

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ3

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。

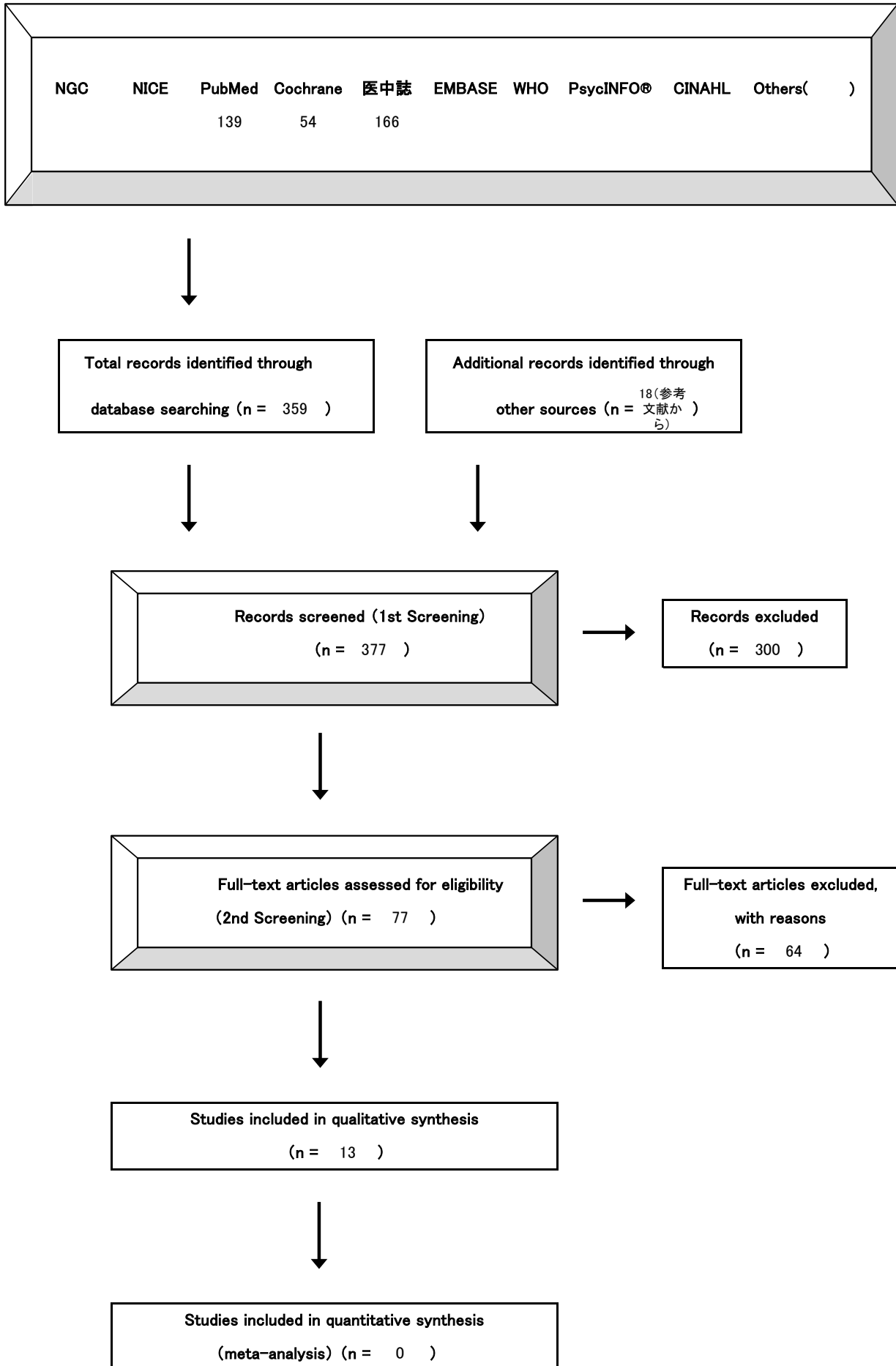
O (Outcomes) のリスト

	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-EP/LPMとT1a-MM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
2010 島田 英雄	横断研究	表在型食道 236病変	非拡大内視 鏡	単群	正診割合		
1997 長南 明道	横断研究	表在型食道 癌 74病変	非拡大内視 鏡	単群	正診割合		
2015 Masahide Ebi	横断研究	表在型食道 癌49病変	非拡大内視 鏡 拡大内視 鏡	2つの診断法 比較	正診割合		
2002 Yoichi Kumagai	横断研究	表在型食道 癌 79病変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
2010 有馬 美和子	横断研究	表在型食道 癌 510病 変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
2014 藤原 純子	横断研究	表在型食道 癌 220病 変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
2006 大嶋 隆夫	横断研究	表在型食道 癌 12病変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
1998 有馬 美和子	横断研究	表在型食道 癌 30病変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
2014 土橋 昭	横断研究	表在型食道 癌 249病 変	拡大内視鏡	単群	正診割合		
1995 清水 勇一	横断研究	表在型食道 癌 40病変	EUS	単群	正診割合		
2006 Esaki M	横断研究	表在型食道 癌 40病変	EUS	単群	正診割合		
2011 村田 洋子	横断研究	表在型食道 癌 145病 変	EUS	単群	正診割合		
2006 有馬 美和子	横断研究	表在型食道 癌 132病 変	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			インデックス検査	フローとタイミング	Study style	コメント
	1	2	3	1	2	1	2	1	2	3	4	適用可能性	適用可能性	適用可能性				
2010 島田 英雄	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		
1997 長南 明道	不明	はい	不明	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	不明	いいえ	いいえ	Retrospect		
2015 Masahide Ebi																Prospective analysis of prospect data		
	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			
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		
2010 有馬 美和子	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 藤原 純子	はい	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	Prospect		
2006 大嶋 隆夫	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	はい	いいえ	いいえ	Prospect		
1998 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	不明	不明	いいえ	いいえ	Retrospect		
2014 土橋 昭	はい	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	Retrospect		
1995 清水 勇一	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		
2006 Esaki M	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	いいえ	Prospect		
2011 村田 洋子	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	はい	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		

【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 13 件の論文を対象にシステマティックレビューを行った。

13 件の論文は全て本邦からの論文で、RCT は存在せず、各モダリティーの比較試験も存在しなかった。13 件のうち、2 件は非拡大内視鏡、6 件は拡大内視鏡、4 件は EUS の診断精度を検討していた。残りの 1 件は非拡大内視鏡後に拡大内視鏡を行っていた。

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1つのみであった。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。

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、EP/LPM 癌の診断感度は 0.95 (0.93-0.96)と拡大内視鏡が高く、EP/LPM 癌の診断特異度は 0.97 (0.93-0.99)と EUS が高く、陽性尤度比は EUS が 17.63 (6.71-46.34)と高く、陰性尤度比は 0.08 (0.03-0.25)と拡大内視鏡が低く、Diagnostic OR は 181.36 (53.22-618.1)と高くなっていた。

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、EUS および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。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

CQ 3 食道表在癌に対して臨床的にT1a-EP/LPMとT1a-MM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-EP/LPMとT1a-MM以深癌の鑑別において、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、客観的な診断所見を得られる方法を重要視した。

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、有害事象が大きければ、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に比較して、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、症例によって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]		

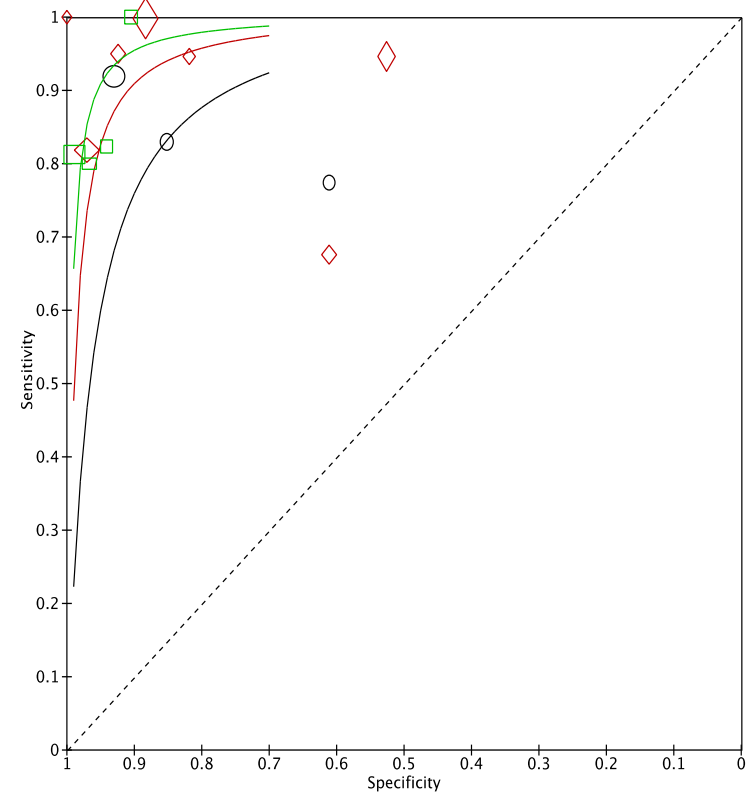
拡大内視鏡

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]		

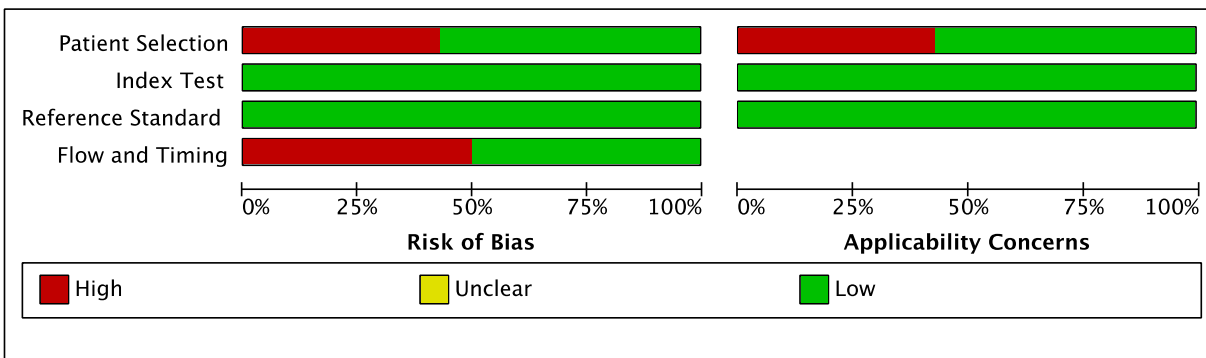
EUS

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]		

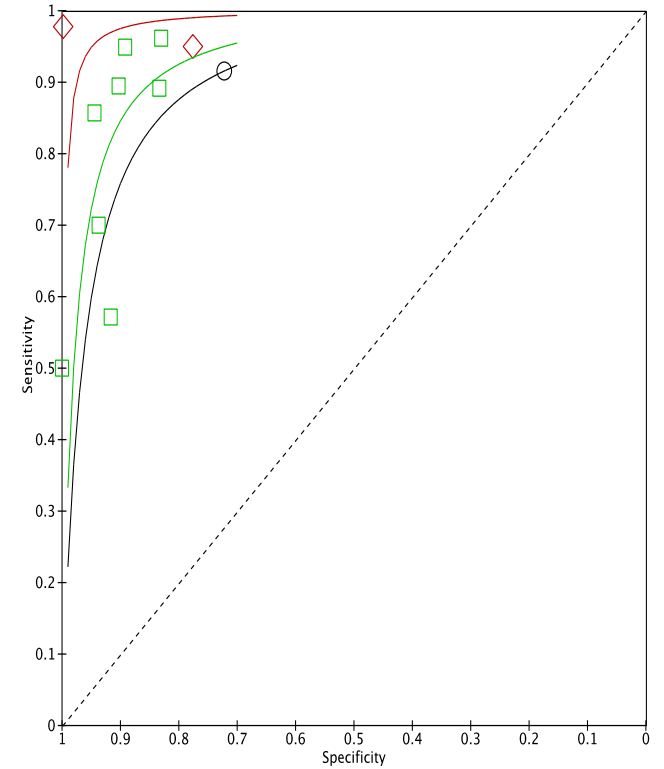
拡大内視鏡

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]		

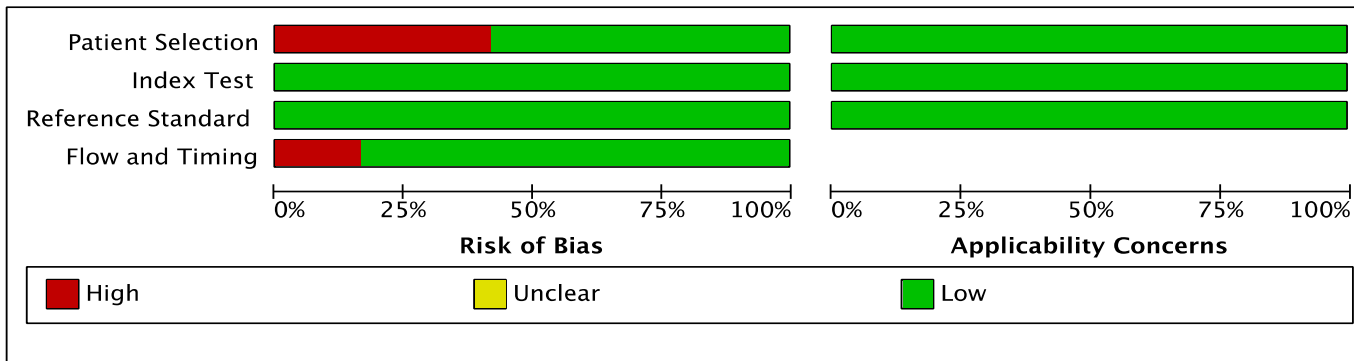
EUS

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

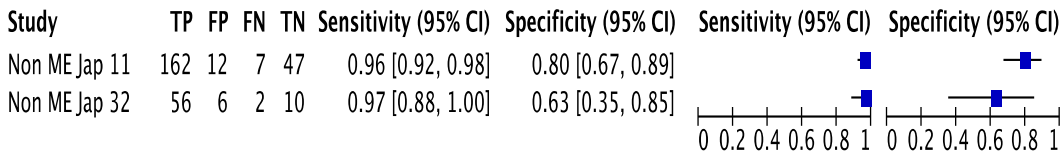


— : EUS
— : 拡大内視鏡
— : 非拡大内視鏡

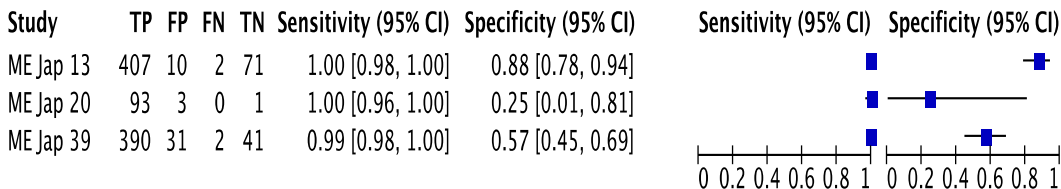
参考: SM1癌以浅癌とSM2以深癌の鑑別

Sensitivities and specificities of three modalities

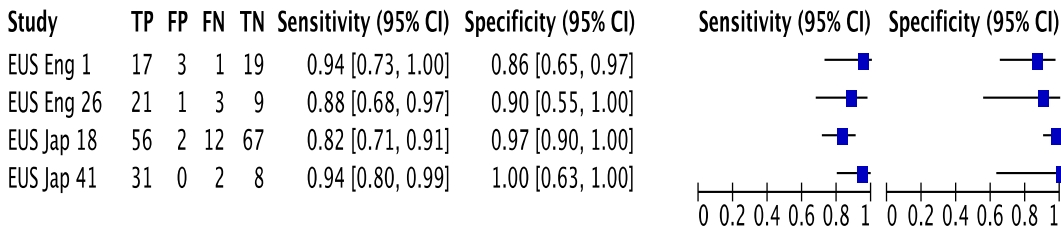
非拡大内視鏡



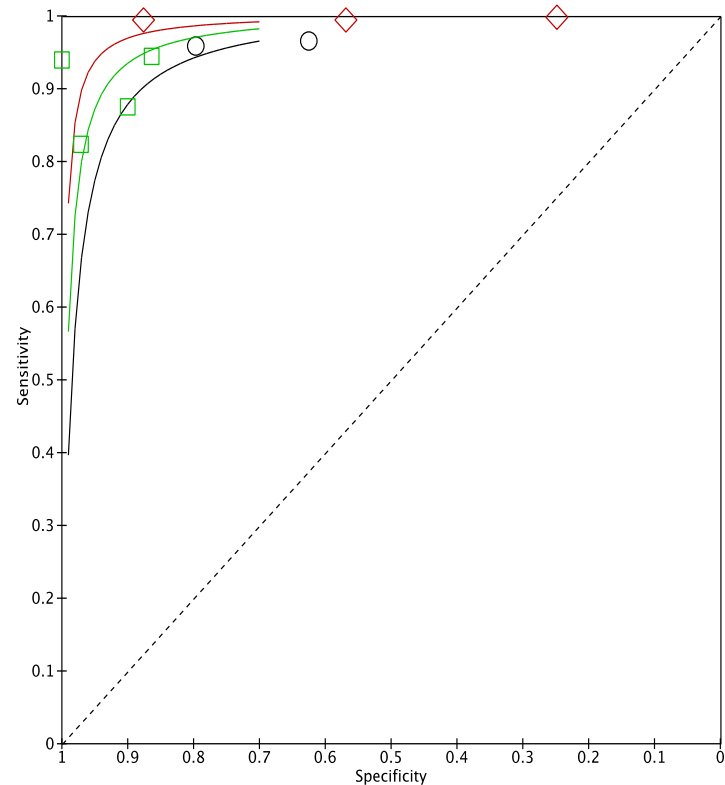
拡大内視鏡



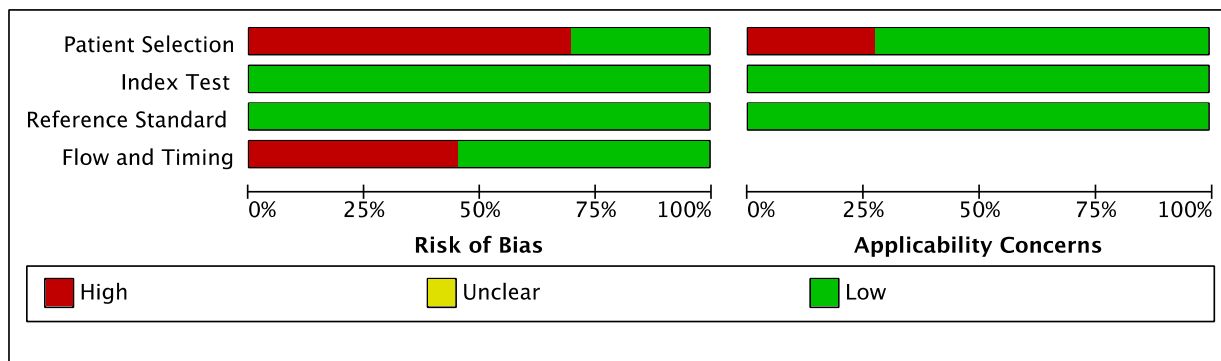
EUS



Summary ROC curve of three modalities

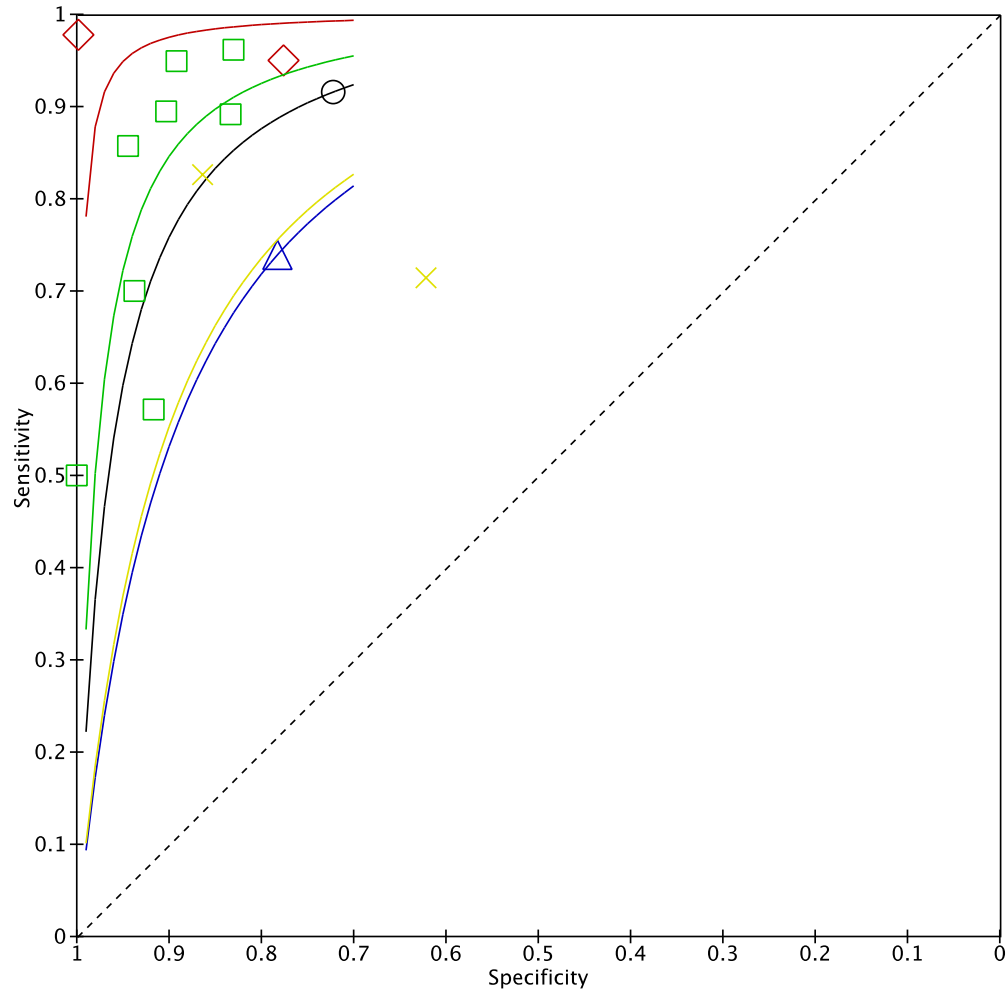


Bias risk and applicability concerns evaluated by QUADUS



— : 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