

原告に対して十分に説明したと認めるに足りる証拠はない。かえって D 医師が、原告の洞調律が維持されていたため、原告の退院希望を制することなく受入れたことが窺われる(乙 A1・19 頁・90 頁・92 頁・93 頁)。

よって、D 医師は原告の抗凝固レベルが推奨レベルになるまでの間、入院を継続し、原告の状態を観察する注意義務を怠ったといえる。

→入院継続して観察する義務を認めている。

日本脳ドック学会の未破裂動脈瘤に関するガイドライン

岐阜地方裁判所平成 21 年 11 月 4 日判決

ア 平成 9 年の日本脳ドック学会のガイドラインは次のとおりである(鑑定)。

「6 未破裂動脈瘤

原則として手術的治療を検討する。手術適応は個々の症例について判断されるが、一般的に脳動脈瘤が硬膜内にあり、大きさが 5mm 前後より大きく、年齢がほぼ 70 歳以下の場合、その他の条件が手術を妨げない限り手術的治療が勧められる。手術が行われない場合は脳動脈瘤の大きさ、形の変化の観察が必要である。現時点では観察間隔あるいは観察項目を特定する確実な知見はないが、さしあたり 1 年以内に経過観察を行い、増大を認めた場合には手術を勧める。」

イ 平成 15 年の日本脳ドック学会のガイドラインは次のとおりである(鑑定)。

「推奨

1 未破裂動脈瘤が発見された場合は、その医学的情報について正確かつ詳細なインフォームド・コンセントが必要である。

2 脳動脈瘤が硬膜内にある場合は、原則として手術的治療(開頭術あるいは血管内手術)を検討する。

3 一般的に脳動脈瘤の最大径が 5mm 前後より大きく、年齢がほぼ 70 歳以下で、その他の条件が治療を妨げない場合には手術的治療が勧められる。ことに 10mm 前後よりも大きい病変には強く勧められるが、3,4mm の病変、また 70 歳以上の場合にも、脳動脈瘤の大きさ、形、部位、手術のリスク、患者の平均余命などを考慮して個別的に判断する。

4 手術が行われない場合は発見後、約 6 か月以内に画像による脳動脈瘤の大きさ、形の変化、症候の出現の観察が必要で、増大あるいは突出部(bleb)の形成が認められた場合には手術的治療を勧める。変化のない場合は、その後少なくとも 1 年間隔で経過観察を行う。観察期間中は喫煙、高血圧などの脳動脈瘤破裂の危険因子の除去に努める。脳動脈瘤が発見されなかった場合、3 年以内の再検査の必要性は低い。」

ウ 無症候性未破裂動脈瘤の破裂率及びこれに対する開頭術の危険性についての全国的な調査が平成 12 年ころから始まっていたが、本件手術がなされた平成 14 年当時はまだ中間報告も出ていなかった。

無症候性未破裂動脈瘤の破裂率及びこれに対する開頭術の危険性についてのエビデンスレベルの高い文献は、平成 19 年時点でも存在せず、そのため、平成 9 年と平成 15 年のガ

イドラインについての各医師の受け取りかたもそれぞれで、平成 15 年から平成 17 年にかけて、直径 5mm 未満の未破裂動脈瘤患者に対して、90%以上未治療とした施設は全体の 37.2%(164 施設中 61 施設)、90%以上治療しているとした施設は 6%(10 施設)であり、平成 17 年時点においても直径 5mm 未満の動脈瘤に対する統一的な診療方針は確立していなかった(乙 B9)。

エ 平成 15 年のガイドラインの前提とされた未破裂動脈瘤の破裂率と開頭手術による危険性は次のとおりであるが、平成 14 年当時その内容は脳神経外科医に広く知られていた。

(ア)無症候性未破裂動脈瘤の破裂率は、動脈瘤の大きさ等や報告例により年 0.05%から 2%と大きく幅はあるものの、無症候性未破裂動脈瘤全体としては破裂の危険性は年間約 1%程度である。

直径 5mm 未満のものは破裂しにくく、3 ないし 4mm 前後のものでは破裂率は 0.5%程度となる。

(イ)動脈瘤の部位に関しては、中大脳動脈上のものは、比較的破裂の危険性が低い。

(ウ)動脈瘤の形に関しては、突出部(ブレブ)を持ったものは破裂の危険性が特に高い。

(エ)多発性の場合に破裂の危険性が高まるとの報告もあるが、その程度を推定する知見はなく、多発性の場合に破裂の危険性が高まるとはいえない。

(オ)動脈瘤が破裂するとクモ膜下出血となり、患者の約 50%は死亡又は高度の後遺症に陥る。

(カ)無症候性未破裂動脈瘤の開頭手術による死亡率は 1%以下、後遺症出現率は 5%程度である。

(2)一期的手術の手術適応、手術の危険性及びメリット(乙 B1, 3, 8)

ア 両側の未破裂動脈瘤に対する開頭手術を一期的に行う例はあまりないが、国内外において行われた例はあり、患者の強い希望があれば施設によっては実施も検討される。

イ 一期的に行うことで、脳への侵襲が高くなり、頭部の固定が困難となるため、合併症発症の危険性が高まる可能性がある。また、全身麻酔の時間が長くなるため、全身麻酔に伴う合併症発症の危険性は高まる。

ウ 一度に手術が終了するため、時間と費用が節約できる。

→詳細に本ガイドラインが引用されている。

本件手術当時、無症候性の未破裂動脈瘤についての治療方針に関する統一的な指針はなく、破裂の危険性についてのエビデンスレベルの高い文献等は存在しなかった。

平成 9 年のガイドラインは、「一般的に脳動脈瘤が硬膜内にあり、大きさが 5mm 前後より大きく、年齢がほぼ 70 歳以下の場合、その他の条件が手術を妨げない限り手術的治療が勧められる。」としているが、直径 5mm 前後より小さい未破裂動脈瘤についての手術適応を全く否定したものとはいえない。

したがって、本件手術当時、直径 5mm 前後より小さい未破裂動脈瘤の手術適応の有無は、個々の症例の動脈瘤の破裂の危険性と開頭術による合併症等の危険性とを比較し、患

者自身の希望の程度をも考慮し、判断すべきものであったと認められる。

そこで、かかる観点から、本件左側手術及び一期的手術の適応の有無につき検討する。

(2)左側動脈瘤の破裂の可能性

ア。左側動脈瘤の部位、形状、大きさに関する術前の評価

証拠(甲 B1, 乙 B1, 8, 証人 P, 証人 O, 鑑定)によれば、左側動脈瘤は 2 つあり、いずれも血豆状で大きさは直径約 2 ないし 3mm であったこと、左側動脈瘤が血豆状であることは手術中の所見からしか診断できないため、術前には診断できないこと、手術前の時点で、被告病院の DSA の解像度が低く、左側動脈瘤が動脈瘤であると断定できないこと、それにもかかわらず、P 医師及び O 医師は、28 日の脳神経外科カンファレンスで左側動脈瘤を直径 2 ないし 3mm の大きさの脳動脈瘤であると断定的に判断したことが認められる。

被告担当医師らが本件手術前の時点で左側動脈瘤を直径 2 ないし 3mm の大きさの動脈瘤であると断定的に判断をしたことは不適切というべきであるが、結果的に左側動脈瘤は動脈瘤であったことから、以下、左側動脈瘤が 2 ないし 3mm の大きさの動脈瘤で、血豆状か否かは明らかでなかったことを前提として本件左側手術の適応の有無を検討する。

イ。術前評価を前提とした左側動脈瘤の破裂の可能性

左側動脈瘤の術前評価は、直径 2 ないし 3mm の大きさであり、前記 1 の医学的知見によれば、動脈瘤の大きさは破裂率を左右し、直径 5mm 未満のものは破裂する可能性が低く、3 ないし 4mm のものでは 0.5%であることからすると、術前評価に基づく左側動脈瘤の破裂の可能性は、1 年あたり多くても 0.5%であると推認できる。

これに、本件手術時、原告は 59 歳であり、その平均余命は 28.31 年であること(厚生省大臣官房統計情報部編「平成 14 年簡易生命表」、顕著な事実)と併せて考えると、左側動脈瘤の生涯破裂率は、多くても 14%(0.5%×28.31 年=約 14)であると推認できる。

前記 1 の医学的知見によれば、動脈瘤が破裂した場合、重篤な後遺障害を発症するのは約 50%であるから、本件手術当時、左側動脈瘤が破裂し、原告が死亡し又は重篤な後遺障害を負う可能性は、多くても 7%(14×50%/100=7)であると推認できる。

(3)本件左側手術及び一期的手術に伴う後遺症出現の可能性

前記 1 の医学的知見のとおり、開頭手術による後遺症出現率は一般に 5%程度であるが、一期的に行うことで脳への侵襲が強くなり、頭部の固定が困難となって手術の難易度が上がることから、これよりも高くなると推認される。

(4)以上によれば、左側動脈瘤の生涯破裂率は多くても 14%(そのうち重篤な後遺障害を負う確率は 7%)であり、これよりも少ない確率であると推認できるところ、一方、本件左側手術に伴う後遺症出現率は、少なくとも 5%であって(一期的に行うことで、出現率が上昇すると推認される。)、左側動脈瘤の破裂の可能性(動脈瘤でない可能性を含む。)と、本件左側手術及び一期的手術に伴う後遺症出現の可能性は、いずれが勝るとも断定できない。

そうとすると、本件左側手術及び一期的手術は、原告が左側動脈瘤の生涯破裂率や本件左側手術及び一期的手術に伴う後遺症出現の可能性をも正確に理解した上で、同手術を

することについて強く希望した場合に限りその適応があるというべきである。

→ガイドラインの記載と患者らの希望(意思)との関係について指摘している。

脳卒中治療ガイドライン(2004年)

仙台地方裁判所平成21年11月10日判決

平成17年10月に公表されたrt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針(以下「治療指針」という。)で、超急性期虚血性脳血管障害におけるCTスキンの微細な変化所見(以下「CT早期虚血サイン」という。)がまとめられ、また、平成18年4月ころには、「脳血管障害画像診断のガイドライン」作成に関わるワーキンググループが、脳血管障害画像診断ガイドラインを策定し、急性期脳梗塞画像診断の実践的ガイドライン策定にも取り組んでいた。(乙B1, 19の1, 25, 27)

イしかし、平成16年7月当時には、このような急性期脳梗塞のCT所見についてはまとめられていなかった。

また、上記治療指針においてもCT早期虚血サインの正確な判定は必ずしも容易ではないとされ、脳血管障害画像診断のガイドラインにも、CT早期虚血サインの問題点として、同サインの客観性はやや劣り、読影者間での判定のばらつきが比較的大きく、読影者の能力によって左右され、経験の少ない者ではさらにばらつきが大きくなり、読影力のトレーニングが必須と考えられるとの意見が示されている。(乙B19の1, 25, 27)

ウ A 医師は、午前11時少し前に放射線部からの連絡を受けて、放射線部のCT室に向かい、原告のCT撮影が始まる前に到着した。(証人A)

エ A 医師は、CT室において、原告のCT画像を見て、脳出血はないと判断したものの、脳梗塞があるかは分からなかったため、E 医師に原告のCT画像を放射線部の読影に回すよう指示して、精神科の外来に戻った。(証人A)

オ その後、A 医師はC に対し、脳内出血は認められなかったことからヒステリーの可能性が高くなってきた趣旨の話をした。(証人A)

カ A 医師は急性期の脳梗塞や脳内出血のCT画像を見た経験は乏しかった。(証人A)

キ 放射線部のD 医師らが作成したCT検査レポートによれば、「右被殻が淡い低吸収となり、境界が不明瞭化しています。また、等皮質や前頭葉弁蓋部の皮質・白質境界も不明瞭となっています。右MCA領域の超急性期梗塞が疑われます。」とされている。(乙A1)

(2)ア 原告は、CT画像で脳梗塞を発症していることが判読可能であり、A 医師にはCT画像の読影を誤った過失がある旨主張する。

上記認定の事実によれば、原告のCT検査の画像は、原告が脳梗塞を発症していることを示しており、放射線部医師であれば判読可能であったこと、A 医師は、上記CT画像を見たが、原告が脳梗塞かどうかは判別できなかったことが認められる。

しかし、上記認定の事実、特に、A 医師が精神科の医師であり脳疾患の専門家ではなく、脳疾患のCT画像を見た経験が乏しかったこと、平成16年7月当時は、急性期脳梗塞のCT早期虚血サインの所見が未だまとめられていなかったこと、これがまとめられた現時点でも、

正確な判定は必ずしも容易ではなく、読影にはトレーニングが必須であること、なお、A 医師はE医師に CT 画像を放射線部の読影に回すよう指示したこと等の諸事実に照らせば、精神科の医師である A 医師に対し、CT 画像の読影による脳梗塞の判別を要求することは難きを強いるものであって、同医師が判別できなかったことにはやむを得ない面があるというべきである。

イ 原告は、C が A 医師から異常はない旨の説明を受け、帰宅するよう言われた旨主張し(A 医師が原告は脳梗塞ではないと診断したという趣旨と思われる。)、C の証言及びその陳述書にはこれに沿う部分もあるが、そのような説明をしたことはないとの反対趣旨の証拠(証人 A)もあり、この証拠に照らせば、上記 C の証言等のみでは原告の主張する上記事実はたやすく認め難く、本件記録を精査しても、他に原告の上記主張を認めるに足りる的確な証拠はない。

ウ 以上によれば、A 医師が読影を誤ったことについて過失があると認めることはできず、原告の上記主張は採用できない。

→本ガイドラインの留保・注意点が、医師の過失判断との関係で指摘されている。

日本妊娠高血圧学会の PIH 管理ガイドライン(2009 年版)

名古屋地方裁判所平成 21 年 12 月 16 日判決

(イ)血液検査について

帝王切開から 24 時間以上経過した後、子癇発作が生じるまで、血液検査が実施されることはなかった。

上記のとおり、重症の早発型 PIH であった A は、帝王切開によって全身状態が改善されるとは限らず、1 月 16 日午後 3 時 30 分及び 7 時 30 分において、重症基準を満たす高血圧が続いており、HELLP 症候群や子癇といった重篤な合併症の生じるリスクが存在していたのであり、血液検査は、HELLP 症候群の発症を確認する上で必須のものである。日本妊娠高血圧学会の PIH 管理ガイドライン 2009 年版においても、分娩翌日に凝固線溶系検査を含む血液検査をすべきであり、血圧の重症化の持続症例では、分娩当日から実施すべきであるとされている(甲 B41・181 ページ)。もとより、上記ガイドラインは、あくまでも目安であり、しかも、本件の診療当時後に発表されたものであるから、参考的なものであるが、血液検査の重要性は認められるものである。

そうすると、被告病院においては、分娩翌日である 1 月 16 日中に血液検査を実施すべき注意義務があったというべきであり、その検査を怠った点について、過失を認めるのが相当である。

→本ガイドラインは、あくまでも目安であり、参考的なものであるとしながら、血液検査の重要性は認められ「それに反すると過失がある」とされている。

(1)子癇発作の発症予防について

子癇発作に対する予防措置として、硫酸マグネシウムを投与することが有効であるとの報告がなされており(甲 B2 の 5・1447 頁、乙 B7・1107 頁)、前記の PIH 管理ガイドライン 2009 年版

においても、保険適応はないものの、副作用に注意しつつ、重症の PIH 妊婦に対する分娩後の予防投与が推奨されている(甲 B41・92 頁)。

しかしながら、上記の各報告やガイドラインにおいても、全ての子癇発作が予防できるとまではされておらず、子癇の予防目的での投与としては保険適応がないことを考えると、標準的な予防法であるとするのは困難である(乙 B21・49 頁)。

したがって、子癇発作に対する予防措置として、硫酸マグネシウムを投与しなかったからといって、過失があるとは認められない。

→本ガイドライン上の「有効性」の指摘が、「予防をできる」との推論まで示しているものではないとしている。

D. 考察

① 診療ガイドラインの一般的な性質記載

上記については、判決例においては多く見あたらないのであるが、概ね、適切であるといえよう。ただ、記載が比較的簡潔であるため、それ自体の記載は適切であっても、各論(後記②)の判断で、診療ガイドラインの適用にぶれが生じているものが認められる。

たとえば、「本ガイドラインは、あくまでも目安であり、参考的なものであるとしながら、血液検査の重要性は認められ」「それに反すると過失がある」とされている。」事例や、「診療ガイドラインと違った対処であっても、合理的理由がある場合には医療水準に反したことにならないとした。もっとも、この場合の合理的理由の内容については、明確ではない。仮に、この合理的理由を厳格に解すると、医療者の経験などが「合理的でない」とされる危険がある。」とされた事例が認められる。

更に、「本事例では、最終的にはガイドラインの要件に該当しないとするとしたものの、論理の運びが「ガイドラインの記載」→「記載に沿った方法が採られていない」→「過失の有無を検討する」とされているが、この一見単純な論理には、見過ごす点があることを指摘しなければならない。すなわち、ガイドラインの記載自身が、命ずるものではなく、一つの、しかし有力な判定資料であると言う点を正確に発信する必要がある。

② 診療ガイドラインが関連する個別の「過失判断」「医療水準」との関係での記載

上記について、判決例で多数記載されている。その記載は詳細である。医師がガイドラインの指針にしたがったことが、医師の行為に落ち度(過失・注意義務違反)を認めないことの根拠となっている事例もある。

判決の記載や判断は概ね適当といえるが、今後次のような点については注意が必要である。

- 1 ガイドラインについては、その細部まで詳細に検討される。
- 2 鑑定(医師の専門的判断)意見の合理性判断に、ガイドラインが用いられる場合もある。
- 3 原告からは、「ガイドライン上の「有効である」との指摘が、「予防(回避)をできる」との推論として指摘される(因果関係の資料)ことがある。
- 4 ガイドラインの変遷とその根拠が取り上げられる

- 5 ガイドラインの留保・注意点が、医師の過失判断との関係で指摘される。
- 6 ガイドラインの記載に沿った実施と患者らの希望(意思)との関係について指摘されている。

E. 結論
 考察を踏まえて、①診療ガイドラインの一般的な性質記載、②診療ガイドラインが関連する個別の「過失判断」「医療水準」との関係での記載を、今後も注視し、不適切な記載や、誤解がある場合には、①については、ガイドライン総論班が主として、②については、当該ガイドライン作成主体が、積極的に発信していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

新生児聴覚スクリーニング:費用対効果分析

研究分担者 森 臨太郎 国際母子保健研究所・所長
研究協力者 Gai Ruoyan 山東大学公衆衛生学部・准教授

研究要旨

本研究は2009年以降中国全土で実施しつつある新生児聴覚スクリーニングプログラムに関して、(1) 新生児全員を対象とした耳音響放射(OAE)と自動聴性脳幹反応(AABR)両方によるスクリーニング(Uni.OAE+AABR)、(2) 新生児全員を対象としたOAEのみによるスクリーニング(Uni.OAE)、(3) 聴覚障害のリスクが高い新生児を対象としたOAEとAABR両方によるスクリーニング(Select.OAE+AABR)、(4) 聴覚障害のリスクが高い新生児を対象としたOAEによるスクリーニング(Select.OAE)という4つの選択肢の費用対効果を検討した。新生児聴覚スクリーニングの手法は、地域の治療プログラムの浸透度により大きく異なり、背景の異なる国や地域ごとに費用対効果分析が必要なこと、そして、このような検討は政策立案に不可欠であることが分かった。

A. 研究目的

背景が大きく異なる中国の各地域を例にとり、新生児聴覚スクリーニングの費用対効果分析を行うことで、政策立案や診療ガイドラインにおける費用対効果分析の有用性と限界について検討する。

B. 研究方法

本研究は中国の国及び地域レベルの保健行政部門の科学的根拠に基づいた政策策定に向けて、国及び地域レベルの保健行政部門、医療・療育施設、研究機関と連携し、新たな保健医療プログラムが導入する際の費用対効果分析を行った。分析に必要なデータには実施費用、長期的に節約された費用と費用対効果の影響因子が含まれる。その収集のために、2009年7月から2010年6月にかけて、国際及び中国国内の文献研究、また中国の社会経済的状況が異なる6省:北京(首都)、河北省(先進地域)、山東省(先進地域)、河南省(中進地域)、江西省(中進地域)、広西チワン族自治区(後進地域)で行われた。

本研究は、新生児聴覚スクリーニング導入による経過と予後のモデルを開発し、2009年に全国で出生した新生児を対象に、上記の4つの選択肢とスクリーニングなしの際の費用、総体的な健康への寄与、費用対効果を比較した。

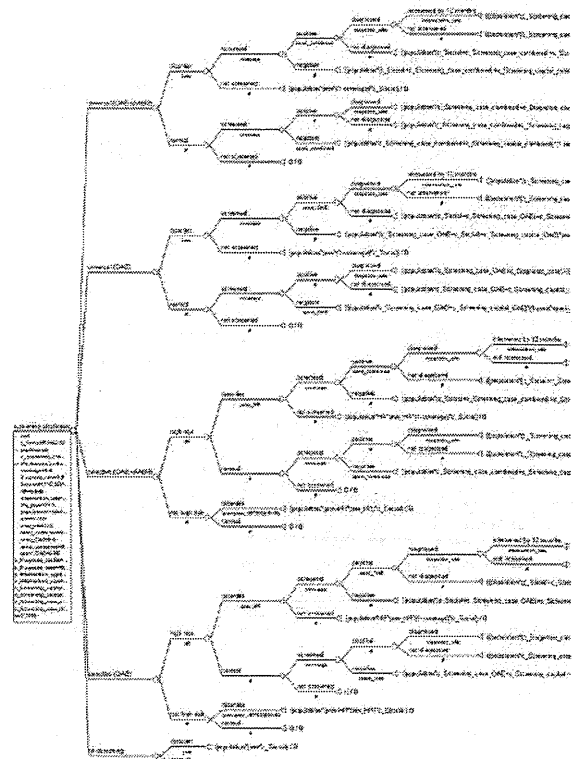
(倫理面への配慮)

ホームページ上で当研究に関する情報を開示し、

東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。

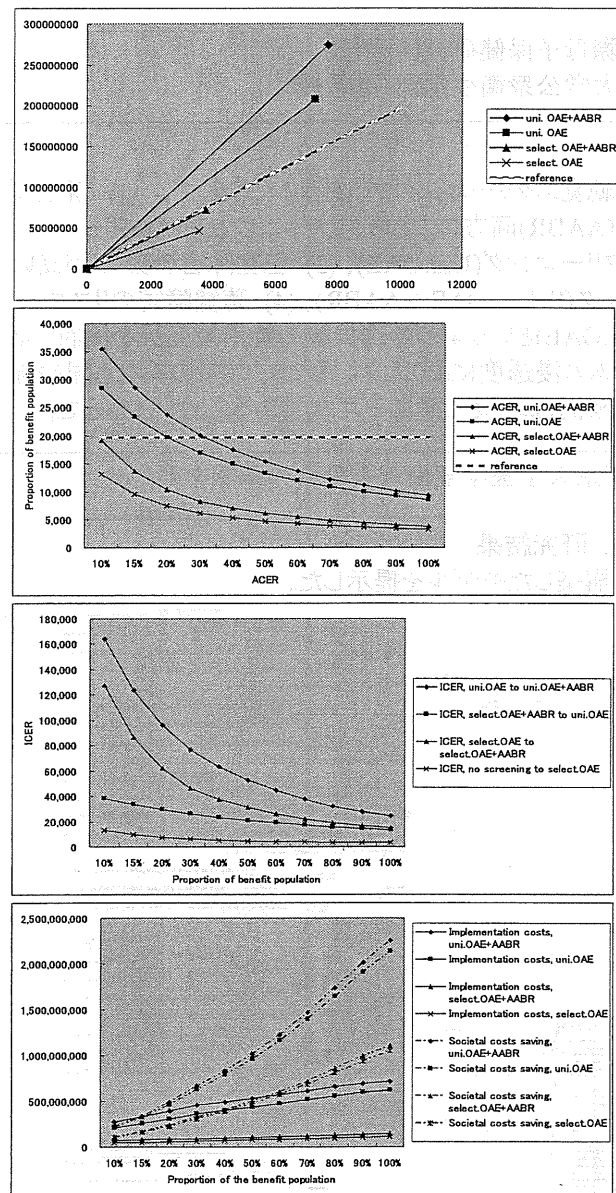
C. 研究結果

構築したモデルを提示した。



下記の図と表に結果を示す。新生児聴覚スクリーニングプログラムを中国において実施する際の各選択肢

の費用対効果と適切な費用対効果を達成するための条件を算出ことにより、中国の国及び省のみならず地球規模における政策立案者に重要な科学的根拠を示した。もっとも費用対効果の高い聴覚スクリーニング戦略は、対象地域におけるリハビリ体制に依存している。



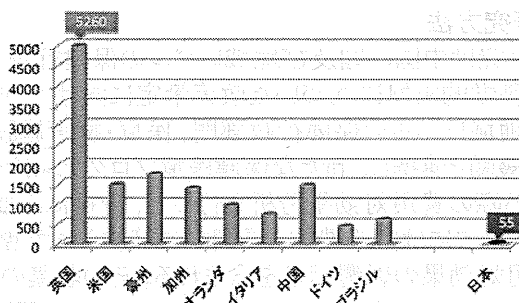
Interventions	Costs		Effectiveness (DALYs averted, 95% CI)	Cost-effectiveness	
	Patients	Program		ACER (95% CI)	ICER (95% CI)
Uni. OAE+AABR	38,277,488	235,663,659	273,541,147 (162,719,821-460,660,609)	7,713 (6,509-8,517)	35,517 (20,043-62,963)
Uni. OAE	44,173,320	163,608,617	207,781,937 (118,036,032-306,288,552)	7,307 (6,379-8,235)	28,436 (14,539-41,918)
Select. OAE+AABR	7,480,807	64,706,227	72,187,035 (52,854,903-98,319,956)	3,779 (3,385-4,173)	19,102 (13,286-27,461)
Select. OAE	7,464,348	39,357,298	46,821,645 (33,227,845-61,725,150)	3,580 (3,126-4,035)	13,079 (8,353-17,340)
No screening	0	0	0	0	(c)

D. 考察

各選択肢におけるDALYの改善値、及びDALY当たりにかかる費用を計算することは、本プログラムの費用対効果評価において世界で初めての試みである。また、実施費用と疾患負担の軽減により節約した費用の比較により、本プログラムの長期的な経済的効果を検討した。このように、新生児聴覚スクリーニングプログラムを中国において実施する際の各選択肢の費用対効果と適切な費用対効果を達成するための条件を算出ことにより、中国の国及び省のみならず地球規模における政策立案者に重要な科学的根拠を示した。もっとも費用対効果の高い聴覚スクリーニング戦略は、対象地域におけるリハビリ体制に依存している。

また、本研究においても複数の系統的レビューを実施することでデータを取得しており、費用対効果分析には系統的レビューの技術が不可欠である。しかしながら、我が国では下記の図に示すように系統的レビューの技術そのものが不足しており、費用対効果分析に関する体制整備の前に系統的レビューの体制整備が必要であることが分かった。

コクランレビュー著者数(2009)



E. 結論

背景の異なる国や地域ごとに費用対効果分析が必要なこと、そして、このような検討は政策立案に不可欠であることが分かった。同時に、費用対効果分析実施の前に、系統的レビューに関する整備が必要なことも分かった。

F. 健康危険情報

該当情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

ガイドラインを元とした Quality Indicator の準拠率に関する研究

研究分担者 東 尚弘 東京大学医学系研究科公衆衛生学/健康医療政策学 准教授

研究協力者 中村文明 京都大学医学研究科医療疫学分野 大学院生

研究要旨:エビデンス-プラクティス-ギャップを明らかにするために、諸外国では診療指標群(Quality Indicator)が使用されている。米国ではがん診療の質指標として化学療法時の制吐剤の適正使用が Quality Indicator となっており、本邦でも制吐薬適正使用ガイドラインが出版されており、「医療機関におけるがん診療の質を評価する指標の開発とその計測システムの確立に関する研究」班により Quality Indicator が設定されている。本研究では、診療レセプトを使用して化学療法時の制吐剤の予防投与に関する Quality Indicator を測定することを目的とした。測定の結果、制吐薬の適正使用を満たした例は全体の 70.9%であることが判明した。女性の実施割合が 88.1%であるのに対して、男性の実施割合は 56.8%であった。本研究により、化学療法時の制吐剤の使用に関しては改善の余地があることが判明し、患者要因によって実施割合は異なっていることが判明した。

A. 研究目的

近年ではがん対策の目標はがん罹患・死亡の減少のみならず、患者・家族の生活の質の向上を掲げている。がん化学療法は生存率の改善に寄与するが、様々な有害事象が問題により患者・家族の生活の質を低下させる恐れがある。中でも化学療法に伴う悪心、嘔吐は頻度の多い有害事象であり、患者の生活の質を低下させる要因である。化学療法時の制吐剤の併用は悪心、嘔吐の出現頻度を低下させることが様々な研究報告で判明しており、米国では 1990 年から米国臨床腫瘍学会(ASCO)により化学療法時の制吐剤の使用のガイドラインが発表されている。本邦では、2010 年に制吐薬適正使用ガイドラインが発表され、催吐リスクが高リスクの抗悪性腫瘍剤に対しては、制吐剤の併用療法が推奨されるようになった。

ガイドラインでの推奨事項が実臨床では実際には行われているとは限らず、エビデンス-プラクティス-ギャップが存在することが知られており、標準診療に照らして検討するための診療指標

群(Quality Indicator, QI)を測定し改善する試みがなされている。米国腫瘍学会(ASCO)ではがん診療の質指標の一つとして、催吐リスクが高リスク抗悪性腫瘍剤に適切な制吐剤の投与を行っているかを測定している。本邦でも「医療機関におけるがん診療の質を評価する指標の開発とその計測システムの確立に関する研究」班において、がん診療の質指標が開発されており、臓器横断的ながん診療の質指標として、催吐高リスクの抗悪性腫瘍剤に対して制吐剤の併用療法が実施されているかを問う指標が採用された。

本研究の目的は、本邦における、催吐リスクが高リスクの抗悪性腫瘍剤に対する、制吐剤の併用療法(デキサメタゾンおよび 5-HT3 阻害薬)の実施割合を測定し記述することである。

B. 方法

H 県 K 市の国保診療レセプトを用いて横断研究を行った。対象は、2008 年 4 月から 2010 年 3 月までに悪性腫瘍にて催吐高リスクの抗悪

性腫瘍剤の投与を受けた全患者とした。催吐高リスクとは、制吐剤適正使用ガイドライン 2010 で定義された、シスプラチンを含む化学療法、アドリアマイシン+シクロホスファミド(AC)、エピルビシン+シクロホスファミド(EC)、ダカルバジンとする。

主要アウトカムは、デキサメタゾンおよび 5-HT3 阻害薬の二剤併用が使用されている割合とした。レセプトデータによる解析であるため、抗悪性腫瘍役と制吐剤の投与日を判断することは不可能であった。そのため、抗悪性腫瘍剤の使用月と同月に制吐剤の投与があれば併用療法ありと判断した。

制吐剤併用療法が施行されていない理由を探索するために、①年齢(70 歳以上)、②性別、③使用薬剤(シスプラチン、AC または EC、ダカルバジン)と実施割合の関係を計算した。また、6 か月毎に実施割合を計算し経時変化を記述した。

解析単位はレジメン毎として、標準誤差の計算には Huber-White の方法を使用して補正を行った。要因と制吐剤併用療法に関しては、カイ二乗検定を行った。実施割合の経時変化に関しては、トレンド検定を行った。統計解析ソフトは STATA ver12.1 を使用した。

C. 結果

Table1 に解析対象の背景を示す。対象者数は 111 人でのべ 319 回の催吐高リスク化学療法が期間内に施行されていた。2008 年 4 月 1 日から後期高齢者医療制度が施行されており、年齢の上限は 74 才であった。シスプラチンを含む化学療法が最も多かった。疾患は胃癌が最も多く、その他の疾患は卵巣癌、子宮頸癌などであった。癌の病名を二つ以上持つ症例が 39.5%と多かった。

制吐剤併用療法の実施割合は、70.9%(95%CI: 59.0 – 80.4%)であった(Figure

1)。ガイドラインではステロイドはデキサメタゾンを推奨しているが、一部の化学療法レジメンでプレドニゾロンを使用することがあるため、デキサメタゾンの代わりにプレドニゾロンも許可した場合には 74.6%(95%CI: 63.9 – 83.0%)と実施割合は増加した。実施割合を 6 か月毎の期間に分けて示したものを Figure2 に示す。実施割合は 2009 年 4 月から著名に増加していた。

実施割合と対象者の背景の関係を Table2 に示す。実施なし群は、70 歳以上の症例が多い傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった。女性の割合は、実施なし群で 18.3%であったのに対し、実施あり群では 55.8%と統計学的に有意な差を認めた(P<0.01)。化学療法レジメンでは、シスプラチンを含むレジメンが実施なし群でやや多い傾向にあったが、統計学的に有意な差を認めなかった。

D. 考察

催吐高リスクの化学療法施行時に、デキサメタゾン、5-HT3 阻害薬の二剤併用を実施している割合は 70.9%にとどまった。2008 年 4 月から 2010 年 3 月にかけては経時的に実施割合は改善傾向であった。背景因子との関連の探索では、男性患者に併用療法を実施されている割合が少ないことが判明した。

化学療法に伴う急性嘔吐の予防の成否は、遅発性嘔吐にも影響することが知られており、制吐剤予防は化学療法のコンプライアンス増加や QOL の上昇が期待される。Malin 等による National Initiative for Cancer Care Quality の報告(J Clin Oncol 2006;24: 626-634.)でも、適切な制吐剤の使用は 62%から 82%であり、本邦でも同様に改善の余地があることが今回の結果から示された。海外ではすでにガイドラインが作成されていたが、本邦でガイドラインが発表されたのは 2010 年 5 月であるためまだ推奨治療が広く認知されていなかった可能性は考えられる。

化学療法に伴う悪心、嘔吐に関連する要因として、年齢と性別が報告されている(Ann Oncol 1991;2:107-114)。年齢は若年者で症状の出現頻度が高いことが知られており、今回の結果でも 70 才未満の群で併用療法の実施割合が高かった。また、女性で症状出現頻度が高いことが知られており、今回も女性は男性よりも実施割合が高かった。嘔吐のリスクが高い集団において実施割合が高いことから、併用療法が症状発現後に行われている可能性や、患者要因での嘔吐リスクを考慮して併用療法の実施が行われている可能性が考えられる。現状では患者要因で嘔吐の予防方法を変更していくことは、コンセンサスが得られてはいないため、催吐高リスクの抗悪性腫瘍剤を使用する場合は積極的な予防投与が推奨されている。

2010 年 5 月に発表された制吐剤適正使用ガイドラインでは、催吐高リスクの化学療法に対しては上記の二剤に加えてアプレピタントを追加することを推奨している。アプレピタントは 2009 年 12 月から本邦でも使用できるようになったばかりであり、今回の研究期間での使用例は 9 例しかなかった。今後はアプレピタントの使用も含めた実施割合の調査を行っていく必要があると考える。

本研究の限界は、レセプトデータを使用した研究であり、静注薬剤の投与日は記録されていない。ガイドラインでは投与方法も決められているが、今回の研究では同月に処方されている薬剤の投与日、投与量が不明な場合が多かった。また、嘔吐の発症の有無も不明な場合が多かった。今後の研究では、嘔吐の有無、嘔吐の程度、嘔吐の回数、嘔吐の持続時間、嘔吐のタイミング、嘔吐の予防投与の有無、嘔吐の予防投与のタイミング、嘔吐の予防投与の量、嘔吐の予防投与の効果などを明らかにする必要がある。

た場合を予防投与ありと判断しているため、適切に予防投与がされたかを知ることはできない。5HT-3 阻害薬は急性嘔吐の症状出現後に投与されることもあり、今回の実施割合は高く見積もられている可能性がある。また実際に投与された薬剤の容量を知ることができないので、体表面積あたりの薬剤投与量はわからない。しかしながら、NCCN のガイドラインではシスプラチンは $50\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の際に催吐高リスクとしているため、低用量のシスプラチンには予防投与がされていない可能性がある。しかしながら、本邦で行われているシスプラチンを含む化学療法レジメンでは、シスプラチンの容量はほとんどが $50\text{mg}/\text{m}^2$ 以上であるため、シスプラチンを使用するレジメンはほとんどが高リスクであると考えることができる。

E. 結論

がん化学療法に伴う悪心、嘔吐の予防的制吐剤投与がガイドラインの推奨通りに行われていたのは 70.9%であった。男性に対しては予防投与がされていない場合が多かった。

F. 健康危険情報

特にありません

G. 研究発表

特になし

Table1. 対象症例背景		
のべ化学療法レジメン数		319
症例数		111
年齢中央値(範囲)		69(1 - 74)
性別		
	女性(%)	143(44.8)
化学療法レジメン		
	シスプラチン含有 アドリアマイシン or エピルビシン +	228(71.5)
	シクロフォスファミド ダカルバジン	90(28.2)
疾患		
	胃癌	39(12.2)
	大腸癌	6(1.9)
	乳癌	51(16)
	肺癌	25(7.8)
	肝癌	25(7.8)
	その他	47(14.7)
	重複癌	126(39.5)

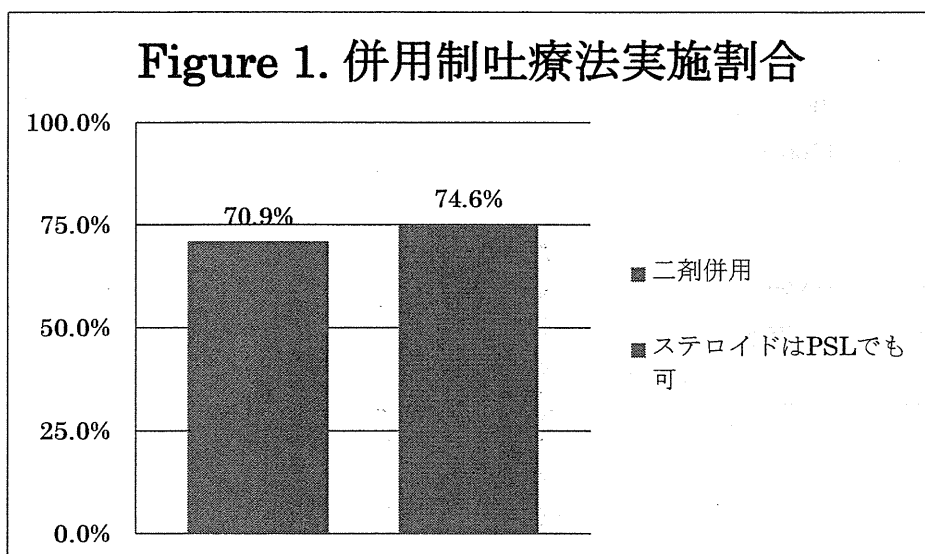


Figure 2. 実施割合の推移

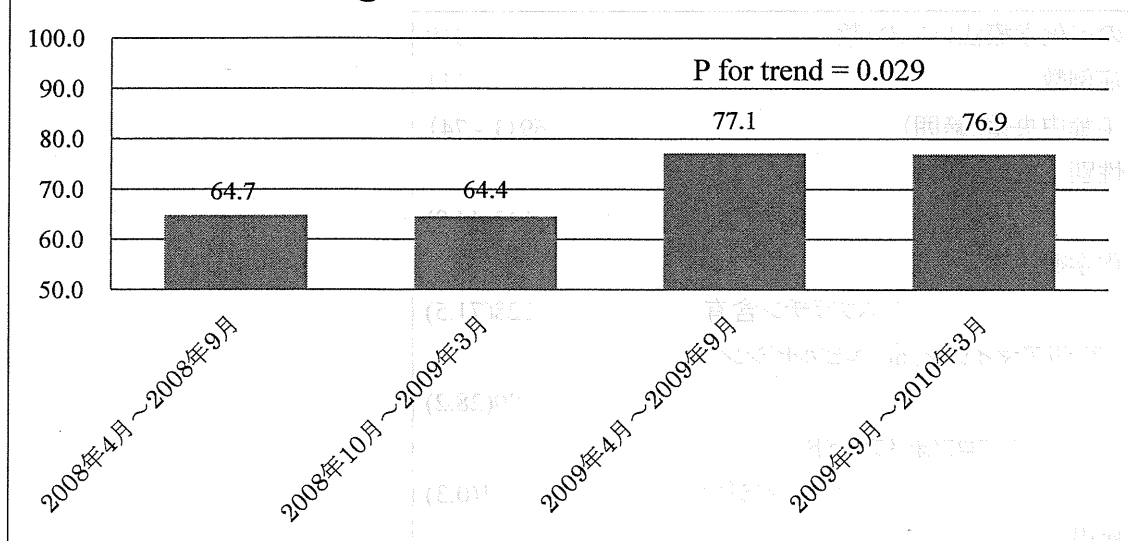


Table 2. 背景と実施割合の関係

	実施あり	P
N	226	
年齢		
70才未満	140 (77.4)	0.16
70歳以上	86 (62.3)	
性別		
男性	100 (56.8)	<0.01
女性	126 (88.1)	
化学療法レジメン		
シスプラチン	158 (69.3)	0.457
AC or EC	68 (75.6)	
ダカルバジン	0 (0)	

研究協力者報告

エビデンスがない場合の診療ガイドライン作成

—エビデンスが、症例数の少ない症例集積研究か症例報告のみの場合—

研究協力者 独立行政法人国立病院機構 豊橋医療センター歯科口腔外科 医長 湯浅秀道

研究要旨

現在、多くの診療ガイドラインが作成されているが、一方で診療ガイドラインを作成する場合に、いわゆるエビデンスがなく作業が困難となっている分野がある。そこで、いわゆるエビデンスが少ないと言うことは、どのような状況かを明確にし、その場合の対応について、GRADEシステム(GRADE Working Groupが提案するGrading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluationシステム)の立場から、新たな提案を行った。

1. はじめに

本邦においても、数多くの診療ガイドラインが作成されてきた。しかし、その分野は偏っており、ランダム比較試験による大規模臨床試験を行いやすい薬剤を使用する分野、たとえば内科系などが多いのは明らかである。このような分野では、診療ガイドライン作成に必須なエビデンス(介入の結果や費用効果分析などの根拠となる複数の質の高い研究)が数多くあり、その多くに製薬企業の関与がある(これは、事実を記載しているだけであり、良い悪いの判断とは別)。

一方で、たとえば外科系での手術など、ランダム比較試験を行うのが困難な疾患や介入に対する診療ガイドラインは、少ないのが現状である。すなわち質の高いエビデンス(複数の結果が一致したランダム比較試験や観察研究)が少ないと予想される疾患に対しての診療ガイドラインの作成は少ないと言える(これらは、手術手技などのテクニカル

の問題だけでないと考えるが、今回は焦点としない)。

このような問題に対して、いろいろな診療ガイドライン作成ルールに具体的な記載が少なく、著者は、多くの診療ガイドライン委員会より、いわゆるエビデンスがなく作業が止まってしまったとの相談を受けることが多い。そこで、本稿では、いわゆるエビデンスが少ない場合の診療ガイドライン作成について報告することとした。

なお、本稿で記載されている、診療ガイドライン・診療ガイドライン作成ルール・GRADEシステム(GRADE Working Groupが提案するGrading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluationシステム)などについては、平成22年度、厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)、今後のEBM普及促進に向けた診療ガイドラインの役割と可能性に関する研究の、「診療ガイドライン作成のルールの一つであ

るGRADEシステムについて:EBMの実践に役立つ資料とする視点より」などを参考にしたい[湯浅2011][コクランハンドブックV5][相原 2010]。

また、本稿のポイントだが、系統的レビュー担当者によるエビデンスの資料作りと、その資料を使って推奨文を作成する診療ガイドラインパネル会議を明確に区別すること、EBM (Evidence-based medicine) の基本的な考えを理解していることが必要だということを強調したい。

2. エビデンスがないということ

まず、エビデンスとはいったい何を指すのであろうか。ある臨床判断の根拠となりうるものに違いないが、それが一つの研究論文をエビデンスとして示すのか、複数の論文のアウトカムから総合的に判断したものをエビデンスとして示すのかが明確になっていないのではないだろうか。現時点でも、診療ガイドラインの作成ルール間によって、その見解が異なっている。

その中で、もっとも整備されていると思われるのが、コクランレビューならびにGRADEシステムの、複数の論文のアウトカムから総合的に判断する方法である。すなわち、その介入に対する効果の大きさの根拠となるエビデンスは、個々の論文の研究デザインの分類のみで決定されるものではないということである。エビデンスを一つの論文のみで決定するのではなく(一つしかない場合は除く)、複数の論文の中の各アウトカム(アウトカムごと・アウトカム単位)を総合的に判断して、そのエビデンスの質を決定するべきであるとしている。その理由は、ある論文が、さほど重要でもないアウトカムの改善のみが記載されているとする。すると論文ごと(論文単位)で発想すると、その論文自体は改善したという結果のため、臨床的に重要でないアウトカムの改善のみであるにもかかわらず改善した

次に、「エビデンスがない場合」という状況は、どのような状況であるかの説明に入るのだが、ここでは、エビデンスを研究論文の研究デザインで分類しながらの説明となる。しかし、上記のように、エビデンスの質が一つの研究論文の研究デザインで決定するものでないことを理解していただきたい。この項での議論は、エビデンスの質を研究デザインで分類したり、エビデンスの質とエビデンスの効果の大きさを明確に区別してない文章であるが、本稿の後半では明確に区別し、エビデンスを複数の論文より決定することを含めて、読み進めると次第に区別がつかうような記載をした。

一方、他の作成ルールでは、全体的なエビデンスの質と個々の論文の研究デザインの分類との区別がなかったり、複数の論文があるにもかかわらず、その中で最も都合の良い論文のみを取り上げて推奨文を作成したりしている。たとえば、GRADEシステムと同じようにベネフィットとリスクのバランスで推奨度を決定するAHA (American Heart Association) のガイドラインマニュアルには、レベルAとBの場合、少なくとも一つの参考文献が必要で、レベルCの場合は、必要ないと記載されていることより、エビデンスをまとめるということだけでなく、参考文献がそのままエビデンスとなっている[AHA 2010]。もっとも、レベルCでは参考文献は必要ないとあるが、レベルCに症例報告が含まれており、症例報告は、参考文献にもあたらないという解釈の可能性はある(Every recommendation requires at least one reference as support if assigned a Level of Evidence of A or B; Level of Evidence C does not require a reference unless one exists as this refers to expert opinion, case studies or standards of care.)。

次に、「質の高いエビデンスが少ない場合」と言っても、その状況は、表1のような、多くの場面がある。たとえば、これまで一つの論文のみでも、いわゆるエビデンスレベルが高いとされていたランダム比較試験であっても、その研究内容そのものに限界（バイアスのリスク）がある研究しかない場合は、エビデンスの質は低いと考えられるし（一部のエビデンスレベルの表には、研究内容そのものの質を考慮しているのもあった）、厳密に行われた大規模コホート研究が複数存在し、その結果が不一致ならば、研究デザインの質は高くてもエビデンスの質は低いと言える。

本稿では、質の高いエビデンスが少ない場合を論じるが、1. 少なくともランダム比較試験がある場合、2. 観察研究しかない場合、3. 観察研究もない場合では、その対応が異なるのは当然のことであろう（表1）。厳密には、「エビデンスがない場合」、すなわち観察研究がまったくなく、エビデンスがないと言える状況でも、症例報告があったり、それすらなくても、権威者の意見の論説文や動物実験など基礎研究があるのだから（そうでなければ、そもそもその介入などに対して診療ガイドラインを作ろうということにならない）、それらも含めるならばエビデンスがないと言えな

い。しかし本稿では、「エビデンスが症例数の少ない症例集積研究か症例報告しかない場合」、すなわち「エビデンスが不十分な場合」を「エビデンスがない場合」と表現することとする（表1の下線部）。基礎研究を、臨床の場面で使用する診療ガイドラインのエビデンスとして採用するかどうかは、本稿で扱わない（たとえば、Sepsisの診療ガイドラインでは、その動物実験のみでの結論ではないが、「In animal experiments, avoidance of end-expiratory alveolar collapse help minimize ventilator-induced lung injury when relatively high plateau pressures are in use.」との記載がある[Sepsis 2008]）。

また、診療ガイドラインなどで権威者の意見やコンセンサスしかない場合との表現を用いる場合もあるが、権威者の意見の論説文やコンセンサスがあるということは、少なくとも効果があつたとする症例が存在すると考えられるので、本項では、権威者の意見・コンセンサスしかない場合と症例報告しかない場合を区別したものの、分類としてはあいまいであることになる（コンセンサスがあり、かつ症例が存在するにも関わらず、症例報告がない場合もあるかもしれない）。

表1: エビデンスの質が高くないことを想定したエビデンスの資料となる研究（論文）の研究デザインによる分類

1. ランダム比較試験がある場合

限界のあるランダム比較試験しかない場合

ランダム比較試験が単一の場合

準ランダム比較試験しかない場合

2. 観察研究しかない場合

大規模コホート研究がある場合

比較すべき対照を持つ観察研究があるが少しの場合

一般的な前向きコホート研究がある場合

後ろ向きな観察研究しかない場合

ケース・コントロール研究がある場合

3. 観察研究もない場合

症例集積研究がある

症例数の少ない症例集積研究しかない場合

症例報告しかない場合

権威者の意見・コンセンサスしかない場合

基礎研究しかない場合

・分類は厳密でなく、この研究デザインの分類が直接エビデンスの質になるのではない

・症例集積研究や症例報告も一種の観察研究と言えるが、別分類とした

・「ある場合」と「しかない場合」の区別は、便宜上のものである

・「限界のある」は、「バイアスのリスクが大きい」であり、その研究の質が低いことになるが、エビデンス全体の質と、一つの研究の限界を区別するために、「質が低いランダム比較試験」と記載しなかった

・症例数の少ない症例集積研究の症例数は厳密な定義はないが、Hahnらは、論文の選択基準を「case reports of 10 or fewer patients」と10症例で区切っており、10症例程度が一般的と考えられる [Hahn 2006]。

・コクランレビューでは、「If data had been extracted, it would have been synthesised using the fixed-effect model, if substantial clinical diversity were identified between studies we planned to use the random-effects model with studies grouped by action provided there were four or more studies included in the meta-analysis, and we would have explored the heterogeneity between the included studies.」のように、論文数3で、メタ分析をするかしないか分けていることがあり、論文数3では、エビデンスが少ないと考えられる。