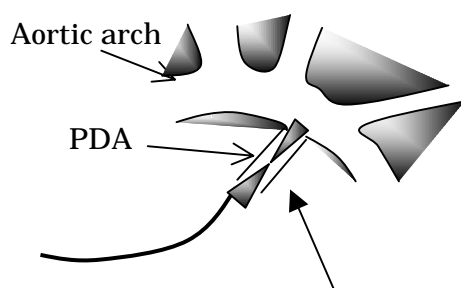


# Cohort Studies with Fixed Exposure and Uniform Follow-up

時にある疾患に対して2つの大きな治療法の選択肢が存在し、医師によって好みが変わります。それぞれの医師は自分の好みを正当化しようと他方を認めません。これが手術法などの場合には特に randomized study をすることは困難でしょう。しかし、本当はどちらかの方法が優れているのだとすれば、患者さんにとって優れた方法が適応されるべきです。もしも同じ成績なのであれば、患者さんにとって負担の少ない方、あるいは安価な方が選択されるべきでしょう。これに相当する状況は現代医療においてしばしば存在するのではないのでしょうか？

以下は小児の先天性心疾患である動脈管開存症（PDA）に対してカテーテルによる閉鎖法と従来の手術法とどちらが優れているか検討した論文です。



Rashkind PDA double-umbrella occluder approach

理屈の上からはカテーテルで解決するならば素晴らしいことです。特に小さい子供の心臓手術という大きな負担をかえずに済みます。でも実際のところどうなのでしょう？これを明らかにして、良い方を選択するのがまさに EBM なのです。理屈や感情ではなく、実際のデータを基に判断するのが EBM の主眼です。

# Clinical outcomes and costs of transcatheter as compared with surgical closure of patent ductus arteriosus

Gray DT, et al. New Eng J Med 1993;329:1517-23,1993

## 要旨

背景：経カテーテル的 Rashkind PDA occluder は patent ductus arteriosus (PDA) に対して手術的閉鎖に変わり得る方法です。しかし、臨床成績とコストの問題に関してきちんと調べられていません。

方法：患者さんは 1982 年から 1987 年までの間に北アメリカの大きなセンターで治療を受けており、そのセンターはどちらかの治療法に固執していました。

結果：経過観察中聴診所見よりカテーテル法では 77.3% が PDA 閉鎖に成功し、手術では 99.8% が成功しています。失敗例に対して再度試みたところ、カテーテル法は 87.6% の成功、手術は 100% の成功率でした。死亡例はありませんでした。大きな合併症はカテーテル法の 2.7% に、手術法の 0.2% に認められました。コストに関してカテーテル法では 1 人当たり \$ 11,466 であったのに対して、手術法では \$ 8,838 でした。

結論：より効果的であり安価な手術の方がカテーテル法より優れており、我々の研究結果は広く用いられているカテーテル法を支持しませんでした。

- 1 . この研究にどのような条件の小児が選ばれましたか？
- 2 . この研究に組み込まれた対象の定義を述べなさい。
- 3 . 何故この研究ではカテーテル法を用いない施設が比較するために選ばれたのですか？両方の方法が行なわれている施設を選んだ方が良かったのではないのでしょうか？
- 4 . 観察期間はどれくらいですか？
- 5 . 治療効果を判定するのにどのような結果を用いましたか？なぜこのような原始的な方法が用いられたと思いますか？
- 6 . 再閉鎖術を必要とした患者の結果を含ませても正当に比較ができると思いますか？その際、何を比較しているのですか？
- 7 . Table 1 で何故 standard error ではなく standard deviation が用いられているのですか？
- 8 . Table 2 で 1987 年のデータを分離することによって何が判りますか？
- 9 . 何故カテーテル法の成功率が上がったか少なくとも 4 つの理由を挙げなさい。
- 10 . この研究をランダム化試験で行なうとしたら、どのような点が異なりますか？

11. 何故この研究はランダム化されていないのに New Eng J Med というレベルの高い雑誌に載ったのでしょうか？

## 方法

この retrospective cohort study において、我々は 1982 年 6 月 9 日、初めてこの道具が使用されてから 1987 年 12 月 31 日まで、14 のアメリカおよびカナダの紹介され入院した患者さんを対象としました。対象にはカテーテル法および手術のどちらでも適応になりえる患者さんを選びました。適応は入院時 19 歳より若く、他の心疾患が存在せず、他の重要な合併症のない状態としました。体重 6kg 以下、PDA の形からカテーテル挿入が適当でないとは判断された症例は除外されました。またカテーテルにより PDA 内径 10mm 以上、手術時外径 15mm 以上は unfavorable morphology として除外しました。また海外から受診した患者さんを経過観察困難のため除外しました(注\*除外した populations はくどいようでも細部にわた記載します。逆にこのことによって読者にはこの研究が厳格な基準をもって施行されたことを理解してもらいます)。

1988 年以前少なくとも 15 例以上カテーテル法の経験のあるアメリカないしカナダの 6 施設を occluder centers とし、ここで行なわれたカテーテル法のみを対象としました。治療法の選択は主治医に委ねられていたとはいえ、これら occluder centers ではカテーテル法が好んで用いられました。Sample size が見合うよう 8 つの紹介病院が surgical center として選定されました。これらの病院では PDA に対して手術法のみが行なわれ、occluder center から遠い施設が選ばれました。occluder centers でも、その施設でカテーテル法を開始する 3 年以内であれば PDA 手術を受けた患者さんは手術群に含めて考えました(注\*この研究で exposure は operation/catheter であり、outcome は PDA の閉鎖です。一見 case-control にみえるかもしれませんが、この研究は exposure を軸として結果を検討しているため cohort study です。)

承認は Institutional review board at Harvard University および必要があれば各施設で行なわれました。治療成功の判断は専門医による処置 7 ヶ月後ないしは最近の聴診所見で決定しました。専門医の経過観察のない場合には、一般小児科、救急室受診時などの所見も参照しました。外来経過観察が 12.4%のカテーテル群で、37.8%の手術群でできず、入院中の聴診所見、まれには入院中のエコー、血管造影所見を用いました。そして連続性ないし拡張期心雑音を聴取したら失敗と判断しました。

## 結果

### Study population

185 人のカテーテル法を受けた患者さんと 446 人の手術法を受けた患者さんに関して、年齢、体重、臨床的特徴を Table 1 に示しました。カテーテル法は 278 人に行なわれていますが、他の心合併症（29 人）、心臓以外の合併症（5 人）、年齢・体重が除外規定に含まれた（26 例）、経過観察が最初から不可能と思われた症例（13 人）、不適切な PDA の形状（6 人）、上記項目 2 つ以上（14 人）でした。351 例は surgical center で手術を受けていますが、95 例はカテーテル法が時期的な問題でできなかった（65 人）、親が手術を希望した（18 人）、心臓外科医の準備が十分できていなかった（10 人）、紹介した医師が手術を希望した（2 人）ことにより occluder centers で手術を受けています。カテーテル法が可能な状態において occluder centers では 81.8% の患者さんがカテーテル法を受けています。

Table 1（一部）

	Occluder	Surgery
1982、1983	19	122
1984	17	79
1985	33	76
1986	53	73
1987	63	96
total	185	446

この表をみると年々カテーテル法が増え、手術が減少しているのがわかります。

### Clinical outcomes {次の表}

手術の方が少ない合併症で閉鎖率も高い傾向にありました。年齢、体重による特異的影響はみられませんでした。カテーテル法の際認められた大きな合併症とは、脳梗塞、塞栓、persistent perfusion deficit、黄色ブドウ球菌性敗血症、悪性過高熱、一方手術法では乳び胸でした。中等度の合併症とは、輸血やデバイスの塞栓、術後徐脈等です。驚いたことに、カテーテル法の方がより多くの輸血を必要としていました。しかし 1987 年の時点で、カテーテル法と手術の間の差は小さくなっていました。

Entire study population				
	Occluder (N=185)		Surgery (N=446)	
	No/total	%(95% CI)	No/total	%(95% CI)
Successful closure				
Initial procedure	143/185	77.3 (70.6 – 83.1)	445/446	99.8 (98.8 – 100.0)
Subsequent procedure	2/3	66.7	0/0	-
Subsequent surgery	15/16	93.8 (70.0 – 99.8)	1/1	100.0
Overall surgery	160/185	86.5 (80.7 – 91.1)	446/446	100.0
complications				
major	5	2.7 (0.9 – 6.2)	1	0.2 (0.0 – 1.2)
moderate	31	16.8 (11.7 – 22.9)	67	15.0 (11.8 – 18.7)
minor	21	11.4 (7.2 – 16.8)	111	24.9 (20.9 – 29.2)
none	128	69.2 (62.0 – 75.8)	267	59.9 (55.1 – 64.4)
Embolization	18	9.7 (5.9 – 14.9)	-	-
transfusions	26	14.1 (9.4 – 19.9)	14	3.1 (1.7 – 5.2)

Patient treated in 1997				
	Occluder (N=63)		Surgery (N=96)	
	No/total	%(95% CI)	No/total	%(95% CI)
Successful closure				
Initial procedure	55/63	87.3 (76.5 – 94.4)	96/96	100.0
Subsequent procedure	0/0	-	0/0	-
Subsequent surgery	2/2	100.0	-	-
Overall surgery	57/63	90.5 (80.4 – 96.4)	96/96	100.0
complications				
major	0	0.0	0	0.0
moderate	10	15.9 (7.9 – 27.3)	20	20.8 (13.2 – 30.3)
minor	2	3.2 (0.4 – 11.0)	23	24.0 (15.8 – 33.8)
none	51	81.0 (69.1 – 90.0)	53	52.2 (44.7 – 65.4)
Embolization	4	6.3 (1.8 – 15.5)	-	-
transfusions	5	7.9 (2.6 – 17.6)	4	4.2 (1.1 – 10.3)

Cost effectiveness analysis に関しては日本とアメリカの医療会計システムが異なる為  
省略

## Study question に対する解答

1. この研究にどのような条件の小児が選ばれましたか？

PDA を持つカテーテル法および手術両方が適応となり、術後の経過観察ができる小児。

2. この研究に組み込まれた対象の定義を述べなさい。

PDA の存在、治療センター、19 歳未満、体重 6kg 以上、他の心疾患、他の重要な合併疾患が存在しない小児が対象となりました。外国からの受診で経過観察が困難と思われる症例は除かれました。PDA の形からカテーテル挿入が適当でないと判断された症例は除外されました。またカテーテルにより PDA 内径 10mm 以上、手術時外径 15mm 以上は unfavorable morphology として除外しました。

3. 何故この研究ではカテーテル法を用いない施設が比較するために選ばれたのですか？ 両方の方法が行なわれている施設を選んだ方が良かったのではないのでしょうか？

両方の方法が可能である病院を選んだ場合、小児の臨床症状あるいは予後因子によって治療法を選別する可能性があり、bias を生じます (*confounding by indication*)。著者らは、1つの方法に固執している病院を選ぶことによりこの手の bias を減らす工夫をしています。Surgical center では全ての症例が手術を受けていますが、occluder center ではカテーテル法に手術が混在しており、bias の余地を残しています。

4. 観察期間はどれくらいですか？

それぞれの小児は最初の処置が行なわれてから 7 ヶ月以内に循環器専門医、心臓胸部外科医最終受診日まで観察されました。もしも受診していない場合には、結果は他の医療記録によりました。それも不可能であれば退院時の記録、よって最長 7 ヶ月の経過観察ということになります。一方最短は入院期間内に留まります。

5. 治療効果を判定するのにどのような結果を用いましたか？なぜこのような原始的な方法が用いられたと思いますか？

聴診にて連続あるいは拡張期雑音が聴取されなければ PDA が閉鎖していると考えました。この測定は全ての小児に可能であり、雑音が聴取されていない状態で臨床的に重要な PDA 閉鎖不全は存在しません。また問題のありそうな小児にのみ行なわれる検査を判定に用いると、むしろ bias を生じる結果となります。

6. 再開鎖術を必要とした患者さんの結果を含ませても正当に比較ができると思いますか？その際、何を比較しているのですか？

正当に評価できます。何故なら最初の治療を決定した際のことを反映しているからです。

7. Table 1 で何故 standard error ではなく standard deviation が用いられているのですか？

著者らは平均周囲の人数の分散を示したかったわけで、そのためには SD が有効です。一方 SE は平均がどれだけ正確であることを示しています。

8. Table 2 で 1987 年のデータを分離することによって何が判りますか？

時間の経過とともにカテーテル法の手技が向上したことを示しています。新しい手技ができた場合、しばしば成績が時間とともに向上します。これを learning curve と呼びます。本研究では臨床的に使用しはじめたときも調査期間に含めていますが、この点も考慮に入れて研究をデザインしなくてはなりません。

9. 何故カテーテル法の成功率が上がったか少なくとも 4 つの理由を挙げなさい。

- (1) カテーテル法によりよい成績が期待できる症例が選択された
- (2) 手技が向上した
- (3) デバイスが良くなった
- (4) 合併症の特性がよく理解され、支持療法が進歩した  
など

10. この研究をランダム化試験で行なうとしたら、どのような点が異なりますか？

カテーテル法、手術両方が可能なセンターにて数年かけて患者さんを集め、説明し同意を得たうえで、ランダムにどちらかの治療に振り分けます。晩期合併症も含めて長期経過観察を計画しなくてはなりません。結果診断法を標準化しなくてはなりません。

11. 何故この研究はランダム化されていないのに New Eng J Med に載ったのでしょうか？

ランダム化試験は終了するまでに数年かかります。しかも費用が 10 50 倍かかるといわれています。また多くの施設はカテーテル法か手術のどちらかに固執しており、ランダム化に同意する施設は少ないと思われます。また本研究はランダム化試験でないのに、結果を推論する上で問題点はあるものの、結果は明らかに手術の優位性を示しており、これ以上のデータを示す必要もないと思われたので、受理されたものと思われます。

#### コメント

この研究デザインは手術法を retrospective cohort で比較しています。このデザインを応用すると国内でも新しい事実がもっと明らかにされるかもしれません。例えば先天性胆道閉鎖症に対して肝移植がよいのか手術がよいのかなどです。この章の最後にでてくる propensity score も、medical decision making の参考資料を構築する上で興味深いデータを示してくれます。