

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

食道癌においては、術後合併症の少ない安全な周術期管理を行うために国内外の各施設で様々な工夫が行われてきたが、術式と周術期管理手技の多様さや施設間格差、さらに侵襲に対する反応の個体差から、画一化された手法の確立は容易ではない。これまで報告されている多くの周術期管理手技について、近年の国内外での研究報告を検討し、推奨事項を検討する。

CQの構成要素

P (Patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	食道癌周術期患者
地理的要件	なし
その他	なし

I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト

術前の呼吸器リハビリテーション, 術後早期の経腸栄養導入, 周術期メチルプレドニゾン / 通常の周術期管理

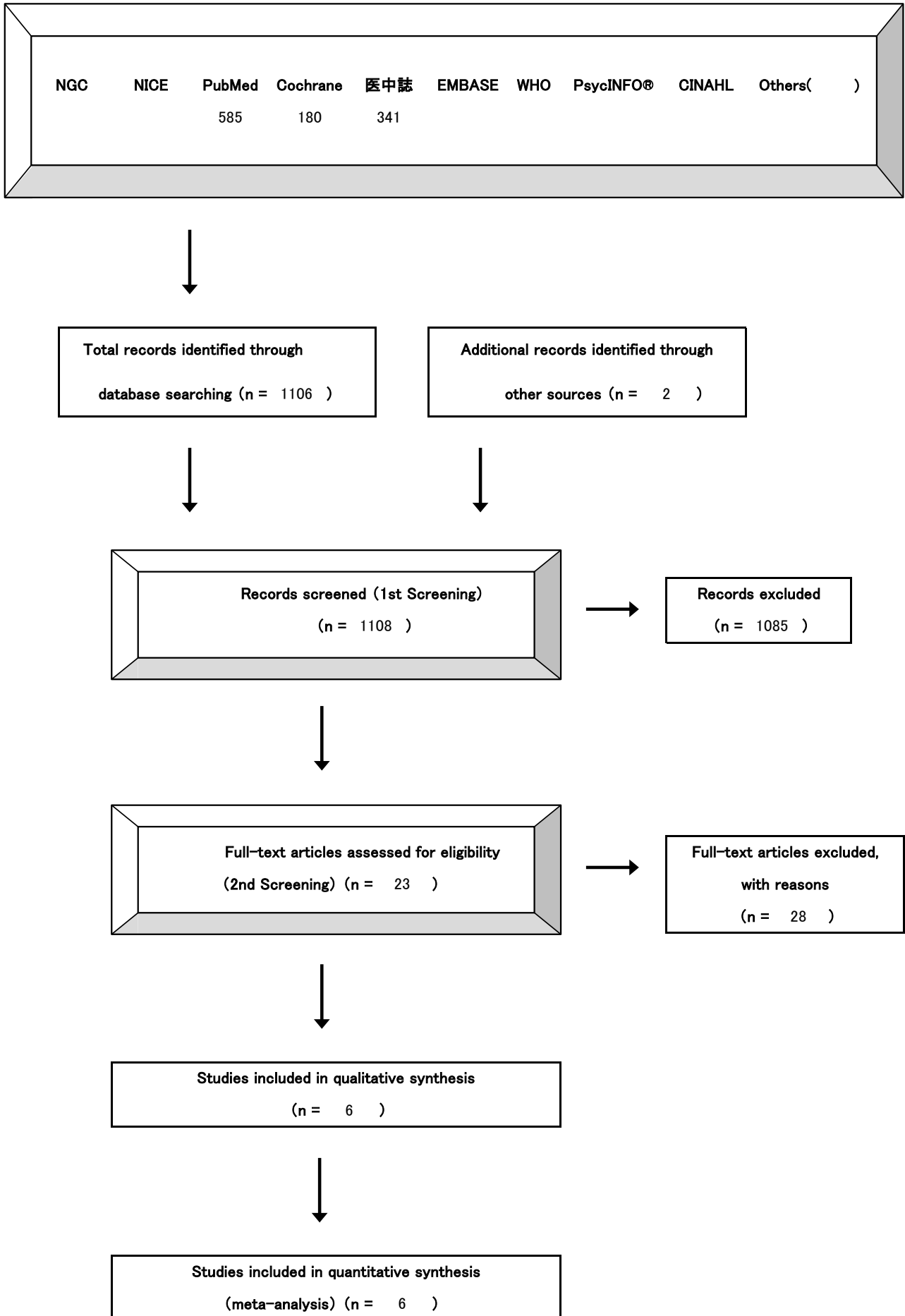
O (Outcomes) のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	術後呼吸器合併症の低下	益	10点	○
O2	術後感染症の減少	益	10点	○
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ

食道癌術後合併症予防のための周術期管理として何を推奨するか？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



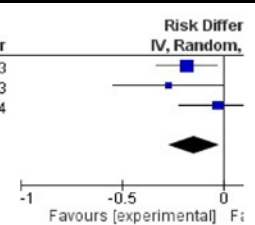
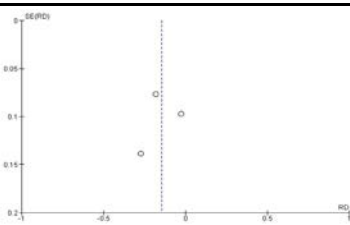
【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
van Adrichem et al. Ann Surg Oncol. 2014;21:2353-60.	RCT	39 patients were enrolled	術前呼吸療法	control	術後肺炎・呼吸器合併症		
Inoue et al. Dis Esophagus. 2013;16:68-74	準RCT	100 patients were enrolled	術前呼吸療法	control	術後肺炎・呼吸器合併症		
Detting et al. Physiother Res Int. 2013;18:16-26	RCT	83 patients were enrolled	術前呼吸療法	control	術後肺炎・呼吸器合併症		
Xiao-Bo et al. Minerva Chir. 2014;69:37-46	RCT	120 patients were enrolled	術後早期経腸栄養	control	術後感染症		
Rachael Barlow et al. Clin Nutr. 2011;30:560-566	RCT	121 patients were enrolled	術後早期経腸栄養	control	術後感染症		
Engelman et al. J Gastrointest Surg. 2010;14:788-804.	meta-analysis	346 patients were enrolled	メチルプレドニゾロン術前投与	control	術後合併症		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	25	食道癌術後合併症予防のための周術期管理として何を推奨するか？
P	食道癌周術期患者	
I	周術期管理としての術前呼吸器リハビリテーション、ステロイド(プレドニゾン)投与、術後早期経腸栄養	
C	特定の周術期管理手法を行う群と通常の術後管理を行う群の比較	
臨床的文脈	術後合併症の少ない安全な周術期管理を行うために様々な工夫が行われてきたが、術式と周術期管理手技の多様さや施設間格差、さらに侵襲に対する反応の個体差から、画一化された手法の確立は容易ではない。これまで報告されている周術期管理手技について、近年の国内外での研究報告を検討し、推奨事項を検討する。	
O1	術後呼吸器合併症発生率	
非直接性のまとめ	検討したRCT全てに非直接性は少ない	
バイアスリスクのまとめ	検討したRCT全てバイアスリスクは少ない	
非一貫性その他のまとめ	検討したRCT全て同じ結果である	
コメント	呼吸器リハビリテーション、ステロイド投与、術後早期栄養の各々について術後合併症の発生を比較検討した。	
O2	術後感染症	
O3		

【4-9 メタアナリシス】

CQ		食道癌術後合併症予防のための周術期管理として何を推奨するか？																																																																			
P	食道癌周術期患者	I	術前呼吸器リハビリテーション																																																																		
C	術前呼吸器リハビリテーションを行わない群	O	術後肺炎発症率																																																																		
研究デザイン	RCT	文献数	3	番号	1) Inoue et al. Dis Esophagus.2013;16:68-74 2) Daniela Dettling et al. Physiother Res Int. 2013;18:16-26 3) Edwin van Adrichem et al. Ann Surg Oncol. 2014;21:2353-60.																																																																
モデル	ランダム効果	方法	Rev Man 5.2																																																																		
効果指標	リスク差	統合値	-0.14 (-0.27 - -0.02) P= 0.02																																																																		
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Experimental Events</th> <th>Experimental Total</th> <th>Control Events</th> <th>Control Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Difference IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inoue</td> <td>4</td> <td>63</td> <td>9</td> <td>37</td> <td>47.5%</td> <td>-0.10 [-0.33, -0.03]</td> <td>2013</td> </tr> <tr> <td>Daniela</td> <td>3</td> <td>20</td> <td>8</td> <td>19</td> <td>18.7%</td> <td>-0.27 [-0.54, 0.00]</td> <td>2013</td> </tr> <tr> <td>Edwin</td> <td>9</td> <td>39</td> <td>10</td> <td>39</td> <td>33.8%</td> <td>-0.03 [-0.22, 0.16]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>122</td> <td></td> <td>95</td> <td>100.0%</td> <td>-0.14 [-0.27, -0.02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>16</td> <td></td> <td>27</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.54, df = 2 (P = 0.28); I² = 21%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)</td> </tr> </tbody> </table> 				Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year	Inoue	4	63	9	37	47.5%	-0.10 [-0.33, -0.03]	2013	Daniela	3	20	8	19	18.7%	-0.27 [-0.54, 0.00]	2013	Edwin	9	39	10	39	33.8%	-0.03 [-0.22, 0.16]	2014	Total (95% CI)		122		95	100.0%	-0.14 [-0.27, -0.02]		Total events	16		27					Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.54, df = 2 (P = 0.28); I ² = 21%								Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								コメント: 術前呼吸リハビリテーションは肺炎を減少させる
Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year																																																														
Inoue	4	63	9	37	47.5%	-0.10 [-0.33, -0.03]	2013																																																														
Daniela	3	20	8	19	18.7%	-0.27 [-0.54, 0.00]	2013																																																														
Edwin	9	39	10	39	33.8%	-0.03 [-0.22, 0.16]	2014																																																														
Total (95% CI)		122		95	100.0%	-0.14 [-0.27, -0.02]																																																															
Total events	16		27																																																																		
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.54, df = 2 (P = 0.28); I ² = 21%																																																																					
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)																																																																					
Funnel plot					コメント:																																																																
その他の解析				コメント:																																																																	
メタリグレッション																																																																					
感度分析																																																																					

【4-9 メタアナリシス】

CQ		食道癌術後合併症予防のための周術期管理として何を推奨するか？																																																																								
P	食道癌周術期患者	I	術後早期経腸栄養																																																																							
C	静脈栄養	O	術後感染症																																																																							
研究デザイン	RCT	文献数	2	番号	1) Rachael Barlow et al. Clin Nutr.2011;30:560-566 2) Xiao-Bo et al. Minerva Chir.2014;69:37-46																																																																					
モデル	ランダム効果	方法	Rev Man 5.2																																																																							
効果指標	リスク差	統合値	-0.38 (-0.52 - -0.24) P= <0.00001																																																																							
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">EEN</th> <th colspan="2">PN</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Difference</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>Year</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rachael</td> <td>11</td> <td>64</td> <td>27</td> <td>56</td> <td>49.8%</td> <td>-0.31</td> <td>[-0.47, -0.15]</td> <td>2011</td> </tr> <tr> <td>XIAO</td> <td>17</td> <td>64</td> <td>41</td> <td>57</td> <td>50.2%</td> <td>-0.45</td> <td>[-0.61, -0.29]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>128</td> <td></td> <td>113</td> <td>100.0%</td> <td>-0.38</td> <td>[-0.52, -0.24]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>28</td> <td></td> <td>68</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.55, df = 1 (P = 0.21); I² = 35%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 5.33 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table>				Study or Subgroup	EEN		PN		Weight	Risk Difference		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Year	Rachael	11	64	27	56	49.8%	-0.31	[-0.47, -0.15]	2011	XIAO	17	64	41	57	50.2%	-0.45	[-0.61, -0.29]	2014	Total (95% CI)		128		113	100.0%	-0.38	[-0.52, -0.24]		Total events	28		68						Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.55, df = 1 (P = 0.21); I ² = 35%									Test for overall effect: Z = 5.33 (P < 0.00001)									<p>Risk Difference IV, Random, 9</p> <p>-1 -0.5 0 Favours [experimental] Fav</p>
Study or Subgroup	EEN		PN			Weight	Risk Difference		Year																																																																	
	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI		Year																																																																			
Rachael	11	64	27	56	49.8%	-0.31	[-0.47, -0.15]	2011																																																																		
XIAO	17	64	41	57	50.2%	-0.45	[-0.61, -0.29]	2014																																																																		
Total (95% CI)		128		113	100.0%	-0.38	[-0.52, -0.24]																																																																			
Total events	28		68																																																																							
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.55, df = 1 (P = 0.21); I ² = 35%																																																																										
Test for overall effect: Z = 5.33 (P < 0.00001)																																																																										
	コメント: 術後早期経腸栄養は術後感染症を減少させる																																																																									
Funnel plot																																																																										
	コメント:																																																																									
その他の解析				コメント:																																																																						
メタリグレーション																																																																										
感度分析																																																																										

【4-10 SR レポートのまとめ】

食道癌周術期管理において、術後合併症予防に有効な方法として

25-1 術前呼吸療法について 3 編

25-2 術後栄養療法 2 編

25-3 ステロイドについて 4 編(うち 1 つはメタアナリシス)

ERAS 入院期間減 1 編、計 23 編の論文を抽出し、検討を行った。

25-1 術前呼吸療法・呼吸器リハビリテーションについて

食道癌術前に行われる呼吸療法あるいは呼吸器リハビリテーションの有用性について最近報告されている RCT3 編を用いて、術後肺炎・呼吸器合併症をアウトカムとして評価し、メタアナリシスを行った。

RD(リスク差)の統合値は 0.14, 95%CI が 0.02-0.27, $P=0.02$ となり、術前の呼吸療法あるいは呼吸器リハビリテーションが術後肺炎および呼吸器合併症のリスクを有意に低下させると考えられた。

25-2 術後栄養療法

術後早期経腸栄養を静脈栄養と比較して報告された 2 編の RCT を評価し、術後感染症の発生率をアウトカムとしてメタアナリシスを行った。RD は 0.38, 95%CI 0.24-0.52 ($P<0.00001$)となり、術後早期の経腸栄養導入は静脈栄養と比較して、創部感染などの術後感染症を減少させるというエビデンスがあると考えられた。

この他に、2015 年の *Annals of Surgery* に掲載された *Enhanced Recovery for esophagectomy* に関するレビューに、*Enteral vs Parental nutrition* の項目があり、1 編のメタアナリシスと 5 編の RCT、1 本の観察研究が取り上げられているが、対象と評価方法が様々であり、これらを加えたメタアナリシスを行うことはできなかった。

25-3 周術期ステロイドについて

Engelman らによる 2010 年の *J Gastrointest Surg* に掲載されたメタアナリシスは、8 編の論文を本ガイドライン作成委員会が定めた方法とほぼ同様の方法を用いて、術前投与されるステロイドと術後合併症について解析している。アウトカムとして、メチルプレドニゾロンの投与は術後臓器障害 ($OR=0.30$)、呼吸器合併症 ($OR=0.41$)、敗血症 ($OR=0.37$)、肝障害 ($OR=0.18$) や心血管障害等の合併症を有意に減少させるとされた。また、ステロイドの有害事象としての縫合不全の増加や創治癒の遅延は報告されていない。このメタアナリシスの後に新たな報告は検索されず、周術期メチルプレドニゾロンの投与は術後合併症の予防に有用であると考えられる。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

食道癌術後合併症予防のための周術期管理として何を推奨するか？

2. 推奨草案

食道癌周術期管理において、術後合併症予防に術前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入、周術期メチルプレドニゾロンの投与を行うことを弱く推奨する。

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み(検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)

本CQに対する推奨作成にあたっては、術前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入、周術期メチルプレドニゾロンの投与を各々個別に評価したが、推奨文としてはひとつにまとめた。

4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	術後合併症予防に術前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入、周術期メチルプレドニゾロンの投与いずれもある程度のエビデンスはあると考えられるが、全体的なエビデンスが明らかに強いとは言えない。
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	術後合併症予防に術前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入、周術期メチルプレドニゾロンの投与のいずれも害は少ないと推定される。

推奨の強さに考慮すべき要因

患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

周術期メチルプレドニゾロン投与については、すでにメタアナリシスが行われており、合併症予防についてエビデンスはあるものと考えられる。前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入についても今回の検討である程度のエビデンスはあるものと考えられた。しかし全ての施設で施行すべきかどうかは引き続き検討すべきである。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする