

【RC-4 推奨提示】

CQ：	日光角化症およびボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて非手術療法（外用療法、凍結療法）は勧められるか？
推奨文：	上皮内有棘細胞癌に対して、手術療法よりも非手術療法を優先して行うことを提案する。
推奨の強さ （いずれかを選択）	<input type="radio"/> 1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する <input checked="" type="radio"/> 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）	<input type="radio"/> A（強） <input type="radio"/> B（中） <input type="radio"/> C（弱） <input checked="" type="radio"/> D（非常に弱い）
費用対効果の観点 からの留意事項	評価未実施

【RC-5 推奨作成の経過】

<p>1. CQが重要な臨床課題である旨の背景</p> <p>皮膚有棘細胞癌の上皮内病変として代表的なものにボーエン病および日光角化症がある。これらの上皮内有棘細胞癌は将来的に浸潤癌に進展するポテンシャルのある病変であるが、一方で、これらの病変が短期間に致死的な経過をたどることは稀であり、患者個人の背景を吟味して治療選択をする必要がある。一般的に上皮内有棘細胞癌に対する治療として、手術療法や手術以外の局所療法が選択されることが多いが、治療後の予後やquality of life、医療経済の面ではいずれがより優れているかは不明であった。今回のガイドラインにおいては日光角化症およびボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌に対する非手術療法（外用療法と凍結療法）の有用性について、手術療法との比較検討を行った。</p> <p>2. エビデンス評価</p> <p>完全治癒率（重要度8）、有害事象発生率（重要度5）をアウトカムに設定し、上皮内有棘細胞癌に対して非手術療法（外用療法と凍結療法）の有用性を検討した文献の渉猟を行った。文献検索は日本医学図書館協会に検索を依頼した。（検索式、検索結果はSupplementary Materials参照）。使用したデータベース: PubMed、Cochrane Database of Systematic Reviews、医学中央雑誌で、検索期間は1980年1月1日から2023年7月31日まで、とした。1次スクリーニング、2次スクリーニングを経て、非手術療法と手術療法との比較検討がされていた2編のランダム化比較試験の文献1)2)を抽出した（文献検索フローチャートはSupplementary Materials参照）。これらの文献はいずれも上皮内有棘細胞癌において液体窒素療法とcurettageを比較検討したものであり、外用療法についての検討は行われていないことや手術療法の手法がcurettageに限定されていることから、非直接性において深刻な問題があると判断した。また、液体窒素療法や手術療法は手技的に盲検化が不可能であり、実行バイアス、検出バイアスに問題があると判断した。さらにAhmedらの報告はランダム化に問題があった。これらを考慮し、最終的なエビデンスの強さを「非常に弱い」とした（エビデンス総体はSupplementary Materials参照）。メタアナリシスはEZR version 1.62を用いて行い、結果は完全治癒率が効果指標統合値0.99、95%信頼区間 0.84-1.17、エビデンスの強さ 非常に弱い(D)、有害事象発生率が効果指標統合値2.44、95%信頼区間 0.47-12.59、エビデンスの強さ 非常に弱い(D)となった（フォレストプロットはSupplementary Materials参照。）</p> <p>3. 益と害のバランス評価</p> <p>一般的に液体窒素療法は手術療法より有害事象は少ないと考えられるので、上記の結果からは手術療法よりもまずは液体窒素療法を優先して行うことを考慮してもよいと考えた。外用療法に関しては、手術療法と比較検討を行った文献がなかった。日光角化症に対する外用薬の有用性については、上記のアウトカムに関連して検討されたランダム化比較試験が3編あった3)4)5)。このうち、イミキモド外用薬使用群と液体窒素療法およびフルオロウラシル外用薬を比較検討した文献3)では、イミキモド外用薬使用群が、液体窒素療法群やフルオロウラシル外用薬使用群と比較して優位に完全治癒率が高く、整容面においても優れた結果になったと報告している3)。また、日光角化症に対して液体窒素療法を行った後に、イミキモド外用薬使用群とブラセガ群を比較検討した報告では4)、イミキモド外用薬使用群において有意に完全奏効率が高く、有害事象の発生においては両者に差がなかったとしている4)。フルオロウラシル外用薬については、液体窒素療法とフルオロウラシル外用薬塗布を行ったあとでフルオロウラシル外用薬を継続した群とブラセガ群を比較した検討が行われており、フルオロウラシル外用薬を継続した群において有意に完全奏効率が高く、有害事象においては両群に差がなかったとしている5) いずれの文献も手術療法との比較ではないが、治療効果や安全性において液体窒素療法と遜色ない治療法といえるかもしれない。臨床に用いる際の注意点としては、非手術療法は現状では手術療法よりも治療効果の面において積極的に推奨はできないと考えるが、安全性という意味では超高齢者や基礎疾患が多い患者などに対して優先して行うことを考慮されてもよい、という位置づけである。しかしながら臨床的に少しでも浸潤癌が疑われる場合や、非手術療法に抵抗性の病変に対しては、手術療法を躊躇すべきではない。</p> <p>4. 患者・市民の価値観・希望</p> <p>一般的には患者・市民は病変に対しての治療効果が同等であれば、非侵襲的で安全な治療を希望することが多い。</p> <p>5. 資源利用と費用対効果</p> <p>手術療法および非手術療法(凍結療法、外用療法)はいずれも本邦では保険診療で受けることができる。</p> <p>6. 今後の研究について</p> <p>上皮内有棘細胞癌に対する手術療法は、本邦では他の皮膚がん同様に一定の切除マージンを取って切除することが一般的であるが、海外ではcurettageやMohs法の報告が多い。今後、手術療法と非手術療法との比較検討をおこなう場合は、まず上皮内有棘細胞癌に対する標準的な手術法の確立（切除マージンの設定や断端の評価法についての検討）が先決であると考ええる。</p> <p>参考文献</p> <p>1) Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, O'Callaghan CJ, Ilchyshyn A, et al: Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study, Br J Dermatol, 2000; 143: 759-766.</p> <p>2) Worley B, Harikumar V, Reynolds K, et al: Treatment of actinic keratosis: a systematic review, Arch Dermatol Res, 2023; 37: 2370-2377.</p> <p>3) Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al: A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes, Br J Dermatol, 2007; 157 Suppl 2: 34-40.</p> <p>4) Jorizzo JL, Markowitz O, Lebwohl MG, et al: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses, J Drugs Dermatol, 2010; 9: 1101-1108.</p> <p>5) Jorizzo J, Weiss J, Furst K, et al: Effect of a 1-week treatment with 0.5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial, Arch Dermatol, 2004; 140: 813-816.</p>
--

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

疑問

CQ：	日光角化症およびボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて非手術療法
集団	上皮内有棘細胞癌
介入	非手術療法
比較対照	手術療法
主要なアウトカム	完全奏効率
セッティング	皮膚悪性腫瘍診療セッティング
視点	集団の観点からの診療に関わる推奨
背景	皮膚有棘細胞癌の上皮内病変としてボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌、日光角化症
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	現在、上皮内癌に対して手術療法、非手術療法(凍結療法、外用療法)は有効性が確立されている。しかし、どの治療を選択するかの確立したエビデンスはなく、手術療法と非手術療法の有効性の比較を明らかにすることは重要である。	
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 type="radio"/> わずか <input checked="" 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	手術療法と外用療法との比較されたデータはなかったが、手術療法と凍結療法では凍結療法の方が完全奏効率が優位であった。ただし、手術療法はcurettageという手技に限定されている点に注意が必要である。	
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 type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましくない効果に言及はなかったが、治療に伴う有害事象は手術療法、凍結療法では差はなかった。	

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 checked="" type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	手術療法および凍結療法は手技的に盲検化が不可能であり、実行バイアスや検出バイアスに問題があり、RCT2編のうち1編はランダム化に問題があった。手術療法もcurettageという本邦ではあまり選択されない手技という点からも確実性は非常に弱いとしている。	
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	上皮内癌有棘細胞癌の治療については治療法が確立されており、どの治療を最初を選択するかで完全奏効率に差があるのかを知ることは重要な項目と考える。	
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 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 checked="" 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	望ましい効果(完全奏効率)と望ましくない効果(有害事象)では、介入と対照の差は不明である。しかしながら、一般的に有害事象は介入の方が少ないと考えられる。	
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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	エビデンスレベルの高い研究はないが、臨床的には治療の回数やフォローアップの期間によって、介入と対照の費用対効果は様々と考える。	

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 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 checked="" type="radio"/> 分からない	保険診療でできる治療ではあるが資源利用(患者の費用面)の大きさは不明と考える。	
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 type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" 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	有害事象に差がなかったため妥当と考える。	
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	初期治療として手術療法、凍結療法、外用療法は実行可能と考える。	

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 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

上皮内有棘細胞癌に対して、手術療法よりも非手術療法を優先して行うことを提案する。

正当性

2編のRCTから凍結療法の非手術療法は手術療法よりも治療効果が優れ、有害事象に差がなかった。外用療法については手術療法と比較されたデータはなかった。

サブグループに関する検討事項

今回の比較検討で日本人は含まれておらず、手術療法はcurettageに限定されている。

実施に関わる検討事項

現状では手術療法よりも非手術療法を治療効果の面において積極的に推奨はできないと考えるが、安全性という意味では、超高齢者や基礎疾患が多い患者などに対して手術療法よりも優先して考慮されてもよい、という位置づけである。しかしながら、今回の手術療法がcurettageに限定されていることや正確なマージン設定がされていないことから臨床的に少しでも浸潤癌が疑われる場合や、非手術療法に抵抗性の病変に対しては、手術療法を躊躇すべきではないと考える。

監視と評価

手術療法と凍結療法の効果比較はあったが、手術療法と外用療法との効果比較するデータはなかった。

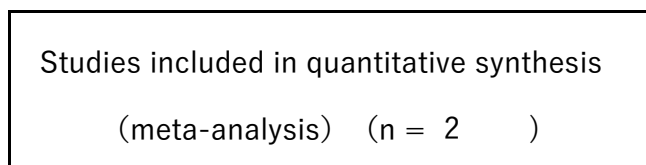
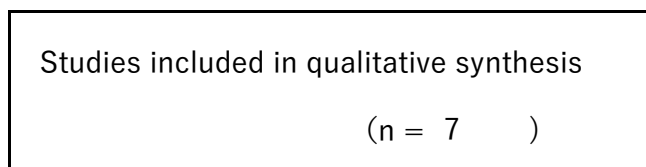
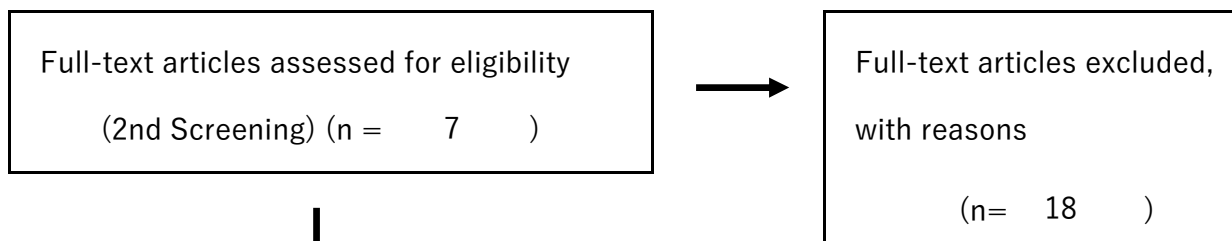
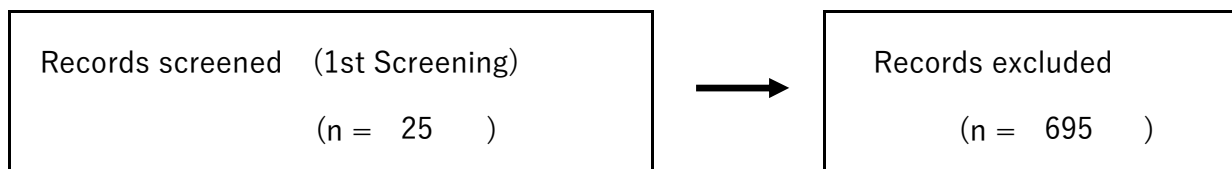
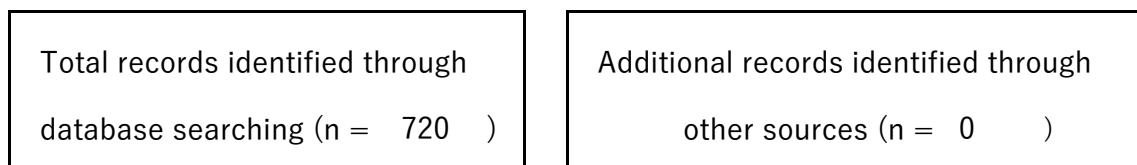
研究上の優先事項

上皮内有棘細胞癌に対する手術療法は、本邦では他の皮膚がん同様に一定の切除マージンを取って切除することが一般的であるが、海外ではcurettageやMohs法の報告が多い。今後、手術療法と非手術療法との比較検討をおこなう場合は、まず上皮内有棘細胞癌に対する定型的な手術療法の確立（切除マージンの設定や断端の評価法についての検討）が先決であると考え。

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

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others()
○	○	○				



【SR-10 メタアナリシス】

CQ		日光角化症およびボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて非手術療法（外用療法、凍結療法）は勧められるか？																																																					
P	上皮内有棘細胞癌		I	非手術療法（cryo）																																																			
C	手術療法（curettage）		O	有害事象発生率																																																			
研究デザイン		RCT	文献数		2																																																		
コード		Ahmed I, 2000 Fougelberg J, 2023																																																					
モデル		Random effects model	方法	DerSimonian-Laird法																																																			
効果指標		RR	統合値	2.44（0.47 - 12.59）P= NA																																																			
フォレストプロット		<table><thead><tr><th>Study</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Risk Ratio</th><th>RR</th><th>95%-CI (common)</th><th>Weight (common)</th><th>Weight (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ahmed I, 2000</td><td>4</td><td>36</td><td>2</td><td>44</td><td></td><td>2.44</td><td>[0.47; 12.59]</td><td>100.0%</td><td>100.0%</td></tr><tr><td>Fougelberg J, 2023</td><td>0</td><td>93</td><td>0</td><td>90</td><td></td><td></td><td></td><td>0.0%</td><td>0.0%</td></tr><tr><td colspan="2">Common effect model</td><td colspan="2">129</td><td colspan="2">134</td><td></td><td>2.44 [0.47; 12.59]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td colspan="2">Random effects model</td><td colspan="2"></td><td colspan="2"></td><td></td><td>2.44 [0.47; 12.59]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: $I^2 = \text{NA}\%$, $\tau^2 = \text{NA}$, $p = \text{NA}$</p>				Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)	Ahmed I, 2000	4	36	2	44		2.44	[0.47; 12.59]	100.0%	100.0%	Fougelberg J, 2023	0	93	0	90				0.0%	0.0%	Common effect model		129		134			2.44 [0.47; 12.59]	100.0%	--	Random effects model							2.44 [0.47; 12.59]	--	100.0%
Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)																																														
Ahmed I, 2000	4	36	2	44		2.44	[0.47; 12.59]	100.0%	100.0%																																														
Fougelberg J, 2023	0	93	0	90				0.0%	0.0%																																														
Common effect model		129		134			2.44 [0.47; 12.59]	100.0%	--																																														
Random effects model							2.44 [0.47; 12.59]	--	100.0%																																														
コメント：																																																							
ファンネルプロット																																																							
コメント：		出版バイアスはない																																																					
その他の解析		コメント：																																																					
メタリグレーション																																																							
感度分析																																																							

【SR-10 メタアナリシス】

CQ		日光角化症およびボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて非手術療法（外用療法、凍結療法）は勧められるか？																																																					
P	上皮内有棘細胞癌	I	非手術療法（cryo）																																																				
C	手術療法（curettage）	O	完全奏効率																																																				
研究デザイン	RCT	文献数	2																																																				
コード	Ahmed I, 2000 Fougelberg J, 2023																																																						
モデル	Random effects model	方法	DerSimonian-Laird法																																																				
効果指標	RR	統合値	1.04（0.89 - 1.21）P= 0.13																																																				
フォレスト プロット	<table><thead><tr><th>Study</th><th>Experimental Events</th><th>Experimental Total</th><th>Control Events</th><th>Control Total</th><th>Risk Ratio</th><th>RR</th><th>95%-CI (common)</th><th>Weight (common)</th><th>Weight (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Ahmed I, 2000</td><td>29</td><td>36</td><td>38</td><td>44</td><td></td><td>0.93</td><td>[0.76; 1.14]</td><td>29.3%</td><td>33.4%</td></tr><tr><td>Fougelberg J, 2023</td><td>92</td><td>93</td><td>81</td><td>90</td><td></td><td>1.10</td><td>[1.02; 1.18]</td><td>70.7%</td><td>66.6%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td colspan="2">129</td><td colspan="2">134</td><td></td><td>1.05</td><td>[0.97; 1.13]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td>Random effects model</td><td colspan="2">129</td><td colspan="2">134</td><td></td><td>1.04</td><td>[0.89; 1.21]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 57\%$, $\tau^2 = 0.0077$, $p = 0.13$</p>					Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)	Ahmed I, 2000	29	36	38	44		0.93	[0.76; 1.14]	29.3%	33.4%	Fougelberg J, 2023	92	93	81	90		1.10	[1.02; 1.18]	70.7%	66.6%	Common effect model	129		134			1.05	[0.97; 1.13]	100.0%	--	Random effects model	129		134			1.04	[0.89; 1.21]	--	100.0%
	Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)																																													
Ahmed I, 2000	29	36	38	44		0.93	[0.76; 1.14]	29.3%	33.4%																																														
Fougelberg J, 2023	92	93	81	90		1.10	[1.02; 1.18]	70.7%	66.6%																																														
Common effect model	129		134			1.05	[0.97; 1.13]	100.0%	--																																														
Random effects model	129		134			1.04	[0.89; 1.21]	--	100.0%																																														
	コメント：																																																						
ファンネル プロット																																																							
	コメント： 出版バイアスはない																																																						
その他の解析					コメント：																																																		
メタリグ レッション																																																							
感度分析																																																							

【SR-12 結果のまとめ（SoF表）（ペア比較のメタアナリシス）】

重要臨床課題： 日光角化症およびボーエン病を含む上皮内有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて非手術療法（外用療法、凍結療法）は勧められるか？						
疾患／対象者： 上皮内有棘細胞癌						
セッティング： 医療体制の確立した地域						
介入： 非手術療法（cryo）						
対照： 手術療法（curettage）						
アウトカム 対象病変数 （研究数）	相対効果 （95%信頼区間）	期待される絶対効果*（95%信頼区間）			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
完全奏効率 観察：90日～12ヶ月 263病変（RCT 2件）	リスク比 1.04 (0.89~1.21)	88.80%	93.4% (79.0～107.4)	5.0% 多い (9.8少ない～18.6多い)	⊕○○○ 非常に低 Due to	完全奏効率には差がないかもしれない
有害事象発生率 観察：12～22ヶ月 263病変（RCT 2件）	リスク比 2.44 (0.47~12.59)	1.50%	3.7 (0.75～ 18.99)	2.2% 多い (0.75少ない～ 17.49多い)	⊕○○○ 非常に低 Due to	有害事象発生率には差がないかもしれない
* 介入群におけるリスクおよび95%CIは対照群のリスクとRR（および95%CI）に基づいている						
** CI：信頼区間、RR：リスク比						
解説 1 2つの研究ともにランダム割り付け、コンシールメントに問題がある研究で、バイアスリスクに問題がある 2 完全奏効率は ² 統計量が大きく非一貫性に問題がある 3 有害事象発生率は1つのRCTではイベントの発生率がゼロであり、両研究ともにイベントの発生数6件であったため、不正確性に問題がある 4 両RCTともに介入群はクライオに限定され、手術療法はcurettageに限定されているため、非直接性に問題がある						

出典：G uyatt GH, et al. (2012) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 66:158-172. By courtesy of Dr. Guyatt より作成