

エビデンス

Evidence for Cardiology

Top runner in coronary research ● 後藤 葉一氏に聞く (国立循環器病センター 心臓血管内科医長)

残存虚血があれば心筋梗塞患者にも硝酸薬を投与1

EBMを見抜くための臨床統計学キーワード No.12 ● EBMとサンプルサイズ
標本数を大きくすれば通常は有意性が必ず示される2

Communication & Co-operation ● [Report] 病診連携の現場から

奈良病診連携のつどい

実地医家と緊密な紹介体制築く 臨床試験の患者登録にも貢献3

循環器疾患プライマリ・ケア実地医家の会 (足守・高松地区)

地区医師会単位ごとの勉強会で専門病院と開業医の密な連携目指す4

Top runner in coronary research

後藤 葉一氏に聞く (国立循環器病センター 心臓血管内科医長)

残存虚血があれば 心筋梗塞患者にも硝酸薬を投与

■有害との根拠は明確でない

——「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」(1998～1999年度合同研究班報告)における硝酸薬の位置づけについて、簡単に説明してください。

後藤 クラスⅠ(有益であることが証明されている)には、「梗塞後狭心症や新たな心筋虚血が認められる患者に対して頓用または短期間使用する」と記され、積極的な使用を勧めています。その一方、クラスⅢ(有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している)には、「状態の落ち着いた心筋梗塞慢性期患者に対する漫然とした長期投与」、「収縮期血圧90mmHg未満または高度徐脈(50bpm未満)の患者」と記述され、長期投与は基本的に言うべきでないと勧告しています。

——どのような根拠に基づいているのでしょうか。

後藤 そのエビデンスとして、海外の臨床試験データが二つ、日本の論文が三つ挙げられています。

プロフィール
後藤 葉一
(ごとう よういち)

1976年京都大学医学部卒業。1980年国立循環器病センター研究所冠循環研究室研究員。1986年米国バーモント大学内科心臓部門研究員。1988年国立循環器病センター研究所冠循環研究室長。1991年同センター心臓血管内科医長。1994年同センター心臓リハビリテーション部門主任を兼任(現在に至る)。主な受賞歴は、1984年日本心臓財団研究奨励賞など。



まず海外の臨床試験データに関してですが、投与期間はそれぞれ6週間と4週間、観察期間はそれぞれ6週間と5週間です(Lancet 1994; 343: 1115-1122, Lancet 1995; 345: 669-685)。これでは、いずれも硝酸薬の長期投与による予後を調べた成績とは言えないでしょう。また、成績をみても、前者では対照群と比較し、累積生存率に有意差は認められませんでした。硝酸薬の方が6%改善していました。また、後者でもプラセボ群と比べ、死亡数に有意差はありませんでしたが、硝酸薬で3%の減少が認められています。

一方、日本の三つの論文は、すべて硝酸薬の長期投与の予後をみたものです。そのうちの一つの論文に関してですが、ガイドラインには、「10年間の長期予後が硝酸薬投与例で有意に不良であった」と記載されています。しかし、最終的に掲載された論文(Internal Medicine 2000; 39: 877-884)では、追跡期間が5年であり、「長時間作用型の硝酸薬の長期投与が心イベントを減らすことはない」との結論でした。有害との結果は得られていないのです。

これに対し、残りの二つの論文では、硝酸薬の長期投与は有害と結論しています。ただし、そのうちの一つでは、患者をID番号の偶数・奇数により割り付けており、さらに、実際に投与するかどうかは主治医の判断に任せていました(Jpn Circ J 1996; 60: 779-788)。従って、主治医はあらかじめ割付の結果がわかるため、その当時であれば、重症な患者が非投与群になるのであれば登録しないといった作為が働いた可能性を否定しきれません。事実、投与群と非投与群の患者背景を比較すると、投与群の方が病変枝数は有意に多く、さらに、冠動脈バイパス術実施率や狭心症の割合、運動負荷試験陽性率も高いなど、背景因子が大きく異なり、割付が均等に行われたとはいえない結果です。これらが生命予後に影響した可能性があると思います。

もう一つの論文では、統計学的に詳細な解析が行われていますが、解析対象とした臨床試験が無作為割付でなく観察研究であった点と解析自体が後ろ向き(retrospective)である点に留意する必要があります(Am Heart J 1999; 138: 577-585)。その臨床試験には私自身も症例を幾つか提出しましたが、心筋梗塞や不安定狭心症の約1000人の予後を平均26カ月間追跡した日米を中心とした共同研究でした。その当時、私を含め多くの医師が、重症の患者に硝酸薬を投与する傾向にあったと思われます。

そのため、現時点において、硝酸薬の二次予防効果の有無を判断する際には注意が必要ではないかと思えます。

■長期投与が必要な患者像とは

——それでは、慢性期患者に対する長期投与がクラスⅢというのは、厳し過ぎるのではないのでしょうか。

後藤 しかし、硝酸薬の長期投与が予後を改善することを示した論文もありません。つまり、今のところ、硝酸薬の長期投与が有益か有害かを判断するだけの十分なデータはないのです。ガイドラインはその時点であるデータを参考に推奨(リコメンデーション)を出すという制約の下で、クラスⅢと評価したのだと思います。

私はこのことよりも、「状態の落ち着いている心筋梗塞慢性期患者に対する漫然とした」という非科学的な表現の方が腑に落ちません。状態が落ち着いてい

る心筋梗塞慢性期患者であっても、硝酸薬の長期投与が必要な患者群は存在しています。

——この点について、もう少し具体的に説明していただけますか。

後藤 虚血が明らかな患者には投与してもいいのではないかということです。硝酸薬の抗虚血作用は証明されているので、心筋梗塞後慢性期患者で状態が安定していても、「虚血が証明された場合」や「虚血を起こす可能性が高い高度狭窄(90%以上)がある場合」には、硝酸薬の長期投与はクラスⅡa'(複数の観察研究の結果、有益であると十分に想定できたり、専門医の意見の一致がある)あるいはⅡb(臨床試験の結果、必ずしも有益とは確証できないもの)としてもいいのではないのでしょうか。

当センターにおいては、心筋梗塞症例に対し積極的に血行再建術を実施し

ており、高度狭窄や虚血が残存することは少なくなっています。ただし、血行再建術を実施するほどでない狭い領域の虚血の場合や、高齢や腎機能低下などの理由で造影剤を投与できず、血行再建術が実施できないなどで虚血が残る、かつ、 β 遮断薬を使用できないあるいはそれだけでは虚血をコントロールできない場合に、硝酸薬をしばしば使用しています。

また、Elkayamらは、ACE阻害薬で治療中の心不全患者に硝酸薬を追加投与したところ、運動耐容能(トレッドミル運動時間)が有意に改善したことを報告しています(Circulation 1999; 99: 2652-2657)。そこで、心筋梗塞後に心機能が低く、労作時に息切れや呼吸困難などの症状がある患者に対しては、運動耐容能を改善する目的で虚血の有無にかかわらず硝酸薬を投与することもあります。

——硝酸薬を長期投与する場合、間欠投与を考慮すべきでしょうか。

後藤 私どものところでは、意識的な間欠投与はしていません。薬理学的な耐性は確かにありますが、持続投与による耐性のために狭心症発作が増えたというケースをほとんど経験したことがありません。むしろ、投与していない切れ目の時に狭心症発作が起こったという経験の方が多く、狭心症発作予防には血中濃度を十分に保つことが必要であると考えています。

——最後に、今後の検討課題を挙げて下さい。

後藤 現存するデータで硝酸薬の有効性を議論するよりも、硝酸薬の効果が期待できる症例はどのような症例であるのかを明確にするべきでしょう。そのためには、前向きな無作為化比較試験の実施が不可欠です。その際、血行再建術が進歩した今日では生存率に差が出にくいいため、QOL(生活の質)や症状の改善、入院回数の減少などをエンドポイントにするべきだと考えています。

EBMを見抜くための臨床統計学キーワードNo.12 ● EBMとサンプルサイズ

標本数を大きくすれば 通常は有意性が必ず示される

新潟大学医学部保健学科教授
高木 廣文



EBMの枠組みでは、RCT(無作為化臨床試験)はエビデンスの高い研究とされている。しかし、RCTにより新薬の有効性などを確認しようとしても、その結果が統計学的に有意でなければ、エビデンスにはならない。そのため、統計学的な仮説検定で有意か否かは、当事者には天と地ほどの違いであるが、この統計学的有意性は研究の標本数に大きく依存する。

例えば、心筋梗塞の予防薬として、新薬アタックAと偽薬の効果を比較する場合を考えてみよう。観察期間中にアタックA群は25%が、偽薬群は50%がそれぞれ発症したものとしよう。リスク比は0.5となり、発症リスクはアタックAにより半分になると推定できる。この結果が偶然ではないことを示すために、統計学的な仮説検定を行う必要がある。この場合の帰無仮説は、「母集団での心筋梗塞の発症は、アタックAと偽薬の服用による差はない」である。有意確率 p (p 値)を求めると0.191となり、通常の検定基準の0.05よりも大きい。従って、この結果は有意ではないと結論され、アタックAの心筋梗塞発症の予防効果が統計学的にあるとは言えなくなる。一方、帰無仮説を証明したことにもなら

ないので、「アタックAには心筋梗塞の発症予防効果がないことが証明された」との結論は完全な間違いである。

それでは、40人ずつのRCTであればどうだろうか。同様に、アタックA群は25%が、偽薬群は50%がそれぞれ発症したとすると、 p 値は0.038となり、「アタックAには心筋梗塞発症の予防効果がある」という結論に至る。一般に、比較するグループ(母集団)間の差や変数間の関係が全くない場合(相関係数が0など)以外は、標本数を大きくすれば必ず有意結果が得られる。

統計学的な仮説検定では、第1種の誤り(α)と第2種の誤り(β)の2種類の誤りがある。 α は有意水準と呼ばれ、通常の検定で使用される偶然性の判断基準である。一方、 $1-\beta$ は統計学的仮説検定の検出力(power)として知られ、帰無仮説が正しくない場合に、帰無仮説を棄却する確率の大きさを示すものである。従って、帰無仮説を棄却できるよう、検出力を十分大きくするように標本数を決めねばならない。Cohenによれば、 β は α の4倍程度が望ましいので、有意水準が5%であれば、第2種の誤りは20%(検出力は80%)と設定することになる。

検証すべき数量的な仮説がない研究では、一般的な標本数を適切に設定する便利な公式は存在しないが、標本数は多いほど良い。アンケート調査などでは、調査項目数の2倍程度の標本数は最小限ほしいところである。多変量解析の手法を用いる場合も、変数の個数の2倍以上の標本数が最低でも必要だろう。しかし、これらはあくまでも目安であり、標本数は多いに越したことはない。

なお、この記事はサマリーであり、全文はホームページ(<http://www.novartis.co.jp/ebm>)まで。

循環器疾患プライマリ・ケア実地医家の会(足守・高松地区) 地区医師会単位ごとの勉強会で 専門病院と開業医の密な連携目指す

急性期病院は診療報酬の要件を満たすためにも、平均在院日数を短縮し、紹介率を高めることを常に念頭においている。そこで、多くの病院は地域の開業医との連携を図ることで、それらの課題をクリアしようとしている。岡山市にある心臓病センター榊原病院もその例外ではない。

病診連携を進める様々な試み

同病院では、理事長の榊原宣氏や名誉院長の喜多利正氏らが毎年、近隣にある約300カ所の病医院进行訪問。そこで、心臓病の予後改善には高次医療機関への早急な搬送の重要性を訴え、「当院では、24時間いつでも患者を受け入れられる体制を作っているの、遠慮せずに連絡してほしい」と説明している。実際、病院内に地域医療連携室を設けたり、地域開業医からの要請により医師が同乗して患者を搬送するドクターカーを配備している。

さらに、十年以上前から毎年1回、同病院に患者を紹介した医師らを招いた懇話会を開催することで、「顔の見える」関係づくりも進めている。同病院の外科・内科専門医による心疾患トピックスの解説や著名作家による講演などが行われ、毎回約150人もの医師が参加している。

こうした取り組みに加え、循環器領域において質の高い医療を提供しているため、地域開業医らの信頼は厚く、紹介率は40～45%を維持しているという。それでも、喜多氏は、「県内だけでなく、



10月9日に開催された第7回循環器疾患プライマリ・ケア実地医家の会(足守・高松地区)

市内にも循環器を専門とする有力な病院が少なからずあるため、自院の紹介率を維持、向上させていくためには、開業医との連携をさらに深める必要がある」と考えていた。

少人数の語らいで親近感

そうしたとき、喜多氏は、大学の同級生で岡山市の足守・高松地区で開業している江原外科胃腸科院長の江原芳男氏とあしもり内科クリニック院長の吉田英紀氏から、同地区の開業医を対象にした循環器疾患の勉強会を開催してほしいという依頼を受けた。

消化器が専門の江原氏も狭心症などが疑われる患者を診ることは少なくない。しかし、自身の専門外の領域では、「このまま経過をみてもよいのか、それとも、すぐに病院へ搬送すべきなのか。搬送までの間に何をすべきなのか」(同氏)と、診療方針に迷うこともあった。そこで、同氏は、「専門医にざっくばらんに質問できる場がほしかった」と語る。正直なところ、懇話会のように規模が大きいと質問しづらいという。



心臓病センター
榊原病院名誉院長の
喜多利正氏



講演を担当した
心臓病センター
榊原病院内科部長の
岩崎孝一朗氏



江原外科胃腸科医院
院長の
江原芳男氏



あしもり内科
クリニック院長の
吉田英紀氏

そうした経緯を踏まえ、心臓病センター榊原病院と足守・高松地区の開業医による小規模な講演・症例検討会である「循環器疾患プライマリ・ケア実地医家の会」が発足した。同会の講演内容は開業医らの希望を参考に決め、病院の専門医が講師を務める形で行われている。また、症例検討会は紹介患者を中心に取上げている。

始まった当初は、2000年4月から年2回のペースで3年間、計6回の開催予定だった。しかし、質問できる会として、毎回、同地区の開業医のほとんどが参加するほど好評だったことから、それ以降も年1回のペースで続けられることになった。参加者は同地区の開業医ばかりで、そもそも気心が知れている。小規模であることから、病院側の医師ともすぐに顔見知りになれる。これが一種の安心感を与えているのか、講演後の質疑応答や症例検討会でも活発に質問が出されていた。

この会を開催してからは、同地区から同病院への紹介患者は1施設1カ月当たり平均で2～3人、地区全体では20～30人にまで増えたとのことだ。こうした地区医師会単位の小規模勉強会の良さを実感したため、岡山市の他の地区医師会とも同様の勉強会を立ち上げた。喜多氏は、「今後も地区医師会単位での小規模な勉強会で親密な関係をつくり、病診連携をさらに促進していきたい」と、意気込みを見せていた。




経皮吸収ニトログリセリン製剤

ニトロダーム®TTS

【劇薬】 指定医薬品

ニトログリセリン貼付剤

Nitroderm®TTS®

薬価基準収載

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618

(資料請求先)