

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、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>	