

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

HGDに対しては内視鏡治療が行われている。一方で、異型のないバレット食道やLGDを伴うバレット食道に対する内視鏡治療に関しては、HGDや発癌への進展予防としての検討が行われている。また、バレット食道からの発癌予防目的に薬物療法の有用性が検討されている。

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	バレット食道
地理的要件	なし
その他	なし

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

内視鏡治療または薬物療法

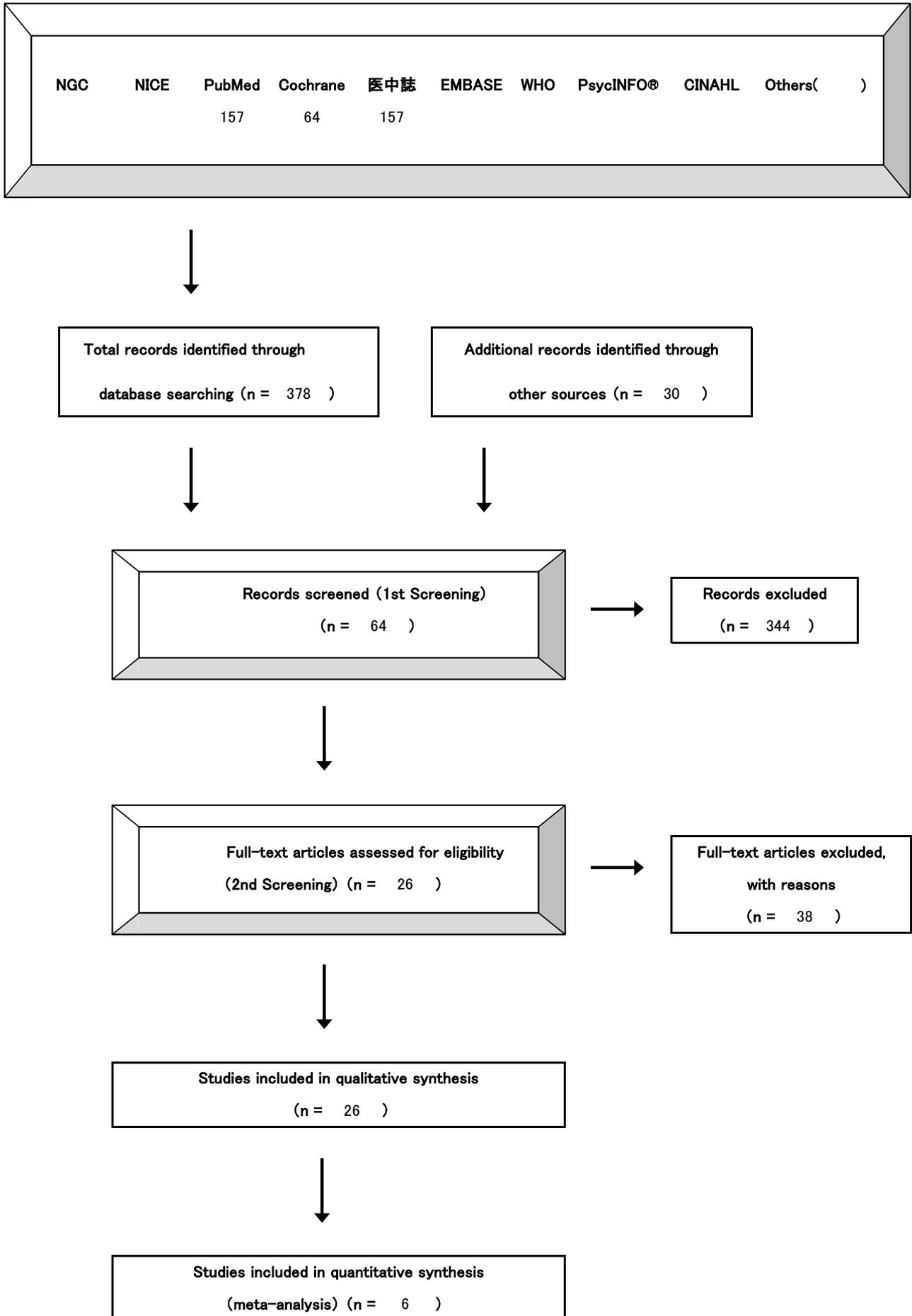
O (Outcomes) のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	HGDに対する内視鏡治療	益	10点	○
O2	バレット食道からの発癌予防	益	9点	○
O3	有害事象	害	9点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ

CQ37 バレット食道に対して内視鏡治療を行うことを推奨するか？  
 CQ38 バレット食道に対して発癌予防目的に薬物療法を行うことを推奨するか？

【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
2011 Rees JR	メタアナリシス (RCTと観察研究に対して)	BE	薬物療法及び内視鏡治療				BEに対する薬物療法及び内視鏡治療の有用性についてのメタアナリシス
内視鏡治療							
APC							
2007 Bright T	RCT	BE(48)	APC	サーベイランス(40)	5年後のBE消失		APCでは80%では95%以上のBE消失が達成でき、40%では完全に消失できた サーベイランスでは25%で95%以上のBE消失が認められ、20%で完全消失が見られた
2014 Manner H	RCT	HGDまたはBAに対する内視鏡治療後のBE(63)	残存BEに対するAPC	サーベイランス	内視鏡治療後の再発		BE消失には平均4回のAPCが必要であった 約2年の観察期間でAPCでは再発は3%、サーベイランスでは36.7%で再発を認めた
2013 Sie C	RCT	BE(129)	APC	サーベイランス	BEの短縮とHGD発生		APCでは97%で95%以上のBE短縮が得られ、47/56人で1年後まで、33/49人で3.5-6年後まで、21/32人で7年以上効果が続いた サーベイランスでも7年後にはBEの長さは4.2cmから2.7cmに減少した APC群の1人、サーベイランス群の3人でHGDが、APC群の1人、サーベイランス群の6人でLGDが見られた
PDT							
2000 Ackroyd R	RCT	異型のあるBE(36)	ALA-PDT(16)	PPI(18)	2年後の異型の有無		ALA-PDTを施行した89%でBEの短縮が認められた PPIでは12.5%で10%の減少が認められたが89%で変化がなかった ALA-PDTでは異型が消失したがPPIでは67%で異型は消失しなかった

2005 Overholt BF	RCT	BE(208)	PDT	PPI	BAC発生	PDT群の13%、PPI群の28%でBAC発生が認められ、PDTではPPI比べて有意にBAC発生が少なかった PDT群の94%、PPI群の13%で副作用が認められた
APC vs. PDT						
2004 Hage M	RT	BE(40)	ALA-PDT (100J, 20+100J)	APC	6週間後の BE消失	内視鏡的なBE消失率はALA-PDT(100J)で51%、ALA-PDT(20+100J)で86%、APCで93%であった 組織学的消失率はALA-PDT(100J)で8%、ALA-PDT(20+100J)で33%、APCで36%であった
2004 Kelty CJ	RCT	BE(68)	ALA-PDT	APC	2年後のBE 消失	内視鏡的なBE短縮はALA-PDTでは50%、APCでは97%でみられた 腺上皮の埋没がPDTの24%、APCの21%で認められた
2005 Rangunath K	RT	異型のある BE(26)	PDT	APC	1年後のBE 消失	1年後のBE短縮率ではPDTで57%、APCで65%の短縮が認められた 1年後の異型消失はPDTの77%、APCの67%で得られた 腺上皮の埋没が認められ、PDTを受けた1人で埋没した腺上皮からBAC発生が見られた PDTの15%で光過敏性、15%で狭窄が見られ、APCの15%で狭窄、8%で嚥下痛が見られた PDTの方がAPCより費用が高かった
RFA						
2013 Orman ES	メタアナリシス	BE	RFA			BEに対するRFAの有用性を検討したメタアナリシス

2009 Shaheen NJ	RCT	BE(127)	RFA	sham	1年後の異型及び腸上皮化生の消失	RFAでは90.5%、コントロールでは22.7%で異型上皮の完全消失が認められた HGDではRFAの81%、コントロールの19%で完全消失が見られた 腸上皮化生ではRFAの77.4%、コントロールの2.3%で完全消失が見られた RFAを行うことでBEの進展を抑制することができ、発癌も有意に低かった RFAでは胸痛がコントロールに比べて有意に多く、6%で狭窄、1人で出血が見られた
2011 Shaheen NJ	RT	BE(127)	RFA		異型及び腸上皮化生の消失	2年後で95%の異型上皮と93%の腸上皮化生が消失した 3年後では98%の異型上皮と91%の腸上皮化生が消失した 重篤な有害事象は3.4%にみられ、狭窄は7.6%であった BAC発生率は0.55%/patient-yearsであった
2014 Phoa KN	RCT	BE(136)	RFA	サーベイランス	3年後のHGDまたはBAC発生	HGDまたはBAC発生率はPFA群で1.5%、コントロール群で26.5%であった RFA群では異型上皮の92.6%、腸上皮化生の88.2%を完全消失させることができた RFAでは19.1%に副作用が見られ、狭窄が最も多く11.8%にみられた
内視鏡的切除術						
2010 Moss A	前向き研究	HGDまたはBACが認められたBE(75)	ER		ER治療成績	94%でERによる切除が成功し、31ヶ月では再発は見られなかった 11%に他部位に異所性再発が認められた 1人に肺炎、6人に狭窄が見られた
2014 Kagemoto K	後ろ向き観察研究	BAC(23)	ESD		ESD治療成績	一括切除率は100%で、病理学的完全切除率は85%であった 1人で後出血が生じたが穿孔はみられなかった 1人で異所性再発が認められた

2015 Chevaux JB	後ろ向き観察研究	BE(75)	ESD		ESD治療成績		一括切除率は90%で治癒切除率はBACで85%、HGDで64%であった 2例で後出血、3例で穿孔が見られた ESDによる死亡はなかった
薬物治療							
2009 Nguyen DM	後ろ向き観察研究	BE(344)	PPI, NSAIDs/アスピリン、スタチン		dysplasiaまたはBAS発生		PPIはHGDまたはBAC発生を抑制する
2013 Kastelein F	前向き研究	BE(540)	H2RA, PPI		dysplasiaまたはBAS発生		PPIはHGDまたはBAC発生を抑制する
2014 Singh S	メタアナリシス (観察研究に対する)	BE	PPI		dysplasiaまたはBAS発生		PPIはHGDまたはBAC発生を抑制する
2003 Corley DA	メタアナリシス (観察研究に対する)	BE	NSAIDs/アスピリン		dysplasiaまたはBAS発生		NSAIDs/アスピリンはHGDまたはBAC発生を抑制する
2011 Rothwell PM	システマティックレビュー(RCT)	食道腺癌	アスピリン		食道腺癌による死亡率		アスピリンの日常的な内服で食道腺癌の死亡率を低下させることができる
2012 Beales IL	ケースコントロール研究	BAC(85)	スタチン、アスピリン	コントロール(150)	BAC発生		スタチンまたはスタチンとアスピリンの併用はBAC発生率を低下させる
2013 Sivarasan N	メタアナリシス	食道腺癌	アスピリン		食道腺癌発生		アスピリンは食道腺癌発生率を低下させる
2011 Kastelein F	前向き研究	BE(570)	NSAIDsとスタチン		HGDまたはBAC発生		NSAIDsとスタチンはBEからの発癌を予防する効果があり、併用するとさらに効果が高い
2012 Kantor ED	前向き研究	BE(411)	NSAIDsとスタチン		BAC発生		NSAIDsとスタチンにはBAC予防効果はない
2013 Singh S	メタアナリシス	食道癌(BE)	スタチン		食道癌(BAC)発生		スタチンには食道癌、さらにBAC発生予防効果がある
2014 Zhang S	メタアナリシス (観察研究に対する)	BE	NSAIDs/アスピリン		HGDまたはBAC発生		NSAIDsとアスピリンにはBAC発生予防効果がある
2015 Masclee GM	ケースコントロール研究	BE(15134)	NSAIDs/アスピリン、スタチン、PPI		HGDまたはBAC発生		NSAIDs/アスピリン、スタチン、PPIのいずれもBAC予防効果がなかった



2004 Hage M	RT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	-2	14	13	93	26	17	65.4			
2004 Kelty CJ	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-2	-2	34	33	97	34	17	50			
2005 Ragnath K	RT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	13	7	56	13	8	60			
2013 Orman ES	メタアナリシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1									
2009 Shaheen NJ	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	-1	43	10	22.7	84	76	90.5			
2011 Shaheen NJ	RT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-2	-1	-1	NA	NA	NA	106	99	93			
2014 Phoa KN	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	68	0	0	68	60	88.2			
2010 Moss A	前向き研究	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	75	70	94			
2014 Kagemoto K	後ろ向き観察研究	-2	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	26	26	100			
2015 Chevaux JB	後ろ向き観察研究	-2	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	73	66	90			

















【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	37, 38	バレット食道に対して内視鏡治療を行うことを推奨するか? バレット食道に対して発癌予防目的に薬物治療を行うことを推奨するか?
<b>P</b>	バレット食道自体を治療すること、HGDやBACの発生を予防すること、HGDやBACを治療することなど複数の要素が含まれている。	
<b>I</b>	本邦ではHGDまたはBACに対して内視鏡治療が行われている	
<b>C</b>	バレット食道に対する内視鏡治療と薬物療法の有用性の検証	
<b>臨床的文脈</b>	HGDに対しては内視鏡治療が行われている。一方で、異型のないバレット食道やLGDを伴うバレット食道に対する内視鏡治療に関しては、HGDや発癌への進展予防としての検討が行われている。また、バレット食道からの発癌予防目的に薬物療法の有用性が検討されている。	
<b>O1</b>	バレット食道からHGDやBAC発生の予防またはバレット食道自体に対する治療	
<b>非直接性のまとめ</b>	6件のメタアナリシスと12件のRCTがある。	
<b>バイアスリスクのまとめ</b>		
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	内視鏡治療に関する検討結果はほぼ同じであるが、薬物療法に関する結果は一貫性が低い。	
<b>コメント</b>	内視鏡的な介入としてはAPC, PDT, RFAがあり、薬物治療としてPPI、アスピリン/NSAIDs、スタチンが検討されている。	
<b>O2</b>	HGDまたはBACに対する治療	
<b>O3</b>		

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

「バレット食道は治療すべきか？」というCQは「バレット食道を治療すると癌の発生は低下するか？」という内容である。これに対して文献検索を行ったところ、PubMed:157件、Cochrane:64件、医中誌:157件、その他より10件が1次スクリーニングされた。2次スクリーニングを終えて、6件のメタアナリシスと12件のRCT、1件の前向き観察研究、9件の後ろ向き観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

内視鏡治療で異型のないバレット食道を消失させることができるかについては、内視鏡治療としてアルゴンプラズマ凝固術(APC)、光線力学的治療(PDT)、ラジオ波焼却術(RFA)の有用性が報告されている。PDTとAPCを比較した検討に対するメタアナリシスでは、PDTはAPCと同様にバレット食道の消失または短縮に有用であるが、光線過敏などの副作用が有意に多かったと報告されている。RFAについては欧米では全周性に焼却することができる機器が販売されており、多くの検討が行われている。RFAにより高率に腸上皮化生を消失させることができ、発癌も抑制できると報告されており、近年報告されたメタアナリシスでも、RFAは高率に腸上皮化生を消失させることができると結論付けられている。

バレット食道に対して内視鏡治療を行うことにより、バレット食道癌の発生を抑制できるかについても、APCとPDT、RFAの検討が報告されている。バレット食道に発生した高度異型(high grade dysplasia: HGD)またはバレット食道癌に対して内視鏡治療を行った後に、残存しているバレット食道に対してAPCを行った群と経過観察を行った群で比較したところ、APCを行った群で無再発期間が有意に長かった。ただし、この検討は症例数が少なく、より多くの症例での検討では、APCを行うとバレット食道の短縮が得られたものの、HGDの発生は抑制することができなかったと報告されている。一方でPDT及びRFAでは発癌リスクを約50%減少させることができると報告されている。特に、軽度異型(low grade dysplasia: LGD)を伴うバレット食道に対するRFAの効果については、近年RFAを行った群と経過観察した群でHGDやバレット食道癌の発生を比べたところ、RFAを行った群では1.5%であったのに対して、経過観察群では26.5%であり、RFAにより有意に発癌を抑制することができることが報告された。

HGDについては、十分なエビデンスはないが、内視鏡的切除術(endoscopic resection: ER)やRFAの有用性が挙げられており、後ろ向き研究ではあるが内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)の有用性も報告されている。

薬物療法としては、プロトンポンプ阻害薬(PPI)、アスピリン、非ステロイド消炎鎮痛薬(NSAIDs)、スタチンについてバレット食道からバレット腺癌への進展抑制効果が報告されている。COX阻害薬による発癌予防効果もメタアナリシスなどで報告されている。ただし、多くのメタアナリシスが報告されているものの、対象となった研究にはRCTがなくエビデンスレベルは必ずしも高いとは言えない。また、薬物療法による発癌予防効果には一貫性が十分ではなく、予防効果があるという検討とないという検討が見られている。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ  
CQ37 バレット食道に対して内視鏡治療を行うことを推奨するか？

2. 推奨草案  
粘膜内腺癌を伴うバレット食道に対して粘膜内腺癌に限定して内視鏡治療を行うことを強く推奨し、バレット食道そのものに対して内視鏡治療を行わないことを強く推奨する。

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、高度異型(HGD)に対する治療の必要性和本邦での実情を重要視した。

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 type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	複数のRCTと2件のメタアナリシスは、長期予後が検討されていないため、全体的なエビデンスは中とした。
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	HGDに対する内視鏡治療に関してはエビデンスがないが、治療が必要であることは疑問の余地がない。

**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**  
HGDに対する内視鏡治療に関してはエビデンスはないものの、治療が必要である。  
バレット食道に対するRFAIに関してはエビデンスがあるものの、本邦では施行できないこと、長期予後が明らかになっていないことを考慮すべきである。

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

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

CQ38 バレット食道に対して発癌予防目的に薬物治療を行うことを推奨するか？

2. 推奨草案

バレット食道患者に対して発癌予防目的にCOX2阻害薬を含むNSAIDs、スタチンを投与しない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に対する推奨の作成にあたっては、薬物療法によるバレット食道の発癌予防効果を重要視した。

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 type="checkbox"/> はい  <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	症例数が少ない観察研究が主であり、メタアナリシスも観察研究を対象にしている。大規模なRCTは現段階ではなく、エビデンスは弱い。
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 type="checkbox"/> はい  <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	発癌予防効果は十分明らかになっていない。アスピリンやNSAIDsでは消化管出血などの副作用も考慮すべきである。

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

現段階では十分なエビデンスがなく、副作用の可能性も考慮すべきである。

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