

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-4

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

食道表在癌の深達度診断

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	食道表在癌(扁平上皮癌)
地理的要件	なし
その他	なし

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

I: なし / C: 比較試験なく該当せず。

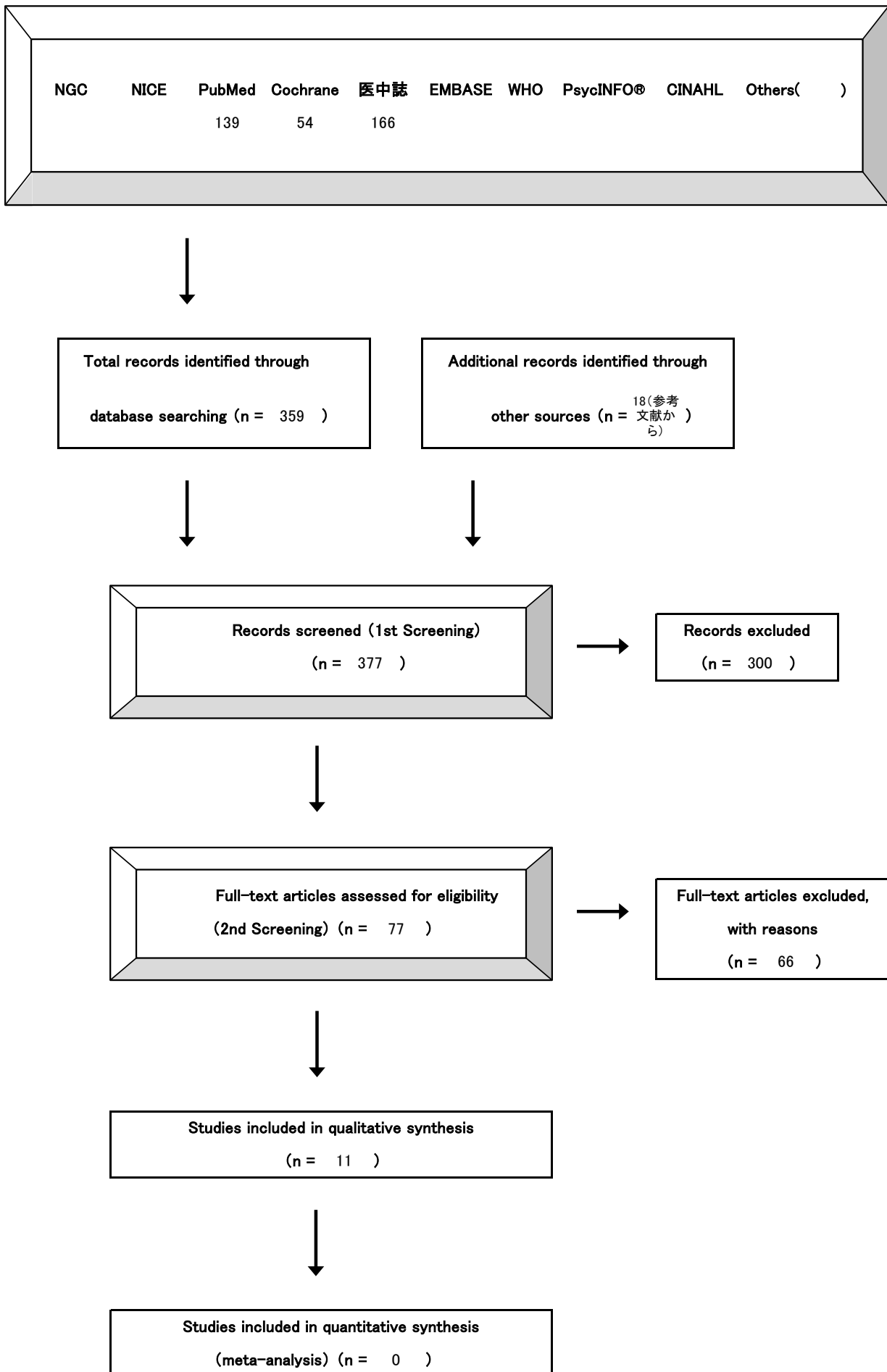
O (Outcomes) のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	診断精度		点	
O2			点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ

食道表在癌に対して臨床的にT1a-MとT1b-SMを鑑別する際、鑑別方法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
2009 Keiichi Goda	横断研究	食道表在癌 101病変	非拡大内視鏡、拡大内視鏡、EUS	単群	正診割合		
2002 Yoichi Kumagai	横断研究	食道表在癌 79病変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
2003 Hideo Yanai	横断研究	食道表在癌 26病変	EUS	単群	正診割合		
1996 Hideo Yanai	横断研究	食道表在癌 17病変	EUS	単群	正診割合		
2000 Shinkai M	横断研究	食道表在癌 113病変	EUS	単群	正診割合		
2000 Fukuda M	横断研究	食道表在癌 26病変	EUS	単群	正診割合		
2003 Kawano T	横断研究	食道表在癌 96病変	EUS	単群	正診割合		
1996 Hasegawa N	横断研究	食道表在癌 25病変	EUS	単群	正診割合		
2006 有馬 美和子	横断研究	食道表在癌 132病変	EUS	単群	正診割合		
2014 He LJ	横断研究	食道表在癌 72病変	EUS	単群	正診割合		
2014 Lee MW	横断研究	食道表在癌 45病変	拡大内視鏡 EUS	単群	正診割合		

論文番号	患者選択			インデックス検査		参照基準(病理検査)		フローとタイミング				患者選択 適用可能性	インデックス検査 適用可能性	フローとタイミング 適用可能性	Study style	コメント	
	1	2	3	1	2	1	2	1	2	3	4						
2009 Keiichi Goda	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2002 Yoichi Kumagai	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2003 Hideo Yanai	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
1996 Hideo Yanai	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2000 Shinkai M	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2000 Fukuda M	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2003 Kawano T	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
1996 Hasegawa N	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2006 有馬 美和子	いいえ	はい	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2014 He LJ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	
2014 Lee MW	いいえ	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	いいえ	いいえ	Prospect	

【4-10 SR レポートのまとめ】

食道表在癌(扁平上皮癌)に対する深達度診断に関して文献検索を行ったところ、PubMed:139件、Cochrane:54件、医中誌:166件が該当した。これに深達度診断の Review などの参考文献 18 件を追加し合計 377 件を一次スクリーニングにかけた。そのうち 77 件を 2 次スクリーニングにかけて、最終的に 11 件の論文を対象にシステマティックレビューを行った。

11 件の論文のうち 9 件は本邦からの論文で、1 件は韓国、1 件は中国からのものであった。RCT は存在せず、各モダリティーを比較できる試験も存在しなかった。11 件のうち、1 件は拡大内視鏡、8 件は EUS の診断精度を検討していた。残りの 2 件のうち 1 件は非拡大内視鏡後に拡大内視鏡、EUS を行っており、他の 1 件は拡大内視鏡後に EUS を行っていた。

研究の多くは Prospective に診断したデータを Retrospective に解析するもので、厳密な意味での Prospective 研究は存在しなかった。また患者選択規準が明確にされていないものや、全ての患者が解析に含まれていないなどの理由により The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)でバイアスリスクが高いと評価される論文が多く見られた。

次に各モダリティーの診断精度を Summary ROC curve で評価した所、本邦からの報告と海外の報告に明らかな格差がみられた。この Systemic review は本邦でのガイドライン作成を意図したものであるため、以後の解析は本邦からの報告で行った。

直接診断法を比較できる論文が存在しなかったため、診断法 Review において推奨されている Summary ROC curve を用いて各モダリティーの比較を行った。

結果は、Summary ROC curve の解析で、拡大内視鏡は非拡大内視鏡と比較して高い診断精度を有しており、EUS は非拡大内視鏡と比較してわずかに高い診断精度を有していた。直接の比較試験は存在せず、精度の有意差検定はできないが、Summary ROC curve の結果をもとに推奨文を作成した。

あまり推奨されない方法かも知れないが、各論文の感度や特異度をモダリティー別に統合した所、M 癌の診断感度と診断特異度は、それぞれ 0.96 (0.91-0.99)、0.89 (0.75-0.97)と拡大内視鏡が高くなっていた。また陽性尤度比は 9.60 (0.85-107.91)、陰性尤度比は 0.05 (0.02-0.12)、Diagnostic OR は 201.49 (12.61-3220.44)と拡大内視鏡が優れていた。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

CQ 4 食道表在癌に対して臨床的にT1a-MとT1b-SMを鑑別する際、鑑別方法として何を推奨するか？

2. 推奨草案

T1a-M癌とT1b-SM癌の鑑別において、超音波内視鏡もしくは拡大内視鏡による精査を弱く推奨する

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に対する推奨の作成にあたっては、客観的な診断所見が得られる検査法を重視した。

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 checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
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	

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

拡大内視鏡検査は通常観察に引き続き内視鏡を入れ変えずに引き続き実施可能であるが、EUSは内視鏡機器を入れ換える必要があるため患者への負担は否定できない。拡大内視鏡による加算と比較して、EUSを行った場合の診療報酬のほうが高い点数になるため、医療費は高くなる。しかし、臨床的にT1a-EP/LPMと診断された場合は、内視鏡治療が実施され、T1a-MMと判断された場合は、診断的内視鏡切除(EMR/ESD)も許容されるが、一般にMM以深とされた場合は、外科手術や化学放射線治療が選択されるため、治療にかかる医療費は大きな差になる。

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

CQ3 : EP/LPM癌とMM以深癌の鑑別

Sensitivities and specificities of three modalities

非拡大内視鏡

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
English 32 Non ME LPM MM	24	7	7	11	0.77 [0.59, 0.90]	0.61 [0.36, 0.83]		
Japanese 11 Non ME LPM MM	91	9	8	120	0.92 [0.85, 0.96]	0.93 [0.87, 0.97]		
Japanese 32 Non ME LPM MM	39	4	8	23	0.83 [0.69, 0.92]	0.85 [0.66, 0.96]		

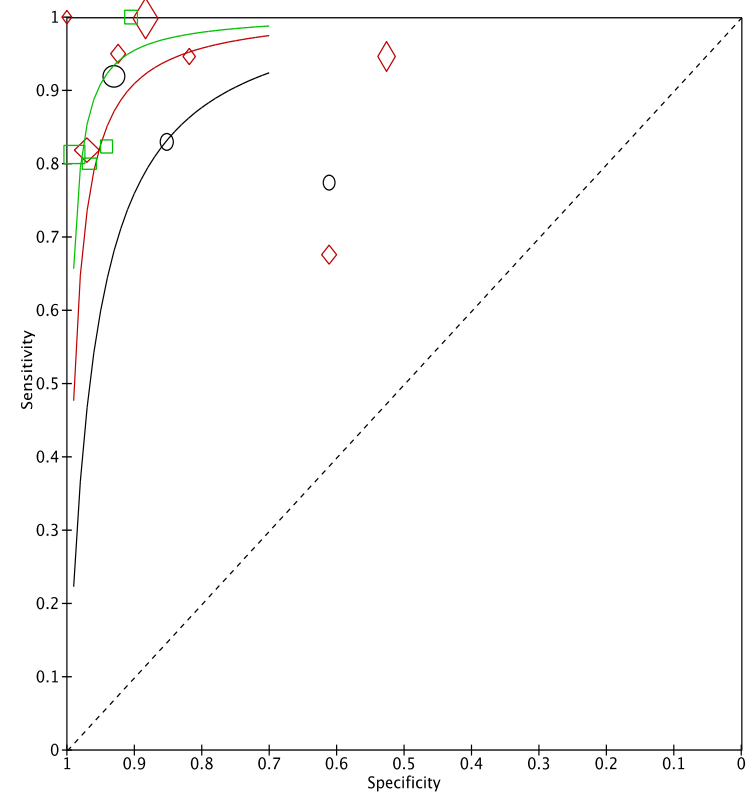
拡大内視鏡

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
English 32 ME LPM MM	21	7	10	11	0.68 [0.49, 0.83]	0.61 [0.36, 0.83]		
English 6 ME LPM MM	38	2	2	24	0.95 [0.83, 0.99]	0.92 [0.75, 0.99]		
Japanese 13 ME LPM MM	360	15	1	114	1.00 [0.98, 1.00]	0.88 [0.82, 0.93]		
Japanese 20 ME LPM MM	59	3	13	103	0.82 [0.71, 0.90]	0.97 [0.92, 0.99]		
Japanese 22 ME LPM MM	9	0	0	2	1.00 [0.66, 1.00]	1.00 [0.16, 1.00]		
Japanese 36 ME LPM MM	18	2	1	9	0.95 [0.74, 1.00]	0.82 [0.48, 0.98]		
Japanese 40 ME LPM MM	159	18	9	20	0.95 [0.90, 0.98]	0.53 [0.36, 0.69]		

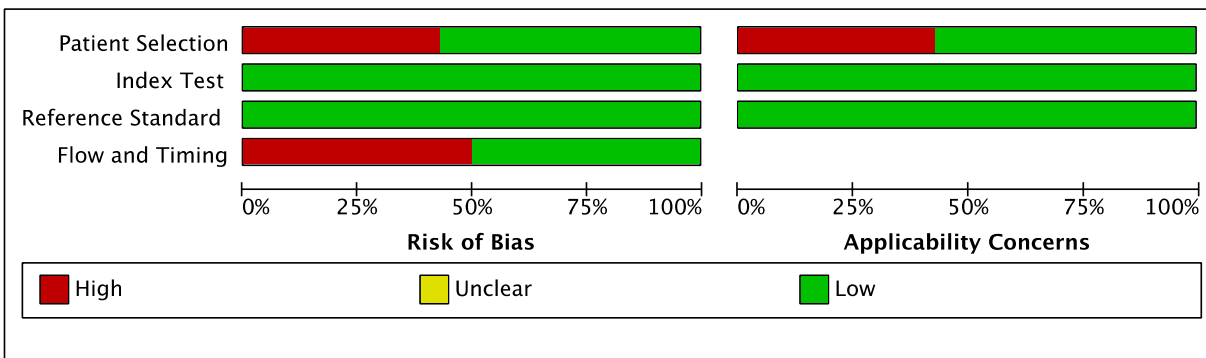
EUS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
English 1 EUS LPM MM	8	1	2	29	0.80 [0.44, 0.97]	0.97 [0.83, 1.00]		
English 26 EUS LPM MM	14	1	3	16	0.82 [0.57, 0.96]	0.94 [0.71, 1.00]		
Japanese 18 EUS LPM MM	39	1	9	88	0.81 [0.67, 0.91]	0.99 [0.94, 1.00]		
Japanese 41 EUS LPM MM	20	2	0	19	1.00 [0.83, 1.00]	0.90 [0.70, 0.99]		

Summary ROC curve of three modalities



Bias risk and applicability concerns evaluated by QUADAS



— : EUS
— : 拡大内視鏡
— : 非拡大内視鏡

CQ4: M/SM癌の鑑別

Sensitivities and specificities of three modalities

非拡大内視鏡

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Non ME English 15	76	5	7	13	0.92 [0.83, 0.97]	0.72 [0.47, 0.90]		

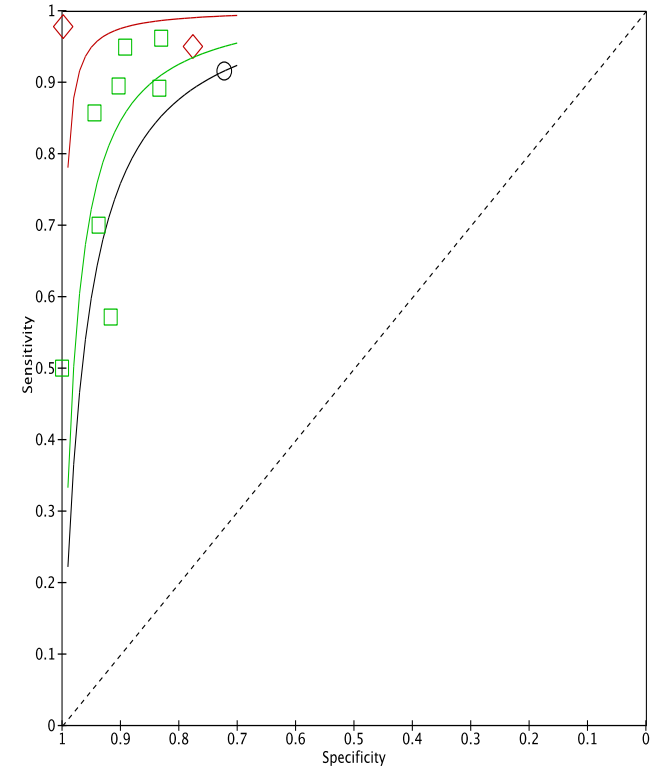
拡大内視鏡

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
ME Eng 15	79	4	4	14	0.95 [0.88, 0.99]	0.78 [0.52, 0.94]		
ME Eng 6	46	0	1	19	0.98 [0.89, 1.00]	1.00 [0.82, 1.00]		

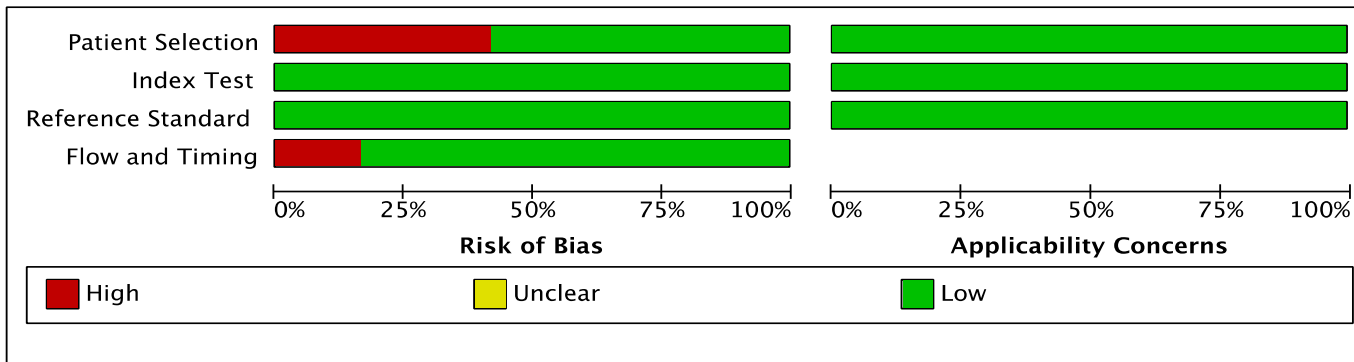
EUS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
EUS Eng 11	8	1	6	11	0.57 [0.29, 0.82]	0.92 [0.62, 1.00]		
EUS Eng 15	74	3	9	15	0.89 [0.80, 0.95]	0.83 [0.59, 0.96]		
EUS Eng 2	6	0	6	5	0.50 [0.21, 0.79]	1.00 [0.48, 1.00]		
EUS Eng 28	17	3	2	28	0.89 [0.67, 0.99]	0.90 [0.74, 0.98]		
EUS Eng 29	7	1	3	15	0.70 [0.35, 0.93]	0.94 [0.70, 1.00]		
EUS Eng 30	56	4	3	33	0.95 [0.86, 0.99]	0.89 [0.75, 0.97]		
EUS Eng ad 1	6	1	1	17	0.86 [0.42, 1.00]	0.94 [0.73, 1.00]		
EUS Jap 41	50	9	2	44	0.96 [0.87, 1.00]	0.83 [0.70, 0.92]		

Summary ROC curve of three modalities



Bias risk and applicability concerns evaluated by QUADUS



— : EUS
— : 拡大内視鏡
— : 非拡大内視鏡

参考: SM1癌以浅癌とSM2以深癌の鑑別

Sensitivities and specificities of three modalities

非拡大内視鏡

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Non ME Jap 11	162	12	7	47	0.96 [0.92, 0.98]	0.80 [0.67, 0.89]		
Non ME Jap 32	56	6	2	10	0.97 [0.88, 1.00]	0.63 [0.35, 0.85]		

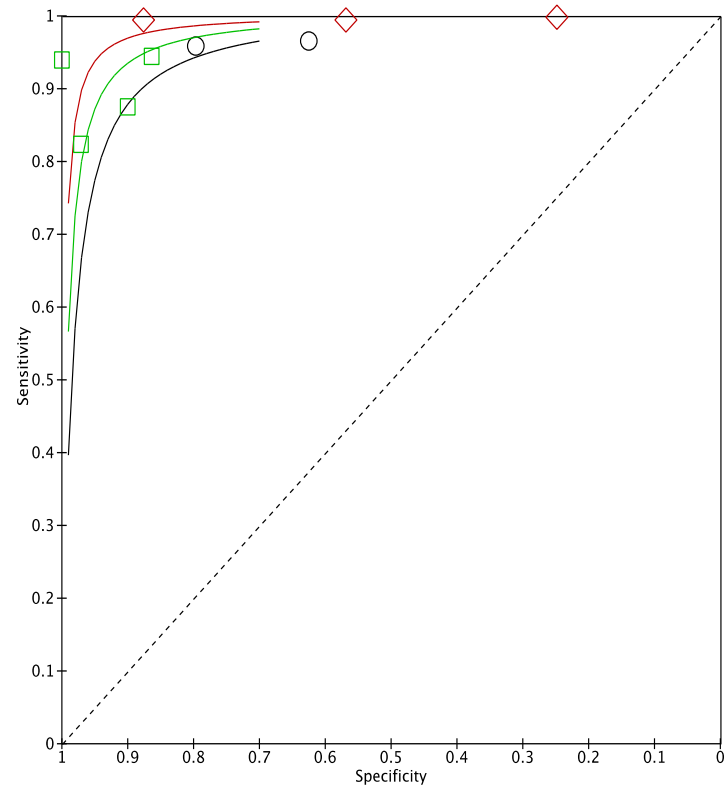
拡大内視鏡

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
ME Jap 13	407	10	2	71	1.00 [0.98, 1.00]	0.88 [0.78, 0.94]		
ME Jap 20	93	3	0	1	1.00 [0.96, 1.00]	0.25 [0.01, 0.81]		
ME Jap 39	390	31	2	41	0.99 [0.98, 1.00]	0.57 [0.45, 0.69]		

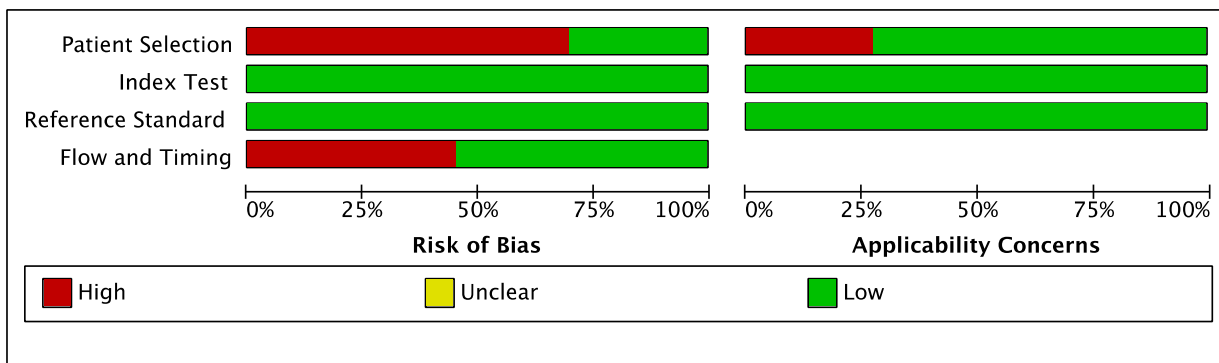
EUS

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
EUS Eng 1	17	3	1	19	0.94 [0.73, 1.00]	0.86 [0.65, 0.97]		
EUS Eng 26	21	1	3	9	0.88 [0.68, 0.97]	0.90 [0.55, 1.00]		
EUS Jap 18	56	2	12	67	0.82 [0.71, 0.91]	0.97 [0.90, 1.00]		
EUS Jap 41	31	0	2	8	0.94 [0.80, 0.99]	1.00 [0.63, 1.00]		

Summary ROC curve of three modalities

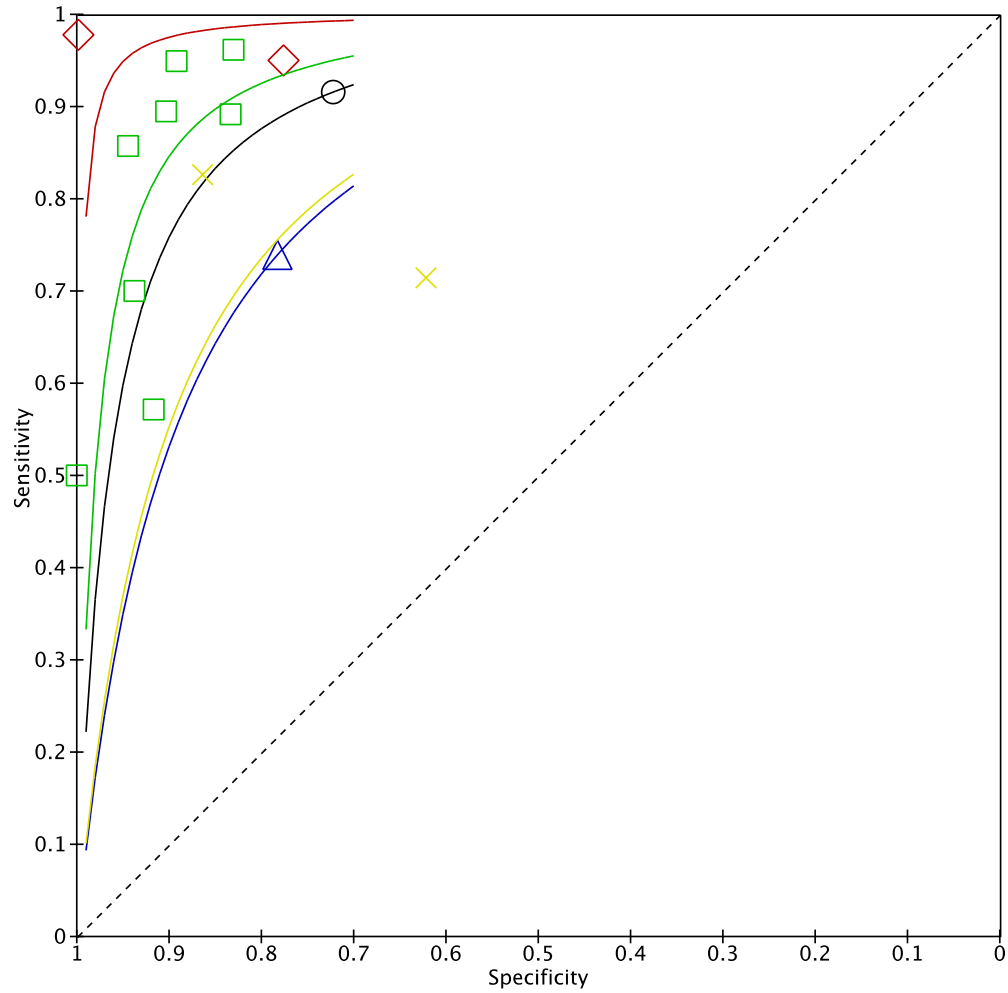


Bias risk and applicability concerns evaluated by QUADUS



— : EUS
— : 拡大内視鏡
— : 非拡大内視鏡

CQ4: M/SM癌の鑑別(本邦と海外の比較)



- : EUS(日本)
- : EUS(海外)
- : 拡大内視鏡(日本)
- : 拡大内視鏡(海外)
- : 非拡大内視鏡