

国内外の診療ガイドラインで生物学的製剤使用前の結核スクリーニングと高リスク者に対する予防的投与が推奨されている。しかし、必要な予防的投与の合計期間や生物学的製剤使用前の投与期間など、明らかでない点も多い。本研究の目的は、JMDCデータを用いて、生物学的製剤の使用状況、結核スクリーニングの内容、潜在性結核感染症のリスク因子および治療内容を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 関節リウマチにおける治療選択の実態

2014年度DPCデータより、主傷病名・入院時病名・医療源病名・入院時併存症・入院後併存症のいずれかに関節リウマチ(コード:M0690)を含む患者群のデータを抽出した。さらに、RAに使用される薬剤を抽出し、メトトレキサート、メトトレキサート以外の疾患修飾抗リウマチ薬(DMARDs)、ステロイド製剤、生物学的製剤に分類した。各薬剤の使用頻度を調査し、年齢及びCharlson comorbidity index(CCI)との関連を評価した。

2. 関節リウマチに対する生物学的製剤の使用状況と、生物学的製剤導入時の結核スクリーニングおよび予防的治療の分析

2013-2014年のJMDCデータを用いて、下記の分析を行う。

2-1. 生物学的製剤の使用状況

関節リウマチ患者のうち生物学的製剤を使用している患者の割合と、新規導入数、生物学的製剤の種類ごとの導入前後の治療内容(他剤の併用の有無やその量)、導入後の中断の有無などについて分析する。

2-2. 結核スクリーニングの内容

メトトレキサートを使用中の関節リウマチ患者で生物学的製剤導入が行われた患者を対象とし、導入前にどのような結核のスクリーニング検査(インターフェロン γ 放出試験、ツベルクリン反応、画像検査、喀痰検査など)が施行されているかを調査する。

2-3. 潜在性結核感染症に対する治療

メトトレキサートを使用中の関節リウマチ患者であって、抗結核薬の予防的投与後に生物学的製剤が導入された患者を対象とし、抗結核薬の種類とその投与期間・日数、生物学的製剤使用開始前の投与期間などを調べる。また、生物学的製剤使用開始後に活動性結核を発病した患者を同定し、リスク因子と発病までの期間などを明らかにする。

C. 研究結果

1. 関節リウマチにおける治療選択の実態

DPCデータから対象となる計389207名を抽出した。男性104811名、女性284396名、平均年齢66.5歳であった。何らかのリウマチ治療薬を使用していたのは186346名であった。メトトレキサートは62880名、DMARDsは65275名、ステロイドは135883名、生物学的製剤は40461名が使用していた。この中で主傷病名が筋骨格疾患(化膿性関節炎・脊椎炎以外)であったのは計111965名。うち、

90905 名が何らかの薬剤を使用していた。使用薬の内訳は、メトトレキサート 48457 名、DMARDs23635 名、ステロイド 52309 名、生物学的製剤 57550 名であった。

年齢別の使用薬剤者数及び頻度を以下の表 1 に表示する。メトトレキサートと生物学的製剤は高齢ほど使用割合が減少したが、ステロイド、DMARDs、使用薬剤なしは年齢とともに増加傾向にあった。CCI 分類別の使用薬剤者数及び頻度を表 2 に表示する。年齢と同様に CCI の重症度が増す程にメトトレキサートと生物学的製剤の使用割合が減少し、その他の割合が増加した。

2. 関節リウマチに対する生物学的製剤の使用状況と、生物学的製剤導入時の結核スクリーニングおよび予防的治療の分析

本研究により、本邦の生物学的製剤の使用状況と、導入前の結核スクリーニングの実施状況、潜在性結核感染症のリスク因子および治療内容を明らかにする。

D. 考察

1. 関節リウマチにおける治療選択の実態

本研究にて明らかになった使用薬剤の分布は、先行研究と比較するとメトトレキサートおよび DMARDs の使用割合が低く、ステロイド及び生物学的製剤の使用割合が高かった。DPC は入院患者を主として対象としており、本研究の結果は入院中と外来通院中での使用薬剤のあり方に差が見られることを反映しているのかもしれない。

2. 関節リウマチに対する生物学的製剤の使用状況と、生物学的製剤導入時の結核スクリーニングおよび予防的治療の分析

抗結核薬の予防的投与についてのガイドライン記載は根拠に乏しく、本研究は適切な治療内容を特定するために有用である。結核の発生率が比較的高い日本において副作用としての結核感染症を予防し、関節リウマチに対する治療を適切に推進させることに資するものである。

E. 結論

DPC データを用いて関節リウマチにおける治療選択の実態を明らかにした、また、関節リウマチに対する生物学的製剤の使用状況と、生物学的製剤導入時の結核スクリーニングおよび予防的治療について JMDC データを解析・検討中である。

F. 研究発表

I. 論文発表

なし

II. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

表 1：年齢と使用薬剤

使用薬剤		<= 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89	90>=	合計
使用薬剤なし	度数	364	852	1571	3852	6897	5766	1663	95	21060
	%	14.5%	17.8%	17.2%	17.8%	19.3%	19.7%	19.5%	26.5%	18.8%
DMARDs	度数	304	620	1336	3831	7139	7464	2833	108	23635
	%	12.1%	12.9%	14.6%	17.7%	19.9%	25.6%	33.2%	30.1%	21.1%
steroid	度数	1148	1977	3578	9161	16225	14889	5103	228	52309
	%	45.8%	41.3%	39.1%	42.4%	45.3%	51.0%	59.7%	63.5%	46.7%
MTX	度数	1119	2298	4688	11112	16292	10716	2184	48	48457
	%	44.7%	48.0%	51.2%	51.4%	45.5%	36.7%	25.6%	13.4%	43.3%
生物学的製剤	度数	1592	3077	5959	13408	19325	11915	2237	37	57550
	%	63.5%	64.3%	65.1%	62.0%	54.0%	40.8%	26.2%	10.3%	51.4%
合計		2506	4789	9150	21610	35808	29198	8545	359	111965

表 2 : CCI category と使用薬剤]

CCI category		1.00	2.00	3.00	4.00以上	合計
使用薬剤なし	度数	18793	916	1134	217	21060
	%	19.2%	14.7%	17.3%	17.6%	18.8%
DMARDs	度数	19506	1952	1811	366	23635
	%	19.9%	31.4%	27.6%	29.8%	21.1%
Steroid	度数	43965	3816	3758	770	52309
	%	44.9%	61.4%	57.3%	62.6%	46.7%
MTX	度数	44088	2146	1970	253	48457
	%	45.0%	34.5%	30.0%	20.6%	43.3%
生物学的製剤	度数	52165	2687	2359	339	57550
	%	53.3%	43.2%	36.0%	27.6%	51.4%
合計		97956	6218	6561	1230	111965

平成27年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業））
大規模データを用いた運動器疾患・呼吸器疾患・がん・脳卒中等の臨床疫学・経済分析
（H27-政策-戦略-011）

分担研究報告書

<RQ5> COPD・喘息・肺炎等の再入院リスク・死亡リスク・超過医療費

研究分担者 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 教授 長瀬隆英
研究分担者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科教授 芳賀信彦
研究代表者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 教授 康永秀生

研究協力者 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 講師 山内康宏
研究協力者 東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座 特任准教授 城大祐
研究協力者 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 大学院生 長谷川若恵
研究協力者 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 大学院生 竹島英之
研究協力者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 助教 中原康雄
研究協力者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 医師 遠藤佐知子
研究協力者 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 医師 澤田佑介
研究協力者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 大学院生 平嶋純子
研究協力者 聖マリアンナ医科大学東横病院リハビリテーション室 理学療法士 八木麻衣子
研究協力者 東京都健康長寿医療センターリハビリテーション科 医長 小山照幸
研究協力者 国立国際医療研究センターリハビリテーション科 科長 藤谷順子

研究要旨

WHOによると COPD、肺炎は、世界全体の死因の第3位、第4位を占め、我が国においても罹患率が上昇しているとされる重要な疾患である。本 RQ において COPD・喘息・肺炎に対する薬物療法等の有効性や、院内死亡率やそのリスク因子に関するエビデンスを提供する。DPC データを用いて(1)重症気管支喘息発作における経静脈的硫酸マグネシウム投与の効果 (2)COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較、(3)COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較、(4)外来での吸入ステロイドと気管支拡張剤での治療と COPD 患者の肺炎による在院死亡率、(5)喘息入院患者の予後因子、(6)術後間質性肺炎急性増悪のリスク因子について検討した。また呼吸器疾患のリハビリテーションの有効性に関して、(7)誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによる ADL 改善効果、(8)ICU に入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性、について検討した。

A. 研究目的

1. 重症気管支喘息発作における経静脈的硫酸マグネシウム投与の効果

気管支喘息大発作の治療において、硫酸マグネシウムの経静脈投与は補助療法と位置付けられている。しかし、喘息発作に対する硫酸マグネシウムの効果を検証した先行研究では効果があるという報告とないという報告が混在している。また、硫酸マグネシウム投与と喘息重積発作の死亡率の関係を評価した研究は

ない。

経静脈硫酸マグネシウム投与と重症喘息発作の死亡率の関係を調査する。

2. COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較
喘息や COPD のような閉塞性気道疾患は、慢性炎症に関連した気流制限が存在する、日本の入院患者データベースを用いて、喘息、COPD、喘息 COPD 合併（Asthma-COPD overlap: ACO）の在院死亡率に寄与する因子について、検討した。

3. COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較

COPD 患者は年齢や他の合併症などによりしばしば嚥下障害を有しており、誤嚥性肺炎（aspiration pneumonia: AsP）を生じることが多い。COPD 患者はまた市中肺炎（community-acquired pneumonia: CAP）の発症の危険性も高い。日本での入院患者のデータベースを用いて、COPD 患者の AsP と CAP の間の臨床的特徴や転帰を比較検討して、在院死亡に影響する因子を検討することとした。

4. 外来での吸入ステロイドと気管支拡張剤での治療と COPD 患者の肺炎による在院死亡率

COPD に対する吸入ステロイドと長期作動型気管支拡張剤による吸入治療は、急性増悪を減少し呼吸機能を改善することより、COPD の治療管理において重要な役割を果たしている。しかし、吸入ステロイドが肺炎発症のリスクを有していることが知られている。今回我々は、気管支拡張剤と吸入ステロイドの有無での治療群について比較し、吸入治療を受けていた COPD 患者に発症した肺炎の臨床的特徴と経過・予後について評価することとした。

5. 喘息入院患者の予後因子

喘息はしばしば急性増悪を来し救急受診や入院を要することがあり、時に死亡することがある。しかしながら増悪にて入院する喘息の予後因子に関する知見は限られている。今回喘息の急性増悪で入院した患者について在院死亡やその寄与因子に関して厚生労働省科学研究・DPC データ調査研究班データベースを用いて検討した。

6. 術後間質性肺炎急性増悪のリスク因子

間質性肺炎急性増悪や急性呼吸窮迫症候群は全身麻酔手術後の重篤な肺合併症であり、致死的である。ステロイドパルス療法が治療選択肢となっている。胸部手術がリスク因子となっていることが明らかになっているが正確なリスク因子は明らかになっていない。今回、臨床データ解析により、胸部腹部全身麻酔手術後にステロイドパルス療法を必要とした患者のリスク因子や死亡因子を明らかにすることを目的とした。

7. 誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによる ADL 改善効果

誤嚥性肺炎は高齢者にて好発し、入院後の廃用性症候群や能力低下を容易に引

き起こすため、早期より機能維持・改善目的にリハビリテーション(リハ)の介入が望まれるが、その効果は明らかではない。本報告は、Diagnosis Procedure Combination (DPC)データベースを用い、高齢誤嚥性肺炎症例における早期リハの日常生活活動(Activity of daily living : ADL)改善効果について検討することを目的とした。

8. ICUに入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性
国内における肺炎の推計月間入院患者数は38,300人(2011年10月)であり、市中肺炎の全死亡率は9%前後(2011年-2013年)である。市中肺炎の重症例ではICU管理が必要となる。近年ICUにおけるリハビリテーション(以下リハ)、呼吸リハの有効性と安全性は多くの研究で示されている。これまでに市中肺炎の早期リハ介入に関する研究報告は少なく、重症例に特化した研究はない。ICUに入院した市中肺炎患者に対する早期リハ介入が、死亡率、在院日数、ICU在室日数、入院コストに与える影響を検討することを目的としている。

B. 研究方法

1. 重症気管支喘息発作における経静脈的硫酸マグネシウム投与の効果

厚生労働科学研究DPCデータ調査研究班データベースを用いて、経静脈ステロイド投与と酸素吸入を必要とした重症喘息発作患者を抽出した。経静脈硫酸マグネシウム投与群と非投与群で1対1プロペンシティスコアマッチングを行った。主要評価項目は7日、14日、28日死亡率とした。二次評価項目は入院中の経静脈ステロイド総投与量、人工呼吸器使用期間、入院期間とした。

2. COPD, asthma, asthma and COPD overlapの増悪における在院死亡率の比較
後方的に2010年7月から2013年3月までの間に、喘息あるいはCOPDの増悪で、国内の1,073の病院に入院した患者のデータを集積した。多変量ロジスティック回帰分析で、喘息、COPD、ACOによる在院死亡とそれに寄与する因子について、検討した。

3. COPD患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較

2010年7月より2013年3月までの間に日本の1165の病院にAsPかCAPで入院した40歳以上のCOPD患者のデータを収集した。多変量ロジスティック回帰分析を行い、AsPとCAPの在院死亡に関連する因子を評価した。

4. 外来での吸入ステロイドと気管支拡張剤での治療とCOPD患者の肺炎による在院死亡率

本邦におけるDPCデータベースを用いて、吸入治療を外来で受けていたCOPD患者で肺炎のために入院した症例を後方的に抽出した。肺炎による在院死亡率に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。

5. 喘息入院患者の予後因子

2010年7月から2013年3月までの間にDPC参加施設に喘息急性増悪で入院した患者データを抽出し、入院時背景因子を評価し在院死亡に寄与する因子を多変量ロジスティック回帰分析により解析した。

6. 術後間質性肺炎急性増悪のリスク因子

DPCデータベースを用い、2012年4月から2013年3月の間に胸部腹部の全身麻酔手術を受けた成人患者をレトロスペクティブに解析し、背景因子を検討した。

7. 誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによるADL改善効果

対象は2010年7月から2013年3月のDPCデータベースに登録された誤嚥性肺炎症例のうち、60歳未満、経鼻栄養および胃ろう患者、在院時死亡、を除外し、入院後7日以内にリハを開始した早期リハ群(n=48,201)と、在院中にリハを施行しなかった非リハ群(n=64,357)の2群とした。両群におけるADL改善症例率の比較を多変量解析および変数操作法を用いて検討した。

8. ICU入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性
厚生労働科学研究DPC研究班データベースを用いて、2010年7月から2014年3月までの期間に市中肺炎によってDPC対象病院に入院し、かつ入院初日にICU入室した患者を対象とした。入院後2日以内にリハが開始された患者を早期介入群、その他を対照群とした。性別、年齢、併存疾患、治療内容、入院時ADL、重症度、施設因子を変数とし、傾向スコアを推計した。介入群・対照群間で1:1傾向スコアマッチングを行い、16,810例中4618例(2,309組)について在院死亡率、ICU在室期間、入院期間、及び入院コストを比較した。

C. 研究結果

1. 重症気管支喘息発作における経静脈的硫酸マグネシウム投与の効果

14,122人の重症喘息発作患者のうち、619人が経静脈硫酸マグネシウム投与を受けていた。プロペンシティスコアマッチングを行い、硫酸マグネシウム投与群と非投与群で599組のペアが作られた。マッチング後の2群で28日死亡率に差はなく(1.3% 対 1.8%, $p=0.488$)、経静脈ステロイド総投与量、(2400 mg 対 2400 mg, $p=0.580$)、人工呼吸器使用期間、(1 day 対 1 day, $p=0.118$)、入院期間 (16 days 対 13 days, $p=0.640$)のいずれも統計学的有意差を認めなかった。

2. COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較

30,405人の適格患者のうち、ACO、喘息、COPDの患者の在院死亡は、それぞれ2.3%、1.1%、9.7%であった。COPDの患者はACOの患者より有意に死亡率が高く(odds比1.96; 95%信頼区間1.38-2.79)であり、喘息の患者は有意に死亡率が低かった(odds比0.70; 95%信頼区間0.50-0.97)。高い死亡率は、高齢、男性、低いBMI、強い呼吸困難、低い意識レベル、低い活動レベル、1日のコルチコステロイドの投与量が多いことと関連していた。

3. COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較

87,330 人の適格患者のうち、誤嚥性肺炎の患者は、市中肺炎の患者より、より高齢で男性、全身状態が悪く、より重症が高かった。誤嚥性肺炎の在院死亡は 22.7%で、市中肺炎は 12.2%であった。患者背景で調整しても、誤嚥性肺炎の方が市中肺炎より、在院死亡率は、高かった（調整 odds 比 1.19、95%信頼区間 1.08-1.32）。サブグループ解析では、男性、低い BMI、活動性が低い、肺炎の重症度、合併症が高い死亡率と相関していた。さらに高齢や意識レベルが低いことが市中肺炎の死亡率と相関していたが、誤嚥性肺炎では、関連していなかった。

4. 外来での吸入ステロイドと気管支拡張剤での治療と COPD 患者の肺炎による在院死亡率

7,033 人の適格患者のうち、「吸入ステロイド無しの気管支拡張剤吸入治療群 (BD without ICS)」では、「気管支拡張剤と吸入ステロイドの併用治療群 (BD with ICS)」と比べて、より高齢で低い BMI で全身状態が悪く、より重症な肺炎の症例が多かった。BD without ICS 群での在院死亡は 13.2%であり、BD with ICS 群での在院死亡率は、8.1%であった。患者背景で調整後も、BD with ICS 群では、BD without ICS 群より有意に低い死亡率と関連していた（調整後オッズ比:0.734, 信頼区間:0.547-0.984）。高い死亡率は、男性、低い BMI、悪い呼吸状態、悪い ADL、より重症な肺炎と関連し、また、間質性肺炎や肺がんの併存症とも関連していた。また、喘息は、低い死亡率と関連していた。

5. 喘息入院患者の予後因子

患者は 24,774 名、平均 59.6 歳、9,315 名 (37.6%) は男性、入院期間中央値は 8 日（四分位範囲, 5-13）であった。在院死亡は 245 名 (1.0%)、うち 31 名 (0.1%) は入院 24 時間以内の死亡であった。多変量解析にて、高齢・意識状態が悪い・呼吸困難が強い・日常生活動作の制限が多い・集中治療室の入室・入院 2 日以内の気管内挿管・入院時の肺炎や心不全の併存が高い死亡率と相関した。

6. 術後間質性肺炎急性増悪のリスク因子

607,079 名の患者を解析対象とし、553,106 名が腹部手術、53,973 名が胸部手術施行者であった。術後ステロイドパルス療法が必要となったのは腹部手術群で有意に少なかった(0.2% vs. 1.0%; $p < 0.001$)。多変量解析では男性、ADL score 低値、長時間の麻酔時間、基礎疾患として間質性肺炎が指摘されている群、胸部手術群において相関を認めた。ステロイドパルス療法を要した患者の死亡率は全体で 34.9%に上り、腹部手術群で 34.2%、胸部手術群で 36.7%($p=0.292$)であった。

7. 誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによる ADL 改善効果

退院時に入院時よりも Barthel Index のスコアが改善した症例の割合は、早期リハ群で有意に高かった(33.9% vs. 25.4%; $p < 0.001$)。患者背景や医療機関特性など

の因子で調整を行った多変量解析にて、早期リハは ADL 改善症例率を有意に増加させた(オッズ比 1.57 ; 95%信頼区間 1.50-1.64 ; $p<0.001$)。また、変数操作法においても、早期リハは ADL 改善症例率の増加に有意に関連した(risk difference 8.2%; 95%信頼区間 6.9-9.5% ; $p<0.001$)。

8. ICU に入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性
早期介入群は対照群と比較し、死亡率が有意に低かった(17.3% vs 20.9%, $p=0.002$, Risk Difference=3.6%, 95%CI=1.4%-5.9%)。在院日数は有意に短かった(中央値 23.0 日 vs 25.0 日, $p=0.038$)。ICU 在室日数($p=0.445$)、入院コスト($p=0.471$)に有意差はなかった。

D. 考察

1. 重症気管支喘息発作における経静脈的硫酸マグネシウム投与の効果
経静脈硫酸マグネシウム投与と重症喘息発作患者の死亡率に関連は見られなかった。

2. COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較
ACO による死亡率と比べて、喘息は死亡率が低く、COPD では死亡率が高かった。

3. COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較
COPD 患者における誤嚥性肺炎と市中肺炎では、臨床像が異なっており、誤嚥性肺炎は、市中肺炎より有意に死亡率が高かった。

4. 外来での吸入ステロイドと気管支拡張剤での治療と COPD 患者の肺炎による在院死亡率

COPD 治療において、吸入ステロイド剤は、増悪を抑制し、呼吸機能を改善するが、肺炎のリスクを上げることが知られている。肺炎による死亡率に関する報告は、ICS 治療群で差がないという報告や、ICS 群で低い死亡率と関連することが指摘されている。ICS による局所での防御機能の低下とともに、ICS による肺炎の重症化を抑制する可能性が示唆されており、本報告もこの ICS による肺炎重症化の抑制と死亡率の低下を示唆する結果であると考えられる。

以上より、COPD 患者において、ICS を含む気管支拡張剤による吸入治療は、COPD における肺炎での低い死亡率と関連していることが明らかとなった。

5. 喘息入院患者の予後因子

近年吸入ステロイドの普及とともに、喘息コントロールは良好となってきているが、喘息死は、依然大きな問題である。特に、高齢者では吸入操作の技術的な問題や認知症などに伴う治療のアドヒアランスの低下などが問題であり、本研究でも高齢者や日常生活動作の制限などが死亡率との関連を認め、また、肺炎や心不全など全身の併存症も含めて、高齢者喘息の問題点を明らかにしてい

ると考えられる。喘息の急性増悪で入院した患者の在院死亡について検討した。これらのデータは喘息患者の管理および増悪時の評価において有用と考える。

6. 術後間質性肺炎急性増悪のリスク因子

既報では胸部手術群において術後肺合併症のリスク因子の検討はみられたが、腹部手術を含めた全身麻酔においても同様の傾向がある事が示された。ステロイドパルス療法を要するような重篤な肺合併症を発症した場合には死亡率は34.9%と高率であり、腹部手術と胸部手術の間で差はなかった。男性、ADL 低値、長時間の麻酔、胸部手術、間質性肺炎合併患者が有意に術後重篤な肺合併症を発症しステロイドパルス療法を必要とするリスク因子となる。

7. 誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによる ADL 改善効果

早期リハビリテーションは、高齢誤嚥性肺炎入院患者にて、ADL を改善させることが示唆された。

8. ICU に入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性
ICU に入室した重症市中肺炎患者に対する急性期からの早期リハ介入の重要性が示唆された。具体的には死亡率の低下、在院日数の短縮に寄与する可能性が示された。

E. 結論

DPC データを用いて、(1)重症気管支喘息発作における経静脈的硫酸マグネシウム投与の効果、(2)COPD, asthma, asthma and COPD overlap の増悪における在院死亡率の比較、(3)COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較、(4)外来での吸入ステロイドと気管支拡張剤での治療と COPD 患者の肺炎による在院死亡率、(5)喘息入院患者の予後因子、(6)術後間質性肺炎急性増悪、(7)誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによる ADL 改善効果、(8)ICU に入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性のリスク因子について検討した。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology*. 2015;20:940-6.
2. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 69.
3. Hirashima J, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Mortality in Patients with Severe Acute Asthma. *Respirology* 2016;21(4):668-73
4. Yagi M, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Fujimoto M, Koyama T, Fujitani J. Effect of Early Rehabilitation on Activities of Daily Living in Patients with

Aspiration Pneumonia. Geriatrics & Gerontology International 2015 doi:
10.1111/ggi.12610. [Epub ahead of print]
その他投稿中

II. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成27年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業））
大規模データを用いた運動器疾患・呼吸器疾患・がん・脳卒中等の臨床疫学・経済分析
（H27-政策-戦略-011）

分担研究報告書

<RQ6>がん診療のプロセスおよびアウトカム評価

研究分担者 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科 國土典宏
研究代表者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 康永秀生

研究協力者 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科 准教授 長谷川潔
研究協力者 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科 助教 新川寛二
研究協力者 東京大学医学部附属病院消化器内科 医師 濱田毅
研究協力者 東京大学大学院医学系研究科精神保健学 大学院生 石川華子
研究協力者 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 医師 鈴木さやか
研究代表者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 大学院生 石丸美穂
研究代表者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 大学院生 宇田和晃
研究協力者 東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座 講師 百崎良

研究要旨

がん診療のプロセスおよびアウトカム評価に関する本年度の研究では、（1）血液透析患者の肝切除手術の術後短期成績、（2）塩酸ゲムシタビン投与に関連した間質性肺疾患、（3）統合失調症患者における癌治療と院内死亡率の比較、（4）頭頸部癌患者における遊離皮弁移植再建術失敗のリスク要因、（5）下咽頭癌に対する咽喉食摘後の咽頭皮膚瘻、（6）頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法後の脳梗塞、（7）わが国のがん患者リハビリテーションの現況、について検討を行った。（1）について、血液透析群では肝切除術後に合併症を発生する頻度が高く、在院死亡率も高かった。また、肝切除術における血液透析の在院死亡リスクは侵襲の比較的少ない肝部分切除術でも高く、さらに肝切除範囲の増大に伴い高くなっていた。（2）について、塩酸ゲムシタビン投与後の間質性肺疾患の危険因子は、高齢（80歳以上）、肺癌、重喫煙者、以前の化学療法歴、遠隔転移であった。（3）について、統合失調症を合併する消化器癌患者は、精神疾患のない癌患者と比較して、より癌の進行度が高く、侵襲的治療を受ける傾向が低く、院内死亡率が高かった。（4）について、遊離皮弁移植術の失敗と関連する要因は、糖尿病、末梢血管障害、腎不全、術前放射線照射治療、18時間以上の全身麻酔であった。（5）について、術前の放射線治療は咽頭皮膚瘻の増加と関連する経口摂取自立の遅延と有意に関連があった。（6）について、脳梗塞はIA-CRT群で有意に高かった。（7）について、リハ・スタッフ数は、早期のリハ開始、より多くの高齢がん患者や非積極的治療例、死亡例に対するリハの提供、より良好なアウトカムと関連していることが示唆された。

A. 研究目的

1. 血液透析患者の肝切除手術の術後短期成績

DPC database を用いた肝胆膵手術の術後短期成績についての研究を計画している。本年度は血液透析患者の肝切除手術の術後短期成績に焦点を絞り検討した。今後は膵癌や胆道癌患者における外科治療成績についてさらに検討する予定である。

肝切除手術は肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝癌などの悪性腫瘍に行われる治療方法であるが、術後感染症、肝不全、播種性血管内凝固症候群といった重篤な合併症を引き起こし時に死亡に至ることもある。近年では手術技術や手術ロボットの進歩により術後成績は向上したが術後合併症の発生率は 20-50% と高く、周術期死亡率は 2-5% 程度と報告されている。一方、腎不全に対して血液透析を受ける患者数は近年増加傾向にあるが、血液透析患者における肝癌外科手術の術後成績についての報告はわずかに認めるのみである。過去には 149 例の血液透析患者の検討において血液透析は肝細胞癌に対する肝切除の周術期死亡の危険因子とならないとの報告があるが、109 例 (73.2%) が 1 区域以下の肝切除症例であり、症例数も少なく術式別の検討も行っていない。

本研究では DPC database から抽出された大規模データを用いて肝切除手術における血液透析患者の術後短期成績について検討した。

2. 塩酸ゲムシタビン投与に関連した間質性肺疾患

抗悪性腫瘍薬である塩酸ゲムシタビン投与後の間質性肺疾患は広く認識され致命的にもなり得る有害事象であるが、大規模で連続的に集積されたデータベースに基づいた検討はされていなかった。この有害事象の発症頻度・危険因子を検討する目的でこの研究を行った。

3. 統合失調症患者における癌治療と院内死亡率の比較

統合失調症患者における癌治療へのアクセスとその転帰は不明瞭である。癌に罹患した統合失調症患者における、早期診断と治療の傾向、その予後を調査する。

4. 頭頸部癌患者における遊離皮弁移植再建術失敗のリスク要因

顕微鏡下遊離皮弁移植再建術は頭頸部腫瘍切除後に、嚥下機能や審美性を回復する上で有用な方法である。しかし、皮弁が生着せずに壊死が発生する確率は 5% 程度と報告されており、移植術の失敗についてのリスク要因は未だ分かっていない。そのため本研究では大規模データベースを用いて遊離皮弁再建術の失敗の発生率とリスク因子を同定することを目的とした。

5. 下咽頭癌に対する咽喉食摘後の咽頭皮膚瘻

下咽頭癌に対する喉頭・下咽頭悪性腫瘍手術（以下、咽喉食摘）後の、咽頭皮膚瘻を生じる危険因子、及び経口摂取自立の遅延との関連は明らかでなかった。

6. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法後の脳梗塞

超選択的動注化学療法（以下、IA-CRT）施行後の脳梗塞発生に関するまとまった報告はない。

7. わが国のがん患者リハビリテーションの現況

「がん患者リハビリテーション料」が算定された患者の背景とアウトカム、およびリハビリテーションの実施状況と施設ごとのリハビリテーション・スタッフ数との関連を分析した。

B. 研究方法

1. 血液透析患者の肝切除手術の術後短期成績

全国 1040 病院施設から 2010 年 7 月～2014 年 3 月の期間に登録された DPC データを用いて肝切除術が施行された症例を抽出した。年齢が 20 歳未満であった 504 人を除外した 5,3651 人を対象とした。抽出項目は年齢、性別、主傷病名、入院時合併症、入院後合併症、手術術式、血液透析とした。ICD-10 コードを用いて主傷病名（原発性肝癌：C22）、入院時・入院後合併症名（糖尿病：E10-14、慢性閉塞性肺疾患：J40-44、脳血管疾患：I60-64、虚血性心疾患：I20-25、肺炎：J12-18、敗血症：A40、41、播種性血管内凝固症候群：D65、腹膜炎：K65）を抽出した。手術術式は K-コード（2010 年 7 月～2012 年 6 月は部分切除：K6951、区域切除・亜区域切除：K6952、葉切除：K6953、拡大葉切除：K6954、拡大葉切除に血行再建を伴うもの：K6955、腹腔鏡下部分切除：K695-21、腹腔鏡下外側域切除：K695-22、2012 年 7 月～2014 年 3 月は部分切除：K6951、亜区域切除：K6952、外側域切除：K6953、1 区域切除：K6954、2 区域切除：K6955、3 区域切除以上：K6956、2 区域切除以上で血行再建を伴うもの：K6957）を用いて抽出した。これらの手術術式を部分切除群、区域切除・亜区域切除群、2 区域切除以上群（血行再建を含む）に分類した。血液透析は J-コード（人工腎臓：J038、持続緩徐式血液ろ過：J038-2 腹膜灌流：J042）を用いて抽出した。これら DPC データを用いて肝切除術における血液透析群（n=498）と非血液透析群（n=5,3153）の術後合併症率、在院死亡率について比較検討した。

2. 塩酸ゲムシタビン投与に関連した間質性肺疾患

DPC データベースに基づいて、2010 年 7 月から 2013 年 3 月に入院管理の上で塩酸ゲムシタビンを導入した悪性腫瘍患者のデータを連続的に収集し解析した。塩酸ゲムシタビン投与後の間質性肺疾患は長期の経過観察後に発症することも多いため、DPC 参加病院で外来通院におけるデータも収集可能な病院を対象とした。間質性肺疾患の発症は、初回入院及び再入院中の the International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision のコードの記録に基づいて評価した（J70.2-70.4, J84.1, J84.9）。累積発症率及び危険因子を競合リスク解析により評価した。

3. 統合失調症患者における癌治療と院内死亡率の比較

日本における全国入院患者データベースを用い、消化器癌患者の後ろ向きマッ

チドペアコホート集団を同定した。統合失調症患者 (n=2495 人) と精神疾患のない患者 (n=9980 人) において、入院時の癌のステージ、侵襲的治療の有無、30 日後院内死亡率を比較するため、多変量順位ロジスティック回帰分析および二項ロジスティック回帰分析を行った。

4. 頭頸部癌患者における遊離皮弁移植再建術失敗のリスク要因

本研究では後ろ向きコホート研究を日本における入院患者データを集めた DPC データベースを用いて行った。2010 年 7 月から 2013 年 3 月において、頭頸部癌と診断され、腫瘍切除術と遊離皮弁移植術を同時に施行している患者を収集した。遊離皮弁移植術施行後に再度遊離皮弁移植術を行っている患者を遊離皮弁移植術の失敗とみなした。失敗をイベントとして、腫瘍切除術と遊離皮弁移植術施行日から 2 回目の遊離皮弁移植術までの日数を観察期間として、Cox 比例ハザード回帰を施行しリスク要因の検討を行った。P 値は 0.05 以下で統計学的に有意であるとした。欠損データについては多重代入法を用いて補完を行った。

5. 下咽頭癌に対する咽喉食摘後の咽頭皮膚瘻

2007 年から 2013 年にかけて咽喉食摘を施行された下咽頭患者の情報を DPC データベースから抽出し後方視的に検討した。咽頭皮膚瘻孔と患者背景の関連を明らかにするために多変量ロジスティック回帰分析を行い、術後の経口摂取自立までの期間に及ぼす因子の検討では Cox 比例ハザードモデルを用いた。

6. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法後の脳梗塞

2010 年から 2013 年までに頭頸部癌に対し IA-CRT もしくは経静脈的な放射線同時化学療法 (以下、IV-CRT) を施行された患者情報を DPC データベースから抽出した。IA-CRT 群 (介入群) と IV-CRT 群 (コントロール群) 間で 1 : 4 の傾向スコア分析を行った。

7. わが国のがん患者リハビリテーションの現況

DPC データ調査研究班の DPC データベースを用い、2011 年 4 月から 2014 年 3 月までに「がん患者リハビリテーション料」が算定されたがん患者を対象とした。

年齢、性別、併存疾患指数、入院時 Barthel Index (BI)、がんの部位、がん治療の種類、リハ実施状況、在院日数、在院死亡率、BI 維持改善率を集計し、100 床当たりリハ・スタッフ数との関連を分析した。

C. 研究結果

1. 血液透析患者の肝切除手術の術後短期成績

患者背景因子を比較すると血液透析群では非血液透析群と比較して糖尿病 (45% vs 24.8%, $p<0.001$)、虚血性心疾患 (12% vs 5.8%, $p<0.001$)、脳血管疾患 (4.4% vs 2.5%, $p=0.005$) の入院時併存率が高かった。原疾患は原発性肝癌の占める割合 (68.7% vs 52.0%, $p<0.001$) が血液透析群で高かった。(Table 1) 血液透析群では肝切除術後に虚血性心疾患 (5.6% vs 1.5%, $p<0.001$)、脳血管疾患 (0.8% vs 0.3%,

p=0.017)、敗血症またはDIC (8.2% vs 6.0%, p=0.034) を合併する頻度が高かった。また、在院死亡率は非血液透析群で 2.0%であったのに対して血液透析群では 8.6%と有意に高かった。(Table 2) ロジスティック回帰分析による血液透析群の非血液透析群に対する合併症率(肺炎、敗血症、DIC、腹膜炎、脳血管疾患、虚血性心疾患の少なくとも 1 つを合併)、在院死亡の調整リスク比はそれぞれ 1.769(95%信頼区間, 1.370-2.286)、4.38 (95%信頼区間, 3.198-6.000)であった。(Table 3)さらに術式別に血液透析群の調整リスク比を解析すると部分切除群、区域切除・亜区域切除群と 2 区域切除以上群それぞれにおいて 3.133 (95%信頼区間, 1.489-6.595)、4.045 (95%信頼区間, 2.270-7.209)、5.576 (95%信頼区間, 3.514-8.848)であり、肝切除範囲の増大に伴い血液透析の在院死亡リスクが増加していた。

2. 塩酸ゲムシタビン投与に関連した間質性肺疾患

計331病院、25,924人の塩酸ゲムシタビンを導入した患者を対象とした。原疾患は、膵癌9070人、尿路上皮癌5578人、胆道癌4803人、肺癌4388人、卵巣癌1339人、乳癌746人であった。間質性肺疾患の発症は、428人 (1.7%) に認められた。競合リスク解析に基づいた累積発症率は、3ヶ月時、1.1%(95%信頼区間、1.0-1.2%)、6ヶ月時1.5% 95%信頼区間、1.4-1.7%)、12ヶ月時1.9% (95%信頼区間、1.7-2.1%)であった。多変量解析では、高齢 (80歳以上) と肺癌が最も有意な危険因子であった。サブハザード比はそれぞれ、2.61 (95%信頼区間、1.69-4.02)、2.81 (95%信頼区間、2.16-3.65)であった。その他の危険因子は、重喫煙者、以前の化学療法歴、遠隔転移を有する症例であった。

3. 統合失調症患者における癌治療と院内死亡率の比較

ケース群はステージ IV の癌の割合が多く (33.9% v. 18.1%)、侵襲的治療を受ける割合が低く (56.5% v. 70.2%, オッズ比 0.77, 95%信頼区間 0.69-0.85)、院内死亡率が高かった (4.2% v. 1.8%, オッズ比 1.35, 95% 信頼区間 1.04-1.75)。

4. 頭頸部癌患者における遊離皮弁移植再建術失敗のリスク要因

分析対象となった患者は 2846 人であり、遊離皮弁移植術失敗は 3.3%(94 人/2846 人)の確率で発生した。統計学的に有意に関連があった変数は糖尿病(ハザード比 [HR] 1.80, 95% 信頼区間[95%CI] 1.18-2.76; p=0.007), 末梢血管障害 (HR 4.49, 95%CI 1.61-12.52; p=0.004), 腎不全 (HR 3.67, 95%CI 1.45-9.33; p=0.006), 術前放射線照射治療 (HR 2.14, 95%CI 1.11-4.13; p=0.022) 18 時間以上の全身麻酔(HR 2.72, 95%CI 1.19-6.22; p=0.018)であった。

5. 下咽頭癌に対する咽喉食摘後の咽頭皮膚瘻

549 人の対象症例において、33 人に咽頭皮膚瘻を生じ、その内 19 人では瘻孔閉鎖術を要した。術前の放射線治療は咽頭皮膚瘻と有意に関連があった(OR 3.17, 95%CI 1.10 - 9.12, p=0.03)。咽頭皮膚瘻を生じた症例では生じなかった症例に比べ、経口摂取自立までの期間が有意に長かった(中央値 67 日 vs 20 日、HR 0.26 95%CI 0.15-0.44, p<0.001)。

6. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法後の脳梗塞

背景因子でマッチング後 IA-CRT 群に 775 人、IV-CRT 群に 3100 人が該当した。脳梗塞発生率は IA-CRT 群で有意に高く (1.4% vs 0.4%)、リスク比 3.67(95%CI 1.66-8.10)、リスク差 1.0 (0.4-2.2)であった。

7. わが国のがん患者リハビリテーションの現況

総入院数は延べ 46,549 人、100 床当たりリハ・スタッフ数が少ない群(2.4 人以下)、中間群(2.5~4.1 人)、多い群(4.2 人以上)の患者数はそれぞれ 15,596 人、15,850 人、15,103 人であった。リハ・スタッフ数が多い群ほど、75 歳以上の患者や非積極的治療の患者の割合が高く、在院日数が短く、BI 維持改善率は高かった。手術例 12,083 件の中では、リハ・スタッフ数の多い群ほど術前リハの実施割合が有意に高かった。死亡例 7,409 例の中では、リハ・スタッフ数の多い群ほどリハ終了から死亡までの日数が有意に短かった。

D. 考察・結論

1. 血液透析患者の肝切除手術の術後短期成績

今回の検討では、血液透析群では肝切除術後に虚血性心疾患、脳血管疾患、敗血症または DIC といった合併症を発生する頻度が高く、在院死亡率も高かった。血液透析患者では脳・心血管疾患、感染症の発生頻度が高く死亡原因の多くを占めることが知られており、肝切除術後にもこれら合併症の発生に対する注意が必要と考えられた。また、肝切除術における血液透析の在院死亡リスクは侵襲の比較的少ない肝部分切除術でも高く、さらに肝切除範囲の増大に伴い高くなるため、血液透析患者では慎重な手術適応と厳重な術後管理が必要と考えられた。

2. 塩酸ゲムシタビン投与に関連した間質性肺疾患

本研究により、塩酸ゲムシタビン投与後の間質性肺疾患の臨床経過を疫学的に記述することができた。臨床的に塩酸ゲムシタビンを導入する際には、本研究により同定された危険因子により、間質性肺疾患の発症リスクを評価し、導入の是非を検討することが重要である。

3. 統合失調症患者における癌治療と院内死亡率の比較

統合失調症を合併する消化器癌患者は、精神疾患のない癌患者と比較して、より癌の進行度が高く、侵襲的治療を受ける傾向が低く、院内死亡率が高かった。

4. 頭頸部癌患者における遊離皮弁移植再建術失敗のリスク要因

糖尿病、末梢血管障害、腎不全、術前放射線照射治療、18 時間以上の全身麻酔が遊離皮弁移植術失敗と統計学的に有意に関連があった。

5. 下咽頭癌に対する咽喉食摘後の咽頭皮膚瘻

術前の放射線治療は、咽頭皮膚瘻の増加と関連する経口摂取自立の遅延と有意に関連があった。

6. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法後の脳梗塞

放射線同時化学療法を施行された頭頸部癌患者において、手技に関連する合併症の一つである脳梗塞は、IA-CRT 群で有意に高く、適応症例決定の際に考慮する事項の一つである。

7. わが国のがん患者リハビリテーションの現況

リハ・スタッフ数が多い施設ほど、より早期のリハ開始、より多くの高齢がん患者や非積極的治療例、死亡例に対するリハの提供、より良好なアウトカムを実現している可能性が示唆された。

E. 研究発表

I. 論文発表

1. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Fushimi K, Koike K. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology* 2016;21(2):338-43
2. Ishikawa H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kawakami N. Differences in cancer stage, treatment and in-hospital mortality between patients with and without schizophrenia: retrospective matched-pair cohort study. *British Journal of Psychiatry* 2016;208(3):239-44
3. Ishimaru M, Ono S, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Risk factors for free flap failure in 2846 head and neck cancer patients: a national database study in Japan. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016 epub
4. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Pharyngocutaneous fistula and delay in free oral feeding after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Head & Neck* 2016;38 Suppl 1:E625-30
5. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Saito Y, Yamasoba T. Cerebral infarction after intra-arterial and intravenous chemoradiotherapy for head and neck cancer: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Head & Neck* 2016 in press

その他投稿中

II. 学会発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし