

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

EBM に基づく肝臓診療ガイドライン作成のための研究

分担研究者 有井滋樹 東京医科歯科大学 分子外科治療学 教授

**研究要旨**

周術期管理について2つの Research Question（周術期の血液製剤使用はどうか？肝切除において術中出血量を減少させるためにはどうか？）を設定し、それぞれにつき Recommendation、Scientific Statement を述べ解説を加えた。

**A. 研究目的**

外科手術における周術期管理のためのガイドライン作成。

**F. 健康危険情報**

なし。

**B. 研究方法**

上記目的に該当する過去の欧文論文を解析しつつ、適切なリサーチクエスチョン等を作成する。

**G. 研究発表**

なし。

**C. 研究結果**

目的にふさわしい Research Question（RQ）を2つ設定し、各々について Recommendation（Rec）、Scientific Statement、解説を述べた。文献は8編を採択した。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし。

**D. 考察**

エビデンスレベルの高い論文はなく、Recommendation については臨床的経験に基づく側面もある。

**E. 結論**

以下のような RQ を設定して Rec を作成した。

RQ1 周術期の血液製剤使用はどうか？

Rec 同種赤血球輸血は出来るだけ避ける（B）。  
凍結血漿の使用を推奨する（C1）。

RQ2 肝切除において術中出血量を減少させるためにはどうか？

Rec 中心静脈圧を低下させることは有効である（C1）。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

EBM に基づく肝臓診療ガイドライン作成のための研究（TAE）

分担研究者 岡崎正敏 福岡大学医学部放射線医学教室 教授

研究要旨

科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成にあたり、肝動脈（化学）塞栓療法による治療部門を担当した。肝動脈（化学）塞栓療法による肝臓の治療に関する論文を検索し、その中からエビデンスレベルの高い論文を選択し、59 編のアブストラクトフォームを作成した。7 つのリサーチクエスション（RQ）を作成し、各々の RQ に対してサイエンティフィック・ステートメントとエビデンスレベルを加味した解説を加え推奨（エビデンス）のグレーディングを行った。

A. 研究目的

本研究はわが国における肝臓診療ガイドライン作成の一環として、エビデンスレベルの高い論文に基づいた肝動脈（化学）塞栓療法 [TA(C)E] による肝臓の治療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

肝動脈（化学）塞栓療法による肝臓の治療に関する論文を検索、検討した。その中からエビデンスレベルの高い 59 論文を選択し各々アブストラクトフォームを作成した。7 つのリサーチクエスション（RQ）を作成し各々の RQ に対してエビデンスレベルを加味したサイエンティフィックステートメントと解説を加え、推奨の（エビデンス）のグレーディングを行った。

（倫理面への配慮）

個別の患者に関わる情報は一切入っていない。

C. 研究結果

7 つのリサーチクエスション別のエビデンスのグレーディングは以下のごとくであった。

① 本法で（化学）塞栓すべき脈管は：腫瘍部を栄養する動脈のみならず併走する門脈枝をも化学塞栓する超選択的 TA(C)E が推奨される。超選択的 TACE に関する論文で Level 2 以上の研究は見いだせなかった（推奨の強さ：グレー

ド C1）。

② TA(C)E に際し、リピオリゼーションは必要か？：リピオドール使用の有無で生存率に差を認めた 1b 論文あり（推奨の強さ：グレード B）。

③ リピオドリゼーションの際使用する抗癌剤は何かよいか：特定できる薬剤は見いだせないが本邦ではシスプラチン使用の施設が多い（2b 論文あり）（推奨の強さ：グレード C1）。

④ 再 TA(C)E の時期の選択は？：血流豊富な腫瘍マーカーの上昇および腫瘍径が増大した時点で再 TA(C)E は施行されるべきである。定期的再 TA(C)E と腫瘍増大時の再 TA(C)E を比較した 2b 論文あるも RCT 論文は認めない（推奨の強さ：グレード C1）。

⑤ TA(C)E と他治療法の combined therapy は有効か？：PEI と TACE の combined therapy は繰り返す TA(C)E 療法に比して予後良好との RCT 論文を 1 編認めた（推奨の強さ：グレード B）。

⑥ 小型肝臓に対する TA(C)E の適応はあるのか？：多発性小型肝臓及び肝動脈末梢枝が栄養する結節型の血流豊富な HCC は TA(C)E の適応となるものも存在する。小型 HCC に対する TA(C)E と他治療法の RCT 論文は認めない（推奨の強さ：グレード C1）。

⑦ 進行肝臓に対する TA(C)E の適応はあるのか？：Okuda 分類 I、II、Child A、B の進行 HCC に対する TA(C)E の適応は存在する。1990 年代の 5 RCTs では同法は抗腫瘍効果は認めるも、

予後向上には何ら寄与しないとの報告であったが、2000年代のTA(C)E法を改良した2 RCTs及びメタアナリシスで予後向上を認めるとの論文が報告された(推奨の強さ:グレードA)。

#### D. 考察

1990年代中頃までは切除不能と判断された肝細胞癌(HCC)の大多数はTA(C)E療法が施行されていた。その後種々の経皮的凝固療法の導入により、切除不能HCCで腫瘍径3cm~5cm以上、3cm以下4-5個以上のHCCがTA(C)Eの適応となっている施設が多いようである。したがって、1992-1993年以降のTA(C)Eの対象となったHCCは肝切除術や経皮的凝固療法の適応がない、いわゆる進行HCCが大多数である。TA(C)Eと他治療法との最近の比較成績はすでにbiasがかかっているものと考えられる。さらに、1990年中頃に入り、全国的にマイクロカテーテルが導入された。HCC栄養血管のみを超選択的にTA(C)Eし、非癌部肝組織の機能温存を図る治療法となってきている。TA(C)E関連の文献検討では、これらのTA(C)Eの方法(カテーテル先端部、化学塞栓物質の使用量)や腫瘍進展度(腫瘍径、腫瘍の血流の多寡、腫瘍の占拠部位)が施設間で著しく異なっているものが多い。

非癌部肝組織の障害を考慮したTA(C)Eを施行した施設の生命予後は良好で、多量のリピオドールやゼラチンスポンジを用い頻回に全肝にTA(C)Eを施行した施設の予後は不良である印象は高い。しかし両者間のRCT論文による比較はなされていない。本研究では7つのRQを作成し、推奨のグレーディングを行ったが、進行HCC(Child C、Okuda IIIは除く)に対するTA(C)Eが唯一“行うよう強く勧められるグレードA分類”であった。その他、リピオドリゼーションの必要性及び進行HCCに対するTA(C)Eのcombined therapyの2つのRQが“行うよう勧められるグレードB分類”であった。その他の4つのRQは全て“行うことは考慮してもよいが、十分な科学的根拠がないグレードC分類”であった。HCCのTA(C)E治療の個々の情報に

関しては日本人の論文は重要な情報源であったが、EBMの高い論文は極めて少なかった。腫瘍進展度と残肝予備能両面を考慮した新たなHCCのステージング下での各種治療法別RCTが待たれる。

#### E. 結論

① TA(C)Eに関する7つのRQのうち、進行HCC(Child C、Okuda IIIは除く)に対するTA(C)E療法が唯一“行うよう強く勧められるグレードA分類”であった。

② TA(C)Eに関する科学的根拠に基づいたガイドライン作成のためには、TA(C)Eの方法(定期的か否か、カテーテル先端の位置、リピオドール、抗癌剤の使用量)、腫瘍進展度(腫瘍の数、径、占拠部位、門脈腫瘍塞栓の有無、血流の多寡)と残肝予備能を統一したRCTが施行されるべきである。

#### F. 健康危険情報

特に該当するものなし

#### G. 研究発表

1. 論文発表:本研究に関する発表はない
2. 学会発表:本研究に関する発表はない

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得:特になし
2. 実用新案登録:特になし
3. その他:特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

EBMに基づく肝臓診療ガイドライン作成のためのエビデンスレベル・推奨の強さの  
分類規準作成に関する研究

分担研究者 松山 裕 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学 助教授

**研究要旨**

臨床医学系学会では Evidence Based Medicine (EBM) という言葉が大流行している。これまでの医療科学に対する新しいパラダイムシフトであるという熱狂から、反感・誤解に至るまでさまざまなレベルの理解と態度が存在する。EBM とは、目の前の患者の問題点を一定の手順で定型化し、主に文献検索と抽出された文献の批判的吟味により過去の「証拠・根拠」を点検し、そこから有効な情報を引き出し、目の前の患者に対して実践することである。最も高い証拠を提供するのがランダム化比較研究、とくに大規模長期ランダム化試験そして複数のランダム化研究を統計的に併合するメタ・アナリシスとされている。診療ガイドラインの作成においても、専門家による意見の交換・協議・公開討論といったこれまでの方法ではなく、上記の EBM の手順に則って作成することが推奨されている。本研究では、肝臓診療ガイドラインを作成する際に必要な抽出された文献のエビデンスレベル分類基準、および個々の Research Question に対する各診療行為の推奨の基準を肝臓研究の特長を考慮しながらこれまでに提案されている基準を参考に作成した。

**A. 研究目的**

肝臓診療ガイドラインにおける抽出された文献のエビデンスレベル分類基準、および個々の Research Question に対する各診療行為の推奨・勧告基準を抽出された文献の研究デザインの種類を検討することにより作成する。

**B. 研究方法**

EBM の実際の手順は次の 4 段階に分かれる。

①目の前の患者に関して臨床上の疑問点を抽出する、②疑問点に関する文献を検索する、③得られた文献の妥当性を評価する、④文献の結果を目の前の患者に適用する。

①は病歴、身体所見、病態生理、鑑別診断、治療法の選択、予防、および予後などの個々の患者におけるあらゆるテーマに関して、臨床医がより適切な対応方法としての答えに近づくために必要な疑問点を Research Question という形で明確に述べることである。②の方法としては、

Medline などの文献データベース、質の高い論文のみを収集した文献集を利用する。③については、例えば、抽出された文献の結論は、十分な対象者数に基づいているか、対象者の追跡は最後まで行われているか、適切な比較対照群を設定しているか、結論に大きな偏りを引き起こすバイアスは存在しないかなどを検討する。どのような研究デザインに基づいて結論が導かれたかによって証拠の質を分類することが米国保健政策研究局 (AHCPR) などから提案されている。④とは、論文での対象者と目の前の患者との間で、論文の結果をそのまま適用するのを躊躇させるだけの大きな違いがあるのかどうかの検討である。例えば、病態生理の差、薬物代謝などの人種差・個人差などの生物学的問題、医療者側の診断や治療の内容・精度に違いはないか、ベースラインリスクに違いはないかなどの臨床的問題、患者のコンプライアンスの違い、社会的背景の違いなどの社会心理学的問題について

検討することである。

診療ガイドラインの作成においても、専門家による意見の交換・協議・公開討論といったこれまでの方法（エビデンスの入手方法、評価方法、勧告の決定方法が明記されない）ではなく、上記の EBM の手順に則って作成することが推奨されている。

表 1. エビデンスレベルの分類

レベル	証拠の種類(研究デザインによる分類)
1a	ランダム化比較研究のメタアナリシス
1b	少なくとも1つのランダム化比較研究
2a	同時対照群を利用したコホート研究 (Prospective cohort study, Concurrent cohort study)
2b	過去の対照群を利用したコホート研究 (Historical cohort study, Retrospective cohort study)
3	ケース・コントロール研究
4	対照群なしの研究(処置前後の比較などの前後比較)
5	ケース・シリーズ、症例報告
6	専門家個人の意見

### C. 研究結果

表 1 と表 2 に、肝臓診療ガイドラインにおけるエビデンスレベルの分類表を示す。表 3 に推奨・勧告の強さの分類表を示す。

表 2. 診断・検査に関するエビデンスレベル

レベル	証拠の種類(研究デザインによる分類)
1	新しい診断検査とGold Standardとされる検査とを同時に行い、ブラインドで検査の特性(感度・特異度)を評価
2a	新しい検査法とGold Standardの両方を同時に行うのではなく、2つの異なるグループにそれぞれを施行して比較
2b	新しい検査法とGold Standardの両方を同時に行うのではなく、全員に新しい検査法を施行し、過去のデータと比較
3	新しい検査法のみを全員に実施し、比較なし

表 3. 推奨・勧告の強さの分類

グレード	リサーチ・クエスチョンに対する推奨
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

### D. 考察

肝臓 6 領域（予防、診断、手術、化学療法、TAE、Ablation）における数多くの文献を検討した結果、それらのエビデンスを採用されている研究デザインの観点から分類する基準を作成した。作成した基準は肝臓領域における研究スタイルをある程度カバーしていると思われる。しかしながら、研究デザインの記述が不明瞭な文献もみられ、レベル分類が困難なものも存在した。

### E. 結論

エビデンスレベルの基準、および各診療行為の推奨・勧告基準を作成し、それに基づき肝臓 6 領域における文献のエビデンス分類、各診療行為の勧告を行った。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし