

## 新薬導入による医療効果と経済効果

### - 医事会計データ等を利用した脳保護剤（エダラボン）の効果分析 -

満 武 巨 裕

(医薬産業政策研究所 前主任研究員)

医薬産業政策研究所

リサーチペーパー・シリーズ

No.26

(2005年6月)

本リサーチペーパーは研究上の議論のために配布するものであり、著者の承諾なしに引用、複写することを禁ずる。

本リサーチペーパーに記載された意見や考えは著者の個人的なものであり、日本製薬工業協会及び医薬産業政策研究所の公式な見解ではない。

なお、本研究において、医事会計データの利用、解析にあたって、西村由美子氏（August Networks Inc.） 鮎名勉氏（岩手県立磐井病院） 斉藤晃氏（岩手県立中央病院） 佐々木康夫氏（岩手県立中央病院） 田村乾一氏（岩手県立宮古病院）にご協力と有益なご助言をいただいた。ここに、深く感謝の意を表したい。

本研究に関する照会先：

日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所 担当 筱岡清秀 統括研究員

TEL：03-5200-2681 FAX：03-5200-2684

E-mail：shinooka-opir@jpma.or.jp

URL：http://www.jpma.or.jp/opir/

## 新薬導入による医療効果と経済効果

### - 医事会計データ等を利用した脳保護剤（エダラボン）の効果分析 -

#### 【目次】

1. はじめに	1
2. 対象薬剤	2
2-1. エダラボンの効能・効果	2
2-2. 脳梗塞急性期の治療	2
2-3. エダラボンの医療効果に関する実証研究	3
3. 分析の視点と方法	5
3-1. 評価指標	5
3-2. データソース	6
3-3. 対象病院	7
3-4. 方法（対象期間、対象群）	8
4. 結果と考察	12
4-1. 死亡率	12
4-2. 再入院率	12
4-3. 平均在院日数	14
4-4. 入院医療費（診療報酬点数）	16
4-5. 退院（転院）先	19
5. まとめ	20
参考文献	21

## 1. はじめに

科学的根拠に基づく医療（EBM）の必要性が最近益々説かれるようになり、医薬品についても、新規医薬品（新薬）の経済的価値の評価や、投与された患者のその後の状態について市販後実態調査等を通じた客観的な情報収集と提供が求められている。新薬については、品質、有効性、安全性について検証された上で臨床試験（治験）が行われ、さらに上市後も引き続き製薬会社と医療機関が協力して副作用、投与経過などの情報収集が行われている。一方、治験で得られる情報の限界を指摘する意見も存在する<sup>注1)</sup>。そこでは、現在得られる情報に加えて、新薬の医療効果について、より高いエビデンスを得るために、さまざまな合併症や併発症、健康状態、年齢階層の患者を対象に、服薬後の客観的かつ精緻な情報収集を行うことの必要性が指摘されている。しかし、これまで日本では、このような情報収集とそれに基づいた分析は、薬歴管理を含む医療情報を個人ごとに長期間にわたって継続観察し累積できる環境（データベース）が十分でないため困難とされてきた<sup>注2), 1) 2)</sup>。

このようなデータは本当に日本の医療機関には存在しないのだろうか？ 最近、医療の質の向上とともに医療経営の効率化がより求められるようになり、日本の病院は、医療費の計算を電子化し窓口での患者負担の会計や診療報酬明細書（レセプト）の作成を支援する医事会計システムをほぼ100%導入している<sup>3)</sup>。そこで、このような現在利用可能な病院情報システムから得られたデータを用いて、今回、脳保護剤であるエダラポンを対象薬剤として、新薬使用がもたらす医療効果とともに経済効果についても分析を試みた。

### 注 記

注1) 新薬は、基礎研究、非臨床試験段階で品質、有効性、安全性について検討した上で治験が行われる。しかし、Rogers<sup>4)</sup>らは、治験から得られる情報には、1.症例数が1,000件程度と少ないこと、2.小児・高齢者が被験者にいないこと、3.投与期間が短いこと、4.合併症のない被験者に投与されていること等の限界があると指摘している。製薬会社が主体となり医師・薬剤師の協力を得て、市販後も引き続き新薬の情報収集が実施されているが、今後、これまで以上に市販後における医薬品の有効性、安全性、および品質の確保が重要になってくると思われる。

注2) 諸外国で薬剤疫学、薬剤経済分析の研究にデータを提供している代表的なデータベースとして、1.カナダのサスカチュワン州(Saskatchewan)の全住民約100万人を母集団とした個人情報を含む健康診断データ、薬剤請求書情報、および入院患者情報等から構成されているデータベース、2.米国のメディケイド(Medicaid)の個人(患者)情報、請求書情報、および治療した医師情報等から構成されている約1000万人分のデータベース、3.HMO(Health Maintenance Organization:健康保険支払い機関)の加入者登録データ(個人情報)、薬局で投薬された処方データ、病院からの入院患者の処方薬の使用データ、検査情報、および放射線検査情報から構成されている Group Health Cooperative of Puget Sound と Kaiser Foundation Health Plan のデータベース等がある。(出典:薬剤疫学<sup>5)</sup>第13~16章より抜粋)

## 2. 対象薬剤

分析に当たって、対象薬剤として脳梗塞急性期の治療に用いられるエダラボンを選択した。エダラボンは保険薬価収載時に画期性加算<sup>注3)</sup>が認められた従来にない効能・効果を持つ本邦発の新薬であり、かつ上市が2001年6月と比較的最近であること、加えて、上市後の医療効果に関する実証研究があまり行われていないことから、同剤を選択した。

### 2-1. エダラボンの効能・効果

エダラボンは脳保護療法という、虚血による障害から脳を保護する新しい治療を提供した。本剤は、脳梗塞発症後に梗塞部位の脳細胞や脳血管から放出され梗塞の進展（憎悪）を引き起こす活性酵素（フリーラジカル）を消去するフリーラジカルスカベンジャーであり、梗塞を抑制すると同時に、脳浮腫、脳梗塞、神経症候、遅発性神経細胞死などの虚血性脳血管障害の発現も抑制する。適応は脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善で、発症後24時間以内に投与を開始し、投与期間は14日以内とされている。用法、用量は、成人に1回1管（エダラボンとして30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し、30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う。

### 2-2. 脳梗塞急性期の治療

脳梗塞急性期の治療はこれまで、血栓溶解療法、抗血栓療法、抗血小板療法、脳浮腫を軽減する治療方等が行われてきたが、エダラボンの登場により脳保護療法が加わった<sup>6)</sup>。日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本リハビリテーション医学会が中心となった脳卒中合同ガイドライン委員会が2004年にまとめた「脳卒中治療ガイドライン2004」<sup>7)</sup>によると、現在脳梗塞急性期の治療には表1に示したとおり15種類の治療法が存在し、脳卒中の推奨グレード(recommendation grade)に沿ってそれぞれの治療についてA、B、C1、C2、Dの5段階で評価されている。

ちなみに、一番治療効果が高いとされるA（“行うように強く勧められる”）は、発症後3時間以内に行うt-PA(tissue plasminogen activator（組織プラスミノゲンアクチベータ）、日本ではまだ保険適用が認められていない）と発症48時間内に行うアスピリンによる抗血小板療法の2つであり、エダラボンは推奨度Bの“行うように勧められる”に分類されている。エダラボンの使用は、ここ数年で日本において確立された脳梗塞急性期の治療方法の一つとなっている。

表1. 脳梗塞急性期の治療

治療方法	投与薬剤	推奨グレード
血栓溶解療法(静脈内投与)	t-PA(発症6時間以内): 保険適用外	A
	ウロキナーゼ	C1
	ストレプトキナーゼ	D
抗血小板療法	アスピリン(発症48時間以内)	A
	オザグレルナトリウム(発症5日以内)	B
脳保護薬	エダラボン(発症24時間以内)	B
血栓溶解療法(頸動脈的投与)	血栓溶解剤(発症6時間以内)	B
抗凝固療法	アルガトロバン (発症48時間以内、病変最大径1.5cm以上)	B
	ヘパリン(発症48時間以内)	C1
	低分子ヘパリン、ヘパリノイド: 共に保険適用外	C1
脳浮腫管理	グリセロール	B
	マニトール	C1
血液希釈療法	血漿増量薬をもちいた血液希釈療法	C1
低体温療法		C1
高圧酸素療法		C1
深部静脈血栓症および肺塞栓症への対策		C1
開頭外減圧療法		C1
緊急頸動脈内膜剥離術(CEA)		C1
経皮的血管形成術とステント留置術		C1
ステロイド療法	副腎皮質ホルモン	C2
フィブリノゲン低下療法	Ancrod(未承認)	臨床に応用できる段階ではない

脳卒中合同ガイドライン委員会のrecommendation gradeに関する分類

- |    |                           |
|----|---------------------------|
| A  | 行うよう強く勧められる               |
| B  | 行うよう強く勧められる               |
| C1 | 行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない |
| C2 | 科学的根拠がないので、勧められない         |
| D  | 行わないよう勧められる               |

### 2-3. エダラボンの医療効果に関する実証研究

これまでにエダラボンの上市後に実際に投与した患者を対象におこなわれた実証研究は、寺山<sup>8)</sup>のエダラボン投与群と非投与群の“ある自立生活可能なレベル(脳卒中重傷度スケール Japan Stroke Scale: JSS による判断)”に至るまでの入院期間に関する調査<sup>注4)</sup>、鈴木ら<sup>9)</sup>の mRS(modified Ranking Scale)<sup>注5)</sup>を用いた改善に関する調査<sup>注6)</sup>、西村ら<sup>10)</sup>の mRS と在院日数を調査<sup>注7)</sup>が存在する。しかし、3つの論文ともに、医師が自分の所属する医療機関(病院)に入院した患者のみを対象にしており、調査が1施設で患者数も限定されている。このようにエダラボンの医療効果に対する評価は、未だ確立される途上にある。また、エダラボンの効果については、専門医の間でも評価が一致していないのが現状である<sup>注8)</sup>。

## 注 記

注 3) 類似薬効比較方式で画期性加算が認められた薬剤はエダラボンのほかにはタクロリムス、ミカファンギンナトリウムの3品目である。

画期性加算が満たされるには、

- 1) 臨床上有用な新規の作用機序を有すること
- 2) 類似薬に比して高い有効性または安全性を有することが客観的に示されていること
- 3) 当該新薬により対象となる疾病または負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること

以上の3要件を満たす必要がある。

(出典:平成14年度薬価制度改革の基本方針、平成13年12月12日中央社会保険医療協議会)

注 4) 寺山は、エダラボン投与群(8名)は非投与群(8名)に比べ自立生活可能なレベル(脳卒中重傷度スケール Japan Stroke Scale: JSS による判断)にいたるまでの入院期間が約10日短いと報告している。

注 5) mRSは脳卒中の重傷度分類であり、下記の5段階のスケールにより構成される<sup>11)</sup>。

Grade 0: 全く障害が存在しない

Grade 1: 症状があっても、明らかな障害は存在しない。通常の動作を補助なしで行うことができる。

Grade 2: 軽度の障害。いくつかの日常動作を行うことができない。しかし多くの介助はなくても自分の身の回りのことができる。

Grade 3: 中等度の障害。ある程度の介助を必要とするが、助けなしで歩くことができる。

Grade 4: 中程度～重度の障害。介助なしでは歩いたり身体の位置を好きなように動かすことができない。

Grade 5: 重度の困難。ベッド臥床、失禁、継続的な看護と監視が必要とされる。

注 6) 鈴木らはmRS(modified Ranking Scale)を用いて、発症2週間後における介助不要スケール(Grade0-2)を改善と定義して改善に至った患者数を比較している。投与群(18例)の改善率は50.0%(9例)、非投与群(28例)は28.6%(9例)と報告している。

注 7) 西村らは入院時と退院時のmRSを比較し、投与群(26人)は非投与群(35人)に比べ有意にmRS値が向上し、在院日数も49.0日から22.9日に短縮したと報告している。

注 8) 本研究の実施に当たって協力を依頼した対象病院で、実際に脳梗塞の治療を担当している専門医の評価は、以下のように分かれている。

「主観的ではあるが、実感として脳細胞死滅の時間延長効果があると感じている。エダラボン上市前であれば通常1日でMRI、CT画像で脳細胞死滅が確認されたが、エダラボンを用いるとそれが徐々に(ゆっくりと)進行するというイメージがある。また脳浮腫効果があり小脳圧迫による呼吸停止での死亡患者が減少したと感じている。」

と評価する医師がいる一方で、

「日々の臨床経験から効果の程はわからない。試験的にある一時期の全患者のmRSを測定比較したが、臨床上有効な知見は得られなかった。だが、治験で効果があったので、適用条件を満たせば投与している。」

と直接的な効果、エビデンスがないと感じる医師も存在する。

### 3. 分析の視点と方法

#### 3-1. 評価指標

本研究では、新薬投与群は新薬未投与群と比較した場合に、

医療の質を測る指標といわれる「死亡率」、「再入院率」<sup>12)</sup>の他、「在院日数の短縮」等に影響が見られるのではないか

医療費については、エダラボンの場合は、新薬の導入による既存薬剤や治療処置等との置き換えがないのではないか。その場合、新薬の医療費分だけ薬剤費が増大するのではないか

退院（転院）先に影響がみられるのではないか

と考え、これらを評価指標とすることにした。

医事会計データをもとに算出可能な指標は、死亡率、再入院率、在院日数、入院医療費（診療行為別点数）である。

死亡率は、院内で死亡した場合、死亡診断書の作成に伴い医事会計データの診療行為名称に“死亡診断書作成料”と記録されたレコードが発生するので、このデータの有無により死亡の有無を判別した。

再入院率は、退院後の医事会計データを検索して同一患者番号の検出の有無を判別し、さらに再入院時の病名に脳梗塞の記載の有無を判別することで、同一病名（脳梗塞）で再入院した患者を特定した。期間は30日および90日と設定した。

在院日数は、医事会計の算定日から入院日と退院日を特定し算出した。

診療行為別の区分は、診療報酬明細書（レセプト）に準ずる区分とした（表2）。エダラボンは点滴静注で患者に投与されるので、注射の診療行為区分に分類される。

表2. 診療報酬明細書(医科入院)の診療行為区分

診療行為区分	内容
初診	初診の場合に算定される初診料など
指導	治療計画に基づき、服薬、運動、栄養等の療養上の指導をおこなった場合に算定される医療行為など
在宅	在宅患者の診療・指導等や救急搬送診療料など
投薬	調剤料、処方料、薬剤料など
注射	各種注射に関連する注射料、薬剤料および特性保健医療材料料など
処置	各種医学的処置(例、気管内挿管、留置カテーテル処理など)
手術・麻酔	手術料、手術に使用される保険医療材料、麻酔料、薬剤料など
検査	生化学検査、心電図検査など各種検査行為
画像	エックス線診断料、核医学診断料、コンピュータ断層撮影診断料など
その他	リハビリ(理学療法や作業療法)など
入院	入院基本料、特定入院料など、入院に要した基本的費用として算定できる項目

さらに、退院サマリ（紙）とカルテ（紙）から得られる退院（転院）先も指標に加えた。退院（転院）先は、

- ・ 退院後自宅に戻った患者
- ・ 脳梗塞の治療が完了してリハビリのために転院した患者
- ・ 他の医療機関や長期療養施設に転院した患者あるいは他の疾患の治療のために転科した患者

の3つに分類した。医療効果が良ければ、退院（転院）先が または になるのではないかと考えた。

（退院サマリは入院患者が退院する際に作成される書類で、患者番号、性別、年齢等の患者の基本的属性に加えて、所見、転帰、在院日数、転帰先等の医療・診療情報が記入されている。）

### 3-2. データソース

分析に利用したデータソースは、医事会計システムからダウンロードした医事会計データである。医事会計データは、診療報酬請求（レセプト請求）の元になるデータで、患者に対して医療機関で行われた保険請求可能なすべての診療行為記録が入力・蓄積されている。ちなみにこの医事会計データを元に、患者ごと保険ごとに月ごとに集計したものがレセプトである。

医事会計データの例を図1に示した。

患者番号	診療科	診療行為区分	診療行為名称	コード	使用量	単位	点数	金額	算定日1
AAAAA	神経内科	注射	点滴注射	xxxx			95	0	2003/1/1
AAAAA	神経内科	注射	生理食塩液100・	xxxx	200	B	0	0	2003/1/1
AAAAA	神経内科	注射	デキストラン40注射液	xxxx	100	B	0	0	2003/1/1
AAAAA	神経内科	注射	プラスチックカニューレ型 静脈内留置針(・)(119円)	xxxx	100	x	13	0	2003/1/1
AAAAA	神経内科	注射	ラジカット注30・ 20・	xxxx	200	A	2093	0	2003/1/1
AAAAA	神経内科	入院料	入院基本料(14日以内)	xxxx			1565	0	2003/1/2
AAAAA	神経内科	入院料、その他	夜間勤務等看護加算xx	xxxx			30	0	2003/1/2
AAAAA	神経内科	入院料、その他	10対1看護補助料	xxxx			80	0	2003/1/2
AAAAA	神経内科	入院料、その他	救急医療管理加算	xxxx			600	0	2003/1/2

図1. 医事会計データの例

データ項目は、患者番号や診療科、診療行為区分、個々の診療行為名称、使用量、単位、点数、その医療行為が行われた年月日情報（算定日）等であり、これらが1レコードとして保存されている。さらにこれに加えて、保険請求に必要な健康保険情報、保険病名等が入力、保存されている。したがって、このデータから、どの患者(who)に、いつ(when)、どの診療科(when)で、何の医療行為、薬剤投与(what)がされたのがわかる。また、データは医事会計データの後利用システム<sup>12)</sup>から独自のプログラムによりダウンロード（抽出）処理を行い、統計分析には SPSSver.10.0J を用いた。

### 3-3. 対象病院

分析の対象とした病院は、医事会計データが利用可能でかつ研究協力が得られた東北地方の三次救急体制の3つの自治体病院である。各病院のプロフィールを表3に示した。

表3. 対象病院のプロフィール(2003年度)

項目	A病院	B病院	C病院
入院病床数	730	404	305
ICU病床数	6	0	0
外来診療部門数	23	19	17
入院病棟数	13	6	5
手術室数	10	6	5

### 3-4. 方法（対象期間、対象群）

新薬の効果を分析するために、新薬を使用した患者（以下、新薬使用群）と、エダラボン上市前でもし新薬が存在していれば使用していたと考えられる患者（以下、新薬未使用群）の二つの群に分けて比較を行うこととした。

#### ・対象期間

図2に、各病院の2001年6月エダラボン上市後2003年12月までの3病院ごと、および合計のエダラボン使用患者数の推移を示した。

A病院とB病院では2001年8月から、C病院では10月から使用が開始され、2001年12月まで増加し続けていることがわかる。各月の平均は32.6人/月（SD=12.6）であった。そこで、2001年の7月から12月まではエダラボン導入時期として分析対象期間から除外し、分析対象期間は、新薬使用群は2002年1月から2003年12月の2年間とした。一方、新薬未使用群については、2001年1月から6月とした。

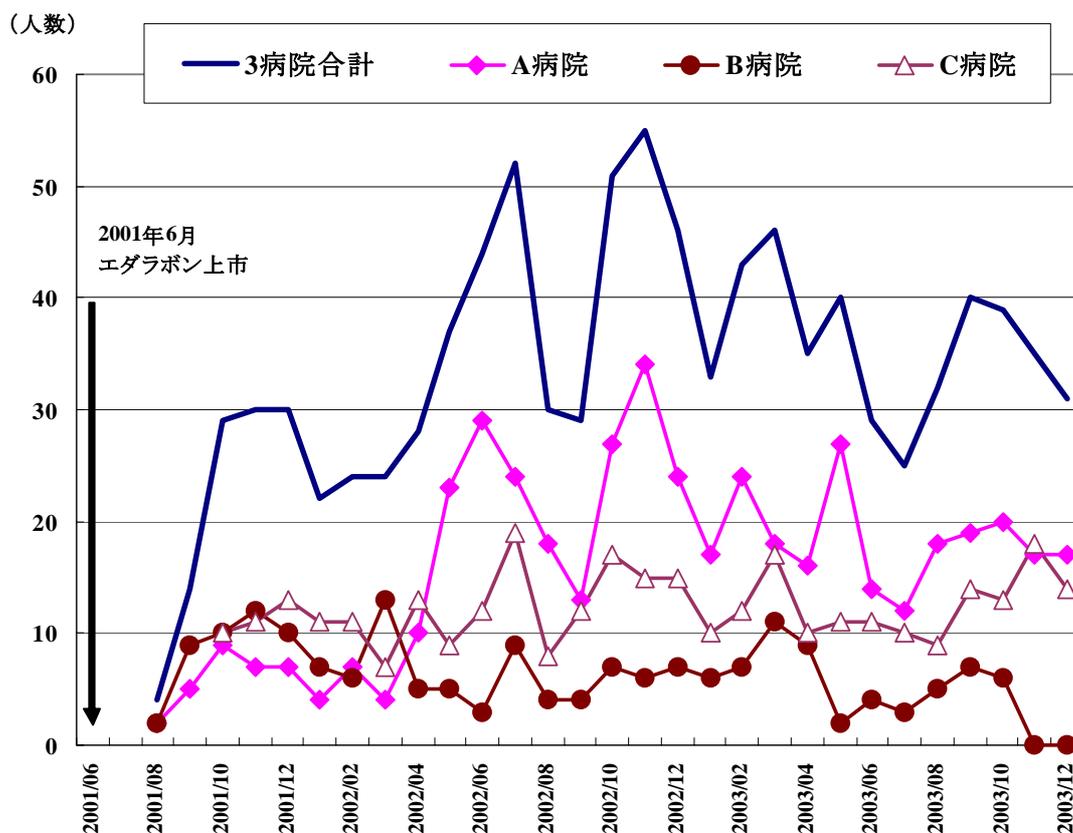


図2 対象病院でのエダラボン使用患者数の推移  
(2001年6月～2003年12月)

## ・対象群

上記の期間を対象に、2つの対象群（新薬使用群、新薬未使用群）を以下のように定義した。

新薬使用群は、入院日と診療開始日が一致する患者に限定して候補者リストを作成した後、医事会計データの診療行為別データフィールドにエダラボンの製品名の記載がある患者とマッチングさせて対象群とした（この段階で、A病院 362人、B病院 140人、C病院 227人、合計 729名）。さらに死亡率以外の指標の分析から、死亡患者とアウトライヤーを対象から除外した。各アウトライヤーの内訳を表4に示した。アウトライヤーは、加療の必要があったが本人の強い希望により治療が打ち切られたケース、入院中に悪性新生物等の急性脳梗塞以外の治療が開始されたケース、ペースメーカー移植術等の処置が行われたケースなどである。

一方、新薬未使用群は2001年1月から6月に急性期脳梗塞で入院した全患者の中から、以下の処理を行って抽出した。すなわち新薬投与群と同様の手続きで候補者リストを作成した後、対象病院で脳梗塞の治療にあたっている専門医（脳神経外科医、神経内科医）が、エダラボン上市（2001年6月）前に入院した時の患者カルテや退院サマリを判読し、もしエダラボンが存在すれば使用したであろう患者を判別し定義した。この段階で、新薬未使用群は、A病院 37人、B病院 15人、C病院 59人、合計 111名となった（病院ごとの抽出率は、A病院 66.1%、B病院 27.8%、C病院 59.0%であった）。そして、さらに新薬使用群と同様に、表4に示したアウトライヤーを除外した。

表4. 各病院のアウトライヤー内訳

医療機関	新薬未使用群	新薬使用群
A病院	心腫瘍摘出術を実施(1名)	心停止後寝たきり(1名) 動脈血栓内膜摘出術を実施(2名) 悪性新生物による胃切除術(1名) 悪性新生物(転移発見)(1名) 経皮的冠動脈ステント留置術(1名) ペースメーカー移植術(2名) 自殺企図(1名) 急性腎盂炎、肺炎併発(1名)
B病院	加療の必要があったが本人の強い希望により帰宅(1名) 心停止後寝たきり(1名)	加療の必要があったが本人の強い希望により帰宅(2名) 入院後、悪性新生物の治療を開始(2名) 急性リンパ性白血病の治療を開始(1名) 心停止後、肺炎を併発(1名)
C病院	なし	ペースメーカー移植術(1名) 悪性新生物(転移発見)(1名) 心筋梗塞・消化管出血(1名) 経皮的冠動脈ステント留置術(1名) 心停止後寝たきり(2名)

この結果、分析対象患者数は、新薬使用群は 632 名 (A 病院 322 人、B 病院 112 人、C 病院 198 人)、新薬未使用分は 99 名 (A 病院 34 人、B 病院 10 人、C 病院 55 人) となった (表 5)。

表5. 新薬未使用群と新薬使用群の人数(死亡とアウトライヤーを除外)

医療機関	新薬未使用群	新薬使用群
A病院	34	322
B病院	10	112
C病院	55	198
3病院合計	99	632

また、男女比(表 6)は、新薬未使用群の男性は 66.7%(66 名)、女性 33.3%(33 名)、新薬使用群は男性 58.6%(372 名)、女性 41.4%(260 名)で、いずれも病院間で有意差はなかった。

表6. 男女比

医療機関	新薬未使用群	新薬使用群
A病院	67.6 : 32.4	62.4 : 37.6
B病院	70.0 : 30.0	52.7 : 47.3
C病院	65.5 : 34.5	56.6 : 43.4
3病院合計	66.7 : 33.3	58.9 : 41.1

平均年齢は、新薬未使用群が  $70.0 \pm 10.9$  歳、新薬使用群が  $71.2 \pm 11.4$  歳で、新薬未使用群と使用群で有意差はなかった(表 7)。また、年齢階層別のヒストグラム(図 3-1,2)をみると、両群とも 70 歳代の患者が多いことがわかる。

表7. 平均年齢

医療機関	新薬未使用群	新薬使用群
A病院	68.4	70.9
B病院	70.1	72.7
C病院	70.9	71.0
3病院合計	70.0	71.1

t=0.93, p=0.36(>0.05)

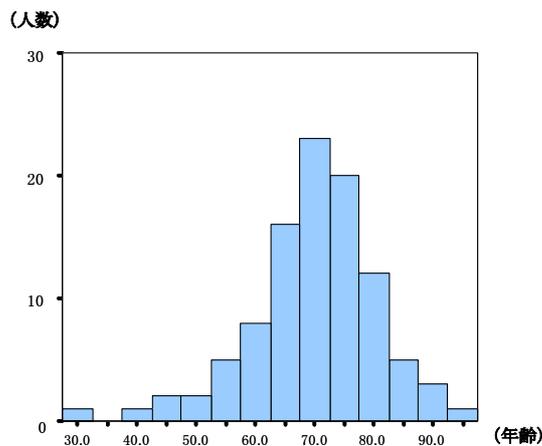


図3-1. 新薬未使用群の年齢ヒストグラム

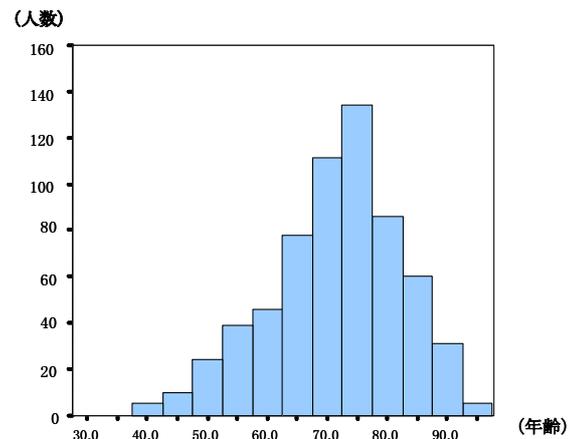


図3-2. 新薬使用群の年齢ヒストグラム

なお、本研究では、新薬未使用群はレトロスペクティブに医師の判断により定義したが、抽出率がA病院(66.1%)、C病院(59.0%)に比べて、B病院(27.8%)は低かった。これは、医師のエダラボン適用時の判断基準の違いによることが示唆されている。判断を行った各病院の医師にインタビューをしたところ、エダラボン使用にあたって、

A病院の医師は、「原則的に80歳以上には投与を控える。また、腎機能のクレアチン値が1.2以上の患者には投与しない。」

B病院の医師は「一般的に脳梗塞急性期の心原性脳梗塞、アテローム血栓性脳梗塞に適用している。最近になってラクナ梗塞にも効果があるとの研究結果がでたが、これまでは投与してこなかった。また、本薬剤については、副作用情報(医薬品安全情報)が出る前の時期(2001年後期)に副作用を経験したことから、それ以降は高齢者で腎機能に問題がある場合には使わないことにしている。」

C病院医師は「高齢者の適用に関しては慎重に行い、副作用情報から腎機能に問題がある場合は投与しない。」としている。

いずれも高齢者への投与についてより慎重な判断を行う点は共通しているが、A病院、C病院では脳梗塞急性期であるアテローム血栓性脳梗塞、心原性塞栓症、ラクナ梗塞のすべてで適用されていたのに対し、B病院ではラクナ梗塞には適用していなかった。このことがB病院の抽出率の低さの原因であったと考えられる。

## 4. 結果と考察

ここでは、「死亡率」、「再入院率」、「平均在院日数」、「入院医療費(診療報酬点数)」、「退院(転院)先」といった指標ごとに結果を示し考察を行う。

### 4-1. 死亡率

表8に新薬未使用群と新薬使用群の死亡数と割合を示した。A、C病院はともに新薬使用群の死亡率が約3%微増し、B病院では4.3%低下していたが、両群間で死亡率に有意な差はなかった。

### 4-2. 再入院率

3病院合計で比較すると、新薬未使用群の30日以内の再入院率は3.0%(3名)、90日以内は4.0%(4名)であったのに対して、新薬使用群では1.6%(10名)、5.2%(33名)であった。未使用群、使用群で有意な差はなかった。 $(\chi^2=6.4, df=6, p=0.38)$ (表9)

表8. 新薬未使用群と新薬使用群の死亡数と死亡率

医療機関	新薬未使用群	新薬使用群	
A病院	2(5.4%)	30(8.3%)	
B病院	3(20.0%)	22(15.7%)	
C病院	4(6.8%)	23(10.1%)	
3病院合計	9(8.1%)	75(10.2%)	$\chi^2=1.2, df=2, p=0.55$

表9. 再入院率

医療機関	新薬未使用群		新薬使用群	
	30日以内	90日以内	30日以内	90日以内
A病院	0(0.0%)	0(0.0%)	5(1.6%)	15(4.7%)
B病院	2(20.0%)	2(20.0%)	2(1.8%)	8(7.1%)
C病院	1(1.8%)	2(3.6%)	3(1.5%)	10(5.1%)
3病院合計	3(3.0%)	4(4.0%)	10(1.6%)	33(5.2%)

$\chi^2=6.4, df=6, p=0.37$

死亡率、再入院率はいずれも両群間の差が数%以内で、統計的に有意な変化はなかったため、これらの指標についてエダラボンの影響はなかったといえる。

なお、分析に採用した指標については、利用する際の限界、あるいは留意点が存在することを考慮しておかなければならない<sup>12)</sup>。例えば、米国で医療の質を測る指標として用いられている死亡率や再入院率での評価にあたっては以下の点を留意する必要がある。死亡率については、医療機関のデータには退院後に自宅あるいは他の医療機関で死亡したケースのデータは含まれていない。再入院率に関しても、退院後に他の医療機関に再入院したケースが観察されていない。したがって、一般に特定の医療機関を対象とした調査では、数値が比較的 low に算出されている可能性がある(ただし、今回の対象病院が存在する医療圏の現状からは、脳梗塞が再発した場合はおそらく同じ病院に運ばれてくる確率は高いと思われる)。

#### 4-3. 平均在院日数

表 10、図 4 に 3 病院別の分析対象患者の平均在院日数の推移を半年ごとに示した。

表10. 平均在院日数

	新薬未使用群	新薬使用群				合計 (2001/1-2003/12)
	2001/1-6	2002/1-6	2002/7-12	2003/1-6	2003/7-12	
A病院	31.9	29.1	25.1	24.4	25.1	25.1
B病院	43.0	36.7	38.5	37.6	37.3	37.5
C病院	25.9	24.2	28.3	20.0	20.7	23.3
3病院合計	29.7					26.7

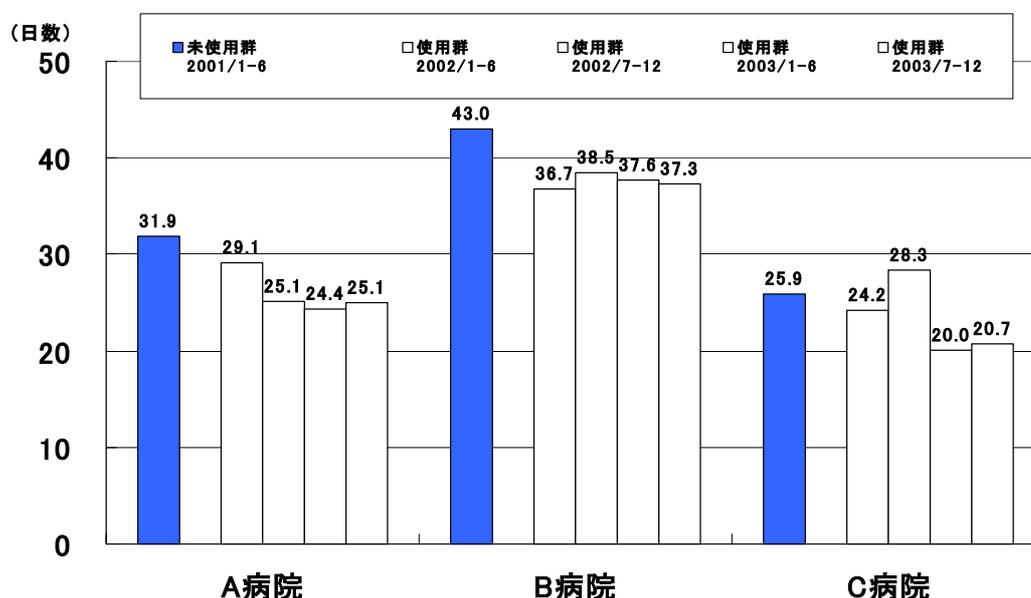


図4. 3病院の各群の平均在院日数の推移

各病院とも、新薬使用群の平均在院日数は、新薬未使用群に比べ短縮する傾向が見られた。

A病院は未使用群 31.9 日 (SD=15.9) に対して、使用群の 2002 年 1 月から 2003 年 12 月までは 25.1 日 (SD=15.6) と短縮しており、統計的にも有意に減少していた ( $t=-2.4$ ,  $p=0.02^*$ )。

B病院は未使用群 43.0 日 (SD=26.1) に比べ、使用群 37.5 日 (SD=24.4) と短縮していた。ただし、有意差はなかった ( $t=-0.7$ ,  $p=0.5$ )。

C病院は未使用群 25.9 日 (SD=22.4) に比べ、使用群 23.3 日 (SD=17.9) と短縮していた。ただし、有意差はなかった ( $t=-0.9$ ,  $p=0.4$ )。なお、2002 年 7 月から 12 月の期間で例外的に延びているが、これは、期間中の対象患者 54 名中に 100 日を越える長期入院患者が 2 名 (118 日、105 日) 存在していたからである。

3 病院合計の在院日数は新薬未使用群 29.7 日に対し、新薬使用群は 26.7 日と減少していた（有意差なし( $t=-1.42, p=0.15$ ））。

平均在院日数は、B および C 病院で統計的な有意差が見られないものの、全病院で短縮しており、西村ら<sup>10)</sup>のエダラボンの在院日数短縮効果を示唆した結果と同様であった。

一方で、近年平均在院日数の短縮は全国的な傾向であるので、その影響も加味して解釈しなければならない。図 5 に 3 病院それぞれの院内全体の平均在院日数を示したが、2001 年から 2003 年の変化で見ると、A 病院は 2.8 日、C 病院は 2.5 日短縮、一方 B 病院は 0.7 日長くなっていた。

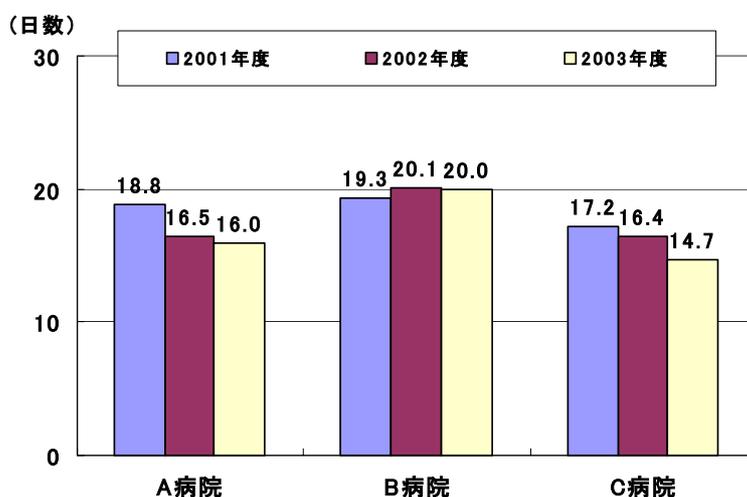


図5. 3病院の平均在院日数の推移

A 病院の新薬使用群の平均在院日数は新薬未使用群に比べ 6.1 日短縮しており、院内全体よりも実日数、変化率とも短縮幅が大きい。B 病院はもちろん、C 病院も同様の傾向を示した。ちなみに、対象期間中、病院でクリティカルパス等を導入するといった在院日数短縮につながると思われる試みや、包括評価制度（DPC）施行調査に参加するといった取り組みは行われていない。さらに脳梗塞急性期の医療行為の変化については、エダラボン以外の新しい治療法、技術の導入等はされていない。

これらの結果を総合して考えると、新薬使用群は新薬未使用群に対して、統計的な有意差は A 病院以外では見られないものの、平均在院日数が短縮する傾向にあるといえる。

#### 4-4. 入院医療費（診療報酬点数）

図 6-1 ~ 3 に 3 病院ごとに各群の 1 人あたり診療行為別（初診、指導、在宅、投薬、注射、処置、手術・麻酔、検査、画像、その他、入院）点数の平均を示した。図 6-4 には 3 病院平均の結果を示した。また、表 11 には、その実数値を示した。

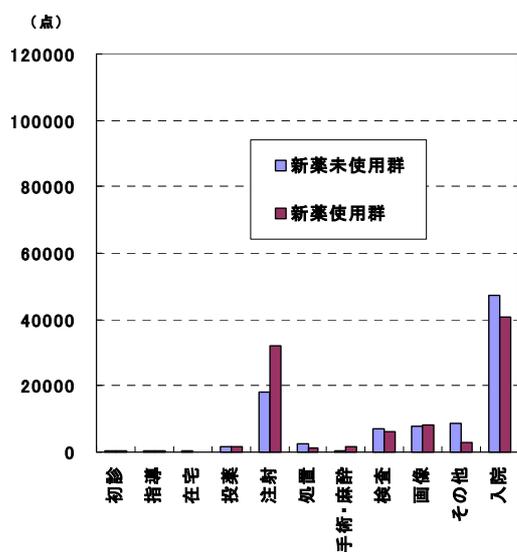


図6-1. A病院の1人あたり診療行為別点数

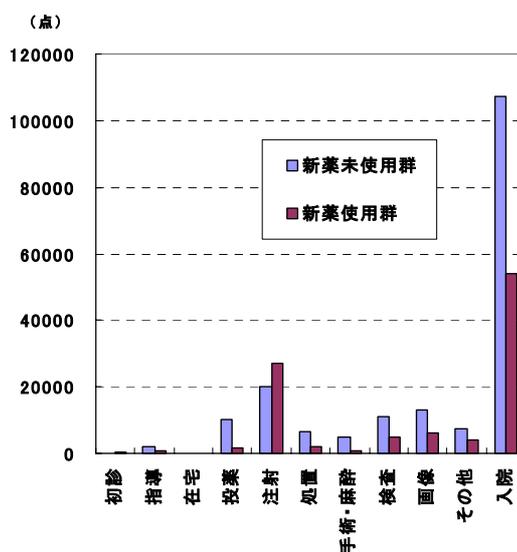


図6-2. B病院の1人あたり診療行為別点数

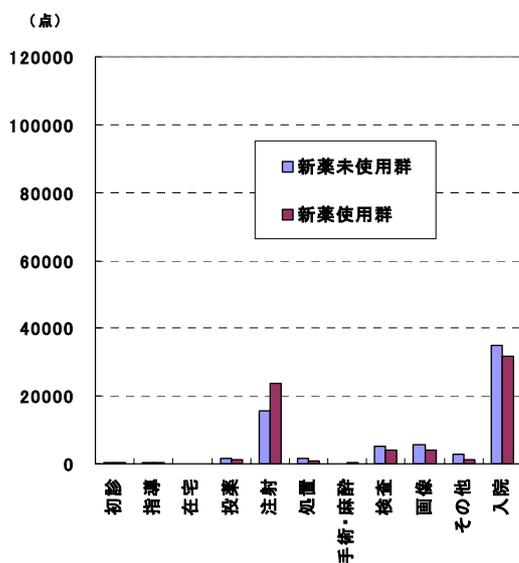


図6-3. C病院の1人あたり診療行為別点数

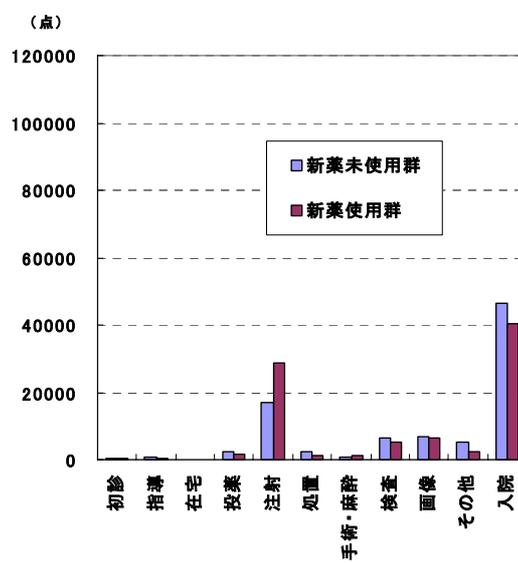


図6-4. 3病院平均の1人あたり診療行為別点数

表11. 1人あたり診療行為別点数(平均)の群間比較

診療行為	A病院		B病院		C病院		3病院平均	
	未使用群	使用群	未使用群	使用群	未使用群	使用群	未使用群	使用群
初診	275	320	181	230	246	275	249	290
指導	467	442	2,049	684	469	528	628	512
在宅	337	65	0	20	0	67	116	58
投薬	1,523	1,476	10,171	1,795	1,425	1,201	2,342	1,446
注射	18,154	32,139	20,162	27,004	15,805	23,775	17,052	28,609
処置	2,406	1,366	6,448	1,879	1,646	932	2,392	1,321
手術・麻酔	330	1,701	4,944	987	68	392	650	1,164
検査	6,849	6,305	11,048	5,116	5,123	4,131	6,314	5,413
画像	7,762	8,042	13,119	5,948	5,510	4,201	7,052	6,467
その他	8,508	2,698	7,512	4,159	2,888	1,165	5,285	2,477
入院	47,391	40,698	107,362	54,061	34,996	31,652	46,563	40,232
合計	94,002	95,253	182,995	101,883	68,175	68,318	88,643	87,989

診療行為別の点数は、全病院で注射点数が増加していた( $t=5.6, p<0.05^*$ )が、注射以外の診療行為で顕著に増加していたものはなかった。注射点数は、新薬使用群で11,557点(3病院平均)増加したが、これはエダラボンの使用によるものである。エダラボンは、従来にない治療効果を提供しており、類似の既存薬との置き換えがないので増加は当然といえる。図7に患者ごとのエダラボン使用回数のヒストグラムを示した。エダラボンは平均して1患者あたり平均約17.4回(平均使用日数8.7日)使用されており、1管あたり薬価が約1,000点なので単純に計算すると平均1人あたり17,400点の増加が予想されるが、実際の増分はそれよりも小さい。このことは、エダラボンの導入により他の注射剤を使用した医療行為が減少したことを示していると考えられる。

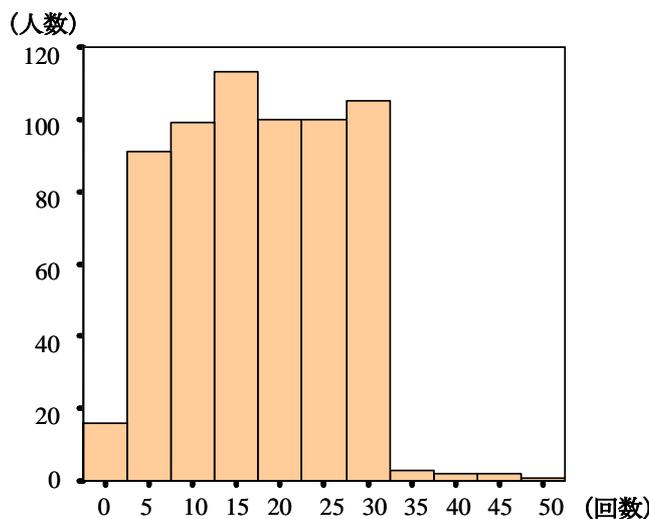


図7. 新薬使用群のエダラボン使用回数のヒストグラム

また、エダラボン投与終了の判断基準については、3病院の医師とも、

- ・片麻痺、意識障害、失語などの神経系症状が回復した場合、あるいは麻痺が固まりこれ以上悪化しないケースと判断した場合
- ・脳梗塞急性期の治療開始後に病床にて血栓が開通したか、CT、MRI 画像から病巣が発見できない場合
- ・治療が完了したが転院先が見つからない場合

と共通した見解を持っており、病院間で見解の差は見られなかった。

次に減少した診療行為別項目を見ると、“その他”は有意に減少していた( $t=-6.9$ ,  $p=0.00$ )。“その他”の点数が減少した主な理由は、理学療法点数の減少である。現場では実際はベッドサイドでの医師、看護師による理学療法は行われているが、対象病院が三次救急病院であるため、ストレッチャー等による搬送が必要な大掛かりなケース以外はリハビリ点数請求ができない。このことは見方を変えると、新薬使用群では、移動にストレッチャー等が必要な重篤なケースが減少したと推察することもできる。また、他の診療行為では、有意差はなかったものの“入院料”は顕著に減少していた(図6、表11)。これは平均在院日数の短縮が原因である。さらに“投薬”、“処置”、“検査”、“画像”の点数も有意差はないものの減少していた。

合計点数は、A病院では新薬使用群が1,251点増加(94,002点 95,253点)、B病院では81,112点減少(182,995点 101,883点)、C病院では143点増加(68,175点 68,318点)していたが、両群間で有意差はなかった( $t=0.18$ ,  $p<0.86$ )。また、3病院合計では診療報酬点数が654点減少していた。したがって、エダラボンの使用による注射点数の増加はあるものの、他の注射剤の併用の減少や在院日数短縮による入院料の減少等により、患者1人当たり医療費総額には変化がなかったといえる。

#### 4-5. 退院（転院）先

表 12、13 に各病院の各群の退院（転院）先を示した。

表12. 新薬未使用群の退院(転院)先

医療機関	自宅	リハビリ転院	転科 長期療養施設	不明
A病院	12(35.3%)	20(58.8%)	2(5.9%)	0(0.0%)
B病院	5(50.0%)	1(10.0%)	4(40.0%)	0(0.0%)
C病院	23(41.8%)	6(10.9%)	22(40.0%)	4(7.3%)
3病院合計	40(40.4%)	27(27.3%)	28(28.3%)	4(4.0%)

表13. 新薬使用群の退院(転院)先

医療機関	自宅	リハビリ転院	転科 長期療養施設	不明
A病院	120(37.3%)	171(53.1%)	27(8.4%)	4(1.2%)
B病院	39(34.8%)	33(29.5%)	27(24.1%)	13(11.6%)
C病院	114(57.6%)	43(21.7%)	30(15.2%)	11(5.6%)
3病院合計	273(43.2%)	247(39.1%)	84(13.3%)	28(4.4%)

病院別にみると A 病院では両群間でほとんど差はなかったが、B 病院と C 病院では自宅とリハビリ転院可能な患者の割合が増え、長期療養施設に転院・転科する割合は減少していた。B 病院はサンプル数が少なく統計解析ができないが、C 病院については、自宅退院の患者が約 15%、リハビリ目的の転院が約 10%増えた一方で、逆に長期療養施設に転院や転科する患者が約 25%減少していた( $\chi^2=17.7$ ,  $df=3$ ,  $p=0.001^*$ )。また、3 病院合計した値を比較すると、新薬未使用群に比べ新薬使用群では、自宅とリハビリ目的の転院の割合が増え、逆に長期療養施設や転科する患者が有意に減少していた( $\chi^2=15.9$ ,  $df=3$ ,  $p=0.001^*$ )。

この結果は、エダラボンによって脳梗塞の進行が抑制された効果と捉えることができるもので、退院時の患者の状態改善につながる医療効果が得られる可能性を示唆しているといえる。ただし、断定するには、今後のさらなる臨床データの累積とその研究を待つ必要がある。

## 5. まとめ

日本の病院のほぼ 100% が導入している医事会計システムのデータを用いることで、エダラボンの医療効果と経済効果について、以下の知見を得ることができた。

- ・ 死亡率、再入院率はいずれも差が数%以内で有意な変化はなく、エダラボンの影響はなかった。
- ・ 新薬使用群の平均在院日数は、統計的な有意差はなかったものの短縮した。
- ・ 診療行為別に診療報酬点数をみると、エダラボンの投与によって注射点数が増加するものの、在院日数短縮にともない入院料等の点数が減少し、患者 1 人当たり医療費総額は変化がなかった。
- ・ 新薬使用群の転帰先は、自宅とりハビリ目的の転院の割合が増え、逆に長期療養施設や転科する患者が減少しており、退院時の患者の状態改善につながる医療効果が得られる可能性が示唆された。

エダラボンは脳保護剤といったこれ以上の進行(憎悪)を抑制するという性格の治療法を提供するものであり、例えば t-PA といった血栓溶解剤のように短時間で治療効果の有無を判明しうる治療法ではないため、今回採用した指標だけではその影響が数値として顕在されにくいと考えられる。今後さらに、退院後の状態、リハビリ転院先や長期療養施設での状態等を含めた多面的な分析をすることにより、薬剤が持つ効果をより明確に評価できるものと考えられる。とりわけ、退院後の状態が改善することによる患者の家族らの負担の軽減度、長期療養施設やリハビリ転院先の医療資源消費等を計算することができれば、より精緻に経済効果を指摘することができるであろう。

## 参考文献

- 1) 山崎幹夫ほか「医薬品情報学」東京大学出版会、1996
- 2) 坂巻弘之「やさしく学ぶ薬剤経済学」じほう、2003
- 3) 新村和哉「医療分野のIT化に関する厚生労働省の取り組み」健康保険、p 17～20、10、2004
- 4) Rogers, A.S., Drug Intel. Clin. Pharm., 21, p915, 1987
- 5) Strom, Brian L., “Pharmacoepidemiology,” John Wiley & Sons Inc (Sd), 1994  
(邦訳 ストローム BL.編・清水直容、楠正、藤田利治、野嶋豊 監訳「薬剤疫学」篠原出版、1995)
- 6) 大友英一「脳梗塞急性期治療の進歩」医薬ジャーナル社、2002
- 7) 篠原幸人、吉本高志、福内靖男、石神重信「脳卒中治療ガイドライン 2004」協和企画、2004
- 8) 寺山靖夫「脳梗塞急性期に対するエダラボンの臨床評価-入院期間におよぼす効果など」脳 21、p 291～296、6(3)、2003
- 9) 鈴木 義広、田中 隆、赤坂 雅弘ほか「急性期脳梗塞に対するエダラボンの有効性--従来の治療法との比較」診断と治療、p 645～649、90(4)(通号 1051)、2002
- 10) 西村 裕之、立花 久大、巖本 靖道ほか「脳梗塞急性期におけるエダラボンの効果--患者のベネフィットと医療経済効果」医薬ジャーナル、p125～130、39(8)(通号 468)、2003
- 11) 内山真一郎「内科疾患の判断基準・病型分類・重傷度」内科、p 1510～1515、85(6)、2000
- 12) 日本医療情報学会編「医療情報 ---医療情報システム編---」篠原出版新社、p 249、2004