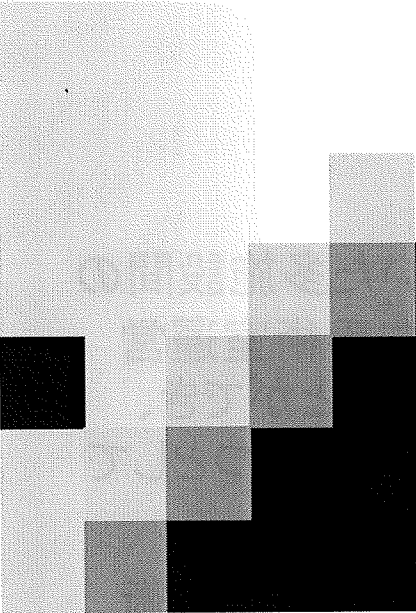




# 卵巣癌初回化学療法の治療パターンの分析

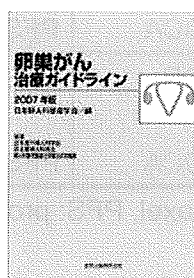
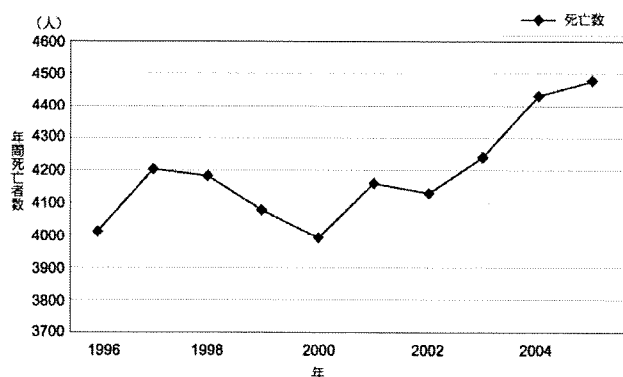
京都大学大学院医学研究科  
医療経済学  
白井貴子

1



## INTRODUCTION

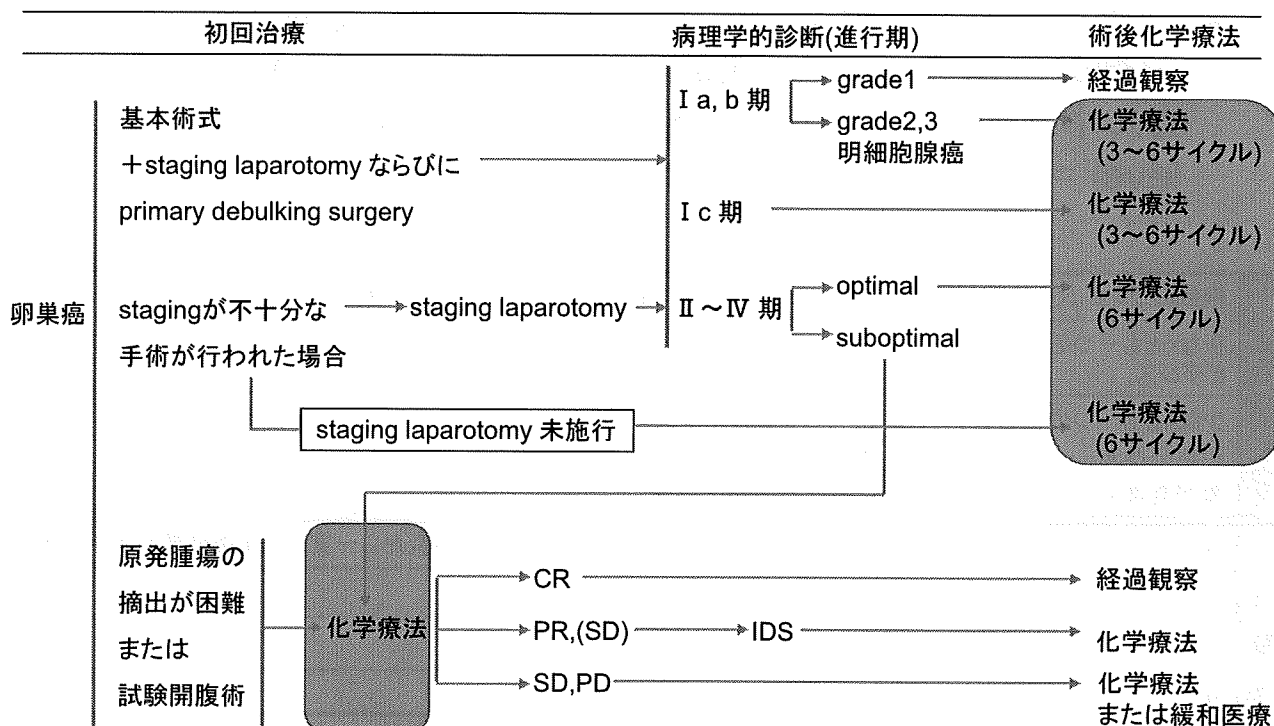
# 卵巣癌疫学



- 日本では年間約8000人が罹患し、4000人以上が死亡
- 予後不良(III-IV期患者の10年生存率は10%)
- 治療ガイドライン(日本婦人科腫瘍学会・2004年初版)
- 抗癌剤が奏効し、化学療法が治療に大きなウェイトを占めている

卵巣がん治療ガイドライン2007年版 <sup>3</sup>

# 治療フローチャート



CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease

# 卵巣癌の化学療法

| 著者(試験名)                                       | 症例                     | 薬剤                           | 結果                                           |
|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| McGuire (GOG111)<br>1996<br>N Eng J Med       | Stage III - IV<br>410例 | CPM+CDDP<br>vs.<br>PTX+CDDP  | PFS:13M OS:24M<br><br>PFS:18M OS:38M         |
| Piccart (OV-10)<br>2000<br>J Natl Cancer Inst | Stage IIb-IV<br>680例   | CPM+CDDP<br>vs.<br>PTX+CDDP  | PFS:11.5M OS:25.8M<br><br>PFS:15.5M OS:35.6M |
| duBois (AGO)<br>2003<br>J Natl Cancer Inst    | Stage II-IV<br>798例    | PTX+CDDP<br>vs.<br>PTX+CBDCA | PFS:19.1M OS:44.1M<br><br>PFS:17.2M OS:33.3M |
| Ozols (GOG158)<br>2003<br>J Clin Oncol        | Stage III<br>840例      | PTX+CDDP<br>vs.<br>PTX+CBDCA | PFS:19.4M OS:48.7M<br><br>PFS:20.7M OS:57.4M |

CPM: cyclophosphamide, CDDP: cisplatin, PTX: paclitaxel, PFS: progression-free survival, OS: overall survival

卵巣がん治療ガイドライン2007年版 <sup>5</sup>

## 初回化学療法

- 卵巣癌に対する標準的化学療法はタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、代表的なものとしてパクリタキセル(T)とカルボプラチン(C)の併用療法(TC療法)がある(Evidence level = I , Recommendation = A)。

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | 複数のランダム化比較試験のメタアナリシス、または複数のランダム化比較試験のエビデンス                                          |
| II  | 少なくとも一つのランダム化比較試験のエビデンス、または複数のよくデザインされた非ランダム化比較試験のエビデンス                             |
| III | 少なくとも一つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究のエビデンス、または比較研究、相関研究、症例比較研究など、よくデザインされた非実験的記述研究によるエビデンス |
| IV  | 専門委員会の報告や意見、または権威者の臨床経験                                                             |
| A   | タイプ I のエビデンスがあるか、またはタイプ II , III , IV に属する複数の研究から一貫した調査結果が入手できる                     |
| B   | タイプ II , III , IV のエビデンスがあり、調査結果は概して一貫している                                          |
| C   | タイプ II , III , IV のエビデンスがあり、調査結果が一貫していない                                            |
| D   | 体系的な実験的エビデンスがほとんどない、または全くない                                                         |

## TC療法

PTX 175～180mg/m<sup>2</sup>静注  
day1(3時間投与)  
CBDCA AUC 5～6静注  
day1(1時間投与)  
上記を3～4週間隔で3～6サイクル

- 世界的にコンセンサスを得ている標準治療

卵巣がん治療ガイドライン2007年版 <sup>7</sup>

## EBMと実地臨床

- 質の高い科学的根拠に基づいた治療によって、治療成績は改善される

Evidence of improving prognosis in heart failure  
Macintyre K *et al. Circulation* 2000; 102: 1126–1131.

- Evidenceに基づいた治療は必ずしも普及していない

Why don't physicians follow clinical practice guidelines?  
Cabana MD *et al. JAMA* 1999; 282: 1458–1465.

Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice  
Grol R *et al. BMJ* 1998; 317: 858–861.

# 卵巣癌化学療法の実態に関する 既存研究

|                           | Journal<br>(年)                 | 対象症例数<br>(治療年代)       | Taxan+<br>platinum |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------|
| duBois <i>et al.</i> (独)  | Int J Gynecol Cancer<br>(2005) | 299(IIb-IV)<br>(2001) | 77.6%              |
| McNally <i>et al.</i> (英) | Br J Cancer<br>(2003)          | 106<br>(1998-2001)    | 64%                |

## ■ 本邦の診療実態調査の現状

- 卵巣癌の標準化学療法がどの程度施行されているのか、診療実態を検討した報告はない

9

# 標準化の把握

## ■ 医療の質の観点から標準化の把握は重要

## ■ 調査方法

### □ カルテレビュー(従来)

- 精密な臨床情報
- 人的資源・時間・コストが掛かる

### □ Administrative data

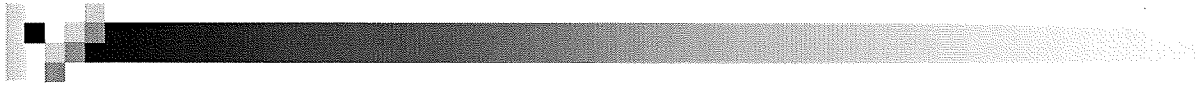
- 経営管理 (保険加入者の管理・病院や医師に対する支払い)目的で継続的に収集
- 情報は共通のフォーマットで入力される
- 多くの施設から大量の情報を入手できる



# DPCデータ

- Administrative dataのひとつ
- DPC基礎調査データ
  - 全退院患者サマリー・データ
  - 病名・手術情報・疾患重症度
  - 患者転帰(生死・機能的アウトカム)
  - 投薬・検査・処置などの時期と量

11



## 目的

- 卵巣癌の初回化学療法に関し、抗癌剤の選択・投与スケジュールなどの治療パターンをAdministrative data (DPCデータ)を用いて検討する

12  
303



# METHODS

13



## 使用したデータ

- QIPに参加する16施設で2003年4月～2006年12月に入院治療を受けた卵巣卵管癌症例

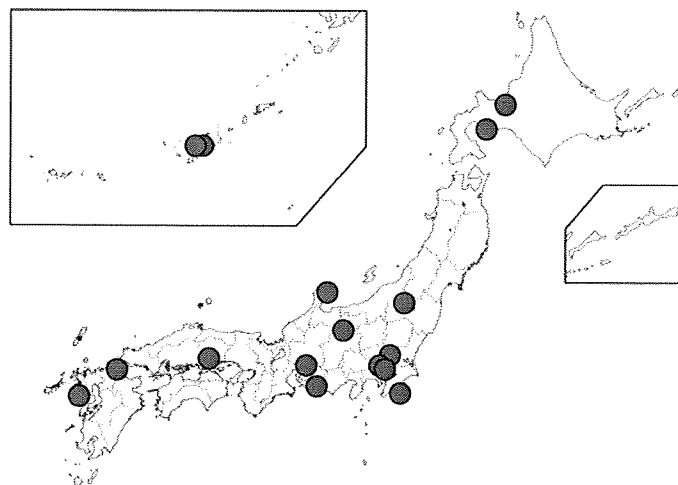
**QIP (Quality Indicator / Improvement Project)**とは

➤DPCデータを利用し、診療パフォーマンスを比較し医療の質を改善する活動

➤参加施設より提供を受けたDPCデータを定期的に収集・解析し、有意義なパフォーマンス指標の研究開発を行う

## 今回の対象病院の特徴

- 臨床研修指定病院
- 350床以上の病床
- 地域の中核病院
  - 大学病院やがんセンターは含まず



15

## 解析対象

- Inclusion criteria
  - 卵巣卵管癌で開腹手術が施行された症例
- Exclusion criteria
  - 悪性卵巣腫瘍の手術数が10例未満の施設
  - 再発症例
  - 術前に先行化学療法のある症例
  - 治療内容に入力不備のある症例



# DPCデータからの抽出情報項目

## ■ 対象例の抽出

- ICD10コードで、卵巣・卵管癌を示す症例
  - C56, C57.0
- 開腹術の手術コードを示す症例(下記のいずれかが施行されている)
  - K889(子宮付属器悪性腫瘍手術)
  - K888(子宮付属器腫瘍摘出術)
  - K636(試験開腹)
  - K641(大網切除)

## ■ 必要情報の抽出

- ・年齢 ・併存症 ・FIGO stage
- ・入退院日 ・治療施行日
- ・手術 / 化学療法の内容など

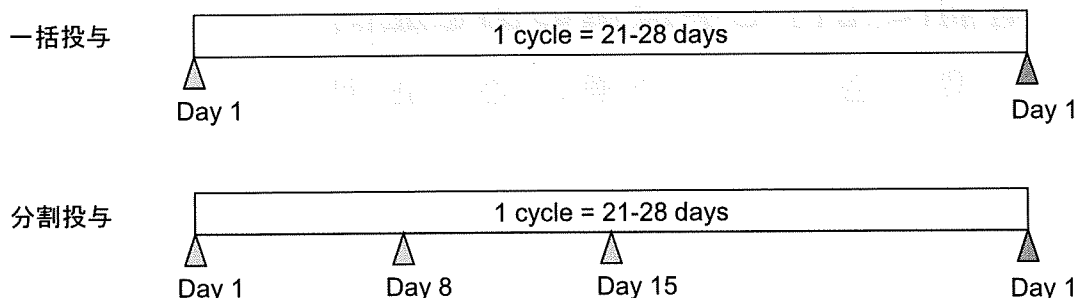
17

# Regimenと投与法の同定

## ■ 使用された抗癌剤からregimenを同定し以下の3群に分類

- Taxane-platinum (標準化学療法群)  
ex. PTX+CBDCA, DOC (docetaxel) +CBDCA
- Platinum without taxane (準標準化学療法群)  
ex. CPM+CDDP, CBDCA
- Non-platinum(非標準化学療法群)

## ■ 抗癌剤使用日より一括投与(Monthly投与)か分割投与(Weekly投与)かを同定 ▲



18  
306

# 解析

## ■ 検討項目

- ☐ Taxane-platinum(標準化学療法)群の選択割合
- ☐ 投与法(一括・分割投与)
- ☐ 手術から化学療法開始までの日数など

## ■ 比較

- ☐ 施設間
- ☐ 年齢群(65歳未満／65歳以上)
- ☐ ガイドライン発行前後の症例群(2004年まで／2005年から)

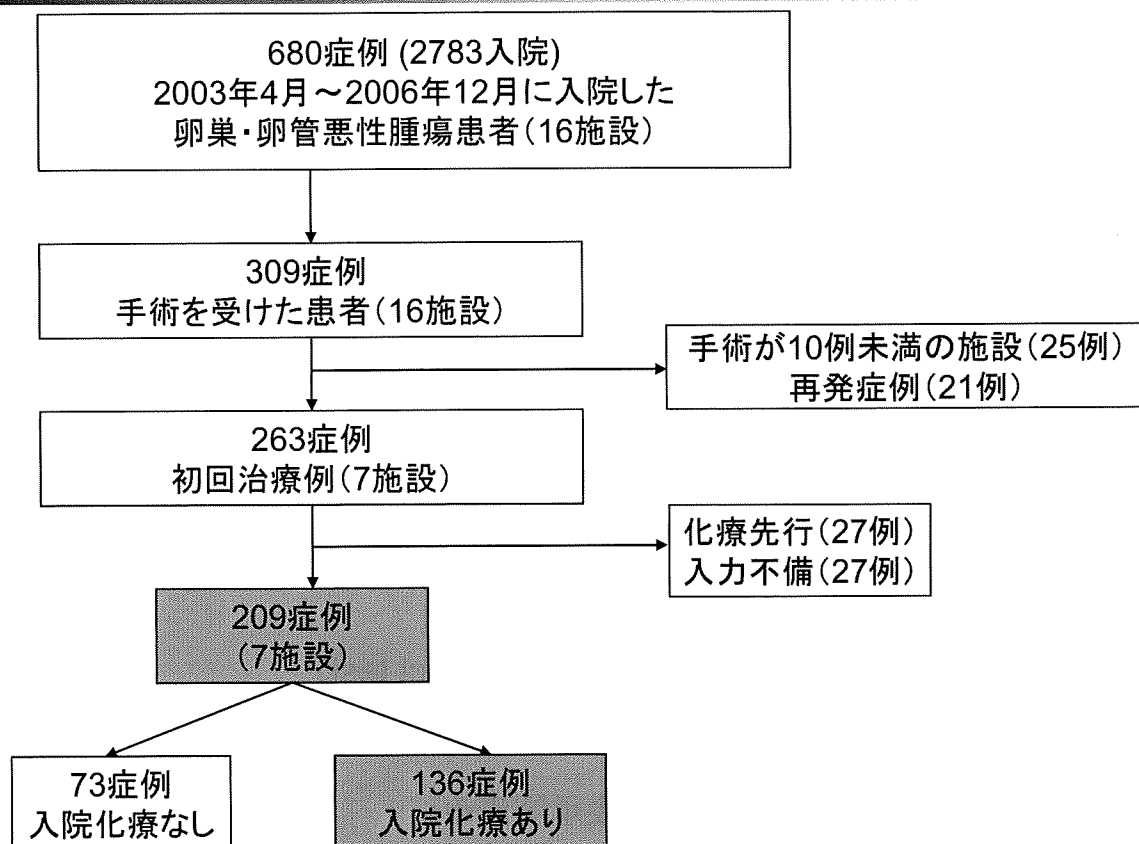
## ■ 統計解析

- ☐ 連続変数 t検定 分散分析
- ☐ カテゴリー値  $\chi^2$ 検定 (Fisher's exact test)
- ☐ 有意水準  $p < 0.05$

## ■ 倫理審査

- ☐ 京都大学医の倫理委員会承認済み

# RESULTS

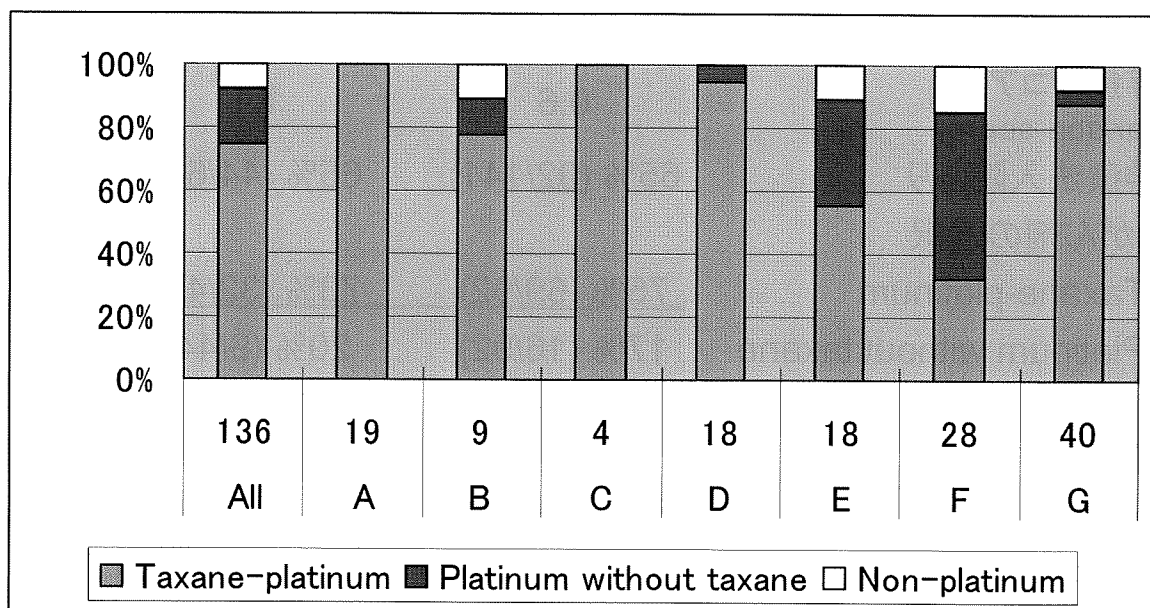


21

## 施設による比較(209 症例/ 7施設)

| Hospital<br>症例数                | All<br>209       | A<br>25        | B<br>13       | C<br>8       | D<br>35        | E<br>28        | F<br>42        | G<br>58        | p-value |
|--------------------------------|------------------|----------------|---------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| 平均年齢                           | 58.1             | 58.0           | 68.0          | 63.4         | 59.2           | 58.2           | 53.9           | 57.5           | 0.10    |
| 併存症スコア<br>(Charlson score)     | 0.8              | 0.7            | 2.2           | 0.5          | 1.3            | 0.2            | 0.3            | 0.7            | <0.001  |
| 化学療法入院あり                       | 65%<br>(136/209) | 76%<br>(19/25) | 69%<br>(9/13) | 50%<br>(4/8) | 51%<br>(18/35) | 64%<br>(18/28) | 67%<br>(28/42) | 69%<br>(40/58) | 0.48    |
| 抗がん剤の選択<br>Taxane-<br>platinum | 74%              | 100%           | 78%           | 100%         | 94%            | 56%            | 32%            | 87%            |         |
| Platinum<br>without taxane     | 19%              | 0%             | 11%           | 0%           | 6%             | 33%            | 54%            | 5%             | <0.001  |
| Non platinum                   | 7%               | 0%             | 11%           | 0%           | 0%             | 11%            | 14%            | 8%             |         |

## 抗がん剤の選択 (136症例 / 7施設)



23

## TC療法の施設比較 (91症例 / 7施設)

| Hospital    | All            | A             | B           | C             | D              | E            | F            | G              | p-value |
|-------------|----------------|---------------|-------------|---------------|----------------|--------------|--------------|----------------|---------|
| TC療法症例数     | 91             | 14            | 7           | 3             | 17             | 6            | 9            | 35             |         |
| 手術入院中の化療    | 73%<br>(66/91) | 64%<br>(9/14) | 0%<br>(0/7) | 100%<br>(3/3) | 76%<br>(13/17) | 67%<br>(4/6) | 78%<br>(7/9) | 86%<br>(30/35) | <0.001  |
| 投与法         |                |               |             |               |                |              |              |                |         |
| 一括投与        | 65%            | 93%           | 14%         | 33%           | 100%           | 17%          | 0%           | 74%            | <0.001  |
| 分割投与        | 35%            | 7%            | 86%         | 67%           | 0%             | 83%          | 100%         | 26%            |         |
| 手術から化療までの日数 | 19.2           | 22.5          | 31.9        | 14            | 16.5           | 17           | 17.6         | 17.9           | 0.008   |

## 年齢群による比較(209症例)

|                            | 65歳未満              | 65歳以上              | p-value |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 症例数                        | 141                | 68                 |         |
| 併存症スコア<br>(Charlson score) | 0.6                | 1.1                | 0.019   |
| 化学療法入院あり                   | 65% (92/141)       | 65% (44/68)        | 0.939   |
| 抗がん剤の選択                    |                    |                    |         |
| Taxane-platinum            | <u>75% (69/92)</u> | <u>73% (32/44)</u> |         |
| Platinum without taxane    | 17% (16/92)        | 20% (9/44)         | 0.906   |
| Non platinum               | 8% (7/92)          | 7% (3/44)          |         |
| 投与法                        |                    |                    |         |
| 一括投与                       | 68% (63/92)        | 43% (19/44)        | 0.005   |
| 分割投与                       | 32% (29/92)        | 57% (25/44)        |         |
| 手術から化療までの日数                | 16.8               | 19.4               | 0.198   |

25

## ガイドライン発行前後での比較(209症例)

|                            | 2004年まで            | 2005年以後            | p-value |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 症例数                        | 56                 | 153                |         |
| 平均年齢                       | 55.7               | 59                 | 0.164   |
| 併存症スコア<br>(Charlson score) | 0.5                | 0.9                | 0.092   |
| 化学療法入院あり                   | 66% (37/56)        | 65% (99/153)       | 0.854   |
| 抗がん剤の選択                    |                    |                    |         |
| Taxane-platinum            | <u>70% (26/37)</u> | <u>76% (75/99)</u> |         |
| Platinum without taxane    | 24% (9/37)         | 16% (16/99)        | 0.51    |
| Non platinum               | 6% (2/37)          | 8% (8/99)          |         |
| 投与法                        |                    |                    |         |
| 一括投与                       | 59% (22/37)        | 61% (60/99)        | 0.903   |
| 分割投与                       | 41% (15/37)        | 39% (39/99)        |         |
| 手術から化療までの日数                | 15.5               | 18.5               | 0.159   |

# DISCUSSION

27

## 考察①

- 入院による初回化学療法で標準治療が選択された症例は74%で、欧州の報告とほぼ同様(ドイツ77.6%, スコットランド64%)であった
- 標準治療の割合が極端に低い施設があり、施設間ではばらつきを認めたが、年齢や併存症との関係を示唆する所見はなかった
- TC療法では、治療例数の少ない施設で分割投与方法が選択されており、レジメンの使用経験と分割投与が関連する可能性があると考えられた

# 標準的初回化学療法オプション

- ドセタキセル＋カルボプラチン  
(DC療法)
- パクリタキセル＋カルボプラチン  
毎週投与法 (weekly-TC療法)
- イリノテカン＋シスプラチン  
(CPT-P療法)
- シクロホスファミド＋  
ドキシソルビシン＋シスプラチン  
(CAP療法)
- シクロホスファミド＋  
シスプラチン (またはカルボプラチン)  
(CP療法またはCC療法)
- シスプラチン単剤  
またはカルボプラチン単剤

卵巣がん治療ガイドライン2007年版 29

## 考察①

- 入院による初回化学療法で標準治療が選択された症例は74%で、欧州の報告とほぼ同様(ドイツ77.6%, スコットランド64%)であった
- 標準治療の割合が極端に低い施設があり、施設間でばらつきを認めたが、年齢や併存症との関係を示唆する所見はなかった
- TC療法では、治療例数の少ない施設で分割投与法が選択されており、レジメンの使用経験と分割投与が関連する可能性があると考えられた

## 考察①

- 施設のHigh volumeは患者の良好なoutcomeと関連する  
( Halm *et al.* 2002 , Chowdhury *et al.* 2007 )
- 卵巣癌の再手術率はHigh volumeな施設で低い  
( Elit *et al.* Gynecol Oncol 2002;87: 260-267 )
- 卵巣癌の予後はHigh volumeな施設で良い  
( Kumpulainen *et al.* Eur J Cancer 2006;42: 388-395 )
- 卵巣癌の標準化学療法の遵守はHigh volumeには無関係であり、臨床試験参加施設で高率  
( duBois *et al.* Int J Gynecol Cancer 2005;15: 183-191 )

31

## 化学療法のvariation

- 早期癌・高齢者・ヒスパニック系人種  
→化学療法が省略されるか単剤治療
- 高齢者と化学療法
  - 卵巣癌ⅢⅣ期患者の標準化学療法施行率  
47%(65歳以上) vs. 71%(65歳未満)  
( Munoz *et al.* J Clin Oncol 1997;15(11): 3408-15 )
  - 65歳以上の高齢卵巣癌患者  
65-69歳 88%に抗癌剤投与  
85歳以上では 43%のみ  
( Sundararajan *et al.* J Clin Oncol 2002;20: 173-178 )

32  
313



## 考察②

- 高齢群と若年群では、薬剤の選択は両群で差はなかったが、高齢群に分割投与が選択されていた
- これは化学療法による副作用・合併症の懸念から負担の少ない化学療法の選択、治療の省略など、高齢者には多彩な治療になるとの今までの研究報告を支持するものとする

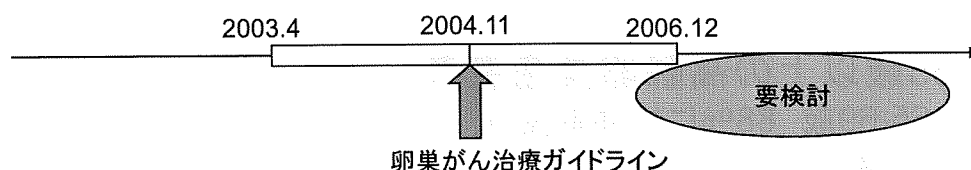
33

## ガイドラインと治療変化

- 日本で乳癌治療ガイドラインが発行されて、2年後から温存手術の施行率が増加した

Fukuda *et al.*

Int. Journal for Quality in Health Care 2009; 21(5): 372–378



## 考察③

- ガイドラインの発行前後で、薬剤の選択や投与法に大きな変化は認められなかった
- これはガイドライン発刊から2年までの検討で、ガイドラインの標準治療法の医療者への周知が不十分であった可能性があり、その後集積された症例での検討が必要である

35

## 本研究の限界

- 外来化学療法の欠如
  - 入院化療情報のない73例が外来化療を受けていても、本研究の化学療法の実態の解析に反映されない
- 一施設当たりの症例数が少ない
  - サブ解析における施設間比較に制約がある
- 利用できる臨床情報に制約
  - 病期・全身状態・併存症
- 結果の一般化
  - 本研究は一部の教育病院が対象

36  
315

## 結語

- DPCデータを用いて卵巣癌の入院初回化学療法を分析した
- 施設や患者年齢による、薬剤選択・投与法のばらつきが明示された
  - 標準化学療法の選択率が著明に低い施設の存在
  - 高齢者は分割投与法で治療
  - ガイドライン発行前後2年間では標準化学療法の選択率は有意差なし

37

## 結語

- Administrative dataを利用することにより、多施設・多くの症例を対象に、比較的容易に標準化の実態調査が可能
  - 治療が画一化された領域
  - 化学療法など、効果の高い標準治療が存在する領域
- 本研究はDPCデータの分析が標準的治療やガイドラインの普及や遵守状況等の検討に有用であり、今後の医療の質の評価と改善に関する情報を提供できる可能性を示している

38  
316



ご清聴ありがとうございました

39



## Administrative dataを用いた研究

### ■ SEER-Medicare

- ☐ Munoz et al. J Clin Oncol 1997
- ☐ Sundararajan et al. J Clin Oncol 2002
- ☐ Hershman et al. Gynecol Oncol 2004
- ☐ Goff et al. Gynecol Oncol 2006