

JHOSPITALIST network
Journal Club

原因のはっきりしない静脈血栓塞栓症に対するがんスクリーニング
～腹部骨盤CT追加の有用性は？～

Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism.
N Engl J Med 2015

August 7th, 2017

藤田保健衛生大学病院・救急総合内科 担当者 竹内 元規
監修 寺澤 晃彦

症例) 58歳女性 主訴) 呼吸苦

現病歴) 1週間程度前から労作時の呼吸苦を感じるようになった

徐々に軽い体動でも息切れが出現するようになり近医を受診したが原因が分からず
総合内科外来に紹介受診となった

PMH) MED) 特になし

安静時のSpO₂は正常であったが、頻脈・心電図での右心負荷所見を認め
肺血栓塞栓症の疑いで精査 ⇒ 造影CTで診断

循環器内科より総合内科へのコンサルト

下肢静脈血栓症と肺血栓塞栓症の診断で入院加療
抗凝固療法により急性期を脱し状態は安定している
明らかな誘因が見当たらず、血栓性素因の検索でも異常はなかった

⇒ 悪性腫瘍の検索についての相談

- 悪性腫瘍の検索をどこまでやるかは様々な状況で迷うところ
- 潜在的な悪性腫瘍がVTEの原因になることは知っている
- *Up to date*®には、VTEの診断後半年で平均約10%に悪性腫瘍が発見された報告の記載あり



疑問

VTE(静脈血栓塞栓症)の患者に対して
悪性腫瘍の検索をどこまですべきなのか？

Clinical Question

誘因がはっきりしないVTE患者の悪性腫瘍スクリーニング検査はどこまで行うことが妥当か？

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

☆Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP1 問題の定式化

- P 誘因のはっきりしないVTE患者
- I 積極的検査(CT・消化管内視鏡・PET/CTなど)
- C 通常検査(一般的ながん検診レベル)
- O
 - ①スクリーニングによる悪性腫瘍の発見
 - ②スクリーニング後短期間の悪性腫瘍の発症
 - ③悪性腫瘍関連死亡

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

☆Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

PubMedで検索

以下の検索式でサーチ

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#11	Add	Search (((((pulmonary embolism) OR deep venous thrombosis) OR venous thromboembolism)) AND ((cancer) OR malignancy)) AND screening Filters: Clinical Trial; published in the last 5 years	59	03:28:34
#10	Add	Search (((((pulmonary embolism) OR deep venous thrombosis) OR venous thromboembolism)) AND ((cancer) OR malignancy)) AND screening Filters: Clinical Trial	186	03:28:29
#9	Add	Search (((((pulmonary embolism) OR deep venous thrombosis) OR venous thromboembolism)) AND ((cancer) OR malignancy)) AND screening	7729	03:28:25
#8	Add	Search (cancer) OR malignancy	3531643	03:28:12
#7	Add	Search ((pulmonary embolism) OR deep venous thrombosis) OR venous thromboembolism	117186	03:28:00
#6	Add	Search screening	4095061	03:27:47
#5	Add	Search malignancy	2979530	03:27:38
#4	Add	Search cancer	3511166	03:26:28
#3	Add	Search venous thromboembolism	21342	03:26:20
#2	Add	Search deep venous thrombosis	74341	03:26:10
#1	Add	Search pulmonary embolism	49052	03:25:57

PubMedで検索

59文献がヒット！この文献が気になった

5. [Limited screening with versus without \(18\)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial.](#)

Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, Ghazzar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; MVTEP study group.
Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):193-9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5. Epub 2015 Dec 8.

PMID: 26672686

[Similar articles](#)

6. [Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism.](#)

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le Gal G, Wells PS, Corsi DJ, Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA; SOME Investigators.

N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):697-704. doi: 10.1056/NEJMoa1506623. Epub 2015 Jun 22.

PMID: 26095467 **Free Article**

[Similar articles](#)


7. [\[Cancer clearance for "unprovoked" venous thromboembolism cases\].](#)


Ye W, Chen Y, Li M, Jiang C, Li D, Liu C.


Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014 Apr 22;94(15):1143-6. Chinese.

PMID: 24924711

[Similar articles](#)

 (((((((pulmonary embolism OR venous thrombosis) OR venous thrombosis) OR venous thrombosis) OR venous thrombosis) OR venous thrombosis) OR venous thrombosis) OR venous thrombosis

 Evaluation of predictor variables for diagnosis of pulmonary embolism using diagnostic [18F] FDG-PET/CT

 Evaluation of 121 adult cases of pulmonary embolism and meningitis.

アブストラクトをチェック

N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):697-704. doi: 10.1056/NEJMoa1506623. Epub 2015 Jun 22.

Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism.

Carrier M¹, L
DJ, Ramsay

PS, Corsi

⊕ Collabo

⊕ Author

“明らかな誘因のないVTE患者の悪性腫瘍検索において
Limited screeningとそれに腹部骨盤CTを加えたものを比較”
とあり内容的にも良さそう

Abstract

BACKGROUND: Venous thromboembolism may be the earliest sign of cancer. Currently, there is a great diversity in practices regarding screening for occult cancer in a person who has an unprovoked venous thromboembolism. We sought to assess the efficacy of a screening strategy for occult cancer that included comprehensive computed tomography (CT) of the abdomen and pelvis in patients who had a first unprovoked venous thromboembolism.

METHODS: We conducted a multicenter, open-label, randomized, controlled trial in Canada. Patients were randomly assigned to undergo limited occult-cancer screening (basic blood testing, chest radiography, and screening for breast, cervical, and prostate cancer) or limited occult-cancer screening in combination with CT. The primary outcome measure was confirmed cancer that was missed by the screening strategy and detected by the end of the 1-year follow-up period.

RESULTS: Of the 854 patients who underwent randomization, 33 (3.9%) had a new diagnosis of occult cancer between randomization and the 1-year follow-up: 14 of the 431 patients (3.2%) in the limited-screening group and 19 of the 423 patients (4.5%) in the limited-screening-plus-CT group ($P=0.28$). In the primary outcome analysis, 4 occult cancers (29%) were missed by the limited screening strategy, whereas 5 (26%) were missed by the strategy of limited screening plus CT ($P=1.0$). There was no significant difference between the two study groups in the mean time to a cancer diagnosis (4.2 months in the limited-screening group and 4.0 months in the limited-screening-plus-CT group, $P=0.88$) or in cancer-related mortality (1.4% and 0.9%, $P=0.75$).

CONCLUSIONS: The prevalence of occult cancer was low among patients with a first unprovoked venous thromboembolism. Routine screening with CT of the abdomen and pelvis did not provide a clinically significant benefit. (Funded by the Heart and Stroke Foundation of Canada; SOME ClinicalTrials.gov number, [NCT00773448](#)).

文献を決定

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 20, 2015

VOL. 373 NO. 8

Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous
Thromboembolism

PMID: 26095467

Open-label, randomized, controlled trial

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

☆Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文の背景

- ・VTEはDVTとPEを含んだ概念であり、3番目に多い心血管疾患である
- ・Provoked VTE: 誘因有り(外傷、手術、妊娠、産褥、不動状態の持続)
- ・Unprovoked VTE: 明らかな誘因・悪性腫瘍なし

- ・Unprovoked VTEは悪性腫瘍の最も早期のサインになるかもしれない
- ・最大で10%のunprovoked VTEの患者に診断後1年以内に悪性腫瘍が診断される
- ・60%以上の悪性腫瘍はunprovoked VTEの診断後短期間で診断され、その後発生率は徐々に低下し、1年後には一般populationと同じになる

- ・医療スタッフはunprovoked VTEへの悪性腫瘍スクリーニングをどのように行うかを迷っている

論文の背景

悪性腫瘍スクリーニングの根拠は早期発見と介入による、がん関連死亡率を減少
しかし、データ不足のために実臨床で定まったものはない



本研究の目的

Unprovoked VTEへの悪性腫瘍スクリーニングにおいて、
限定した検査に腹部骨盤CTを追加することの有用性を評価する

論文のPICO

- P Unprovoked VTE患者
- I Limited cancer screening+腹部骨盤CT
- C Limited cancer screening
- O 悪性腫瘍の診断の見落とし
(悪性腫瘍のスクリーニング後1年発症)

Methods

Setting

カナダの9つのセンターの血栓症外来に
紹介受診となった症候性VTE患者を対象

期間: 2008年10月～2014年4月

Patient : inclusion criteria

- ① 初回診断の症候性Unprovoked VTE患者
- ② VTE : 近位下肢のDVT・PEのどちらか、もしくはその両方を有している
- ③ Unprovoked VTE :
 - 活動的な悪性腫瘍がない・妊娠していない・血小板増多がない
 - Unprovoked VTEの既往がない
 - 3ヶ月以内の麻痺や下肢のimmobilization
 - 3日以上の臥床がない・major surgeryがない

VTEの診断には標準的な方法、客観的な指標が利用された

Patient : exclusion criteria

- ① 18歳未満
- ② インフォームドコンセントへの拒否と同意が不能
- ③ 造影剤アレルギーがある
- ④ クレアチニンクリアランスが60ml/min未満
- ⑤ 閉所恐怖症・広場恐怖症
- ⑥ 体重 > 130kg
- ⑦ 潰瘍性大腸炎がある
- ⑧ 緑内障がある

Intervention

Limited screening strategy
+
腹部骨盤造影CT

腹部骨盤造影CTでは以下が行われた

- virtual colonoscopy
- virtual gastroscopy
- biphasic enhanced CT of the liver
- parenchymal pancreatography
- uniphasic enhanced CT of the distended bladder

Comparison

Limited screening strategy

詳しい病歴聴取と身体診察

血算

電解質

クレアチニン値

肝機能検査

胸部レントゲン

+

Canadian Task Force on Preventive Health Careや
U.S. Preventive Services Task Forceによる推奨を元に
前年に検査を受けていない場合は以下の性別に特化した検査も追加する

50歳を超えた女性: 乳房診察 and/or マンモグラフィー
性活動的な18~70歳女性: パパニコロウ試験と子宮の診察

40歳を超えた男性: 前立腺の触診 and/or PSA

一部の患者: 大腸がん検診 (FOB・CS)

Outcomes

Primary outcome

スクリーニング検査陰性患者におけるフォローアップ期間中の悪性腫瘍の診断

Secondary outcome

- ・ 診断された悪性腫瘍の総数
- ・ スクリーニングによって診断された早期がんの総数 (T1-2, N0, M0)
- ・ がん診断後の1年間でのがん関連死亡・全死亡
- ・ 悪性腫瘍診断までの期間
- ・ VTEの再発

統計学的分析方法

～統計的検定～

① Primary Outcome

Unadjusted Fisher's exact test

② Secondary Outcome

イベントのデータタイプに応じて下記のいずれかを実施

Unadjusted Fisher's exact test

Kaplan-Meier analysis (診断までの期間)

Log-rank test (生存関数の評価)

- ・主解析: ITT解析
- ・感度分析: per-protocol解析
(割り付けされたScreeningを完遂できなかった症例を除いた解析)
- ・解析は全てtwo-sided

統計学的分析方法

～サンプルサイズの設定～

設定
イベント発生率 介入群: 0.03 対照群: 0.04
 α level: 0.05 (片側) β level: 0.2 (power: 0.8)

これまでのSystematic Review(Ann Intern Med 2008; 149: 323-33.)では
スクリーニングによって6%の患者にがんを発見し、
その後12ヶ月のフォローアップでさらに4%の患者にがんが見つかった(対照群)

Power 80%でRelative risk reduction 75% (つまりRR=0.25) を検出すると設定
 $4\% \times (1 - 0.75) = 1\%$ (介入群)
さらに、CT追加群の減少効果は疑いないとの予想から1-sidedでサンプルサイズを算定

必要なサンプルサイズ → 計798例

8%がプロトコール遵守・フォローアップができないと仮定すると → 計862例

倫理的配慮

analyses of the data. The institutional review board at each participating center approved the protocol, which is available at NEJM.org, and written informed consent was obtained from all participants. Data were collected at the sites and

各施設での倫理委員会の承認あり
すべての患者からインフォームドコンセントが得られた

→ 倫理的な配慮あり

結果は妥当か

① 介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- ・患者はランダム割付されていたか
- ・ランダム割付は隠蔽化されていたか
- ・既知の予後因子は群間で似ていたか

② 研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか

- ・研究はどの程度盲検化されていたか

③ 研究完了時点で、両群は予後のバランスがとれていたか

- ・追跡は完了しているか
- ・患者はIntention to treat解析されたか
- ・試験は早期中止されたか

④ サンプルサイズは十分か

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- ・患者はランダム割付されていたか
- ・ランダム割付は隠蔽化されていたか

random-number tableを利用してランダム化リストを作成

がんのリスクを考慮しセンターと年齢(50歳未満か50歳以上)に従って層別化

central Web-based randomization systemを使用してランダムに割付
(中央割り付け＝割り付け隠蔽化のため)

介入が盲検化されていないと(次項)、実際は隠蔽化が保たれないこともある
(特に施設や特定の因子でブロック化がされている場合)

②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか
・研究はどの程度盲検化されていたか

Open-label試験のため、参加者・介入実施者の盲検化はない

①本文中に下記の記載あり各施設のイベント判定者には盲検化がされている

Institute. A central adjudication committee whose members were unaware of the study-group assignments reviewed all suspected outcome events.

②コクランのバイアス評価ツール(RoB)にもあるよう、盲検化は2つのレベルで評価する

- ・現場レベル: 参加者と介入実施者
- ・結果解析レベル: 結果の評価者



“all suspected events”については各施設のイベント判定者が確認しているため、ある程度“detection bias”は制御されている可能性が高い

- ③研究完了時点で、両群は予後のバランスがとれていたか
- ・追跡は完了しているか
 - ・患者はIntention to treat解析されたか
 - ・試験は早期中止されたか

862例がランダム割付されたが、8例がランダム化後除外された(理由不明)

介入群に423例、対照群に431例が割り付けられた

介入群で15例、コントロール群で17例がフォローアップできなかった

ITT解析が行われており、早期中止はなかった

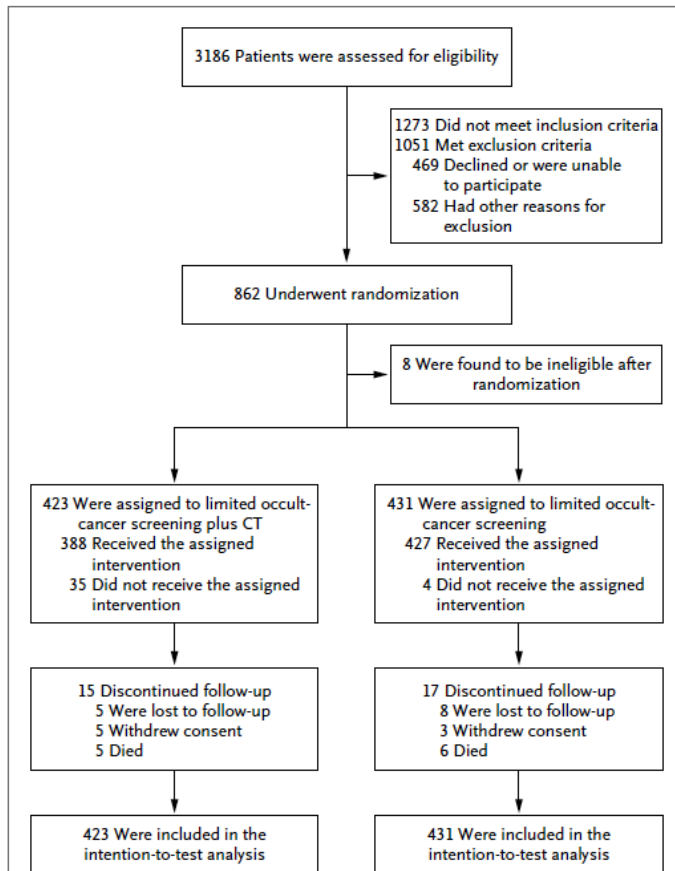


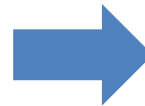
Figure 1. Screening, Randomization, Follow-up, and Analysis of the Study Patients.

Reasons for ineligibility are shown in Table S1 in the Supplementary Appendix. Patients who were assigned to the strategy of limited occult-cancer screening plus computed tomography (CT) underwent comprehensive CT of the abdomen and pelvis.

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか
 ・既知の予後因子は群間で似ていたか

Table 1. Baseline Characteristics of the Intention-to-Test Population.*

Characteristic	Limited Occult-Cancer Screening (N=431)	Limited Occult-Cancer Screening plus CT (N=423)
Age — yr	53.7±13.8	53.4±14.2
Male sex — no. (%)	277 (64.3)	299 (70.7)
White race — no. (%)†	395 (91.6)	397 (93.9)
Weight — kg	89.8±18.3	90.4±17.7
Medical history — no. (%)		
Hypertension	86 (20.0)	101 (23.9)
Myocardial infarction	13 (3.0)	9 (2.1)
Stroke	5 (1.2)	6 (1.4)
Congestive heart failure	2 (0.5)	0
Diabetes	17 (3.9)	22 (5.2)
Previous cancer	20 (4.6)	30 (7.1)
Prior provoked venous thromboembolism	29 (6.7)	18 (4.3)
Current smoker	69 (16.0)	63 (14.9)
Past smoker	140 (32.5)	144 (34.0)
Venous thromboembolism — no. (%)		
Deep-vein thrombosis	289 (67.1)	287 (67.8)
Pulmonary embolism	142 (32.9)	136 (32.2)
Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism	52 (12.1)	53 (12.5)
Medications — no. (%)		
Oral contraceptive	29 (6.7)	19 (4.5)
Exogenous estrogen	8 (1.9)	11 (2.6)
Antiplatelet agent	21 (4.9)	19 (4.5)



患者背景は両群で**ほぼ同等**

全体の平均年齢は54歳で**男性が多かった**

DVT:67.4%、PE:32.6%、
12.3%は両方を有していた

対照群の14.4%、介入群で14.9%が
がん診断のための追加検査を受けた(p=0.85)

大腸癌がん検診の受診(50歳以上)
対照群の6.7% 介入群10.2%
(P = 0.16)

④ サンプルサイズは十分か

目標の設定患者数は満たされている

その他の批判的吟味(方法)

① 介入群の検査に胸部CTが含まれていない

PE診断時に多くの患者でCT pulmonary angiographyが行われていることが理由のようであるが、全例ではなく、これが肺悪性腫瘍検索の代用となるかは不明確

② 造影CTの検査項目が非常に特異

Virtual colonoscopyなど日本ではまだ一般的でない項目も行われており、やや日常臨床とかけ離れた部分がある

③ 治療者への盲検化が困難

スクリーニング方法を知っていることが1年間のフォローアップの質に影響する可能性がある(いわゆるperformance bias)

④ サンプルサイズの設定根拠の問題

根拠となっているシステマティックレビューに採用されている研究の対象患者に初回エピソードではないVTE患者も含まれているため設定に問題がある可能性がある

Result

がんの診断 (Secondary outcome)

ランダム化から1年間のf/u期間での新たながん診断

診断されたがんのタイプ

Table 2. Occult Cancer Tumor Types.

Tumor Type	Limited Occult-Cancer Screening (N=14)	Limited Occult-Cancer Screening plus CT (N=19)
	no. of tumors/total no. (%)	
During screening period		
Acute leukemia	0/10	0/14
Gynecologic	3/10 (30)	0/14
Skin: melanoma	1/10 (10)	0/14
Colorectal	0/10	3/14 (21)
Prostate	2/10 (20)	0/14
Pancreatic	2/10 (20)	0/14
Cholangiocarcinoma	1/10 (10)	2/14 (14)
Lymphoma	1/10 (10)	3/14 (21)
Breast	0/10	2/14 (14)
Urologic	0/10	3/14 (21)
Unknown primary	0/10	1/14 (7)
During follow-up period		
Acute leukemia	1/4 (25)	1/5 (20)
Gynecologic	1/4 (25)	1/5 (20)
Skin: melanoma	0/4	1/5 (20)
Colorectal	1/4 (25)	1/5 (20)
Prostate	0/4	1/5 (20)
Pancreatic	1/4 (25)	0/5

ITT解析された854例中33例
(3.9%; 95% CI, 2.8 to 5.4)



対照群14例
(3.2%; 95% CI, 1.9 to 5.4)

介入群19例
(4.5%; 95% CI, 2.9 to 6.9)

(p=0.28)

Primary outcome

見逃されていたがんの診断数
(スクリーニング陰性後、1年間フォローアップ中の診断)

対照群

4例/全14例中:29%
(95% CI, 8 to 58)

介入群

5例/全19例中:26%
(95% CI, 9 to 51)

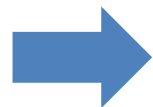
(p=1.00)

||

全体の0.93%
(95% CI, 0.36 to 2.36)

全体の1.18%
(95% CI, 0.51 to 2.74)

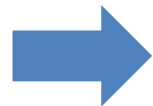
0.25% (95% CI, -1.12 to 1.63)



両群で有意差は無かった

Secondary outcome

Outcome	対照群	介入群	検定
早期がんの診断	0.23%	0.71%	p = 0.37
がん診断までの時間	4.2 mo	4.0 mo	p = 0.88
全死亡	1.4%	1.2%	p = 1.0
がん関連死亡	1.4%	0.9%	p = 0.75
VTEの再発	3.3%	3.4%	p = 1.0

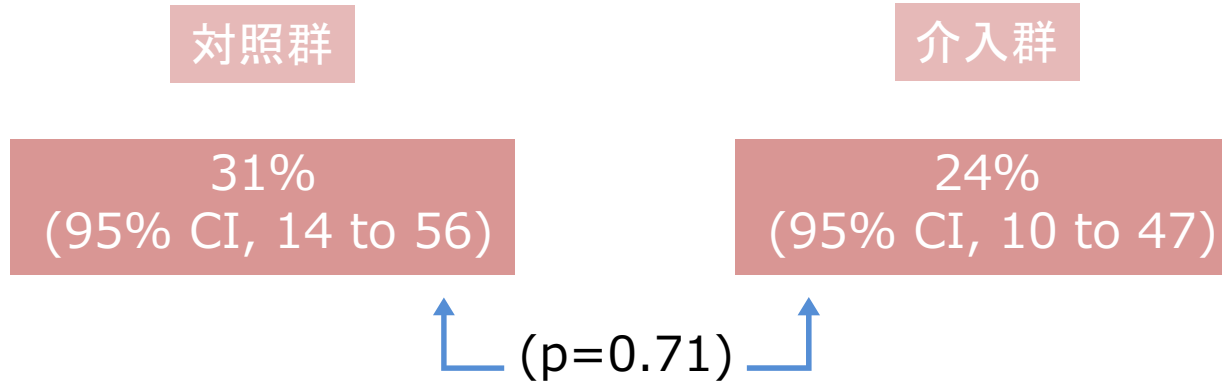


両群で有意差は無かった

Sensitivity per-protocol analysis

Screening strategyを完遂できなかった症例を除いた解析

Primary outcome



Secondary outcome

主解析と比較して結果に変わりはない

その他の批判的吟味(結果)

見逃されてた症例数がサンプルサイズ設定時の予測よりも少なかった

- ⇒ 予想したより低リスク集団であった？
- ⇒ CT追加による効果も予想より少なかった？



判断するにはリスク群の再確認とサンプルサイズの再検討が必要

仮説に十分な根拠があれば、サンプルサイズを再設定し症例数を増やすことも一法

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

☆Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文結果の患者への適用の吟味

結果を患者のケアにどのように適用できるか

- ①研究患者は自身の診療における患者と似ていたか
- ②患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか
- ③見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

①研究患者は自身の診療における患者と似ていたか

本研究の対象患者は血栓外来に紹介になった患者であり、今回のように一般診療で扱われている患者とは異なった特徴がある可能性もある

外的妥当性について問題が生じる可能性

②患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか

1年間の限られたフォローアップ期間ではあるが、悪性腫瘍診断に関する必要なアウトカムは評価されている

③見込まれる検査の利益は、考えられる害やコストに見合うか

介入の利益として考えられるもの

- ① 見逃しなく悪性腫瘍を早期発見する

介入の害・コストで考えられるもの

- ① CTによる被爆 ② 造影剤使用による副作用 ③ 検査費用の増加

害・コストに関する解析は行われていないが
介入の有用性は示されなかったことから、利益が勝るとは判断できない

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

☆Step5 Step1-4の見直し

STEP1~4の見直し

STEP1 疑問の定式化

誘因のはっきりしない初回VTE患者に対する悪性腫瘍検索においてどの程度のスクリーニング検査を行うかを評価することとした

STEP2 論文の検索

PubMedを用いて短時間で検索できた

STEP3 論文の批判的吟味

今回の被験者の外的妥当性、治療者への盲検化が困難なこと、サンプルサイズの設定根拠、介入検査の特異性、フォローアップの期間など

STEP4 情報の患者への適応

一般的ながん検診の項目以外に造影CT検査を加えることの有用性は証明されなかったが、スクリーニングの施行によっても見逃されるがんは一定の割合で存在するため、慎重なフォローアップが必要であると考えられる

まとめ

- 誘因のはっきりしない初回VTE患者に対する悪性腫瘍スクリーニングにおいて一般的ながん検診項目に造影CT検査を加えることの有用性を評価した研究である
- プライマリアウトカムをスクリーニング検査陰性患者におけるフォローアップ期間中の悪性腫瘍の診断(スクリーニングによる見落とし)としたが、造影CT検査を追加することによる見落としの有意な減少は認めなかった
- 誘因のはっきりしない初回VTE患者に対しては一般的ながんのスクリーニングと、その後の慎重なフォローアップが必要と考えられる