

図 29-1

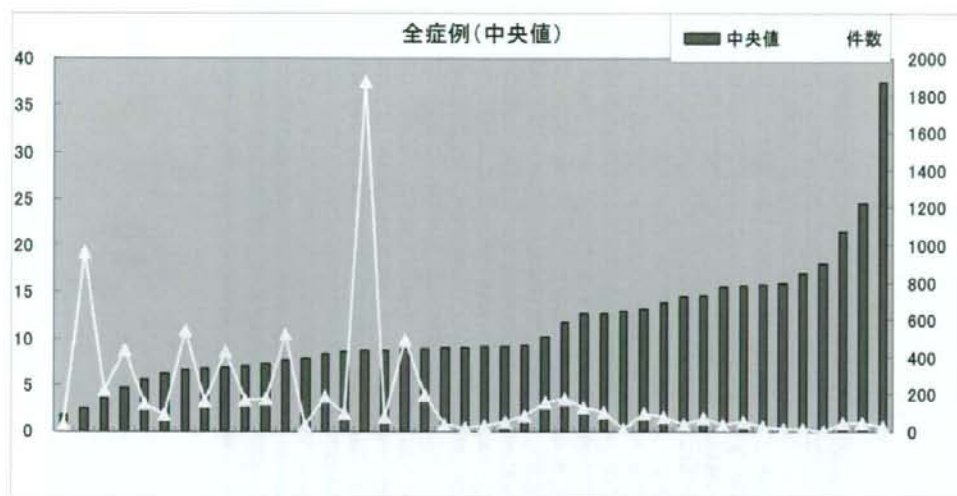


図 29-2

考察

今回、我々は乳癌治療を対象に、DPC 導入期間内の入院診療のプロセスと在院日数などの指標を測定し、これらの経年的変化などのトレンドおよび施設間の診療内容のばらつきについての検証を行った。

対象は、QIP 参加 44 病院の乳癌の DPC データのうち、2004 年 4 月～2008 年 2 月の期間中の総計 8,250 件とした。悪性腫瘍の診療の解析には、病期の分類が非常に重要であり、まず TNM 分類可能な 4,423 件を抽出した。

DPC データは、悪性腫瘍の解析に用られる腫瘍サイズや個数、腫瘍局在、病理組織型、ホルモンレセプター、乳管内進展の状況の患者側の臨床情報、また再発率、生存率などの治療成績の情報は含まれず、一定の制約は存在する。

疫学的解析を行うに際し、我々のデータの妥当性の程度の指標として、日本乳癌学会『乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告』2) との比較を行った。このデータは、日本乳癌学会が毎年行っている乳癌のデータベースであり、全国の任意参加施設における初発乳癌の新規発症数を登録したものである。2005 年次は、参加施設数 229 件、症例数 15,816 件の登録があった。両側同時発症は 2 症例と計算されており、異時性発症を除く重複症例は含まれていない。

DPC データ上は、初発・再発の情報は存在するものの、我々の QIP データでの入力状況は“全症例” 8,250 件中 2,938 件 (35.6%) が未入力となっており、決して小さなものではない。後述する病期の未入力率 40.4% と合わせて、解析の精度に与える影響は少なくなく、今後の臨床現場における入力状況の改善が求められる。

疫学的解析では、我々の QIP データにおいて“手術症例” 2,571 件では、年齢、T 因子、N 因子、M 因子、病期、手術術式について、日本乳癌学会のデータとの大きな相違は認めなかった。これらのことは、DPC データは前述の一定の制約を有するものの、大規模な症例の集積により、

学会による疾患の症例登録に遜色のない妥当性のあるデータとなる可能性を有するものと考えられた。

年齢別解析では、高齢化に伴い診療ガイドライン3)-7)に準拠する標準治療からより低侵襲の治療が選択される傾向があった。手術術式については、70歳以上での乳房温存術の施行率の低下を認め、また80歳以上でのリンパ節郭清の施行率の低下は顕著であった。乳房温存術は乳房全摘術より低侵襲ではある一方、乳房全摘術はリンパ節郭清を省略する場合の手術時間の短縮化や術後の放射線治療を省略可能となるなど術後補助療法の軽減において、高齢者にとり必ずしも侵襲の程度が増加することを意味しない。また若年、壮年症例と異なり高齢者は美的に乳房温存を選択する嗜好が少ない点、加えて乳房温存希望のために腫瘍縮小目的に行う術前化学療法を回避する点で、乳房温存率が低下すると考えられる11)-12)。

補助療法については、“手術症例”における化学療法施行率と年齢階層はほぼ一定であった。化学療法目的の入院症例を多く含む“全症例”においては、化学療法施行率は、年齢階層の上昇に伴い減少した。また、80歳以上での化学療法は経口投与が主体となっている。海外での報告からも、高齢が診療に与える影響、とりわけ乳房温存術や補助療法の施行の選択に影響を与えることが報告されている12)-14)。病期別解析では、病期の進行に伴う非手術症例の増加を認め、また“手術症例”においては非根治的手術の増加を認めた。在院日数は病期の進行に伴い延長した。

年次別解析では、病期および併存症の分布には経時的変化を認め、“手術症例”での在院日数の短縮を認めた。一方、“全TNM症例”および“全症例”においては、在院日数の経年的な変化を認めなかった。これらの症例群は、繰り返す再発症例の重複や緩和医療などの長期入院症例の占める割合が比較的高いために影響されたとされる。また、入院における化学療法の施行率が低下した。このことはDPC制度下の化学療法の施行率自体が経年的に低下傾向にあるのではなく、入院から外来治療にシフトしたことを意味する。

これらの診療内容の経年的変化に関して、医療技術の進歩や診療ガイドラインの普及などの医療側要因やリスク調整など患者側要因の影響について更なる検証を要するものの、包括支払い制度の導入は乳癌の診療行為に影響を及ぼした可能性がある。施設別解析では、DPCデータにおける病期分類の入力率、乳房温存術の施行率(全病期、およびI, II期ともに)、在院日数について施設間差を認めた。各施設での診療内容に与える影響に関しては、症例数の調整および病期、年齢、併存症など様々な患者側要因の調整が必要となるが、今回の解析にはこれらの調整は加えていない。前述の患者側要因の他に、日本乳癌学会の専門医の配置状況や認定施設の状況など施設側要因の情報、診療ガイドラインの普及状況11)14)などの医療提供側の要因に関する情報も考慮した、より精度の高い詳細な解析が今後の課題である。

結論

- (1) DPC導入病院の乳癌治療を様々な角度から検証し、病期および併存症について重症度の変化、在院日数の短縮化、および入院補助療法の外来治療への移行などの経年的な変化、および施設間での診療のばらつきを認めた。
- (2) 医療技術の進歩や診療ガイドラインの普及などの医療側要因による影響やリスク調

整など患者側要因の更なる検証を要するものの、包括支払い制度の導入は乳癌の診療行為に影響を及ぼした可能性がある。

VI. 参考文献

- 1) 坂元吾偉、野口昌邦ほか 『乳腺疾患の臨床』 金原出版 2006
- 2) 日本乳癌学会 『乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告 暫定版 V1.1 第36号 2005年次症例』
- 3) 日本乳癌学会／編 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法 2007年版
- 4) 日本乳癌学会／編 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン 2. 外科療法 2008年版
- 5) 日本乳癌学会／編 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン 3. 放射線療法 2008年版
- 6) 日本乳癌学会／編 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン 4. 検診・診断 2008年版
- 7) 日本乳癌学会／編 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン 5. 疫学・予防 2008年版
- 8) 日本乳癌学会／編 乳癌取扱い規約 第15版
- 9) 日本乳癌学会／編 乳癌取扱い規約 第16版
- 10) 厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」標準的な乳房温存療法の実施要項の研究班 乳房温存療法ガイドライン
- 11) Ishizaki T, et al. A first look at variations in use of breast conserving surgery at five teaching hospitals in Japan. *Int J Qual Health Care* 2002; 14 (5): 411-418
- 12) Caldou LJM, et al. What influences clinicians' operative preferences for women with breast cancer? An application of the discrete choice experiment. *Eur J. Cancer* 2007; 43: 1662-1669
- 13) Hassertt MJ, et al. Selecting high priority quality measures for breast cancer quality improvement. *Medical Care* 2008; 46 (8) 762-770
- 14) Sukel PM, et al. Substantial increase in the use of adjuvant systemic treatment for early stage breast cancer reflects changes in guidelines in the period 1990-2006 in the southern Netherlands. *Eur J Cancer* 2008; 44, 1846-1854

**E. 乳癌治療の術後補助療法の実施状況に
関する研究**

乳癌治療の術後補助療法の実施状況に関する研究

要約

【目的】

乳癌患者に対する手術は、現在、乳房温存術が最も多く、2006年時の実施割合は約60%に至っている。この乳房温存術は放射線療法と併用することで局所再発率の減少が強く期待され、特に放射線療法の早期実施が推奨されている。本研究の目的は、既存のエビデンスを参考にし、乳房温存術施行症例の術後補助療法の診療パターンを、外来および入院医療の両側面から多施設横断的に可視化することである。

【方法】

解析対象は、QIP参加病院において2006年4月から2008年3月に退院した乳房温存術施行症例のうち、退院後5ヶ月以上の継続した外来データを利用可能な施設における症例である。入院データベースより、DPCコードから“090010”，ICD10から“C50”を用いて乳癌症例を抽出し、その上で、Kコードおよび手術名から乳房温存術施行症例を鑑別した。さらに、外来Fファイルより、レセプト電算コードを用いて、放射線療法および薬物療法の実施状況を同定した。

【結果】

本研究において解析対象基準を満たす医療機関は5施設であった。乳房温存術後に放射線療法を先行して実施する診療パターンは、5施設全体で15.8%であった。また、放射線療法前に化学療法を実施していない症例に限定し、乳房温存術実施日と放射線療法初日のインターバルを解析したところ、3施設においては総じて2ヶ月以内に放射線療法が開始されていたものの、1施設においては3ヶ月以上経過してから放射線療法を実施していた。

【考察】

本研究は、本邦における術後放射線療法の診療パターンを、多施設を対象に定量的に明らかにする、我々の知る限り最初の研究である。本研究により、術後放射線療法の開始時期は、施設間のみならず施設内においてもバラツキが認められた。今後は、他の癌領域に調査対象を拡大するとともに、補助療法の診療パターン決定に関連する要因を探索する研究が求められる。

背景

本邦では、1999年に早期乳癌患者に対する乳房温存術実施に関するガイドラインが発表され[1]、乳房温存術の施行割合は徐々に増加している。日本乳癌学会による調査によれば、2006年時の乳癌患者に対する手術は、乳房温存術が最も多く、その実施割合は59.3%である[2]。この乳房温存術は、化学療法および放射線療法を併用することで局所再発率が大きく減少するエビデンスが示されており[3,4]、乳房温存術後に補助療法を実施する症例が多く、多くの医療機関において増加している。

近年になり、乳房温存術後の補助療法の実施順序の違いによる患者アウトカムの差に関するエビデンスが欧米において徐々に蓄積されつつある。具体的には、『化学療法・放射線療法の同時併用』は『化学療法実施後の放射線療法の実施』と比べて、再発率に差がないか[5,6]、あるいは、再発率が低い[7,8]といった関連性が報告されている。また、実施順序のみならず、放射線療法の適切な実施時期に関する研究もまた活発な議論がなされている。その大半は観察研究であるため、結果の解釈には慎重を要するが、放射線療法を早期に実施することの有用性が総じて認められる傾向にある。さらにメタ・アナリシスによれば[8]、放射線療法の実施の遅れと乳癌の局所再発率の増加が明らかとなるなど、乳房温存術実施後から2ヶ月以内に放射線療法を実施することの有効性が報告されている。

目的

本研究の目的は、乳癌診療に関する既存のエビデンスを参考にした上で、乳癌患者に対する乳房温存術の術後補助療法の診療パターンを、外来および入院医療の両側面から多施設横断的に可視化することである。具体的には、以下の分析を行う。

- 1) 術後補助療法（放射線療法・薬物療法）の実施状況
- 2) 乳房温存術後補助療法の実施順序パターン
- 3) 乳房温存術実施症例における診療パターン
- 4) 乳房温存術実施日から放射線療法初日のインターバル

方法

1. 解析対象施設

本研究は、乳房温存術を施行した症例に対する補助療法の実施状況について、診療のパターン（組合せ方法および順序）と術後経過日数に着目して解析するものである。本解析を実施するためには、手術後に実施された個々の処置について、入院から外来に渡り途絶えることなく観察可能な施設を対象にすることが不可欠となる。さらに、放射線療法には専門の治療装置（リニアック；直線加速器）が必要となるため、解析対象施設は、当該設備を有する施設に限定される。また、各施設の診療パターンの代表性を確保する観点からは、ある一定数の症例数を有する施設を対象にすることが求められる。したがって、本研究では、以下の条件を満たす施設のみを解析の対象とした。

- 1) リニアック（直線加速器）を有する施設。

2) 外来 E・F ファイルを継続して 5 ヶ月以上提出している施設 (補助療法の所要期間に関する科学的エビデンスは未だ確立していないものの、手術後 5 ヶ月以内に大半の治療プロセスが一段落すると考えられる)。

3) 分析対象期間 (2006 年 4 月～2008 年 3 月) における術後放射線療法の症例数が 10 件以上の施設。

2. 解析対象症例

本研究にて対象とした症例は、同一の施設において、乳房温存術および術後補助療法を実施した症例とした。なお、この条件を確認するために、乳房温存術後 5 ヶ月以上の外来 E・F ファイルが利用可能な症例のみを解析対象とした。

データベースより「DPC コード」上位 6 桁が「090010」、および「最も医療資源を消費した傷病名」の ICD10 コードが「C50」である症例を乳癌症例として抽出した。手術 (乳房温存術) の実施状況は、K コードおよび手術名から検索し、補助療法 (放射線療法・薬物療法) は、レセプト電算コードを利用して、DPC データの F ファイルから同定した。

結果

1) 術後補助療法 (放射線療法・薬物療法) の実施状況

1-1: 術後補助療法の概要

乳房温存術後の放射線療法は、5 病院全体でおよそ半数以上の症例において実施されていた。また、放射線療法を実施した症例では、薬物療法を併用する症例が半数を占め、病院別の割合の範囲は 53.8～100%であった。放射線療法を実施しない場合、5 病院平均で 91.7%の症例において薬物療法が実施されていた。なお、放射線療法・薬物療法ともに実施していない症例が 5 病院で計 5 例を認めたが、当該症例は、乳房温存術後に他の施設に転院・通院した症例と思われる。

1-2: 放射線療法実施症例における薬物療法の実施状況

放射線療法を実施した症例に限定し、薬物療法の実施状況について分析した。病院によって薬物療法の実施方針に非常に大きな特徴が認められた。病院 A では、薬物療法として「化学療法とホルモン療法を併用」する割合が、放射線療法実施症例全体の 64.7%を占めていた。病院 B、病院 C、病院 E では、放射線療法実施症例のうち半数以上の症例において、「ホルモン療法のみ」を実施していた。一方、病院 D では、「放射線療法と薬物療法を併用しない」症例の割合が、他の施設に比べて非常に高いことを認めた。

1-3: 放射線療法未実施症例における薬物療法の実施状況

放射線療法を実施しなかった症例に限定し、薬物療法の実施状況について分析した。放射線療法実施症例に比べると、放射線療法未実施症例では、「化学療法のみ」を実施する症例の割合が高いことが明らかとなった。特に、病院 E では、その割合が 90.0%に達していた。一方、病院 A は、「化学療法のみ」、「ホルモン療法のみ」、「化学療法とホルモン療法の併用」の割合がそれぞれ 30%前後を占めて、病院としての明確な傾向が見られなかった。病院 B、病院 C、病院 D については、症例数が少ないため薬物療法の診療パターンを観察するには至らなかった。

2) 乳房温存術後補助療法の実施順序パターン

病院 A は、後述した 1-2 において、「化学療法とホルモン療法を併用」する割合が高いことを認めたが、「ホルモン療法」よりも「化学療法」を先行して実施する割合が 2.5 倍高かった (25% vs. 10%)。一方、病院 B、病院 C、病院 E では、「ホルモン療法のみ」を実施する割合が高かったが、放射線療法前に「ホルモン療法」を先行して実施する割合も高いことがわかった。病院 D は、「薬物療法を併用」する割合が低いことが本解析において反映され、放射線療法前に「薬物療法」を実施する割合は、他の 4 施設に比べて非常に低い実態が示された (43.5% vs. 他 4 施設平均: 12.0%)。欧米における先行研究では、『化学療法・放射線療法の同時併用』の有用性が認められつつあるが、このような診療パターンは、5 施設ではほとんど認められなかった。

3) 乳房温存術実施症例における診療パターン

3-1: 乳房温存術実施症例における診療パターン (1)

病院 A の診療の特徴は、他の施設に比べて、「化学療法とホルモン療法」を、放射線療法に先行して実施する傾向がみられる。病院 B の診療の特徴は、放射線療法を実施する前に、「化学療法あるいはホルモン療法」を先行して実施する割合が他の施設よりも高いことが認められる。病院 D は、乳房温存術後に続いて「化学療法」を実施する症例の割合が高く、「ホルモン療法」を併用する割合は低い実態がみられる。病院 B および病院 C は、放射線療法の実施“前後”ともに「ホルモン療法」を実施する傾向にあった。

3-2: 乳房温存術実施症例における診療パターン (2)

乳房温存術後に「放射線療法を実施しない」診療パターンは、病院 B においては当該症例の割合が小さかった。しかし、放射線療法のみを他の施設で受診している可能性は否定できない。“術前”に「化学療法あるいはホルモン療法を実施」する診療パターンは、病院 A および病院 E において、その割合が他の施設に比べて高い傾向にあった。

4) 乳房温存術実施日から放射線療法初日のインターバル

4-1: 薬物療法の実施状況別のインターバル

薬物療法の有無別に乳房温存術実施日と放射線療法初日のインターバルを解析した。薬物療法を実施しない症例では、概ね全ての症例が乳房温存術実施後 30~90 日の間に放射線療法が開始されていた。病院 D の 3 症例において放射線療法の開始が遅れた理由は明らかではない。一方、薬物療法を実施した症例では、病院 B、病院 E はインターバルが大きく 2 群に分かれている。後述する (2) や (3) の結果を踏まえれば、インターバルが短い群はホルモン療法実施群、長い群は化学療法実施群と考えられる。病院 A では、薬物療法を実施した症例は総じてインターバルが 90 日以上要していた。

4-2: 化学療法実施状況別のインターバル

化学療法の有無別に乳房温存術実施日と放射線療法初日のインターバルを解析した。病院 B、病院 C、病院 E は、総じて術後 3 ヶ月以内に放射線療法が開始していることが認められる。一方

病院 A では、半数以上の症例においてインターバルが 120 日を越えている実態が明らかになった。化学療法を実施した症例に限定すると、病院を問わず大半の症例が術後 90 日以内の放射線療法を開始することができていなかった。考えられる理由としては、近年になって有効性が確認されつつある、放射線療法と薬物療法の同時併用という診療プラクティスを選択していないためであると思われる。

4-3: ホルモン療法実施状況別のインターバル

ホルモン療法の有無別に乳房温存術実施日と放射線療法初日のインターバルを解析した。ホルモン療法を実施していない症例において、術後経過日数が 90 日を越えている症例が散見されるのは、(2) の分析から、化学療法を実施しているためであると解釈可能である。一方で、ホルモン療法を実施した症例では、大半の症例が乳房温存術後 90 日以内の放射線療法を実施可能である実態が認められた。

考察

本研究は、本邦における術後放射線療法の診療パターンを、多施設を対象に定量的に明らかにする、我々の知る限り最初の研究である。本研究により、乳癌症例における補助療法の診療パターンは、放射線療法・薬物療法の実施状況および放射線療法の実施時期において施設間でのバラツキが認められた。とりわけ興味深いのは、同一施設内においても、放射線療法の実施時期にバラツキが観察されたことである。わが国においてはエビデンスの蓄積が十分ではないものの、諸外国において術後放射線療法の早期実施が推奨されていることに鑑みれば、乳癌症例における補助療法の実施方法について、改善の余地が多々残されていることが示唆される。

本邦では、入院時および外来時における個々の診療行為を逐一記録可能な貴重なデータベースを備えているにもかかわらず、このデータベースを活用した多施設研究が十分に実施されてこなかった。医療機関において提供される医療の質および安全性を維持・向上するためには、診療プロセスを記述する研究が不可欠である。本研究は、入院および外来に渡って放射線療法や薬物療法の実施が求められる乳癌症例を対象にした研究を試験的に行ったものであるが、診療プロセスを可視化することで初めて観察可能な改善事例を具体的に提示することができた。

今後求められる分析は、他の癌領域についても同様の解析を拡大することである。個々の診療行為を全て把握可能な本邦のデータベースは、癌診療の評価において最大限にその強みを発揮可能であると考えられる。また、施設内あるいは施設間において診療のバラツキが認められた場合には、その発生原因を探索する研究も必要である。すなわち、本解析においては病院 A において、乳房温存術実施日と放射線療法開始日のインターバルが、他施設に比べて長く、さらに症例によってその実施期間が大きく異なっていた。この結果に対して、施設 A の診療体制の充実度（放射線専門医、内科腫瘍医の配置など）を他施設と比較する研究が求められる。診療の質が各施設の機能の充実度と関連するかどうかの検証と、診療の質を高める上で必要になる資源に関する研究が今後の課題として位置づけられよう。

参考文献

1. 日本乳癌学会学術委員会. 乳房温存術ガイドライン(1999). *乳癌の臨床* 2000;15:147-156.
2. Sonoo H, Noguchi S. Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004-2006. *Breast Cancer* 2008;15:3-4.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
5. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, *et al.* Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940.
6. Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, *et al.* A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:161-167.
7. Toledano A, Azria D, Garaud P, *et al.* Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol* 2007;25:405-410.
8. Rouesse J, Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, *et al.* A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1072-1080.
9. Huang J, Barbera L, Brouwers M, *et al.* Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-563.

F. 心不全診療ガイドラインに沿った薬物療法の
関連因子の同定と処方パターン間の医療資
源消費の比較

心不全診療ガイドラインに沿った薬物療法の関連因子の同定と 処方パターン間の医療資源消費の比較

要約

【目的】

心不全の診療ガイドラインは EBM に基づく薬物治療としてアンギオテンシン転化酵素阻害薬 (Angiotensin Converting Enzyme inhibitor, 以下 ACE-i)/ アンギオテンシン I 受容体遮断薬 (Angiotensin I Receptor Blocker, 以下 ARB)およびβ遮断薬 (Beta blocker, 以下 BB)の積極的使用を推奨しているが、諸報告ではしばしば処方率が低いことが指摘されている。

【目的】

ACEi/ARB (以下 A/A)、BB の投与に関連する因子を同定し、併せてこれらの薬物の処方率の高低が医療の質と経済性にどのように影響するかを評価する。

【方法・結果】

18 施設の 1860 症例を対象にロジスティック解析を行い関連因子群を同定した。また、AA および BB のそれぞれにつき、処方率の高低で施設を二群に分け、在院日数、1 入院医療費、1 日あたり入院費について比較した。A/A と BB の処方のオッズ比を共通して上昇させる因子には、基礎疾患としては高血圧関連心疾患および心筋症が存在し、経口薬剤としては A/A、BB、利尿剤、スピロラクトン、ジギタリス、スタチン、静注剤のカルペリチドおよび血漿 BNP 検査、スワンガンツカテーテル利用があった。また A/A では糖尿病合併時にオッズ比は上昇し、腎機能障害は影響を与えなかった。BB では虚血性心疾患でのオッズ比の上昇がみられた。一方で年齢、(450 床未満の施設での)循環器科医師の存在および喘息はオッズ比を低下させた。A/A および BB のそれぞれの二群において、在院日数、1 入院医療費、1 日あたり入院費については有意差を認めなかった。

【考察】

A/A と BB の処方率に影響する因子群が同定された。心不全診療ガイドラインが遵守される場合に処方率が高くなる傾向がみられた。医療資源消費については、今研究では有意差は検出できなかった。

背景および目的

高齢化社会において心不全の有病率や発症率は増加し続け、公衆衛生上及び医療経済上の大きな問題となりつつある。米国心臓病協会の報告(2008年)によると、米国では約530万人の心不全患者が存在し、毎年約50万人が新たに心不全の診断をうけ、約30万人が心不全を主因として死亡している¹⁾。わが国における心不全の有病率、発症率および死亡率の公的データは乏しいが、有病率は36-240万人とする推計もある²⁾。2006年の厚生労働省の人口動態調査によれば、心疾患(高血圧性を除く)死亡者総数約17万人中、心不全による死亡は約5.8万人と34%を占め、粗死亡率は人口10万人あたり46.3人で全死因の5.4%を占めている。また、わが国では心不全に要する医療費の算定は困難であるが、ひとつの試算によれば1兆円を超えともいわれる³⁾。

このような背景下、心不全の診療ガイドラインはEBMに基づく薬物治療としてAngiotensin Converting Enzyme-inhibitor(ACE-i)/AngiotensinI Receptor Blocker(ARB)およびBeta-Blocker(BB)の積極的使用を推奨しているが、国内外の報告ではしばしばその低処方率が指摘されている。その要因としてさまざまな理由が考えられるが、これまでわが国においてDPC(Diagnosis Procedure Combination)データを利用して、その処方に関連する因子を系統的に研究した報告はみられない。今回、われわれはACEi/ARB(以下A/A)およびBBの処方割合に関わる因子を探索した。併せて投与率の高低が医療の質と経済性にどのように影響するかを評価した。今後わが国では高齢化社会の進行にともない、ますます心不全患者が増加していくことが予想される。本邦の心不全の疫学的状況および中心的な薬物療法のなされる枠組みを考察し、ガイドライン遵守の推進要因を研究することは、医療資源の適正利用の上からも重要であると考え。

方法

1. 研究のセッティング

QIP(Quality Improvement/Indicator Project)データ、及びアンケートデータを利用した。QIPとは当教室が主管するプロジェクトで、全国の任意の参加希望医療機関より医療管理データであるDPCデータの提出をうけ、診療のプロセスや経済性を反映する数値指標を分析し、その情報を参加施設へフィードバックすることで診療の質の向上に寄与することを目的としたプロジェクトである。2007年末の時点で全国の45施設の医療機関が参加した。これらの参加施設の多くは管理型臨床研修指定病院であり、救急医療に取り組む全国各地域の中核病院である。なお、QIPは京都大学医学部の倫理委員会の承認を受けている。

2. 研究対象

DPCデータを用い、2007年1月から12月までに42施設を退院した、ICD10codeによる主傷病名、最も医療資源を費やした病名が心不全(I50\$)の患者から、20歳未満、予定入院及び24時間以内の死亡症例を除いた4237例を選択。さらにNYHA分類の登録された2228例中、1施設につき20症例以上のNYHA分類および医療費の記載された18施設の1860症例を対象に解析をおこなった。

3. データ解析

ベースラインのデータとして施設特性(ベッド数、循環器専門医の存否)、患者の臨床的特性(性、年齢、NYHA 分類)、基礎心疾患、入院時併存症、薬物治療(退院時内服治療、点滴治療)、手術・手技、検査、などを用いた。すべての連続変数は、mean±SD で表す。まず、A/A および BB の処方割合に関わる因子を同定するためにロジスティック解析を行った。従属変数に A/A の投与の有無、独立変数には潜在的に処方と関連する単変量解析の因子を多変量回帰モデルに投入した。BB についても同様の処理を行った。これら薬剤の投与の関連因子としての各変数の選択の妥当性を評価するために ROC 曲線による AUC(Area Under the Curve)をもとめ回帰式の妥当性を検証した。その後、AA および BB のそれぞれにつき、下記で定義する O/E 値の高低で施設の二群分けを行った。初めに 18 施設(1860 症例)毎の、AA、BB の観察投与割合 O 値(Observed value)を算出、またロジスティック回帰モデルにより得られた施設毎の予測投与割合 E 値(Expected value)を算出した。前者を後者で除し O/E 値を求めた。この O/E 値=1 を基準に AA、BB 各薬剤につき O/E 値<1、O/E 値>1 の高低の二群に分けた。次に、在院日数、1 入院医療費、1 日あたり入院費について、ステップワイズ法による重回帰分析を利用しリスク調整した。最後に A/A および BB のそれぞれにつき、二群で在院日数、1 入院医療費および 1 日あたり入院費について、t 検定、Mann-Whitney の U 検定をおこない、両群を比較した。

結果

患者特性を Table 1 に示す。対象施設数は 18 で、ベッド数 450 床未満の施設が 8 施設でこれらの病院の症例数は 656 例(35%)、ベッド数 450 床以上が 10 施設でこれらの病院の症例数は 1204 例(65%)であった。循環器科のある施設が 15 施設、ない施設が 3 施設あり、この 3 施設はいずれも 450 床未満の施設であった。

1. Patient characteristics

男性 919 名(49%)、女性 941 名(51%)、平均年齢は 79±12 歳、男性は 75±12 歳、女性は 82±11 歳であった。10 歳毎の年齢階級でみると 80-89 歳が最多頻度の年齢階層であった (Fig1)。NYHA 分類は I/II 群:695(39%)、III/IV 群 1165(63%)と中高度の重症者が過半を占めた。

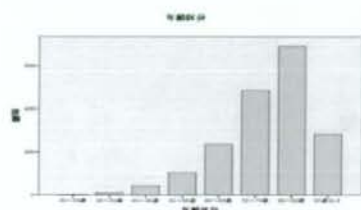


Fig 1. 年齢階級

2. Underlying heart disease

急性心筋梗塞を含めた虚血性心疾患は 444 例と、全体の 24%を占めた。高血圧の関与が考えら

れた症例は763例(41%)であった。また、弁膜疾患は258例(14%)、心筋症は73例(4%)と心不全の主要な基礎心疾患として頻度は高くなかった。

3. Comorbidity

糖尿病が348例(19%)、心房細動が422例(23%)、腎機能障害が241例(13%)及び脂質異常症が209例(11%)を占め心不全の合併症として注目された。

4. Medication Use

ACE-i単独の使用例が351例(19%)、ARB単独が636例(34%)またACE-iとARBの併用例が108例(6%)にみられ、ACE-iかARBのいずれか1剤でも使用されたケースA/Aが59%であった。これらの薬剤投与の最多頻度の年齢層は、50-59歳であった(Fig2.)。BBについては592例(32%)で、投与の最多頻度の年齢層は、30-39歳で、50才以降は、投与割合は漸減し、80歳以上では20.7%に使用された(Fig3.)。利尿剤(ループ系及びサイアザイド系)の使用は心不全治療薬剤中、最多頻度で1608例(87%)と極めて高率であった。スピロノラクトンの使用も830例(45%)と高かった。心不全急性期に使用される静注用薬剤については、わが国で開発されたANP製剤であるカルベリチド(海外はBNP製剤のネチリシド)が634例(34%)利用され、これはカテコラミン類の使用頻度370例(20%)よりも高かった。またミルリノンの使用は47例(3%)にとどまった。

5. Operation/Procedure

PCI(Percutaneous Coronary Intervention)は74例(4%)、Swan-Gantz catheter (S-G)は201例(11%)で試みられていた。

6. Laboratory test

BNP(Brain Natriuretic Peptide)が931例(50%)で測定されていた。

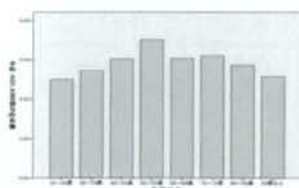


Fig 3. BB の使用年齢層

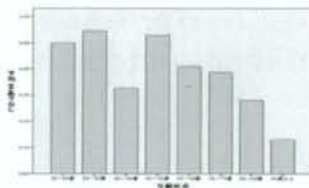


Fig 2. ACE-i/ARB の使用年齢層

Table 1. Baseline Clinical Characteristics, n (%) (N=1860)

Gender:Male	919(49)
Age:Ave.(Male/Female)	79±12(75±12/82±11)
NYHA I II/III IV	695(37)/1165(63)
Bed size:450 >/450 ≤	656(35)/1204(65)
Existence of Cardiologists(-/+)	154(8)/1706(92)
Underlying heart disease	
Ischemic	393(21)
Acute Myocardial Infarction	51(3)
Valvular	258(14)
Cardiomyopathic	73(4)
Hypertensive	763(41)
Comorbidity	
Diabetes Mellitus	348(19)
Renal dysfunction	241(13)
Anemia	67(4)
Atrial fibrillation	422(23)
Ventricular Tachycardia	66(4)
Bronchial asthma	59(3)
Dyslipidemia	209(11)
Medication	
ACE-i	351(19)
ARB	636(34)
ACE-I and ARB	108(6)
Beta-blockers	592(32)
Spironolactone	830(45)
Diuretics	1608(87)
Digitalis	420(23)
Nitrate	467(25)
Warfarin	505(27)
Statin	336(18)
Carperitide	634(34)
Milrinone	47(3)
Cathecolamin	370(20)
Operation/Procedure	
Swan-Gantz catheter(S-G)	201(11)
PCI	74(4)
Laboratory check	
BNP test	931(50)

A/A および BB の処方確率を求めるロジスティック回帰による Multivariate Analysis Model についての ROC 曲線を Fig.4,5 に示す。A/A では、Area Under the Curve(AUC)=0.789, $p < 0.01$, 95%CI: 0.768-0.809, BB は AUC=0.806, $p < 0.01$, 95%CI: 0.785-0.827 と高い検出度を得た。Univariate Analysis を施行し有意 ($p < 0.05$)であった変数を Multivariate Analysis Model に投入した結果は Table2.で示される。

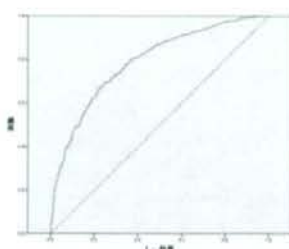


Fig 4. ACE-i/ARB 投与の ROC 曲線

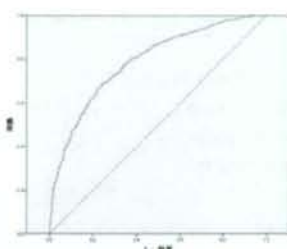


Fig 5. BB 投与の ROC 曲線

Table 2. ACE-i/ARB and BB Multivariate Analysis

	*p	*OR	*CI	+p	+OR	+CI
Female/Male				0.156	0.842	0.664-1.068
Age75>/75≤	0.665	1.056	0.824-1.354	0	0.599	0.463-0.775
NYHA I II/III IV	0.184	1.164	0.930-1.457	0.376	1.118	0.874-1.429
Bed size:450>/450≤	0.195	0.861	0.687-1.080	0	1.882	1.401-2.529
Cardiologist(+/-)				0	0.264	0.168-0.414
Ischemic	0.623	1.071	0.814-1.411	0.024	1.375	1.043-1.813
AMI	0.105	1.862	0.877-3.950			
Valvular	0.067	1.336	0.980-1.821			
Cardiomyopathic	0.018	2.036	1.131-3.666	0.005	2.231	1.274-3.908
Hypertensive	0	4.006	3.183-5.041	0	1.599	1.254-2.038
Diabetes Mellitus	0.008	1.486	1.110-1.988	0.042	1.345	1.011-1.790
Renal dysfunction	0.4	0.87	0.630-1.203	0.002	1.688	1.204-2.369
Anemia				0.113	0.563	0.276-1.146
Atrial fibrillation				0.784	1.043	0.774-1.405
Ventricular Tachycardia	0.079	1.753	0.938-3.276	0.038	1.843	1.036-3.279
Bronchial asthma				0.045	0.410	0.171-0.961
ACE-i/ARB				0	1.655	1.268-2.160
Beta-blockers	0.001	1.585	1.219-2.061			
Digitalis	0	1.64	1.247-2.157	0.015	1.408	1.068-1.858
Diuretics	0	2.301	1.644-3.222	0.407	1.184	0.795-1.784
Spironolactone	0.003	1.418	1.129-1.780	0.007	1.400	1.097-1.786
Warfarin	0.711	0.952	0.733-1.236	0	2.034	1.557-2.659
Statin	0	2.899	2.062-4.074	0	2.6	1.945-3.478
Carperitide	0.013	1.361	1.068-1.734	0	2.112	1.658-2.689
Milrinone	0.487	1.316	0.607-2.852	0.418	1.309	0.682-2.513
Swan-Ganz Catheter	0.001	1.946	1.305-2.902	0.007	1.641	1.147-2.349
PCI	0.011	2.503	1.231-5.091	0.894	0.961	0.535-1.727
BNP check	0	1.796	1.448-2.228	0.003	1.421	1.125-1.795

cut offのある変数については、未満が reference.それ以外の変数では、なしが、ありに対する reference

A/A : *p, *OR(Odds Ratio), *CI(95%confidence interval) BB: +p, +OR, +CI

Table3,4,5に、在院日数、一入院医療費および一日当たり入院医療費が、A/A 高投与群、A/A 低投与群および BB 高投与群、BB 低投与群のそれぞれの場合において、調整前と、調整後の場合について検討した結果を示す。両ケースで t-検定および Mann-Whitney 検定を行ったが、いずれの指

標においても有意差は認めなかった。

Table 3. A/A および BB 投与群別の平均在院日数の比較

薬剤別	平均在院日数(単位:日)			
	A/A		BB	
	High-G	Low-G	High-G	Low-G
高低群	11Hps(922)	7Hps(938)	11Hps(880)	7Hps(980)
crude	25.7±5.5	27.4±5.8	26.6±6.7	26.9±6.7
p-value		0.531		0.93
adjusted	25.1±4.3	26.9±4.6	25.2±3.0	26.8±5.3
p-value		0.428		0.402

Table 4. A/A および BB 投与群別の一入院医療費の比較

薬剤別	一入院医療費(単位:万円)			
	A/A		BB	
	High-G	Low-G	High-G	Low-G
高低群	117.1±36.6	112.9±42.9	118.8±28.9	111.8±46.1
crude				
p-value		0.827		0.699
adjusted	114.9±29.0	110.3±15.9	109.3±12.2	114.7±25.8
p-value		0.711		0.457

Table 5. A/A および BB 投与群別の一泊あたり入院医療費の比較

薬剤別	一泊あたり入院医療費(単位:万円)			
	A/A		BB	
	High-G	Low-G	High-G	Low-G
高低群				
crude	5.1±1.4	4.5±1.1	5.0±1.3	4.6±1.3
p-value		0.403		0.525
adjusted	5.1±0.8	4.5±0.8	4.9±0.7	4.7±0.9
p-value		0.117		0.694

考察

1. Baseline Characteristics

これまで心不全の有病率、発症率は最終的には女性で高いことが指摘されているが、うっ血性心不全による入院患者を対象とした本研究では、男女比は、49:51と殆ど等しかった。最近のADHERE、OPTIMIZEなど登録データを利用した4万症例を超える報告でも、男女比はそれぞれ49:51、50:50となっており、うっ血性心不全による入院患者の割合は、おおまかには男女ほ

ほぼ同等であると考えられた。年齢については今研究は、Table6.に示した全ての研究のなかで79±12歳と最高齢であった。これは今研究の参加病院が国内全域にわたる救急医療の第一線に携わる教育病院で参加登録数も比較的多い事から、現在の日本の心不全患者の年齢の実勢を反映している可能性がある。

基礎疾患については、心不全の基礎疾患として心筋梗塞を含めた虚血性心疾患が重要であるが、Table7.に示すように、本邦では心不全患者中、虚血性心疾患の占める割合は、Itohらの報告の32%から今研究の24%までと報告に大きな偏りは無い。また欧米の諸報告では33-68%とおよそ本邦の2倍程度である。最近のPCIなどの進歩に伴い、心筋梗塞急性期の死亡率が低下し虚血性心疾患による慢性心不全患者が増加していることが指摘されているが、今研究では虚血性心疾患の占める割合は今なお欧米と比較するとかなり低い。一方、虚血性心疾患を上回って高血圧の関与した心不全の患者が44%と多くを占めた。近年、収縮機能が正常でも心不全を発症するいわゆる拡張不全の患者が増えている事が指摘されている。全心不全症例中、拡張不全の患者が3-5割を占めるとの報告もある。この拡張不全例は高血圧、女性および高齢者で頻度が高い事が報告されているが、今研究では先行研究と比しこれらの要因の関与がいずれも高い。高血圧の関与の頻度の高さは症例数、地域性、男女比で当研究と背景が類似したTsutsuiらの報告でも報告されている。一方、先行研究では心不全の基礎疾患として拡張型心筋症が多く報告されているが今研究では4%と低い頻度であった。わが国における拡張型心筋症の有病率は人口10万人あたり15人程度と推定されているが、疾患の重篤性による大学病院、特殊機能施設などへの症例の集積が本研究との差異を生じている可能性が考えられる。また当疾患の診断基準の摘要も頻度に影響を与えた可能性が考えられる。

Table 6. 本邦及び海外の心不全の疫学研究

Reporters	Date	practice location	Setting	No.	Gender M/F(%)	Age	NYHA I/II/III/IV
Itoh	1992	Japan	1NCC	282	60/40	med.(51-70)	0/34/40/26
Tuchihashi	2000	Japan	1Univ.&4Hps	230	60/40	69±14	-/-/85/5
Shiba	2004	Japan	#26Hps.	1154	66.5/33.5	68±13	21/63./15/1
Tsutsui	2007	Japan	#235Hps.	2685	46/54	74±12	
Ohsaka,Izumi	2008	Japan.	1Univ.Hp	92	78/22	62±15	0/7/36/49
Present	2008	Japan	18Hps.	1860	49/51	79±12	11/26/30/33
SEOSI	1997	Italy	359Car.cent.	3921	60.4/39.6	67±12	7/44/36/13
EPICAL	1999	France	35Hps.	499	76/24	65±1	III/IV
EHFS I	2003	Euro	115Hps.	11327	53/47	71	I-IV
EHFS II	2006	Euro	133Hps.	3580	61.3/38.7	70±13	
EFICA	2006	France	60ICUs/CCs	599	59/41	73±13	(34)/22/9
ADHERE	2006	USA	274Hps.	45607	49/51	74±13	
OPTIMIZE	2007	USA	259Com&Uni	41267	49.7/50.3	73.1	

: 前向きコホート

Table 7. 心不全の基礎疾患

Reporters	IHD	DCM	Valvular..	Hypertensi ve.	Others.. unknown
Itoh	32	16	28	17	7
Tuchihashi	35	19	28	20	17
Shiba	25	28	28	13	6
Tsutsui	30	15	26	35	12
Ohsaka,Izumi	36	33	11	7	4
Present study	24	4	14	41	17
SEOSI	33	16	15	15	5
EPICAL	46	43	0.8	44	0.6
EHFS I	68	6	29	(53)	
EHFS II	54	19	34	(63)	
EFICA	46(22)			(60)	
ADHERE	50		21	(77)	
OPTIMIZE	54	18		17(66)	

2. A/A 投与の関連因子

心不全診療ガイドラインは A/A の使用を NYHAI~IV 度すべての症例において推奨している。今研究によれば A/A の投与率は、59%であった。諸報告をみると国内では 59.2-69.1%、国外においても 51-74.8%と報告されており、その使用割合に殆ど差はないと言ってよい。しかしながらわが国では欧米諸国と比し、ARB の使用頻度が極めて高率であることが特徴的である (Table 10.)。

その理由として ACE-i と ARB の薬価差や、乾性咳嗽に対する忍容性の低さなどが指摘されている。A/A の投与は、基礎疾患として高血圧が関連した場合のオッズ比が 4.01 と最も高かった。これは、A/A が元来、心不全よりも降圧剤として用いられた経緯から考えて妥当な結果であろう。また心筋症で用いられる場合もオッズ比 2.04 と比較的高い。A/A は前負荷・後負荷の軽減に加え、心筋の繊維化を抑制しリモデリングを緩和することが証明されており、その点を考慮した使用と考えられる。また合併症として、糖尿病でのオッズ比が 1.49 であった。これは近年、A/A が糖尿病性腎症の進展抑制に効果があるとする多くのエビデンスの集積とも関連すると思われる。

薬剤については利尿薬 (ループ、サイアザイド) でのオッズ比が 2.3 と高く、A/A が血清カリウム値を上昇させる場合があるのに対して、利尿薬はむしろカリウム値を下げる方向に働く薬剤の補完性の面から積極的に用いられている可能性が考えられる。また、心不全治療の標準薬剤と考えられる BB、スピロノラクトン、ジギタリス製剤の使用時にオッズ比は大きくなっている。また心不全急性期に用いられる静脈注射用製剤として、主に日本国内のみで使用される ANP (Atrio Natriuretic Peptide) 製剤であるカルペリチドは、血漿 BNP 値測定と並行し用いられる製剤であるが、いずれの場合においてもオッズ比は 1.36、1.80 と高かった。PCI および S-G は、主に急性冠症候群を中心とした虚血性心疾患の存在時に施行されるが、これらにおいてもオッズ比は上昇を示し