【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)

CQ-25

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

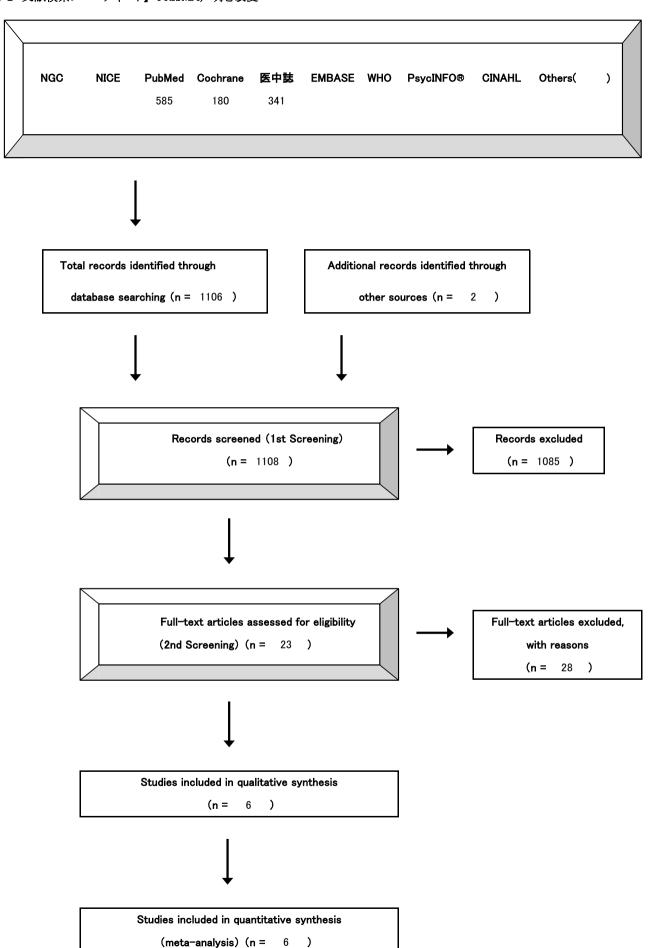
術前の呼吸器リハビリテーション、術後早期の経腸栄養導入、周術期メチルプレドニゾロン/通常の周術期管理

	O (Out	comes) のリスト		
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
01	術後呼吸器合併症の低下	益	10 点	0
02	術後感染症の減少	益	10 点	0
О3			点	
04			点	
O5			点	
06			点	
07			点	
08			点	
О9			点	
010			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	Р	I	С	0	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;1 6:68-74	準RCT	100 patients were	術前呼吸療 法	control	術後肺炎· 呼吸器合併 症		
Dettling 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		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	18歳以上
介入	術前呼吸器リハビリテーション
対照	control

* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		術後肺	市炎																						
個別研究			,	・イアス	スリスク	*																			
		選択ノス	・イア	実行 バイ アス	検出 パイ アス	症例派イアス	載少バ		その他	ļ			非直	接性*				リスク	人数()	アウトカ	ム率)				
研究コード	研究デザイ ン	ラン ダム 化	コン		盲烩	пт	アウ トカム 不完 全報 告	選的ウム告	早期 試験 中止	その 他の パイ アス	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照群分母	対照 群分 子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
van Adrichem	RCT	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	19	8	42.1	20	3	15	RR	2.81	χ2、p=0.06
Inoue	RCT	-1	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	37	9	24.3	63	4	6.4	OR	0.14	0.02-0.64
Dettling	RCT	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-2	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	39	10	25	39	9	23			p=0.58
								·											·						

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	食道癌術後
介入	早期経腸栄養
対照	control

* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		術後恩																							
個別研究			,	ベイアス	スリスク	*																			
		選択/ ス	・イア	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例派イアス	歳少バ		その他	ļ			非直:	接性*				リスク	人数()	アウトカ	ム率)				
研究コード	研究デザイ ン	ラン ダム 化	コンールメント	盲検 化	盲検 化	ITT	アウ トカム 不完 全報 告	選的ウトカム告	早期試験中止	その 他の バイ アス	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照群分母	対照 群分 子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
XIAO	RCT	0	0	-1	-1		-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	56	27	48.2	64	11	17.2			
Barlow	RCT	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	57	41	71.9	64	17	26.2			

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	18歳以上の食道癌術後患者
介入	メチルプレドニゾロン投与
対照	control

* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		術後脯	裁器障害	Ē																					
個別研究			,	・イアス	スリスク	*																			
		選択ノス	ベイア	実行 パイ アス	検出 バイ アス	症例派イアス	歳少バ		その他	ļ			非直	接性*				リスク	人数(7	アウトカ	ム率)				
研究コード	研究デザイ ン	ラン ダム 化	コンシルメント	盲検 化	盲検 化	ІТТ	アウ トカム 不完 全報 告	選的ウムサ	早期試験中止	その 他の パイ アス	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照群分母	対照 群分 子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
Engleman	RCT	0	0	-1	-1		-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	132	66	50	140	36	25.71	OR	0.3	0.17-0.51

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	食道癌術後患者
介入	術前呼吸リハビリテーション
対照	control

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階

*** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体									リスク	人数(フ	アウトカ	ム率)							
アウトカム		バイ アス リスク *	非一 貫性*	不精 確*	非直接性*	そ他(() () () () () () () () () () () () ()	上昇 要因 (観察 研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 統合 値	信頼区間	エビデ ンスの 強さ**	重要性 ***	コメント
術後肺炎	RCT/	-1	0	0	0	0	0	95	27	28.42	122	16	13.11	RD	-0.14	-0.270.02	中(B)	8	術前呼吸リハビリ テーションは術後 肺炎を減少させる
																	_		

【4-7 評価シート エビデンス総体】

コメント(該当するセルに記入)

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	食道癌術後患者
介入	術後早期経腸栄養
対照	control

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

- * 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
- ** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
- *** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

リスク人数(アウトカム率) エビデンス総体 バイ アス 非一 リスク 貫性* 確* 接性* イア スな ど)* その 効果 指標 (種 効果 指標 エビデンスの 対照 群分 (%) 介入 介入 群分 重要性コメント (%) 信頼区間 アウトカム 統合 強さ** 母 類) 究)* 術後早期経腸栄 RCT/ 8 養は術後感染症 術後感染症 0 113 68 60.18 128 28 21.88 RD -0.38 -0.52--0.24 中(B) を減少させる

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	18歳以上の食道癌術後患者
介入	メチルプレドニゾロン投与
対照	control

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階

** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階

*** 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

リスク人数(アウトカム率) エビデンス総体 その 他(出版バ 効果 指標 効果 指標 対照 介入 介入 エビデ 重要性コメント アス | 非一 | 不精 | 非直 群分 (%) 群分 群分 信頼区間 ンスの アウトカム (%) リスク 貫性* 確* 接性* イア (種 統合 強さ** 母 スなど)* 類) 究)* メチルプレドニゾ RCT/ 8 ロンは術後臓器 術後臓器障害 -1 0 132 66 50 140 36 25.71 OR 0.3 0.17-0.51 中(B) 障害を減少させる RCT/ 死亡率 弱(C) -1 123 5 4.065 133 1 0.752 OR 0.24 0.04-1.47 -1RCT/ 呼吸器合併症 0 0 171 49 28.65 175 27 15.43 OR 0.41 0.24-0.71 中(B) RCT/ 敗血症 0 0 0 0.37 0.16-0.86 中(B) -1 92 19 20.65 97 8 8.247 OR

【4-8 定性的システマティックレビュー】

【4-8 定性的システマラ	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	
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(プレドニゾロン)投与、術後早期経腸栄養
ちない 特定の周術期管理 C	里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。
	術後呼吸器合併症発生率
01	
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。
02	術後感染症
О3	

【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?						
Р	食道癌周術其	朋患者		I	術前呼吸器リハビリテーション							
С	術前呼吸器リ	ハビリテーションを行わない	\ 群	0	術後肺炎発症率							
研究	モデザイン	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							
交	果指標	リスク差	統合値	İ	-0.14 (-0.270.02) P= 0.02						
Fo	rest plot	Study or Subgroup Ever Inoue Daniela Edwin Total (95% CI)	4 63 9 3 20 8 9 39 10 122 16 27 Chi ² = 2.54, df = 2 (F 26 (F = 0.02)	Total W 37 19 39 39 5 95 1	-0.03 F0.2 00.0% -0.14 [-0.27 '= 21%	95% CI Year V, Random, 3, -0.03] 2013 4, 0.00] 2013 2, 0.16] 2014 7, -0.02] Favours [experimental] F:						
Fu	nnel plot	*************************************	0	, 5	Q ¹ 1							
その	他の解析					コメント:						
メタリ・ ショ 感度	ン											

【4-9 メタアナリシス】

食道癌術後合併症予防のための周術期 CQ としました。					して何を推奨す	するか?						
Р	食道癌周征	前期患者		I	術後早期経腸栄養							
С	静脈栄養			0	術後感染症							
RCT 研究デザイン			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							
交	力果指標	リスク差	統合値	i	-0.38 (-0.520.24) P= <0.00001						
Fo	rest plot	EEN FON Foundation PN Fish Difference Risk Difference Risk Difference Risk Difference Risk Difference Risk Difference N, Random, 9 Rachael 11 64 27 56 49.8% -0.31 [-0.47, -0.15] 2011 -0.45 [-0.61, -0.29] 2014 -0.45 [-0.61, -0.29] 2014 -0.45 [-0.61, -0.29] 2014 -0.45 [-0.61, -0.29] 2014 -0.5 [-0.61, -0.29] 2014 -0.5 [-0.61, -0.29] 2014 -0.5 [-0.61, -0.29] 2014 -0.5 [-0.61, -0.29] 2014 -0.5 [-0.61, -0.29] 2014 -0.5 [-0.61, -0.29]										
Fu	innel plot	000- 000- 000- 000- 000- 000-	0	o's	RC T							
その	他の解析					コメント:						
メタリ・ ショ 感度	ョン											

【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 に関するレヴューに、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が	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ルプレドニゾロンの投与を行うことを弱く推奨する。	ハビリテーション、術後早期の	経腸栄養導入、周術期メチ						
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) □ 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組	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、	□ はい	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						
推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☑ いいえ	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、	☑ はい	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						
推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。 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	□ いいえ	いと推定される。						

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