

20050154 A

厚生労働省科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

国民の視点に基づく適切な診断過程の確立

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 峯 徹哉

平成 18 年 (2006) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告	
国民の視点に基づく適切な診断過程の確立	-----1
峯 徹哉	
II. 分担研究報告	
1. 消化器疾患診断における事前確立の調査	-----7
森實 敏夫	
2. 消化器疾患診断に関する文献の調査	-----14
森實 敏夫	
3. プロトンポンプ阻害薬有効例をゴールドスタンダード	-----24
とした胃食道逆流症患者の解析	
稲森 正彦	
4. 肝生検をゴールドスタンダードとした NASH 診断法の開発	-----27
米田 正人	
5. B 型・C 型慢性肝炎患者の肝生検をゴールドスタンダード	-----31
とした血小板等・血液データとの比較	
斉藤 聡	
6. 肝細胞癌診断における各種検査の感度・特異度について	-----34
加川 建弘	
III. 研究成果の対する一覧表	-----38
IV. 研究成果の刊行物・別冊	

厚生労働省科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）

国民の視点に基づく適切な診断過程の確率に関する研究

主任研究者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：まず、分担研究者森實敏夫が消化器疾患診断における事前確率の調査を行なった。症状としてとりあげたのが嚥下困難，胃の痛み（上腹部痛），胸焼け，右季肋部痛，右下腹部痛，血便であり，年齢のみ（50歳以下と以上）を条件とすると，疾患確率の値は医師により大きなばらつきがあり消化器専門医とそれ以外で差が認められる場合があった。消化器専門医に基づく疾患確率の代表値を明らかにすることは消化器疾患診断プロセスの最初のステップを標準化するために必要であるという結論となった。胃食道逆流症については研究協力者の稲森正彦らが行なった。稲森らは最近、疾患の数の増加している胃食道逆流症患者について解析した。胸やけという主訴の患者のうちプロトンポンプ阻害薬が効果がある群を抽出するのに有効な方法をみつけ無駄な検査やトランアルを省くことが出来ないかを検討した。胸やけを主訴とする患者の6割がプロトンポンプ阻害薬投与のみで十分であった。しかも病悩期間，PPIテスト，内視鏡所見との関連も認めた。肝臓については肝生検をgold standardにしたNASH診断法の開発について研究協力者の米田らが検討を行なった。NASH(non-alcoholic steatohepatitis)とはメタボリックシンドロームとの直接的な関与もありその診断方法は現在一定していない。NASHを診断する際にHDLコレステロール，血清フェリチン，高感度CRP，4型コラーゲン7Sが相関を認めることが明らかとなった。更にB型・C型慢性肝炎患者の肝生検をgold standardとして血小板数等との比較を研究協力者の斉藤らが行なった。C型慢性肝炎患者においては肝線維化の指標としてやはり血小板数が参考になることが確認された。しかし、B型慢性肝炎疾患においては血小板数よりもむしろプロトロンビン時間やコリンエステラーゼによく相関した。次に肝細胞癌診断における各種検査の感度・特異度について研究協力者の加川らが検討をおこなった。病理学的に確認された肝細胞癌に対し検討を行なったがUS，CTは30mm以下では80%以上の感度・特異度を有していた。MRIの感度は70%ぐらいであった。AFP，PIVKA-IIについては画像診断より劣っており，特にPIVKA-IIは30mm以下のHCCの感度が低かった。

A. 研究目的

一般国民が医療機関を受診した際に期待する医療サービスの中で、診断を確定するために行われる問診、診察、検査といった診断確定にいたる過程と、EBMに基づく適

切な診断過程、さらに、現行の医療機関でおこなわれている診断過程の実態は必ずしも一致していない。実際には、EBMに基づいた診断過程が確定していない疾患が多く、実際の診断過程では多くの不必要な検査

が行われているのが実態である。特に、一般健康人を対象に保健所等で行われるスクリーニング検査は、その有用性が証明されていないものがほとんどであり、またその有用性を証明するための EBM に基づいた研究もほとんど行われていない。また、診断のために行われる検査は検尿のように患者への負担および費用ともにながらかな検査から、生検や血管造影のように、これら負担が大きいだけでなく、リスクも伴う検査までさまざまである。一般国民の視点からは、検査を受けることによって、診断が 100% 確定するかの様に認識されているが、EBM に基づいた診断に関する研究がほとんど行われていない現状で、それは非科学的な認識である。消化器領域では、内視鏡をはじめとして血管造影など、侵襲性の高い検査が多く行われるため、EBM に基づく適切な診断過程の確立は特に必要とされる。国民が医療機関を受診した際に、診断を確定する過程で行われるさまざまな検査に対して、その必要性を納得しているか、また、それぞれの検査が患者に受容できるものであるかはきわめて重要である。さらに、不必要な検査が漫然と行われることは、医療資源の浪費でもある。本研究の目的はさまざまな事前確率のさまざまな疾患の診断過程で、一般国民が納得し、高い満足度が得られ、なおかつ、EBM に基づいた適切なものを明らかにすることである。医療は従来、治療が優先され診断は必要性が不明な検査も含め、総花的に行われ、それが許容されてきた。その一因は EBM に基づく、論理的診断体系に関する研究がほとんど行われてこなかったことにある。さまざまな事前確率のさまざまな疾患の最も適切な

診断過程を明らかにすることが必要とされている。本研究で成果が得られれば、さまざまな疾患において、根拠に基づいた推奨すべき診断過程が明らかにされるであろう。事前確率については消化器専門医師と一般医師とのギャップがあるので年齢とか性別、履歴等を含んだ上で症状から疾患の診断をする確立をもっと高めるようなプログラムを組むことを行なった。胃食道逆流症については患者に対する検査の負担を減らすような PPI テストの有効性をアピールしてその診断方法の確立を検討したい。NASH についてはその存在の意義付けと同時に診断法の確立と、如何に肝硬変への阻止を行なうかが重要となる。肝硬変については B 型・C 型による肝硬変の線維化の違い及び血小板数の有用性と限界をアピールしていきたい。肝細胞癌の診断について α Feto, PIVKA-II, US, CT, MRI の陽性率をもとに診断体系を構築していきたい。様々な症状に基づく疾患確立の値は専門医がどうかによってかなりのばらつきがあるので消化器専門医のさまざまな症状に基づく疾患確率の代表値を明らかにしていくことが消化器診断プロセスには重要である。更に EBM 等を付け加えることによって標準化できる可能性があると思われるので、この作業を続けていく。胃食道逆流症については標準 GERD 予測の陽性所見になりうる様々な因子を精査するような前向き検討を検討中である。NASH についてはその重要な検査をして HDL コレステロール、血清フェリチン、高感度 CRP、4 型コラーゲン 7S が診断に重要な検査所見であると思われるのでこれらの測定値と NASH との関係を明らかにすることができると思わ

れる。B型・C型肝炎の診断についてC型については血小板と明らかな関係があることが判明した。B型についてはプロトロンビン時間やコリンエステラーゼが重要でありその因果関係についてももっと掘り下げるつもりである。HCC（肝細胞癌）については α Feto, PIVKA-II, CT, 超音波, MRIの利点が表示されているが各々の診断確率がどうなのか、どのような診断手順をふめばいいのかが明らかとなる。

B. 研究方法

まず、班員の所属する医療機関における、現在までの膨大な数の症例について、最終診断を Gold Standard として、その診断に至る過程で行われた検査および認められた症状のデータをデータベースに入力する。それぞれの症状・検査の陽性率=感度を算出するとともに、さまざまな組み合わせ結果の感度を求める。それにより、どの組み合わせまで、疾患確率が治療を開始できるレベルまで上昇するかをベイズの定理にしたがって、明らかにする。これにより、実際に行われた診断過程の適切さを評価することができる。次に、前向きに、新たな症例で、診断過程を記録するとともに、それぞれの患者に質問票を用いて、診断に対する期待、認識、満足度などを調査する。診断が確定した後、実際に施行された検査および認められた症状の組み合わせで、疾患確率が治療を開始できるレベルまで到達できる組み合わせを明らかにする。最小の組み合わせ、および実際に行われた組み合わせに対する患者の評価を質問票を用いて調査する。その際には、診断確定と判断する疾患確率についても、患者の評価を調査

する。それは、別の観点からは、疾患ごとに、患者はどこまで診断における過誤を容認しうるかということ进行调查することにもなる。さらに、次の段階として、それぞれの疾患の主要なアウトカムを指標として、Number Needed to Screen (NNS)、すなわち、1人患者において、そのアウトカムの発生を防止するのに検査を行う必要がある患者数を、個別の症状および検査、およびその組み合わせについて、医療機関受診者の平均的事前確率および健康診断を受ける健常者の事前確率に対して、算出する。また、上記の研究の中で、検査によってもたらされるリスクについても調査を行う。患者の個人情報にはコード化することによって、遡及が不可能な形で、データを管理することによって、また、それぞれの時点で、主治医が必要と判断した検査の選択に影響を及ぼすことは一切行わず、倫理を遵守する。

C. 研究結果

まず、分担研究者森實敏夫が消化器疾患診断における事前確率の調査を行なった。症状としてとりあげたのが嚥下困難、胃の痛み（上腹部痛）、胸焼け、右季肋部痛、右下腹部痛、血便であり、年齢のみ（50歳以下と以上）を条件とすると、疾患確率の値は医師により大きなばらつきがあり消化器専門医とそれ以外で差が認められる場合があった。消化器専門医に基づく疾患確率の代表値を明らかにすることは消化器疾患診断プロセスの最初のステップを標準化するために必要であるという結論となった。胃食道逆流症については研究協力者の稲森正彦らが行なった。研究協力者の稲森らが最

近、疾患の数の増加している胃食道逆流症患者について解析した。胸やけという主訴の患者のうちプロトンポンプ阻害薬が効果がある群を抽出するのに有効な方法をみつけ無駄な検査やトランアルを省くことが出来ないかを検討した。胸やけを主訴とする患者の6割がプロトンポンプ阻害薬投与のみで十分であった。しかも病悩期間、PPIテスト、内視鏡所見との関連も認めた。肝臓については肝生検を gold standard にした NASH 診断法の開発について研究協力者の米田らが検討を行なった。NASH(non-alcoholic steatohepatitis)とはメタボリックシンドロームとの直接的な関与もありその診断方法は現在一定していない。NASH を診断する際に HLD コレステロール、血清フェリチン、高感度 CRP、4型コラーゲン7S が相関を認めることが明らかとなった。更に B 型・C 型慢性肝炎患者の肝生検を gold standard として血小板数等との比較を研究協力者の斉藤らが行なった。C 型慢性肝炎患者においては肝線維化の指標としてやはり血小板数が参考になることが確認された。しかし、B 型慢性肝炎疾患においては血小板数よりもむしろプロトロンビン時間やコリンエステラーゼによく相関した。次に肝細胞癌診断における各種検査の感度・特異度について研究協力者の加川らが検討をおこなった。病理学的に確認された肝細胞癌に対し検討を行なったが US、CT は 30mm 以下では 80% 以上の感度・特異度を有していた。MRI の感度は 70% ぐらいであった。AFP、PIVKA-II については画像診断より劣っており、特に PIVKA-II は 30mm 以下の HCC の感度が低かった。

D. 考察

事前確率については消化器専門医師と一般医師とのギャップがあるので年齢とか性別、履歴等を含んだ上で症状から疾患の診断をする確立をもっと高めるようなプログラムを組むことを行なった。胃食道逆流症については患者に対する検査の負担を減らすような PPI テストの有効性をアピールしてその診断方法の確立を検討したい。NASH についてはその存在の意義付けと同時に診断法の確立と、如何に肝硬変への阻止を行なうかが重要となる。肝硬変については B 型・C 型による肝硬変の線維化の違い及び血小板数の有用性と限界をアピールしていきたい。肝細胞癌の診断について α Feto, PIVKA-II, US, CT, MRI の陽性率をもとに診断体系を構築していきたい。

E. 結論

- (1) 様々な症状に基づく疾患確立の値は専門医がどうかによってかなりのばらつきがあるので消化器専門医のさまざまな症状に基づく疾患確率の代表値を明らかにしていくことが消化器診断プロセスには重要である。更に EBM 等を付け加えることによって標準化できる可能性があると思われるので、この作業を続けていく。
- (2) 胃食道逆流症については標準 GERD 予測の陽性所見になりうる様々な因子を精査するような前向き検討を検討中である。
- (3) NASH についてはその重要な検査をして HDL コレステロール、血清フェリチン、高感度 CRP、4 型コラーゲン 7S が診断に重要な検査所見であると思われるのでこれらの測定値と NASH との関係を明ら

かにすることができると思われる。

(4) B型・C型肝炎の診断についてC型については血小板と明らかな関係があることが判明した。B型についてはプロトロンビン時間やコリンエステラーゼが重要でありその因果関係についてももっと掘り下げるつもりである。

(5) HCC（肝細胞癌）については α Feto, PIVKA-II, CT, 超音波, MRIの利点が示されているが各々の診断確率がどうなのか, どのような診断手順をふめばいいのかが明らかとなる。

F. 健康危険情報

全て保険診療内で行なっており, 研究結果が人体の健康に害を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

- ① 英文原著, Mine T, Muraoka H, Saika T, Kobayashi I. Characteristics of a Clinical Isolate of Urease-Negative *Helicobacter pylori* and its Ability to Induce Gastric Ulcers in Mongolian Gerbils. *Helicobacter* 2005; 10(2): 125-131
- ② 英文原著, Ohkusa T, Maekawa T, Arakawa T, Nakajima M, Fujimoto K, Hoshino E, Mitachi Y, Hamada S, Mine T, Kawahara Y, Nagai T, Aoyama N, Yoshida N, Tadokoro K, Chida N, Konda Y, Seno H, Shimatani T, Inoue M, Sato N. Effect of CYP2C19 polymorphism on the safety and efficacy of omeprazole in Japanese patients with recurrent reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1331-1339
- ③ 邦文著書, 峯徹哉. 肝疾患における身体診察の重要性. *medicina* 2004; 41(10): 1610-1612
- ④ 邦文原著, 小嶋清一郎, 渡辺勲史, 白石光一, 峯徹哉, 松崎松平, 本間康彦. 健診受診者における飲酒の実態と飲酒が生活習慣病に及ぼす影響. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 2005; 40(3): 233-242
- ⑤ 邦文著書, 峯徹哉, 松嶋成志. H.pylori 除菌と消化性潰瘍・関連疾患—基礎・臨床研究のアップデート— IV. 除菌療法に用いる主要薬物の最新の所見 クラリスロマイシン (CAM). *日本臨牀* 2005; 63 (Suppl 11): 372-375
- ⑥ 邦文著書, 峯徹哉. 胆膵疾患患者の早期診断と治療について. *medicina* 2005; 42(8): 1312-1314
- ⑦ 邦文著書, 峯徹哉. ストレスと消化管疾患の関わり. 2005; 4238: 11-14
- ⑧ 邦文原著, 峯徹哉, 工藤進英, 伊東文生, 西元寺克禮, 杉山貢, 高木敦司, 田口進, 二階亮, 与芝真彰, 三輪剛. *Helicobacter pylori* 除菌療法の現状 (第2報) —アンケート調査による検討—. *Helicobacter pylori* 2005; 9(5): 73-81
- ⑨ 邦文著書, 峯徹哉. 消化器病 (消化器内視鏡を含む) を専門とする指導者の育成システムが世界的な規模で働いている—“Train the Trainers”に参加して—. *日本消化器病学会雑誌* 2005; 102: 1443-1446
- ⑩ 邦文原著, 片山修, 光永篤, 藤崎順子, 矢作直久, 松本政雄, 田邊聡, 武田雄

一，後藤田卓志，小林健二，榊信廣，
峯徹哉，大草敏史．医療費からみた
ESD の現状と今後の展望—第 11 回
EGMR 研究会アンケート結果から—
消化器内視鏡 2005; 17(5): 603-609

- ⑪ 邦文著書，峯徹哉．消化性潰瘍の過去・
現在・未来．臨床と研究．2005; 82:
122-124

国民の視点に基づく適切な診断過程の確立に関する研究

「消化器疾患診断における事前確率の調査」

分担研究者 森實敏夫 神奈川歯科大学内科 教授
研究協力者 柴田実 NTT 東日本関東病院消化器内科
峯徹哉 東海大学消化器内科

研究要旨：診断の最初のステップは問診後に疾患の事前確率を決めることである。消化器疾患の主な症状に基づいてそれぞれ想定される疾患の疾患確率について、現在までのところ標準的な値は知られていない。他の症状との組み合わせ、各医療機関における患者スペクトラムの違い、医師の専門性や経験の違いによって、同じ症状に対して、異なる疾患確率が想定されうる。今回、1つの症状に対して、想定される疾患の疾患確率の値について、ウェブフォームを用いた調査を行った。すなわち、その症状以外の症状とその特定の症状の組み合わせ全体の中で、1つの疾患の疾患確率について、主観的な値を尋ねた。調査した症状は、嚥下困難、胃の痛み、胸焼け、右季肋部痛、右下腹部痛、血便であり、年齢のみ（50歳以上と未満）を条件として付与した。その結果、消化器専門医の中でも、事前確率は大きくばらつき、専門領域の間でも差が認められた。たとえば、50歳以上で、嚥下困難を主訴とする患者の場合、食道癌の疾患確率は消化器専門医（12名）で中央値25%（範囲5から75%）、他科の医師（5名）で中央値15%（範囲2から30%）、歯科医（4名）で中央値40%（範囲20から60%）であった。50歳未満で嚥下困難を主訴とする患者の場合、同じく、5%（1から50%）、10%（1から20%）、35%（10から50%）であった。症状に基づく疾患確率の値は、医師によりおおきなばらつきがあり、消化器専門医とそれ以外で差が認められる場合があった。消化器専門医の症状に基づく疾患確率の代表値を明らかにすることは、消化器疾患診断プロセスの最初のステップを標準化するために必要であると考えられた。

A. 研究目的

診断の最初のステップは症状に基づく想定疾患の疾患確率を決めることである。同じ症状でも病院の専門性や医師の専門領域によって経験が異なるため、それぞれの医師が想定する疾患確率が異なる可能性がある。診断を確定するプロセスで、最初に想定される疾患確率は、その後の診察所見、検査結果によって、修正され、最終的に十分高い値になった際に、診断が確定されるので、最終的な疾患の診断に大きな影響を与える。そこで、ある特定の症状を認めた場合、想定される

疾患の疾患確率を標準化することは、患者の負担を減らし、無駄な検査を減らすためにも、必要と考えられる。

今後エビデンスに基づいた消化器疾患診断における事前確率を明らかにするための第一歩として、今回、消化器系のいくつかの症状に関して、医師の主観的疾患確率（事前確率）を調査した。

B. 研究方法

アンケート調査法

ウェブフォームを用いたアンケート調査を施行した。

単純化した例における想定疾患の疾患確率について Visual Analogue Scale (VAS)を用いて、疾患確率を%で回答を求めた。図1にその一部を示す。ウェブフォームのURLを調査対象者に電子メールで配信し、回答を電子メールで受信した。受信した電子メールを Microsoft Excelのマクロプログラムを用いて解析し、疾患確率の値を JMP (SAS Institute Japan)を用いてその値の分布、10パーセンタイル、90パーセンタイルおよび中央値を算出した。調査対象者は消化器専門医12名、その他の専門領域の医師5名、歯科医4名である。これら3群間の疾患確率の値の差はKruskal-Wallis法で解析した。

症状と想定疾患

今回取り上げた症状は、嚥下困難、胃の痛み、胸焼け、右季肋部痛、右下腹部痛、血便である。これらの症状と年齢を条件として50歳以上と50歳未満を組み合わせた。想定する疾患としては、食道癌、胃癌、消化性潰瘍、機能性ディスペプシア、胃食道逆流性疾患、胆石症、虫垂炎、大腸癌である。

調査項目の理論的背景

症状は1つだけとしたので、他の症状を伴っている場合に、それらとの組み合わせすべての中で、上記症状が含まれるものは、すべて対象と考えることになる。たとえば、嚥下困難を S1 とし、S2, S3, S4, S5, S6 をその他の症状とした場合、たとえば、S1 AND S2, S1 AND S2 AND S3, S1 AND S2 AND S3 AND S4, S1 AND S2 AND S3 AND S4 AND S5, S1 AND S2 AND S3 AND S4 AND S5 AND S6 あるいは S1 AND S3, S1 AND S3 AND S4 など、S1 を含むものはすべて対象となり、その中で想定される疾患の可能性を考えることになる。

C. 研究結果

消化器専門医による症状別事前確率は表1に示すごとくであり、その値は広い範囲に分布していた。

たとえば、嚥下困難で食道癌を想定した場合、年齢が50歳以上の場合には、25%に対して、年齢が50歳未満の場合には5%であり、年齢を考慮して、当然のことながら高齢の場合には悪性疾患の疾患確率を高く考えていることが分かる。しかし、最小値が5%、最大値が75%とかなりのばらつきが観察された。

また、消化器専門医とその他の専門領域の医師、歯科医師を比較すると、症状が胃の痛みで想定疾患が消化性潰瘍の場合、3者で有意差が認められ、消化器専門医がより高い疾患確率を想定していることが分かった。

その他、症状が嚥下困難で年齢が50歳未満で想定疾患が食道癌の場合にも、消化器専門医が他と比べより高い疾患確率を想定していた。その他にも3群でかなりの差が認められる症状・想定疾患があった(表2)。

D. 考察

今回の調査は、あくまで主観的な疾患確率を問うたものであるが、医師によってかなり大きくばらつくことが明らかとなった。専門領域によっても異なり、それぞれの医師の経験に左右されること、また、勤務する医療機関の専門性によっても影響を受けていることが考えられる。しかし、今後一定の症状を認める場合に、それぞれ想定される疾患の事前確率を標準化することは、正しい診断へ結びつけるために必要と考えられ、患者が来院した時点から、診断が確定する時点まで、前向きな研究が今後必要と考えられる。

疾患を診断する場合の最初のステップは、想定する疾患の疾患確率を決めることであるが、何の情報もない時点ではその疾患の有病率が最初の疾患確率となる。問診で一定の情報が得られた後には、医師が主観的に疾患確率を決定し、これは Physician's index of suspicion、すなわち医師の主観的疾患確率と呼ぶ。この疾患確率が診察結果や検査結果によって上昇または低下し診断が確定したり除外されることになる。通常、検査を行う前の疾患確率を検査前確率 pretest probability あるいは事前確率 prior probability と呼び、検査結果が得られた後の疾患確率を検査後確率 posttest probability あるいは事後確率 posterior probability と呼ぶ。検査後確率がどのような値に何かを決定するのは検査法の感度と特異度の値である。感度とはその疾患における陽性率であり、特異度とはその疾患でない場合の陰性率のことである。感度および特異度が高いほど、検査で陽性の結果が得られた場合の検査後確率の値は高くなる。検査後確率は以下の式で算出される(感度、特異度、確率を%で表した場合)。

$$\text{検査後確率} = \text{事前確率} \times \text{感度} / [\text{事前確率} \times \text{感度} + (100 - \text{事前確率}) \times (100 - \text{特異度})]$$

感度および特異度は、対象患者の疾患スペクトラムが同じであれば、それぞれの検査法に固有のものであり、あるゴールドスタンダードの診断法で診断された患者群およびその疾患を除外された群においてその検査法を施行し陽性率および陰性率として求められる。さまざまな消化器疾患におけるさまざまな検査法の感度および特異度についても今後より精度の高い値を明らかにする必要がある。しかしながら、今回は診断のプロセスにおける出発点である事前確率について調査を行ったが、医師ごとに大きく異なることが判明した。

また、1つの症状だけについて、疾患確率を想定することは、実際の臨床の場での診断プロセスを単純化したものである。しかし、実際には、その疾患確率の値を、その症状の詳細、さらにその他の症状との組み合わせに応じて、値を高く、あるいは低く調整することによって、実用的に用いることが可能と考える。ある1つの症状を認めた際の、想定される疾患の標準的な疾患確率の値を提供することは、実際の臨床に有用と考えられる(図2)。

たとえば疾患確率99%で診断確定とし、治療を開始すれば適切と考えられる疾患の場合、事前確率を低く見積もりすぎると、この疾患確率の値に到達するまで、複数の検査が必要となるが、事前確率を適切な値に見積もることができれば、必要最小限度の検査を選択することが可能になる。現状における、診断のプロセスでは、事前確率の見積もりが行われていないことも多く、診断確定にいたるまで、過剰の検査が行われる傾向がある。より正確な事前確率が、明らかになれば、目標とする疾患確率に到達するまでに必要な検査の選択が容易になると考えられ、正確な事前確率の評価は重要である。

今後、症状を訴えて患者が来院した時点から、最終診断が確定するまでのプロセスを前向きに調査し、データを蓄積することによって、客観的な事前確率の値を明らかにする必要がある。それが、明らかになれば、症状を認めた際に、想定される疾患の疾患確率をより正確に設定することが可能になり、検査法の選択もより確かな根拠をもって行うことが可能となる。すなわち、検査法の感度・特異度の値から、陽性的中率、陰性的中率を検査施行前により正確に試算することが可能となり、その検査が本当に必要かどうかを、事前に確認することが可能となる。そうすることによって、検査の必要性を根拠に基づいて決定することが可能となり、不必要な検査を避けることができる。結果として、医療の無駄を排除し、患者は無駄な検査を受ける事がなくなると考えられる。

結論

- 1) 症状に基づく疾患確率の値は、医師により大きければつきが示された。
- 2) 消化器専門医とそれ以外で差が認められる場合があった。
- 3) 消化器専門医の症状に基づく疾患確率の代表値を明らかにすることは、消化器疾患診断プロセスの最初のステップを標準化するために必要である。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

記入者氏名:
施設名:
病床数:
専門領域:
記入年月日: (例 2006/2/16)

(1)主訴:「嚥下困難」年齢50歳以上の患者で性別は問わず。

想定される疾患:食道癌



(2)主訴:「嚥下困難」年齢50歳未満の患者で性別は問わず。

想定される疾患:食道癌

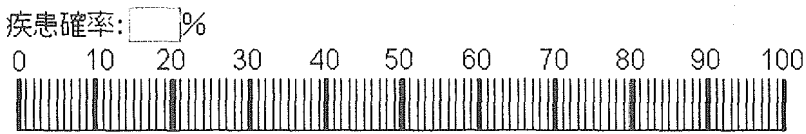


図 1. アンケート調査のためのウェブフォーム。疾患確率の値を入力後メールが設定されたアドレスに送信される。

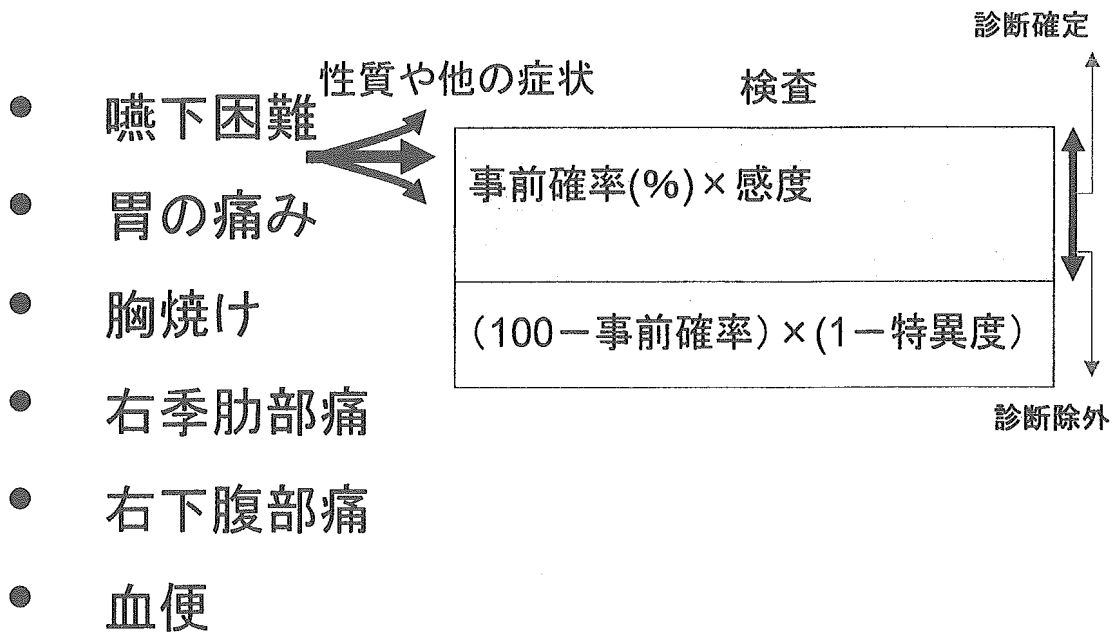


図 2. 症状から診断確定までのプロセス。

症状からその性質や他の症状に応じて事前確率を調整し検査結果が出た時点で検査後確率を求め、診断が確定する。右の長方形の中で、塗りつぶし部分が閉める割合が検査後確率に相当する。

表 1. 消化器専門医による症状別事前確率

症状	年齢	想定疾患	最小値	10%*	25%	中央値	75%	90%	最大値
嚥下困難	50歳以上	食道癌	5	5	10	25	57.5	73.5	75
嚥下困難	50歳未満	食道癌	1	1	2	5	10	47	50
胃の痛み	50歳以上	胃癌	1	2.2	5	10	35	61	70
胃の痛み	50歳未満	胃癌	0.1	0.22	1	4	16.25	58	70
胃の痛み	年齢・性別 は問わず	消化性潰瘍	15	16.5	20	25	30	67.5	75
胃の痛み	年齢・性別 は問わず	機能性ディスぺプシア	5	6.5	12.5	30	37.5	61	70
胸焼け	50歳以上	胃食道逆流性疾患	15	25.5	50	65	80	80	80
胸焼け	50歳未満	胃食道逆流性疾患	5	9.5	35	60	73.75	90.5	95
右季肋部痛	年齢・性別 は問わず	胆石症	10	10	11.25	27.5	37.5	78.5	80
右下腹部痛	年齢・性別 は問わず	虫垂炎	2	4.4	12.5	27.5	40	67.5	75
血便	50歳以上	大腸癌	5	5.9	12.5	30	47.5	70.5	75
血便	50歳未満	大腸癌	1	1.3	3.125	7.5	30	54	60

*パーセントイル

表 2. 専門別事前確率中央値

症状	年齢	想定疾患	消化器 専門医	その他医師	歯科医	P値*
嚥下困難	50歳以上	食道癌	25	5	10	0.2767
嚥下困難	50歳未満	食道癌	5	1	2	0.08
胃の痛み	50歳以上	胃癌	10	2.2	5	0.2966
胃の痛み	50歳未満	胃癌	4	0.22	1	0.2213
胃の痛み	年齢・性別 は問わず	消化性潰瘍	25	16.5	20	0.0242
胃の痛み	年齢・性別 は問わず	機能性ディスペプシア	30	6.5	12.5	0.1221
胸焼け	50歳以上	胃食道逆流性疾患	65	25.5	50	0.0506
胸焼け	50歳未満	胃食道逆流性疾患	60	9.5	35	0.1151
右季肋部痛	年齢・性別 は問わず	胆石症	27.5	10	11.25	0.7458
右下腹部痛	年齢・性別 は問わず	虫垂炎	27.5	4.4	12.5	0.9916
血便	50歳以上	大腸癌	30	5.9	12.5	0.7483
血便	50歳未満	大腸癌	7.5	1.3	3.125	0.8931

*Kruskal-Wallis 検定による。

国民の視点に基づく適切な診断過程の確立に関する研究

「消化器疾患診断に関する文献の調査」

分担研究者 森寛敏夫

神奈川歯科大学内科

教授

研究要旨： 診断のガイドライン作成も視野に入れた今後の活動方針を立てるために役立てることを目的として、消化器疾患の診断に関する文献検索を PubMed で行い、さまざまな検索式の結果を比較検討した。diagnosis と diagnostic procedure の両 MeSH Term を OR で組み合わせ、診断能の指標を表す語句である sensitivity、specificity、likelihood ratio、roc、receiver operating を組み合わせた検索式、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND (diagnosis[mh] OR diagnostic techniques and procedures) AND (sensitivity OR specificity OR likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang]) で 19,183 件の文献が引き出された。さらに、これに clinical trial [pt] を組み合わせると、2,000 件、ランダム化比較試験とメタアナリシスに限定すると 846 件、メタアナリシスに限定すると 67 件であった。従って、次のステップでアブストラクトまでの情報による文献の一次選定を行う場合、数十名以上により分担して作業を進めることが望ましいと考えられた。

研究協力者

柴田実 NTT 東日本関東病院消化器内科

峯徹哉 東海大学消化器内科

A. 研究目的

消化器疾患診断のためには、さまざまな症状、徴候、さまざまな臨床検査、画像検査の感度・特異度、あるいはそれらを組み合わせた場合の感度・特異度に関して、正確な値を用いることが望ましい。現在までに、論文として発表され、MEDLINE に収載された消化器疾患診断に関する論文がどれ位あるかについて、調査し消化器疾患診断の現状をできるだけ把握することは、今後の研究の進め方を決めるために必要である。また、現在までに報告されている、さまざまな診断法の感度・特異度などの診断能 diagnostic performance をできるだけ正確に知ることは、消化器疾患診断プロセスの最適化のために必要である。そこで、今回、PubMed 検索を行い、消化器疾患診断に関するさまざまな検索式による文献数を調査した。

B. 研究方法

検索語句

消化器疾患を表す語句として、MeSH Term には

digestive system diseases と gastroenterology があり、これらの下位用語には肝疾患、胆道疾患、膵疾患などが含まれているので、この 2 つの語句を OR で結合した検索式を基本とした。

さらに、diagnosis と diagnostic techniques and procedures が診断法に関する MeSH Term なので、これらを用いて検索式を作成した。

さらに、sensitivity、specificity、likelihood ratio、roc、receiver operating の語句を OR で結合し、診断法に関する論文の中で、少なくともタイトルあるいはアブストラクト、インデックス語句中に、これらの語句が含まれる文献が引き出されるようにした。従って、これら診断能の指標に対する記述がない、あるいは、対照疾患の解析が行われていないために specificity や likelihood ratio、ROC 解析が行われていない論文は引き出される可能性が低くなるようにする検索も試みた。

また、研究デザインについては、Publication Type で randomized controlled trial、controlled clinical trial、meta-analysis を指定した検索を行った。すなわち、エビデンスレベルの高いとされるメタアナリシスとランダム化比較試験に限定した検索も行った。

また、人に関する研究に限定するためには、MeSH Termであるhumanを組み合わせ、言語はenglish[lang] OR japanese[lang]を組み合わせて英語と日本語に限定した。なお、検索を実施したのは2006年3月24日である。

C. 研究結果

消化器疾患の総論文数

(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND (english[lang] OR japanese[lang])の検索式では671,485件の文献が引き出された。そこで、人に関する論文に限定し、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])の検索式で検索すると、55,843と約17%減少した。

消化器疾患の診断に関する論文

(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])とdiagnosisのMeSH Termを組み合わせると、220,305となお、20万件以上の論文が引き出された。

(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (sensitivity OR specificity OR "likelihood ratio") AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])と診断能の指標を表す語句を組み合わせると、18,684件に減少した。また、ROCを組み合わせて、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (roc OR "receiver operating") AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])の検索式を用いると、1,236件の文献が引き出された。従って、診断能の指標を表す語句をタイトル、アブストラクト、インデックス語句に含む文献はこれら2つの結果を合わせて、約2万件弱あることが分かった。

diagnosisのMeSH Termの代わりにdiagnostic techniques and proceduresのMeSH Termを用いると、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnostic techniques and procedures AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])の検索式で、147,907件の文献が引き出され、diagnosisの場合よりも、33%減少した。

これにさらに、診断能の指標を表す語句をすべて組み合わせて、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnostic techniques and procedures AND (sensitivity OR specificity OR

likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])で検索すると、12,879件の文献が引き出された。当然のことながら、diagnosisを組み合わせた場合より、30%以上減少した。

研究デザインによる限定

ランダム化比較試験とメタアナリシスに限定し、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnostic techniques and procedures AND (sensitivity OR specificity OR likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR meta-analysis[pt]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])では、593件と大幅に減少した。

さらに、メタアナリシスだけにすると、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnostic techniques and procedures AND (sensitivity OR specificity OR likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND meta-analysis[pt] AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])では、43件のみであった。

diagnosisとdiagnostic procedureの両者を含む場合

diagnosisとdiagnostic procedureの両者をORで組み合わせ、診断能の指標を表す語句をすべて組み合わせると、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND (diagnosis[mh] OR diagnostic techniques and procedures) AND (sensitivity OR specificity OR likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])で19,183件あった。

さらに、これにclinical trial[pt]を組み合わせると、2,000件、ランダム化比較試験とメタアナリシスに限定すると846件、メタアナリシスに限定すると67件であった。

D. 考察

消化器疾患の診断に関する文献数は20万件以上あり、これらすべてを読むことは不可能である。診断能の指標を表す語句を含むものに限定しても、約2万件の文献が引き出され、実際にアブストラクトまで読んで選定作業を複数の査読者が行う場合でもこの程度が処理できる限界であろう。選定作業を100人で分担した場合、1

人当たり200件の担当になるので、数日で選定結果を出せる範囲である。

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

さらに、ランダム化比較試験とメタアナリシスに限定すると、約800件となり、臨床試験に限定しても約2,000件なので、一人でも選定可能な件数となる。

今回の検索では、消化器疾患を指定するのに、MeSH Termのdigestive system diseasesとgastroenterologyを用いたが、MeSH Termに限定しないとさらに文献数が増加するのが普通である。今回判明した文献数から考えると、消化器疾患の中でさらに、疾患名を絞り込み、個別に検索を行い、それぞれの担当者が分担して作業する方法も考えられる。また、診断法ごとに、文献検索を行う方法も一つの方法かもしれない。

最初のステップとしては、メタアナリシスに限定して、文献の選定と査読を進め、感度・特異度など有用な指標の統合値を明らかにすることが望ましいであろう。

結論

検索語句を組み合わせ、適切な検索式で選定可能な件数に絞り込むことが必要であることがわった。また、(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND (diagnosis[mh] OR diagnostic techniques and procedures) AND (sensitivity OR specificity OR likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])で引き出される19,183件を出発点にして、複数の査読者が分担して一次選定を行うことは可能と考えられた。

E. 健康危険情報
なし。

F. 研究発表
なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

表 文献検索式とPubMed Details および文献数

検索式	Details	文献数
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND (english[lang] OR japanese[lang])	671485
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	558435
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	220305
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (sensitivity OR specificity OR "likelihood ratio") AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND (((("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR sensitivity[Text Word]) OR ((("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR specificity[Text Word]) OR "likelihood ratio"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	18684
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (roc OR "receiver operating") AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND (roc[All Fields] OR "receiver operating"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	1236
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND randomized controlled trial[pt] AND human[mh] AND (english[lang] OR	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND randomized	6874

japanese[lang])	controlled trial[pt] AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	8563
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND meta-analysis[pt] AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND meta-analysis[pt] AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	387
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (sensitivity OR specificity OR likelihood ratio OR roc OR receiver operating) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR meta-analysis[pt]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND (((("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR sensitivity[Text Word]) OR ((("sensitivity and specificity"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR specificity[Text Word]) OR (likelihood[All Fields] AND ratio[All Fields]) OR roc[All Fields] OR (receiver[All Fields] AND operating[All Fields])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR meta-analysis[pt]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[lang] OR japanese[lang])	844
(digestive system diseases[mh] OR gastroenterology[mh]) AND diagnosis[mh] AND (survival OR mortality) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR meta-analysis[pt]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])	("digestive system diseases"[MeSH Terms] OR "gastroenterology"[MeSH Terms]) AND "diagnosis"[MeSH Terms] AND ((("mortality"[Subheading] OR "survival"[MeSH Terms] OR survival[Text Word]) OR ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[MeSH Terms] OR mortality[Text Word])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled	1972