

厚生労働科学研究費補助金  
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に関する研究

平成 18 年度 統括・分担研究報告書

平成 19 年(2007)年 3 月

主任研究者 峯 徹 哉

# 目次

I. 班員構成	1
II. 班会議 開催日程一覧	2
III. 統括研究報告	
国民の視点に基づく適切な診断過程の確立	3
主任研究者 峯 徹哉	
IV. 分担・共同研究報告	
1. 患者の視点から見た消化器疾患診断プロセスの適切性に関する研究	9
診断に関する研究のエビデンスレベル分類法	
消化器疾患診断ガイドライン作成手順	
神奈川歯科大学 教授 森實 敏夫	
2. 膵癌患者における診断および治療導入までの流れについての調査—多施設調査結果—	32
神奈川県立がんセンター 大川伸一	
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とした胃食道逆流症患者の解析(第2報)	35
横浜市立大学 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	38
横浜市立大学 米田 正人	
5. 慢性肝疾患における肝生検と非侵襲的検査法の比較検討	43
横浜市立大学 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	46
東海大学 加川 建弘	
V. 研究成果に対する一覧表	50

## I. 班員構成

厚生労働科学研究費補助 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
分担研究者	森實 敏夫	神奈川歯科大学内科
	中島 淳	横浜市立大学消化器内科
	大川 伸一	神奈川県立がんセンター消化器内科
研究協力者	松橋 信行	NTT 東日本関東病院消化器内科
	玉井 拙夫	神奈川県津久井保健福祉事務所
	桐越 博之	横浜市立大学消化器内科
	斉藤 聡	横浜市立大学消化器内科
	島田 英雄	東海大学医学部消化器外科
	米田 正人	横浜市立大学消化器内科
	加川 建弘	東海大学医学部消化器内科
	柴田 実	NTT 東日本関東病院消化器内科
	松嶋 成志	東海大学医学部消化器内科

## Ⅱ. 班会議 開催日程一覧

第1回班会議	平成18年6月26日	神奈川歯科大学	横浜研修センター
第2回班会議	平成18年9月25日	神奈川歯科大学	横浜研修センター
第3回班会議	平成18年11月27日	神奈川歯科大学	横浜研修センター
第4回班会議	平成19年1月29日	神奈川歯科大学	横浜研修センター
第5回報告会	平成19年2月19日	持田製薬本社	ルークホール

### III. 統括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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に関する研究

#### 統括研究報告書

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胃食道逆流症（GERD）および C 型慢性肝炎患者を対象に診断プロセスの適切性に関するアンケート調査を行なった。その結果、診断確定までの診断の進め方、時間について適切と評価する患者の割合は疾患によって異なることが明らかになった。更に、診断に関する研究のエビデンスレベルに分類法も新たに設定した。消化器疾患のガイドライン作成にも着手した。大川らは膵癌患者における診断および治療導入までの流れについて検討を行ない、膵癌患者の診断過程とステージ分類との関係を解析した。胃食道逆流症については研究協力者の稲森正彦らが行った。稲森らは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を省くことが出来ないか検討した。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。しかも病納期間、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 を診断する際に高感度 CRP、アディポネクチン、4 型コラーゲン 7 S 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行なった。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 PIVKA-II よりも明らかに優れていた。これらの臨床結果は評価して如何に診断過程を迅速に行なうかについて検討すると同時にその診断のガイドラインの作成に着手した。

## 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にもわずかな検査から、生検や血管造影のように、これらの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は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、信憑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なるであろう。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。

昨年度の研究では少し手探りの状態であったが、現在消化器ガイドラインの作成も準備段階にはいつている。

## B. 研究方法

現在、後向き研究であるが各々の疾患において gold standard を決め、臨床検査の感度及び特異度について検討した。診断プロセスについてはアンケート調査を行ない、その診断の進め方を検討した。消化器疾患のガイドラインについては膨大な文献からエビデンスレベルを決定してその作成を行なっている。

## C. 研究結果

まず、分担研究者森實敏夫が診断プロセスの適切性に関するアンケート調査を行なった。主にGERD(胃食道逆流症)と肝疾患についてとりあげた。その結果、両疾患によって診断確定までの診断の進め方、時間について適切

と評価する割合は疾患によって異なっていた。更に消化器診断ガイドライン作成を考慮しており、エビデンスレベル分類法も新たに設定した。大川らは膵癌患者の診断過程とステージ分類との関係を解析したが、診断過程に時間がかかった群とかがなかった群ではステージ分類には差がなかった。次に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の患者について解析した。胸やけという主訴の患者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見つけ無駄な検査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になった。今回、アディポネクチンが関わってい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行なった。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診断価値が劣っていた。

#### D. 考察

それぞれの疾患の診断過程について検討をさらに続けることによって新たな診断ガイドラインができると思われる。胃食道逆流症については患者に対する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方法の確立と、いか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および血小板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  $\alpha$  Feto、PIVKA-II、US、CT、MRI の陽性率をもとにどのような診断体系がベストなのかを考えていきたい。膵癌についても症状毎の診断過程の解析を行なっていきたい。

#### 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ンポンプ阻害薬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  $\alpha$ -Feto,PIVKA-II,CT,超音波,MRI の利点が見ら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踏めばいいのかが明らかとなる。

(6)膵癌については更に詳細な検討を予定している。

#### F. 健康危険情報

全て保険診療内で行っており、研究結果が人体の健康に及ぼす可能性はない。

#### G. 研究発表

1. Mine T. Is post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis the same as acute clinical pancreatitis? *J Gastroenterol.* 2007 ;42(3):265-6.
2. Mine T. Is hepatic vena cava disease an endemic type of the Budd-Chiari syndrome? *Hepatol Res.* 2007 ;37(3):170-1.
3. Mochizuki K, Kagawa T, Numari A, Harris MJ, Itoh J, Watanabe N, Mine T.

Arias IM. Two N-linked glycans are required to maintain the transport activity of the bile salt export pump (ABCB11) in MDCK II cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 ;292(3):G818-28.

4. Mine T. Eupatilin has an antiapoptotic action on hepatocytes, in contrast to apoptotic actions on other cells. *J Gastroenterol.* 2006 ;41(8):818-9.
5. Mine T. Effect of polycarbophil Ca on IBS. *Nippon Rinsho.* 2006;64(8):1483-6.
6. Watanabe N, Takashimizu S, Shiraishi K, Kagawa T, Nishizaki Y, Mine T., Akatsuka A, Selmi C, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis with multinucleated hepatocellular giant cells: implications for pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 ;18(9):1023-7.
7. Mine T. Ductal plate malformation, congenital hepatic fibrosis and Calori's disease are the same entities or not? *Hepatol Res.* 2006 ;35(2):77-8.
8. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T., Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 ;62(9):765-72.



9. Mine T. Influence of melatonin and acetylsalicylic acid on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in gastric mucosa. *J Gastroenterol.* 2006 ;41 (5):507-8.
10. Mine T. What is the role of lamellae in solubilizing of biliary cholesterol in hepatic bile? *Hepatol Res.* 2006 ;35(3):151. Epub 2006 Jun 21.
11. Mine T. The role of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric carcinoma. *J Gastroenterol.* 2006;41(4) :397-8.
12. Matsuhisa T, Kawai T, Masaoka T, Suzuki H, Ito M, Kawamura Y, Tokunaga K, Suzuki M, Mine T., Takahashi S, Sakaki N. Efficacy of metronidazole as second-line drug for the treatment of *Helicobacter pylori* Infection in the Japanese population: a multicenter study in the Tokyo Metropolitan Area. *Helicobacter.* 2006;11(3):152-8. Erratum in: *Helicobacter.* 2006 ;11(4):306.
13. Matsushima M, Suzuki T, Kurumada T, Watanabe S, Watanabe K, Kobayashi K, Deguchi R, Masui A, Takagi A, Shirai T, Muraoka H, Kobayashi I, Mine T. Tetracycline, metronidazole and amoxicillin-metronidazole combinations in proton pump inhibitor-based triple therapies are equally effective as alternative therapies against *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 ;21(1 Pt 2):232-6.
14. Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, Hirabayashi H, Yui M, Begum L, Mine T. Takagi S, Saheki T, Shinohara Y. A case of adult-onset type II citrullinemia -deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. *MedSciMonit.* 2006 ;12(2):CS13-5. Epub 2006 Jan 26.
15. 峯徹哉. 機能性ディスペプシアに対するクエン酸モサプリドとテプレノンの前向き比較試験. *消化器科* 2006;43(6):508-511
16. 峯徹哉. 色素内視鏡を 30 秒で終わらせるために. *消化器内視鏡* 2006;18(12):1804-1808
17. 鈴木孝良, 松嶋成志, 峯徹哉. 便秘の診断と一般的な治療 代表的な便秘薬と対症療法 of の注意点. *Medicina* 2006;43(13):2038-2040
18. 加川建弘, 峯徹哉. 【一般医、消化器科医が知っておきたい肝胆膵疾患診療のエビデンス】 肝疾患の診断と治療 肝細胞癌診断における腫瘍マーカーと画像診断. *EBM ジャーナル* 2006;8(1):22-27
19. 川口義明, 峯徹哉. 【一般医、消化器科医が知っておきたい肝胆膵疾患診療のエビデンス】 胆道疾患の診断と治療 胆嚢結石・総胆管結石併存例の診断治療方針. *EBM ジャーナル* 2006;8(1):48-53
20. 峯徹哉. 【胆道疾患治療の現況】 胆石の治療 胆嚢結石の治療選択. *医学と薬学* 2006;56(5):649-651
21. 峯徹哉. 内視鏡専門医に必要な基礎知識 内視鏡治療時に使用する抗凝固薬、抗血小板薬. *消化器内視鏡* 2006;18(11):1767-1770
22. 峯徹哉. 【ERCP 後膵炎とその予防】 ERCP 後膵炎. *胆と膵* 2006;27(8):525-528
23. 峯徹哉. 【過敏性腸症候群(IBS) 基礎・臨床研究の新展開】 臨床研究 治療法 薬

物療法 ポリカルボフィルカルシウム.日本  
臨床 2006;64(8)1483-1486

24. 峯徹哉.【消化器心身症 update】 肝  
炎と心身医療.心療内科 2006;10(4)245-247

25. 峯徹哉, 川口義明【EST30年】 胆管  
癌診断における EST 細胞診,生検を含む.消  
化器内視鏡 2006;18(6)993-997

26. 峯徹哉.偶発症と合併症を使い分ける.  
消化器内視鏡 2006;18(5)693

27. 長田成彦, 津田道雄, 大久保朋一, 三澤  
さおり, 白井孝之, 峯徹哉, 白石武昌.過体重  
者に対する低カロリー食の体重等への影響  
と血液マーカーの変動について.肥満研究  
2006;12(1)54-64

28. 峯徹哉.内視鏡と抗凝固薬,抗血小板薬  
使用における問題点と症例報告.治療学  
2006;40(3)333-334

29. 峯徹哉.【消化器疾患ガイドライン 最  
新の診療指針】 胆・膵疾患 急性胆管炎.  
今月の治療 2006;13 臨増 S197-S199

30. 松嶋成志, 鈴木孝良, 白井孝之, 峯徹哉.  
【高齢者消化器疾患の治療指針】 高齢者出血  
性消化性潰瘍の治療指針.消化器科  
2006;42(1)8-12

31. 峯徹哉, 寺岡宏倫, 齊藤哲朗.【肝門部胆  
管癌に挑む】 肝門部胆管癌の診断における  
ERCP,IDUS,経口胆道鏡の役割.消化器内視  
鏡 2006;18(1)57-60

## IV. 分担・共同研究報告書

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

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

「患者の視点から見た消化器疾患診断プロセスの適切性に関する研究」

分担研究者 森實敏夫

神奈川歯科大学内科

教授

研究要旨：胃食道逆流症(GERD)およびC型慢性肝炎患者を対象に、診断確定時点で診断にいたるまでのプロセスを適切に思うかどうかについて、アンケート調査を行った。その結果、診断確定までの診断の進め方、時間について適切と評価する患者の割合は疾患によって異なることが明らかとなった。可能であればしないですむと思う検査があるとした患者は疾患によらず約14%いた。上部消化管内視鏡検査を苦痛に思う患者が多く、そのためか、GERDの患者の方が、診断プロセスの適切性に関する評価が、C型慢性肝炎患者より、低かった。また、最終診断に至るプロセスで、受診する医療機関を変えたり、時間を要したという意見や、患者の受け取り方と医療提供者側の受け取り方にギャップが存在する可能性がある事が伺えた。また、患者の意見からは、医師の臨床能力の差によって患者が診断プロセスを不適切と判断する例がある場合もあることが認められた。以上より、医師、看護師、臨床検査技師らが最終診断までのプロセスおよび個々の検査について患者に十分説明する必要があると考えられた。そのためには、想定される疾患それぞれに対して標準化した診断プロセスの確立とその普及が必要である。

### 研究協力者

齋藤聡、稲盛正彦、中島淳 横浜市立大学医学部消化器内科、  
峯 徹哉、東海大学医学部消化器内科

### A. 研究目的

消化器疾患の診断には、内視鏡、肝生検など多くの侵襲的検査が必要であり、患者の負担が大きいが、患者の視点での診断プロセスに関する評価についての研究は行われていない。患者の消化器疾患診断プロセスの適切性に関する評価を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

#### 対象

診断が確定した時点で、初診からのプロセスを振り返り、患者がそれを適切と判断しているかどうかについて、アンケート調査を行った。対象は、横浜市立大

学医学部消化器内科を2006年度に受診した、胃食道逆流症(Gastro-Esophageal Reflux Disease, GERD)40例とC型慢性肝炎38例である。なお、C型慢性肝炎例は全例肝生検を受けていた

#### 質問票

質問票では、項目1.全体としての問診、診察、検査の進め方、項目2.診断確定までの時間について適切だったと思うかをたずね、患者は5段階(1.まったくそう思わない、2.あまりそう思わない、3.まあそう思う、4.そう思う、5.強くそう思う)で評価した。また、受けた検査の中で、項目3.しないですればその方が良いと思う検査があったかどうか、項目4.受けた検査の中で、とくに伝わった検査があったかどうかについても質問し、あった場合は検査名を記入してもらっ

た。最後に、自由に意見を書き込んでもらった。

#### 統計学的解析

2つの疾患で評価スコアに差があるかどうかは、Wilcoxon 順位和検定で、割合はカイ二乗検定で比較した。

#### C. 研究結果

項目1については、C型慢性肝炎では4のスコアがもっとも多く、GERDでは3のスコアがもっとも多く、両群には差があった( $P < 0.0001$ ) (図1)。

項目2についても、C型慢性肝炎では4のスコアがもっとも多く、GERDでは3のスコアがもっとも多く、両群には差があった( $P < 0.0001$ ) (図2)。

項目3については、しないですめばその方がよいと思う検査があると答えた割合はそれぞれ13%と15%で差はなかった(図3)。

項目4については、とくにつらかった検査があると答えた割合は、それぞれ24%と58%で差が認められた( $P = 0.0024$ )。内訳は、胃カメラがほとんどを占め、内視鏡検査をつらいと思っている患者が多いことが判明した(図4)。

患者の意見からは、大学病院とその他の医療機関の医師の診断能力の差が存在すること、専門医と一般医で疾患の重要性に対する解釈が異なることが伺われた。

たとえば、C型慢性肝炎患者からは、「大学病院以外の先生にはC型肝炎に対して考え方が非常に甘いと思いました。国立横須賀病院の時はC型肝炎なのに「もう病院に来なくて良い」と言われたり町の病院でもC型肝炎だと言っても信じてもらえず、治療も何年もしてもらえませんでした。大学病院に来てからは全く問題なく治療を当たり前のようにしてもらえて助かりました。大学病院を紹介されるまでに3年くらいかかってしまいましたが、十分な治療を受けられ満足しています。

定期検診では、ウイルス量とか何も検査がなく、血液検査結果は3つ位で、その他はどうなっているのか聞くと、次回と言われ、又次の時も同様であった。自分ではどの程度進行しているのか、事実を知りたい事が第1と思い、来院。C型肝炎についてもっと早く説明をして欲しいと思いました。

C型肝炎と診断されるまで18年かかりました。胆嚢を摘出しているため肝機能が高くてそのせいにされていました。ようやく分かって近所の医師はインター

フェロンに反対でようやく知人の紹介で専門医を紹介され、一度目の治療を受け今回二度目です。今回の治療に関しては100%信頼しています。初めからこの病院に来ていれば、と後悔しています」といった意見が得られた。

また、GERDの患者からは、「呼吸器系、消化器科など回り道した。

ずっと胃炎だと言われていて食道炎と診断されるまでに時間がかかった。

診断がついて今の薬になるまで何人も医師が変わり時間がかかった。

胃カメラは苦手だが、必要な検査と思う。

胃カメラは辛い検査だがやった方がよいと思う

胃カメラが苦しい辛い。

胃カメラ慣れてきた。

胃カメラも大丈夫です。」といった意見が得られた。

さらに、あるC型慢性肝炎患者から、「大前提として「先生・看護師は何百、何千の症例を見ておりますが、患者としては患者自身の症例しか見れないので、不安になる」事を踏まえて後述を参照願います。

①外来に関しては一般社員が一日休む事は大変な事であるので、休みを有効利用するため当日に検査→検査結果。問診、診察が全で出来るので効率的であり、患者にとっても直に判断出来る。又、次回以降の診察計画が早く立案できるので良いと思っています。

②入院に関して(緊急は除く)入院する前に、入院すると今後どの様な検査をして治療して行くのかプロセスが判らないので、入院診療計画予定表かクリティカルパス(フローチャート:時系列)を事前に配布した方が患者としての心構えが出来ると思います。又、その検査がなぜ、必要かも質問出来るし、説明もしなくては行けないと考えます。特に入院となれば高額になりますので、特に思います。

⇒その前に担当医、看護師には時間的に説明できる環境ではないと思います。

⇒しかし、現在の医療、特に大学病院では、ある程度マニュアルに沿った内容で進めていると思いますので、説明出来なくても事前配布は出来ると思います」という提言があった。

このように、患者はできるだけ短い時間で、不必要な検査を受けることなく、最終診断を受け、適切な治療を受けることを希望していること、検査についても十分な説明を希望していることが伺える。また、内視鏡検査を苦痛に思う患者が多いが、一方で診断に必要であれば、我慢して受けようという姿勢も伺える。

#### D. 考察

C型慢性肝炎患者は、全例肝生検を受けているにもかかわらず、肝生検を苦痛あるいはできればしないで済む検査としてあげる患者はほとんどいなかった。一方で、上部内視鏡検査は必要と理解しても苦痛であると捕らえている患者が多いことが判明した。まず、それぞれの疾患、病態によって、必要な検査は異なるので、疾患によって、診断のプロセスの適切性に関する患者の評価は異なることがいえる。

今回の研究は、医療水準が一番高いと考えられる大学病院を受診した患者を対象に行ったので、診断にいたるまでに、他の医療機関を受診した後に大学病院を受診した患者がおり、それらの患者の一部から、病院による臨床レベルの差をうかがわせる意見が得られた。

診断プロセスの適切性の評価は医療提供者あるいは医師とは異なるであろう事が推測される。今回は、医師側が診断プロセスの適切性をどのように評価しているか、個々のケースについて調査していないので、断定はできないが、患者の評価は医師の評価と必ずしも一致しないことが推測される。

また、今回の結果について、班員からは、予想外の結果という意見が多く、患者の意見を聞いて初めて分かるような事項が多いとの印象を持つものが多かった。今後、患者側の視点に立った、適切な診断過程の確立のための研究は、エビデンスに基づく適切な診断過程の確立のための研究とともに、重要といえる。さらに、適切な診断過程が確立した際には、それを普及し、どの医療機関でも患者が満足できる診断を受けられる、結果として適切な治療が受けられるように図ることが重要と考えられる。

#### 結論

診断確定までの診断の進め方、時間について適切と評価する患者の割合は疾患によって異なる。可能であればしないですむと思う検査があったとした患者は疾患によらず約14%いた。

医師の臨床能力の差によって患者が診断プロセスを不適切と判断する例がある。上部消化管内視鏡検査を苦痛に思う患者が多い。医師、看護師、臨床検査

技師らが最終診断までのプロセスおよび個々の検査について患者に十分説明する必要があると考えられた。そのためには、想定される疾患それぞれに対して標準化した診断プロセスの確立とその普及が必要である。

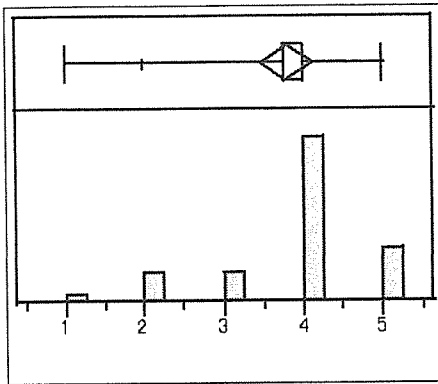
E. 健康危険情報  
なし。

F. 研究発表  
なし。

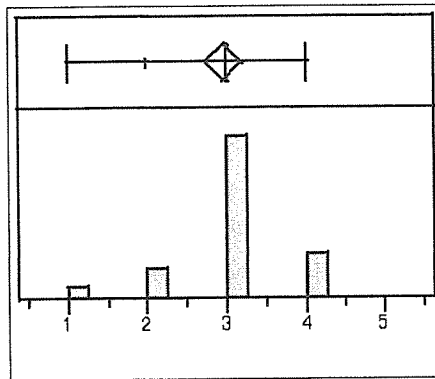
G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得      なし。
2. 実用新案登録      なし。
3. その他      なし。

### CH-C



### GERD



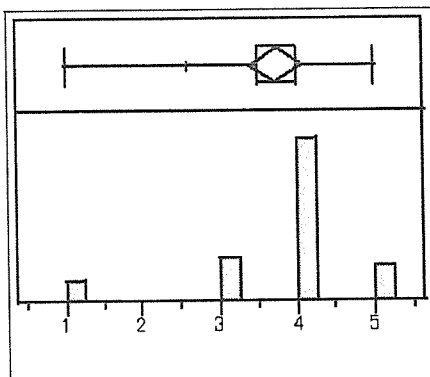
P<0.0001 (Wilcoxon rank-sum test)

図1. C型慢性肝炎とGERD患者の診断プロセスの適切性に関する評価。質問「全体を通して、問診、診察、検査の進め方について、適切だった。」に対する回答。中央値は、C型慢性肝炎では4とGERD患者では3であり異なっていた。

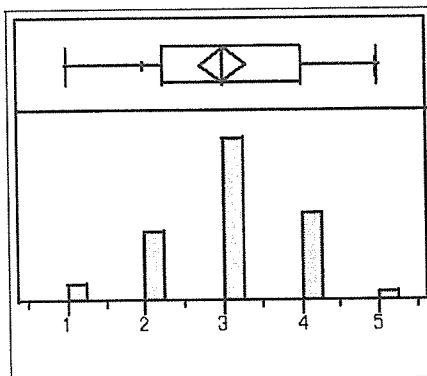
評価スコア:

1. まったくそう思わない
2. あまりそうは思わない
3. まあそう思う
4. そう思う
5. 強くそう思う

### CH-C



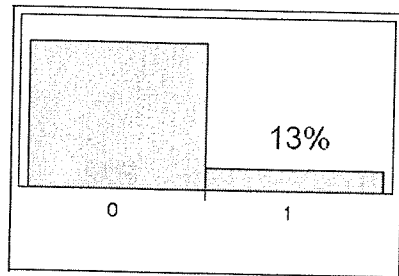
### GERD



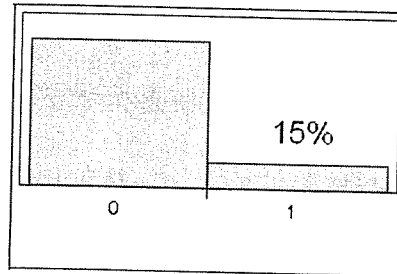
P<0.0001 (Wilcoxon rank-sum test)

図2. C型慢性肝炎とGERD患者の診断プロセスの適切性に関する評価。質問「全体を通して、診断が確定するまでの時間が適切だった。」に対する回答。中央値は、C型慢性肝炎では4とGERD患者では3であり異なっていた。

### CH-C



### GERD

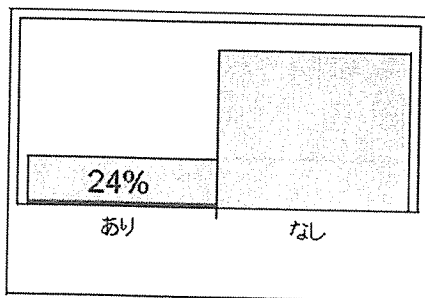


P=0.815 (Chi-square test)

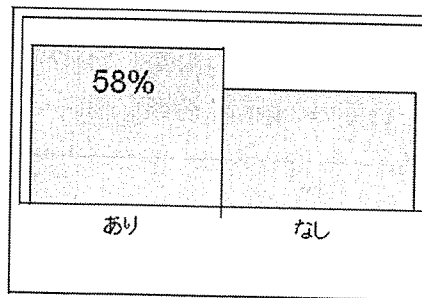
- 2名肝生検
- 1名胃カメラ
- 1名複数回のX線撮影
- 内訳不明

図 3. C 型慢性肝炎と GERD 患者の診断プロセスの適切性に関する評価。質問「受けた検査の中で、しないですめばその方がよいと思う検査がありましたか。」に対する回答。両群とも約 14%の患者がそのような検査があったと答えた。

### CH-C



### GERD



P=0.0024 (Chi-square test)

図 4. C 型慢性肝炎と GERD 患者の診断プロセスの適切性に関する評価。質問「受けた検査の中で、とくに良かった検査がありましたか。」に対する回答。C 型慢性肝炎患者 38 例中 5 例が上部消化管内視鏡、2 名が肝生検、2 名が採血をあげた。GERD 患者 40 例中 22 例が上部消化管内視鏡、1 名が pH モニタリングを上げた。

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

「診断に関する研究のエビデンスレベル分類法」

分担研究者 森實敏夫

神奈川歯科大学内科

教授

研究要旨： 診断に関する研究については、診断法を実施するという介入の有無により、生存、治癒率等のアウトカムの改善を証明する研究は数少なく、一方で診断法の診断能に関する研究は多数行われている。そこで、診断に関する研究のエビデンスレベル分類法は上記の方法とは異なるものが必要とされる。今回、消化器疾患診断ガイドラインのために、診断に関する研究のエビデンスレベル分類法を考案した。[方法]診断法実施の決断の根拠として、強い根拠から弱い根拠まで分類することによって、診断に関する研究のエビデンスレベルを分類することは、臨床医の決断の際に有用である。診断法を実施すべきかどうかの決断は、事前確率などさまざまな要因によってなされるが、実施することによって患者にとって意味のある、すなわち臨床的意義のあるアウトカムが改善することが証明されていれば、実施すべきと決断することが必然的となる。そこで、診断法実施という介入が行われた研究かどうかで分類する。次いで、アウトカムが臨床的意義のあるものかどうかで分類する。さらに、ランダム化比較試験またはメタアナリシスカ、非ランダム化比較試験か、コホート研究あるいは症例対照研究かで分類する。一方で、介入が行われていない研究は診断能の解析が主題かどうかで分類し、以上から全体としてType IからVまで分類する。診断能に関する研究では、感度・特異度などの診断能の指標を評価する。さらに、診断法の適用レベルをスクリーニング、サーベイランス、診断の3段階に分類し、組み合わせる。

研究協力者 峯 徹哉、東海大学医学部消化器内科

A. 研究目的

診断に関する研究のエビデンスレベルの分類は、治療に関する研究と同じものを適用するのは困難である。現在まで報告されている診断に関する研究のほとんどは、検査や症状などの診断能に関する研究であり、臨床に適用した場合に、生存や治癒などのアウトカムがどの程度改善するかを示したものではない。一方で、治療に関する研究の場合、ランダム化比較試験により、治療という介入を行うことによって、臨床的な意義のあるアウトカムが改善することを証明した研究が多数行われているため、研究の妥当性と

臨床的意義がほぼ一致した分類法を用いることによって、エビデンスレベルを分類することができる。しかし、診断法に関する研究に同じ分類を当てはめると、ほとんどの研究がエビデンスレベルの低い、臨床的な意義の不明な研究に分類される恐れがある。

そこで、診断に関する研究については、異なるエビデンスレベルの分類を作るべきと考えられる。今回、診断に関する研究を診断能と臨床的有用性の観点および、その診断法が適用される被験者の事前確率の違いから分類する方法を考案したので報告する。



## B. 研究方法

### 診断に関する研究から得られる知見

診断に関する研究からは、1) 診断能、2) 適切なアウトカムに対して証明された臨床的有用性、の2種類の知見が得られる。そこで、介入として診断法の実施が行われた研究かどうか2つに分類するべきと考えた。介入が行われた研究については、臨床的な意義のあるアウトカムへの影響が解析されているかどうかでさらに2つに分類し、介入が行われていない研究については、診断能の解析が主題かどうかで2つに分類することが適切と考えた。介入が行われた研究については、さらに研究デザインによって細分化することができる。

### 診断法が適用される被験者の事前確率による分類

被験者の想定される疾患の事前確率が低い場合は、健常者を対象として行われる健康診断や人間ドックのような場合で、スクリーニング(Screening)として分類される。たとえば、肝硬変のように肝細胞癌のリスクが高い被験者で、肝細胞癌の診断をするような場合には、事前確率が低～中であり、サーベイランス(Surveillance)として分類される。さらに、患者が何らかの症状を訴え、医療機関を受診するような場合には、事前確率が中から高であり、診断(Diagnosis)と分類される。すなわち、疾患の平均的危険群＝健常者、疾患の高危険群、疾患が想定される＝通常の診療の状況の3つに分類することができる(図1)。同じ検査法であっても、これら3つのレベルでは結果が得られた際の意義付けは異なり、いわゆる陽性的中率や陰性的中率が異なってくるので、臨床的な意義も異なってくる。

## C. 研究結果

### 一般的なエビデンスレベルの分類

エビデンスレベルの分類にはさまざまなものが用いられているが、基本的には同じ考えで作られており、研究デザインによって分類されるのが一般的である。たとえば、以下に示すものは、日本消化器病学会で診療ガイドライン作成のためのエビデンスレベルの分類に用いられている。

レベル I : システマティックレビュー/メタアナリシス

レベル II : 1つ以上のランダム化比較試験による

レベル III : 非ランダム化比較試験による

レベル IVa : 分析疫学的研究: コーホート研究

レベル IVb : 分析疫学的研究: 症例対照研究、横断研究

レベル V : 記述研究(症例報告やケースシリーズ)

レベル VI : 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

### 診断に関する研究の分類

今回われわれが提唱する、診断に関する研究の分類は以下のごとくである。

Type I

臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析したRCTまたはRCTのメタアナリシス

Type II

臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した非ランダム化比較試験

Type III

臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した症例対照研究、コホート研究またはそのメタアナリシス

Type IV

診断能の解析を目的とした臨床試験、横断研究など

Type V

RCT、コホート研究、症例対照研究などの研究に付随して診断法の診断能のデータが提供されているもの

すなわち、臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した研究を Type I から III に分類し、診断能に関する研究を Type IV と V に分類した。前者は研究デザインにより、後者は主題が診断能の解析かどうかでさらに分類するようにした(図2)。

Type I, II, III の研究の分類基準について図3、4、5に示す。

さらに、Type IV, V の研究の分類基準について図6、7に示す。

これらの分類の基準となる項目は、Type I, II の場合は、研究デザイン、対象者、介入群、対照群、アウトカム、効果指標であり、Type III の場合は、研究デザイン、対象者、予知因子、アウトカム、効果指標である。Type IV, V の場合は、研究デザイン、対象者、予知因子、アウトカム、対象者の疾患スペクトラム、効果指標である。

### 推奨レベルとの関係

上記の Type 分類は、番号の若い方がエビデンスレベルが高く、診断法を実施すべきかどうかという臨床決断の際に、実施すべきであるという強い根拠を与えることになる。とくに、Type I の研究は、診断法の実施という介入によりアウトカムの改善を証明していれば

ば、必ず実施すべきといえる。しかし、同じように診断法の実施によりアウトカムの改善が証明されていても、Type II、IIIの研究の場合には、その根拠がType Iほど強固とはいえない。対照群との比較において、いわゆる共変量のバランスが取れていない可能性があるため、証明されたアウトカムの改善が診断法の実施という介入によりもたらされたものか、明確に支持できない。

Type IVの場合には、診断能が高いことが証明されていても、それだけでは、その診断法を実施することによって、アウトカムがどれくらい改善するかを証明しているわけではないので、その結果だけをもって、実施すべきと強く推奨することは困難である。しかし、実際の個々の患者の事前確率から、実施して検査結果が得られた際に、疾患確率がどう変化するかは明確になるので、実施する意義があるということは、確実にいえるであろう。

そこで、エビデンスレベルの分類と、推奨の関係については、表1のような分類を提案する(表1)。

#### 診断能と推奨の関係

Type IV、Vの研究の場合、診断能の効果指標である、感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比、ROC曲線のAUC(曲線下面積)、平均的事前確率(検査前確率)における陽性的中率、陰性的中率、などの値によって推奨度を判断する。その基準については、図9、10、11、12に示す。

また、疾患によって、診断能がそれほど高くない診断法しかまだ存在しない場合もある。その場合には、診断能が高くないという理由で、使用を否定することはできない。そのような場合、古典的な診断法も含め複数の診断法がある場合、少なくとも5種類以上あるような場合には、効果指標の高い方の5分位にある診断法を推奨することは可能と考える。

しかし、Type IVの研究でも、最も高い推奨レベルでBとし、Type Vの研究ではもっとも高い推奨レベルでC1とする。

#### 分類アルゴリズム

分類アルゴリズムを図13に示す。

#### D. 考察

ある患者を目の前にして、その診断法あるいは検査法を実施すべきかどうかの決断は、エビデンスレベルが高いほど実施すべきであり、エビデンスレベルが低ければ実施する必要はないといえる。たとえば、実施することによって、生存、治癒などの臨床的意義のあるアウトカムが改善することが証明されていれば、必ず実施すべきといえる。そのようなエビデンスを提供できる研究は、ランダム化比較の試験のメタアナリ

シスあるいはランダム化比較試験である。

一方で、たとえば、感度が90%、特異度が90%であることだけ、すなわち診断能を報告している横断研究の場合、それだけでは、実施した方がいいか、実施する必要がないのかは判断が困難である。その診断法が適用されるであろう、対象者の平均的な事前確率の場合に、陽性的中率が十分高い、あるいは陰性的中率が十分低いことが証明されていれば、実施する価値があると考えられるであろう。論文によって、標準的な事前確率の患者に適用した場合にどれくらい疾患確率が変動するかを示し、その結果から常識的に判断して、診断法の臨床的意義について述べているものもある。

今回提案した診断に関する研究のエビデンスレベル分類は、理論的に構成されたものであり、今後実際の論文の分類に適用して、意義を検討する必要がある。

#### 結論

1. 診断法の実施という介入によりアウトカムの改善が証明されている研究はエビデンスレベルがもっとも高く、実施が強く推奨される。
2. 診断能に関する研究は、診断能の高さによってエビデンスレベルを分類する。
3. 以上により、診断法実施の決断の根拠として、レベルの高さを分類することが可能となる。

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。

- Screening スクリーニング 事前確率低
  - 疾患の平均的危険群⇨健常者
- Surveillance サーベイランス 事前確率低～中
  - 疾患の高危険群
- Diagnosis 診断 事前確率中～高
  - 疾患が想定される⇨通常の診療の状況

図 1. 診断法の適用レベル。

- Type I
  - 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析したRCTまたはRCTのメタアナリシス
- Type II
  - 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した非ランダム化比較試験
- Type III
  - 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した症例対照研究、コホート研究またはそのメタアナリシス
- Type IV
  - 診断能の解析を目的とした臨床試験、横断研究など
- Type V
  - RCT、コホート研究、症例対照研究などの研究に付随して診断法の診断能のデータが提供されているもの

図 2. 診断に関する研究の分類法。

- 研究デザイン: 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した RCT または RCT のメタアナリシス
- 対象者: ある疾患が想定される者
  - I-1: 疾患が想定される = 通常の臨床のレベル
  - I-2: 疾患の高危険群
  - I-3: 疾患の平均的危険群 = 健常者
- 介入群: 検査法を実施する
  - I-1: 診断法の実施
  - I-2: 定期的な Surveillance の実施
  - I-3: 定期的な Screening の実施
- 対照群: 検査法を実施しない、あるいは対照となる検査法を実施する
- アウトカム: 生存、治癒、QOL、再発、cost-effectiveness など
- 効果指標: Number needed to screen (NNS)、平均余命の延長 (ADLG, average duration of life gained)、リスク比、オッズ比、絶対リスク減少など

図 3. Type I の研究の分類基準。

- 研究デザイン: 臨床的意義のあるアウトカムに対する効果を解析した非ランダム化比較試験
- 対象者: ある疾患が想定される者
  - II-1: 疾患が想定される = 通常の臨床のレベル
  - II-2: 疾患の高危険群
  - II-3: 疾患の平均的危険群 = 健常者
- 介入群: 検査法を実施する
  - II-1: 診断法の実施
  - II-2: 定期的な Surveillance の実施
  - II-3: 定期的な Screening の実施
- 対照群: 検査法を実施しない、あるいは対照となる検査法を実施する
- アウトカム: 生存、治癒、QOL、再発、cost-effectiveness など
- 効果指標: Number needed to screen (NNS)、平均余命の延長 (ADLG, average duration of life gained)、リスク比、オッズ比、絶対リスク減少など

図 4. Type II の研究の分類基準。