

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 北脇 城 先生

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	子宮腺筋症病巣除去術
適応症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来の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） <input checked="" type="checkbox"/> B. 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	<input checked="" type="checkbox"/> 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）	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
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。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 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。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

<p>総 評</p>	<p>総合判定： 適・条件付き適・否</p> <p>コメント：</p> <p>子宮腺筋症は、子宮筋腫、子宮内膜症と並んでもっとも頻度の高い子宮の良性疾患である。しかし、「子宮筋腫核出術（開腹および腹腔鏡）」と「腹腔鏡下子宮内膜症病巣除去術」が保険収載されているなかで、「子宮腺筋症病巣除去術」は以前より広く行われているにもかかわらず保険収載されないまま今日に至っている。この理由の一つとして、臨床研究の困難さが挙げられる。子宮腺筋症は子宮筋層内に発生するが、病巣の大きさや発生部位の範囲はさまざまであり、正常筋層との境界は不明瞭である。症状に応じて、生殖機能を保持しながら、かつ適切な範囲で切除することが求められる。したがって、多様な患者背景があり、多様な切除範囲が存在し、多様な術後評価項目が存在する条件下で、洗練された臨床研究を行うことは困難であり、エビデンスレベルの高い研究は国際的にもごく少数しかない。</p> <p>このように臨床研究を行ううえで制約が多いなかで、「高周波切除器を用いた子宮腺筋症核出術」が先進医療Aとして2005年から実施された。2,000例以上が集積され、月経痛や月経量などの症状の改善に有効であるとの成績が得られていた。しかし、十分なエビデンスを示すまでには至らなかったことや、特殊な装置を必要とすることなどの理由により、2023年に先進医療は中止を余儀なくされた。</p> <p>この反省をふまえて、今回本研究では、月経困難症をきたし、MRI診断の得られたものの中で、内分泌療法が実施できないか、もしくは十分な改善が得られなかった症例に限定して研究対象としている。さらに、主要評価項目を月経困難症の改善とし、副次評価項目として各種疼痛の改善、子宮体積量の変化、および手術成績を挙げている。本研究は、日本産科婦人科学会内の研究グループが立案企画したもので、申請機関を含めて6施設で実施することとしている。</p> <p>以上より、研究計画は妥当な内容であると判断される。研究グループ内での実施施設に限定していることから、研究計画を遵守したより信頼性の高い症例が計画期限内に予定数集積されるものと期待される。</p>
----------------	---

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術専門委員： 榎本 隆之 先生

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	子宮腺筋症病巣除去術
適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> B. 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。 <input type="checkbox"/> 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）	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 研究計画書、ロードマップ、概要図等に課題があったものの、適切に修正等が行われたと考える。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員：北脇 城 先生

先進医療名：子宮腺筋症病巣除去術	
適応症：子宮温存を希望する、もしくは妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科又は婦人科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科専門医）・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	<input checked="" type="checkbox"/> （3）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科又は婦人科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・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)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：麻酔科標榜医1名以上。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （臨床工学技師 1名以上）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （1床以上）・不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/>
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （ ））・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"/> 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"/> ・不要 審査開催の条件：自院に倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。
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・ <input checked="" type="checkbox"/>
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）	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
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 checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件）	

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」の欄を記載すること。

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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。

先進医療会議事務局からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：子宮腺筋症病巣除去術

令和6年2月19日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院

廣田 泰

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. 研究計画書について

1頁第3段落:「高周波切除器(高周波リング導子)を用いた」子宮腺筋症病巣除去術が先進医療Aとして18年間登録され、2,000例以上の症例数を登録したにも関わらず、その後中断に至った経緯について触れられておりません。そのため、なぜ今回の臨床研究を先進医療Aとして実施するかが理解しにくいと思います。

前述の先進医療Aが中断に至った経緯について簡潔にご記載ください。もし、記載しない理由があればご説明をお願いいたします。

【回答】

ご指摘の点に関して、1頁第3段落に下記を追記いたしました。

「しかしながら、令和5年3月31日をもって「高周波切除器を用いた子宮腺筋症核出術」は先進医療Aから取り下げられた。これは、長期間先進医療Aとして登録されていたにも関わらず、安全性・有効性に関わる十分なエビデンスが示されなかったことや、子宮腺筋症の切除に用いるデバイスを「高周波切除器」と限定した形で保険収載を目指すことが本術式の国内での現状に即さなかったことなどが理由として挙げられる。そこで、日本産科婦人科学会の協力を得た上で、保険収載に足りうるエビデンスを構築するためのロードマップを再計画し、先進医療Aへの再登録、保険収載を目指すこととした。」

2. 研究計画書について

1頁第3段落:婦人科領域の手術については、子宮全摘術をはじめとして、子宮筋腫核出術、子宮悪性腫瘍手術など、当初開腹手術で保険収載された術式が次第に腹腔鏡手術にも拡大していった歴史がございます。現在、子宮腺筋症病巣除去術は開腹術でも保険収載されていませんが、既に実臨床で実施され、また腹腔鏡下でも実施されております。そこで、腹腔鏡下子宮腺筋症病巣除去術の現状等についても追記いただいた方が望ましいと考えます。

【回答】

ご指摘の点に関して、1頁第4段落に下記を追記・改編いたしました。

「一部の国内医療施設では子宮腺筋症病巣除去術を腹腔鏡下に施行しており、海外ではロボット支援下手術として実施されている報告も散見される。一方で、安全性や有効性に関する報告は、開腹手術と比べ腹腔鏡下手術やロボット支援下手術では少ないため、同等の手術と捉えてよいかの議論は十分になされていない。今後の腹腔鏡下手術やロボット支援下手術に関する報告の増加

とエビデンスの蓄積が期待される。このような現状を鑑みて、本研究ではその対象を開腹手術によるものとした。なお、開腹、腹腔鏡下、子宮鏡下などのすべての術式を含む子宮腺筋症病巣除去術の術後の症状、妊孕能、術後妊娠の周産期予後に関して別途患者レジストリを用いた前向き研究を実施しデータを収集予定である。」

3. 研究計画書について

1頁最終段落:「妊孕性の温存・挙児を希望する子宮腺筋症患者は増加しているなかで」とありますが、増加しているのは事実でしょうか。ご説明をお願いいたします。

【回答】

「妊孕性の温存・挙児を希望する子宮腺筋症患者の増加」を裏付けるデータはなく、1頁第4段落冒頭の記載を下記に変更いたしました。

「晩婚化・晩産化などの女性のライフサイクルの変化により、子宮腺筋症の好発年齢層にあたる世代で挙児を希望する女性が増えており、それに伴い妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者への対応が問題となっている。」

4. 研究計画書について

2頁「3. 1研究治療情報」:「三年以上」は「3年以上」の誤りでしょうか。誤字であれば訂正をお願いいたします。

【回答】

ご指摘の通り誤字のため、「3年以上」に訂正いたしました。

5. 研究計画書について

4頁「4. 2 選択基準」について、以下の a)~d)について回答をお願いいたします。

- a) 1)~8)のすべてを満たすものという意味でしょうか。それとも、いずれか1つでも満たせば臨床試験に組み入れることが可能という意味でしょうか。
- b) 5)の「妊娠希望のために」という言葉は後半の「既存の薬物療法により症状の十分な改善が得られなかった者」にもかかるのでしょうか。
- c) 5)で妊娠希望がなく、かつ薬物療法による治療歴がない患者は対象外となるのでしょうか。
- d) 6)不妊あるいは反復流産/不育であって、月経困難症スコアが3未満の患者は対象外となるということでしょうか。

【回答】

- a) 本研究では、1)~8)までの全てを満たす者を組み入れます。「下記 1)~8)をすべて満たすこと。」という文章を、選択基準の冒頭に追記いたしました。
- b) 既存のホルモン療法は排卵抑制や子宮内膜菲薄化などの避妊の作用を有することから「妊娠希望」があり挙児努力を行っている女性には利用できないため、選択基準の5)に「妊娠希望のために子宮腺筋症に対する既存の薬物療法が実施できない者」と記載していましたが、選択基準の2)に「妊孕能温存を希望する者」があるため、既存の薬物療法が実施できない理由を「妊娠希望」に限定することは必須でないと考えます。以上の理由で、「妊娠希望のために」の部分を削除しました。
- c) 上記 b)の対応により、何らかの理由により既存の薬物治療ができない患者はすべて対象と

なります。なお上述のように、選択基準の2)の条件により、妊孕能温存を希望する患者が対象となります。

- d) 本研究は子宮腺筋症病巣除去術による月経困難症の症状の改善効果を調べることを主要評価項目にしており、月経困難症を有する患者が対象となっています。そのため、「不妊/反復流産/不育であるが月経困難症スコアが3未満の方」は本研究の対象外となります。

以上

先進医療会議事務局からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：子宮腺筋症病巣除去術

令和6年3月2日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院

廣田 泰

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. 研究計画書について

研究計画書7頁、「6. 3 研究のアウトライン」において、「治療法(保存的治療又は子宮腺筋症病巣除去術)の選択は、担当医と相談の上研究対象者が選択する。」と記載されておりますが、この方法では各群の患者背景(腺筋症病巣の大きさ、これまでの治療歴、症状等)が異なることが想定されます。この両群を比較する科学的意義についてご説明をお願いいたします。

さらに、子宮腺筋症病巣除去術群においてはレルゴリクスの投与が認められており、保存的治療群には医薬品の投与がない。レルゴリクスの投与は、手術以外の、評価項目に影響を与える項目であると想定されます。

このような研究デザインにした理由についてご説明をお願いいたします。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

本試験では、子宮腺筋症病巣除去術の有効性の有無を明らかにするために、2群間の比較試験を行うこととしております。

子宮腺筋症病巣除去術は比較的侵襲性の高い治療であり、術中・術後・妊娠時のリスク・合併症などを考慮すれば、ランダム化や無作為割り付けといった方法を設定することは現実的に困難であると考えました。そのため、十分なインフォームドコンセントをとった上での治療選択をすることといたしました。

ご指摘の通り、子宮腺筋症の病巣の大きさは月経困難症をはじめとした症状の有無やホルモン治療などへの抵抗性には相関があると考えられたため、選択基準に、「6) 月経困難症スコアの合計が3点以上の者」、「5) 子宮腺筋症に対する既存の薬物療法が実施できない者、又は既存の薬物療法により症状の十分な改善が得られなかった者」を加え、その双方を満たす対象者に絞ることにより、症状の程度やそれまでの治療経過などの患者背景に統一性をもたせることとしております。

また、以下のような理由から、子宮腺筋症病巣除去術群において、レルゴリクスを術前2ヶ月間投与可能としております。

子宮腺筋症手術においては、子宮腺筋症による過多月経からひきおこされる術前の貧血、術中出血量の増加とそれに伴う自己血以外の輸血が問題となります。

術前の GnRH antagonist/agonist の投薬は、過多月経による貧血を改善し、子宮筋腫などのホルモン反応性病変を縮小させる効果があり、子宮摘出術や子宮筋腫核出術などの術中出血量の低下・

手術時間の短縮などのメリットが得られることが示されております（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023）。本術式においても同様に周術期の安全性を高めるために、GnRH antagonist/agonist の前投薬が必要と判断し、術前投薬可能といたしました。

ただご指摘の通り、今回の臨床試験に関しては、保存治療群との比較が必要となるため、症状評価のタイミングである「術後3ヶ月時点」で病巣の縮小・月経困難症の緩和効果が無い投与方法であることが求められました。

そこで、投与終了後の月経回復期間の比較的短い GnRH antagonist であるレルゴリクス（レルミナ錠®40mg）を選択いたしました。（レルミナ錠 40mg の第Ⅲ相臨床試験「子宮内膜症検証試験（TAK-385/3-A 試験において、リュープロレリン®の6ヶ月連続投与での月経回復期間は投与終了後より65日（中央値）であったのに対して、レルミナ錠®40mg 24週間の連続投与では37日（中央値）であったと報告されております。また、子宮筋腫核出術や子宮摘出術において通常3ヶ月程度の期間 GnRH antagonist/agonist の投与が施行されているのに対して、投与期間を術前2ヶ月以内と限定することとしております。

2. 研究計画書について

保険収載までのロードマップに「予想される有害事象」として妊娠合併症(子宮破裂・癒着胎盤・胎盤位置異常)と記載されています。申請者は妊娠合併症については、重要な評価項目と考えられているようですが、研究計画書 10 ページの「7. 評価項目」には、妊娠に関する事項は記載されておらず、「8. 観察及び検査項目、データ収集の方法」において、「(8)妊娠状況の確認」が記載されているのみです。

加えて、研究計画書7ページ「6. 4 研究対象者の研究参加予定期間」において、子宮腺筋症病巣除去術群については、9ヶ月～12ヶ月(最大 14ヶ月)と記載されておりますが、妊娠・分娩の転帰を評価するには設定されている期間だけでは困難であると考えております。

この度の臨床研究に、評価項目に妊娠合併症が含まれていないこと及び研究参加予定期間の設定の根拠についてご説明をお願いいたします。

【回答】

本技術において、妊娠合併症は重要な評価項目であることは間違いございません。そこで我々は、保険収載までのロードマップのうち、「子宮腺筋症病巣術 患者登録システム」において、妊娠合併症の評価を行うものとしております。

本術式の実施施行は全国で限られているため、近隣に受け入れ可能な施設がない地域では、患者は遠隔施設に出向いて手術を受けるほかなく、長期間の手術実施施設への通院が困難であるという背景がございます。

また、本技術の術後に、妊娠に至るまでの期間は数ヶ月から数年とばらつきが大きく、手術実施施設の努力のみでは、長期間にわたるフォローアップや詳細な妊娠経過・妊娠予後などの情報把握は困難となります。さらに、そもそも術後に妊娠に至る症例は限られており、少数の施設のみで十分な症例数を集積するには相当の時間がかかります。Osada らの Review では、18の研究からの 2123 症例のうち 449 症例 (21.1%) で臨床的妊娠が観察され、363 症例 (17.1%) が生児を獲得したと報告しており、またそのうち妊娠合併症である子宮破裂が 3.6%に発生したと報告をしております (Ferti & Steri, 2018)。

このように、発生率は低いながらも十分に評価をすべき合併症に関して前向きに調査研究をおこなうには、数千例程度の手術症例の集積が必要になる可能性があり、通常の調査研究では困難であることが予想されます。こういった障壁が、先進医療 A として長年登録されていたにもかかわらず保険収載がなされるほどの評価ができなかった大きな理由でもあるとも考えます。

これらの問題点から、子宮腺筋症病巣術の術後妊娠予後調査には、①日本全国の症例を収集すること、②長期にわたる追跡調査が可能であること、③必要時に患者に直接コンタクトをとり情報収集するも可能であること、などが求められると考えられました。そこで現在、日本産科婦人科学会の主導により、日本産科婦人科学会 生殖内分泌小研究「子宮腺筋症病巣除去術の患者レジストリのプラットフォーム作成小委員会」が立ち上げられ、厚生労働省による難治性疾患政策研究事業と AMED による難治性疾患実用化研究事業との統合で作成された、「難病プラットフォーム」のシステムを使用し、国内で施行された症例の登録と予後追跡調査を行うこととしております。

「妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者に対する子宮腺筋症病巣除去術の有効性・安全性評価を

検討する多施設前向き共同研究」における症例数の設定は、主要評価項目である「月経困難症スコア合計点の3ヶ月後の変化量」について比較が可能な参加予定期間と症例数を検討した上で設定しております。

3. 研究計画書について

子宮腺筋症病巣除去術群においては、病変の広がりによって、必ずしも病変を完全摘出できない症例があると想定されます。現状の研究計画においては、残存病変の有無やその大きさ、摘出率(摘出した病変の体積を術前の腺筋症病変の推定体積で割った値)等の情報については収集しないことになっているかと思いますが、それらの情報は収集する必要はないでしょうか。ご説明をお願いいたします。

【回答】

一般的に、子宮腺筋症は子宮筋腫と異なり、病巣の形状が様々で境界が不明瞭であり、術前/術後MRI検査により病変範囲の体積を正確に計測することは困難であると思われます。特に、計測には評価者によるバイアスが生じることは必須と予測されます。

本研究では、「MRIにおける子宮体積変化量」として、治療開始前評価(6ヶ月以内に撮影されたMRI検査)と治療開始後(9ヶ月後±2ヶ月に撮影されたMRI検査)との変化量を算出することとしております。これには、「前後径(cm)×縦径(cm)×横径(cm)×0.5236」という楕円体の公式を使用し、単純化した子宮の体積を推定する指標を用いる方針としております。

摘出率といった病変そのものの変化までの収集は困難かと存じますが、評価者の主観やバイアスのかかりにくい情報として収集することが可能であると考えております。

以上

先進医療会議事務局からの指摘事項に対する回答3

先進医療技術名：子宮腺筋症病巣除去術

令和6年2月27日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院

廣田 泰

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. 研究計画書、先進医療実施届出書について

研究計画書 21 ページ、先進医療実施届書 13 ページに「これまでも同様の手術手技が先進医療として 2000 例以上に実施された実績がある」という記載がございますが、まだ保険適用にいたっていない事実もございます。

従って、この記載ぶりだけでは、臨床保険に加入しないと判断するには、表現がやや不適切かと思われました。貴施設において、臨床保険に加入しないとの判断をされたのであれば、例えば、未だ保険適用に至っていないものの、これまでの実績からは一定の安全性については担保されている等、の文言を追記頂く方が、より正しい表現かと思われましたが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘くださり誠にありがとうございます。

研究計画書 18.健康被害の補償及び保険への加入、(1) 健康被害の補償、21 頁の記載を下記の通り変更させて頂きました。

「本研究は、これまでも同様の手術手技が先進医療として 2000 例以上に実施された実績があり、未だ保険適用に至っていないものの、これまでの実績からは一定の安全性については担保されていると考えられ、臨床研究保険には加入しない。」

また、先進医療実施届書 13 頁にも下記の通り、追記しております。

「本研究は、これまでも同様の手術手技が先進医療として 2000 例以上に実施された実績があり、未だ保険適用に至っていないものの、これまでの実績からは一定の安全性については担保されていると考えられ、臨床研究保険には加入しない。」

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮腺筋症病巣除去術

適応症：子宮温存を希望する、もしくは妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者

内容：

子宮腺筋症病巣除去術は子宮温存を希望する子宮腺筋症患者に対して、妊孕性温存を目的として行う手術療法である。開腹下に子宮腺筋症病巣を除去したのち、残存した組織を縫合・修復して子宮の形成・温存を行う。本技術により、月経困難症・過多月経の症状改善に寄与することが報告されているほか、流産率低下や生児獲得率改善の可能性がある。

(先進性)

本技術は、子宮腺筋症によって引き起こされる諸症状（月経困難症・過多月経、不妊症、流産、早産等）の改善と妊孕性温存との両立する可能性を持つ唯一の外科的治療法であり、子宮腺筋症の治療において最も先進的な手術手技であると言える。

(概要)

子宮腺筋症は 30 代後半から 50 代にかけて多い疾患で、子宮内膜に類似した組織が子宮の筋層の中にできる病気である。子宮腺筋症の診断は MRI および超音波検査で診断し、最終的には摘出標本の病理診断で確定する。その発生頻度は、どのような疾患で摘出された子宮を検索したのか、どのような病理学的診断基準が用いられたかなどに依存しているため、子宮摘出標本の 20～60%と、報告によって大きくばらつきがある。子宮腺筋症は、月経困難症、過多月経、不正性器出血などの自覚症状を訴え、不妊を合併することもしばしばある。

子宮腺筋症の治療選択肢には、薬物治療としては対症療法・ホルモン療法がある。手術療法としては、複雑に正常子宮筋層内に入り込んだ子宮腺筋症病変だけを取り除くことは困難であるとされ、根治療法としては子宮摘出術（子宮全摘出術、膣上部切断術）が選択肢となるが、妊孕性は廃絶してしまう（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023）。その一方で、晩婚化・晩産化などの女性のライフサイクルの変化により、子宮腺筋症の好発年齢層にあたる世代で挙児を希望する方が増えており、それに伴い妊孕性の温存を希望する子宮腺筋症患者への対応が問題となっている。子宮温存をしつつ子宮腺筋症の治療をすることができる子宮腺筋症治療は、その重要な選択肢の一つとなる。

子宮腺筋症病巣除去術は子宮温存目的として子宮腺筋症病巣のみを切除する手術療法であり、子宮腺筋症によって引き起こされる症状の改善と妊孕性温存との両立の可能を持つ。本技術では、開腹に子宮腺筋症病巣を除去したのち、残存した組織を縫合・修復して子宮の形成・温存を行う。本技術は、1993 年に Wood らによって初めて報告がなされた後に多くの施設で施行され、日本国内でも 2005 年に「高周波切除器を用いた子宮腺筋症核出術」として先進医療 A 告示番号 1 番に認定をされてから 2023 年に至るまでの 18 年間、全国の 6 施設で施行されてきた。この間には、手術術式の進化に加えて、子宮腺筋症切除に際してのエネルギーデバイスや縫合糸の改良・MRI 検査による子宮腺筋症病変のより精密な把握が可能となった事などにより、手術手技は年々洗練されていると言える。

更に、術後の症状改善・妊孕能の改善を示す報告がなされてきたほか、本手術後妊娠の際に懸念されていた子宮破裂に関する国内調査では、脳性麻痺や新生児死亡は報告されず、子宮腺筋症病巣除去術後妊娠では高次周産期施設で注意深く周産期管理を行うことで対処が可能であると考えられる。また、本術式の施行により、子宮腺筋症患者の周産期予後を改善させること

や、周産期合併症の発生率を低下することができるのではないかといったポジティブな効果も近年期待されている（Sayama S, et al. AJOG Glob Rep 2023）。

今後ますます子宮腺筋症治療における、本技術への期待や必要性が高まると考える。再度先進医療として保険収載を目指したい。

（効果）

本技術により、月経困難症・過多月経の症状改善に寄与することが報告されているほか、病変の範囲によっては流産率低下や妊娠高血圧腎症、子宮腺筋症による早産期前期破水の発生を低下させる可能性がある。また、本技術施行後妊娠では周産期リスク（子宮破裂・癒着胎盤等）が懸念されるものの、周産期管理を高次周産期施設で行うことで術後妊娠の際のリスクを回避できる可能性がある。（Wang P-H, et al. Fertil Steril 2009, Tamura H, et al. Rprod Med Biol 2017, Sayama S, et al. AJOG Glob Rep 2023）

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は1,047,510円である。内訳は、先進医療に係る費用は352,500円、保険者負担は482,324円、保険分の患者負担が212,686円となる。以上から患者負担額は565,186円となる。

なお本技術の先進医療としての登録に併せ、日本産科婦人科学会 生殖内分泌小研究「子宮腺筋症病巣除去術の患者レジストリのプラットフォーム作成小委員会」により、子宮腺筋症病巣除去術症例の登録システムが立ち上げられ、妊娠時の子宮破裂等の合併症に関する情報を含む、長期的予後調査を行う方針としている。

概要図

「子宮腺筋症病巣除去術」について

【技術の概要】

- 子宮腺筋症の病巣を電気メスや高周波切除器等により除去したのち子宮を縫合修復して子宮温存を行う。

【対象疾患】

- 子宮腺筋症

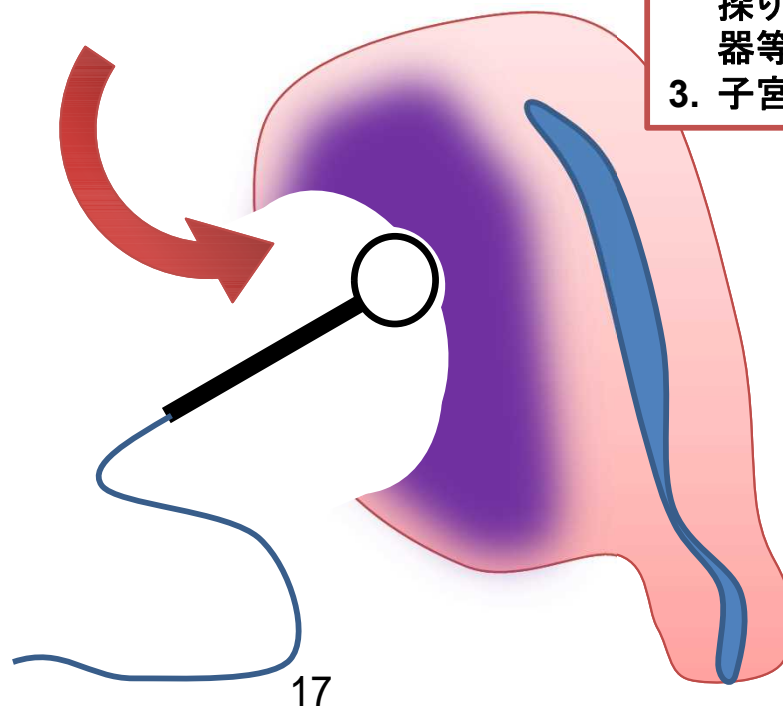
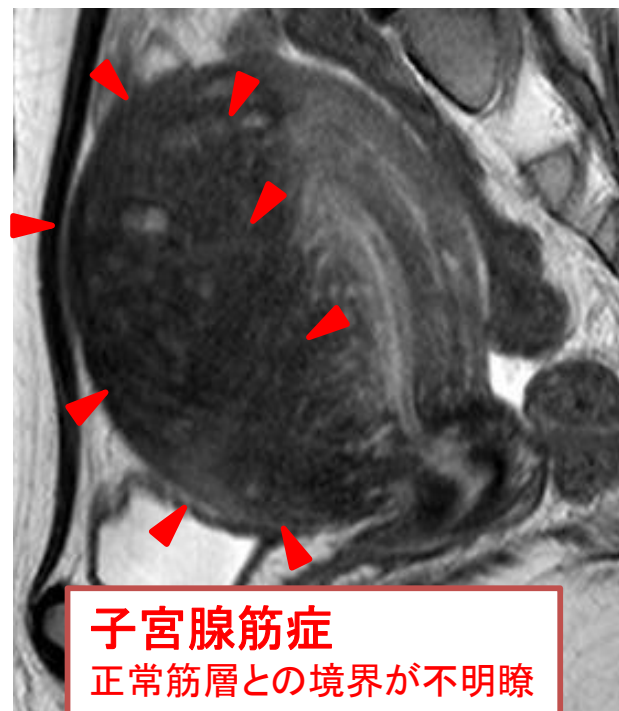
子宮内膜類似組織が子宮筋層内にでき、月経痛・月経過多・骨盤痛をきたす。推定患者数は13.2万人。

【既存の治療との比較】

- 病巣が正常筋層内に複雑に入り込み正常筋層と分離除去が困難とされ、手術法は従来から子宮摘出術である。
- 近年妊孕能の温存を希望する子宮腺筋症患者が増加し、妊孕能温存を目的として本手術が行われるようになった。

【有効性】

- 月経痛、月経過多の改善が期待される。
- 妊孕能改善(流産率低下、生児獲得率上昇)



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：子宮腺筋症病巣除去術

先進医療での適応症：子宮腺筋症

産科婦人科学会ガイドラインへの掲載(改訂)

臨床研究

- ・試験名: Wang et al.: Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma
- ・試験デザイン: 単施設前向き観察研究
- ・被験者数: 165人
- ・結果の概要: 子宮腺筋症病巣除去術単独もしくは子宮腺筋症病巣除去術単独群と薬物療法の併用により、子宮腺筋症による症状(月経困難症状・貧血)は改善された。

当該先進医療における 選択基準:

- ・子宮温存を希望する子宮腺筋症患者、もしくは妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者

- ・耐術能のある患者

除外基準:

医師が不適切と判断した患者

予想される有害事象:

出血・感染・他臓器損傷・血栓塞栓症・創部離開等の手術による副作用・合併症

妊娠合併症(子宮破裂・癒着胎盤・胎盤位置異常)

先進医療

- ・試験名: 妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者に対する子宮腺筋症病巣除去術の有効性・安全性評価を検討する多施設前向き共同研究
- ・試験デザイン: 多施設 前向き観察研究
- ・被験者数: 54名
(腺筋症病巣除去術群 36名・保存療法群 18名)
- ◎主要評価項目:
 - ・月経困難症スコア(治療後3ヶ月後の変化量)
- ◎副次評価項目:
 - ・月経困難症スコア
(3ヶ月後・9ヶ月後の疼痛のスコア/鎮痛薬使用のスコアの変化量)
(3ヶ月後・9ヶ月後の完全消失率)(合計点の9ヶ月後の変化量)
 - ・MRIにおける子宮体積変化量
 - ・NRS(3ヶ月後・9ヶ月後)
月経困難症の痛み、子宮腺筋症性骨盤痛、非月経時骨盤痛のNRS(0~10)の変化量
 - ・MMASの変化量(3ヶ月後・9ヶ月後)
 - ・子宮腺筋症病巣除去術における手術成績(手術時間、出血量、手術合併症、子宮腺筋症病巣の切除範囲、検体重量)

子宮腺筋症病巣術患者 登録システムの作成

日本産科婦人科学会 生殖内分泌小研究「子宮腺筋症病巣除去術の患者レジストリのプラットフォーム作成小委員会」による

- ・子宮腺筋症病巣除去術患者に関する後方視的な臨床情報収集・解析
- ・手術予後を長期的に追跡

海外での現状 ● 保険適用: 不明

- ガイドライン記載:(有) ドイツ(National German Guideline: Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis, 2014) 子宮腺筋症の妊孕能温存手術の有用性は未だ研究で証明されていない。
- 進行中の臨床試験(無)

本邦での現状

- ガイドライン記載:(有、産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020)
子宮温存を目的として子宮腺筋症病巣を切除する手術療法(子宮腺筋症病巣除去術、子宮腺筋症核出術などと称される)が試みられている。症状の改善が得られ、術後妊娠例も報告されているが、現在のところまだ手術の有効性と安全性は確立されたとはいえない。妊娠時には子宮破裂を起こす可能性もあるため、臨床成績を集積することが必要である。
- 進行中の臨床試験(無)

保険収載

【別添 1】「子宮腺筋症病巣除去術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 秋田大学医学部附属病院
- ・ 東京医科大学病院
- ・ 独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター
- ・ 筑波大学附属病院
- ・ 高邦会高木病院

【別添 2】「子宮腺筋症病巣除去術」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：子宮温存を希望する、もしくは妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者

効能・効果：腹式子宮腺筋症病巣除去術は、開腹下にコールドメス、はさみ、電気メスなどの既存の手術器機を用いて子宮腺筋症の病変を切除し、子宮創部を縫合修復して子宮を温存する術式である。当該手術によって子宮腺筋症による月経痛や月経過多などの症状が改善する。また当該手術によって妊孕能が温存または改善し、術後に妊娠・分娩が可能である。

【別添3】「子宮腺筋症病巣除去術」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

選択基準：

下記 1) ～ 8) をすべて満たすこと

- 1) MRI 検査により子宮腺筋症の診断を受けた者
- 2) 妊孕能温存を希望する者
- 3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の女性
- 4) 未閉経で、月経がある者
- 5) 子宮腺筋症に対する既存の薬物療法が実施できない者、又は既存の薬物療法により症状の十分な改善が得られなかった者
- 6) 月経困難症スコアの合計が 3 点以上の者
- 7) 子宮腺筋症病巣除去術に対する耐術能のある者
- 8) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られた者

除外基準：

- 1) CTCAE v5.0においてGrade3以上の合併症がある者（ただし、「一般・全身障害および投与部位の状態」における「疼痛」、「生殖系および乳房障害」における「月経困難症・性交困難・月経過多・骨盤痛・子宮痛」の項目については対象外とする）
- 2) 診断のつかない異常性器出血のある者
- 3) 治療が必要な子宮悪性腫瘍が指摘されている者
- 4) 妊娠又は妊娠している可能性のある者
- 5) 研究責任医師、研究分担医師が当研究への参加に関して不相当と判断する者

[設定根拠]

- 1) ～ 5) 有効性評価への影響及び安全性への配慮のため

【別添4】「子宮腺筋症病巣除去術」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

【有効性の評価】

月経困難症スコア^(注1) 合計点の3ヶ月後の変化量
月経困難症スコアにおける、3ヶ月後・9ヶ月後の疼痛のスコアの変化量
月経困難症スコアにおける、3ヶ月後・9ヶ月後の鎮痛薬使用のスコアの変化量
月経困難症スコアの3ヶ月後・9ヶ月後の完全消失率
月経困難症スコア合計点の9ヶ月後の変化量
MRIにおける子宮体積変化量
月経困難症による3ヶ月後・9ヶ月後の痛みのNRS (0~10) の変化量
3ヶ月後・9ヶ月後の子宮腺筋症性骨盤痛のNRS (0~10) の変化量
3ヶ月後・9ヶ月後の非月経時骨盤痛のNRS (0~10) の変化量
3ヶ月後・9ヶ月後のMMASの変化量

【安全性の評価】

子宮腺筋症病巣除去術における手術成績（手術時間、出血量、手術合併症、子宮腺筋症病巣の切除範囲、検体重量）

（注1） 月経困難症スコア

疼痛の程度と鎮痛剤の使用状況に関するスコアの合計を算出する。

疼痛の程度

スコア0：痛みなし
スコア1：仕事（学業・家事）に若干の支障あり
スコア2：横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす
スコア3：1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない

鎮痛剤の使用状況

スコア0：なし
スコア1：調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を1日使用した
スコア2：調査期間中の最も程度の重い痛の発現期間中に鎮痛剤を2日使用した
スコア3：調査期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を3日以上使用した

（参考文献：Harada, T. et al. :Fertil. Steril. 2008;90(5):1583-1588)

なお本技術の先進医療としての登録に併せ、日本産科婦人科学会 生殖内分泌小研究「子宮腺筋症病巣除去術の患者レジストリのプラットフォーム作成小委員会」により、子宮腺筋症病巣除去術症例の登録システムが立ち上げられ、妊娠時の子宮破裂等の合併症に関する情報を含む、長期的予後調査を行う方針としている。

【別添5】「子宮腺筋症病巣除去術」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：：jRCT登録日から2029年3月31日

予定症例数：目標症例数：54名（子宮腺筋症病巣除去術群：36例、保存的治療群：18例）

既の実績のある症例数：110例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	子宮腺筋症	(自) 2023年12月 7日	軽快	子宮腺筋症病巣除去術を施行し、第11病日退院となった。術前には黄体ホルモン療法でも改善の見られなかった月経困難症が改善した（月経困難症スコアにおいてスコア4→1まで改善）。
年齢 39歳 性別 女		(至) 2023年12月 17日		
整理番号2	子宮腺筋症	(自) 2023年1月 24日	軽快	子宮腺筋症病巣除去術を施行し、第11病日退院となった。術前の骨盤痛・月経困難症が改善（VAS100→20まで）した。
年齢 37歳 性別 女		(至) 2023年2月 3日		
整理番号3	子宮腺筋症	(自) 2022年5月 16日	軽快	子宮腺筋症病巣除去術を施行し、第10病日退院となった。術前の月経困難症が改善した（月経困難症スコアにおいてスコア5→1まで改善）。
年齢 41歳 性別 女		(至) 2022年5月 25日		

他 107例（全て病名は 子宮腺筋症）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の主たる仮説は、子宮温存を希望する、もしくは妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者に対して、子宮腺筋症病巣除去術群と保存的治療群とを比較し、月経困難症に対する子宮腺筋症病巣除去術の

有効性を検討することである。

月経困難症スコアの合計点の変化量について、保存的治療群では変化は認められないことが予想される。一方で、現在までに子宮腺筋症病巣除去術の前後での月経困難症スコアの変化に関する報告はないものの、月経困難症スコアが 2.0 ポイント以上改善することが臨床的に意義のある改善と考えられ、子宮腺筋症病巣除去術群では 2.0 ポイントの程度の改善が期待される。以上の仮定に基づき、対応のない t 検定において有意水準両側 5%、検出力 90%、群間差 2.0、症例比 2:1 として必要症例数は保存群 17 例、子宮腺筋症病巣除去術群 34 例の合計 51 例とする。脱落等を考慮して保存群 18 例、子宮腺筋症病巣除去術群 36 例となり、合計 54 例を目標症例数と設定した。

【別添6】「子宮腺筋症病巣除去術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

- 1) 外来で当該手術に関する説明を受け、被験者の同意を書面で得る。当該手術参加による特別な術前検査や術前投薬はなく、従来の婦人科手術と同様の術前検査・投薬を行う。（術前投薬としてホルモン療法を行うことが選択肢となる。）
- 2) 手術前日までに入院する。術前処置等は、従来の手術と同じである。
- 3) 手術室で当該手術を施行する。全身麻酔をかけた後（場合により硬膜外麻酔を併用）、碎石位または仰臥位とする。消毒後、下腹部に皮膚切開を置き開腹下に操作する。子宮周囲に癒着があれば剥離したのち、子宮腺筋症病変を同定する。コールドメス、はさみ、電気メスなどの既存の手術器機を用いて子宮腺筋症病巣を切除する。子宮腺筋症病巣切除後に子宮創部を縫合修復する。閉腹して手術を終了する。
- 4) 当該手術後は、従来の婦人科手術と同様に投薬、処置、診察、検査を行う。通常手術翌日から歩行を開始する。
- 5) 術後経過が順調である場合、通常術後7日目前後に退院可能となる。術後ホルモン療法が選択肢となる。

【別添7】「子宮腺筋症病巣除去術」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：子宮腺筋症病巣除去術	
適応症：子宮温存を希望する、もしくは妊孕能温存を希望する子宮腺筋症患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科又は婦人科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（3）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科又は婦人科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input 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)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：麻酔科標榜医1名以上。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（臨床工学技師 1名以上）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（1床以上）・不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（ ））・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input 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 type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：自院に倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要・ <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）	要・ <input type="checkbox"/> 不要
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）	
--------------	--

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。