後出血率が明らかに高い（20-30%）⁶と報告されている。今後は高齢化が更に進む日本において、このような「出血ハイリスク群」への内視鏡治療の件数は一層増加すると想定される。現在、日本消化器内視鏡学会などが策定した「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」⁷をもとに、抗血栓薬服用者に対しては術後出血予防を目的に、術前に休薬や置換した上で、ESDは実施されている。但し、休薬による血栓発生リスクの高まりも否定できないだけでなく、置換や休薬せずにESD実施したいという強いニーズもあり、後出血の発生率を低減させるために粘膜を閉鎖し維持させることは今後より重要になるものと想定される。</p> <p>また、発生率は極めて低いもののESD後の粘膜欠損部に遅発性に穿孔が生じる症例もあり、状態の悪化や入院期間の延長を余儀なくされる場合がある。したがって、上記のような術後偶発症を危惧し、術後1週間程度は入院にて経過観察を行っているのが現状である。</p> <p>内視鏡治療後粘膜欠損部に生じる上記のような偶発症を回避しうる手段として、EHSが考案された。これは、外科手術で通常用いられている針付き縫合糸を用いて、粘膜欠損部を内視鏡的に連続縫合する手技であり、内視鏡クリップなど従来のデバイスを用いた粘膜欠損部の閉鎖とは全く異なるコンセプトである。クリップによる縫縮に比し、外科的な縫合閉鎖のほうが強度、耐久性ともに高いことは自明であり、本手技を病変切除後に追加することで胃ESD術後偶発症がより確実に低減できる可能性が期待される。</p> |

(概要)

軟性持針器および外科用縫合糸を用いて粘膜を内視鏡下に連続縫合する(図 1)。具体的には以下のとおりである。

①縫合糸挿入

体外で右鉗子孔から持針器先端を出して開き、針の尾部より 5-10mm 尾側の糸部を把持する。オーバーチューブより愛護的に挿入、食道を通過させる。糸が尾部まで完全に胃内に入ったことを確認する。

②縫合

針の尾側 1/2-1/4 を垂直に把持する。片側粘膜断端の 8mm 以上外側より刺入し、針先端を粘膜下層から出す。針を持ち直し、引き抜く。反対側粘膜断端の粘膜下層より刺入し、針先端を 8mm 以上粘膜端外側に出す。針を持ち直して引き抜く。縫合糸尾部のループに針を通し、粘膜に固定したのち、粘膜欠損部が完全に閉鎖するまで約 5mm 間隔で適宜糸を締めながら上記を繰り返す。最後に運針方向と逆方向に 1 針かけ、余剰部を内視鏡用はさみ鉗子で切断する。縫合の際、粘膜両端が近接している場合は粘膜両側を 1 回の刺入操作で縫合してもよい。鉗子孔を 2 個有するスコープ(double channel scope)を用いても一つの鉗子孔から把持鉗子を出し、縫合手技を補助してもよい。また、縫合を行っても依然として粘膜同士が密着しないと判断される部位に対する内視鏡クリップの追加は許容することとする。

③針の回収

切断された縫合針の尾部より 5-10mm 尾側の糸部を軟性持針器もしくは把持鉗子で把持し、内視鏡とともに愛護的に抜去し経口的に回収する。挿入時同様、咽頭通過時はオーバーチューブを使用する。

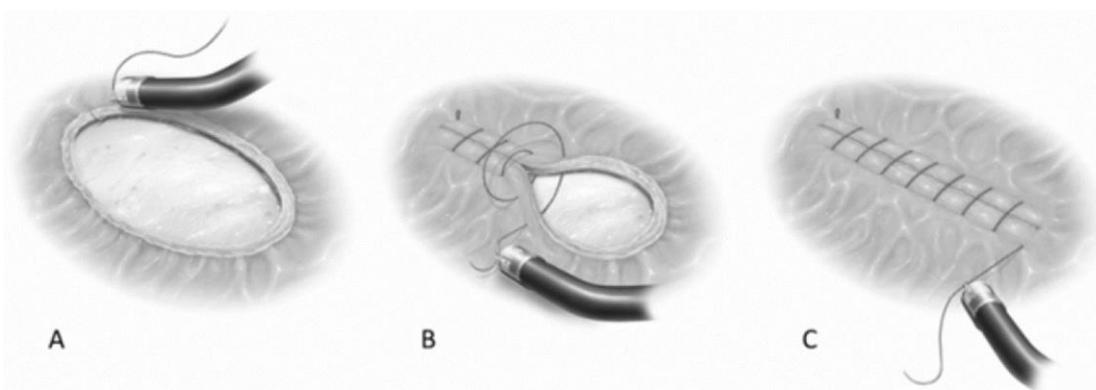


図1. 内視鏡的手縫い縫合のシエマ. A. ESD後粘膜欠損部. B. 連続縫合. C. 縫合終了.

(効果)

上記で述べたように、ESD 後に粘膜を確実に閉鎖し、維持させることは困難とされてきたが、Goto らが考案した軟性内視鏡的に粘膜欠損部を縫合する術式である EHS は、確実

に粘膜を縫合し、維持させることが可能と報告されている。

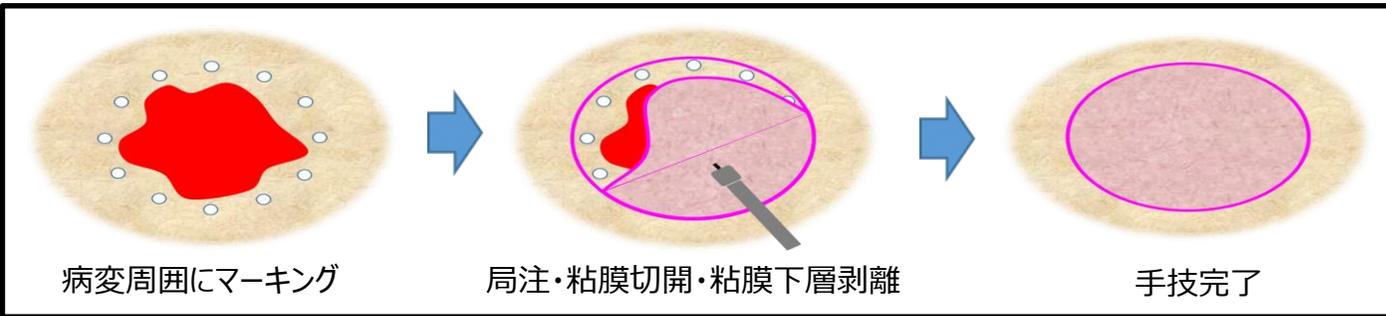
このことから、特に抗血栓薬を服用している患者における術後出血率の低減効果が期待される。

(先進医療にかかる費用)

先進医療としての胃内視鏡的手縫い縫合術として 204,630 円の費用となるが、そのうち医療材料費用の 160,200 円は企業負担となり、結果、当該先進医療の患者自己負担額は 44,430 円となる。

内視鏡的手縫い縫合術 (Endoscopic hand suturing: EHS)

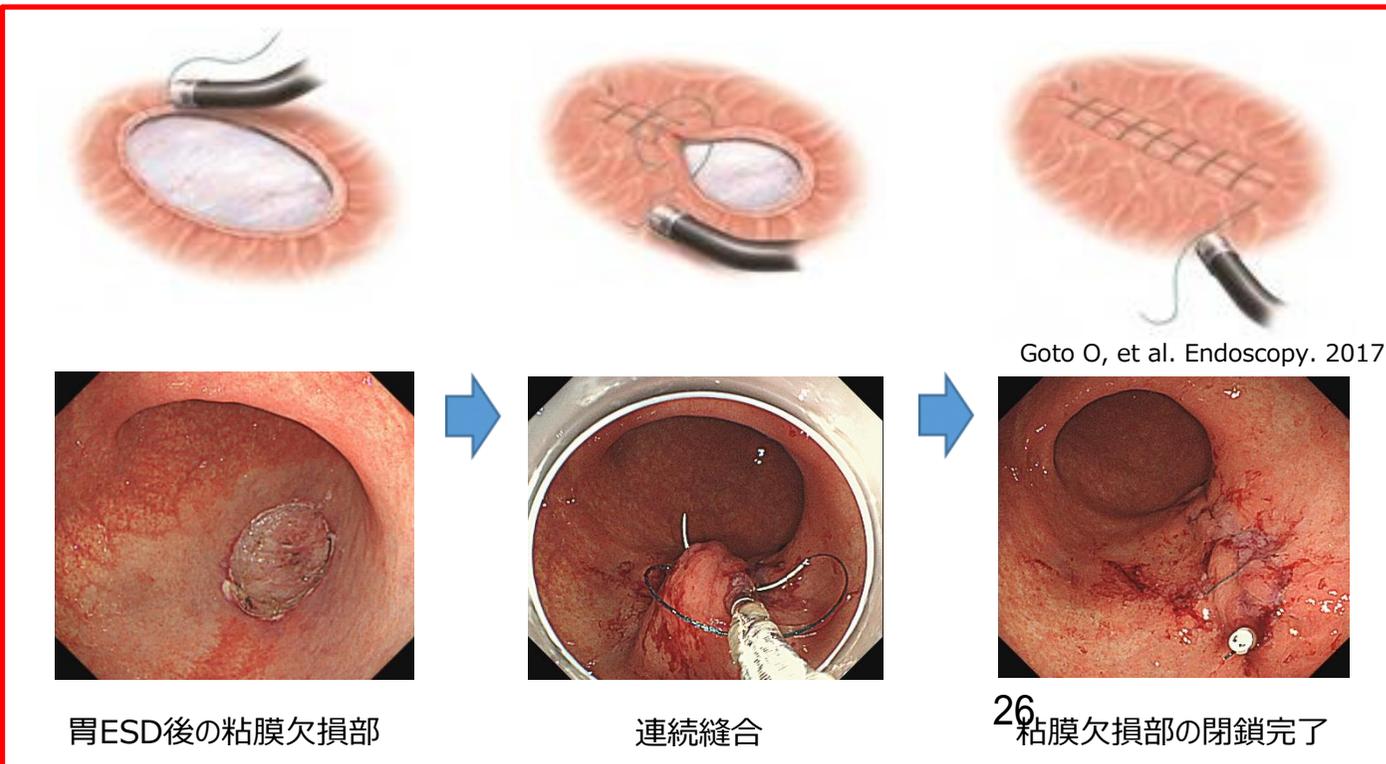
早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection : ESD)



切除後潰瘍からの
術後出血のリスクあり

※術後出血危険群とされる抗血
栓薬服用者において23.4%
Dong J, et al. Gastrointest Endosc. 2017

ESD後に内視鏡的手縫い縫合術(EHS)を実施



■使用予定機器



デイスポ-ザブル持針器



縫合糸



デイスポ-ザブルはさみ鉗子

術後出血リスクの
軽減が期待できる

保険収載に向けたロードマップ

技術名： 胃内視鏡的手縫い縫合術

適応疾患： 抗血栓薬を服用しており、術前に3cm以下の胃癌もしくは胃腺腫(疑いを含む)と診断され、胃の内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD: endoscopic submucosal dissection) にて病変切除された症例

先行研究

- 試験名：胃内視鏡的粘膜下層剥離術後粘膜欠損部に対する内視鏡的手縫い縫合法の実行可能性に関する多施設共同探索的臨床試験
- 試験デザイン：単群探索的試験
- 研究施設：日本医科大学、佐久医療センター、静岡がんセンター
- 被験者数：30例
- 試験期間：2018年12月～2019年6月
- 研究概要：「術後3日目の縫合維持率」を主要評価項目とし、「縫合完遂率」や「術後出血率」、「術中・術後偶発症発生率」などを副次的評価項目として実施
- 研究結果概要：

| | 全体 (n = 30) | 抗血栓薬服用者 (n=15 [*]) |
|------------|----------------------|---------------------------------|
| 縫合完遂 | 29 (97%) | 14 (93%) |
| 術後3日目の縫合維持 | | |
| 完全維持 | 25 (83%) | 12 (80%) |
| 部分離開 | 5 (17%) | 3 (20%) |
| 完全離開 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 術後出血 | 3 (10%) | 2 (13%) |
| 完全維持時の術後出血 | 1 ^{**} (4%) | 1 ^{**} (8%) |

※ 抗血栓薬服用者は全例休薬なし ※※ 術後残胃症例

先進医療

日本消化器内視鏡学会
など学会から要望

- 技術名：内視鏡的手縫い縫合術
- 予定期間：先進医療承認後～
- 予定症例数：60例
- 概要（予定）：抗血栓薬服用者に対する胃ESD後粘膜欠損部への内視鏡的手縫い縫合(EHS: endoscopic hand suturing)の術後出血予防効果の評価。術後出血割合を主要評価項目とした多施設共同前向き単群臨床試験を実施

保険
収載

【患者の除外基準 ※胃癌に対するESD/EMRガイドラインに準拠】

1. 胃切除術後残胃に生じた早期胃癌症例(残胃癌、胃管癌など)
2. 出血傾向がある患者(血小板数5万/mm³未満もしくは抗凝固剤非内服下でPT-INR2以上)
3. Child-Pugh スコアにてB-Cに該当する肝硬変を有するもの
4. 維持透析中の慢性腎不全を有するもの
5. 治療前1か月以内の胃内視鏡治療歴を有するもの
6. 主治医が本研究の参加が不適切であると判断した場合

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）
進行中の臨床試験（無）

【別添 1】「胃内視鏡的手縫い縫合術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・日本医科大学付属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「胃内視鏡的手縫い縫合術」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：

抗凝固薬や抗血小板薬（抗血栓薬）を継続して服用しており、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD: Endoscopic Submucosal Dissection）の術前に2cm以下の早期胃癌と診断され、胃のESDにて病変切除した症例。

効能・効果：

近年の内視鏡治療手技の開発・普及によって、早期胃癌や胃粘膜下腫瘍などの胃腫瘍に対して、より低侵襲な内視鏡治療が試みられるようになった。なかでも1990年代後半に考案されたESDは、病変周囲の粘膜下層に局注を行った後、専用の高周波ナイフにて病変周囲の粘膜を切開し、病変直下の粘膜下層を剥離して腫瘍を一括切除する方法であり、切除可能な病変の大きさに関して制約がないことから、リンパ節転移の可能性が極めて低い早期胃癌に対する最も低侵襲な根治切除法として普及している。ただしESDの偶発症としては、病変切除後の粘膜欠損部からの術後出血および遅発性穿孔がある。特に胃ESD後の出血は約5%程度発生すると報告⁴されており、各医療機関では食事制限や周術期における酸分泌抑制剤の使用や切除直後の露出血管凝固処理など、術後出血率を低減させるようクリニカルパスが作成されていることが一般的である。また術後出血率を低減させるための様々な研究が行われている。一般的に使用されているクリップにより粘膜欠損部が維持された症例では術後出血が極めて低いとの報告⁵もあるが、クリッピングできる大きさの制限やクリップの脱落⁶もあり、既存のデバイスをもって粘膜欠損部を閉鎖・維持することは困難とされている。よって、粘膜欠損部が胃酸や食物の刺激に常に暴露されている状況においては依然として術後出血を完全に抑えることができないのが現状であり、この問題を解決するためには粘膜を確実に閉鎖し、維持させることが必要である。加えて、昨今、様々な疾患を抱えた患者に対して内視鏡治療を行なうケースが増加してきており、その中でも抗血栓薬服用者は術後出血率が明らかに高い（20-30%）⁷と報告されている。特に高齢化が進む日本において、抗血栓薬服用者といった「出血ハイリスク群」への内視鏡治療の件数は今後より一層増加すると想定される。

現在、抗血栓薬服用者に対するESDは、術後出血予防を目的として日本消化器内視鏡学会などが策定した「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」⁸に従い術前に休薬や点滴静注薬剤への置換をおこなったうえで実施されている。加えて術後の食事制限等を実施しつつ、術後1週間程度は入院にて経過観察を行っている。但し、本ガイドラインに従いESDを施行する際には休薬させることで手術時や術後の出血防止や確実な止血といったメリットがある一方で、休薬は血栓や塞栓は脳梗塞や心筋梗塞といった重篤な偶発症を発症させる因子とされており、休薬することで血栓塞栓症が発生した場合には発症後数時間以内に薬物療法や血栓溶解療法、機械的血栓回収などの治療が必要となるなど患者にとって大きなリスクを背負うこととなる。そのため、他剤への置換や休薬をせずにESDを実施したいという消化器内科医のニーズは強いことから、術後出血の発生率を低減させるために粘膜欠損部を閉鎖し維持させることは今後より重要と考える。

上記で述べたように、ESD後に粘膜を確実に閉鎖し維持させることは困難とされてきたが、Gotoらはそれを実現すべく軟性内視鏡的に粘膜欠損部を縫合する「内視鏡的手縫い縫合術（EHS: Endoscopic hand suturing）^{1,2}」を考案し、EHSを行うことでESD後の胃粘膜欠損部を確実に縫合閉鎖し、維持させることが可能であることを少数の単施設探索的臨床研究にて実証した。その後、当院を中心として計3施設でEHSの実行可能性に関する多施設共同探索的臨床研究G-HANDSOME 1 study³を実施した。本研究で

は、術後3日目の縫合維持率を主要評価項目とし、副次評価項目で縫合完遂率、術後出血率、偶発症発生率（術後出血率を除く）、縫合時間などを評価した。胃ESDを施行した30例（抗血栓薬非服用者：15名、継続服用者：15名）を対象としてEHSを実施した結果、29例（97%）で縫合完遂した。なお、ESD後の粘膜欠損部の平均値は 37.3 ± 7.0 mmで、縫合時間の平均値は 46.2 ± 17.0 分であった。術後3日目の時点で縫合が維持された症例は25例（83%）であり、一部離開は5例（17%）、完全開放となった症例はなかった。3例で術後出血が発生したが、抗血栓剤継続服用者14例（残胃例を除く）における術後出血症例は一部離開症例の1例（7.1%）のみであり、EHSが完遂された13例において術後出血は認められなかった。

以上より、「胃内視鏡的手縫い縫合術」の実行可能性は証明されており、本術式を実施することで術後の粘膜縫合も維持され、結果として出血も低率に抑えることが可能と考える。特に高出血群である抗血栓薬継続服用者における胃ESD後出血率の低減効果には医学的価値があると期待される。また将来的には、より早期に食事制限を緩和させるだけでなく入院期間の短縮も期待できる術式と考える。

【別添3】「胃内視鏡的手縫い縫合術」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

「5-1. 選択基準」を満たし、「5-2. 除外基準」に抵触しない症例を対象とする。

5-1. 選択基準：

被験対象大基準

日本胃癌学会等が作成した「胃癌治療ガイドライン(第5版)」⁹で示されている ESD の適用基準に合致した症例を本術式の対象とする。以下に、腫瘍因子による適応分類を添付する。

| 深達度 | 潰瘍 | 分化型優位 | | 未分化型優位 | |
|-----|-------|--------------|--------------|--------|-------|
| | | ≤2cm | > 2cm | ≤2cm | > 2cm |
| M | UL(0) | ◎ | ◎ (ESDのみ) | ○ | - |
| | UL(1) | ◎ (ESDのみ) | > 3cm | ≤3cm | > 3cm |

◎：絶対適用 ○：適応拡大（JCOG1009/1010にて検証中）
-：相対適応

被験対象小基準

- 1) 2cm 以下の単発早期胃癌を有する症例
- 2) 当該施設において ESD にて病変を切除する予定の症例
- 3) 抗血栓薬継続服用者
- 4) 当該施設における循環器内科や脳神経内科(もしくはそれに準ずる科)にコンサルトを行ったうえで、抗血栓薬休薬による血栓塞栓症のリスクが内服継続による術後出血のリスクを上回ると臨床的に判断される症例
- 5) Performance status (PS)が ECOG の基準で 0-1 である
- 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

5-2. 除外基準：

以下の除外基準のうち1つでも該当する症例は本研究の対象としない。また5-1. 選択基準に照らして被験対象基準を満たしていても、担当医師が不適当と判断した場合は被験対象としない。

- 1) 胃切除術後残胃に生じた早期胃癌症例(残胃癌、胃管癌など)
- 2) 噴門部近傍および幽門部近傍病変
- 3) 出血傾向がある患者(具体的には以下に該当する症例)
血小板数 5 万/mm³ 未満もしくは抗凝固剤非内服下で PT-INR2 以上
- 4) Child-Pugh スコアにて B-C に該当する肝硬変を有するもの
- 5) 維持透析中の慢性腎不全を有するもの
- 6) 抗血栓薬の中止により想定される血栓塞栓症のリスクおよび ESD による術後出血のリスクがいずれも

高く、かつ致命的な転機を取りかねないと判断された場合

- 7) 試験治療前1カ月以内の胃内視鏡治療歴を有するもの
- 8) 主治医が本研究の参加が不適切であると判断した場合

【別添 4】「胃内視鏡的手縫い縫合術」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

抗血栓薬服用者に対する胃内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD: endoscopic submucosal dissection）後粘膜欠損部への内視鏡的手縫い縫合（EHS: endoscopic hand suturing）の術後出血予防効果の評価を行なう。具体的には以下の項目で評価を実施。

主要評価項目： 術後出血率

副次的評価項目： 縫合完遂率

術後 3 日目縫合維持率

術後微小出血率

有害事象発生率(術後出血を除く)

縫合時間

治療必要数(Number needed to treat: NNT)

期待入院短縮日数

部位別、抗血栓薬別、腫瘍径別の技術的難易度の比較

ESD 治療成績(完遂率、一括切除率、術中偶発症発生率)

【別添5】「胃内視鏡的手縫い縫合術」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： 先進医療として承認後の登録期間 9 か月、追跡期間 1 か月、解析期間 2 か月、総研究期間 12 か月

予定症例数： 48 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

・ 予定症例数（胃内視鏡的手縫い縫合術による術後出血予防効果を証明するためのサンプルサイズ）：
48 例

既報のメタ解析¹⁰では、抗血栓薬継続下症例と抗血栓剤非服用症例における胃 ESD 術後出血率はそれぞれ 23.4%(79/337)および 5.0%(435/8773)であった。また、DOAC を含む抗血栓薬継続症例における胃 ESD の術後出血率に関する 9 編の論文¹¹⁻¹⁹では、抗血栓薬服用症例(主に抗血小板薬多剤服用例、DOAC 内服例、ワルファリン内服例、ヘパリン置換症例)における術後出血率は 5.6%-35.5%、ガイドラインに準拠して抗血栓薬を継続(DOAC 当日のみ休薬含む)した症例における術後出血率は 25.3%(88/348)であった。

先行研究³において、抗血栓薬継続下 ESD+EHS 症例 14 例(残胃例を除く)における術後出血率は 7.1%(1/14 例)、微小出血を含む術後出血率は 14.2%(2/14)であった。なお、EHS が完遂された 13 例における術後出血率は 0%であった。

以上より、抗血栓薬継続下症例に対する胃 ESD 後 EHS による術後出血率において、閾値を 25%、期待値を 10%とすると、EHS による術後出血予防効果を証明するためのサンプルサイズは、片側検定、 α エラー5%、power0.8 とした場合 38 例となる。2 割程度の逸脱症例を考慮し、解析に必要な例数を 48 例と設定する。なお、1 施設あたりの最大症例数は 10 例を超えないこととする。

・ 予定試験期間：

主幹施設での年間胃 ESD 症例のうち、本研究に該当する症例の割合を 1/6 程度と仮定し、2 割程度の除外症例が生じると想定すると、8 例をエントリーするのに約 1 年程度を要すると考えられる。共同研究施設においてもほぼ同等もしくはそれ以上の治療が行われていると推定できることから、必要なエントリー期間はほぼ同程度と考える。

【別添6】「胃内視鏡的手縫い縫合術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

・EHS

軟性持針器および外科用縫合糸を用いて粘膜を内視鏡下に連続縫合する(図1)。具体的には以下のとおりである。

①縫合糸挿入

体外で鉗子孔から持針器先端を出して開き、針の尾部より 5-10mm 尾側の糸部を把持する。オーバーチューブより愛護的に挿入、食道を通過させる。糸が尾部まで完全に胃内に入ったことを確認する。

②縫合

針の尾側 1/2-1/4 を垂直に把持する。片側粘膜断端の 8mm 以上外側より刺入し、針先端を粘膜下層から出す。針を持ち直し、引き抜く。反対側粘膜断端の粘膜下層より刺入し、針先端を 8mm 以上粘膜端外側に出す。針を持ち直して引き抜く。縫合糸尾部のループに針を通し、粘膜に固定したのち、粘膜欠損部が完全に閉鎖するまで約 5mm 間隔で適宜糸を締めながら上記を繰り返す。最後に運針方向と逆方向に 1 針かけ、余剰部を内視鏡用はさみ鉗子で切断する。縫合の際、粘膜両端が近接している場合は粘膜両側を 1 回の刺入操作で縫合してもよい。鉗子孔を 2 個有するスコープ(double channel scope)を用いてもう一つの鉗子孔から把持鉗子を出し、縫合手技を補助してもよい。また、縫合を行っても依然として粘膜同士が密着しないと判断される部位に対する内視鏡クリップの追加は許容することとする。

③針の回収

切断された縫合針の尾部より 5-10mm 尾側の糸部を軟性持針器もしくは把持鉗子で把持し、内視鏡とともに愛護的に抜去し経口的に回収する。挿入時同様、咽頭通過時はオーバーチューブを使用する。

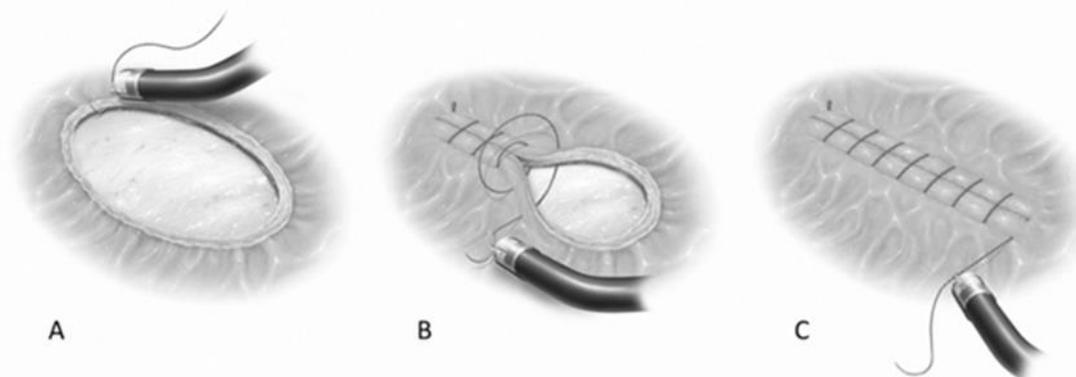


図1. 内視鏡的手縫い縫合のシエマ. A. ESD後粘膜欠損部. B. 連続縫合. C. 縫合終了.

・術後：術後 1 日目に血液検査及び胸部 X 線検査を行う。内視鏡検査以外の術後の入院管理は各病院の診療方針に従う。術後 3 日目に血液検査及び内視鏡検査を行い、縫合部を観察する。治療後 3-4 週目に外来にて血液検査を行い、最終病理診断を伝えるとともに、治療後 3-4 週目の外来時までの術後出血および他の有害事象発生の有無について問診による評価を行う。

【別添 7】「胃内視鏡的手縫い縫合術」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：胃内視鏡的手縫い縫合術 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (消化器内科,消化器外科,内視鏡内科又は内視鏡外科)・不要 |
| 資格 | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (消化器内視鏡専門医)・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (5) 年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当該技術の経験症例数 注 1) | 実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要] |
| その他 (上記以外の要件) | 食道、または胃、大腸の内視鏡的粘膜下層剥離術を術者として 300 例以上の経験を有する。 |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (消化器内科,消化器外科,内視鏡内科又は内視鏡外科)・不要 |
| 実施診療科の医師数 注 2) | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：常勤医師 2 名以上 |
| 他診療科の医師数 注 2) | 要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容： |
| その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等) | 要 ()・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 病床数 | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (20 床以上)・不要 |
| 看護配置 | 要 ()・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当直体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 要 (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 | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 |
| 院内検査 (24 時間実施体制) | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 |
| 他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等) | 要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容： |
| 医療機器の保守管理体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | 審査開催の条件：毎月 1 回の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 | <input checked="" type="checkbox"/> 要・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)・ <input type="checkbox"/> 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) | |
| III. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| その他 (上記以外の要件) | 実施者は臨床導入前に臨床症例における EHS 動画の視聴(3 時 |

| | |
|--|---|
| | 間)、机上モデルでのトレーニング(30 針以上)、本手技開発者の指導による生体ブタを用いたトレーニング(6 時間)、臨床施行例の見学(1 例)を行うこととする。また、初回 3 例は本手技開発者の指導のもと実施する。 |
|--|---|

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。