

- 研究デザイン: コホート研究、症例対照研究あるいはそのメタアナリシスにより診断的介入とアウトカム改善の関連が示されているもの
- 対象者: その疾患(+)で診断的介入を受けた例と受けていない例の2群でアウトカムを比較。その疾患(+)でアウトカム(+)例と疾患(+)でアウトカム(-)例で診断的介入の有無を比較。
- 予知因子=その診断法を受けたかどうか
 - Type III-1: 診断法の実施
 - Type III-2: 定期的なSurveillanceの実施
 - Type III-3: 定期的なスクリーニングの実施
- アウトカム=生存、治癒、QOL、など
- 効果指標: リスク比、NNS、オッズ比など

標準的なゴールドスタンダードで診断

図 5. Type III の研究の分類基準。

- 研究デザイン: 診断能の解析を目的とした臨床試験、横断研究など
- 対象者: 診断のゴールドスタンダード(至適基準)で疾患の有無を判定した少なくとも2群
- 予知因子=診断法
- アウトカム=ゴールドスタンダードの結果
- 必要条件: 対象者の疾患スペクトラム(年齢、性別構成、重症度や病期など)が明記されている
- 効果指標: 感度、特異度、(陽性尤度比、陰性尤度比)、ROC解析のAUC、オッズ比など

図 6. Type IV の研究の分類基準。

- 研究デザイン: 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
- 対象者: 診断のゴールドスタンダード(至適基準)で疾患の有無を判定した少なくとも2群
- 予知因子=診断法
- アウトカム=ゴールドスタンダードの結果
- 必要条件: 対象者の疾患スペクトラム(年齢、性別構成、重症度や病期など)が明記されている
- 効果指標: 感度、特異度、(陽性尤度比、陰性尤度比)、ROC解析のAUC、オッズ比など

図 7.Type V の研究の分類基準。

- A
 - 行うよう強く勧められる
- B
 - 行うよう勧められる
- C1
 - 十分な科学的根拠がないが、行うことを考慮しても良い
- C2
 - 十分な科学的根拠がないので、明確な推奨ができない
- D
 - 行わないよう勧められる
- E
 - 行わないよう強く勧められる

図 8.推奨レベルの分類

表 1. エビデンスレベルと推奨レベルの関係

Type	推奨レベル	備考
I	A	-1.Screening, -2.Surveillance, -3.Diagnosis
II	$\leq C1$	同上
III	$\leq C1$ (効果指標の値に応じて)	同上
IV	$\leq B$ (診断能に応じて)	Harmも考慮
V	$\leq C1$ (診断能に応じて)	Harmも考慮

Type IV → 推奨レベルB

- ある疾患が想定される
- 疾患の高危険群
- その検査を実施する(Diagnosis)
- 疾患確率が変化する
- 推奨の条件:以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.9以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.9以上=陽性的中率が0.9以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.1を下回る=陰性的中率が0.9以上
 - 陽性尤度比が9以上
 - ROC曲線のAUCが0.9以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルBとする。
- 上記の条件に満たないものはレベルC1以下とする

図 9. Type IV の研究の推奨度の条件。Diagnosis と Surveillance の場合。

Type IV → 推奨レベルC1

- 疾患の平均的危険群である≡健常者
- その検査を実施する (Diagnosis)
- 疾患確率が変化する

- 推奨の条件:以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.95以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.5以上=陽性的中率が0.5以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.01を下回る=陰性的中率が0.99以上
 - または、陽性尤度比が50以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルC1とする。
- 上記の条件に満たないものはレベルC2以下とする

図 10. Type IV の研究の推奨度の条件。Screening の場合。

Type V → 推奨レベルC1

- ある疾患が想定される
- 疾患の高危険群
- その検査を実施する (Diagnosis)
- 疾患確率が変化する

- 推奨の条件:以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.9以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.9以上=陽性的中率が0.9以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.1を下回る=陰性的中率が0.9以上
 - 陽性尤度比が9以上
 - ROC曲線のAUCが0.9以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルC1とする。
- 上記の条件に満たないものはレベルC2以下とする

図 11. Type V の研究の推奨度の条件。Diagnosis と Surveillance の場合。

Type V → 推奨レベルC2

- 疾患の平均的危険群である≡健常者
- その検査を実施する(Diagnosis)
- 疾患確率が変化する
- 推奨の条件:以下のいずれかに該当する
 - 感度、特異度が0.95以上
 - 平均的な検査前確率で陽性の場合、検査後確率が0.5以上=陽性的中率が0.5以上、および、平均的な検査前確率で陰性の場合、検査後確率が0.01を下回る=陰性的中率が0.99以上
 - または、陽性尤度比が50以上
- 上記の条件に満たない研究しかない場合、5種類以上の診断法があれば、診断能の効果指標の分布の上位5分位のものをレベルC2とする。
- 上記の条件に満たないものはレベルD以下とする

図 12. Type V の研究の推奨度の条件。Screening の場合。

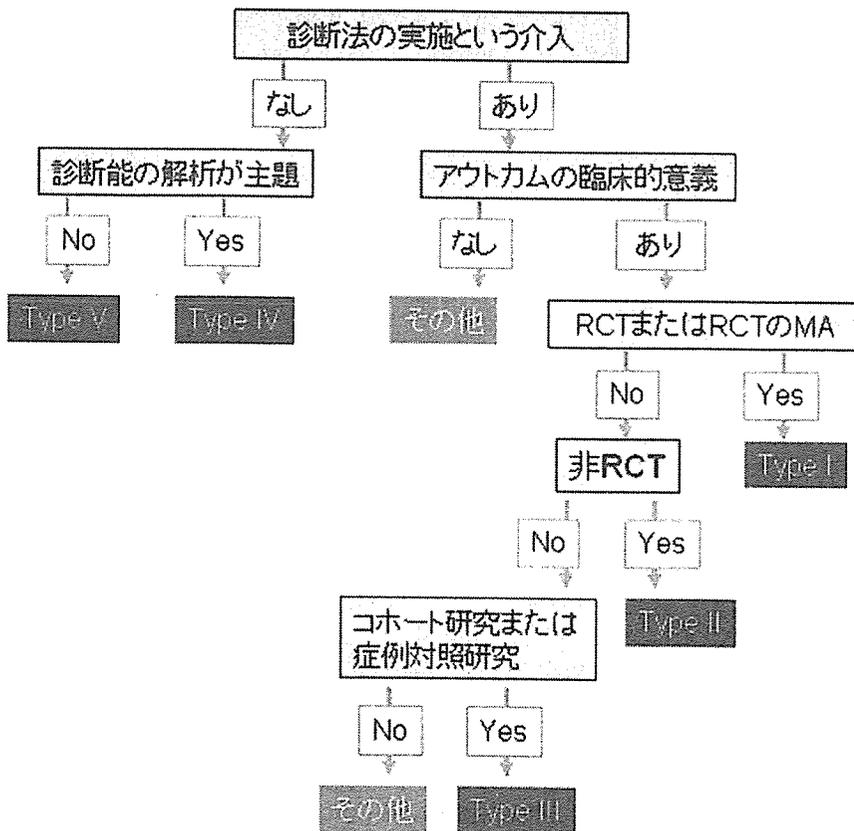


図 13. 診断法に関する研究分類アルゴリズム。

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

「消化器疾患診断ガイドライン作成手順」

分担研究者 森實敏夫

神奈川歯科大学内科

教授

研究要旨： 消化器疾患診断ガイドライン作成を目的として、文献検索、文献選定を行った。さらに、エビデンスレベル分類、および推奨レベルとの関連付けを新たに考案した。また、ガイドライン作成に必要な、構造化抄録フォーマット、ガイドライン作成フォーマットを作成した。これらは、診断に関する研究の特異性を考慮し、治療に関する診療ガイドラインとは異なるものとなる。これらの、有用性、適切性は現在作業中の消化器疾患診断ガイドライン作成の過程で明らかになるであろう。

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

消化器疾患診断には、内視鏡、血管造影を含むさまざまな画像検査などが行われるが、患者に苦痛を与えるものも多い。それぞれの診断法の実施の決断は、最終診断に至る診断プロセスの中で、事前確率と診断法の診断能に基づいて行われるのが普通である。一方で、診断法の実施という介入の有無で臨床的意義のあるアウトカムが改善することを直接証明するランダム化比較試験（RCT）も次第に報告されるようになってきている。RCTによりアウトカムの改善が証明された診断法については、実施の決断は容易である。現時点でのこれらのエビデンスに基づいた、消化器疾患診断ガイドライン作成の手順について明らかにする。

B. 研究方法

消化器疾患の診断法の診断能と適切なアウトカムに対して証明された臨床的有効性に関する論文を包括的に収集し、それらを分類し、まとめる。平成 17 年度の本学会議報告書で述べたごとく、PubMed 検索を行った。(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 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR meta-analysis[pt]) AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang])および(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 clinical trial[pt] AND human[mh] AND (english[lang] OR japanese[lang]) の 2 種類の検索式で重複を除いた 2,110 件の文献を得た。

一次選定

各班員が分担して、一次選定を行った。一次選定の基準は、1.消化器疾患患者が対象である、疾患群と対照群を調べている、2.標準的 Gold Standard で診断されている、3.Sensitivity, Specificity, Likelihood ratio, Odds ratio, ROC (receiver operating characteristics) analysis と AUC (Area under the curve)などの診断能の効果指標のデータが提供されている、である。なお、予後予測に関する論文は原則として除外した。

C. 研究結果

一次選定採用文献数

641 件の文献が選定された。それらを疾患別に分類すると、大腸癌がもっとも多く、膵癌、肝細胞癌、虫垂炎がそれに続いた(表 1、表 2)。また、メタアナリシスだけに限定すると、総数 30 件で、文献数は、大腸癌、直腸癌、虫垂炎、転移性肝癌、その他の順であった(表 3)。

ガイドライン作成時のエビデンスレベル分類

これらの論文から、本報告書「診断に関する研究のエビデンスレベル分類法」で述べた、診断に関する研究のエビデンスレベル分類の Type V の研究は診断能に関する情報を表形式で、Type I から IV は構造化抄録を作成し、疾患ごとにまとめ、さらにクリニカルクエスチョン、推奨、理論的根拠、根拠と解説、文献の形式でガイドラインを作成すべきと考えられた。とくに、RCT のメタアナリシスを優先すべきと考えられた。

ガイドライン作成時の推奨レベル

推奨レベルとの関係および、診断能と推奨の関係についても、本報告書「診断に関する研究のエビデンスレベル分類法」で述べた。

構造化抄録フォーマット

表 4 にそのフォーマットを示す。該当しない部分は削除して用いる。治療に関する論文に対する構造化抄録フォーマットとは、原則的に同じであるが、効果指標など細部で項目を帰る必要がある。

ランダム化比較試験の場合には、Verhagen ら¹のチェックリストを用い、妥当性のチェックも同時に行う。ランダム化比較試験でない場合には、この部分は削除して用いる。

ガイドライン執筆時のフォーマット

Type I, II, III, IV の研究の場合のそのフォーマットを表 5 に、Type V の場合のフォーマットを表 6 に示す。

D. 考察

診療ガイドラインはクリニカルクエスチョン単位で作成することが推奨されている。診療ガイドラインの評価の Instrument として広く用いられている AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) (AGREE Collaboration、<http://www.agreecollaboration.org/>)のチェックリストにもクリニカルクエスチョンが特異的に述べられているかどうかのチェックが含まれている。

たとえば、消化器疾患診断に関するクリニカルクエスチョンの例として、以下のようなものが考えられる。

・Screening スクリーニング

—50歳以上の一般的リスクの人で、毎年便潜血反応を施行すると大腸癌による死亡は低下するか？

・Surveillance サーベイランス

—便潜血反応陽性の患者で、大腸鏡を施行すると(し

ない場合に比べて)大腸癌の疾患確率はどれ位高くなるか？

・Diagnosis 診断

—血便を訴える患者で、大腸鏡を施行すると(しない場合に比べて)大腸癌の疾患確率はどれ位高くなるか？

このようなクリニカルクエスチョンに、必ずしも強固なエビデンスをもって答えられるわけではない。とくに、診断に関するランダム化比較試験はまた不十分で、診断法の実施という介入によって、臨床的意義のあるアウトカムが改善することを示した研究は小数である。一方で、診断能に関する研究は、感度・特異度などの効果指標が提供されていても、それだけでは、臨床的意義を実証的に証明したことにはならない。しかし、これらの研究の成果を、それなりに位置づけて、その診断法を実施すべきかどうかの臨床決断を支援できるガイドラインが求められる。

今回、そのための手順を示したが、現在もガイドライン作成の作業を進めており、その中で、今回提案した手順の適切性が証明されることを期待している。

結論

1. 消化器疾患診断ガイドライン作成は治療に関するガイドラインとは、異なるエビデンスレベルの部類を用いるべきである。
2. 診断法実施の介入によりアウトカムの改善が証明されたランダム化比較試験、そのメタアナリシスがもっとも重要であり、ガイドライン作成時に優先的に採用すべきである。
3. 診断能に関する研究は、スクリーニング、サーベイランス、診断の 3 つの異なる事前確率のレベルでの臨床的有用性を考慮して、採用すべきである。
4. 構造化抄録のフォーマットは原則的に治療に関する論文とは共通であるが、記載項目の細部で変更の必要がある。

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。

表 1. 疾患別文献数(4 件以上のもの)

大腸癌	110	胃癌	17	大腸ポリープ	8
膵癌	39	急性膵炎	15	腹膜炎	8
肝細胞癌	32	転移性肝癌	15	バレット食道	6
虫垂炎	31	直腸癌	14	胆管病変	6
ヘリコバクターピロリ	26	総胆管結石	13	食道静脈瘤	5
食道癌	26	肝硬変	12	胃運動機能	5
GERD	23	C型肝炎	10	嚥下障害	5
肝腫瘍	22	膵疾患	9	胆石	5
炎症性腸疾患	19	胆管癌	8	イレウス	4
セリアック病	18	慢性膵炎	8	過敏性腸症	4

表 2. 疾患別文献数(3 個以下のもの)

嚢胞性線維症	3	胆嚢癌	2
原発性胆汁性肝硬変	3	肝性脳症	2
門脈圧亢進	3	インスリノーマ	2
胆嚢炎	3	機能性ディスペプシア	2
アカラジア	3	アメーバ赤痢	2
閉塞性黄疸	3	ジアルジア	2
食道炎	3	その他	79
萎縮性胃炎	2		
膵嚢胞	2		
腹膜転移	2		

表 3. メタアナリシスの文献数

大腸癌	7	急性膵炎	1
直腸癌	4	膵嚢胞	1
虫垂炎	3	大腸ポリープ	1
転移性肝癌	3	肝細胞癌	1
GERD	2		
胃癌	2		
膵癌	2		
嚥下障害	1		
胆道疾患	1		
胆石	1		

表 4. 構造化抄録フォーマット

分類	
番号	
文献 ID	
著者書誌情報	
研究デザイン	<p>・MA(メタ) RCT CCT(非ランダム) CO(コホート) CC(ケースコントロール) CS(横断) CA(ケースシリーズ) UN(不明)</p> <p>・Type I-1 2 3 Type II-1 2 3 Type III-1 2 3 Type IV Type V</p>
エビデンスレベル	<p>レベル I : システマティックレビュー/メタアナリシス</p> <p>レベル II : 1 つ以上のランダム化比較試験による</p> <p>レベル III : 非ランダム化比較試験による</p> <p>レベル IVa : 分析疫学的研究: コーホート研究</p> <p>レベル IVb : 分析疫学的研究: 症例対照研究、横断研究</p> <p>レベル V : 記述研究(症例報告やケースシリーズ)</p> <p>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</p>
対象者(疾患/病態)	対象疾患および対照(健常者や他疾患患者) 診断のゴールドスタンダード
サンプルサイズ	
セッティング	○大学病院、○一般病院、○多施設、○他国多施設、○住民ベース、○その他()
追跡率	
診断法/介入	
エンドポイント(アウトカム)	疾患あるいは病態、RCT などでは生存など
主な結果と結論	
効果指標値(95%信頼区間)	感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比、ROC の AUC、 Number Needed to Screen (NNS) (95%CI) 統計学的解析法:
コメント	

表 5.ガイドライン執筆時のフォーマット。

CQ Code	
クリニカルクエスチョン	・・・の場合、{{{ は適応があるか？
推奨	{{{ は適応があり、実施すべきである。(xxxの程度の根拠と強さで)
理論的根拠	・・・の研究結果から、***と考えられるので、{{{をしたほうが得すると考えられる。
根拠と解説	・・・の研究は、xxxで、Z Z Z に適用すると、xxxの結果が得られることを証明している。これは、X X X と考えられるため、妥当性が高い。平均的事前確率 xx の場合、陽性の結果が得られるとxxxxとなり、陰性の結果が得られるとxxとなる。治療閾値がxxとすると、事前確率 xx で Rule-in、xx で Rule-out できる。

文献:

表 6. Type V の研究の場合のフォーマット

対象者の疾患/病態	至適診断基準	疾患スペクトラム	診断法	疾患群のn	対照群のn	感度	特異度	陽性尤度比	陰性尤度比	ROC AUC	論文における事前確率	陽性的中率	陰性的中率	文献
肝硬変/慢性肝炎	病学的診断	C型代償性	USスキャン	80	80	70%	80%	3.5	0.03	0.80 (0.70 ~ 0.90)	0.2	80%	8	

文献

¹ Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG:
The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for
conducting systematic reviews developed by Delphi consensus.
J Clin Epidemiol. 1998;51:1235-41.

分担研究名

「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 ー多施設調査結果ー」

分担研究者:大川伸一 神奈川県立がんセンター 消化器内科

研究要旨

種々の画像診断が進歩している現在に於いても、膵癌は早期発見が困難でその予後は依然として不良である。診断後の経過も他癌腫に比べて大変短いため発症から診断にいたるまでの時期も患者にとっては大変貴重な時間であると言える。そこで膵癌患者が治療可能施設を受診するまでのような過程、期間を経ているかを調査しこの期間の短縮になにが必要であるのかを探ることを目的とした。対象は分担研究者および研究協力者の所属する施設に於いて最近数年の間に診断あるいは治療を受けた新規膵癌患者 161 例。調査内容は症状発生から当該専門施設受診までの期間(前期間)、その間の受診施設数、治療開始までの経過。全症例の発症から治療可能施設受診までの平均期間は 74.7 日、この間の平均受診施設数は 1.4 施設であった。膵癌患者にとって発症から治療までの期間はその診断の難しさのためか大変長期間であることが多い事実が判明し、この期間の短縮が強く望まれる。

研究協力者:中島 淳 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

松橋信行 NTT 東日本関東病院 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

本邦における膵癌による死亡者数は年々増加の一途を辿り、2005 年の厚生労働省の統計では 22,927 人に達している。癌死亡の順位では男性で第 5 位、女性で第 6 位である。膵癌は予後不良の難治癌であるが、通常の検診では早期診断が難しく、また高危険因子群の設定が困難なことなどからほとんどの例で初診時にすでに転移を有しているか局所進行状態で診断される。膵癌患者が治療可能施設までいたる経過は概して、発症→近医受診→がん

以外の初期治療→症状継続→再受診→高次施設へ紹介→精査→膵癌の診断という手順を踏んでおり、発症から治療までの流れに相当な時間がかかることが多く、このことが膵癌の治療成績をさらに不良にさせている可能性もある。そこで、実際に各施設を訪れる膵癌の患者がその発症から膵癌の最初の治療までどのようなステップを経て、どの位の期間を要しているかを調査し、その結果いかに効率よくその流れを短縮できるか考えていく必要があり、膵癌患者が少しでも早く適切に診断されて治療

が導入される事につながる礎になることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 神奈川県立がんセンター消化器内科、横浜市立大学大学院医学研究科分子消化管内科学、NTT 東日本病院消化器内科にて最近数年の新規膵癌患者を対象とした。

(2) 最初の症状発生の内容およびその発生から治療可能施設(当該病院)を受診するまでの期間(前期間)および受診施設数を調査した。

(3) 神奈川県立がんセンターにおける症例を対象として前期間と膵癌の進行度または治療内容の関係を調査解析した。

調査はカルテの記録を対象とし、データの収集時には匿名化をおこなった。

C. 研究結果

(1) 三施設による膵癌症例のうち受診前の経過が解析可能な症例は 161 例であった。そのうち神奈川県立がんセンターにおける症例は 99 例、横浜市立大学、NTT 東日本病院でともに各 31 例であった。平均年齢 66 歳、男性が 94 例、女性 57 例であった。

(2) 初発症状は上腹部痛が 57 例ともっとも多く次いで食欲低下、背部痛、体重減少が主なものであった。

(3) 初発症状出現日から当該施設受診までの期間(以下、前期間とする)は平均 74.7 日、当該施設受診前の他病院受診施設数は 1.4 であった。全経過期間に対して前期間の占める割合は平均 25.4%であった。

(4) 神奈川県立がんセンターの 99 症例における進行度および治療法別解析では、遠隔転移例、局所進行例、手術例の前期間は各々

72.6、89.3、76.7、前期間が全期間に占める割合はそれぞれ 32.2、18.9、16.3%であった。また受診施設数はそれぞれ 1.54、1.70、1.54 であった。

D. 考察

70 日以上の前期間は膵癌患者にとって極めて長期であり、この点の改善が必要である。膵癌の診断は多くが CT(出来れば dynamic CT)で行われるため、前期間に於いて CT 検査を行うまでの経過の調査など膵癌の診断がつくまでのプロセス中のキーポイントを見いだす必要がある。さらに多施設による進行度や治療法別解析を進める必要もある。

E. 結論

膵癌患者の前期間は非常に長く、この短縮が重要である。前期間においていかに早期に膵癌を疑うことにより CT 検査を行なって診断をつけるかがポイントであると同時に今後の課題であり、primary care における診断医の啓蒙が重要と考えられる。

G. 健康危険情報

本研究の調査はカルテの記録を対象としたためまったく危険性はない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 大川伸一. 膵癌・胆道癌の診断と治療－最新の研究動向－ A. 膵癌 VIII. 膵癌の治療 進行・再発膵癌の治療 / 化学療法 Gemcitabine. 日本臨床, 64:198-202, 2006.

2) 大川伸一 内分泌症候群(第2版) III 消化管神経内分泌腫瘍. PP産生 腫瘍 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No3

355-357, 2006

3) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, OhkawaS, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T
Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 57: 645-653, 2006

4) 大川伸一 肝胆膵疾患診療のエビデンス; 通常型膵癌の診断 *EBMジャーナル* 8(1), 90-94, 2007

2. 学会発表

1) M.Ueno, S. Ohkawa, K. Miyakawa, A. Amano, T. Masaki. Usefulness of FDG-PET in predicting the progress of advanced pancreatic carcinoma with chemotherapy... 42nd ASCO, Atlanta (June 6, 2006). *Proc Am Soc Clin Oncol* Vol.24, No18S, 627S (abstract no. 14043), 2006.

2) S. Ohkawa, A. Amano, M. Ueno, K. Miyakawa, K. Sugimori, K. Tanaka, M. Kida
A Phase I multicentric trial of combined chemotherapy with gemcitabine plus S-1 in patients with advanced pancreatic cancer. 42nd ASCO, Atlanta (June 6, 2006). *Proc Am Soc Clin Oncol* Vol.24, No18S, 627S (abstract no. 14047), 2006

3) 大川伸一、天野歩、上野誠、宮川薫、杉森一哉、田中克明、木田光広 切除不能膵癌に対する gemcitabine+S-1 併用化学療法 第1/2相試験 第37回日本膵臓学会 (2006/6/29) 横浜 日本膵臓学会誌 21(3), 71:177, 2006

4) S Ohkawa, T Okusaka, J Furuse, N Boku, K Yamao, A Funakoshi S-1 chemotherapy for

patients with advanced biliary tract cancer: A phase II multicentric study. The 7th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society and the 9th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology (Sept 15, 2006) Beijing Pro Chinese Clinical Oncology 19, (abstract no. B 1 015) 2006.

5) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫、菅野伸洋、森永聡一郎、杉政征夫、丹羽徹、吉田哲雄 膵癌における Perfusion MRI の有用性 DDW-2006札幌 日本消化器病学会雑誌 103 suppl, A-989(Abstract No. 消 P-941) 2006.

6) 天野歩、上野誠、宮川薫、大川伸一 当院における悪性胆道狭窄に対するステント治療の検討 DDW-2006札幌 日本消化器病学会雑誌 103 suppl, A-912(Abstract No. 消 P-634) 2006.

7) 天野歩、大川伸一、上野誠、宮川薫. 膵癌における造影超音波検査所見 と病理組織学的所見との比較検討. 第44回日本癌治療学会総会. 東京(2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1): 895(Abstract No. PS 94-5), 2006.

8) 上野誠、大川伸一、天野歩、宮川薫. 膵癌化学療法における Perfusion -MRI の有用性.. 第44回日本癌治療学会総会. 東京(2006年10月). 日本癌治療学会雑誌 41(1): 680(Abstract No. OS 151-2), 2006.

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

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）

分担研究者 稲森 正彦 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

研究要旨 胃食道逆流症は近年本邦においても増加している疾患であるが、診断においてゴールドスタンダードが無いことが臨床の現場で混乱をきたしている。我々は胸やけを主訴として受診する患者のうちプロトンポンプ阻害薬が有効である群(標準 GERD)を抽出するのに有効な方法を見つけ、無駄な検査やトライアルを省くことができないか検討した。標準 GERD と定義されたのは約6割であり、病悩期間、PPI test、内視鏡所見と関連を認めた。今後標準 GERD 予測の陽性所見になりうる因子の組み合わせを含めた前向き研究が期待される。

研究協力者

中島 淳、横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学
峯 徹哉、東海大学医学部消化器内科

A. 研究目的

胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease: 以下 GERD) は様々な要因により本邦においても増加している疾患である。しかし診断においてゴールドスタンダードが無いことが臨床的に混乱をきたしている。胸やけを主訴として受診する患者のうち、PPI が有効である群を抽出するのに有効な方法を見つけ、無駄な検査やトライアルを省くことができないか検討したい。

B. 研究方法

(1) 胸やけを主訴として受診された方のうち、観察期間内に、最終的に PPI を服薬され満足される患者群を標準 GERD と定義した。

(2) 2000年9月より2002年8月までに横浜市立大学消化器内科外来を受診された方のうち、胸やけが2回/週以上あり、かつ専門外来受診に同意された94名を対象とした。

(3) 胸やけとは、みぞおちのあたりから口側へ放散する、焼けるようなちりちりする感じ、と定義した。

(4) 初診時調査項目として年齢、性、病悩期間、投薬歴を問診すると共に QUEST 問診表を施行した。上部消化管内視鏡検査時にはロサンゼルス分類、食道裂孔ヘルニアの有無、胃粘膜萎縮(木村・竹本分類)を評価した。またプロトンポンプ阻害薬の試験投与(PPI test)における反応性、最終的な投薬内容を調査した。

(5) PPI test の方法：ラベプラゾール 20mg を2週間または3週間投与し、症状の改善を見たものを陽性とした。

C. 研究結果

(1) エントリーされた94人の内訳は平均年齢 59.0 ± 13.5 歳、女性50人男性44人、平均病悩期間は 26.8 ± 46.0 月、平均 QUEST score は 8.4 ± 4.2 であった。受診前の治療は

48%/48%/4%, 受診後の治療は 48%/48%/4% (共に, なし/H2 受容体拮抗薬/PPI, で表示) であった。

(2) 標準 GERD 群とその他に分け単変量解析を行うと, 平均年齢, 性, 前投薬, QUEST 総点数, QUEST4 点以上, QUEST6 点以上, 食道裂孔ヘルニア, 胃粘膜萎縮に関しては統計学的関連を認めず, 平均病悩期間 ($P=0.0006$), PPI test ($P<0.001$), LA 分類 (gradeABCD) ($P<0.0005$) の項目で有意差を認めた。

(3) オッズ比/感度/特異度を計算すると, 65 歳以上 (0.806/0.483/0.735), 女性 (0.630/0.55/0.5), 半年以上の病悩期間 (1.28/0.647/0.697), PPI test 陽性 (5/0.989/0.833), QUEST 4 点以上 (2.33/0.909/0.269), QUEST 6 点以上 (2/0.879/0.308), LA 分類 (gradeABCD) (1.62/0.745/0.656), 食道裂孔ヘルニア (0.773/0.568/0.531), 胃粘膜萎縮 (0.561/0.196/0.719) であった。

(4) Posttest probability が 0.8 以上になる検査の組み合わせをいくつか提示すると, ① 初診時まず内視鏡を行い逆流性食道炎と食道裂孔ヘルニアを認めた場合 (0.8), ② 初診に時間をかけ, 病悩期間が長く, QUEST 質問紙法が陽性的場合 (0.8), ③ PPI を処方し効果のある場合 (0.89) などが考えられた。

D. 考察

胸やけを主訴とする患者群を観察すると, 最終的に約 6 割の方が標準 GERD と定義され, 我々の予測する検査前確率とほぼ一致するものである。病悩期間, PPI test 陽性, LA 分類 (gradeABCD) に関して標準 GERD のとの関連で統計学的有意差を認めた。またオッズ比が 1 以上の項目は半年以上の病悩期間, PPI test 陽性, QUEST 4 点以上, QUEST 6 点以上, LA 分類 (gradeABCD) であり, 今後標準 GERD を予測する陽性所見となり得ると考えられた。また GERD 診療における内視鏡検査の役割は定まっていないが, 他の検

査との組み合わせによっては省略できる可能性が示された。

E. 結論

胸やけを主訴とする方のうち標準 GERD と定義されたのは約 6 割であった, 病悩期間, PPI test, 内視鏡所見, QUEST 質問紙法などは標準 GERD を予測する陽性因子になりうると考えられた。今後, これらの因子の組み合わせ等の前向き研究が期待される。

F. 健康危険情報

本研究の概要は保険診療に則って行われており, 研究結果が人体の健康に害を及ぼす可能性は全くない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inamori M, Shimamura T, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H, Togawa J, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S. mRNA expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in esophageal mucosa biopsy specimens from patients with reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology*. 2006 May-Jun;53(69):361-5.
2. Inamori M, Akiyama T, Akimoto K, Takahashi H, Abe Y, Nakajima A. The evaluation of postprandial 3-hour pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: is there a possibility of streamlining the 24-hour test? *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;21(11):1761-2.
3. 稲森正彦, 中島淳. 【食道・胃・十二指腸疾患】 食道・胃・十二指腸疾患へのアプローチ 胃・食道逆流症 (GERD) 最新のエビデンスに基づく診断・治療指針 (解説/特集). *Medical Practice* (0910-1551) 23 巻 8 号 Page1298-1305 (2006.08)
4. 稲森正彦, 中島淳. この症例から何を学ぶか 吐血を契機に診断し得た進行胃癌の 1

- 例. Medical Practice(0910-1551)23 卷 8
号 Page1448-1452(2006.08)
5. 稲森正彦, 中島淳. 【食道・胃接合部病変】
Barrett 食道 Barrett 食道に対する薬物
療法の効果. 消化器の臨床(1344-3070)9
巻 5 号 Page540-542(2006.10)
 6. 稲森正彦. On-demand therapy に適した酸
分泌抑制薬の研究(胃内 pH 及び CYP2C19 多
型に着目して). 横浜医学, 57 巻
Page539-542(2006)
2. 学会発表
1. 秋山智之, 稲森正彦他. 主題演題 胃食道
pH モニタリングからみた胃食道逆流症: 食
後 3 時間で何がわかるか? 第 38 回日本胃
病態機能研究会. 仙台. 2006.
 2. Inamori M et al. Postprandial 3-hour pH
monitoring for heartburn patients:
comparison with proton pump inhibitor
test. The 12th International Conference
on Ulcer Research. Osaka. 2006.
 3. 稲森正彦他. シンポジウム 胃食道逆流症
の診断における各種検査の臨床的有用性に
関する検討. 第 60 回日本食道学会学術集会.
東京. 2006.
 4. 稲森正彦, 秋本恵子, 秋山智之, 高橋宏和,
後藤歩, 阿部泰伸, 窪田賢輔, 斉藤聡, 上
野規男, 中島淳食後 3 時間の pH モニタリ
ングからみた胃食道逆流症 第 39 回神奈川
県消化器病医学会総会 平成 18 年 10 月 横
浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(なし)

厚生労働科学研究費補助金(国民の視点を重視した EBM の推進に関する研究)
分担研究報告書

肝生検をゴールドスタンダードとした NASH 診断法の開発

分担研究者 米田正人 横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学

研究要旨

非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)は10年間で約2割が肝硬変へ進展し、時に肝細胞癌に至る疾患であり、現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約3%がNASHに罹患していることが想定されている。NASHは自覚症状に乏しく、また肝生検による評価のみが診断、進行度判定の指標とれ適切な診断、治療が困難とされている原因と考えられる。本研究では侵襲的な手法である肝生検にかわりうるNASHの診断、治療に有効な非侵襲的な方法の開発を目的とした。

NASHを疑い肝生検を試行した105症例を用い、肝生検組織でのNASHの診断、線維化の評価と相関する血液データの解析を行った。本年度は前年度の検討でリストアップされた因子においてNASH診断、線維化進展における個々の因子の検討を行った。4型コラーゲン7s、血清アディポネクチン値に対してはその有用性が示唆されそれぞれJournal of Gastroenterology, Alcoholism: Clinical and Experimental Reserchに発表した。また高感度CRPに関してはEndocrine Journalに発表し現在続報を論文投稿中である。

研究協力者

中島 淳、横浜市立大学大学院医学研究科 分子消化管内科学
峯 徹哉、東海大学医学部消化器内科

A. 研究目的

近年、日本においてもライフスタイルの欧米化により健診で脂肪肝と診断される割合は人口の約3割と増加している。脂肪肝の主な成因としては肥満、糖尿病に由来する過栄養性やアルコール性があげられ、非アルコール性の脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は従来可逆性、良性の疾患とされてきた。しかし1980年にLudwigらが、飲酒歴がないにも関わらず肝組織がアルコール性肝障害に類似する疾患概念を非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis:

NASH)として提唱し、その後1998年NIHでNASHの疾患概念の重要性が宣言され脂肪肝は新しい局面を迎えたといえる。NASHは10年間で約2割が肝硬変へ進展し、時に肝細胞癌に至る疾患であり、現在肥満人口の増加を反映し日本でも国民の約3%がNASHに罹患していることが想定されている。NASHは自覚症状に乏しく、トランスアミナーゼ値の上昇も軽度で、肝生検による評価のみが診断、進行度判定の指標とされている。そのために日常診療においても遭遇する機会が多いNASH患者に適切な診断、治療が困難とされている。飽