

2020年2月7日(金)

東京大学COI「第10回健康長寿ループの会」Session2
効率的・効果的な医療提供体制構築に関する提言

医療の効果を継続検証する制度整備

東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学
康永 秀生



THE UNIVERSITY OF TOKYO

はじめに

医療費の高騰→医療財政の危機

これまでの医療費適正化政策は**財政政策に偏る**
(診療報酬点数の抑制、自己負担の引き上げ、etc.)
→これらは、医療の質を考慮に入れない方法

これからの医療費適正化政策
→**医療の中身に踏み込み、医療の無駄を省く**方策が必要

医療の質を向上しつつ、医療費を適正化するには？

医療費増加の要因：医療技術の進歩、人口高齢化、etc.
これら自体は抑制できない。

→できることは、医療の無駄の削減

医療の3要素＝質・費用・アクセス

→同時に3つを改善できない。

質を向上しつつ、費用増加を抑え、アクセスをある程度制限するしかない。

(1) 脱・薬漬け医療、薬代の節約

- ・風邪に対する抗菌薬の使用抑制
- ・高齢者のポリファーマシー(多剤併用)の解消、残薬の解消
- ・セルフメディケーションの推進、後発医薬品の使用推進
- ・費用対効果評価に基づく医薬品の価格調整
- ・リアルワールドデータを用いた医薬品等の市販後評価

(2) 検査の無駄を省く

- ・検査を賢く選ぶ(Choosing wisely)
- ・高額検査機器(CT,MRI,PET)の非効率配置の是正

(3) 外来機能の強化

- ・家庭医の養成、一人の医師による患者一元管理の推進
(「コンビニ受診」「ハシゴ受診」の解消)
- ・かかりつけ薬剤師の機能強化、重複処方の解消

(4) 病院機能の選択と集中

- ・地域医療構想の推進
- ・急性期医療の集約化、医療資源の介護へのシフト
- ・医師のタスクシフティング

リアルワールドデータを用いた医薬品等の市販後評価

リアルワールドデータ(Real World Data, RWD)

日常の臨床から生み出される患者データ。
健診データ、レセプトデータ、DPCデータ、
疾患レジストリー、電子カルテ、など。

リアルワールドエビデンス(Real World Evidence)

リアルワールドデータを用いた臨床研究によって得られるエビデンス（科学的根拠）。

リアルワールドデータの類型

1 保険データベース

レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）、
Diagnosis Procedure Combination（DPC）データ、
JMDCデータ、介護給付実態統計、など

2 患者レジストリー

がん登録、外科学会NCD、胸部外科学会JACVSD、
SOS-KANTO、など

3 電子カルテ等データ

電子カルテ、検査データ、画像診断データ、など

ランダム化比較試験

(randomized controlled trial, RCT)

新薬の治験、医師主導臨床試験などに用いられる。

患者を治療群とプラセボ(偽薬)群にランダムに割り当て、効果を比較する。

RCTはバイアス(統計的な偏り)が少なく、医療の効果を判定する上で最も厳密な方法であり、**ゴールド・スタンダード**である。

RCTは実施困難

倫理的課題

救命救急、外科治療などでは倫理的に実施困難

症例確保が困難

難病、小児などでは、症例数が少なくて実施困難

費用の問題

1件あたり数千万円の費用がかかる

すべての医療技術がRCTで効果を検証されているわけではない。

→効果が不明な医療技術も多い。

近年の動向

既存の **リアルワールドデータ** を用いた臨床研究の隆盛
⇒ RCTの役割を補完

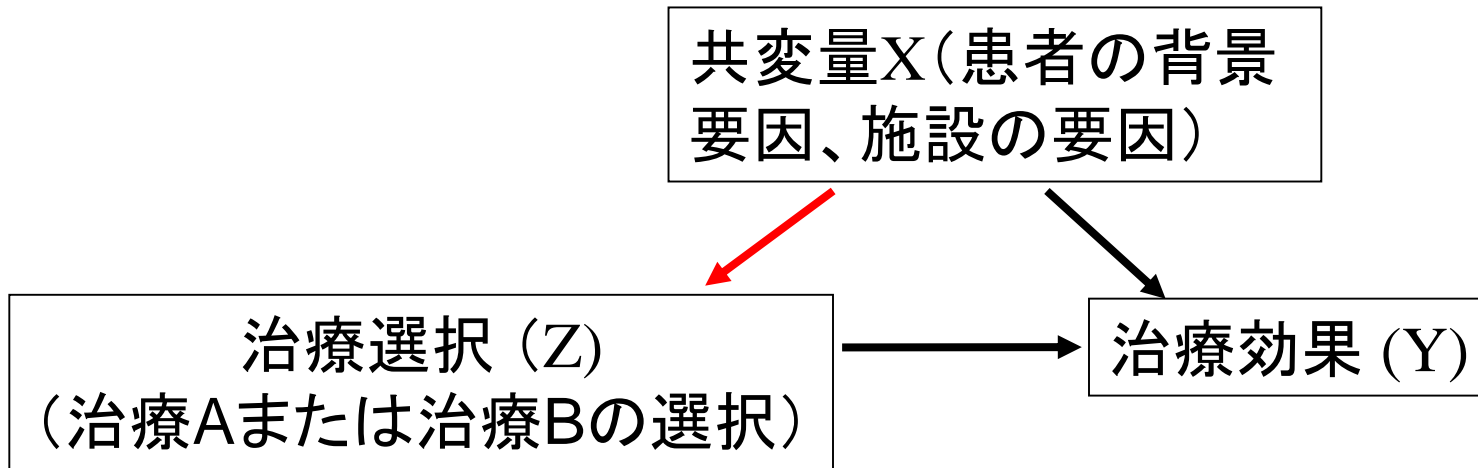
リアルワールドデータ研究の利点

- RCTと比べてデータ取得のコストが低い。
- 全国規模の圧倒的な症例数を収集可能。
- RCTが倫理的に実施困難な場合でも、実施可能。

リアルワールドデータ研究の欠点

- データの**バイアス（統計学的な偏り）**の問題
 - 分析に必要なデータ項目が揃っていないとは限らない
 - 患者のQOLなど主観的なアウトカム(Patient Reported Outcome)は不明
 - 新薬の治験はRCTが必須、市販後調査は可能。
- できる研究とできない研究がある

観察研究における交絡 (confounding)の問題



共変量Xは、治療効果Yだけではなく、治療選択Zにも影響。
これを**適応による交絡(confounding by indication)**という。

治療効果は治療Aまたは治療Bの選択の結果なのか、
患者の背景因子や施設の要因によるものなのか不明。

交絡の影響を除外するもっともよい方法がRCT

交絡は、観察研究において最も深刻なバイアス。
交絡を見逃すと、歪んだ結論が導かれる。

ビッグデータ統計学の進歩 ～統計解析による交絡調整～

Propensity score analysis (傾向スコア分析)
Instrumental variable method (操作変数法)
Regression discontinuity (不連続回帰デザイン)
Difference-in-difference analysis (差の差分析)
Marginal structural model (周辺構造モデル)
Multiple Imputation (多重代入法)
などなど

リアルワールドデータベースの整備と
ビッグデータ統計学の進歩によって、

場合によっては、

リアルワールドデータでRCTに準じる
研究結果が出せるようになった。

前置きが長くなりましたが、

実例の紹介

敗血症に対するPMXの有効性

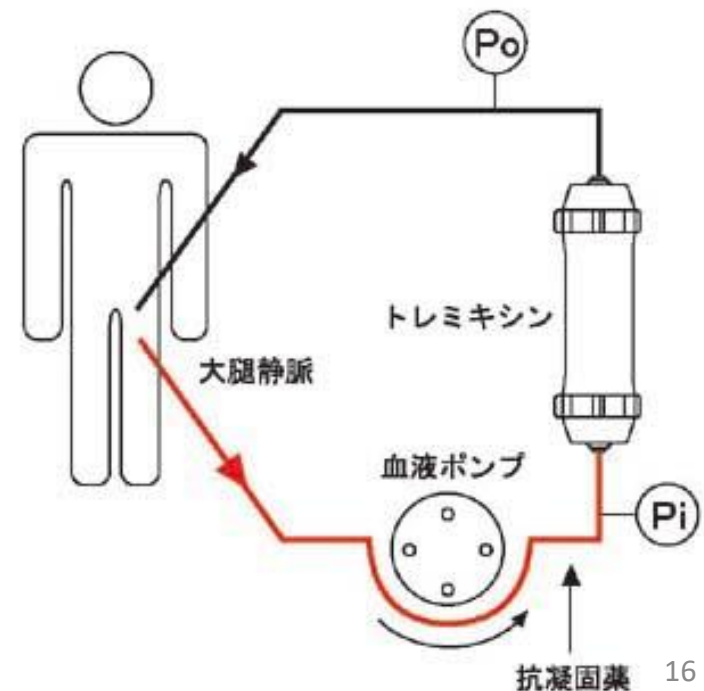
敗血症とは

重症の感染症で、細菌などの微生物が血液中に侵入して全身に広がり、臓器不全によって死に至る病態

Polymyxin B hemoperfusion

(エンドトキシン吸着)

最近が血中に放出するエンドトキシン（毒素）を取り除く血液浄化療法



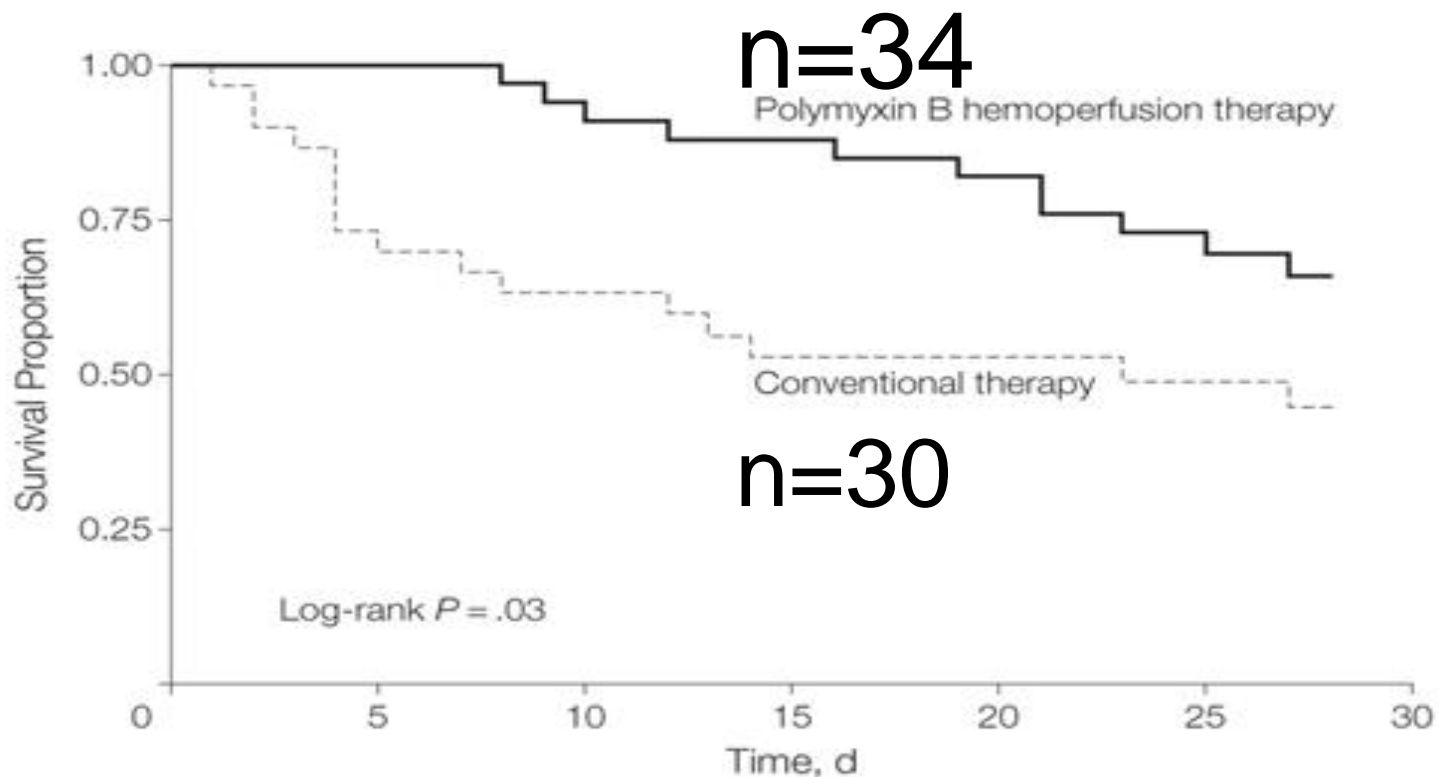
背 景

日本で、**1994**年より敗血症性ショックに対して**PMX**の使用が保険適応となった。

(しかし、この根拠となった報告では「数十人の**PMX**使用患者の使用前後の比較で血圧の上昇を認めた」のみであった。)

2009年、イタリアでの世界初RCT (n=64)

(Cruz DN, et al. JAMA. 2009;301:2445-2452)



PMX群の方が死亡率が低い？

症例数が少なすぎる、対照群の死亡率が高すぎる、などの批判

2014年、リアルワールドデータで再検証

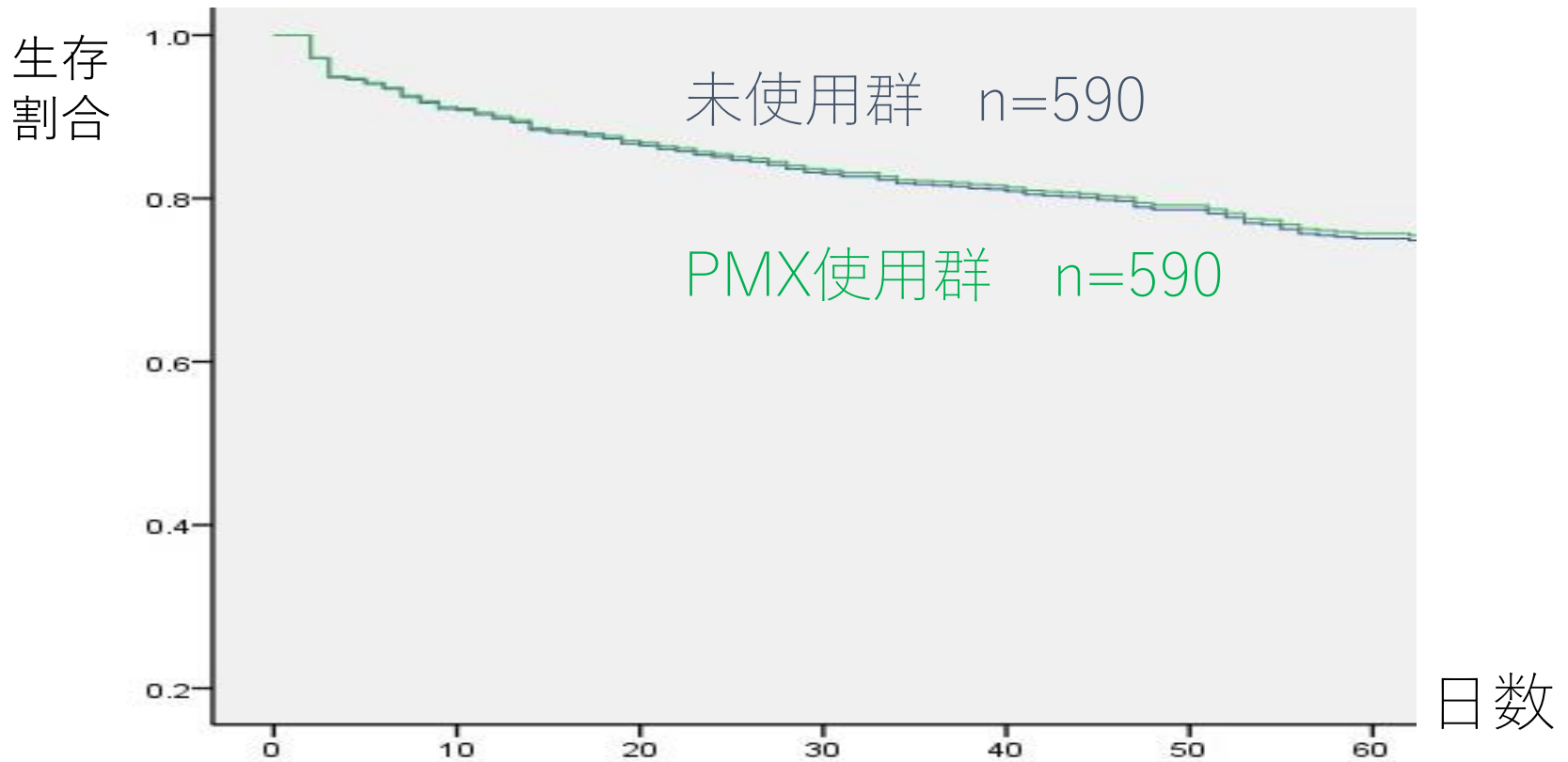
Iwagami M, et al. *Crit Care Med* 2014;42:1193

- DPCデータベース 2007年～2011年の計34ヵ月
- 患者数1180人
- 抽出基準：
 1. 下部消化管穿孔
 2. 入院当日に開腹手術
 3. 入院当日に昇圧剤（ノルアドレナリン）を開始
- 統計学的手法：傾向スコアマッチング
- 効果指標： 28日以内の死亡率

28日以内死亡率

PMX使用群 17.1 % (101人/590人)

未使用群 16.3 % (96人/590人)



28日以内の死亡率に有意差なし

Iwagami論文に対する反論

Polymyxin B Hemoperfusion: Matching the Cure to the Disease*

Dinna N. Cruz, MD, MPH

Division of Nephrology-Hypertension
Department of Medicine
University of California San Diego
San Diego, CA

Endotoxin, one of the principal components on the outer membrane of Gram-negative bacteria, is considered a key component in the pathogenesis of sepsis, resulting

reduce circulating endotoxin levels in patients with high levels, with the potential for interrupting the sepsis cascade. To date, the most comprehensive analysis of clinical experience with this therapy is a meta-analysis of 28 studies ($n = 1,425$ patients), which showed that PMX hemoperfusion was associated with improved blood pressure, a reduction in dopamine dose, improved $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, and reduced mortality (1). In this issue of *Critical Care Medicine*, Iwagami et al (2) used a Japanese administrative database to examine the efficacy of PMX hemoperfusion in patients with sepsis.

PMXの効果が証明できなかったのは、

- データのバイアス（統計学的な偏り）が原因？
- 研究対象が軽症すぎたのでは？

対象群の死亡率 53% (イタリア) vs 16% (日本)

再反論

傾向スコアを推計するモデルに患者の併存疾患や治療内容に関する多くの情報を投入し、群間の背景はうまく調整できている。

日本での死亡率は先行研究でもこの程度であって、イタリアのある**10**施設における死亡率**50%**超は異常に高いのではないか。

2015年、フランスでのRCT（ABDOMIX試験）

(Intensive Care Med. 2015;41:975-84)

消化管穿孔緊急手術後の敗血症性ショック患者243例
（PMX群119人、対照群113人）

28日死亡率はPMX群27.7%、対照群19.5%（ $p = 0.14$ ）
PMX群の方がむしろ死亡率が高い傾向にあった。

対象の基準がIwagami論文とほぼ同じであり、
28日死亡率も同じレベル

2018年、北米でのRCT（EUPHRATES試験）

（JAMA 2018; 320: 1455-1463）

症例数は**449**例であり、RCTとしては過去最大。
これまでのRCTとは異なり、偽治療（sham）を対照とする二重盲検を実施するという念の入れよう。

28日死亡率は、PMX群**37.7%**、対照群**34.5%**、
リスク差は**3.2%**（95%信頼区間：-5.7~12.0）で
有意差なし

DICに対するトロンボジュリンの効果

2007年、日本での治験結果

(Saito H, et al. J Thromb Haemost. 2007;5:31-41.)

対象:敗血症や造血器悪性腫瘍を基礎疾患とする
DIC（播種性血管内凝固）の患者**232人**

効果指標：DIC離脱率

トロンボモジュリン群**66.1%**、ヘパリン群**49.9%**
リスク差**16.2%**（**3.3%～29.1%**）

「真のエンドポイント」でなく「代替エンドポイント」により、
トロンボモジュリンは効果ありと判定→市販

2015年、リアルワールドデータで市販後再検証

(Tagami T, et al. J Thrombosis Haemost 2015;13(1):31-40)

【対象・方法】

DPCデータベース 2010年7月－2013年3月

肺炎・敗血症性DIC患者6342人

トロンボモジュリン投与群(n=1280)および非投与群 (n = 5062)

効果指標：28日以内死亡率

統計解析手法：傾向スコアマッチング

【結果】

28日死亡率→投与群37.6%, 非投与群37.0%

リスク差0.6% (95%信頼区間 -3.4 to 4.6)

【結論】

投与群・非投与群間で28日以内死亡率に有意差なし

2019年、26カ国臨床試験(SCARLET試験)

(JAMA 2019;321:1993-2002)

【対象・方法】

2012年10月～2018年3月

敗血症性DICで、集中治療室に入室した患者800人

トロンボモジュリン群(n= 395)およびプラセボ群 (n = 405)

効果指標：28日以内死亡率

【結果】

トロンボモジュリン群26.8%、プラセボ群 29.4%

リスク差2.55% (95%CI： -3.68～8.77)

【結論】

群間で28日以内死亡率に有意差なし

敗血症に対する免疫グロブリン

日本版敗血症診療ガイドライン

人工呼吸期間の短縮やICU生存率の改善を認めるため、
免疫グロブリンの投与を考慮してもよい (Grade 2C)

**Surviving Sepsis Campaign: International
Guidelines for Management of Severe Sepsis
and Septic Shock: 2012** *Critical Care Medicine 2013*

L. Immunoglobulins

1. We suggest not using intravenous immunoglobulins in adult patients with severe sepsis or septic shock (grade 2B).

重症肺炎に伴う敗血症に対する免疫グロブリン

(Tagami T, et al. *Clinical Infectious Diseases* 2015;61(3):385-92)

【対象】 2010年7月－2013年3月

肺炎で人工呼吸器管理を必要とする患者8264人

免疫グロブリン投与群(n=1324)および非投与群 (n = 6940)

アウトカム：28日以内死亡率

【結果】

<傾向スコアマッチング>

28日死亡率：投与群36.7%, 非投与群36.0%

リスク差0.7% (95%信頼区間 -3.5 to 4.8)

<操作変数法>

リスク差-3.1%(95%信頼区間 -13.2 to 7.0)

【結論】

投与群・非投与群間で28日以内死亡率に有意差なし

脳梗塞に対するアルガトロバンの効果

(Wada T, et al. Stroke 2016 ;47:471-6.)

【背景】

日本の脳卒中ガイドライン

アテローム血栓性脳梗塞患者に対し、選択的抗トロンビン薬アルガトロバンの投与を推奨

しかし本剤は海外では推奨されていない

アルガトロバンがアテローム血栓性脳梗塞患者の早期予後を改善するか、リアルワールドデータベースを用いて再検証した。

【方法】

期間：2010年7月1日から2012年3月31日

対象：発症後1日以内のアテローム血栓性脳梗塞で入院した患者

アルガトロバンを投与された群

アルガトロバンを投与されなかった群

↓

傾向スコアマッチング

効果指標

退院時mRSスコア（脳卒中の後遺症による障害の程度）

入院中の出血性合併症の発生率

【結果】

両群からそれぞれ2289人を抽出

退院時mRSスコアは有意差なし

(オッズ比 1.01; 95% 信頼区間0.88–1.16)

出血性合併症発生率も有意差なし

(3.5% vs. 3.8%, $P=0.58$)

【結論】

急性期アテローム血栓性脳梗塞患者に対して、アルガトロバン投与は安全に使用できるが、
早期アウトカムの有意な改善効果は認められなかった

脳梗塞に対するオザグレルの効果

(Wada T, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2016;25:2828-2837)

オザグレルは日本でしか使われていない薬

→オザグレル投与群と非投与群間で、
退院時mRSスコアに有意差なし

ダ・ヴィンチ手術の安全性と費用

(Sugihara T, et al. Cancer Science 2014 ;105:1421-6)

ORP, open radical prostatectomy

K 8 4 3 前立腺悪性腫瘍手術 41,080点

LRP, laparoscopic radical prostatectomy

K 8 4 3 - 2 腹腔鏡下前立腺悪性腫瘍手術 77,430点

MIE-RP, minimum incision endoscopic radical prostatectomy

K 8 4 3 - 3 腹腔鏡下小切開前立腺悪性腫瘍手術 59,780点

RARP, robot-assisted radical prostatectomy

K 8 4 3 - 4 腹腔鏡下前立腺悪性腫瘍手術（内視鏡手術用支援機器を用いるもの） 95,280点

	ORP	LRP	MIE-RP	RARP
	(開腹)	(腹腔鏡)	(小切開)	(ダ・ヴィンチ)
N	7202	2483	1181	2126
麻酔時間(分)	268(223–323)	329(270–386)	304(252–356)	322(279–382)
合併症発生率 n(%)	380(5.3)	98(3.9)	48(4.1)	18(0.8)
術後在院日数	14(11–17)	11(9–14)	13(11–17)	11(9–13)
総医療費(万円)	109(101–120)	142(134–151)	129(121–141)	157(150–165)
手術費用以外の医療費 (万円)	46(39–55)	42(35–50)	46(39–59)	44(38–51)

麻酔時間は、開腹手術の方が有意に短い。
合併症発生率は、ダ・ヴィンチ手術が有意に低い。
総医療費は、ダ・ヴィンチ手術が有意に高い。

肺塞栓に対する下大静脈フィルター留置の効果

(Isogai T, et al. *Am J Med* 2015;128:312.e23-31)

肺塞栓とは

下肢の静脈内にできた血液のかたまり（血栓）が血流に乗って肺動脈に運ばれ、肺動脈に塞栓を生じる疾患。

（例）エコノミークラス症候群など

下大静脈フィルターによる肺塞栓の再発予防

下大静脈の中に、傘の骨組みのような形のフィルターを留置。下肢の血栓を肺動脈よりも上流にある下大静脈でトラップし、肺塞栓を予防。（トラップされた血栓は自然に溶解する）

対象:

肺塞栓で救急入院し標準的な血栓溶解療法および抗凝固療法を受けた13125名の患者(2007-2012年)

介入群:IVCフィルター留置実施

対照群:IVCフィルター留置非実施

統計分析:

傾向スコア分析(propensity score analysis)

操作変数法(instrumental variable analysis)

傾向スコア分析

	Filter group		No-filter group		<i>P</i>	リスク比 (95%信頼区間)
	死亡数 / 患者数	%	死亡数 / 患者数	%		
未調整 (n = 13125)	97/3948	2.5%	522/9177	5.7%	<0.001	0.43 (0.35 to 0.53)
1:1 傾向スコアマッチング (n = 6948)	91/3474	2.6%	164/3474	4.7%	<0.001	0.55 (0.43 to 0.71)
逆確率による重み付け (n = 26230)	354/13106	2.7%	704/13124	5.4%	<0.001	0.50 (0.44 to 0.57)

操作変数法

IVCフィルター非実施群に対する実施群の在院死亡率のリスク差[95%信頼区間]
-2.5% [-4.6% to -0.4%]

肺塞栓救急入院患者に抗血栓療法に追加してIVCフィルター留置
を実施すると**在院死亡率は有意に低下する**

大規模なリアルワールドデータを用い、
厳密な統計手法を適用した観察研究は、
適切に実施された**RCT**と同様の結果をもたらさうる。

政策提案

リアルワールドデータ研究の普及
→リアルワールドエビデンスの蓄積
医療技術の効果を継続的に検証

アカデミアによるレビュー
→診療ガイドラインの改訂
→臨床現場での適切な治療選択を支援
医療の無駄の排除を後押し

<おまけ>

後発医薬品調剤体制加算導入後の後発品使用割合の変化

背景・目的

後発医薬品調剤体制加算が2012年度に導入され、2年ごとの診療報酬改定のたびにその算定基準が引き上げられている。本加算導入後の後発医薬品使用割合を、医薬品の種類ごとに分けて計算し、その推移を分析する。

方法

JMDCレセプトデータの調剤レセプト

2012・2014・2016・2018年(診療報酬改定年)の各年7月1ヵ月間の集計

対象薬剤:

高血圧治療薬(ARB, CaB, ACEI, β B, その他単剤, 配合剤)

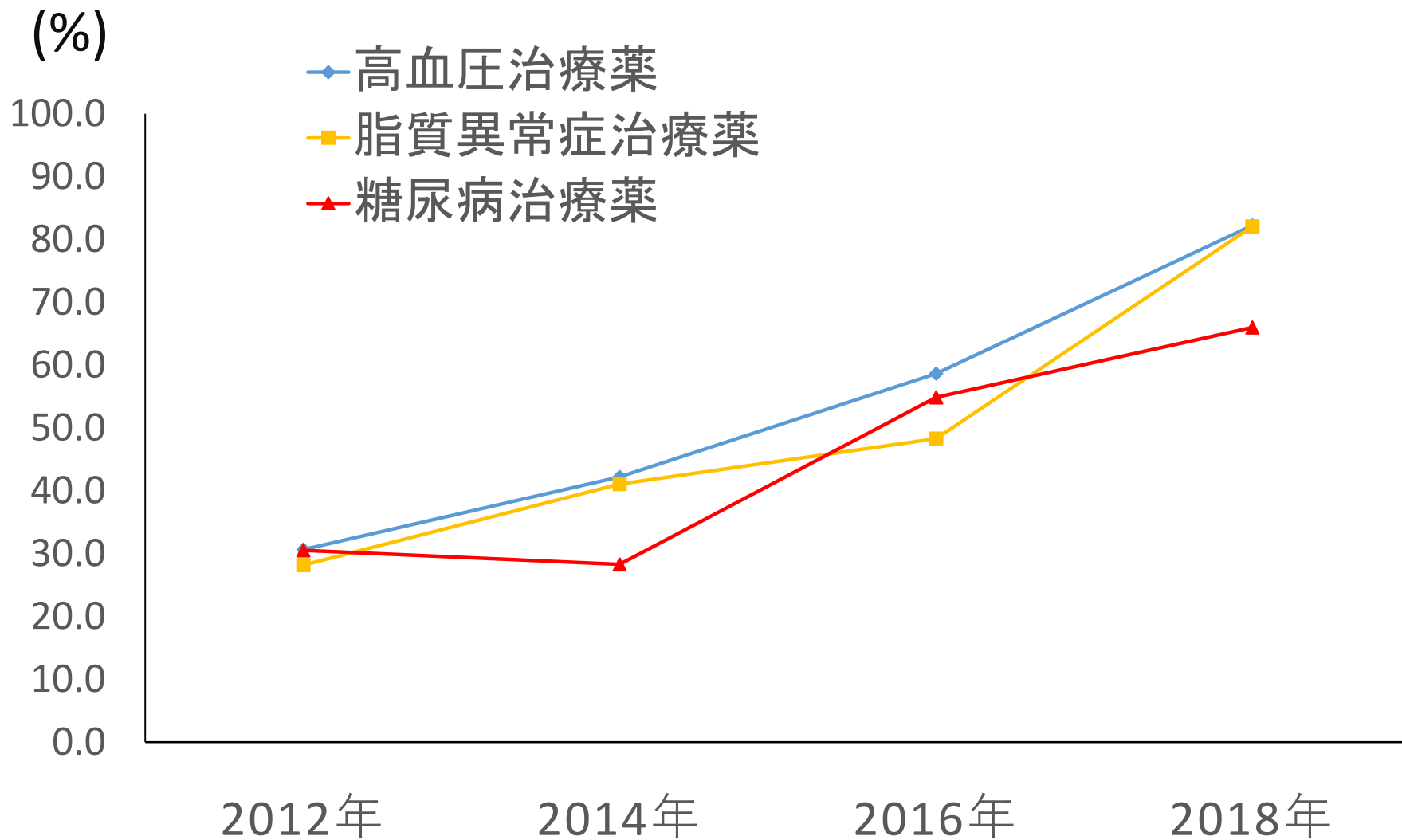
脂質異常症治療薬(スタチン系薬, フィブラート系薬, その他単剤, 配合剤)

糖尿病治療薬(BG薬, SU薬, α -GI, TZ薬, グリニド薬)

診療報酬改定年	2012年	2014年	2016年	2018年
後発医薬品 調剤体制加算 1	22%	55%	65%	75%
	5点	18点	18点	18点
後発医薬品 調剤体制加算 2	30%	65%	75%	80%
	15点	22点	22点	22点
後発医薬品 調剤体制加算 3	35%	/	/	85%
	19点			26点

上段:後発医薬品使用割合、下段:加算点数

後発医薬品使用割合の変化



ご清聴ありがとうございました