

先進医療B 実施計画等評価表（番号 B145）

評価委員 主担当：戸高

副担当：後藤 副担当：山本 技術専門委員：榎本 有識者：藤井

先進医療の名称	子宮頸部内視鏡検査（UCE：Uterine Cervical Endoscopy）
申請医療機関	香川大学医学部附属病院
医療技術の概要	子宮頸がんは、妊娠適齢期である20代から40代に罹患のピークがある疾患であるが、定期的な検診によって早期発見が可能で根治が見込まれるがんである。標準的診断手順では、現在、検診の窓口である擦過細胞診にて陽性の際は、コルポスコピー（双眼式陰拡大鏡）が勧められている。しかしながら、コルポスコピーでは、陰壁を上げる際の痛みや碎石位を取る必要があるなどそれを理由に検診を受けない声も聞かれる。それゆえ、診断能を落とさず、患者が検査を受け入れやすい検査法の開発が求められている。 研究者らは2014年より消化器内視鏡医と婦人科医が協働し、上部消化管用途の狭帯域光・拡大機能搭載軟性拡大内視鏡（magnifying endoscopy with narrow band imaging; ME-NBI: オリンパス社）を子宮頸がん診断に応用する初めての試みを開始した。ME-NBIの特色は、85倍拡大倍率機能と生体内のがんの血管を強調する画像強調機能からなる先進的な高精度イメージング技術を搭載した上部消化管内視鏡スコープである。早期消化管がん診断において生体内のがんの微細な構造や血管走行を可視化することで病理診断に近い精密診断が可能である。さらに、被検者は、左側臥位の体位での安心感や観察時に内視鏡送気を用いるため機械的に陰壁を上げる不快感も少ない点においてきわめて受容性の高い検査法となると期待される。 本研究では、子宮頸部内視鏡（UCE：Uterine Cervical Endoscopy）と鉗子生検が子宮頸部上皮内腫瘍中等度異形成以上（CIN：Cervical intraepithelial neoplasia, 2+）の検出感度において標準法であるコルポスコピーとパンチ生検に比し、劣っていないことを検証することを主目的とする。副次的にUCEと鉗子生検がコルポスコピーとパンチ生検に比し、安全性が同等で、被検者受容度がより高いこと等を検証する。 ○主要評価項目： 症例単位でUCE、コルポスコピー各々の生検組織でCIN2+を検出する感度 ○副次評価項目： 1）症例または病変単位で両群におけるCIN1+の感度、特異度

	2) 症例または病変単位で両群における CIN2+の病理組織学的ステージ別の感度・特異度 3) 各検査群における CIN2+の偽陰性率 4) 被検者受容度：質問表による検査の痛みスコア Visual Analogue Scale (VAS) score (0-10cm)で評価 5) 被検者受容度：不快感・羞恥心・生検関連痛、VAS score で評価 6) 被検者受容度：生検の有無別の対象 2 群間の痛みの比較、VAS score で評価 7) 被検者受容度：次回希望する検査法の両群の割合 8) 被検者受容度：客観的生物学的指標としてストレスマーカー（唾液コルチゾール）の比較 9) 両群における全周頸部観察が成功した割合（%） 10) 両群における UCE、コルポスコピー各々が施行した総生検個数の比較 11) 両群各々で得られた内視鏡及びパンチ生検標本の適格性ならびに病理診断の妥当性に関する評価 ① 生検標本の上皮下間質の深度径（間質上縁から最深部の間質までの距離） ② 上皮下間質組織の評価（上皮下間質組織の有無及び間質浸潤の有無） ③ 上皮内腫瘍及び上皮下浸潤がんの病理診断適合率 12) 検査時間（内視鏡挿入～抜去まで VS クスコ挿入～抜去） 13) UCE 群におけるエンドサービカルバルーン使用の割合（%） 14) 安全性評価 ・有害事象発生割合（Grade 2 以上）：止血困難な生検出血、止血処置（ガーゼ圧迫や電気凝固等）を要した生検後出血、治療を要した酢酸による組織炎症、細菌感染による腹膜炎、腹痛（立ち上がれない痛み）、ガス塞栓、腹腔内播種、呼吸困難、ショック、死亡 ・器具の不具合 ○予定試験期間：JRCT 公開日～2027 年 3 月 31 日 ○目標症例数：310 例（UCE 群：155 例 コルポスコピー群：155 例）
--	---

【実施体制の評価】 評価者： 戸高

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ ☐ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

本試験の目的として「UCE 検査とは、(a) ME-NBI 観察＋内視鏡下鉗子生検を一連の検査手技とし、標準法であるコルポスコピー検査とは、(b) コルポスコピー観察＋パンチ生検を一連の検査手技とし、これらの 2 系統の検査法につき、その診断能、安全性を評価する」とあり、そのために「CIN2+を検出する感度」は「症例単位で全ての生検病理診断結果（Reference standard）のうちいずれかで CIN2+検出されること。尚、Reference standard は、UCE 群においては、検査後 84 日目以内及び約 12 ヶ月後に行うコルポスコピーで検出された CIN2+の生検結果も含める。コルポスコピー群では、約 12 ヶ月後に行うコルポスコピーで検出された CIN2+以上の生検結果を含める。」とされている。

しかしながら主要評価項目は上記のように「症例単位で UCE、コルポスコピー各々の生検組織で CIN2+を検出する感度」とされ、UCE 群の 84 日目以内で実施されるコルポスコピーや 1 年後に全例で行う同検査でのパンチ生検の結果や、手術に至った場合はその病理所見などと論理和をとったものを reference とするとしている記載と矛盾している。

0-84 日目に医師の裁量で日程が決められる UCE 群のコルポスコピーや 1 年後の同検査の患者不同意等による欠測が生じた場合の取り扱いなどが決められておらず、「取扱いの検討が必要な場合は、その取扱いについてデータ固定前に決定する」とあり、極めて曖昧である。これら必須の検査がどれだけ履行されるのか、そのための対策が肝要であるが記載されていない。不十分なプロトコル履行により、適切な reference データを欠く症例を多数含み、研究者らが表現する「UCE、コルポスコピー各々の生検組織で CIN2+を検出する感度」そのままの誤った評価がされることを懸念する。

その他、技術専門委員から出された多くの懸念点（下記に一部抜粋）への対策、およびそれらを踏まえて reference standard をどう設定すべきか、例えば 1 年後の全例でのコルポスコピー時に盲目的生検などは必要ないかなど、プロトコルの根幹に関わる部分が未解決と判断される。

- ・ 本試験設定根拠となる先行研究の結果の妥当性（コルポスコピー習熟度等）
- ・ コルポスコピー不適例に対しての管理指針の欠損
- ・ 陰性生検、盲目的生検の必要性
- ・ 子宮腔部外側・頸管内の観察、撮子・頸管開口鉗子を使用しない UCE の限界への懸念

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

もし「HPV 滅菌に有効な消毒法」が EOG であると主張するのであれば高水準消毒のあとに EOG 滅菌しないことを容認するのではなく、全施設で実施すべきである。

あるいは研究者らが言うように軟性子宮鏡と同じで良いとするのであれば、そのように規定すべきである。

【実施体制の評価】 評価者： 榎本

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <u>不適</u>
2. 実施医療機関の体制	適 ・ <u>不適</u>
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <u>不適</u>

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

子宮頸がんスクリーニングにより精密検査が必要と判定された場合、コルポスコピー検査をする。コルポスコピーは非常に歴史のある検査で、産婦人科医師ならだれでも行うことができる検査として保険収載されているが、精密検査を担当する医師はコルポスコプを使った検査を行うだけでなく、患者さんの不安を取り除く説明、経過観察の必要性、HPV感染の意味、がんのリスクやさらなる精密検査としての円錐切除術、子宮摘出術などの適応について丁寧に説明することが求められており、これがコルポスコピストの役目であり、実際コルポスコピストがその後の治療まで行うことが多いため、実臨床ではコルポスコピーに習熟した婦人科腫瘍専門医が所属する施設に患者さんを紹介し、精密検査を行うことが多い。

本邦では IFCCPC（The International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy）が提唱するコルポスコピー所見分類を基に日本婦人科腫瘍学会（JSGO）が標準図譜「改訂コルポスコピースタンドアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014」を発刊し、コルポスコピーの所見分類の記載法として所見対応略図記載法を示しているコルポスコピストは通常この記載法に従ってカルテに所見を記載している。

今回の研究は UCE がコルポスコピーに比し、その診断能力において非劣性であることを検証するランダム化比較試験である。研究を行う根拠として「先行研究により UCE とコルポスコピーの診断能力が同等であり、UCE は子宮頸部全体の観察能が高く、受容度の高い検査法である可能性がある」と示唆されている。」と記載している。しかし前述したようにコルポスコピーは検査を行う医師の経験がその診断の正確性に影響する検査である。したがって先行研究で「UCE とコルポスコピーの診断能力」が同等と結論付けるためには先行研究でコルポスコピーを担当する医師がコルポスコピーに習熟していることが最低限必要で、コルポスコピーに習熟した医師が行った診断と同程度の正確性が UCE に習熟した医師が行った診断でも担保できるかどうかが鍵となる。

コルポスコピーに習熟している医師かどうかの判断基準として、婦人科腫瘍専門医の資格保持者は水準以上の診断能力を持っていると考えられる。しかし、先行論文①②③のコルポスコピー担当者は全員婦人科腫瘍専門医ではなく、④でも大阪国際がんセンターの 2 名を除きすべて非専門医であった。④では登録症例の 95 例中 91 例は非専門医による検査であったため、①②③④のコルポスコピーの質について一定の水準に達しているかどうかは不明である。申請者は「回答 3」で「先行研究に参加した婦人科の先生方はすべて経験年数 10 年以上の日本産婦人科学会専門医指導医である」とし、これをもってコルポスコピー検査に習熟しているとしている。コルポスコピーに習熟した医師であれば、1) コルポスコピーの所見は日本婦人科腫瘍学会が指導する記載法に基づいてカルテに記載する

こと、2) 子宮腔部外側と子宮頸部内側を十分観察し記録すること、特に内頸部の観察が難しい場合は子宮頸管内キュレタージュを行うこと、が通常であるので、1) 先行研究の全症例のコルポスコピーの日本婦人科腫瘍学会が指導する記載法に基づいた所見の提示、2) 子宮腔部外側と子宮頸部内側を十分観察した写真および子宮頸管内キュレタージュ標本の提出を求めたにもかかわらず、提出されていない。したがって「先行研究は婦人科腫瘍専門医資格は取得していないがコルポスコピーに習熟している医師が行っている」という判定ができない。

「将来 UCE とコルポスコピーの診断能力を比較するための先行研究」としてコルポスコピーを行う場合は、1) 日本婦人科腫瘍学会が指導する記載法に基づいてカルテに記載、2) 子宮腔部外側と子宮頸部内側を十分観察した写真および子宮頸管内キュレタージュの病理標本等の資料は、コルポスコピーの所見を UCE の所見と比較するためにも最低限必要である。

また子宮頸部細胞診の結果 LSIL、HSIL、ASC と判定された症例でも一定の割合で浸潤がん・微小浸潤がんが含まれるために、浸潤がん・微小浸潤がんの症例を多く含んだ UCE 所見と標準図譜「改訂コルポスコピースタンドアトラス：日本婦人科腫瘍学会 2014」に準じたコルポスコピーの比較アトラスを示す必要がある。検査目的の大前提としてコルポスコピーは浸潤がんを見逃さないことが前がん病変を見つけることよりも優先されることが意識されていないのは大変残念なことである。

もし、UCE がコルポスコピーに比し、その診断能力において非劣性であることを検証したいのであれば、先行研究として、学会が専門医と認定した医師がコルポスコピーあるいは UCE を行い、UCE およびコルポスコピーの記録を書類および画像として保存し、後に第3者が客観的に評価できるようなプロトコルで先行試験を行い、その結果により大規模試験を計画すべきである。

今回の試験の場合、先行研究の参加医師の質が担保されていない研究の結果を基に、しかもプロトコルのメジャー改訂をおこない、それを大規模で別の医師がランダム比較試験を行うのは医学的に問題があると考ええる。

先行研究が、今回申請されているランダム化比較試験を行う妥当性を示す根拠とならないこと、UCE 所見の集積が不十分なため浸潤がん・微小浸潤がんを見落とす可能性があり、不適と判断する。

<追記>

先行研究①②③④のコルポ所見の記録の提出を求めたところ、先行研究④の登録症例全95例のうち4例のデータが記載された「コルポ所見報告票」を受領したので確認した。受領した「コルポ所見報告票」は2024年12月31日付けで申請者が提出した「回答4」の「1. 先行研究について」の3頁に示された④の論文の「コルポスコピー所見記載用紙」とは異なる記録用紙で、「コルポスコピー所見記載用紙」には掲載されている子宮頸部の見取り図が「コルポ所見報告票」には含まれていない。経験のあるコルポスコピストは通常病変の広がりおよびコルポ所見の詳細を子宮頸部の見取り図上に記載するがその記載がないコルポスコピーは、TZ 分類および正確な病変の存在場所及び広がりが記載されていないため不十分な検査と考えざるを得ない。

なお、「事前照会4-28」では①②③④で検査された症例中 TZ3 V3 症例のコルポスコピ

一の写真の提示を求めたが、「先行研究 129 例では T23 症例はなかった」という回答であった。129 例の検査中 T23 症例が 1 例もなかったのは通常考えにくい、「コルポ所見報告票」にはそもそも T2 分類について記載されていないのに「T23 症例はなかった」と断定できるのか疑問が残る。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

今後新たに UCE の子宮頸部病変の観察への応用について研究を計画する場合は、事前照会事項で指摘した事項について配慮し、コルポスコピー並びに UCE に習熟した医師が検査を行いデータを取り直す必要がある。また先行研究でおこなったコルポスコピー・UCE はすべて写真を取り所見を詳細に記載して保存し第 3 者があとから評価できるようにすべきである。特に重要なのは微小浸潤がん・浸潤がんを見落とすことがないようなプロトコルを作成することである。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ ☒ 不適
5. 補償内容	適 ・ ☒ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 榎本技術専門員より、「微小浸潤がん・浸潤がんを見落とすことがないようなプロトコルを作成する」必要性があるとの指摘がある。説明同意文書において、「頸管口（子宮頸部の入口）が狭く、その入口に隠れた病変が見えにくい場合、コルポスコピーなら鉗子などの機械操作でみえる可能性がある病変を見逃す可能性は否定できません」とあり、さらに、「予定より長くて約 3 ヶ月遅れる不利益が生じるため、CIN2+の検出率が高いとされる細胞診で ASC-H あるいは HSIL と診断された患者さんは、検査後 28 日目以内の再診時にコルポスコピー検査を行うことになります。「検査結果が陰性や CIN1 程度で問題ない」とされた患者さんであっても、将来にわたって HPV 感染の持続や新たな感染により、数年後に CIN2+へ進行するリスクはゼロではないため、フォローアップ指示が適切に行われず、定期受診から外れた場合、進行がんを発見できず患者さんが不利益を被る可能性があります。」と記載されている。そのため、「微小浸潤がん・浸潤がんを見落とす」可能性を承知で研究に参加する患者さんについては、最大限その意思を尊重することも可能かもしれない。しかし、本研究の目的が、UCE の診断能力を検証することであれば、ランダム化比較試験ではなく、UCE+コルポスコピーとコルポスコピーのみの両群を比較するプロトコルの方が、患者の利益を損なうことなく検証が可能である。にもかかわらず、研究プロトコルで、患者への害がより少ない方法を選択しないことは、患者に害を与えない、患者に利益を与えるとといった生命倫理の原則からして適切ではない。そのために「不適」と判断した。また、補償内容については、浸潤がん等の発見の遅れとそれまでの心理的な負担についての記載がないことや、そもそもの研究プロトコルに問題があり、生じる可能性がある健康被害の範囲についての認識が十分ではないことから、「不適」とした。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適 ・ ☐ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ ☐ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
9. 治療計画の内容	☐ 適 ・ ☒ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☐ 適 ・ ☒ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適 ・ ☐ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	☒ 適 ・ ☐ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験の試験デザイン等の根拠となった先行研究における UCE やコルポスコピーの感度算出にあたっての手法や実施体制には懸念がある。申請者が照会事項への回答で述べられたとおり、本試験は UCE の診断性能の評価（推定）を行う探索的試験であることに鑑みると、検出力ベースの検証的な設計には無理があると考え、これらにかかる箇所に関して不適とした。 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	☒ 不適
予定症例数	310 例		予定試験期間	JRCT 公開日～2027 年 3 月 31 日
実施条件：下記コメントを参照のこと。 コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 設定根拠とされた先行研究に対して、対照群検査医の習熟度等を含めて子宮頸がん早期発見の診療に十分沿っているか等、技術専門委員から多くの疑問が寄せられている。その他の疑問点にも鑑み総合的に不適と判定せざるを得ない。現状のデータ、試験実施体制等をもって、少なくとも診断性能が標準法と同等であることを統計的に検証する試験が実現可能であるか、再考が望まれる。				