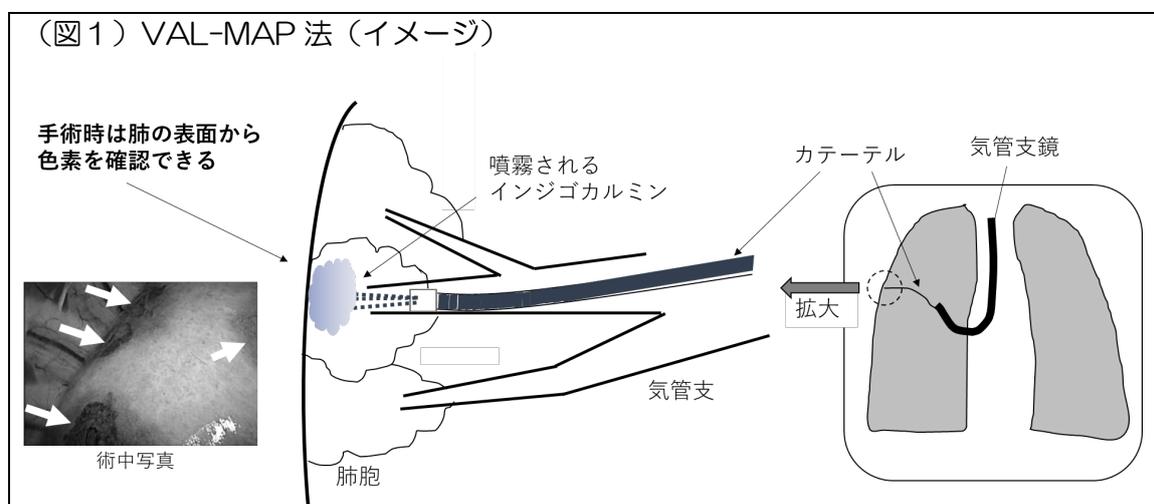


先進医療B告示番号 68「切除支援のためのマイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法 微小肺病変」についてのご案内

1. はじめに

近年、CT等の画像診断の進歩に伴い、末梢肺に微小病変が発見されるケースが増えています。病変が小さいうちに発見され手術で摘出できることは、肺がんなどの早期発見・早期治療の点で大きな利点ですが、実際に手術を行うとなると、これらの病変は小さいがゆえに位置の確認が難しい場合が多いのも事実です。そのため手術前にCTを見ながら印をつけるマーキング（『CTガイド下マーキング』と言います）がおこなわれてきました。しかしそのためには外側から肺に針を刺してワイヤーを肺に留置したり、染料を注入したりする必要があり、これらは血管内に空気が混入することで起こる空気塞栓（血管内に入った空気が血管をふさいでしまい、臓器への血の流れが途絶えること）と、その結果生じうる心筋梗塞や脳梗塞など、頻度は低いものの、ときに致命的な合併症の危険性があることが報告されています。また、肺内出血と喀血、気胸（肺にあいた穴から空気胸の中に漏れ、肺がしぼんでしまった状態）などの合併症の可能性も、ある一定の頻度で生じます。さらに病変の部位によっては、マーキングそのものが困難または不可能でした（例、肺尖部、肩甲骨の裏側の背側、縦隔側、横隔膜付近）。

こうした問題点を克服するために開発されたのが、virtual assisted lung mapping (VAL-MAP) 法とよばれる方法です。VAL-MAP法では、3D画像支援技術の進歩に伴うバーチャル気管支鏡を使用し、気管支鏡（口から喉を通して肺の中に入れるカメラ）を利用して肺の内側から複数箇所青色の色素（インジゴカルミン）を少量吹き付けることで、肺の外側からみてもわかる印をつけ、表面に地図を描きます（図1）。この色素は、腎臓の機能検査や、乳癌や悪性黒色腫の手術治療における見張りリンパ節を見つける目的で、既に承認され、これまでも多くの患者さんに使用されている医薬品ですが、気管支内に散布することは承認外の使用方法となります。全国17施設で2012年から2016年4月までに行われた500例を対象としたVAL-MAP法の臨床研究では、肺につけられた印の9割以上が、施行施設を問わず、手術中に確認することができ、また複数の印が相互補完的な役割を果たすため、病変の切除は678病変中670病変(98.8%)で予定通り実施することができました。



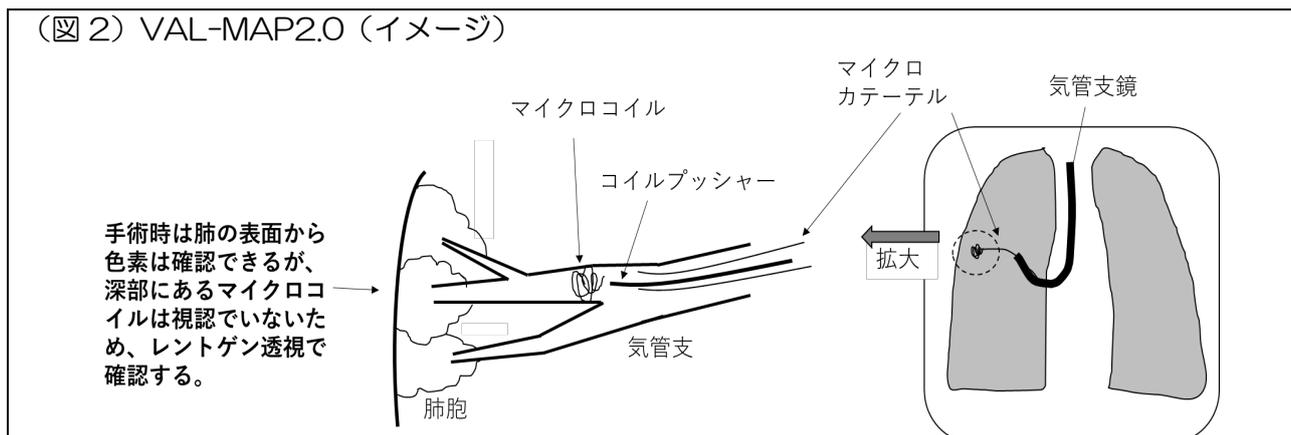
VAL-MAP 法のメリットは、手術中に病変の場所がわかるだけでなく、どこまで切れば十分な距離（マージン）を確保して切除ができるかをマッピング（複数の印によって地図のように示すこと）できる「手術ナビゲーション」としての役割にもあります。この「十分な切除マージンの確保」が可能かどうかを検証するため、2016年9月より2017年7月までに全国18施設で約160症例210病変を切除対象とした臨床研究を、先進医療として実施しました。

気管支鏡を用いて肺の中に印をつける方法の特徴は、肺を針で刺すことをしないため、空気塞栓や気胸、出血といった危険性が、従来のCTガイド下マーキングに比べて少ないと考えられます。実際これまでの臨床研究を通じてVAL-MAP法の高い安全性が示されており、CTガイド下マーキングで懸念される空気塞栓は一例も報告はなく、先に述べた全国17施設で行われた500例を対象とした臨床研究では、治療を要する合併症が4例で、その内訳は、肺炎1例、既往症の血管性アレルギーの増悪1例、その他発熱による手術延期1例、既往症の脳動脈狭窄に伴うと考えられる一過性脳虚血1例でした。これらは通常の気管支鏡検査でもおこりうる合併症であり特に頻度が高いとはいえません。色素によるアレルギー反応は0例(0%)、軽微な気胸(3.6%)、縦隔気腫(0.6%)、肺胞出血(1.0%)で、いずれも自覚症状はなく、追加処置を必要としませんでした。また、先進医療として実施された臨床研究では、プラ形成（肺の一部が袋状になること）(10.3%)、気胸(9.7%)、高血圧(3.2%)、縦隔気腫(2.6%)、発熱(1.9%)、不整脈(1.3%)、気道出血(1.3%)等が確認されましたが、従来のCTガイド下マーキングに比較して非常に少ない頻度であり、また気胸・縦隔気腫・肺胞出血のいずれも治療不要な軽度のものでした。

このように小さな肺病変を切除するための支援方法として有望なVAL-MAP法ですが、これまでの臨床研究から、具体的には、肺の表面から遠い（深い）位置にある病変の切除や、重喫煙、塵肺などによりもともとの肺の色素沈着が強く、青色の色素を手術中に確認することが困難な場合には、肺表面に色素で印をつける方法だけでは確実性が十分でないと考えられ、実際に、先進医療として実施された臨床研究では、肺に切り込む深さが3cmに達すると約10%の確率で切除が不十分となるとの結果が得られました。そこで、VAL-MAP法を発展させた新たな方法として、これまでの色素による印に加え、プラチナ製の「マイクロコイル」を気管支内に留置する方法（VAL-MAP2.0）が考案されました。

このプラチナ製マイクロコイルは従来、血管塞栓用、つまり出血や動脈瘤などの問題がある血管を内側から詰めて閉塞させるために開発されたものです。糸のような形をしていて細いチューブの中に引きのばされて収納されていますが、チューブの外に出ると渦巻きのような形に変形し（形状記憶といいます）細い管である血管に内側から固定される仕組みになっています。やはり同じく細い管である気管支でも同じように内側から固定できることがわかっています。この特性を生かして気管支内にマイクロコイルを留置すると、肺の表面から離れた位置（深い位置）や、色素沈着が強い肺においても、X線透視を使うことで簡単に位置を確認できることから、これまでの色素と併用することで、より正確なマッピングが可能になると考えられます（図2）。なお、この方法では、留置したマイクロコイルは手術時に病変と一緒に摘出されることを前提としています。

(図2) VAL-MAP2.0 (イメージ)



この VAL-MAP2.0 の手技の確認と安全性の評価を目的として、少数例（1 施設、6 例）を対象とした臨床研究が実施されました。想定していた通り、深い位置にある病変や色素沈着が強い場合であっても、病変の位置を確認し、肺を切除することができました。また、マイクロコイル留置の手技に関連する安全性上の問題も確認されませんでした。本研究の結果は、米国の学術誌、The Annals of Thoracic Surgery に近日公開予定です。

この結果から、VAL-MAP2.0 は従来の VAL-MAP 法のみでは手術が十分に正確にできなかった患者さんにも対象を広げ、肺の手術の精度をさらに高められる可能性があることから、この技術の有効性、安全性を客観的に評価するため、この臨床研究を実施することとなりました。

なお、マイクロコイルは、血管内へ長期留置することについては既に承認され、実際に医療現場で使用されている医療機器ですが、気管支内に留置することは適応外使用（承認されていない使用方法）となります。これまでに実施された少数例を対象とした VAL-MAP2.0 の臨床研究や、VAL-MAP2.0 とは異なる目的で類似のマイクロコイルを気管支に留置する技術における 43 例を対象とした国内の報告では、明らかな安全性上の問題は確認されていません。

2. この臨床研究の目的

この臨床研究の目的は、従来の色素を用いたマッピング（VAL-MAP 法）にマイクロコイルを併用する、マイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法（VAL-MAP2.0）と、その支援による胸腔鏡下肺切除手術の有効性、安全性を評価することです。

3. この臨床研究を実施する医療機関等について

この臨床研究は、東京大学医学部附属病院の佐藤雅昭（呼吸器外科 講師）が研究代表医師となり、当院を含む 8 つの医療機関で実施します。各医療機関の名称及び研究責任医師は以下の通りです。

東北大学病院

東京大学医学部附属病院

東京医科歯科大学医学部附属病院

聖路加国際病院

桜田 晃（呼吸器外科 准教授）

佐藤 雅昭（呼吸器外科 講師）

小林 正嗣（呼吸器外科 助教）

小島 史嗣（呼吸器外科 副医長）

湘南鎌倉総合病院
島根県立中央病院
徳島大学病院
産業医科大学病院

深井 隆太（呼吸器外科 部長）
阪本 仁（呼吸器外科 部長）
滝沢 宏光（呼吸器外科 准教授）
平井 文子（呼吸器・胸部外科 助教）

4. この臨床研究の対象となりうる患者さんについて

この臨床研究は、承認されていない使用方法でマイクロコイルを使用し有効性や安全性を評価するという研究的側面があるため、以下の基準を満たす患者さんが対象となります。

選択基準

以下の①～③の基準を全て満たす方を対象とします。

- ① 肺悪性腫瘍が疑われる、または診断がついており、肺部分切除や区域切除など、定型的な肺葉間以外の切離線の設定が必要な方。
- ② CT 等の画像検査の結果から、従来の色素を用いたマッピング（VAL-MAP 法）に加え、マイクロコイルを併用するメリットがあると予想される方。具体的には、以下の②-1 及び②-2 の両方に該当する方。（詳しくは担当医にご質問ください）
 - ②-1 腫瘍の性状や大きさ、背景肺の状況等から、手術中に腫瘍を同定することが困難であることが予想され、切除マージンの確保に注意を要する方。
 - ②-2 腫瘍が深い位置にある、又は、高度の色素沈着が予想される方。
- ③ この臨床研究への参加について、患者さんご本人から文書で同意が得られている方。

除外基準

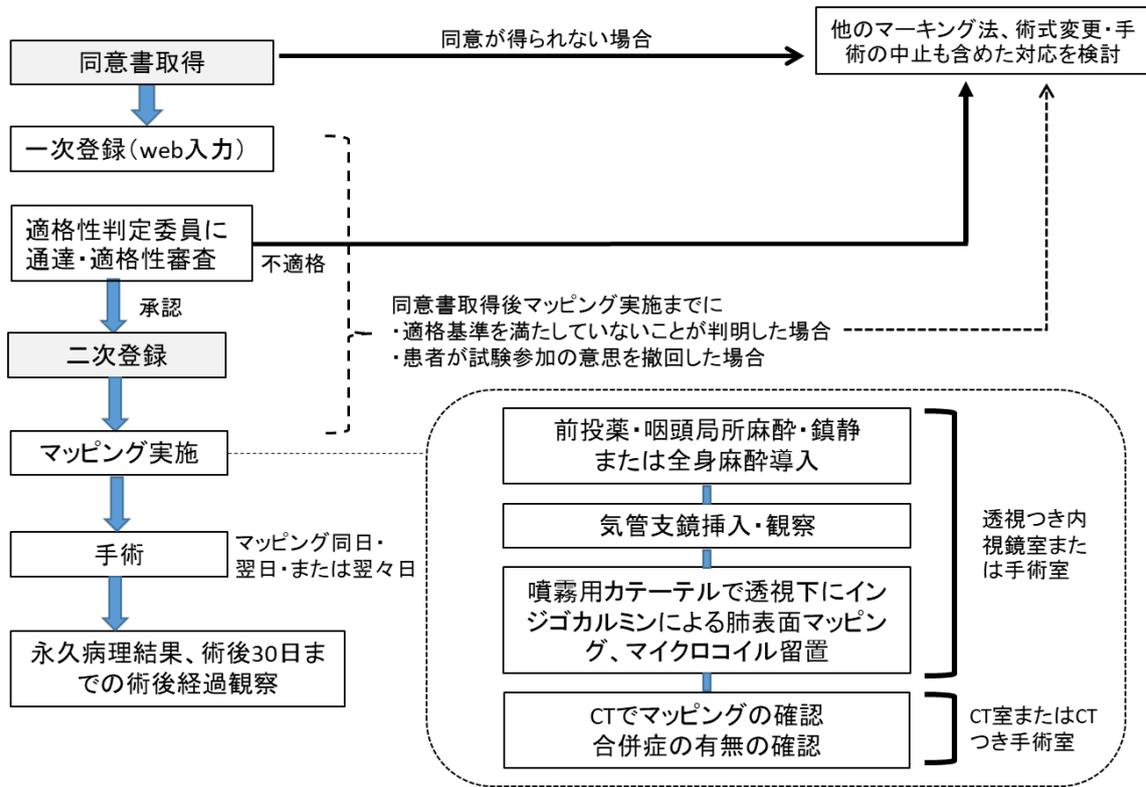
以下のうち 1 つでも該当する場合、本研究に参加いただくことはできません。

- ① プラチナ合金に過敏症を有する方。
- ② インジゴカルミンへのアレルギーの既往がある方。
- ③ 何らかの理由でマイクロコイルの留置困難が予想される方。
- ④ 妊娠中の方。
- ⑤ 未成年または患者さん本人の意思が確認できない方。
- ⑥ 合併症のため気管支鏡、マッピングができない方。
- ⑦ 身体の構造上の理由で本研究が定義する「必要な切除マージン」が確保できないと予想される方。
- ⑧ その他、研究責任（分担）医師により本研究への参加が不適切と判断された方。

5. この臨床研究に参加いただいた場合の流れについて

この臨床研究への参加に同意をいただいた場合、以下のような流れでマッピングや手術が実施されます。

(図 3) 本臨床研究の流れ



5-1. 臨床研究中の流れ

- ① 同意文書にご署名をいただいた後、この研究を担当する医師が Web システムを用いて一次登録を行います。一次登録の際は、『4. この臨床研究の対象となりうる患者さんについて』に記載されている選択基準、除外基準に関する当院の医師の判断結果の他、CT 結果に基づき、病変の大きさや性質、深さなどの情報を Web システムに入力しますが、患者さんのお名前やご住所、当院のカルテ番号といった個人情報を含む情報が入力されることはありません。
- ② 一次登録が終了した後、当院以外に所属する適格性判定委員（※）が Web システムに入力された情報に基づき評価を行い、本当にこの研究技術（VAL-MAP2.0）の対象とすることが適切かどうか、確認します。
 ※：この臨床研究では、実施する医療機関間で評価に差が生じないようにするため、当院の医師だけではなく、別の医療機関に所属する適格性判定委員（VAL-MAP の手技に精通した医師）が適格かどうかの評価を行います。
- ③ 適格性判定委員会によってこの臨床研究の対象として適切であると判断された後、当院の担当医師が Web システム上で二次登録を行います。マッピングはこの二次登録が完了した後に実施します。
- ④ 『5-3. マッピングの方法』に記載する手順で、肺へのマッピングを行います。
- ⑤ マッピングと同日、翌日、または翌々日に手術を行います。何らかの理由により、マッピングを実施した後に手術を延期した場合、延期後の手術の前に再度、色素のマーキングのみ実施します。手術は原則、胸腔鏡下に行います。目で見て確認できる色素と、X 線透視によるマイクロコイルの確認を行い、肺を切除する線の設定をした後、肺の切除を行います。なお、この臨

床研究に参加した後に手術方針が変わった場合や、手術中に予想外の状態が見られた場合などは、患者さんに最も適切と考えられる手術・治療を施します。

- ⑥ 手術後は各実施医療機関における通常の診療と同様に、術後の処置、観察を行います。術後 30 日までがこの臨床研究への参加期間となり、その間に認められた術後合併症やその他の状態について、研究として情報を収集させていただきます。そのため、術後 30 日以降に診察を受けていただくか、ちょうどよい時期に来院いただくことが難しい場合はお電話にてお身体の状態について確認をさせていただきます。

臨床研究全体のスケジュールは以下の通りです。

【スケジュール表】

実施項目	時期	一次登録	適格性判定	二次登録	マッピング時	手術日	術後評価	中止時
	同意取得後	二次登録	マッピング前	Day -2~0	Day0	Day30		
文書同意取得	○							
患者背景	○							
CT	○*1				○*2			
適格性判定委員による判定		○						
EDC への登録	○		○					
気管支鏡下マッピング					○			
手術						○		
術後経過							○	○
疾病等・不具合の観察*3					←—————→			○
切除マージン・病理診断*4						○		

*1：直前のCT検査から時間が経っている場合などで、医師が必要と判断した場合に実施します。

*2：マッピング後 3 時間以内に実施します。

*3：マイクロコイルの不具合や、マッピング後に生じた健康上の問題などについて確認します。

*4：手術で切除した肺組織で、必要な切除マージンが確保できていたかどうか、また切除した腫瘍の最終診断を確認します。

5-2. マッピングの方法

肺へのマッピングは、以下の手順で行います。気管支鏡の実施に際しての詳細（場所や使用するお薬等）は、各実施医療機関の通常の気管支鏡検査と同様です。

① マッピングの計画：

マッピングに先立ち、この研究を担当する医師が CT に基づくバーチャル気管支鏡を用いて、マッピングに利用する気管支や、マイクロコイルを留置する気管支の場所を事前に決めます。

② 気管支鏡の実施：

気管支鏡、マッピングは手術の前々日、前日または、手術当日に行います。

通常の気管支鏡検査の検査前と同じように、マッピングの前に点滴を開始します。必要に応じて、唾液を少なくしたり、気持ちを落ち着かせる薬剤を筋肉注射や点滴によって注入します。気管支鏡検査室、手術室等に移動し、まず喉の麻酔を行います。担当医が喉の奥をみながら舌の奥のほうから喉にかけて局所麻酔薬を振り掛けます。この処置によって気管支鏡のカメラを喉にいれたときに、反射で吐きそうになったり、咳がでるのを軽減します。

次に検査台に移動し、仰向けに寝ます。眠くなる薬剤を点滴から入れます。通常意識はありますが、健忘といって、後になってこの時のことをあまり覚えていないことが多いです。血圧、脈拍、血中の酸素濃度を見ながら検査を進め、必要なら酸素投与を追加します。また目に薬剤が入るのを防ぐために目隠しをし、カメラを噛まないようにマウスピースを口に入れていただきます。担当医がカメラを口から喉、気管、気管支へと進めていきます。咳止めの局所麻酔薬を適宜追加しながらカメラを進めます。この咳止めを注入したときに咳き込むことがありますが一時的です。苦しいときはいつでも合図ができ、担当医は処置を中断することができます。

③ 気管支鏡下マーキング：

気管支鏡が目的の位置に到達したら、あらかじめ決めておいた位置に順次、色素を注入し、また、マイクロコイルを留置します。このとき実施医療機関によっては電磁気誘導気管支鏡といって、カーナビゲーションと同じ原理を使って気管支鏡を誘導する方法を用いることがあります。色素を注入するときには十分肺の外側に染料が注入できていることを確かめるため、またマイクロコイルを留置するときは、適切な位置にマイクロコイルを留置できることを確かめるため、X線透視または CT 透視を使用します。これらの操作が終われば気管支鏡を抜き、処置を終了します。麻酔や鎮静を覚まし、意識がはっきりしていることを確認し、酸素や血圧、脈拍などに問題がないことを確認して内視鏡室または手術室を出ます。喉に局所麻酔を行った場合は、局所麻酔薬の効き目が完全にきれるまで 1-2 時間かかります。

④ CT によるマーキング位置の確認：

マーキング実施から 3 時間以内に CT を撮影します。病棟に帰る前、あるいは一度病棟に帰ったあとで撮影しますが、実施医療機関によっては CT を備えた部屋（内視鏡室・手術室）で気管支鏡を行うことがあり、その場合はその場で CT を撮影することがあります。

CT によるマーキング位置の確認を行うことで、マーキングと摘出する必要がある病変との位置関係を確認します。同時に、気管支鏡、マーキングによって気胸や出血などの異常が起きていないかについて確認します。

⑤ 手術まで：

手術がマッピングと同日に予定されている場合は、そのまま手術を待ちます。また、手術がマッピングの翌日以降である場合は、翌日まで特に行動の制限なく過ごして頂きます。

尚、喉に局所麻酔を行った場合は、局所麻酔薬の効き目が完全にきれるまでの約 2 時間は絶食になります。また場合によっては、鎮静の影響が残り、立ったり歩いたりするとふらつくことなどがあるため、一時的に行動制限（ベッド上安静など）がある場合があります。詳しくは担当医にお尋ねください。

6. この臨床研究の実施期間について

6-1. この臨床研究への参加期間

患者さんがこの臨床研究への参加について同意された場合、一次登録から術後 30 日までの期間が臨床研究への参加期間となります。なお、マッピングを実施した後、何らかの理由により手術が中止となった場合は、当初予定されていた手術日から 30 日後までを参加期間として、お身体の状態などを確認させていただきます。

6-2. 臨床研究全体の実施期間

研究全体としては、この臨床研究が厚生労働省のデータベース（詳しくは『12. この臨床研究に関する情報公開の方法について』を参照してください）において公表された日から 2021 年 3 月 31 日までを予定しており、そのうち、患者さんに実際に参加していただく期間は先進医療として国から認められた日から 2020 年 3 月 31 日までを予定しています。ただし、それよりも早くこの臨床研究で目標としている 67 病変に対して VAL-MAP2.0 が実施された場合は、その後は新たな患者さんの同意取得は行わず、臨床研究は終了となります。

7. 患者さんの費用負担について

マイクロコイルの気道内留置は先進医療として行われ、マイクロコイルの費用、マイクロコイルを留置する際の手技に関連する医師の人的費用、マイクロコイルに関連した気管支鏡およびカテーテル類の使用、気管支鏡に関連した薬剤等の費用（74,000 円）が保険適応外の先進医療費用となります。ただし、この臨床研究ではマイクロコイル（マイクロコイルを気管支に留置する際に使用する関連機器を含む）については研究費で購入するため、その分を除いた 16,000 円を先進医療の費用として患者さんにご負担いただくこととなります。それ以外の色素マッピング、マッピング後の CT 検査、手術費用、その他の入院および外来診療等は保険診療として実施され、通常の診療と同程度の費用をご負担いただきます。

8. 健康に被害が生じた場合について

先行試験等の結果から、本試験で実施する方法の安全性は高いと考えられています。

この臨床研究の実施によって患者さんの健康に被害が生じた場合は、最善の医療をもって対応致します。また、万が一、この臨床研究に起因して研究期間中又は終了後 1 年以内に、死亡、後遺障害第 1 級～第 3 級に該当する健康被害が生じた場合には、健康被害の重症度に応じて、補償を行います。ただし、その健康被害がこの研究と関係のない他の原因などで起こった場合や、虚偽の申告によるものであった場合、患者さんに故意又は過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。補償制度の詳細については担当医にお問い合わせください。

9. この臨床研究に関する情報公開の方法について

この臨床研究に関する情報は、厚生労働省が整備するデータベースである jRCT（以下に Web サ

イトの URL をお示しします) に登録され、インターネット上で一般に公表されています。このシステムには、臨床研究の計画だけでなく、臨床研究終了後の結果についても公表されることになっています。なお、臨床研究の結果には個人情報に含まれず、結果が公表される場合においても個人情報は保全されます。本研究の公開情報は下記の URL で公開されています。

先進医療B告示番号 68「切除支援のためのマイクロコイル併用気管支鏡下肺マッピング法」
<https://jrct.niph.go.jp/detail/158>

10. 個人情報の保護について

この臨床研究では専用の Web システムを利用して研究データを集めますが、その際にはこの臨床研究特有の番号を用いるため、患者さん個人を特定する情報（氏名やイニシャル、当院におけるカルテ番号等）が Web システムに入力されたり、当院の外に出ることはありません。また、この研究で得られた結果は、VAL-MAP2.0 の有効性と安全性を確認する資料として使用されます。厚生労働省が整備するデータベースで公表されるほか、先進医療の審査等をおこなう委員会等に提出されたり、専門の学会や学術雑誌等に発表されることもあります。その際に患者さん個人に関する情報が含まれることは一切ありません。

この研究で得られたデータを利用して、将来別の臨床研究等が計画される可能性があります。その場合にも、患者さんの個人情報はこの臨床研究と同様に保護されます。なお、新たな臨床研究等を実施する際には、その臨床研究等について、認定臨床研究審査委員会や倫理委員会等、適切な委員会の審査・承認を得るほか、その臨床研究等の情報を公開したり、必要に応じてあらためて同意を得るなど、患者さんご自身のデータの使用を拒否することができるようにします。

11. 利益相反について

臨床研究を実施する際に、薬剤や医療機器に関連する企業と研究を実施する医師との間に何らかの経済的利益関係がある場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではない、あるいは臨床研究の結果がゆがめられたり、公表が公正に行われないのではない（企業に有利な結果しか公表されないのではない）などといった疑問が生じることがあります。このような状態を『利益相反』と呼びます。利益相反が存在する場合は、その情報を管理・開示し、臨床研究の透明性を図る必要があります。

この臨床研究は、医師が企業とは独立した立場で計画・実施するもので、国立研究開発法人日本医療研究開発機構から交付された研究費により実施され、企業からの資金提供はありません。マッピングに用いる色素（インジゴカルミン）は第一三共株式会社が製造販売しているもの、マイクロコイル（コイルを気管支に留置する際に使用する関連機器を含む）は株式会社パイオラックスメディカルデバイスが製造販売しているものを使用しますが、いずれも通常の流通ルートに則って購入するものであり、この臨床研究に関連した資金提供や便益等の提供はありません。

研究代表医師及び各実施医療機関の研究責任医師は、この臨床研究に関する利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成し、またこの臨床研究を実施するすべての医師を対象として、この臨床研究に関連する企業との利益相反の有無を調査し、これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査・承認を受けています。また、この臨床研究の実施期間中に新たな利益相反が生じていな

いか、継続的に確認し、管理を行います。

12. この臨床研究に関する問い合わせについて

この臨床研究について知りたいことや、心配なことがある場合、又は苦情の申し立てをしたい場合、ご遠慮なく以下の問い合わせ先までご相談下さい。

【研究担当医師】

呼吸器外科 佐藤 雅昭（研究責任医師） （内線 34870）

【問い合わせ先】

東京大学医学部附属病院（代表電話 03-3815-5411）

月～金 8:30～17:00 : 臨床研究支援センター（内線 34291）

月～金 9:00～17:00 : 患者相談窓口・患者相談対応チーム（内線 32604、32608）

夜間・休日・祝日 : 胸部外科当直（内線 37590）

13. この臨床研究を担当する医師について

当院では、以下の医師がこの臨床研究を担当します。

医師氏名	所属	連絡先
佐藤 雅昭（★）	呼吸器外科	内線 34870
長山 和弘	呼吸器外科	内線 37586
柳谷 昌弘	呼吸器外科	内線 30405

★：当院における研究責任医師

14. この臨床研究の審査を行う認定臨床研究審査委員会について

この臨床研究の実施については、国から認定を受けた認定臨床研究審査委員会である東京大学臨床研究審査委員会において、研究計画が倫理的、科学的に適切なものであるかどうか審査され、承認を受けています。

委員会の名称：東京大学臨床研究審査委員会

委員会の苦情および問い合わせ窓口：

東京大学大学院医学系研究科・医学部 研究倫理支援室

電話番号：03-5841-0818

