自宅退院が可能であった心原性脳塞栓症患者における 経口抗凝固薬が在院日数および医療費に与える影響

出口 一郎¹⁾ 高尾 昌樹¹⁾ 林 健¹⁾ 福岡 卓也¹⁾ 池澤 敏幸²⁾ 棚橋 紀夫¹⁾

要旨：【目的】経口抗凝固薬が在院日数および医療費に与える影響について後方視的に検討した。【方法】心原性脳塞栓症患者(CE)で、経口抗凝固薬を処方され自宅退院した159例を対象に非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬群(NOACs: NG)とワルファリン群(WG)に分け、在院日数と医療費(DPCによる総報酬点数)を検討した。【結果】NGが68例(43%)、WGが91例(57%)であった。在院日数(中央値)は、NGで有意に短く(NG 13日 vs. WG 18日, $P<0.001$)、総報酬点数(中央値)もNGで有意に低かった(NG 72,954点 vs. 95,628点, $P<0.001$)。ロジスチック回帰分析ではNOACsは在院日数短縮に関与した(OR 0.168; 95% CI 0.074–0.382; $P<0.001$)。【結論】急性期病院におけるCEのNOACsによる治療は在院日数短縮と医療費削減に関連した。

Key words: warfarin, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, hospital stay, medical costs

はじめに

これまで本邦では心原性脳塞栓症発症予防や再発予防のための抗凝固薬としてワルファリンが長い間用いられてきた。しかし2011年以降、抗トロンビン薬や抗Xa薬などの非ビタミンK阻害経口抗凝固薬(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOACs)が相次いで登場し使用可能となったことから、日常の臨床においても使用される機会が急増している¹⁻⁴⁾。NOACsはワルファリンと異なり、吸収が早く、半減期が短いため内服してからすぐに抗凝固作用を発揮する⁵⁾。そのため従来のワルファリンを用いた治療と比べ脳梗塞治療の入院期間が短くなることも推測される。しかしながら、在院日数についてNOACsとワルファリンを比較した検討はこれまで行われていない。今回我々は、非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation; NVAf)に伴う心原性脳塞栓症患者における経口抗凝固薬と在院日数および医療費について診療録を用いて後方視的に検討した。

対象・方法

2009年4月から2014年12月まで入院した発症24時

間以内のNVAfによる心原性脳塞栓患者のうち、経口抗凝固薬を内服し自宅退院となった連続159例を対象とした。全ての患者に入院時に頭部CT、MRIを施行、心原性脳塞栓症の診断はtrial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST)⁶⁾に従い行った。全例に心臓超音波検査を施行し弁膜症の有無を評価、NVAfの定義は、リウマチ性僧帽弁疾患および人工弁置換の既往を有さないAFとした⁷⁾。比較項目として、年齢、性別、既往歴(冠動脈疾患、虚血性脳卒中)、脳梗塞危険因子(喫煙、高血圧、糖尿病、心不全)、脳梗塞発症時の抗血栓薬、再灌流療法、入院時National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score、CHA₂DS₂-Vasc score⁸⁾在院日数および医療費について後方視的に比較検討を行った。冠動脈疾患は心臓超音波や心電図で明らかに虚血性心疾患が示唆される場合、あるいは狭心症または心筋梗塞の既往があるものとした。高血圧の有無は退院時に収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上、もしくは脳梗塞発症前に降圧薬を服用していたものとした。糖尿病の有無は、HbA1c(National Glycohemoglobin Standardization Program) $\geq 6.5\%$ あるいはHbA1c(Japan Diabetes Society) $\geq 6.1\%$ 、もしくは脳梗塞発症前に経口糖尿病薬内服中やインスリン療法施行中のものとした。心不全の有無は、入院時にNew York Heart Association(NYHA)分類Ⅱ度以上の症状がある、もしくは心不全の既往があるものとした。

¹⁾ 埼玉医科大学国際医療センター神経内科

²⁾ 同 医務課

(2015年8月3日受付、2015年8月26日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10369

当院は 2009 年 4 月より医療費の定額支払制度 DPC/PDPS (Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System) を採用している施設であり、医療費の比較は総報酬点数を用いて行った。脳保護薬 (エダラボン) が使用されなかった症例、急性期血栓溶解療法および血管内治療などの外科的治療が行われた患者や入院中に悪性腫瘍が発見された患者は、DPC 点数に大きな影響を与えるため、本研究の検討からは除外した。なお脳梗塞発症時に抗凝固薬を服用していた患者を除いた症例および NOACs 承認後 (2011 年 3 月以降) の症例についても在院日数および DPC 点数について比較した。

統計ソフトは SPSS Statistics 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) を使用した。年齢、血圧、血糖値についての比較は Student's *t*-test を NIHSS scores, CHA₂DS₂-Vasc score、在院日数および DPC 点数の比較は Wilcoxon rank sum test を用いた。比率の比較には Fisher 両側検定を用いた。また在院日数 14 日以上を従属変数として、関連する因子について多変量ロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析に用いた在院日数 14 日を目安に比較した理由は、当院における脳梗塞急性期クリニカルパスの内容や、脳塞栓症で使用される機会の多いエダラボンの保険診療での点滴治療期間を参考に決定した。すべての統計は、P 値 < 0.05 を有意差ありとした。本研究は、埼玉医科大学子医療センターの院内倫理委員会の承認 (申請番号 15-085) を得て行った。

結 果

対象 159 例のうち、NOACs 内服が 68 例 (43%)、ワルファリン内服が 91 例 (57%) であった。背景の比較に関しては、両群間に有意差は認めなかった (Table 1)。在院日数の比較 [中央値 (interquartile range; IQR)] では、NOACs 群が 13 (9–16) 日、ワルファリン群が 18 (12.5–22) 日と NOACs 内服群で在院日数が有意に短かった ($P < 0.001$) (Fig. 1)。抗凝固薬服用中の患者を除いた症例での在院日数の比較 [中央値 (IQR)] でも、NOACs 群 ($n = 54$) が 13 (9–16.75) 日、ワルファリン群 ($n = 59$) が 18 (14–22) 日と NOACs 内服群で在院日数が有意に短かった ($P < 0.001$)。NOAC 承認後での在院日数の比較 [中央値 (IQR)] では、NOACs 群 ($n = 68$) が 13 (9–16) 日、ワルファリン群 ($n = 51$) が 16 (10–19) 日と NOACs 内服群で在院日数が短かったが、有意差には至らなかった ($P = 0.065$)。在院日数の延長に関連する因子を検討するため、日数を 14 日未満、14 日以上としたところ、NIHSS score は在院日数を延長させる因子、逆に NOACs の投与は在院日数を短くする因子であった (NIHSS, odds ratio (OR) 1.122;

95 % confidence interval (CI) 1.066–1.401; $P = 0.004$, NOACs, OR 0.168; 95 % CI 0.074–0.382; $P < 0.001$) (Table 2)。

総報酬点数 [中央値 (IQR)] は、NOACs 群が 72,954 (55,493–90,446) 点、ワルファリン群が 95,628 (75,934–116,339) 点であり、NOACs 群で有意に点数が低かった ($P < 0.001$) (Fig. 2)。抗凝固薬服用中の患者を除いた症例での総報酬点数 [中央値 (IQR)] の比較でも、NOACs 群が 74,409 (58,654–93,195) 点、ワルファリン群が 95,628 (76,674–115,124) 点と NOACs 群で有意に点数が低かった ($P = 0.007$)。NOAC 承認後での総報酬点数 [中央値 (IQR)] の比較では、NOACs 群が 72,954 (55,493–90,446) 点、ワルファリン群が 89,268 (58,132–112,510) 点であり、有意ではないものの NOACs 群で点数が低かった ($P = 0.079$)。

考 察

本研究では、心原性脳塞栓症のために急性期入院加療や検査を施行し、在宅へ退院した患者においては、再発予防薬として NOACs を用いた症例では、ワルファリンに比べ在院日数が短くなっていた。特に、在院日数 14 日を境に検討したところ、NOACs は在院日数短縮に影響する因子であることも示された。加えて、DPC を採用している当院においては、NOACs の投与により DPC 点数も低くなることが明らかとなった。

ワルファリンは至適抗凝固作用を達成するのに必要な用量は個人差が大きいことはよく知られている⁹⁾。そのためプロトロンビン時間で抗凝固能を測定しながら容量を調整しなければならないが、抗凝固作用の調整に時間がかかり、在院日数が延びてしまうことが経験的に少ない。一方、NOACs であれば薬剤調整は不要なため、調整という意味での在院日数の延長はなくなるはずであり、これが在院日数の短縮や DPC 点数の低下に影響したと考えられる。

NOACs の問題としては薬価がワルファリンに比べ高いことである。しかしながら、わが国における医療経済面からの検討として、NVAf 患者の予後をマルコフモデルによって構築し、70 歳の NVAf 患者の生涯における費用対効果を推計した堀らの報告では、NOACs の一つであるダビガトランによる脳卒中予防はワルファリンに比べ費用対効果に優れるとする報告もある¹⁰⁾。

今回の検討では、NOACs は 2011 年から開始されているので、ワルファリンと NOACs の治療時期が異なっている症例が多い。しかし、リスク等の患者背景には差がないこと、当院が埼玉県西部地区を中心に脳卒中患者を受けていることなどから両治療群の対象症例は比較的均

Table 1 Clinical characteristics of the 159 patients enrolled, stratified by anticoagulation therapy

	NOAC n = 68	Warfarin n = 91	<i>P</i>
Age, mean $\pm$ SD, y	73.7 $\pm$ 7.6	71.4 $\pm$ 11.7	0.363
Age $\geq$ 75 y, n (%)	28 (41)	42 (46)	0.628
Female sex, n (%)	15 (22)	34 (37)	0.056
Smoking, n (%)	17 (27)	21 (20)	0.852
Hypertension, n (%)	31 (46)	53 (58)	0.148
Diabetes mellitus, n (%)	10 (15)	12 (13)	0.819
Heart failure, n (%)	3 (4)	11 (12)	0.155
Coronary artery disease, n (%)	4 (6)	12 (13)	0.183
Prior ischemic stroke, n (%)	4 (6)	11 (12)	0.273
Systolic BP, mean $\pm$ SD, mmHg	161 $\pm$ 29	156 $\pm$ 28	0.229
Diastolic BP, mean $\pm$ SD, mmHg	86 $\pm$ 17	85 $\pm$ 20	0.808
Blood glucose, mean $\pm$ SD, mg/dl	123 $\pm$ 37	124 $\pm$ 30	0.824
Antithrombotic treatment at admission			
Anticoagulation alone, n (%)	13 (19)	30 (33)	0.071
Anticoagulant plus antiplatelet, n (%)	1 (2)	2 (2)	1.000
Antiplatelet alone, n (%)	11 (16)	15 (17)	1.000
None	43 (63)	44 (48)	0.077
NIHSS score, median (IQR)	3 (1–4)	3 (2–5)	0.092
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, Median (IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)	0.114

Abbreviations: BP, blood pressure; CHA₂DS₂-VASc, congestive heart failure/left ventricular dysfunction, hypertension, age $\geq$ 75 years or age 65–74 years, diabetes mellitus, stroke/transient ischemic attack, vascular disease, and female sex; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; SD, standard deviation.

Fig. 1

Duration of hospital stay was significantly shorter in the NOAC group [13 (9–16) days] than in the warfarin group [18 (12.5–22) days, $P < 0.001$].
hospital stay, median (interquartile range)

Table 2 Logistic regression analysis of factors related to hospital stay (≥ 14 days)

Factor	Odds ratio	95% CI	P value
Age	1.014*	0.956–1.075	0.652
Female	0.771	0.286–2.075	0.606
Smoking	2.124	0.792–5.694	0.134
Hypertension	1.593	0.571–4.405	0.374
Diabetes mellitus	1.222	0.307–4.863	0.776
Heart failure	2.576	0.465–14.262	0.279
Coronary artery disease	0.282	0.038–1.078	0.067
Prior ischemic stroke	1.420	0.233–8.652	0.703
NOACs	0.168	0.074–0.382	<0.001
NIHSS score on admission	1.122 [†]	1.066–1.401	0.004
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0.833	0.417–1.664	0.605

*Analysis by difference of 1 year; [†] analysis by difference of 1 point.

Abbreviations: CHA₂DS₂-VASc, congestive heart failure/left ventricular dysfunction, hypertension, age ≥ 75 years or age 65–74 years, diabetes mellitus, stroke/transient ischemic attack, vascular disease, and female sex; CI, confidence interval; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

Fig. 2

The DPC/PDPS (gross pay) point was significantly lower in the NOAC group [72,954 (55,493–90,446)] than in the warfarin group [95,628 (75,934–116,339), $P = 0.045$]. DPC/PDPS point, median (interquartile range)

一な集団であると考えられる。また本研究では、検討症例を自宅退院となった症例のみに限定したことから、転院先の状況によって当院における入院期間が延長されたりするような影響は受けていないと考えられる。さらに脳梗塞発症時に抗凝固薬を服用していた症例では、凝固薬の開始用量を予測することができ、在院日数の結果に影響する可能性がある。しかしながら、抗凝固薬服用中

の症例を除外しても、NOACsは、ワルファリンに比べ在院日数が有意に短かった。主治医によって治療選択のバイアスが入ることも完全に否定することは難しいが、当科では医師全員により全症例の回診を毎日行い治療方針を決定しているので、医師個人によるバイアスは入りにくい。両群間での背景に差はなく、ワルファリンあるいはNOACsの治療と在院日数との関係を検討できた

考える。

在院日数に影響を及ぼす可能性として嚥下機能障害がある。当院では嚥下機能障害を認める患者では、経鼻胃管を挿入し内服薬を投与するが、NOACsによっては粉碎できない種類もあり組み入れ時期によって選択バイアスが生じている。その他ワルファリンのコントロールに影響する他の薬剤やDPCに影響を及ぼす特定入院料などの詳細な因子までは検討できなかった。また本研究は、自宅退院が可能であった比較的軽症例を対象とした。今後、重症例も含めた検討も必要と考えられた。さらに今回は脳梗塞急性期という短期間での結果であり、NOACsがワルファリンに比べ医療費抑制につながるか否かは、さらなる症例の蓄積と長期的な経過による検証が必要である。

今後、高齢人口の急増とともに心房細動、特に非弁膜症性心房細動の有病率が高くなる。それに伴い心原性脳塞栓症患者数が増加するだけでなく、医療費の増大も危惧される。当院のようなDPCを基盤とした急性期病院において、NOACsを用いることは、在院日数の短縮や、急性期医療費の削減に寄与できる可能性がある。一方、ワルファリン投与も、症例によっては必要な治療であることから、今後、様々な背景の異なる病院においての検討により、個々の症例に適切な医療を提供できるものと考えられた。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、著者が開示すべきCOIは、以下のとおりである。

・棚橋紀夫

講演料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、バイエル薬品株式会社

・高尾昌樹

研究費：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、第一三共株式会社

それ以外の著者に利益相反関係はない。

参考文献

- 1) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139–1151, 2009
- 2) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al: Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study—. *Circ J* 76: 2104–2111, 2012
- 3) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981–992, 2011
- 4) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 369: 2093–2104, 2013
- 5) Weitz JI, Gross PL: New oral anticoagulants: which one should my patient use. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 536–540, 2012
- 6) Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35–41, 1993
- 7) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版), www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
- 8) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137: 263–272, 2010
- 9) Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al: Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 16: 101–110, 2006
- 10) 堀 正二, 是恒之宏, 矢坂正弘ら. 非弁膜症性心房細動患者の脳卒中予防に対するダビガトランエテキシラートの医療経済分析. *Pharma Medica* 29: 151–164, 2011

Abstract**Effect of oral anticoagulation therapy on duration of hospital stay and medical costs in patients with cardiogenic embolism stroke who were discharged to home**

Ichiro Deguchi, M.D.,¹⁾ Masaki Takao, M.D.,¹⁾ Takeshi Hayashi, M.D.,¹⁾
Takuya Fukuoka, M.D.,¹⁾ Toshiyuki Ikezawa,²⁾ and Norio Tanahashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama Medical University International Medical Center

²⁾Medical Section, Saitama Medical University International Medical Center

Background and Purpose: We retrospectively examined the effects of oral anticoagulation therapy on duration of hospital stay and medical costs. **Method:** The study included 159 patients hospitalized with cardiogenic embolism stroke who were treated with oral anticoagulants and discharged to their homes, from April 2009 to December 2014. Duration of hospital stay and medical costs were compared between patients who received non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and those who received warfarin. Gross pay point was calculated with the Japanese Diagnosis Procedure Combination (DPC) system and used as the parameter for medical costs. **Results:** Of 159 patients, 68 (43%) were treated with NOACs and 91 (57%) with warfarin. Duration of hospital stay (median) was significantly shorter in the NOAC group (13 days) than in the warfarin group (18 days, $P < 0.001$). DPC (gross pay, median) point was significantly lower in the NOAC group (72,954) than in the warfarin group (95,628; $P < 0.001$). Logistic regression analysis showed that NOACs were independent factors associated with length of hospital stay (odds ratio 0.168; 95% confidence interval 0.074–0.382; $P < 0.001$). **Conclusion:** The results of the present study suggest that NOACs reduce the duration of hospital stay and medical costs for cardiogenic embolic stroke patients under the Japanese DPC system.

Key words: warfarin, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, hospital stay, medical costs

(Jpn J Stroke 38: 155–160, 2016)