

【RC-4 推奨提示】

CQ： センチネルリンパ節(SLN)転移陽性例に対して早期リンパ節郭清術を行うことは勧められるか？

推奨文： SLN転移陽性例に対して早期リンパ節郭清術を実施しないことを提案する。

推奨の強さ (いずれかを選択)	○ 1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを推奨する ● 2 (弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを提案する
エビデンスの強さ (いずれかを選択)	○ A (強) ● B (中) ○ C (弱) ○ D (非常に弱い)
費用対効果の観点 からの留意事項	

どうしても決定できないときは、まれに「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する。

【RC-5 推奨作成の経過】

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景

臨床的に明らかな領域リンパ節がなく、かつ遠隔転移のない浸潤性メラノーマに対して、SLNB が勧められており、SLNへの転移の有無は、病期決定、予後予測の重要な因子となる。しかし、SLN転移陽性者にリンパ節郭清術を行った場合、SLN以外のリンパ節に転移がないことや、血行性転移をきたしやすい背景から、SLN転移陽性例に早期リンパ節郭清術を行う意義についてはかねてより議論があった。近年、SLN転移陽性例を対象に早期リンパ節郭清術を実施した群と、経過観察とし、臨床的にリンパ節転移が確認されてからリンパ節郭清術を実施した群とを比較した2つの第Ⅲ相RCTが海外から報告され、早期リンパ節郭清術を実施することで生存期間が延長するというエビデンスが得られなかった。ただし、これらのRCTはいずれも本邦とは患者背景が異なるため、欧米のエビデンスだけでなく本邦を含む東アジア人についての研究成果をふまえて再検討すべき課題である。

2. エビデンス評価

東アジア領域におけるSLN転移陽性例に対する早期リンパ節郭清術に関連した報告は3編あり、いずれも後ろ向き観察研究であった。Hsu CCらの報告では、SLN転移陽性33例中、27例でリンパ節郭清術、6例で経過観察が実施され、メラノーマ特異的生存率（2年）は、リンパ節郭清術を実施した群で有意に長く（ $88.5 \pm 6.3\%$ vs $33.3 \pm 25.5\%$; HR, 0.2; 95% CI, 0.04-0.7; $P=0.01$ ）、無遠隔転移生存率もリンパ節郭清群で有意に長かった（ $63.0 \pm 9.9\%$ vs $50.0 \pm 20.4\%$, HR, 0.3; 95% CI, 0.1-1.0; $P=0.046$ ）。Zhong Jらの報告では、SLN転移陽性130例中99例で早期リンパ節郭清術、31例で経過観察が実施され、両群間で無再発生存期間に有意差は認められなかった（ $P = 0.184$ ）。末端黒子型（ $P = 0.925$ ）、原発性T4病変（ $P = 0.769$ ）、潰瘍の存在（ $P = 0.249$ ）を有する患者であっても、早期リンパ節郭清術による生存期間の延長は認められなかった。Matsui Yらの報告では、SLN転移陽性59例が観察群（19例）とリンパ節郭清術群（40例）に分類され観察群の全生存期間中央値は、リンパ節全切除群（95.0ヵ月； $p = 0.02$ ）より有意に長く、無再発生存期間については、両群間に有意差はなかった（ $p = 0.63$ ）。

3. 益と害のバランス評価

Faries MBらのRCTで術後合併症の発現率が報告されている。リンパ浮腫の発生が早期リンパ節郭清群で24.1%、経過観察群で6.3%に認められ、リンパ節郭清術群においてリンパ浮腫の発生が多い傾向がみられた。

4. 患者・市民の価値観・希望

リンパ節郭清術はリンパ浮腫の合併を伴うことがあり、侵襲が高くQOLを阻害するリスクのある医療行為である。そのため、生存期間の延長効果の有無は患者・市民にとって重要な事項となる。

5. 資源利用と費用対効果

リンパ節郭清術は、高額な医療機器や薬剤を用いないため、資源利用の増加はわずかであると考ええる。

6. 今後の研究

現時点で、東アジア人におけるSLN転移陽性例に対する早期リンパ節郭清術の有効性を検討した前向き試験は存在しない。より信頼性の高いエビデンスを構築するためには東アジア領域での前向き試験の実施が必要と考える。

【RC-6 一般向けサマリー】

現在、センチネルリンパ節に転移を認めた場合の治療選択肢の一つとして領域リンパ節郭清術があります。過去には標準術式として多くの症例で実施されてきておりましたが、最近、海外からセンチネルリンパ節転移陽性例に対して早期にリンパ節郭清術を実施する症例群と、早期リンパ節郭清術を実施せずに注意深い経過観察を行い明らかなリンパ節転移が出現した時にリンパ節郭清術を実施する症例群とを比較する前向き試験が2つ実施され、早期リンパ節郭清術を実施しても生存期間の延長が認められないことが明らかになりました。ただし、これらの試験は欧米で実施され、日本を含む東アジア人を対象としていないため、日本人でも同様の結果が得られるかどうか不明でした。

そこで、東アジア人におけるセンチネルリンパ節転移陽性例に対する早期リンパ節郭清術に関する研究を網羅的に文献検索したところ、日本、台湾、中国それぞれから1つずつ、併せて3つの後ろ向き観察研究がみつかりました。これらのうち、台湾からの報告では早期リンパ節郭清術を実施することでメラノーマ特異的生存率、無遠隔転移生存率が経過観察群と比較して優位に高いことが示されました。しかしながら中国からの報告では早期リンパ節郭清術の実施により無再発生存率の上昇はみられず、日本からの報告では経過観察群の方が早期リンパ節郭清術群より全生存期間が長いことが示されました。

以上のことより、後ろ向き観察研究のためエビデンスレベルは低くなりますが、東アジア領域においても欧米と同様、早期リンパ節郭清術の実施が生存期間を延長させるという明確な根拠が得られず、本邦においてもセンチネルリンパ節転移陽性例に対する早期のリンパ節郭清術の実施は行わないことを提案するとしました。

【RC-7 EtDフレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）】

疑問

CQ：	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清を行うことは勧められる
集団	医療体制の確立した地域， とくに東アジアにおけるセンチネルリンパ節転移陽性の皮膚原発メラノーマ
介入	早期リンパ節郭清術
比較対照	早期リンパ節郭清術なし（経過観察， 術後補助療法（免疫チェックポイント阻害
主要なアウトカム	全生存期間、無再発生存期間、局所再発率、術後合併症
セッティング	東アジアにおけるセンチネルリンパ節転移陽性の皮膚原発メラノーマ
視点	Individual perspective. 想定される利用者は， 東アジア人メラノーマ患者およびその診療にあたる医療者および関係者， 行政. 想定される利用施設は一次医療施設（プライマリケア）と二次医療施設（救急を含む）
背景	センチネルリンパ節転移陽性患者における早期リンパ節郭清術について， 海外で実施された臨床試験により、臨床的意義が低いことが示されているが、患者背景の異なる本邦患者における取り扱いについては明確な結論は出ていない。欧米のエビデンスだけでなく本邦患者についての研究成果を踏まえて再検討すべきである。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく， いいえ <input type="radio"/> おそらく， はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	リンパ節郭清術はリンパ浮腫をはじめとした術後合併症を生じるリスクのある侵襲的な医療行為であり、患者に益があるものでなければならない。センチネルリンパ節転移陽性患者における早期リンパ節郭清術について， 海外で実施された2つの臨床試験により、臨床的意義が低いことが示されているが、これらの臨床試験には東アジア人がどれほどふくまれているか明記されておらず、患者背景の異なる本邦患者における取り扱いについては、欧米のエビデンスだけでなく本邦患者についての研究成果を踏まえて再検討すべき重要な課題である。	

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>センチネルリンパ節転移陽性患者における早期リンパ節郭清術の有効性を検討した試験は、RCT 2 件、コホート研究14件あったが、東アジアからの報告はコホート研究3件のみであった。</p> <p>そのうち、台湾からの報告（Hsu CC et al, Pigment Cell Melanoma Res, 2023）では、早期リンパ節郭清群は、結節観察と比較して、黒色腫特異的生存期間および無遠隔転移生存期間を有意に延長した。（HR、0.2；悪性黒色腫特異的生存率については$p = 0.01$、DMFSについてはHR、0.3；$p = 0.046$）。</p>	
基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>センチネルリンパ節転移陽性患者における早期リンパ節郭清術の有効性を検討した試験は、RCT 2 件、コホート研究14件あったが、東アジアからの報告はコホート研究3件のみであった。</p> <p>海外のRCT2件のSRの結果、早期リンパ節郭清群と経過観察群とでは、全生存期間、無再発生存期間に有意差は認められなかった。</p> <p>中国からの報告（Zhong J, et al, Clin Exp Med, 2023）では早期リンパ節郭清群と経過観察群との間のRFSに有意差は認められなかった（$P = 0.184$）。</p> <p>また、日本からの報告（Matsui Y, et al. J Dermatol, 2021）では、全生存期間は早期リンパ節郭清群より経過観察群にて有意に長く（$p = 0.02$）、無再発生存期間には有意差はなかった（$p = 0.63$）。</p> <p>術後合併症について、Faries MBらのRCT（N Engl J Med, 2017）では、リンパ浮腫が早期リンパ節郭清群で24.1%、経過観察群で6.3%であった。</p>	
基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>エビデンスの高いRCT2件はいずれも海外の報告であり、東アジア人についての研究はコホート研究が3件あるのみであった。</p>	

基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>がんに対する外科的治療の有用性の評価には、通常全生存期間、無再発生存期間、局所再発率、術後合併症が採用されている。本CQにおいても全生存期間、無再発生存期間、局所再発率、術後合併症を主要なアウトカムとしているが、重要な不確実性、ばらつきはない。</p>	
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>エビデンスの高い海外のRCT2件、中国におけるコホート研究1件において、介入（早期リンパ節郭清術）と比較対照（経過観察群）の間に有意差はなかった。日本人を対象としたコホート研究1件では全生存期間は比較対照が優れていた。台湾人を対象としたコホート研究1件では黒色腫特異的生存期間、無遠隔転移生存期間において介入群が優れていた。</p>	
基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>採用研究なし</p>	

基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	採用研究なし	
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	センチネルリンパ節転移陽性メラノーマに対する早期リンパ節郭清術の有益性を示す質の高いエビデンスはなく、重要な利害関係者にとって妥当とはいえない。	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	リンパ節転移を有する悪性黒色腫患者におけるリンパ節郭清術は本邦で保険適用となる治療であり、実施は可能である。	

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確実 性またはばら つきはおそら くなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	●	○	○	○

結論

推奨

センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対して、早期リンパ節郭清術を行わないことを提案する。

正当性

センチネルリンパ節転移陽性患者における早期リンパ節郭清術の実施により、全生存期間、無再発生存期間を延長するという質の高いエビデンスが、グローバルにおいても東アジアにおいても存在しない。

サブグループに関する検討事項

東アジア人、または日本人を対象とした前向き介入研究はなく、後ろ向き観察研究のみであった。それらの研究においても早期リンパ節郭清術により全生存期間、無再発生存期間は延長されなかった。

実施に関わる検討事項

センチネルリンパ節転移陽性の皮膚原発メラノーマに対するリンパ節郭清術については標準治療として実施されており、特別な検討事項はない。

監視と評価

対照となる経過観察群は、定期的な触診、超音波検査によるサーベイランスの実施、臨床的にリンパ節転移が出現した場合のリンパ節郭清術の実施が行われている。センチネルリンパ節転移陽性の患者に早期リンパ節郭清術を行わない場合は触診や超音波検査によるフォローアップができることが前提とな

研究上の優先事項

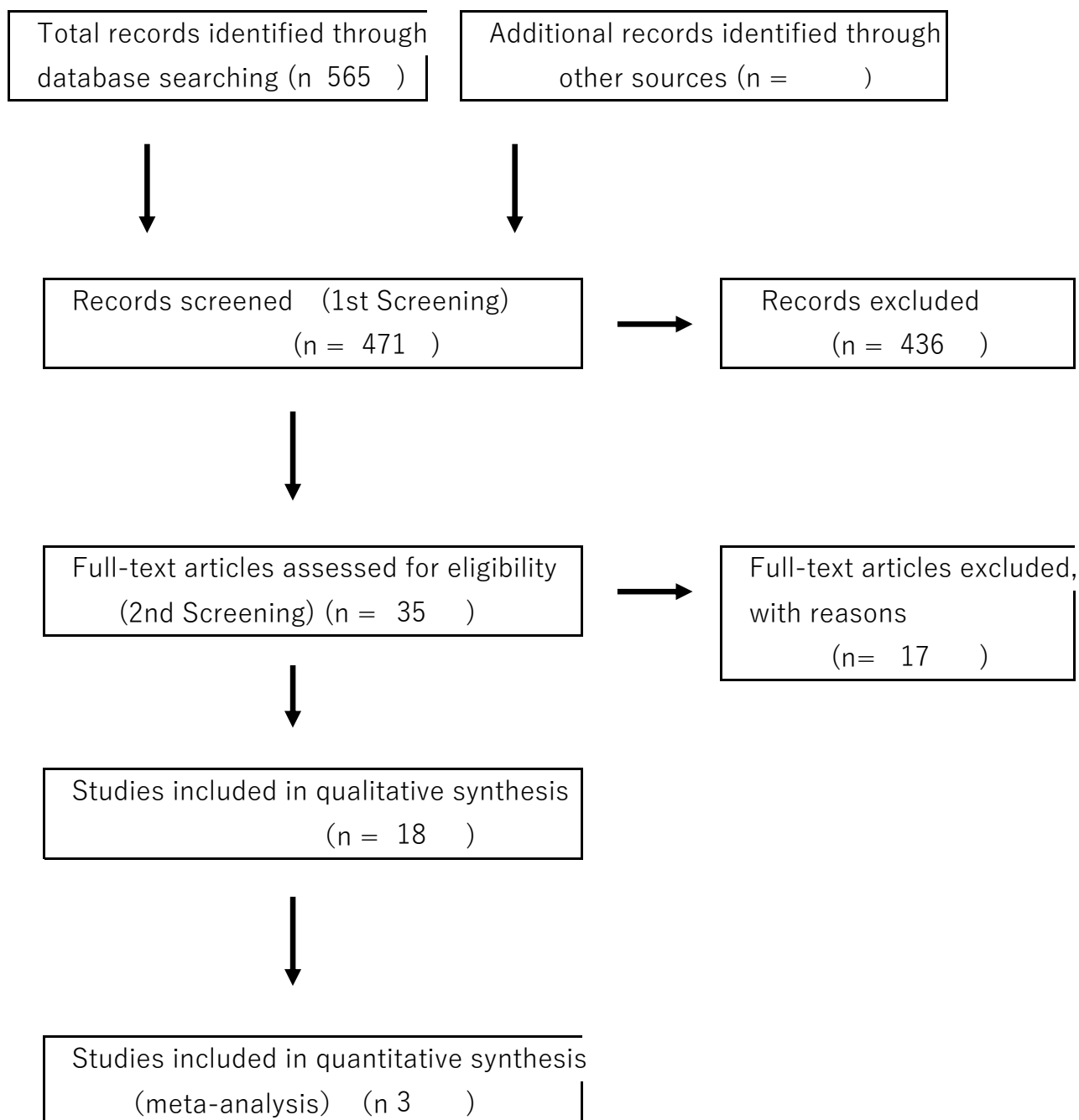
東アジアにおいても、本CQを検証するためのRCTが必要である。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

[目次に戻る](#)

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
471		88				6



【SR-3 ニ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
Hsu CC et al. 2023	retrospective	227 patients were enrolled at national Taiwan University Hospital	SLNB→CLND	nodal observation	superiority of immediate CLND		SLNB may provide survival benefits over nodal observation in the Taiwanese population
Parvez E, et al. 2023	retrospective cohort	183 were found to have a positive SLNB at four academic centers in Canada,	CLND	nodal observation	real-world practices and outcomes after publication of this landmark trial.		CLND was not associated with a decreased risk of recurrence or mortality.
Zhong J et al. 2023	retrospective cohort	130 cases (34.1%) were identified as having micrometastasis in the SN and were recruited for our study.	CLND	no CLND	Survival impact of immediate complete lymph node dissection for Chinese acral and cutaneous melanoma with micrometastasis		Immediate CLND did not bring further RFS benefit for Chinese melanoma patients with SN micrometastasis
Scoville SD et al. 2023	retrospective	252 patients at 14 children's hospitals participating in the Pediatric Surgical Oncology Research Collaborative (PSORC)	CLND	surveillance US	the impact of nodal basin ultrasound surveillance (US) versus completion lymph node dissection (CLND) in children and adolescents		No significant differences were observed with US surveillance and CLND
Matsui Y et al. 2021	retrospective cohort	59 patients(observation patients 19 and CLND 40)	CLND	nodal observation	To evaluate the clinical validity of the observation policy of omitting completion lymph node dissection		The observation policy for patients with sentinel lymph node-positive melanoma patients is considered to be clinically valid in real-world medical practice.
Broman KK et al. 2021	retrospective cohort	965 patients (84%) received active surveillance, 189 (16%) underwent CLND at 21 institutions in Australia, Europe, and the United States	CLND	nodal observation	To clarify adoption and outcomes of active surveillance in clinical practice and in adjuvant therapy recipients		The use of adjuvant therapy in patients who have or have not undergone CLND yields a similarly low rate of isolated nodal basin recurrences, which are largely salvageable with therapeutic lymph node dissection.
Broman KK et al. 2021	retrospective cohort	166 had ENE, microsatellites, and/or >3 positive SLN	CLND	nodal surveillance	Risk of any-site recurrence, SLN-basineonly recurrence, and melanomaspecific mortality in a high risk group		matched 1:1 with surveillance patients using propensity scores
Leiter U et al. 2019	RCT	483 (39%) were included: 241 in the observation arm and 242 in the CLND arm	CLND	observation	superiority of immediate CLND		Final analysis of DeCOG-SLT trial
Persa OD et al. 2018	retrospective cohort	78 patients with multiple positive and 197 patients with one positive SLN were included at the University Hospital of Cologne	CLND	observation	To analyze if complete lymph node dissection (CLND) in patients with more than one positive sentinel lymph node (SLN) significantly improves melanoma-specific survival (MSS) and progression-free survival (PFS)		CLND did not result in a significant improvement in PFS and MSS in patients with multiple positive SLN.
Klemen ND et al. 2019	retrospective cohort	953 positive SLN patients	CLND	observation	To evaluate the impact of CLND on survival and to assess for predictors of nonsentinel node metastasis (positive CLND).		Supporting MSLT - II and DeCOG - SLT and demonstrates that performing CLND in patients with positive SLN is not significantly associated with improved OS and MSS
Angeles CV et al. 2019	systematic review and meta-analysis	Fifteen studies (13 cohort studies with 7868 patients and 2 RCTs with 2228 patients)	CLND	observation	The role of completion lymph node dissection (CLND) in patients with sentinel lymph node (SLN)-positive melanoma		One study included only head and neck melanomas
Faries MB et al. 2017	RCT	1755 patients	CLND	observation	To clarify the value of CLND		Immediate completion lymph-node dissection increased the rate of regional disease control and provided prognostic information but did not increase melanoma-specific survival
Lee DY et al. 2016	The prospectively maintained melanoma database	471 patients at the John Wayne Cancer Institute	CLND	observation	Whether patients with positive SLNB should undergo complete lymph node dissection (CLND)		Treatment of positive SLNB with CLND was associated with improved MSS and nodal recurrence rates. Patients enrolled in the MSLT-2 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial 2)
Leiter U et al. 2016	RCT	473 patients	CLND	observation	whether complete lymph node dissection resulted in increased survival compared with observation.		Ten patients did not meet the inclusion criteria,
Satzger I et al. 2014	retrospective	305 patients	CLND	observation	clinical course of 305 SLN-positive patients		no evidence for a therapeutic survival benefit for CLND after positive SLN
Melstrom LG et al. 2014	retrospective cohort	97 patients from three tertiary care centers	CLND	no CLND	Outcome of Melanoma Patients with Positive Sentinel Lymph Nodes in More than One Nodal Basin		Outcomes after CLND and no CLND are similarly poor; therefore, consideration of close nodal observation may be more appropriate.
van der Ploeg AP et al 2012	retrospective multicentre study	1174 patients with SN-positive melanoma at ten major cancer centres collaborating in the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group (EORTC MG)	CLND	no CLND	Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection		Matched-pair analysis
Wong SL et al 2006	retrospective cohort	298 patients from high-volume melanoma institutions overseas	CLND	no CLND	the therapeutic utility of CLND		underscore the importance of ongoing prospective, randomized trials in defining the therapeutic value of CLND after positive SLN biopsy in melanoma patients

[目次に戻る](#)

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Hsu CC et al. 2023 Parvez E, et al. 2023 Zhong J et al. 2023 Scoville SD et al. 2023 Matsui Y et al. 2021 Broman KK et al. 2021 Broman KK et al. 2021 Leiter U et al. 2019 Persa OD et al. 2018 Klemen ND et al. 2019 Angeles CV et al. 2019 Faries MB et al. 2017 Lee DY et al. 2016 Leiter U et al. 2016 Satzger I et al. 2014 Melstrom LG et al. 2014 van der Ploeg AP et al 2012 Wong SL et al 2006	Pigment Cell Melanoma Res 2023,36(6)522-530 Ann Surg Oncol 2023,30(2)1195-1205 Clin Exp Med 2023,23(7)4003-4010 Ann Surg 2023, J Dermatol 2021,48(8)1221-1228 Cancer 2021,127(13)2251-2261 J Am Coll Surg 2021,232(4)424-431 J Clin Oncol 2019,37(32)3000-3008 J Dermatol 2018,45(10)1191-1194 J Surg Oncol 2019,119(8)1053-1059 Br J Surg 2019,106(6)672-681 N Engl J Med 2017,376(23)2211-2222 J Am Coll Surg 2016,223(1)9-18 Lancet Oncol 2016,17(6)757-767 Melanoma Res 2014,24(5)454-61 Ann Surg Oncol 2014,21(13)4324-9 Br J Surg 2012,99(10)1396-405 Ann Surg Oncol200613(6)809-16
不採用論文	Roumen RMH et al. 2021 Bartlett EK et al. 2020 Verver D et al. 2020 Sinnamon AJ et al. 2018 Schuitevoerder D et al. 2018 Morton DL et al. 2014 van der Ploeg AP et al, 2011 van der Ploeg IM et al, 2009 Nowecki ZI et al. 2008 Crystal JS et al. 2022 van der Ploeg AP et al. 2014 Kunte C et al 2011	PLoS One 2021,16(5)e0252021 センチネルリンパ節生検が良いという内容 Br J Surg 2020, 107(11)1480-1488 経過観察群の再発の経過について。LNDとの比較はなし。Singlee armのみ。 Eur J Cancer20201349-18 予測ツールに関する研究であり、実際の患者での比較検討ではない。 Ann Surg Oncol 2018,25(12)3469-3475 SLNB+でその次のnon SLNが陽性かどうかを判断するリスクについて Am J Surg 2018,215(5)868-872 thicknessとnodal basinが郭清の候補になる。郭清した単群での比較 N Engl J Med 2014,370(7)599-609 センチネルリンパ節生検の有用性に関する内容 J Clin Oncol 2011,29(16)2206-14 センチネルの転移の厚みによる比較 Ann Surg 2009, 249(6)1003-7 1mm以下は郭清の必要なし。1mm以上のS3では郭清必要。郭清不要の内容ではない。 Ann Surg Oncol 2008,15(8)2223-34 CLNDとTLNDの比較。1-4mmが良いだろう。 JAMA Surg 2022,157(9)835-842 比較ではなく single arm でのエコーでのフォローのみ Eur J Cancer 2014,50(1)111-20 センチネルのtumor burdenの内容 J Am Acad Dermatol 2011,64(4)655-62
その他の引用論文		

SR-5 評価シート 介入研究】

*各項目の評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。
 まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

リスク人数 (平均値、標準偏差)					
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早
対象	センチネルリンパ節転移陽性例
介入	リンパ節郭清術の施行
対照	経過観察（リンパ節郭清術の未施行）

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

[illegible][illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する
対象	センチネルリンパ節転移陽性例
介入	リンパ節郭清術の施行
対照	経過観察（リンパ節郭清術の未施行）

*各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)					
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清術の適否
対象	センチネルリンパ節転移陽性例
介入	リンパ節郭清術の施行
対照	経過観察（リンパ節郭清術の未施行）

* 各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
 ※ 各項目の評価は「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)						
対照群	平均 値	標準偏 差	介入 群	平均 値	標準偏 差	平均偏差 ・標準化 平均値

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対
対象	センチネルリンパ節転移陽性例
介入	リンパ節郭清術の施行
対照	経過観察（リンパ節郭清術の未施行）

アウトカムごとに別紙にまとめる。

リスク人数 (平均値、標準偏差)						平均値差 ・標準化 平均値	標準偏差 差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

●バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。
まめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

●上昇要因
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階。
まめは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
アウटकームごとに別紙にまとめる。

アウトカム		OS(全生存期間)										対照群															
		バイアスリスク*										平均年齢		標準差		介入群		平均年齢		標準差		介入群		平均年齢		標準差	
個別研究		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	上昇要因**				非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)														
研究コード	デザイン	背景因子の差	ケア名の差	交差的なアウトカム測定	不適切なフォローアップ	交絡の調整	バイアスの評価	その他のリスク	まとも	重た化	危険度	危険度の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分子数	対照群分子数 (%)	介入群分子数	介入群分子数 (%)	(ハedges)指標	効果指標 (値)	信頼区間		
Parvez E. et al. 2023	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	0	0	-2	84	NA	NA	99	NA	NA	NA	NA	NA	
Zhong J et al. 2023	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	31	NA	NA	99	NA	NA	NA	NA	NA	
Hsu CC et al. 2023	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	6	NA	NA	27	NA	HR	0.2	0.04-0.7		
Scoville SD et al. 2023	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	46	NA	NA	67	NA	NA	NA	NA	NA	
Matsui Y et al. 2021	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	0	-2	19	100	40	71	NA	NA	NA	NA	NA	
Broman KK et al. 2021	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	-1	-1	965	NA	189	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Broman KK et al. 2021	コホート研究	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	51	46	NA	51	40	NA	NA	NA	NA	
Persa OD et al. 2018	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	26	NA	52	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Klemen ND et al. 2019	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	100	NA	64	831	59	NA	NA	NA	NA	
Lee DY et al. 2016	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	96	NA	NA	375	NA	HR	0.6	0.40-0.89		
Satzger I et al. 2014	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	34	NA	72	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Melstrom LG et al. 2014	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	21	NA	NA	76	NA	NA	NA	NA	NA	
van der Ploeg AP et al 2012	コホート研究	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	61	NA	61	NA	HR	0.86	0.46-1.61			
Wong SL et al 2006	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	134	NA	164	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Angeles CV et al 2019	meta analysis	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	1594	455	NA	3055	811	NA	0.85	0.71-1.02		

[illegible]

目次に戻る

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清を行うことは勧められるか？
対象	センチネルリンパ節転移陽性例
介入	リンパ節郭清術の施行
対照	経過観察（リンパ節郭清術の未施行）

※バイアスリスク、非盲検性
各ドメインの評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
※上肢要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
マウスとワイルド型に区別をしない

連続変数の場合には以下を使用。不変分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）					
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差

アウトカム		RFS(無再発生存期間)														RFS(無再発生存期間)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
個別研究		バイアスリスク*				バイアスリスク*				バイアスリスク*				バイアスリスク*				バイアスリスク*				バイアスリスク*																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		選択バイアス	検出バイアス	検出バイアス	その他	選択バイアス	検出バイアス	検出バイアス	その他	選択バイアス	検出バイアス	検出バイアス	その他	選択バイアス	検出バイアス	検出バイアス	その他	選択バイアス	検出バイアス	検出バイアス	その他																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
研究 コード	子 研 究 イ ン	背景 因子 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	検査 の 差	

【SR-6 評価シート 観察研究】

※パイアリスリスク、非連続性
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体で反映させる。

※上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まとめは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体で反映させる。

アウटकム		場所再発率										研究デザインと評価方法										
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**		非直接性*				リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実施バイアス	検出バイアス	その他の	対照群バイアス	介入群バイアス							対照群分子数	介入群分子数	対照群分子数 (%)	介入群分子数 (%)	(効果指標)	効果指標 (95% CI)	信頼区間		
研究コイ ド	デザイン	背景因子の差	ケアの差	測定エラーアウトカム	交絡の十分な調整	バイアスの有無	まとめ	重反応関係	因果関係の可能性	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子数	対照群分子数 (%)	介入群分子数	介入群分子数 (%)	(効果指標)	効果指標 (95% CI)	信頼区間
Parvez E, et al. 2023	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	-2	0	0	-2	84	15	40	99	17	17.2	HR 1.31 0.59-2.92
Zhong J et al. 2023	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	-2	31	3	9.7	99	21	21.2	NA NA
Hsu CC et al. 2023	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	6	NA	NA	27	NA	NA	NA NA
Scoville SD et al. 2023	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	-2	46	5	11.1	67	12	18.8	NA NA
Matsuai Y et al. 2021	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	19	6	31.6	40	14	35	NA NA
Broman KK et al. 2021	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-1	965	40	-1	965	40	4	189	11	6	NA	NA NA
Broman KK et al. 2021	コホート研究	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	51	NA	45	51	NA	49	NA NA
Persa OD et al. 2018	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	26	6	23	52	29	55.8	NA NA
Klemm ND et al. 2019	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	100	38	38	831	324	39	NA NA
Lee DY et al. 2016	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	96	NA	NA	375	NA	HR	0.46 0.24-0.86
Satzger I et al. 2014	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	34	NA	NA	72	NA	NA	NA NA
Melstrom LG et al. 2014	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	21	10	48	76	44	58	NA NA
van der Ploeg AP et al. 2012	コホート研究	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	51	NA	NA	51	NA	HR	NA NA
Wong SL et al. 2006	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	134	NA	164			NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0	-2	1594	455	NA	3055	811				NA	0.85 0.71-1.02

[illegible]

目次に戻る

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節清浄を行うことは勧められるか？
対象	センチネルリンパ節転移陽性例
介入	リンパ節清浄術の施行
対照	経過観察（リンパ節清浄術の未施行）

※バイアスリスク、非盲検性
各ドメインの評価は「高（+2）」、「中/疑い（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
※メタ分析
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
マウス・マウス・マウス・マウス

過剰症例の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	対照群	標準偏差

アウトカム		術後合併症														バイアスリスク*										リスク人数 (アウトカム率)																																																																																																																																																																																																																																												
個別研究		バイアスリスク*														上昇要因**				非盲検性*				リスク人数 (アウトカム率)																																																																																																																																																																																																																																														
研究 コ ー ド	デ ザ イ ン	背景 因 子 差	ケ ア の 差	ト キ ホ の 差 ア ウ	コ ホ の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差 ア ウ	不 満 意 の 差

【SR-6 評価シート 観察研究】

※バイアスリスク、非直線性
各ドメインの評価は「高（+2）」、「中／疑い（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

※上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

[illegible][illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

※バイアスリスク、非線形性
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/緩い(-1)」、「低(0)」の3段階。
まともな「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

※上昇要因
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階。
まともな「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
マシなほどはプラスに反映する。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値 ・標準化平均値	標準偏差

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

エビデンスの強さはRCTは「強 (A) 」からスタート、観察研究は「弱 (C) 」からスタート
 ＊各ドメインは「高 (-2) 」、「中/疑い (-1) 」、「低 (0) 」の3段階
 ＊＊上昇要因は「高 (+2) 」、「中 (+1) 」、「低 (0) 」の3段階。
 ＊＊＊エビデンスの強さは「強 (A) 」、「中 (B) 」、「弱 (C) 」、「非常に弱 (D) 」の4段階
 ＊＊＊＊ 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

リスク人数（平均値、標準偏差）						平均値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	標準化平均値	標準偏差

リスク人数（アウトカム率）

アウトカム	研究デザイン／ 研究数	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*上界要因 （観察研究）	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ ***エビデンス	***重要性	コメント
全生存期間の延長	RCT 2/コホート 5/ meta analysis 1	0	0	0	-1	0											強(A)	9	エビデンスレベルの高いRCTによって郭清によるOSの延長効果はないことが示された。
無再発生存期間の延長	RCT 3/コホート 2/ meta analysis 1	0	0	0	-1	0											強(A)	9	一つのRCTにおいて延長効果がある可能性が示されたがこれは局所リンパ節の制御の差が影響していた。もう二つのRCTでは示されなかった。
局所再発率	RCT 2/コホート 10/ meta analysis 1	0	0	0	-1	0											強(A)	7	一つのRCTでは再発率には差があるがもう一つのRCTでは再発率に差がなかった。Meta analysisではコホートを組み込むことで再発率に差がないという方向に向かった。
術後合併症	RCT 3/	0	0	0	-1	0											強(A)	7	一つのRCTでは術後合併症に差があると示された。もう一つのRCTではリンパ節郭清群にgrade3,4の合併症が含まれることが言及されていた。
コスト																	非常に弱(D)	6	コストに関して述べた文献がない
QOL																	非常に弱(D)	6	QOLに関して述べた文献がない

[illegible]

[目次に戻る](#)

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清を行うことは勧められるか？
P	センチネルリンパ節転移陽性例
I	リンパ節郭清術の施行
C	経過観察
臨床的文脈	診療プロセスの治療及び予後に分類される。

61	全生存期間の延長
非直接性のまとめ	研究対象集団の統一化、介入方法、比較の違いもなく、アウトカムはOS, RFS, MSSなど複数にわたるが同一での比較が可能である。
バイアスリスクのまとめ	RCTにおいて、1：1の割り付けがなされており、盲検化もされえており、ITT解析もされている。検出バイアスもなし。早期中止もなし。バイアスリスクは十分に除外されている。
非一貫性その他のまとめ	報告による治療効果の推定値が大きく異なることはない。
コメント	3つのRCT(そのうちの2つは同一対象の研究であり、長期経過を報告したもの)において、リンパ節郭清術の施行は全生存期間を延長しないことが示された。

62	無病再発生生存期間の延長
非直接性のまとめ	研究対象集団の統一化、介入方法、比較の違いもなく、アウトカムはOS, RFS, MSSなど複数にわたるが同一での比較が可能である。
バイアスリスクのまとめ	RCTにおいて、1：1の割り付けがなされており、盲検化もされえており、ITT解析もされている。検出バイアスもなし。早期中止もなし。バイアスリスクは十分に除外されている。
非一貫性その他のまとめ	報告による治療効果の推定値が大きく異なることはない。
コメント	3つのRCT(そのうちの2つは同一対象の研究であり、長期経過を報告したもの)において、リンパ節郭清術の施行は無病再発生生存期間を延長しないことが示された。

63	局所再発率
非直接性のまとめ	研究対象集団の統一化、介入方法、比較の違いもなく、アウトカムはOS, RFS, MSSなど複数にわたるが同一での比較が可能である。
バイアスリスクのまとめ	RCTにおいて、1：1の割り付けがなされており、盲検化もされえており、ITT解析もされえてえいっる。検出バイアスもなし。早期中止もなし。バイアスリスクは十分に除外されている。
非一貫性その他のまとめ	報告による治療効果の推定値が大きく異なることはない。
コメント	一つのRCT(MSLT II (NCT00297895))において再発率に差があることが示されたが、これによってOSやRFSに差があるわけではなかった。

64	術後合併症
非直接性のまとめ	研究対象集団の統一化、介入方法、比較の違いもなく、アウトカムはOS, RFS, MSSなど複数にわたるが同一での比較が可能である。
バイアスリスクのまとめ	RCTにおいて、1：1の割り付けがなされており、盲検化もされえており、ITT解析もされえてえいっる。検出バイアスもなし。早期中止もなし。バイアスリスクは十分に除外されている。
非一貫性その他のまとめ	報告による治療効果の推定値が大きく異なることはない。
コメント	一つのRCT(MSLT II (NCT00297895))において合併症の発生率に差があることが示された。またもう一つのRCTにおいてもgrade3が15/240(6%) grade4が19/240(8%)含まれることが示された。

65	コスト
非直接性のまとめ	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。
非一貫性その他のまとめ	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。
コメント	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。

66	quality of life
非直接性のまとめ	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。
非一貫性その他のまとめ	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。
コメント	quality of lifeに関して評価した研究はなかった。

[目次に戻る](#)

【SR-10 メタアナリシス】

CQ		センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清を行うことは勧められるか？																																																																																									
P	センチネルリンパ節転移陽性例		I	リンパ節郭清術の施行																																																																																							
C	経過観察		O	OS, RFS																																																																																							
研究デザイン		RCT	文献数		2																																																																																						
コード		Leiter U et al. 2016DCOG-SLT(NCT02434107)→Leiter U 2019と同じ症例のため解析から外した Faries MB et al. 2017 MSLT II (NCT00297895) Leiter U et al. 2019 Final analysis of DeCOG																																																																																									
モデル		ランダム効果モデル	方法	分散逆数法																																																																																							
効果指標		ハザード比 (HR)	統合値	0.91 （ 0.82 - 1.02 ） P=0.09																																																																																							
フォレストプロット		<table><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">LND</th><th colspan="2">Observation</th><th rowspan="2">Weight</th><th colspan="2">Risk ratio</th></tr><tr><th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>M-H, Fixed, 95% CI</th><th>M-H, Fixed, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>New Study 1 (1)</td><td>98</td><td>240</td><td>94</td><td>233</td><td>22.4%</td><td>1.01 [0.81 , 1.26]</td><td rowspan="3"></td></tr><tr><td>New Study 2 (2)</td><td>279</td><td>744</td><td>348</td><td>820</td><td>77.6%</td><td>0.88 [0.78 , 1.00]</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td>984</td><td></td><td>1053</td><td>100.0%</td><td>0.91 [0.82 , 1.02]</td></tr><tr><td colspan="2">Total events:</td><td>377</td><td></td><td>442</td><td colspan="3"></td></tr><tr><td colspan="2">Heterogeneity:</td><td colspan="5">Chi² = 1.13, df = 1 (P = 0.29); I² = 12%</td></tr><tr><td colspan="2">Test for overall effect:</td><td colspan="5">Z = 1.69 (P = 0.09)</td></tr><tr><td colspan="2">Test for subgroup differences:</td><td colspan="5">Not applicable</td></tr><tr><td colspan="2">Footnotes</td><td colspan="5"></td></tr><tr><td colspan="2">(1) Leiter U et al. 2019 Final analysis of DeCOG</td><td colspan="5"></td></tr><tr><td colspan="2">(2) Fabries MB et al. 2017 MSLTII</td><td colspan="5"></td></tr></tbody></table>				Study or Subgroup	LND		Observation		Weight	Risk ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	New Study 1 (1)	98	240	94	233	22.4%	1.01 [0.81 , 1.26]		New Study 2 (2)	279	744	348	820	77.6%	0.88 [0.78 , 1.00]	Total (95% CI)		984		1053	100.0%	0.91 [0.82 , 1.02]	Total events:		377		442				Heterogeneity:		Chi² = 1.13, df = 1 (P = 0.29); I² = 12%					Test for overall effect:		Z = 1.69 (P = 0.09)					Test for subgroup differences:		Not applicable					Footnotes							(1) Leiter U et al. 2019 Final analysis of DeCOG							(2) Fabries MB et al. 2017 MSLTII						
Study or Subgroup	LND		Observation		Weight		Risk ratio																																																																																				
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI																																																																																				
New Study 1 (1)	98	240	94	233	22.4%	1.01 [0.81 , 1.26]																																																																																					
New Study 2 (2)	279	744	348	820	77.6%	0.88 [0.78 , 1.00]																																																																																					
Total (95% CI)		984		1053	100.0%	0.91 [0.82 , 1.02]																																																																																					
Total events:		377		442																																																																																							
Heterogeneity:		Chi² = 1.13, df = 1 (P = 0.29); I² = 12%																																																																																									
Test for overall effect:		Z = 1.69 (P = 0.09)																																																																																									
Test for subgroup differences:		Not applicable																																																																																									
Footnotes																																																																																											
(1) Leiter U et al. 2019 Final analysis of DeCOG																																																																																											
(2) Fabries MB et al. 2017 MSLTII																																																																																											
		コメント：リンパ節郭清群と経過観察群間でrecurrence free survivalに差は見られない。																																																																																									
ファンネルプロット																																																																																											
		コメント：出版バイアスの有無は目安として研究数が10本以上で評価可能とされるため、対象研究が2であったため算出せず。																																																																																									
その他の解析		コメント：																																																																																									
メタリグレーション																																																																																											
感度分析																																																																																											

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

(RCT)

- ・本CQにおいてはエビデンスレベル高いRCTが3本存在する。ただし、Leiter U et al. 2019はLeiter U et al. 2016を追跡したものである。よって解析対象としては、最終的に2本のRCTでエビデンスレベルの総体評価を行った。
- ・Leiter U et al. 2019はmedian follow-up period of 72 months. Fabries MB et al. 2017はmedian follow up of 43 monthsであった。
- ・リンパ節郭清群と経過観察群間でrecurrence free survivalに差は見られないという結果であった(リンパ節のtumor burdenが高くともCLNDは適応とならない)。
- ・Leiter U et al. 2019では術後補助療法としてinterferon α が60.9%で投与されていた。
- ・Leiter U et al. 2019では郭清群でリンパ浮腫の発生頻度は8.3%であった。
- ・Leiter U et al. 2019ではprimary endpointはDMFSで2ndはOSとRFSであった。
- ・Faries MB et al. 2017はprimary endpointはMSS(melanoma specific survival)で2ndはDFSであった。
- ・Faries MB et al. 2017では郭清群でリンパ浮腫は24.1%, 経過観察群で6.3%であった。
- ・Faries MB et al. 2017では頭頸部の症例を含む。そして頭頸部ではCLNDに対して他部位よりもMSSが良い。
- ・Faries MB et al. 2017ではセンチネルリンパ節の転移状態は平均1mm程度でえあり、1.5mmを超える症例はなし。

→RCTをまとめると長期でfollow-upした結果、センチネルリンパ節転移陽性症例にリンパ節郭清を行ったとしても、経過観察群と比較しても局所のリンパ節転移のコントロールという点において有効である可能性が示唆されたが、再発や予後については改善しない。またリンパ節郭清を行うことでリンパ浮腫の発生頻度は高くなる。

(コホート)

- ・コホート研究のうち、特にpropensity score matchingした研究があり、その研究においてはRCTでは除外されたマイクロサテライト転移、節外浸潤、3個以上のセンチネルリンパ節転移陽性を対象とした。この研究ではこれらのリスクが高い症例は経過観察でも郭清にくらべ局所再発は高いが、MSSでは差はなかった。
- ・RCTがpublicationとなってから郭清を行わずに経過観察を選択する症例が増加している。
- ・18歳以下の分析においても郭清群と経過観察群でoncologic outcomeについての差はなかった。
- ・後むきで郭清でMSSが改善したとのデータもあるがRCTの結果が出る前であった。
- ・アジア人に(臨床組織型のうち)多いacralを半分以上含んだ中国の研究においても郭清群ではRFSにおいて有意ではなかった。
- ・その一方で台湾の研究では(60%以上がacral)、郭清群でMSSとDMFS(distant metastasis free survival)において有効であった。
- ・日本人を対象とした解析では郭清は経過観察に対して優位であるとは言えない。
- ・2019年のmeta analysisにおいても郭清は経過観察に対して再発率、死亡率において有利ではない。

→本CQに対してはエビデンスレベルの高い3個のRCT、14文献のコホート、1個のmeta analysisを用いて検討した。特にRCTにおいては研究対象集団の統一化、介入方法、比較の違いもなく、アウトカムはOS, RFS, MSSなど複数にわたるが同一での比較が可能であると判断し、本CQに対する結論として十分な妥当性を有すると考えられた。また14文献のコホートのうちLee DY et al. 2016らの文献以外はリンパ節郭清を行ったとしても経過観察群と比較しても差がないとするRCTの結果を支持するものであり、1個のmeta analysisも同様の結果であった。

RCTでは除外された比較的進行していると考えられる症例については、一つのコホート研究でpropensity score matchingした研究があり、マイクロサテライト転移、節外浸潤、3個以上のセンチネルリンパ節転移陽性を対象とした。この研究ではこれらのリスクが高い症例は経過観察でも郭清にくらべ局所再発は高いが、MSSでは差はなかった。これもやはりRCTの結果に合致するものであった。

また本CQに関しては、エビデンスレベルの高いRCTでは白色人種を対象としたものであり、本邦に多いacralについて検討する必要がある。コホート研究においてアジア人に(臨床組織型のうち)多いacralを半分以上含んだ中国の研究においては郭清群ではRFSにおいて差がないという結果であり、これはRCTによって導かれた結果を支持するものであった。その一方で台湾の研究では(60%以上がacral)、郭清群でMSSとDMFS(distant metastasis free survival)を延長するという結果となったが、これはnが少なくその結果をそのまま受け入れ得ることは難しい。本邦の日本人を対象とした研究でもリンパ節郭清は経過観察群に対して全生存期間を延長することはなかった。

もう一つの検討項目として若年者に対してリンパ節郭清が経過観察群に対して、全生存期間の延長や無再発生存期間を延長するかどうかという点についてはRCTでは結論が得られ得ていない(RCTでは18歳以上)。一つのコホート研究(Scoville SD et al. 2023)で郭清群と経過観察群でoncologic outcomeについての差はなかったというデータが示された。

総合すると、18歳から75歳までの年齢で欧米人を背景とした比較的進行した悪性黒色腫であっても、リンパ節転移陽性悪性黒色腫に対してリンパ節郭清を行った群と経過観察を行った群では経過観察を行った方がOS, MSS, RFSの延長効果が高い。すなわち、リンパ節郭清術は勧められない。しかし、アジア人を対象とした場合や18歳以下の年齢に対しては経過観察がより進められると考えられるが十分な根拠があるとは言えない。と結論づけられる。

[目次に戻る](#)

【SR-15 Future Research Question】

- ・現在までのエビデンスでは経過観察期間はLeiter U et al. 2019はmedian follow-up period of 72 months. Faries MB et al. 2017はmedian follow up of 43 monthsであった。より長期のデータが期待される。
- ・アジア人での後むきデータはあるがRCTではない。Acralを多く含むRCT研究が期待される。
- ・18歳未満, 75歳以上のRCT研究はない。
- ・さらなる長期予後改善のためにリンパ節転移陽性症例に対する術後補助療法の違い、エコーで観察を行った群に対する追加のLNDの意義などの検討が必要であると考えられる。