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

＜RQ7＞ 脳卒中急性期管理の最適な組み合わせ、施設要因と予後の関連

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
研究協力者　東京大学医学部附属病院救急部　大学院生　和田智貴
研究協力者　東京大学保健・健康推進本部　助教　碓井知子
研究協力者　東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科　准教授　花房規男

研究要旨
脳卒中急性期における管理は薬物療法やリハビリテーションと多岐にわたる。最適な治療の組み合わせを検討する為に実臨床において行われている治療法うち、今年度は、(1)プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミンH2受容体拮抗薬使用者間における脳卒中後肺炎発症割合の比較、(2) 組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳梗塞患者に対する超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーションの比較、(3) アテローム血栓性脳梗塞患者に対するアルガトロバン療法の効果、(4)非心原性脳梗塞患者に対するオザグレルの効果、について厚生労働科学研究DPCデータ調査研究班データベースを用いて検討した。

A．研究目的

１．プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミン**H2**受容体拮抗薬使用者間における脳卒中後肺炎発症割合の比較

脳卒中急性期患者において肺炎は頻度の高い合併症の一つである。過去の研究から、特定の胃酸抑制薬と入院中肺炎発症との間に関連性があることが報告されている。しかし、胃酸抑制薬と脳卒中後肺炎発症との関連性については、未だ議論の余地が残されている。本研究の目的はDPCデータベースを用い、胃酸抑制薬の種類と脳卒中後肺炎発症との関連性を明らかにすることである。

２．組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳梗塞患者に対する超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーションの比較

脳卒中患者に対する超早期リハビリテーションの安全性と実行可能性は確認されている。しかし、組織プラスミノーゲン活性化因子静脈内投与後の脳梗塞急性期患者に対してはリハビリテーションの開始が遅れがちである。DPC データベースを用い、組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳卒中患者において、超早期リハビリテーションとアウトカムとの関連性を検討することを目的とした。

３．アテローム血栓性脳梗塞患者に対するアルガトロバン療法の効果
日本の脳卒中ガイドラインではアテローム血栓性脳梗塞患者に対して選択的抗トロンビン薬であるアルガトロバンを投与することを推奨している。アルガトロバンがアテローム血栓性脳梗塞患者の早期予後を改善するかDPCデータベースを用いて検討することを目的とした。
４．非心原性脳梗塞患者に対するオザグレルの効果
オザグレルはトロンボキサンA2合成阻害薬であり、いくつかの国で脳梗塞の治療薬として使用されているが、効果についての根拠は未だ乏しい。本研究の目的はオザグレルがアテローム血栓性脳梗塞患者とラクナ梗塞患者に有効かどうかを検討することである。

Ｂ．研究方法
１．プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミン**H2**受容体拮抗薬使用者間における脳卒中後肺炎発症割合の比較
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脳卒中で入院された患者を抽出した。傾向スコアマッチング解析により、プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミン H2 受容体拮抗薬使用者間での肺炎発症割合を比較検討した。

２．組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳梗塞患者に対する超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーションの比較
脳卒中発症日に組織プラスミノーゲン活性化因子投与を受け、発症 3 日以内にリハビリテーションが開始された入院患者を対象とした。プライマリーアウトカムは退院時における身体機能自立とし、超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーション群でアウトカムを比較した。

３．アテローム血栓性脳梗塞患者に対するアルガトロバン療法の効果
2010年7月1日から2012年3月31日までに発症後1日以内のアテローム血栓性脳梗塞で入院した患者を対象とした。患者を入院時にアルガトロバンを受けた群と入院中にアルガトロバンを受けなかった群に分けた。両群の患者背景のバランスをとるために1：1プロペンシティスコアマッチングを行った。主要なアウトカムとして退院時のmRSスコアと入院中の出血性合併症の発生率を測定した。アルガトロバン投与と退院時mRSスコアの関連を評価するために順序ロジスティック回帰分析を行った。

４．非心原性脳梗塞患者に対するオザグレルの効果
DPCデータベースを用いて2010年7月から2012年3月31日までに781病院で入院したアテローム血栓性脳梗塞患者とラクナ梗塞患者を同定した。プロペンシティスコアマッチング解析をそれぞれの梗塞患者に対して別々に行い、オザグレル使用群と非使用群の患者背景の差を調整した。退院時の修正Rankinスケールや発症90日目までの再発入院をアウトカムとして比較した。

C．研究結果

1．プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミン **H2** 受容体拮抗薬使用者間における脳卒中後肺炎発症割合の比較

77890 人の脳卒中患者が抽出された。63980 人はヒスタミン H2 受容体拮抗薬を使用しており、13910 人はプロトンポンプ阻害薬を使用していた。そして H2 受容体拮抗薬使用者のうち 1490 人（10.7%）、プロトンポンプ阻害薬使用者のうち 6401 人（10.0%）が入院中に肺炎を発症していた。傾向スコアマッチングを用いた比較検討では、プロトンポンプ阻害薬使用者と H2 受容体拮抗薬使用者間で肺炎発症割合に有意差は見られなかった（オッズ比：1.1、95%信頼区間：0.99-1.21）。

2．組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳梗塞患者に対する超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーションの比較

6153 人の適格患者が抽出され、そのうち 4266 人が超早期リハビリテーションを受けていた。超早期リハビリテーション群と非超早期リハビリテーション群で退院時身体機能自立者の割合はそれぞれ 41.2%、36.6%であった。多重ロジスティック回帰分析を実施したところ、超早期リハビリテーションは退院時身体機能自立と有意に関連していた（オッズ比：1.25、95%信頼区間：1.09-1.42）。また超早期リハビリテーション群と非超早期リハビリテーション群で 7 日後死亡率、30 日後死亡率、90 日後死亡率、脳内出血発症率に有意差はみられなかった。

3．アテローム血栓性脳梗塞患者に対するアルガトロバン療法の効果

プロペンシティスコアでアルガトロバン群と対照群の患者をマッチングし、両群からそれぞれ 2289 人を抽出・解析した。退院時 mRS スコアは両群間で有意な差はなかった (調整オッズ比: 1.01; 95%信頼区間: 0.88–1.16)。また、入院中の出血性合併症発生率も両群間で有意な差はなかった (3.5% vs. 3.8%, P=0.58)。

4．非心原性脳梗塞患者に対するオザグレルの効果

アテローム血栓性脳梗塞では 2677 人ずつの患者が、ラクナ梗塞では 1618 人ずつの患者が解析対象となった。どちらの梗塞であってもオザグレルの使用は修正 Rankin スケールの改善とは関係しなかった。アテローム血栓性脳梗塞患者ではオザグレル使用は有意に再発再入院の減少に関係していた(odds ratio: 0.65; 95% confidence interval: 0.44–0.96)。ラクナ梗塞ではそのような関係性は認められなかった。

D．考察

1．プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミン **H2** 受容体拮抗薬使用者間における脳卒中後肺炎発症割合の比較

プロトンポンプ阻害薬使用者と H2 受容体拮抗薬使用者間で脳卒中後肺炎発症割合に有意差はなかった。

２．組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳梗塞患者に対する超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーションの比較
組織プラスミノーゲン活性化因子を投与された患者において、超早期リハビリテーションと身体機能自立割合の増加との間には有意な関連性が認められた。

３．アテローム血栓性脳梗塞患者に対するアルガトロバン療法の効果
急性期アテローム血栓性脳梗塞患者に対して、アルガトロバン投与は安全かもしれないが早期アウトカムを改善しないかもしれない。

４．非心原性脳梗塞患者に対するオザグレルの効果
オザグレルはアテローム血栓性脳梗塞患者の 90 日以内の再発入院リスクを減らすかもしれない。

E. 結論
DPC データを用いて、(1)プロトンポンプ阻害薬使用者とヒスタミン H2 受容体拮抗薬使用者間における脳卒中後肺炎発症割合の比較、(2) 組織プラスミノーゲン活性化因子投与後の脳梗塞患者に対する超早期リハビリテーションと非超早期リハビリテーションの比較、(3) アテローム血栓性脳梗塞患者に対するアルガトロバン療法の効果、(4) 非心原性脳梗塞患者に対するオザグレルの効果、について検討した。

F. 研究発表
I. 論文発表
1. Momosaki R, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Abo M. Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Post-stroke Pneumonia. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(5):1035-40
2. Momosaki R, Yasunaga H, Kakuda W, Matsui H, Fushimi K, Abo M. Very early versus delayed rehabilitation for acute ischemic stroke patients with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: A nationwide retrospective cohort study in Japan. Cerebrovascular diseases. 2016;42(1-2):41-8.
3. Wada W, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Nakajima S, Yahagi N. Outcomes of Argatroban Treatment in Patients with Atherothrombotic Stroke: an Observational Nationwide Study in Japan. 2016 ;47(2):471-6.

II. 学会発表
1. 碓井 知子, 花房 規男, 康永 秀生, 南学 正臣.透析療法が入院中脳卒中発症患者の予後に与える影響.日本透析医学会雑誌 .48 巻 Suppl.1 Page944.2015
2. 碓井 知子, 花房 規男, 康永 秀生, 南学 正臣.透析療法が脳卒中入院患者の予後に与える影響.日本透析医学会雑誌 .48 巻 Suppl.1 Page504.2015

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

＜RQ8＞ 敗血症治療の費用効果

研究代表者　東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学分野　教授　康永秀生

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　特任助教　笹渕裕介
研究協力者　ロンドン大学公衆衛生学・熱帯医学大学院　大学院生　岩上将夫
研究協力者　日本医科大学多摩永山病院　救命救急センター　助教　田上隆
研究協力者　東京大学医学部附属病院集中治療部　講師 土井研人

研究要旨

敗血症は頻度が比較的高く、重症例の死亡率は依然として高い。敗血症治療は多岐にわたるものの、有効性に関するエビデンスが十分でない治療法も少なくない。本 RQ において敗血症診療に置いて広く行われている治療方の効果および費用対効果を検証し、敗血症治療における効果および費用対効果に優れる最適な治療の選択に関するエビデンスを提供する。これまで DPC データを用いて、(1) 持続的腎代替療法施行中の敗血症性ショック患者におけるポリミキシン B 血液吸着療法の生存改善効果の可能性、(2) 重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益、(3) 腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連、について検討した。

A．研究目的

１．持続的腎代替療法施行中の敗血症性ショック患者におけるポリミキシン B 血液吸着療法の生存改善効果の可能性

死亡率の高いことで知られる持続的腎代替療法（CRRT）開始となった敗血症性ショック患者を対象にポリミキシン B 血液吸着療法（PMX)の生存改善効果を検討した。

２．重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益の分析

Surviving Sepsis Campaign Guidelines において、出血リスクのある重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防が推奨されているが、重症敗血症患者での出血予防の効果を調べた研究はない。一方、ヒスタミン H2 レセプター阻害薬やプロトンポンプインヒビターによるストレス潰瘍予防は肺炎や *Clostridium difficile* 腸炎を増やすと報告されている。この研究の目的は重症敗血症患者に対するストレス潰瘍予防の効果を検討することである。

３．腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連
腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する、低容量ステロイドの役割はいまだに議論のあるところである。

B．研究方法
１．持続的腎代替療法施行中の敗血症性ショック患者におけるポリミキシン B 血液吸着療法の生存改善効果の可能性
日本の Diagnosis Procedure Combination（DPC）データベースから以下の条件を満たす成人患者が組み入れられた：(1)2007－2012 年に入院した、(2)敗血症と診断された、(3)ノルアドレナリンまたはドパミンを要した、(4)集中治療室で CRRT を開始した。PMX を受ける確率を患者および病院の特徴から計算した。

２．重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益の分析
Diagnosis Procedure Combination database を利用して 2010 年 7 月から 2013 年 3 月の期間 526 病院に重症敗血症で入院した 70,862 名を対象とした。傾向スコアによってそれぞれ 17,239 人の入院 2 日以内にストレス潰瘍予防を投与された患者と投与されなかった患者とをマッチングした。

３．腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連
DPC データベースを用いた臨床疫学研究である。2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に、ノルアドレナリンと少なくとももう一剤の昇圧剤（ドーパミン、ドブタミン、バゾプレシン）を必要とした、腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックの症例を対象とした。低容量ステロイドを使用した群と使用しなかった群での、院内死亡率を比較した。

C．研究結果
１．持続的腎代替療法施行中の敗血症性ショック患者におけるポリミキシン B 血液吸着療法の生存改善効果の可能性
3759 人の対象患者のうち、1068 人が PMX を受けた。傾向スコアマッチングでは 978 ペアが作られた。28 日死亡率は PMX 群 40.2% (393 人/978 人)、対象群 46.8%（458 人/978 人)であった（P 値＝0.003）。ロジスティック回帰分析では PMX 使用と 28 日死亡率低下の有意な関係が明らかになった（調整後オッズ比：0.75、95% 信頼区間 0.62-0.91）

２．重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益の分析
マッチングを行った群で比較すると、ストレス潰瘍予防を受けた患者は受けなかった患者と比較して 30 日以内の消化管出血が減少(0.4% vs. 0.6%, p=0.019)したが、30 日以内の死亡は差がなかった(16.4% vs. 16.2% p=0.715)。一方ストレス

潰瘍予防を受けた患者は受けなかった患者と比較して入院後肺炎が増加(4.0% vs. 3.3%, p=0.001)したが、Clostridium difficile 腸炎の罹患は差がなかった(1.4% vs. 1.3%, p=0.346)。

３．腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連

2164 例が対象となった（115 例のステロイド群、2009 例のコントロール）。未調整の解析では、2 群間の院内死亡率に統計学的有意差は、認められなかった(corticosteroid vs. control groups, 19.4% and 25.1%, respectively; difference, −5.7%; 95% confidence interval [CI], −12.8 to 1.3)。しかし、傾向スコアの重み付け解析では、ステロイド群の方が予後がよかった(17.6% and 25.0%, respectively; difference, −7.4%; 95% CI, −9.9 to −5.0)。病院毎のステロイド使用率を操作変数とした、操作変数法による解析では、ステロイドの使用は、13.5%の入院死亡率の改善と関連があった(differences, −13.5%; 95% CI, −24.6 to −2.3)

D．考察

１．持続的腎代替療法施行中の敗血症性ショック患者におけるポリミキシン **B** 血液吸着療法の生存改善効果の可能性

この後ろ向き大規模研究では、CRRT を開始する敗血症性ショック患者は PMX の（生存改善に対する）恩恵を受ける可能性が示唆された。

２．重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益の分析

重症敗血症患者における消化管出血のリスクは低いこと、肺炎のリスクが増加することから、出血リスクのない患者におけるルーチンでのストレス潰瘍予防の必要性はないと考えられる。

３．腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連

低容量ステロイドの投与は、腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックの院内死亡率の減少と関連する可能性が示唆された。

E. 結論

DPC データを用いて、(1) 持続的腎代替療法施行中の敗血症性ショック患者におけるポリミキシン B 血液吸着療法の生存改善効果の可能性、(2) 重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益、(3) 腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連、について検討した。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N,

Nangaku M, Doi K. Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis. Blood Purif. 2016 Epub.

2. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis. Crit Care Med, 2016 epub.
3. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy. Annals of Intensive Care 2015;5(1):32

II. 学会発表

1. 岩上 将夫, 康永 秀生, 土井 研人, 矢作 直樹, 野入 英世, 南学 正臣.敗血症大規模臨床研究とPMX-DHP DPCデータを用いたPMX-DHP治療効果の検討.エンドトキシン血症救命治療研究会誌 .19巻1号 Page41-42.2015
2. 土井 研人, 野入 英世, 南学 正臣, 康永 秀生, 中島 勧, 矢作 直樹.DPC データによるエンドトキシン吸着の有用性についての検討.日本救急医学会雑誌 .26巻8号 Page426.2015

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

＜RQ9＞院内感染症・術後感染症の疫学

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感染制御部　助教　湯橋一仁
研究協力者　東京大学医学部附属病院感染制御部　講師　奥川周
研究協力者　東京大学保健・健康推進本部　准教授　柳元伸太郎
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

研究要旨
本年度は、DPC データを用いて *Clostridium difficile* infection (CDI) に罹患した症例を抽出し，その臨床像を解析した。また術後感染症については、今年度は鼓室形成術術後の局所創部感染の要因について分析した。CDI27650 例のうち 37.3%は 80 歳代であった。高齢であること，併存疾患数が多いこと，呼吸器疾患および腎疾患が併存していること，担癌患者であること，第 4 世代セファロスポリン系，カルバペネム系，グリコペプチド系，リポペプチド系抗菌薬や抗真菌薬が投与されていること，治療にバンコマイシン散が用いられ，治療期間が長いこと，制酸剤が投与されていることが死亡と有意に関連していた。鼓室形成術術後の局所処置期間の延長は、高年齢、入院中の抗凝固剤使用、および長い麻酔時間と有意な関連があった。

A.研究目的

1. Clostridium difficile 感染症

Clostridium difficile は環境や本菌に汚染された医療従事者の手指を介して，病院内で伝播し，アウトブレイクを引き起こすこともある。2000 年代前半には北米を中心として強毒株が蔓延し，高齢者を中心に高い死亡率を示した。また，近年では市中型が増加しつつあることも報じられており，その重要性は増す一方である。しかし，本邦では施設横断的な研究はこれまでに実施されておらず，国内における臨床像には不明な点が多い。我々は DPC データより *Clostridium difficile* infection (CDI) に罹患した症例を抽出し，その臨床像を解析した。

2. 鼓室形成術後の術後創部感染に影響する要因

鼓室形成術術後の局所創部感染の要因に関する報告は乏しい。

B.研究方法

1. Clostridium difficile 感染症

2010 年 7 月から 2014 年 3 月までの 3 年 9 ヶ月の期間に国内約 1000 施設で入力

されたDPCデータからICD10コードA047『クロストリジウム・ディフィシル腸炎，偽膜性大腸炎，偽膜性腸炎』と病名が付けられた症例を抽出した。診断の確かさを増すため，病名に『疑い』と付記されたものは除外し，治療薬としてバンコマイシン散またはフラジールが 3 日以上投与されたものを解析の対象とした。

2. 鼓室形成術後の術後創部感染に影響する要因

2010年7月から2013年3月までに、慢性中耳炎に対し鼓室形成術を施行された成人13094人（420病院）の患者情報をDPCデータベースから抽出した。術後の局所処置（耳内・耳後部）に要した期間をアウトカムとして、患者要因（性・年齢・BMI・喫煙歴・併存症・抗凝固剤使用の有無・真珠腫の有無・麻酔時間）及び施設要因（大学病院か否か、年間手術数）との関連を、一般化推定方程式を用いて多変量線形回帰分析にて評価した。

C. 結果

1. Clostridium difficile 感染症

選別された症例は27650例であり，男女差はなかった。年齢は80歳代が最も多く，37.3%を占めていた。予後に関与する因子を解析するため，生存例と死亡例に分け，死亡例により多くみられる因子を解析した。死亡例では年齢が高く，入院期間および入院してから発症するまでの期間が有意に長かった（表 1)。また，多変量解析の結果からは，高齢であること，併存疾患数が多いこと，呼吸器疾患および腎疾患が併存していること，担癌患者であること，第 4 世代セファロスポリン系，カルバペネム系，グリコペプチド系，リポペプチド系抗菌薬や抗真菌薬が投与されていること，治療にバンコマイシン散が用いられ，治療期間が長いこと，制酸剤が投与されていること，が死亡例に多くみられる因子として挙げられた（Table 2)。

2. 鼓室形成術後の術後創部感染に影響する要因

各施設における局所処置期間は中央値8日（四分位範囲　7－11日）であった。処置期間を有意に延長させるものは、年齢（10歳毎に0.2日延長)、入院中の抗凝固剤使用（1.8日)、麻酔時間（120分以内の患者と120－179分で1日、180－239分で2日、240－299分で3日、300分以上で4日の延長）だった。

D. 考察

1. Clostridium difficile 感染症

海外からの疫学的報告と比較し，呼吸器疾患患者の予後が悪いことなど本邦特有の因子が見られ，さらなる調査・解析が必要であると思われた。

2. 鼓室形成術後の術後創部感染に影響する要因

高年齢、入院中の抗凝固剤使用、および長い麻酔時間は、鼓室形成術術後の局所処置期間の延長と有意な関連があった。

E．結論

本年度は、DPC データを用いて *Clostridium difficile* infection (CDI) に罹患した症例を抽出し，その臨床像を解析した。また術後感染症については、今年度は鼓室形成術術後の局所創部感染の要因について分析した。

F．研究発表

I. 論文発表

Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Factors associated with prolonged duration of post-tympanoplasty local treatment in adult chronic otitis media patients: a retrospective observational study using a Japanese inpatient database. Auris Nasus Larynx 2016 epub

II. 学会発表

鈴木 さやか, 康永 秀生, 近藤 健二, 山岨 達也.慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の合併症に関する検討　DPC データベースを用いて.日本耳鼻咽喉科学会会報 .118 巻 4 号 Page605.2015

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　Clostridium difficile 感染症 (n=27650)

	死亡退院 (n=4112)	生存退院 (n=23538)	*p*
年齢 (平均)	80.6	75.6	< 0.001
在院日数 (平均)	74.8	50.7	< 0.001
入院から検査までの日数 (平均)	22.0	14.1	< 0.001
入院から治療開始までの日数 (平均)	25.3	16.2	< 0.001
検査から治療までの日数 (平均)	3.3	2.3	< 0.001

表 2　在院死亡をアウトカムとするロジスティック回帰分析

	Adjusted odds ratio	95% confidence interval			*p*
Age (years)					
-59	reference				
60-69	1.86	1.52	-	2.27	< 0.001
70-79	2.30	1.92	-	2.76	< 0.001
80-89	2.92	2.46	-	3.49	< 0.001
90-	3.19	2.63	-	3.86	< 0.001
Female	0.76	0.71	-	0.82	< 0.001
Charlson comorbidity index					
0	reference				
1	1.29	1.14	-	1.46	< 0.001
2	1.57	1.43	-	1.73	< 0.001
3	2.17	1.95	-	2.42	< 0.001
Cardiovascular disease	0.94	0.87	-	1.01	< 0.001
Gastrointestinal disease	0.70	0.65	-	0.75	< 0.001
Respiratory disease	2.06	1.91	-	2.23	< 0.001
Renal disease	1.15	1.07	-	1.24	< 0.001
Neurological disease	0.77	0.71	-	0.85	< 0.001
Diabetes mellitus	0.97	0.89	-	1.07	0.554
Psychiatric disease	0.76	0.69	-	0.85	< 0.001
Malignancy					
Hematopoietic	1.29	1.08	-	1.54	0.005
Solid organ	1.07	0.97	-	1.19	0.165
Non-malignancy	reference				
Hematopoietic stem cell transplantation	0.58	0.27	-	1.26	0.168
General anesthesia	0.51	0.44	-	0.58	< 0.001
No. of antibiotics used					
0	reference				
1	1.03	0.88	-	1.21	0.712
2	1.00	0.83	-	1.22	0.987
3	1.07	0.84	-	1.36	0.591
4	1.16	0.85	-	1.59	0.348
Penicillins	1.07	0.89	-	1.28	0.465
Combinations with Beta-lactamase inhibitors	1.16	1.05	-	1.28	0.004
Sephalosporins					
First-generation	0.97	0.85	-	1.11	0.673
Second-generation	1.17	0.99	-	1.38	0.06
Third-generation	1.05	0.94	-	1.16	0.39
Fourth-generation	1.28	1.13	-	1.47	< 0.001

Cephamycins	0.98	0.84	-	1.14	0.761
Oxacephems	1.05	0.82	-	1.33	0.727
Carbapenems	1.23	1.11	-	1.37	< 0.001
Glycopeptides	1.18	1.03	-	1.35	0.019
Fosfomycin	0.72	0.50	-	1.04	0.717
Aminoglycosides	0.92	0.76	-	1.11	0.401
Macrolides	0.83	0.65	-	1.07	0.144
Tetracyclins	1.23	0.97	-	1.56	0.083
Lincosamides	0.92	0.78	-	1.09	0.331
Oxazolidinone	0.72	0.47	-	1.12	0.148
Lipopeptides	2.40	1.11	-	5.16	0.026
Monobactams	0.74	0.31	-	1.77	0.499
Quinolones	1.08	0.93	-	1.26	0.303
ST	1.09	0.90	-	1.32	0.393
Antifungal drugs	1.62	1.36	-	1.94	< 0.001
Anti-CDI Treatment					
Both	1.45	1.30	-	1.61	< 0.001
VCM	0.97	0.88	-	1.06	0.476
MNZ	reference				
Duration of treatment (days)					
3-7	reference				
8-14	0.97	0.88	-	1.06	0.476
15-	1.22	1.11	-	1.35	< 0.001
Antacid					
PPI	1.97	1.80	-	2.16	< 0.001
H2RA	1.54	1.38	-	1.72	< 0.001
None	reference				
Lactobacillus					
Lactobacillus antibiotics-resistant	0.67	0.61	-	0.74	< 0.001
Lactobacillus	0.69	0.63	-	0.76	< 0.001
None	reference				

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

＜RQ10＞帝王切開手術と麻酔法

研究分担者　東京大学医学部附属病院麻酔科　教授　山田芳嗣

研究協力者　東京大学医学部附属病院麻酔科　准教授　内田寛治
研究協力者　東京大学医学部附属病院緩和ケア診療部　准教授　住谷昌彦
研究協力者　東京大学医学部附属病院麻酔科　大学院生　阿部博昭

研究要旨

選択的帝王切開術において、麻酔法（全身麻酔もしくは区域麻酔）と母体の重症合併症発症リスクの関連について検証した。2010 年 7 月～2013 年 3 月の DPC データベースから 89,229 人の選択的帝王切開術を受けた母体を抽出し、母体重症合併症（severe maternal morbidity: SMM）をアウトカムとして、ロジスティック回帰分析を施行し、麻酔法選択（全身麻酔/区域麻酔）と SMM 発症の関連を調べた。その結果、全身麻酔と SMM 発症リスク上昇が関連していることが示された。

A．研究目的

選択的帝王切開術において、麻酔法（全身麻酔もしくは区域麻酔）と母体の重症合併症発症リスクの関連について検証し、更なる母体保護に繋げる。

B．研究方法

2010 年 7 月～2013 年 3 月の DPC データベースから 89,229 人の選択的帝王切開術を受けた母体を抽出した。帝王切開の術中・術後に大出血、播種性血管内凝固症候群（DIC）、敗血症、肺塞栓、呼吸器系合併症（肺炎、誤嚥、肺水腫、成人呼吸窮迫症候群、呼吸不全）、心血管系合併症（心筋梗塞、心不全、心筋症、他）、脳血管障害（脳出血、脳梗塞、クモ膜下出血他）、急性腎不全などの生命に関わる合併症のうち、いずれか一つ以上の合併症を発症した場合を母体重症合併症（severe maternal morbidity: SMM）と定義した。

麻酔法、母体の年齢、body mass index、Charlson comorbidity index、分娩週数、妊娠高血圧の有無、前置胎盤の有無、子宮筋腫の有無を説明変数とし、SMM 発症の有無を目的変数としてロジスティック回帰分析を施行し、麻酔法選択（全身麻酔/区域麻酔）と SMM 発症の関連を調べた。

C．研究結果

選択的帝王切開術を受けた 89,229 人のうち、10,137 人が全身麻酔を、79,092 人が区域麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔またはその組み合わせ）を受けた。全体で 2.27%の母体が SMM を発症した。麻酔法別の SMM 発症は全身麻酔：区域麻酔＝3.94%：2.06%で、区域麻酔を基準とした全身麻酔の SMM 発症の調整済みオッズ比は 1.80 （95%信頼区間 1.23-2.64, P=0.02）であり、全身麻酔で SMM 発症リスク上昇が関連していることが示された。高齢の出産、Charlson comorbidity index、早産、妊娠高血圧、前置胎盤、子宮筋腫も SMM 発症に関連していた。

D．考察

本邦をはじめ先進国では母体の死亡率は著しく低いため、近年母体マネジメントの評価に死亡率ではなく SMM 発症率を採用する動きがある。先進国における母体死亡率は低水準で推移しているものの、SMM 発症率は母体の高齢化や先天性心疾患等の重症疾患合併妊婦の増加、帝王切開率の上昇などにより上昇傾向にある。

これまでの SMM 発症率の解析では分娩全体（経腟分娩＋帝王切開）が対象となっており母体の状況に応じた解釈が困難であり、さらに、帝王切開の麻酔法が SMM 発症に与える影響に関する報告もない。

全身麻酔での帝王切開術の管理では、母体の出血リスクが上昇すること、妊娠高血圧の妊婦において脳卒中のリスクが上昇すること等の報告がなされていた。本研究では、全身麻酔と SMM 発症率上昇が関連していることが示され、全身麻酔と出血、DIC、肺塞栓発症率上昇の関連を明らかにした。このことは先行研究の結果に基本的に合致する。全身麻酔と出血や DIC との関連は、ガス麻酔薬（セボフルレン等）の子宮収縮抑制作用や全身麻酔用薬による血小板凝集抑制作用などが関連していると考えられる。

帝王切開の麻酔法については、誤嚥や全身麻酔薬の胎児移行による sleeping baby などの予防のために区域麻酔を選択することが一般的である。本研究から誤嚥や sleeping baby だけでなく、SMM を指標とした母体保護全般の観点から区域麻酔が好ましいと考えられた。

E．結論

選択的帝王切開において、全身麻酔と SMM 発症リスク上昇が関連していることを示した。ただし、麻酔法選択に関して区域麻酔法の禁忌（血小板減少など）や緊急性（胎児ジストレス）等が当然優先されるべきであること、さらに児の安全性に関しては考慮されていないことなどに留意しなければならない。今後、緊急帝王切開術においても同様の研究による検証が必要であるが、周産期の母体保護への貢献が期待できる。

Ｆ．研究発表
I. 論文発表
投稿中

II. 学会発表
阿部博昭、他．選択的帝王切開術における麻酔法が母体の重症術後合併症に与える影響に関する研究： DPC データを用いた population-based study. 日本麻酔科学会 第 62 回学術集会 2015

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

＜RQ11＞手術支援ロボットがもたらす臨床構造の変化

研究分担者　東京大学医学部附属病院泌尿器科　教授　本間之夫

研究協力者　東京医科大学泌尿器科　助教　杉原亨

研究要旨

ロボット支援前立腺全摘除術の保険収載後、前立腺癌手術の臨床構造がどのように変化したのか、従来の手術よりも安全に施行されているのか、そして医療費をどの程度押し上げているかを検討した。DPC データベースを用いて、2007 年から 2014 年まで施行された前立腺癌に対する既存三術式(開腹，腹腔鏡，小切開手術)およびロボット支援手術を抽出し、経時的な術式の変化を記述した。599 施設のうち 90 病院（15%）が手術支援ロボットを導入していた．手術支援ロボットの保険適応直前の平成 23 年は開腹手術が 71%を占めていたが，平成 24 年 4 月の保険収載以降はロボット支援手術が漸増を続け，20 ヶ月後の平成 25 年末には開腹手術 39%，ロボット支援手術が 40%と逆転し、その差は広がり続けている。

A．研究目的

ロボット支援前立腺全摘除術は保険収載後に急速に普及しているが、前立腺癌手術の臨床構造がどのように変化したのか、従来の手術よりも安全に施行されているのか、そして医療費をどの程度押し上げているかを検討し、社会的関心の高いロボット支援手術の適応拡大に向けた基礎資料を提供する。

B．研究方法

DPC データベースをデータソースとして 2007 年から 2014 年まで施行された前立腺癌に対する既存三術式(開腹，腹腔鏡，小切開手術)およびロボット支援手術を抽出した．経時的な術式の変化を記述した．また合併症、輸血、使用コストについての比較を行った。

C．研究結果

今回解析の対象となった 599 施設のうち 90 病院（15%）が手術支援ロボットを導入していた．手術支援ロボットの保険適応直前の平成 23 年は開腹手術が 71%を占めていたが，平成 24 年 4 月の保険収載以降はロボット支援手術が漸増を続け，20 ヶ月後の平成 25 年末には開腹手術 39%，ロボット支援手術が 40%と逆転し、その差は広がり続けている。（図 1）ロボットを導入した病院では前立腺癌

手術症例数が約倍増し、非導入病院では高ボリューム施設(年間 40 件以上執刀)では約 2 割の症例数の減少が認められた。(図 2)
アウトカムについては保存血使用率が既存三術式 2.3～7.3%に対しロボット支援手術が 0.7%、合併症も既存三術式が 3.9～5.3%に対し、ロボット支援手術が 0.8%と圧倒的に良好であった。入院期間の総費用では開腹より 47 万円高い約 156 万円がかかった。

D．考察
ロボット支援手術は従来の概念と大きく異なった術式であったが、既存三術式を圧倒的に引き離す良好なアウトカムが認められ、安全性を担保した上で普及しており、術者や助手の資格制度が有効に働いているのではないだろうかと考える。改善の差は開腹手術との間でとくに顕著であった。開腹手術保険収載の 2 年間で前立腺癌開腹手術の半分の 9000 件がロボット支援手術に移行した前提で推定すると、ロボット支援手術の保険収載により、国民医療費で 42 億円の増加があったものと推察される。

E．結論
ロボット支援手術は安全性を保った上で急速に普及していると考えられるが、国民医療費の負担増は大きい。他の術式も保険収載が認められれば同様の経路を辿るものと思われ、今後も本手法を用いた継続的なフォローアップが必要である。

F．研究発表
I. 論文発表
なし

II. 学会発表
杉原亨,他．手術支援ロボット保険収載２４ヶ月間の前立腺癌手術の変遷．第 8 回日本ロボット外科学会学術集会 2016

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