

図1 前立腺癌手術術式の変遷

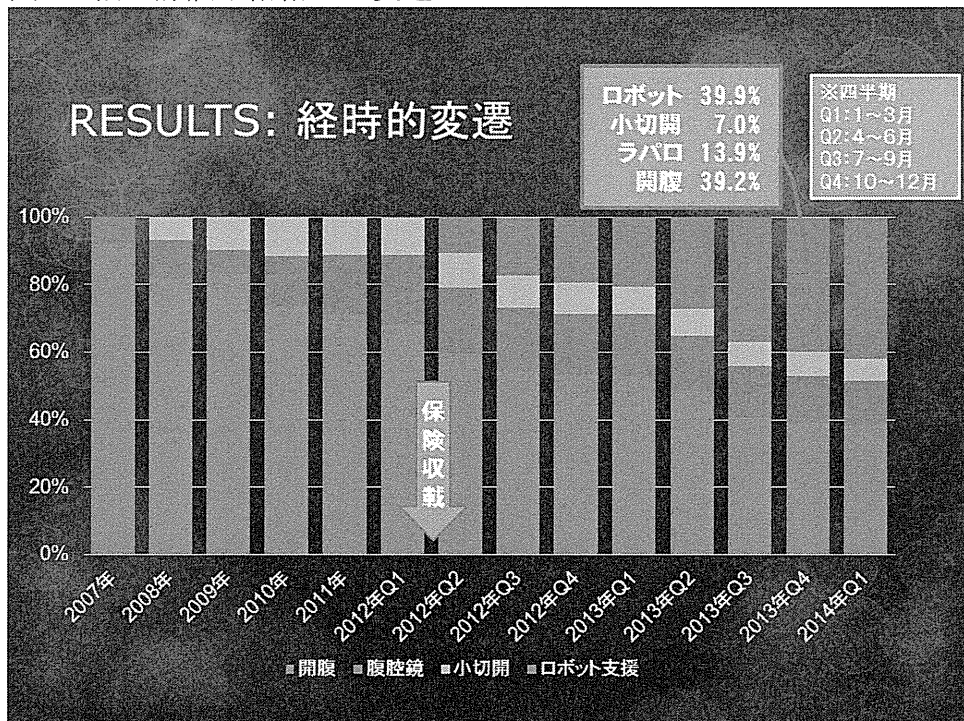
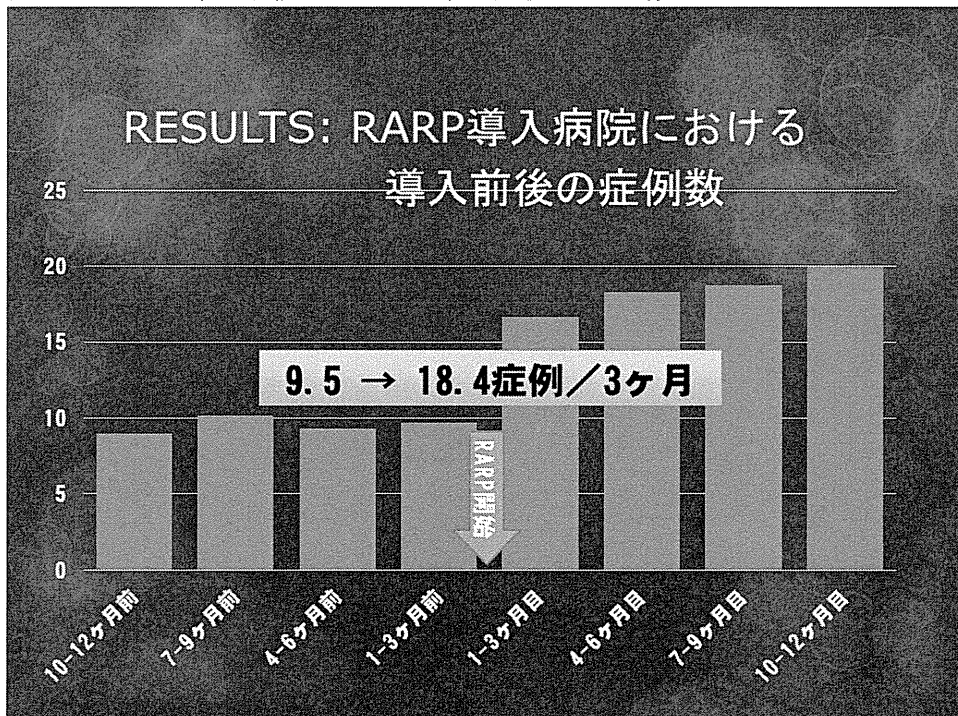


図2 RARP 導入病院における導入前後の症例数



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

<RQ12> 医師以外の職種の働きと患者アウトカムの関連

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
研究分担者 自治医科大学地域医療学センター地域医療政策部門 教授 小池創一

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 助教 松居宏樹
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 森田光治良

研究要旨

医師以外の職種の働きと患者アウトカムの関連について、今年度は(1)リハビリテーション・スタッフ数とCOPD入院患者のアウトカム、(2)看護師スタッフ数と院内骨折発生の関連について検討した。リハビリテーション・スタッフ数が多いほど、COPD患者における平均在院日数は有意に短い傾向が認められた。また、年間のCOPD患者数が多い施設ほど、平均在院日数は有意に短い傾向が認められた。リハビリテーション・スタッフ数と90日以内再入院の間には有意な関連は認められなかった。看護師数が多いことと院内骨折発生の減少が有意に関連していることが明らかになった。

A. 研究目的

1. リハビリテーションのスタッフ配置とアウトカム(outcome)の関連

過去の複数の無作為化比較試験の結果から、COPD急性増悪期の入院中呼吸器リハビリテーションは再入院を予防し、患者のQuality of Life や運動機能を改善する事が明らかとなっている。

リハビリテーションのスタッフ配置と患者アウトカムとの関連に関する研究はこれまで少ない。本研究では、DPCデータベースを用いて、COPDに対する呼吸リハビリテーションを例として、リハビリテーションのスタッフ配置と患者アウトカムとの関連を検証した。

2. 看護師スタッフ数と院内骨折発生の関連

病院で勤務する看護師は医療安全について重要な役割を担っていると考えられている。しかし、実際には、病院の看護師の充実度が院内骨折発生と関連しているかは定かではない。

急性期病院の術後患者において、看護師が充実している場合に院内骨折が減少しているかどうか明らかにすることを目的とし調査する。

B. 研究方法

1. リハビリテーションのスタッフ配置とアウトカム(outcome)の関連

2010年7月1日～2013年3月31日までに全国の1,247 DPC 病院を退院した症例の DPC データを用いた。データベースには、医療機関 ID に加え、年齢、性別、居住地の郵便番号、診断名、入院時併存症、入院後合併症、入院中の投薬・処置に関する情報などが含まれる。また、COPD の疾患重症度として重要な入院時の ADL (Barthel Index: BI)、入院時の意識状態 (Japan Coma Scale: JCS)、呼吸困難感尺度 (Hugh-Jones 尺度) が含まれている。また、観察期間中の同一医療機関への再入院の有無や、退院時 ADL 等のアウトカム情報が含まれる。

本研究では、2011 年度医療施設調査データと、2010 年度医師歯科医師薬剤師調査も用いた。医療施設調査からは、病院特性として病床数、医師数、看護師数、リハビリテーション・スタッフ数などを取得した。リハビリテーション・スタッフ数は分布を元に 3 分位で離散化し、少人数病院(0-12)、通常病院(12-23)、多人数病院 (24-) に区分した。また、日本リハビリテーション医学会のホームページから、各医療機関におけるリハビリテーション医の有無に関する公開データを取得した。対象とした医療機関の半数はリハビリテーション専門医が 0 名であったため、1 名以上のリハビリテーション専門医が所属する医療機関をリハビリテーション専門医医療機関とした。これらの病院特性は病院 ID と病院名を元に DPC データに突合し解析を行った。

2010 年 7 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに退院した、救急搬送され入院した COPD 症例 (ICD10: J41\$,J42\$,J43\$,J44\$) のうち、生存自宅退院症例を対象とした。観察期間中複数回同一病院に入院した症例については初回入院エピソードを解析に用いた。在院日数が 180 日以上は除外した。在院日数、90 日以内再入院をアウトカムとした。病院単位の患者クラスターを加味した上で解析するため、それぞれのアウトカムを従属変数とした Generalized Estimating Equations (GEE) を用いた。統計学的有意水準は 5% を基準とした。解析には R 3.02 と GEE パッケージを用いた。

2. 看護師スタッフ数と院内骨折発生の関連

2010 年 7 月から 2014 年 3 月までの DPC データベースと医療施設調査、病床機能報告を用い、後ろ向きコホート研究を行った。各種悪性腫瘍、心臓血管疾患に対して計画的手術を受けた 50 歳以上の成人患者を対象に、各病院の稼働ベッド数当たりの病棟看護師数 (Inpatient Nurse-to-Occupied Bed Ratios : NBR) で 4 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析を用いて院内骨折との関連を検討した。

C. 結果

1. リハビリテーションのスタッフ配置とアウトカム(outcome)の関連

対象となる患者は 7568 症例であった。平均在院日数は 33.6 日 (標準偏差 28.7 日)、90 日以内の再入院率は 15.3% であった。

表 1 に多変量解析の結果を示す。リハビリテーション・スタッフ数と 90 日以内再

入院との間に有意な関連は認められなかった。リハビリテーション・スタッフ数が12人以下の施設と比較して、13-23人および24人以上の施設では、在院日数がそれぞれ-1.07日(95%信頼区間, -1.14 to -1.01; P=0.017), -1.13日(95%信頼区間, -1.20 to -1.06; P<0.001)となった。年間症例数は在院日数と有意な負の関連を示した。

2. 看護師スタッフ数と院内骨折発生の関連

対象患者 77,373 名のうち院内骨折は 662 名 (0.09%) に発生した。NBR4 群それぞれでの発生割合は、NBR が低い順に、0.11%、0.08%、0.08%、0.06%であった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、NBR が最も高い群は最も低い群に対して有意に院内骨折の発生が減少した。(調整オッズ比 0.67、95%信頼区間 0.44-0.99、p=0.048)

D. 考察

1. リハビリテーションのスタッフ配置とアウトカム(outcome)の関連

リハビリテーション・スタッフ数が多いほど、COPD患者における平均在院日数は有意に短い傾向が認められた。また、年間のCOPD患者数が多い施設ほど、平均在院日数は有意に短い傾向が認められた。リハビリテーション・スタッフ数と90日以内再入院の間には有意な関連は認められなかった。

2. 看護師スタッフ数と院内骨折発生の関連

看護師が充実している事は院内骨折発生の減少と独立して関連している事が明らかになった。

E. 結論

医師以外の職種の働きと患者アウトカムの関連について、今年度は(1)リハビリテーション・スタッフ数と COPD 入院患者のアウトカム、(2) 看護師スタッフ数と院内骨折発生の関連について検討した。いずれもスタッフ数が多いほど良好なアウトカムを示す傾向が認められた。

F. 研究発表

I. 論文発表

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

表1 多変量解析の結果 (N = 7568)

	90日以内再入院		在院日数	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P	係数 (95%信頼区間)	P
リハビリテーション・スタッフ数				
0-12	Ref.		Ref.	
12-23	0.97 (0.83-1.13)	0.698	-1.07 (-1.14 to -1.01)	0.017
23-	0.93 (0.81-1.08)	0.374	-1.13 (-1.20 to -1.06)	<0.001
リハビリテーション専門医あり	1.12 (0.98-1.27)	0.093	-1.01 (-1.07 to 1.05)	0.703
年間平均症例数 (/10)	1.00 (1.00-1.01)	0.487	-1.01 (-1.01 to -1.00)	<0.001
病床数	1.00 (1.00-1.00)	0.074	1.00 (-1.00 to 1.00)	0.124
総医師数	1.00 (1.00-1.00)	0.579	-1.00 (-1.00 to 1.00)	0.960

*年齢, 性別, 入院時の人工呼吸器の有無, 入院当日の酸素投与の有無, ICU への入室, 入院時の Barthel Index, 入院時の Japan Coma Scale, 入院時の Charlson comorbidity index, BMI, Smoking index, Hugh-Jones 尺度, ステロイドの処方有無, 入院前半年間の入院歴の有無を調整

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

<RQ13> 救急・ICUにおける治療の効果

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 教授 康永秀生
研究分担者 東京大学大学院医学系研究科生物統計学 教授 松山裕

研究協力者 東京大学大学院医学系研究科生物統計学 助教 篠崎智大
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 亀田総合病院集中治療科 医師 麻生将太郎
研究協力者 東京都立多摩総合医療センター循環器内科 医員 磯貝俊明
研究協力者 湘南泉病院放射線科 医師 長沼通郎
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 森田光治良
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 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 大学院生 山名隼人
研究協力者 東京大学医学部附属病院老年病科 大学院生 田宮寛之
研究協力者 東京大学医学部附属病院老年病科 准教授 小川純人

研究要旨

救急・集中治療領域は重症患者が集まり、それ故最も医療資源を必要とする。費用の面から考えれば、効果の評価は他の分野以上に重要であると考えられる。しかし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において救急・集中治療の場面で行われている治療法の効果を検証し、治療の選択に資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)経皮人工心肺補助装置使用患者に対する大動脈バルーンポンピングの併用によって死亡率は改善するか、(2)心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン、(3)たこつぼ型心筋症患者における β 遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連、(4)カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか、(5)脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後、(6)脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰、(7)予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を必要とする重症熱傷患者の予後を改善するか、(8)院外心停止患者の低体温療法・経皮的冠動脈形成術の治療割合と院内死亡率の経時的変化、(9)予後熱傷指数の妥当性、(10)非がん成人患者における経静脈栄養と経腸栄養の短期生存率と合併症率、(11)院外心肺停止後低体温療法施行時の予防的抗生物質の投与の有効性、(12)データベースに記録された処置情報を用いた重症度指標の開発と検証、(13)小児人工呼吸患者に対するプロポフォルの有効性について検討した。

A. 研究目的

1. 経皮人工心肺補助装置 患者に対する大動脈バルーンポンピングの併用によって死亡率は改善するか

心原性ショックの患者に対して経皮的人工心肺補助装置と大動脈バルーンポンピング (大動脈バルーンポンピング) の併用の効果は明らかではない。本研究の目的は心原性ショックに対して大動脈バルーンポンピング と 経皮人工心肺補助装置 の併用が死亡率を改善するかを検討することである。

2. 心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン

背景: 収縮性心膜炎(CP)に関する先行研究は、主に心膜切除術を受けた患者を研究対象としている。CP患者の術後死亡率は依然高値である。心膜切除術をせずに内科的に治療されたCP患者のデータは乏しい。本研究の目的はCP患者において、より多くの併存疾患を有すると心膜切除術を受ける可能性が低くなるかどうかを検討することである。

3. たこつぼ型心筋症患者におけるβ遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連

これまでたこつぼ心筋症の発症にカテコラミンを介した機序が示唆されている。しかし、たこつぼ心筋症の急性期管理におけるβ遮断薬の効果は明らかではない。本研究の目的はβ遮断薬の早期使用が院内死亡率低減に関連しているかを検討することである。

4. カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか

急性腎傷害は心血管手術後の合併症としてよく知られている。ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤であるカルペリチドは心血管術後の急性腎傷害予防が報告されている。しかし、大部分の報告は単施設であり、メタ解析も出版バイアスの結果である可能性が示唆されている。本研究の目的はカルペリチドが心血管術後の急性腎傷害を予防するかどうかを検討することである。

5. 脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後の検討

脾動脈瘤破裂は重篤な病態である。小規模研究において、待機的経カテーテル動脈塞栓術は院内死亡が少ないことが示唆されているが、多施設大規模研究は存在しない。DPC データベースを用い、脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル治療の短期予後、および予後因子について検討することを目的とした。

6. 脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰

脳梗塞を伴った感染性心内膜炎患者における適切な心臓手術実施のタイミングについては見解が一致していない。本研究の目的は脳梗塞を伴う感染性心内膜炎の適切な手術時期を検討することである。

7. 予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を必要とする重症熱傷患者の予後を改善するか

重症熱傷患者に対して、予防的抗生剤の全身投与は議論のあるところであり、またエビデンスが十分ではないためガイドラインでも推奨されていない。本研究の目的は、重症熱傷患者に対して、予防的抗生剤が死亡率を改善するかを検討することである。

8. 院外心停止患者の低体温療法・経皮的冠動脈形成術の治療割合と院内死亡率の経時的変化

本研究の目的は院外心停止患者の心拍再開後治療（低体温療法と経皮的冠動脈形成術）の経時的変化と入院死亡率の変化を検討することである。

9. 予後熱傷指数の妥当性

予後熱傷指数（PBI, prognostic burn index: III度熱傷面積%+III度熱傷面積% \times 1/2+年齢）は、本邦では、熱傷患者の重症度判定に使用されている。しかし、明確な妥当性研究は少ない。本研究の目的は入院を要する熱傷患者のPBIと死亡率の関連を検討することである。

10. 非がん成人患者における経静脈栄養と経腸栄養の短期生存率と合併症率の比較

正常に経口摂取ができない患者における適切な人工栄養法の選択は老年医学領域や在宅医療領域における重要な課題である。これら2つの人工栄養の方法の予後の違いについては未だ確立していない。本研究の目的は正常に経口摂取ができない患者に対する経静脈栄養と経腸栄養の短期アウトカムを比較することである。

11. 院外心肺停止後低体温療法施行時の予防的抗生物質の投与の有効性

心停止後症候群の管理として、感染症の管理は極めて重要である。低体温療法中では、感染の頻度は更に増すと考えられており、予防的抗生物質の投与が有効である可能性が示唆されている。しかし、予防的な抗生剤の投与により、直接的な生命予後の改善は明確ではない。本研究の目的は心肺停止後の低体温療法中に予防的抗菌薬投与を行う事で生命予後の改善があるかを検討することである。

12. データベースに記録された処置情報を用いた重症度指標の開発と検証

データベースを用いた研究において、リスク調整は課題の1つである。入院患者に対して実施される診断的および治療的処置は患者重症度を反映すると考えられるが、これらの処置記録を用いたリスク調整の報告は少ない。本研究の目的はデータベースに記録された処置情報を用いた重症度指標を作成し、その妥当性を検証することである。

13. 小児人工呼吸患者に対するプロポフォールの有効性

小児人工呼吸患者にたいする鎮静薬としてプロポフォールは安全性の懸念から広く使われていない。しかし安全性の懸念を示す強固なエビデンスは存在しない。本研究の目的は小児人工呼吸患者に対するプロポフォールの長期使用の有効性を評価することである。

B. 研究方法

1. 経皮人工心肺補助装置使用患者に対する大動脈バルーンパンピングの併用によって死亡率は改善するか

2010年7月1日から2013年3月31日までに心原性ショックで来院し、入院時に経皮人工心肺補助装置を受けた患者を同定した。経皮人工心肺補助装置に大動脈バルーンパンピングを併用した患者を併用しなかった患者と傾向スコアを用いて1:1でマッチングした。28日死亡率、入院死亡率、経皮人工心肺補助装置の離脱率を2群間で比較した。

2. 心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン

DPCデータベースを用いて2007年から2013年のNew York Heart Association (NYHA) class IIからIVの心不全で入院となったCP患者を同定した。臨床所見を外科治療群と非外科治療群に分けて比較した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて心膜切除術の受けやすさと関連する因子を評価した。

3. たこつぼ型心筋症患者における β 遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連

DPCデータベースを用いて2010年から2014年の間に急性期病院に入院した20歳以上のたこつぼ心筋症患者を同定した。入院当日あるいは翌日に β 遮断薬を開始した患者（早期 β 遮断薬群）と入院中に β 遮断薬を受けなかった患者（コントロール群）における30日院内死亡率を、傾向スコアマッチング法と操作変数法を用いて比較した。

4. カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか

DPCデータベースを用いて2010年7月から2012年3月までの期間、心血管手術を受けた成人患者47,032名を抽出した。カルペリチドを手術当日に投与された患者をカルペリチド群とし、それ以外の患者を対照群とした。多変量ロジスティック回帰分析によってカルペリチドの投与を受ける確率（プロペンシティブスコア）を算出し、対照群と1対1のマッチングを行った。カルペリチドの投与と21日以内の腎代替療法、院内死亡との関連を検討した。

5. 脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後の検討

主病名が脾動脈瘤で、待機的経カテーテル治療を受けた患者を同定し、年齢、性別、肝硬変を含む併存症等の患者背景、治療に伴う合併症（急性膵炎、脾梗塞、脾膿瘍、腹腔内出血）の頻度、入院期間、院内死亡率について評価した。

6. 脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰

2010年7月から2013年3月の期間において、20歳以上の虚血性脳梗塞で入院した患者のうち感染性心内膜炎と診断され心臓手術を入院中に行った患者を対象とした。

早期手術群（入院7日以内）と待機手術群（入院8日以降）の両群における院内死亡割合と周術期合併症発生割合について、傾向スコアを用いたロジスティック回帰分析と傾向スコアの逆数重みづけを用いて比較した。

7. 予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を必要とする重症熱傷患者の予後を改善するか

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、583施設の熱傷指数10以上の重症熱傷患者2893例を調査した。人工呼吸器を使用した692例と使用しなかった2201例に分けた。それぞれの群の中で、予防的抗生剤を使用した症例としなかった症例に分け、傾向スコアでマッチングを行い、232例、526例のマッチングペアをそれぞれ解析した。

8. 院外心停止患者の低体温療法・経皮的冠動脈形成術の治療割合と院内死亡率の経時的変化

DPC データベースを用いて2008年～2012年の7月から12月までに、385病院に入院した、心室細動に伴う成人心原性院外心肺停止患者3413例を同定し、多重傾向スコア解析を用いて心拍再開後治療の割合と30日入院死亡率を調査した。

9. 予後熱傷指数の妥当性

DPC データベースを用いて2010年7月より2013年3月までの熱傷指数(BI, burn index)が1以上で入院した、17185例1044病院(来院時心肺停止症例を除く)を同定した。主要評価項目は、入院死亡とした。

10. 非がん成人患者における経静脈栄養と経腸栄養の短期生存率と合併症率の比較

DPC データベースを用いて2012年4月から2013年3月の間に人工栄養を受けた患者のうち、20歳以上の非がん患者を研究参加者として抽出した。この患者群は経静脈栄養を受けた群と、経腸栄養を受けた群に分け、1対1の傾向スコアマッチングを行った。処置を受けた日から30日以内の死亡率、90日以内の死亡率、処置後合併症、肺炎、敗血症を比較した。また、処置後の生存日数は、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

11. 院外心肺停止後低体温療法施行時の予防的抗生物質の投与の有効性

2010年7月より2013年3月までの心原性院外心肺停止の蘇生後、低体温療法が実際された、2803例(371病院)を対象とした。1272例が予防的抗生剤を投与され、1531日投与されていなかった。傾向スコアマッチングにより作成された、518ペアで30日死亡率を比較した。

12. データベースに記録された処置情報を用いた重症度指標の開発と検証

厚生労働科学研究 DPC 研究班データベースを用いて、2012年4月から2013年3月までの間に急性心筋梗塞、うっ血性心不全、急性脳血管障害、消化管出血、肺炎、または敗血症を契機に入院した患者を特定した。対象者を開発群と検証群にランダムに割り当て、開発群を用いて入院日に施行された処置のうち在院死亡と関連するものを多変量ロジスティック回帰により特定した。死亡に対す

るオッズ比を基に係数を処置に割り当て、施行された処置の係数の和を重症度指標とした。検証群の患者について指標を計算し、指標と患者要因を用いた死亡予測モデルの精度を検証した。

1 3. 小児人工呼吸患者に対するプロポフォルの有効性

DPC データを用いて 8016 名の小児人工呼吸患者を抽出した。プロペンシティブスコアにより 263 名のプロポフォル使用患者を同数のミダゾラム使用患者とマッチした。30 日死亡および 30 日までの人工呼吸器からの離脱を検討した。

C. 研究結果

1. 経皮人工心肺補助装置使用患者に対する大動脈バルーンパンピングの併用によって死亡率は改善するか

対象 (n=1650) を 大動脈バルーンパンピング, 経皮人工心肺補助装置 併用群 (n=604) と 経皮人工心肺補助装置 単独群 (n=1064) の 2 群に分類した。傾向スコアマッチングにより 533 組のコホートを作成した。経皮人工心肺補助装置 単独群と比較して、大動脈バルーンパンピング, 経皮人工心肺補助装置 併用群では 28 日死亡率と入院死亡率は有意に低かった (48.4% vs. 58.2%, $p = 0.001$, 55.9% vs. 64.5%, $p = 0.004$)。Cox 回帰分析では 大動脈バルーンパンピング, 経皮人工心肺補助装置 併用群と 経皮人工心肺補助装置 単独群の間には生存率に有意な差を認めた (hazard ratio: 0.74, 95% Confidence Interval: 0.63 to 0.86, $p < 0.001$)。経皮人工心肺補助装置 の離脱率は 経皮人工心肺補助装置 単独群と比較して 大動脈バルーンパンピング, 経皮人工心肺補助装置 併用群の方が有意に高かった (82.6% vs. 73.4%, $p < 0.001$)。

2. 心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン

対象患者 855 名中、164 名(19.2%)は心膜切除術を受け、691 名(80.8%)が受けていなかった。外科治療群は、非外科治療群に比べ、年齢が若く(平均年齢, 65.0 years vs 70.3 years; $P < 0.001$)、男性の割合が高かった(81.7% vs 72.2%; $P = 0.013$)。NYHA class と Barthel Index には二群間で有意な差はなかったが、外科治療群では非外科治療群より Charlson Comorbidity Index (CCI)が低かった。高年齢、女性、CCI 高値であることは、心膜切除術を受ける可能性は低くなることと有意に関連していた。外科治療群において、人工心肺を受けた患者で人工心肺を受けなかった患者より術後 30 日死亡率が有意に高値であった(11.3% vs 2.9%; $P = 0.030$)。

3. たこつぼ型心筋症患者における β 遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連

615 病院における 2672 名のたこつぼ心筋症患者 (女性 81.5% ; 早期 β 遮断薬群 423 名, コントロール群 2249 名) を対象として、1:4 で傾向スコアマッチングにより 2110 人のコホート (早期 β 遮断薬群 422 名, コントロール群 1688 名) を作成した。二群間で 30 日院内死亡に有意な差はなかった (早期 β 遮断薬群 2.4% vs. コントロール群 2.0%, $p=0.703$; リスク差 0.4%; 95%信頼区間[CI] -1.2% to 2.0%)。ロジスティック回帰分析では β 遮断薬の早期使用と 30 日院内死亡率の間に有意

な関連はなかった(オッズ比 1.17; 95% CI 0.58 to 2.37)。操作変数分析でも β 遮断薬の早期使用と 30 日院内死亡率に有意な関連を認めなかった(リスク差 1.2%; 95% CI -3.1% to 5.5%)。

4. カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか
対象患者 47,032 中 2,186 (4.6%) 名が手術当日にカルペリチドの投与を受けていた。プロペンシティスコアマッチングによって 2,159 ペアが作成された。カルペリチド群は有意に 21 日以内の腎代替療法が多かった (9.0% vs. 5.5%)。一方院内死亡は両群で有意差を認めなかった (5.8% vs. 5.8%)。

5. 脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後の検討
2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間、述べ 1830 万人の入院患者のうち、対象となる患者は 534 人であった。54 人 (10.1%) の患者が肝硬変であった。院内死亡患者はいなかった。32 人 (6.0%) に少なくともひとつの合併症を生じた。多変量線形回帰分析の結果、肝硬変は長い入院期間 (9.5 日、95%信頼区間 7.0-12.0 日、 $P < 0.001$) と関連していた。ロジスティック回帰分析の結果、肝硬変は治療関連合併症と有意な関連を示さなかった(オッズ比 0.99、95%信頼区間 0.29-3.39、 $P = 0.980$)。

6. 脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰
入院時に虚血性脳梗塞を伴い感染性心内膜炎によって手術を受けた患者は 253 名であった。(早期手術群 105 名、待機手術群 148 名)。両群で院内死亡割合は早期手術群 8.6%、待機手術群 9.5%であった。傾向スコアによる調整を行っても死亡割合に両群で差は無く(調整済オッズ比 0.95、95%信頼区間 0.35-2.54)、逆重みづけにおいても差はなかった(リスク差 -0.82%、95%信頼区間 -6.43 to 4.84%)。周手術期合併症の発生割合は、早期手術群で 42.9%、待機手術群で 37.8%であり、死亡割合同様に差は認められなかった(傾向スコアによる調整(オッズ比 1.11、95%信頼区間 0.63-1.97)、逆重みづけ(リスク差 1.54%、95%信頼区間 -7.13 to 10.2%))。

7. 予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を必要とする重症熱傷患者の予後を改善するか
人工呼吸器を使用した群では、予防的抗生剤を使用した群の方がしなかった群に比べて、未調整の解析でも(control vs. prophylaxis; 48.6% vs. 38.3%; difference, 10.2 %; 95% confidence interval [95%CI], 2.7 to 17.7)、マッチング後の解析においても(47.0% vs. 36.6%; difference, 10.3%; 95%CI, 1.4 to 19.3)予後がよかった。一方、人工呼吸器を使用しなかった群に老いては、予防的抗生剤の投与の有無で、未調整でも(control vs. prophylaxis; 7.0% vs. 5.8%; difference, 1.2 %; 95%CI, -1.2 to 3.5)、傾向スコアマッチング後の解析でも (5.1% vs. 4.2%; difference, 0.9%; 95%CI, -1.6 to 3.5)、両群間に統計学的な差はなかった。

8. 院外心停止患者の低体温療法・経皮的冠動脈形成術の治療割合と院内死亡

率の経時的変化

心拍再開後治療の割合は、経時的に上昇し(Mantel-Haenszel trend test, $p < 0.001$)、院内死亡率は減少していた($p = 0.006$)。多重ロジスティック回帰分析では、変数としての 2011 年と 2012 年が、死亡率の減少と関連をしていた(2011, odds ratio [OR] 0.75, 95% confidence interval [CI] 0.57–0.98; 2012, OR 0.61, 95%CI 0.47–0.81)。多重傾向スコア分析を用いた解析では、心拍再開後治療は死亡率の改善と有意に関連していたが、2011 年と 2012 年の変数は、有意差を認めなくなった(2011, OR 1.05, 95%CI 0.82–1.3; 2012, OR 0.95, 95%CI 0.74–1.2)。

9. 予後熱傷指数の妥当性

全体の死亡率は、5.9% (1011/17185)であった。PBI は、死亡と非常に強い関連があった(Mantel-Haenszel test, $p < 0.001$)。死亡を予測する曲線下面積は、PBI: 0.90 (0.90-0.91)あった。PBI が死亡を予測する ROC 曲線の曲線下面積を算出すると、PBI ≥ 85 で死亡率と関連していた。ロジスティック回帰分析では、PBI ≥ 85 (odds ratio (OR), 14.6; 95%CI, 12.1 to 17.6)、と人工呼吸を必要とする気道熱傷(OR, 13.0; 95%CI, 10.8 to 15.7), Charlson Comorbidity Index ≥ 2 (OR, 1.8; 95%CI, 1.5 to 2.3), と男性 (OR, 1.5; 95%CI, 1.3 to 1.8)が、死亡と有意に関連していた。

10. 非がん成人患者における経静脈栄養と経腸栄養の短期生存率と合併症率の比較

3750 人の患者が経静脈栄養群に、22,166 人の患者が経腸栄養群に分類された。傾向スコアマッチングにより 2 群各々に 2912 対の患者が選ばれた。ベースラインの状態から計算された傾向スコア (経腸栄養群に割り振られる確率) が類似した患者同士をマッチさせた。経静脈栄養 vs 経腸栄養の 30 日以内の死亡率, 90 日以内の死亡率はそれぞれ, 7.6% vs 5.7% ($P=0.003$), 12.3% vs 9.9% ($P = 0.002$)であった。Cox 回帰分析では、経腸栄養群の経静脈栄養群に対するハザード比は 0.62 (95%信頼区間 0.54-0.71, $p < 0.001$)、経静脈栄養群と経腸栄養群の処置後肺炎と処置後敗血症の発症は各々 11.9% vs 15.5% ($P < 0.001$), 4.4% vs 3.7% ($P = 0.164$) であった。

11. 院外心肺停止後低体温療法施行時の予防的抗生物質の投与の有効性

30 日入院死亡率は、予防的抗生剤群とコントロール群で、それぞれ 33.0% と 29.9%であり (difference, 3.1%; 95% confidence interval [CI], -1.4% to 7.7%)、統計学的な有意差は認めなかった。操作変数法による解析でも、抗生剤投与による 30 日死亡率の差は 6.6% (95% CI, -0.5% to 13.7%)で、有意差は認めなかった。層別解析で、経皮的人工心肺装置が必要であった群では、予防的抗生剤群で有意に死亡率が低値であった (62.9% vs. 43.5%; difference 19.3%, 95% CI 5.9% to 32.7%)。操作変数法による解析でも、抗生剤投与による 30 日死亡率の改善をみとめていた (18.2%、95% CI, 21.3% to 34.4%)

12. データベースに記録された処置情報を用いた重症度指標の開発と検証
対象 539,385 人が 270,054 人の開発群と 269,331 人の検証群に割り当てられた。

開発群で死亡と関連する 19 種類の処置が特定され、処置に割り当てられた係数は-3 から 23 の範囲を取り、重症度指標の取り得る範囲は-13 から 69 となった。検証群での死亡予測モデルの c 統計量は 0.767 (95%信頼区間: 0.764–0.770)であり、同モデルにおいて他の変数と比較した指標の相対的寄与を表す ω 統計量は 1.09 (95%信頼区間: 1.03–1.17)であった。

1 3. 小児人工呼吸患者に対するプロポフォールの有効性

30 日死亡率はプロポフォール使用患者で 6.5%、ミダゾラム使用患者で 9.1%と有意な差を認めなかった($p=0.26$)。一方、競合リスク解析では人工呼吸器からの離脱はプロポフォール群で有意に多かった (subhazard ratio, 1.43; 95%信頼区間, 1.18–1.7, $p < 0.001$)

D. 考察

1. 経皮人工心肺補助装置使用患者に対する大動脈バルーンパンピングの併用によって死亡率は改善するか

経皮人工心肺補助装置使用患者に置いて大動脈バルーンパンピングは死亡率の改善に関連していた。

2. 心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン

患者背景が心膜切除術を受ける可能性に関連していた。CP 患者で重症の背景がある場合や手術前の人工心肺の必要性が高い場合には、保存的加療が許容されるかもしれない。

3. たこつぼ型心筋症患者における β 遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連

たこつぼ心筋症患者において β 遮断薬の早期使用と院内死亡率に有意な関連を認めなかった。

4. カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか

心血管手術術後患者においてカルペリチドは 21 日以内の腎代替療法のリスクを上昇させた。

5. 脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後の検討
肝硬変患者を含め、脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術は、院内死亡患者は存在せず、合併症も低率であった。

6. 脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰

虚血性脳梗塞を伴った感染性心内膜炎に対する早期手術は、高い院内死亡割合と合併症発生割合に関連していなかった。虚血性脳梗塞を伴った感染性心内膜炎に対する早期手術は禁忌ではないかもしれない。

7. 予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を必要とする重症熱傷患者の予後を改善するか

重症熱傷患者に対して予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を使用している患者

では 28 日死亡率を改善させる可能性がある。一方、人工呼吸器を使用していない症例では、予防的抗生剤の投与は、予後と関連しない可能性がある。

8. 院外心停止患者の低体温療法・経皮的冠動脈形成術の治療割合と院内死亡率の経時的变化

本邦において、心室細動による成人心原性心肺停止症例の 30 日生存率は、2010 年を境に著明に改善している。この改善は、心停止後治療と関連する可能性がある。

9. 予後熱傷指数の妥当性

PBI が 85 以上であることは、最も死亡と関連していることが示唆された。PBI と人工呼吸器の使用は、気道熱傷の有無、入院時合併症や性別などで調整した後でも、非常に強く予後と関連することが示唆された。

10. 非がん成人患者における経静脈栄養と経腸栄養の短期生存率と合併症率の比較

非がん成人患者に対する経腸栄養は経静脈栄養よりも生存率が高いことが示唆された。

11. 院外心肺停止後低体温療法施行時の予防的抗生物質の投与の有効性

予防的抗生剤の投与は、心原性院外心肺停止患者全員では、有効性は示唆されなかった。しかし、経皮的人工心肺装置が必要であった群では、その有用性が示唆された。

12. データベースに記録された処置情報を用いた重症度指標の開発と検証

処置情報を用いた重症度指標は死亡を高精度で予測し、データベースにおける処置記録がリスク調整に有用であることが示唆された。

13. 小児人工呼吸患者に対するプロポフォルの有効性

プロポフォルを使用した小児人工呼吸患者ではミダゾラム軍と比較して死亡率を上げることなく早期に人工呼吸器から離脱していた。

E. 結論

DPC データを用いて、(1) 経皮人工心肺補助装置使用患者に対する大動脈バルーンポンピングの併用によって死亡率は改善するか、(2) 心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン、(3) たこつぼ型心筋症患者における β 遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連、(4) カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか、(5) 脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後、(6) 脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰、(7) 予防的抗生剤の投与は、人工呼吸器を必要とする重症熱傷患者の予後を改善するか、(8) 院外心停止患者の低体温療法・経皮的冠動脈形成術の治療割合と院内死亡率の経時的变化、(9) 予後熱傷指数の妥当性、(10) 非がん成人患者における

経静脈栄養と経腸栄養の短期生存率と合併症率、(11) 院外心肺停止後低体温療法施行時の予防的抗生物質の投与の有効性、(12) データベースに記録された処置情報を用いた重症度指標の開発と検証、(13) 小児人工呼吸患者に対するプロポフォルの有効性、について検討した。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. The effect of intra-aortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: an analysis using a nationwide inpatient database. 2016 Crit Care Med epub
2. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Hisagi M, Fushimi K. Clinical Practice Patterns in Constrictive Pericarditis Patients With Heart Failure: A Retrospective Cohort Study Using a National Inpatient Database in Japan. Clin Cardiol. 2015;38(12):740-6
3. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. Heart. 2016 Epub.
4. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Sanui M. Carperitide Increases the Need for Renal Replacement Therapy After Cardiovascular Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29:1426-31.
5. Naganuma M, Matsui H, Koizumi J, Fushimi K, Yasunaga H. Short-term Outcomes Following Elective Transcatheter Arterial Embolization for Splenic Artery Aneurysms: Data from a Nationwide Administrative Database. Acta Radiologica Open 2015;4(9):1-5
6. Morita K, Sasabuchi Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Outcomes After Early or Late Timing of Surgery for Infective Endocarditis with Ischemic Stroke: A Retrospective Cohort Study. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2015 Epub.
7. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database. Clinical Infectious Diseases 2016;62(1):60-6
8. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Changes in therapeutic hypothermia and coronary intervention provision and in-hospital mortality of patients with out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide-database study. Crital Care Medicine 2016;44(3):488-95
9. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Validation of the prognostic burn index: a nationwide retrospective study. Burns 2015;41(6):1169-75
10. Tamiya H, Yasunaga H, Matusi H, Fushimi K, Akishita M, Ogawa S. Comparison of short-term mortality and morbidity between parenteral and enteral nutrition for adults without cancer: a propensity-matched analysis using a national inpatient database. American Journal of Clinical Nutrition 2015;102(5):1222-8.
11. Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Procedure-based severity index for inpatients: development and validation using administrative database. BMC Health Services Research 2015; 15:261.
12. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K. Prolonged propofol

infusion for mechanically ventilated children. Anaesthesia 2016 in press.

II. 学会発表

1. 田上 隆, 康永 秀生, 宮内 雅人, 辻井 厚子, 増野 智彦, 萩原 純, 川井 真, 横田 裕行. 予後熱傷指数(PBI)の妥当性. 熱傷 .41 巻 2 号 Page101-102.2015
2. 田上 隆, 康永 秀生, 畝本 恭子, 横田 裕行. 重症熱傷患者に対する予防的抗生物質投与(Prophylactic antibiotics for severe burns patients)(英語). 日本救急医学会雑誌 .26 巻 8 号 Page355.2015

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

<RQ14> 小児疾患のプロセス・アウトカム評価

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 道端伸明

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 大野幸子

研究協力者 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 特定講師 竹内正人

研究要旨

小児疾患は、臨床的に重要な分野であるが、大規模データが少なく研究が難しい分野の一つである。本RQは、DPCデータを用いて小児期から内科への移行の現状の手がかりとなる小児病棟に入院する成人患者の臨床像や、小児疾患特有の先天奇形の中でも最も頻度が高い口唇裂・口蓋裂の術後アウトカムのリスク因子について検討した。

A. 研究目的

1. 小児病棟に入院した成人患者の臨床像

成人期に達した小児期発症慢性疾患患者の内科への移行が課題となっている。しかし、小児病棟に入院する成人患者の臨床像については、まだ十分に明らかになっていない。DPCデータベースを用いて、日本の小児急性期病棟に入院した成人患者の臨床像を明らかにすることを目的とした。

2. 口唇裂・口蓋裂の施設別手術件数と術後アウトカムの関連

口唇裂・口蓋裂は頭蓋部先天奇形の中で最も頻度が高い。しかしながら口唇裂口蓋裂手術の施設別手術件数(hospital volume)とアウトカムの関連については未だ不明な点が多く、これを解明することを目的とした。

B. 研究方法

1. 小児病棟に入院した成人患者の臨床像

DPCデータベースから2012年4月から2013年3月の一年間に小児病棟に入院した19歳以上の全ての成人患者を抽出し、その病名と生命維持に必要な在宅医療機器の使用状況について調査した。

2. 口唇裂・口蓋裂の施設別手術件数と術後アウトカムの関連

2010年7月から2013年3月までの厚生労働科学研究DPCデータ調査研究班が収集したDiagnosis Procedure Combination(DPC)データを使用し、口唇形成手術(K426、K426-2)、口蓋形成術(K407)を行った患者を抽出した。年間平均施設別手術件数を、3群(≤ 28 、29-82、 ≥ 83 件/年)にカテゴリ化した。年間施設別手術件数と主要エンドポイント(麻酔時間、在院日数、入院医療費)との関連を、多変量回帰モデルにて分析した。

C. 研究結果

1. 小児病棟に入院した成人患者の臨床像

1年間に417,352人が小児病棟に入院し、そのうち4,729人(1.1%)が成人患者であった。小児病棟に入院した成人患者の主病名は、がん、先天性心疾患、てんかん、次に脳性麻痺が多かった。脳性麻痺患者の35%以上が気管切開、胃ろう、在宅中心静脈栄養、または在宅人工呼吸器を使用していた。40歳以上の成人患者の20%以上に虚血性心疾患、脳血管疾患、成人がんなどの成人期発症の疾患を認めた。

2. 口唇裂・口蓋裂の施設別手術件数と術後アウトカムの関連

対象期間中、229施設において口唇裂あるいは口蓋裂手術を行った症例7,405件を同定した。low volume群と比較したmedium volume群、high volume群それぞれの麻酔時間短縮は-15分(95%信頼区間:-37分から7分)、-22分(-65分から-3分)となった。一方、在院日数、入院医療費は施設別手術件数カテゴリ間に有意な差を認めなかった。統計的有意差はなかったものの、麻酔時間調整後もなお、手術件数の多いカテゴリで抗生剤投与期間短縮を認めた。

D. 考察

1. 小児病棟に入院した成人患者の臨床像

小児病棟に入院する成人患者の多くに成人期発症の疾患を認めた。成人期に達した小児期発症慢性疾患患者にとって、それぞれの抱える疾患に応じた支援体制の早急な確立が望まれる。

2. 口唇裂・口蓋裂の施設別手術件数と術後アウトカムの関連

本研究は施設別手術件数と麻酔時間および抗生剤投与期間の負の関連を明らかにした。在院日数、入院医療費は異なる施設別手術件数カテゴリ間で有意な差を認めなかった。

E. 結論

DPCデータを用いて、(1)小児病棟に入院した成人患者の臨床像、(2)口唇裂・口蓋裂の施設別手術件数と術後アウトカムの関連について検討した。