

## (2) 各データベースの位置づけ

本研究計画全体における各データの占める比重はおよそ、DPCデータが80%、NISデータが4%、医療施設調査が8%、全国レセプトデータが8%といったところである。

### (i) DPC データ

本研究の中核となるデータであり、急性期医療に関するプロセス・アウトカムの分析など、すべてのリサーチクエスションにおいて本データを利用する。

### (ii) 医療施設調査データ

医療施設の構造に関するデータである。リサーチクエスション7および12について、病院レベル・地域レベルでDPCデータとリンクして利用する。

### (iii) 米国NISデータ

リサーチクエスション11について、日本のDPCデータと併用した日米比較のために利用する。本研究の枠組みの中では、NIS単独の分析は想定していない。

### (iv) 全国レセプトデータ

リサーチクエスション2と4について、全国レセプトデータの利用申請を行い、承諾が得られれば、利用・分析を行う。全国レセプトデータはデータ項目がDPCデータよりもはるかに劣る（全国レセプトデータにもDPCレセプトがあるが、様式1が無い）。しかし、全国レセプトデータは悉皆性という点では優れている。また外来データも含んでいる。そのため疾患別のpractice patternや医療費の全体像を把握する等の目的での利用を考慮する。

なお今回、複数のデータ間のリンクは、DPCデータと医療施設調査データ間の、施設レベルでのリンクに限る。DPCデータと全国レセプトデータはともにde-identifyされているので、共通IDによるリンクは不可能であるし、その他の方法によるリンクも行う予定は全くない。それぞれ単体での分析を行う。

### (3) データの入手・利用可能性

すでに利用しているデータ：DPCデータ、医療施設データ、NISデータ  
平成27年4月の時点で活用できる保証のないデータ：全国レセプトデータ  
全国レセプトデータの利活用に関する許諾を判断する国の機関⇒厚生労働省

#### 全国レセプトデータの入手可能性

詳細は平成27年1月28日第23回レセプト情報等の提供に関する有識者会議の公表資料である「レセプト情報・特定健診等情報のオンサイトセンターについて」（厚生労働省保険局医療介護連携政策課保険システム高度化推進室）にも明記されている。

(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000072550.pdf>)

簡単には、以下のような流れである。

- ① 事前相談
- ② レセプト情報等の提供依頼申出書の提出
- ③ レセプト情報等の提供依頼申出書の事前審査（研究内容・抽出条件・セキュリティ要件）
- ④ 有識者会議の審査
- ⑤ 厚生労働大臣の承諾通知
- ⑥ 提供依頼書（誓約書添付）提出
- ⑦ 希望するオンサイトセンターへ承諾された者について（承諾通知及び誓約書の写し）連絡

本研究計画が採択されれば直ちに申請する。（申請書様式は「その他研究実施に必要な書類」に示す）

しかし、承諾が得られるとは限らない。むしろ、全国レセプトデータのことだから、承諾を得られない可能性の方が高い。

本研究計画全体における各データの占める比重はおよそ、DPCデータが80%、NISデータが4%、医療施設調査が8%、全国レセプトデータが8%といったところである。全国レセプトデータが利用できなくても、本研究における12個のリサーチクエスションのうち、2と4の一部ができなくなるだけである。

#### 運よく採択されれば、東京大学のオンサイトセンターで利用する予定

上記の有識者会議資料にも明記されている通り、平成26年10月1日に東京大学および京都大学が厚生労働省と連携協力に関する基本協定書を締結し、

- (1)レセプト情報・特定健診等情報データベースのオンサイトセンターの運営
  - (2)レセプト情報等の第三者へのデータ提供制度に関する普及・啓発
  - (3)レセプト情報等に関する研究
- を行うこととなった。

本研究の申請者（康永秀生）は、東京大学のオンサイトセンターの運営担当者の一人である。したがって必然的に、運よく承諾されれば、全国レセプトデータは東京大学のオンサイトセンターで利用する予定である。

#### (4) データ抽出・分析の効率化、使用するデータの質のチェック

研究分担者の堀口裕正はデータベース管理の専門家であり、大規模DPCデータベースから必要なデータセットを高速・効率的に抽出するためのHadoopを用いたプログラムを開発した。データを複数のサーバーに分散し、並列して処理することにより、テラバイト級の大容量データの高速度処理が可能となった。(Horiguchi H, Yasunaga H, et al. A user-friendly tool to transform large scale administrative data into wide table format using a mapreduce program with a pig latin based script. BMC Medical Informatics and Decision Making 2012, 12:151)

DPC データは標準化されたコード (ICD コード、診療報酬点数表コード、レセプト電算コードなど) によりデータ入力済みである。データ収集後の一次加工として、重複症例チェック、矛盾入力チェックなどのデータ・クリーニングを行う。個々のプロジェクトごとにデータセットを抽出後、外れ値や欠損値の補正を行う。

DPC データも、全国レセプトデータも、de-identify された anonymous data である。大元のデータ (各施設のカルテデータなど) と照合する validity check は不可能である。これらの administrative claims data は、入力された病名にいわゆる「保険病名」が含まれ、その妥当性に問題があると考えられる (その傾向は、出来高払い方式である全国レセプトデータの外来データの方が強く、包括支払方式の DPC 入院データではあまり強くない、と考えられる)。病名の妥当性チェックの方法として、以下を行う。

##### (1) 疑い病名除外

例えば、脳梗塞を疑って頭部 CT を撮影した場合、「脳梗塞疑い」という病名が入力されることがある。このようなケースは保険病名と考えられるため、一律に除外する。

##### (2) 他のデータ項目との照合

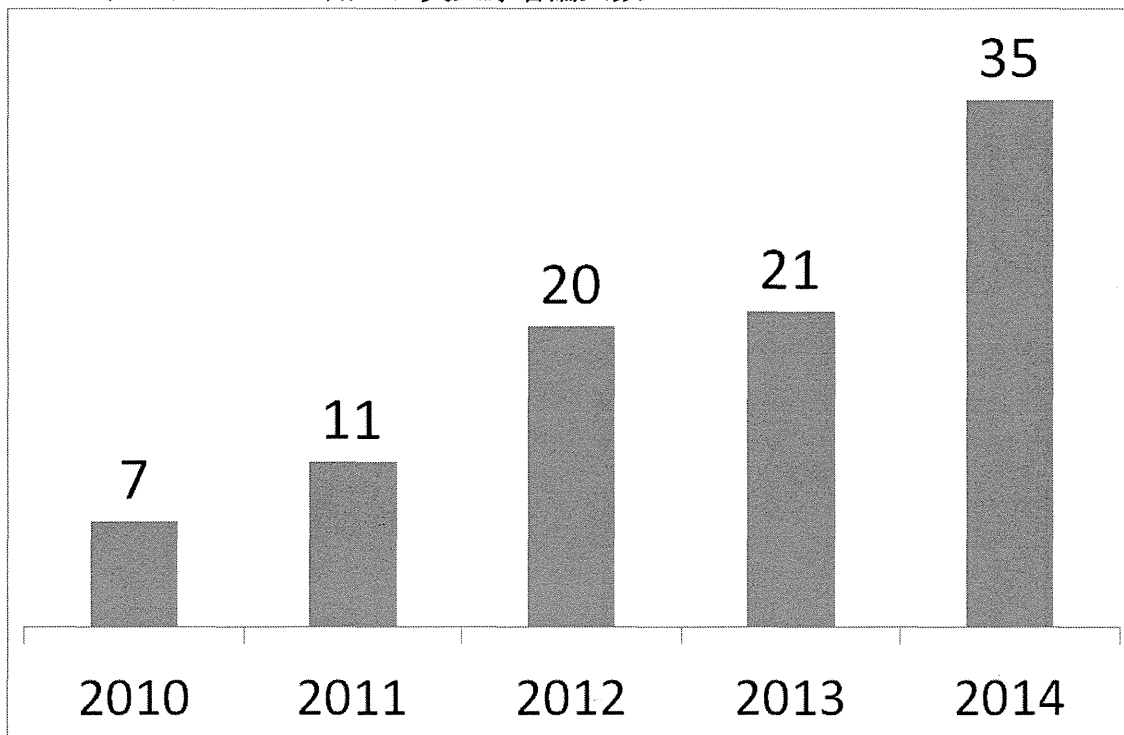
「敗血症」という病名は保険病名を含む可能性がある。そこで実際に敗血症に対する治療が行われているかどうかをチェックする。抗菌薬・抗凝固薬の使用に加えてカテコラミン (ノルアドレナリンなど) を使用している場合、敗血症性ショックである蓋然性が極めて高い。そのような症例に対象を限定することにより、保険病名をつけられた症例はほぼ除外できると考える。

DPC データでは上記のような保険病名は比較的少ないとみられるものの、逆に病名の underreporting が見られる。例えば、高血圧で外来通院中の患者が重症肺炎で入院し、肺炎の治療に最も資源を投入した場合、「高血圧」という病名入力は入院中になされないことが多いと考えられる。このような場合の対処として、「高血圧」という病名入力には頼らず、処方履歴をチェックする。入院中や退院時の処方に降圧薬の処方がある場合、投薬を要する高血圧あり、と判定する。

### (5) データベースを用いた研究実績

今回活用しようとしているデータベースを用いた研究実績は多数あり（詳細は「研究体制」を参照）、DPCデータベース研究だけでも、研究代表者らが2010年から現在までに出版した英文原著論文（査読あり）は約90本ある。

#### <DPCデータベースの用いた英文原著論文数>



## **(6) データベースの拡充の予定**

DPCデータベースその他既存のデータベース研究の研究協力者の人数も領域も拡充し、幅広くデータベース研究を展開する。データベースの内容そのものの拡充については、研究期間中に、一部施設からDPCデータと検査データを同時に抽出する方法の検討も行う。

## **(7) 学会との連携**

本計画では原則として新たな臨床データの前向きな収集を計画していないため、当初からの学会等への協力要請は組織的には予定していない。しかし、研究分担者はそれぞれの専門領域の学会において主要な役割を果たしており、研究計画の立案・遂行過程において必要とする場合には研究分担者を通じて各学会に協力や助言を請う。また、今後の可能性として、各学会の若手研究者を対象とした「大規模データを用いた臨床疫学研究」に関するセミナー等を開催するなどの試みを通じて、学会との連携を進める。

### 3. 各リサーチクエスチョンに係る研究計画の詳細

#### <リサーチクエスチョン1>

##### (ガイドラインの普及、ガイドライン遵守とアウトカムの関連)

ガイドラインに沿った診療がどれぐらい日常臨床で実践されているか？  
ガイドラインを遵守した診療は、そうでない診療と比較して、どれくらい患者アウトカムを改善するか？

#### 1. 研究の背景・目的

近年、各領域・疾患の診療ガイドラインが作成されている。診療ガイドラインとは、科学的根拠に基づき系統的な手法により作成された、臨床現場における意思決定支援ツールである。ガイドラインは、医療者の経験則を否定するものではない。そのためガイドラインの遵守率は必ずしも高くないという報告もある。ガイドラインに示された検査項目その他の手順に忠実に沿うことは、時として煩雑であるため、敬遠されることもあるかもしれない。また、いくつかのガイドラインはそれ自体の認知度が低く周知されていない可能性もある。これまでガイドラインの普及状況に関する調査は本邦で散見されるものの、それらのほとんどはアンケート調査によるものである。実際の診療履歴を参照してガイドラインに沿った診療がなされているかどうかを詳細に検証した研究はほとんどない。

また、ガイドライン遵守(guideline concordance)が患者アウトカムの改善にどの程度役に立っているのかについての先行研究はまだ少ない。

本研究は、DPC データ等を用いて、市中肺炎診療ガイドライン、急性膵炎診療ガイドラインについて、ガイドライン普及状況およびガイドライン遵守と患者アウトカムの関連について分析することを目的とする。

なお、同一の疾患について各国に複数のガイドラインがあり、互いにやや整合性が取れていないことがあるが、その整合性を評価することは本研究の役割ではない。今回の研究は、我が国の日常診療に最も頻用されている日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドラインと日本膵臓学会の急性膵炎診療ガイドラインを用いて検討した。

#### (1) 市中肺炎診療ガイドライン

日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドラインではいくつかの検査項目に実施が推奨されている。微生物検査に供される検体として、喀痰などの呼吸器由来検体に加えて、血液と尿が重要である。入院治療を必要とする場合は、喀痰のグラム染色と培養検査、血液培養が推奨されている。(一方、外来通院治療が可能な場合、微生物検査は必ずしも必要ではないとされる)。また、初期治療に役立つ

つ迅速検査として、医療機関を問わずベッドサイドで簡便に実施可能な抗原検査が推奨されている。中でも、重症化しやすい肺炎球菌性肺炎やレジオネラ肺炎の迅速診断においては、尿中抗原検査が推奨されている。これらは検体から直接同定できるキットが市販されており、判定時間も短時間である。

肺炎に対する初期抗菌薬選択は、患者背景に基づく原因菌の頻度等の疫学的なデータをたよりに経験的(empirical)に行われることが多い。ガイドラインでは、年齢、基礎疾患、重症度に基づく初期治療の抗菌薬選択を推奨している。基礎疾患のない軽症ないし中等症の若年成人の症例では、初期には狭域の抗菌薬を選択し、効果が十分でない場合には escalation を行い、より広域の抗菌薬選択を推奨している。一方、軽症ないし中等症の高齢者では、重症度に加え薬剤耐性菌のリスクの有無により、広域の抗菌薬から開始し、臨床経過と培養結果から抗菌薬の種類を減じたり、狭域の抗菌薬に変更する de-escalation を推奨している。入院を必要とするが集中治療を要さない症例では、注射 A (CTRX, CTX, PAMP/BP, SBT/ABPC, LVFX) の選択が推奨されている。敗血症性ショックなど集中治療を要する重症例については、注射 B (IPM/CS, MEPM, DRPM; CFPM or CPR+CLCM; CPMX or PZFX+SBT/ABPC)に追加して FQs, AZM, AGs を併用(さらに VCM, TEIC, LZD を場合により併用)する注射 C が推奨されている。

DPC データには入院患者に実施された検査の履歴がすべて存在する。また、投与された抗菌薬を含むすべての薬剤の名称・投与開始日・投与期間のデータが存在する。さらに肺炎の重症度(A-DORP score)のデータも存在する。ICU 入室の有無・滞在期間、人工呼吸器装着の有無・期間、カテコラミンの使用の有無・期間などもわかる。これらのデータを用いて、市中肺炎の重症度別に、ガイドラインで推奨されている(または推奨されていない)検査や抗菌薬選択の実施状況を明らかにする。また施設別のガイドライン遵守率を計算し、患者レベルの重症度を調整した上で、ガイドライン遵守率とアウトカムの関連を分析する。

## (2) 急性膵炎ガイドライン

2003年の調査では、急性膵炎の日本での発生頻度の推計値は27.7/10万人/年であり、男性の発生頻度は、女性の約2倍であった。急性膵炎全体に占める重症急性膵炎の割合は30.8%であり、その割合は増加傾向である。日本ではアルコールと胆石が急性膵炎の2大成因であり、男性ではアルコール性膵炎が多く、女性では胆石性膵炎が多いとされる。我々の最近の研究では、急性膵炎17901人中、在院死亡率が全体では2.6%、非重症例では1.1%、重症例では7.0%であった。予後因子スコア別にみると、0では0.8%、1では1.7%、2では3.5%、3では7.3%、4では11.6%、5では20.3%、6以上では37.3%であった。[Hamada T et al. J Gastroenterol (2013) 48:1384–1391] また、急性膵炎では発症早期に死亡する症例が多い。死亡例の約半数は発症後2週間以内の早期死亡である。主な死因は循環不全に伴う臓器不全、感染性合併症、特に感染性膵壊死とされる。ICU管理の発展により急性膵炎の早期死亡は低下しているものの、今なお多くの患者が入院後2週間以内に死亡している。

急性膵炎ガイドラインでは、診断および治療に関する複数の選択肢について下

記のような推奨度が設定されている。

推奨度 A：行うよう強く勧められる。強い根拠があり、明らかな臨床上的有効性が期待できる。

推奨度 B：行うよう勧められる、中等度の根拠がある、または強い根拠があるが臨床上的有効性がわずか。

推奨度 C1：科学的根拠が少ないが、行うことを考慮してもよい。有効性が期待できる可能性がある。

推奨度 C2：十分な科学的根拠が無いので、明確な推奨ができない。有効性を支持または否定する根拠が十分でない。

推奨度 D：行わないように勧められる。有効性を否定する（害を示す）根拠がある。

診断については、推奨度 A の項目に以下が含まれる。

- ・ 急性膵炎の診断に対する血中リパーゼの測定。
- ・ 血中リパーゼの測定が困難な場合は、血中アミラーゼ（膵アミラーゼ）を測定する。
- ・ 急性膵炎が疑われる場合には、胸腹部単純 X 線撮影は必要である。
- ・ 急性膵炎が疑われる場合には、超音波検査は必要である。
- ・ 急性膵炎が疑われる場合には、CT は有用である。
- ・ 造影 CT による造影 CT Grade と組み合わせて重症とされるものでは、より致命率が高いことが判明している

治療について、推奨度 A の項目は少なく、推奨度 D の項目は少なくない。本研究でガイドライン遵守度を検証する項目を下記に示す。

#### 推奨度 A

- ・ 重症例だけでなく、予後因子スコア 2 点以下の症例においても、炎症に伴う循環血漿量の低下を補うために細胞外液補充液を用いて十分な初期輸液を行うべきである。

#### 推奨度 B

- ・ 重症例に対する抗菌薬の予防的投与により、感染性膵合併症の発生の低下や、生命予後の改善が期待できる。
- ・ 重症例において、早期からの経腸栄養は感染合併症の発生率を低下させ、入院期間の短縮や医療費の軽減にも役立つ。

#### 推奨度 C1

- ・ 重症急性膵炎発症早期の持続血液透析濾過(continuous hemodiafiltration, CHDF)は、多臓器不全への進展を防止する可能性がある
- ・ 重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬 (gabexate mesilate) の大量持続点滴静注は死亡率や合併症発生率を低下させる可能性がある。ただし、この投与量は保険診療上認められている使用量 (600mg/日) を超えている。
- ・ 発症早期の蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法は急性壊死性膵炎の死亡率および感染性膵合併症の頻度を低下させる可能性がある

#### 推奨度 C2



- ・ 選択的消化管除菌（SDD）は重症例の感染性合併症および死亡率を低下させる根拠に乏しい。

#### 推奨度 D

- ・ 軽症に対する経鼻胃管の病態改善効果は認められない。
- ・ 軽症例では感染性合併症の発生率・死亡率はいずれも低いため、予防的抗菌薬投与は必要ない。
- ・ H2 受容体拮抗薬には、急性膵炎に対する直接的な有効性は認められず、むしろ合併症発生率や疼痛の持続期間を増悪させる恐れがある。
- ・ 軽症例において、早期からの中心静脈栄養による栄養管理の有用性は認められない。

急性膵炎では 60～160mL/kg の輸液量が必要とされている。重症例では血管透過性亢進や膠質浸透圧の低下により細胞外液が膵周囲や後腹膜腔、ひいては腹腔・胸腔内にまで漏出し、大量の循環血漿が失われる。これによって引き起こされる急性循環障害が急性膵炎初期の病態を悪化させる一因となる。このため発症早期から細胞外液補充液を中心に十分な輸液投与を行い、循環動態を安定させることが重要とされている。

蛋白分解酵素阻害薬については、本邦において使用頻度の高い nafamostat mesilate や ulinastatin についてはエビデンスが乏しい。現在のところ、gabexate mesilate をはじめとしたこれらの蛋白分解酵素阻害薬の軽症例での臨床的な有用性は明らかではなく、また、重症例での生命予後を改善するという明確なエビデンスは存在しない。

従来経鼻胃管による胃内減圧と胃液吸引が、膵の安静化を図る一環として行われてきたが、現在その効果は疑問視されている。腸閉塞合併例や激しい嘔吐を伴う症例にとどめるべきとされている。軽症例に予防的抗菌薬投与は必要ないとされるが、胆管炎合併例では抗菌薬の使用も考慮される。H2 受容体拮抗薬は、急性胃粘膜病変や消化管出血の合併例、もしくは合併する可能性がある症例では投与を考慮されうる。

DPC データには入院患者に実施された検査の履歴がすべて存在する。また、輸液や抗菌薬・蛋白分解酵素阻害薬・H2 受容体拮抗薬をはじめとする薬剤の名称・投与開始日・投与期間のデータが存在する。さらに急性膵炎の重症度(予後スコア prognostic score, CT スコア)のデータも存在する。CHDF 実施の有無・期間、経腸栄養・中心静脈栄養実施の有無・期間などもわかる。これらのデータを用いて、急性膵炎の重症度別に、ガイドラインで推奨されている（または推奨されていない）検査や治療の実施状況を明らかにする。また施設別のガイドライン遵守率を計算し、患者レベルの重症度を調整した上で、ガイドライン遵守率とアウトカムに関連を分析する。

なお併せて、重症膵炎に対する推奨度 C1 の治療である(i)蛋白分解酵素阻害薬大量持続点滴静注、(ii)蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法、(iii)早期からの CHDF については、DPC データを用いてその効果と費用を再検証する。

## 2. データ

### 【用いるデータベース】

DPC データベース(既存データ)

### 【期間】

2010年7月—2014年3月。

### 【対象】

「最も医療資源を投入した病名」が以下のいずれかに該当する全成人(20歳以上)

- (1) 肺炎 (ICDコード : A370, A378, A379, A481, B012, B052, B371, B59, J10-J18)
- (2) 急性膵炎 (ICDコード : K85)

### 【様式1から抽出するデータ項目】

#### (1) 市中肺炎

- ① 病院ID
- ② 患者プロフィール  
年齢、性別、身長/体重、喫煙指数
- ③ 入院退院情報  
入院経路、予定・緊急医療入院、退院先、退院時転帰
- ④ 診断情報  
主傷病名、入院の契機となった病名、医療資源を消費した病名、入院時併存症、入院後合併症
- ⑤ 成人市中肺炎のA-DROP score  
(ア)A (Age) : 男性 $\geq 70$  歳、女性 $\geq 75$  歳  
(イ)D (Dehydration) : BUN $\geq 21$  または脱水 (+)  
(ウ)R (Respiration) : 酸素飽和度 $\leq 90\%$   
(エ)O (Orientation) : 意識障害  
(オ)P (Pressure) : 収縮期血圧 $\leq 90$ mmHg  
軽症 : 上記指標のいずれも満足しないもの  
中等度 : 上記指標の1つまたは2つを有するもの  
重症 : 上記指標の3つを有するもの。ただし意識障害・ショックがあれば1項目のみでも重症とする  
超重症 : 上記指標の4つまたは5つを有するもの

#### (2) 急性膵炎

- ① 病院ID
- ② 患者プロフィール  
年齢、性別、身長/体重、喫煙指数
- ③ 入院退院情報  
入院経路、予定・緊急医療入院、退院先、退院時転帰

- ④ 診断情報  
主傷病名、入院の契機となった病名、医療資源を消費した病名、入院時併存症、入院後合併症
- ⑤ 急性膵炎の重症度分類 (prognostic factor)  
 (ア) Base excess  $\leq -3$  mEq/l または ショック (収縮期血圧  $< 80$  mmHg)  
 (イ) PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg (room air) または 呼吸不全  
 (ウ) BUN  $\geq 40$  mg/dl (または creatinine  $\geq 2.0$  mg/dl) または 乏尿  
 (エ) LDH  $\geq$  基準値上限の2倍  
 (オ) 血小板数  $\leq 100,000/\text{mm}^3$   
 (カ) 総Ca値  $\leq 7.5$  mg/dl  
 (キ) CRP  $\geq 15$  mg/dl  
 (ク) SIRS診断基準における陽性項目数  $\geq 3$   
 (ケ) 年齢  $\geq 70$  歳  
 ※各項目を1点とし、その合計点数を予後スコア(prognostic score)とする
- ⑥ 急性膵炎の重症度分類 (CT score)  
 ※ (i) 予後因子が3点以上、または (ii) 造影 CT Grade2 以上の場合は重症。

**【EFファイルから抽出する情報】**

- (1) 肺炎
- ① 検査  
肺炎球菌尿中抗原、レジオネラ尿中抗原、インフルエンザ抗原、喀痰グラム染色、喀痰培養、血液培養。
- ② 抗菌薬  
すべての抗菌薬の使用状況を調査
- ③ その他の薬剤  
カテコラミン (ノルアドレナリン、ドーパミンなど)、低用量ステロイド、ガンマグロブリン、など
- ④ 処置  
酸素投与、気管内挿管、人工呼吸器管理の有無・期間
- ⑤ ICU入室の有無・期間
- ⑥ 呼吸器リハビリテーション実施の有無・期間
- (2) 急性膵炎
- ① 検査  
血中リパーゼ測定、血中アミラーゼ測定、胸腹部単純撮影、腹部超音波、CT。
- ② 治療  
初期輸液量、抗菌薬、蛋白分解酵素阻害薬、経腸栄養、中心静脈栄養、持続血液透析濾過(CHDF)、蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法、経鼻胃管、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬。
- ③ その他の関連する治療  
気管内挿管、人工呼吸、胆石の体外衝撃波破碎術 (extracorporeal shock wave lithotripsy:ESWL)、経皮経肝胆道ドレナージ術 (percutaneous transhepatic biliary

drainage:PTBD)、胆嚢摘出術など

### 【アウトカム】

一次アウトカム：死亡率

二次アウトカム：在院日数・入院医療費

## 3. 分析手法

### (1) 肺炎ガイドライン遵守とアウトカムの関連

ガイドラインに則り、成人市中肺炎の A-DROP score に基づく以下の定義に従って患者を4群に分類する。

このうち、軽症と中等症の一部は必ずしも入院を必要とするとは限らないと考えられるため、今回の対象から除外する。重症および超重症例について、喀痰のグラム染色と培養検査、血液培養、肺炎球菌性尿中抗原やレジオネラ尿中抗原検査の実施の割合を算出する。また注射 A (CTRX, CTX, PAPM/BP, SBT/ABPC, LVFX)、注射 C (IPM/CS, MEPM, DRPM; CFPM or CPR+CLCM; CPMX or PZFX+SBT/ABPC に追加して FQs, AZM, AGs を併用、さらに VCM, TEIC, LZD を場合により併用) の実施割合を算出する。以上により施設別のガイドライン遵守率を算出する。ガイドライン遵守率は、その分布にしたがって適当にいくつかのグループにカテゴリー化する。

ガイドライン遵守率カテゴリー間で、アウトカムを比較する。28 日以内死亡率を従属変数、ガイドライン遵守率カテゴリー、ADROP スコアなどの患者側因子を独立変数としたロジスティック回帰分析を実施する。その際、病院内クラスタリングの影響を同時に調整するために病院 ID を用いて多変量ロジスティック回帰に一般化推定方程式を適合させる。

### (2) 急性膵炎ガイドライン遵守とアウトカムの関連

下記表の項目について施設別の実施率を算出する。

	軽症	重症
<診断>		
血中リパーゼ測定	A	A
血中アミラーゼ測定	A	A
胸腹部単純 X 線撮影	A	A
腹部超音波検査	A	A
腹部 CT	A	A
<治療>		
十分な初期輸液	A	A
抗菌薬の予防的投与	D	B
早期からの経腸栄養	—	B
早期からの中心静脈栄養	D	—
蛋白分解酵素阻害薬静注	—	C1
蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法	C1	C1

早期からの CHDF	—	C1
選択的消化管除菌 (SDD)	—	C2
経鼻胃管	D	—
H2 受容体拮抗薬	D	D

推奨度 A と推奨度 B の診断・治療を行っている場合はガイドライン遵守、行っていない場合は非遵守と定義する。推奨度 D の治療を行っている場合はガイドライン非遵守、行っていない場合は遵守、と定義する。各項目についての遵守率を算出する。ガイドライン遵守率は、その分布にしたがって適当にいくつかのグループにカテゴリー化する。なお推奨度 C1・C2 の治療については実施率の算出にとどめ、ガイドライン遵守率の計算には今回含めないこととする。

ガイドライン遵守率カテゴリー間で、アウトカムを比較する。28 日以内死亡率を従属変数、ガイドライン遵守率カテゴリー、予後スコアなどの患者側因子を独立変数としたロジスティック回帰分析を実施する。その際、病院内クラスターリングの影響を同時に調整するために病院 ID を用いて多変量ロジスティック回帰に一般化推定方程式を適合させる。

### (3) 重症肺炎に対する推奨度 C1 の治療の効果と費用

重症肺炎に対する推奨度 C1 の治療である(i)蛋白分解酵素阻害薬静注、(ii)蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬腓局所動注療法、(iii)早期からの CHDF については、DPC データを用いてその効果を再検証する。(i)については gabexate mesilate のみならず nafamostat mesilate および ulinastatin についても検証する。

#### ①傾向スコア分析(propensity score analysis)

各治療 (T) を割り当てられる確率(傾向スコア)を予測するために、患者の背景因子、および治療 T に先行して (または同日に) 開始された治療を独立変数、実際の治療 T への割り当てを従属変数とするロジスティック回帰分析を行う。予測の精度を検証するため、予測値を検定変数、治療 T を割り当て変数とする ROC 曲線を描き、AUC(area under curve)を算出する。実際に治療 T の割り当てられた群 (治療群) と割り当てられなかった群 (コントロール群) の間で、最近傍マッチング法(nearest neighbor matching)により 1:1 (または 1:n) でマッチングを行う。治療群およびコントロール群間で死亡率に関するリスク比およびリスク差とそれらの 95%信頼区間を算出する。リスク差が有意である場合は number needed to treat (=1/リスク差)とその 95%信頼区間も算出する。場合によっては、propensity score matching に加えて、逆確率による重み付け法(inverse probability weighting)を用いて、リスク比およびリスク差とそれらの 95%信頼区間を算出する。

#### ②操作変数法 (instrumental variable method)

施設別の各治療 T の実施率を操作変数(instrumental variable)、患者背景因子を共変量として個々の患者への治療 T の適用確率を予測し、その予測値を用いて、治療 T によるアウトカムへの限界効果(marginal effect)を二段階最小二乗法(two-stage least square)を用いて推計し、治療群およびコントロール群間で死亡率に関するリスク差とそれらの 95%信頼区間を算出する。

上記①と②の分析結果が同様である場合に、結果は頑健(robust)であると解釈する。

すべての統計分析は SPSS, STATA, R を用いて実施する。

## ＜リサーチクエスチョン2＞

### (ロコモティブ・シンドロームによる入院と ADL)

- ロコモティブ・シンドロームによる外来・入院患者はどれぐらい増加しているか？
- 入院治療後のADLなどのアウトカムに影響する要因は何か？
- 運動器疾患にかかる医療費はどの程度か？

#### 1. 研究の背景・目的

ロコモティブ・シンドローム (locomotive syndrome) とは、運動器の障害により要介護になるリスクの高い状態を指す。日本整形外科学会が 2007 年に新たに提唱した疾患概念である。原因となる運動器疾患には、変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症、骨粗鬆症による易骨折性などが含まれる。変形性関節症と骨粗鬆症に限っても、推計患者数は 4700 万人 (男性 2100 万人、女性 2600 万人) とされる。

ロコモティブ・シンドロームの患者は高齢化とともに近年増加傾向にある。それに伴い手術などの入院治療を必要とする患者も増加しているとみられるものの、その実態は明らかでない。入院治療後も ADL が回復・維持できずに、要介護が必要となる患者が増えているとみられるものの、全国レベルでのデータはこれまで無い。またロコモティブ・シンドロームに関連する医療費に関するデータもほとんど無い。

本研究は以下の点について、集計・分析を行う。

1) レセプトデータを用いて、ロコモティブ・シンドロームにより外来・入院治療を要した患者数を推計し、患者背景、治療内容、医療費の内訳に関する全国統計を作成する。

2) DPC データベースを用いて、ロコモティブ・シンドロームへの治療的介入 (手術・リハビリテーション) によるアウトカム (退院時 ADL、在院死亡、術後合併症、在院日数、自宅への退院、入院医療費、再入院率) に影響する要因を分析する。

#### 2. データ

##### 【用いるデータベース】

全国レセプトデータベース(要申請)

DPC データベース(既存データ)

##### (1) 全国レセプトデータベース

##### 【期間】

2009 年 4 月診療分から 2015 年 3 月診療分

##### 【対象】

対象期間中に以下の傷病名コードのいずれか1つ以上を含む患者を特定する。

8841046 両側性原発性股関節症

8830546	一側性原發性股關節症
8846556	急速破壊型股關節症
8833304	原發性股關節症
7169014	股關節症
7151003	變形性股關節症
7152006	老年性股關節症
8841047	兩側性原發性膝關節症
8830547	一側性原發性膝關節症
8833315	原發性膝關節症
7153018	變形性膝關節症
7169033	膝關節症
7151001	原發性變形性關節症
7153011	變形性肩關節症
7159004	變形性關節症
7211012	頸椎症性脊髓症
8848198	胸椎症性脊髓症
8848229	腰椎症性脊髓症
7210015	頸椎症
7210011	變形性頸椎症
7212002	胸椎症
7212004	變形性胸椎症
7213016	變形性腰椎症
7242014	腰椎症
8842622	破壊性脊椎關節症
7219004	脊椎症
7219011	變形性脊椎症
7249020	広範脊柱管狭窄症
7230004	頸部脊柱管狭窄症
7240002	胸部脊柱管狭窄症
7240012	腰部脊柱管狭窄症
7240011	脊柱管狭窄症
7220002	頸椎椎間板ヘルニア
8833009	頸部椎間板変性症
7229026	頸椎椎間板症
3363001	變形性脊髓症
7243004	腰椎坐骨神経痛
7221002	胸椎椎間板ヘルニア
7221017	第4・5腰椎椎間板ヘルニア
7222002	椎間板ヘルニア
8837819	椎間板ヘルニア性腰痛症
7221010	腰椎椎間板ヘルニア
7225003	胸椎椎間板変性



7225031 第4・5腰椎椎間板変性  
 7225032 第4腰椎椎間板変性  
 7225034 第5腰椎第1仙椎間椎間板変性  
 7226004 椎間変性症  
 8843102 腰椎椎間板変性症  
 8844324 閉経後骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844322 閉経後骨粗鬆症・多発病的骨折あり  
 8844321 閉経後骨粗鬆症・前腕病的骨折あり  
 8844319 閉経後骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり  
 8844323 閉経後骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり  
 8844320 閉経後骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり  
 8844338 卵巣摘出術後骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844313 廃用性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844238 術後吸収不良性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844272 ステロイド性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844332 薬物誘発性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8842076 ステロイド性脊椎圧迫骨折  
 8844237 若年性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844303 特発性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844345 老年性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8848173 老年性骨粗鬆症・多発病的骨折あり  
 8848172 老年性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり  
 8848170 老年性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり  
 8848174 老年性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり  
 8848171 老年性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり  
 8844209 骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844308 二次性骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844207 骨粗鬆症・多発病的骨折あり  
 8844206 骨粗鬆症・前腕病的骨折あり  
 8844204 骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり  
 8844208 骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり  
 8844167 頚椎骨粗鬆症・病的骨折あり  
 8844205 骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり  
 8844274 脊椎骨粗鬆症・病的骨折あり  
 7330028 閉経後骨粗鬆症  
 8840913 卵巣摘出術後骨粗鬆症  
 8838912 廃用性骨粗鬆症  
 8835331 術後吸収不良性骨粗鬆症  
 7330026 ステロイド性骨粗鬆症  
 8840727 薬物誘発性骨粗鬆症  
 8848091 特発性若年性骨粗鬆症  
 7330023 若年性骨粗鬆症

8844302	特発性骨粗鬆症
7330020	頰椎骨粗鬆症
7330020	頰椎骨粗鬆症
7330013	脊椎骨粗鬆症
7330024	老年性骨粗鬆症
7330006	骨粗鬆症
7330029	二次性骨粗鬆症

【レセプトデータの種類】

- ① 医科レセプト
- ② DPC レセプト
- ③ 調剤レセプト

【アウトカム】

- ① 在院日数
- ② 在院死亡
- ③ 再入院率
- ④ 外来／入院医療費

(2) DPC データベース

【期間】

2010年7月—2014年3月

【対象】

傷病名に以下のICDcodeのいずれか一つ以上を含む全成人（20歳以上）

M16 股関節症[股関節部の関節症]

M17 膝関節症[膝の関節症]

M19 その他の関節症

M47 脊椎症

M48.0 脊柱管狭窄(症)

M50 頰部椎間板障害

M51 その他の椎間板障害

M80 骨粗しょう<鬆>症<オステオポローシス>、病的骨折を伴うもの

M81 骨粗しょう<鬆>症<オステオポローシス>、病的骨折を伴わないもの

【様式1 から抽出する項目】

- ① 病院ID
- ② 患者プロフィール  
年齢、性別、身長/体重、喫煙指数
- ③ 入院退院情報  
入院経路、予定・緊急医療入院、退院先、退院時転帰、退院後の在宅医療の

- 有無
- ④ 診断情報  
主傷病名、入院の契機となった病名、医療資源を消費した病名、入院時併存症、入院後合併症
  - ⑤ 入退院時ADLスコア  
Barthel indexに変換

**【EFファイルから抽出する情報】**

- ① 以下の主な術式を含む全手術情報（手術日、手術名）
  - K 0 4 6 骨折観血的手術
  - K 0 8 1 人工骨頭挿入術
  - K 0 8 2 人工関節置換術
  - K 0 8 2 - 3 人工関節再置換術
  - K 1 3 1 - 2 内視鏡下椎弓切除術
  - K 1 3 4 椎間板摘出術
  - K 1 3 4 - 2 内視鏡下椎間板摘出（切除）術
  - K 1 4 2 脊椎固定術、椎弓切除術、椎弓形成術（多椎間又は多椎弓の場合を含む。）
  - K 1 4 2 - 3 内視鏡下脊椎固定術（胸椎又は腰椎前方固定）
  - K 9 3 0 脊椎誘発電位測定
- ② リハビリテーション  
開始日、終了日、期間
- ③ 手術症例では麻酔方法、麻酔時間、輸血量

**【アウトカム】**

- ① 在院日数
- ② 術後合併症（創感染、肺炎、心血管イベント、脳血管障害、脊椎術後硬膜外血腫）
- ③ 在院死亡
- ④ 退院時 ADL
- ⑤ 退院先(自宅、転院、要介護施設)
- ⑥ 再入院率
- ⑦ 入院医療費

**3. 分析手法**

(1) レセプトデータ

ロコモティブ・シンドロームにより外来・入院治療を要した患者数を推計し、患者背景、治療内容、医療費の内訳を推計する。以下のステップによる。

- ① 匿名化されたハッシュ値 ID をキーに各患者のレセプトを連結し縦断データを作成
- ② 傷病名レコードファイル（SY）から傷病名を抽出し、傷病別に分類

- ③ 対象期間中の有病患者数および新規受診患者数のトレンドを集計
- ④ 診療行為レコードファイル(SI)、医薬品レコードファイル (IY)、特定器材レコードファイル (TO) から運動器疾患に対する治療および他の疾病に対する治療の情報を抽出し集計
- ⑤ 観察期間中の外来受診日数、入院日数、外来／入院医療費を傷病別、患者背景別に集計

## (2) DPC データベース

ロコモティブ・シンドロームへの治療的介入（手術・リハビリテーション）によるアウトカム（退院時 ADL、在院死亡、術後合併症、在院日数、自宅への退院、入院医療費、再入院率）とそれらに影響する要因を分析する。

個々のサブテーマは以下の通り。

- ① ロコモティブ・シンドロームに対する入院治療による ADL の改善、および医療費に影響する要因の分析  
 ロコモティブ・シンドロームに対して入院による保存的治療、手術治療、リハビリテーションを必要とした患者を対象とし、患者背景、治療内容、入院医療費について疾患別に記述統計分析を行う。また、重回帰分析を用いて、入院時と比較した退院時の ADL の改善および入院医療費に影響する患者背景を分析する。
- ② 整形外科下肢手術後の肺塞栓症発症に影響する要因の分析  
 整形外科下肢手術、特に人工膝関節置換術、人工股関節置換術、人工骨頭挿入術は、静脈血栓塞栓症のハイリスク因子である。これら手術後の肺塞栓症の発症を従属変数、患者背景や治療内容を独立変数とする多変量ロジスティック回帰分析を行い、肺塞栓のリスク因子や予防的治療の効果を分析する。患者背景因子として、年齢、性別、肥満、原因疾患（変形性関節症、関節リウマチ、大腿骨頭壊死、外傷）、併存症（脳血管疾患の既往、心疾患、腎不全、肝硬変、炎症性腸疾患、脂質異常症、下肢麻痺、下肢静脈瘤、悪性疾患、ネフローゼ症候群、多血症、抗リン脂質抗体症候群など）、妊娠、経口避妊薬使用、麻酔時間・麻酔法を独立変数に投入する。治療内容は、肺塞栓予防管理（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）、抗凝固薬（フォンダパリヌクス、エノキサパリン、エドキサバン）について検討する。とくに各抗凝固薬の効果の比較及び費用効果分析を行う。
- ③ 後方椎間板切除における open surgery と内視鏡手術の術後アウトカムの比較  
 Open surgery と比較して内視鏡手術は術後創感染(surgical site infection)が少ないと言われるものの、そのエビデンスは乏しい。待機的な後方椎間板切除術を受けた患者を対象として、多変量ロジスティック回帰を用いて、他の要因(年齢・性別・麻酔時間・併存症・喫煙歴・body mass index)を調整した上で、術後創感染の発生割合を open surgery と内視鏡手術間で比較する。
- ④ 腹臥位脊椎手術後の硬膜外血腫のリスク因子  
 脊椎の後方手術を実施した患者を対象とし、術後の脊椎硬膜外血腫(ICD code, T093, G951)をアウトカムとし、アウトカムに影響する要因を多変量ロ