

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

<RQ1> 診療ガイドライン遵守とアウトカムの関連

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 竹島英之

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 坂本幸世

研究要旨

今回我々は日本の入院患者データベースを用いて、人工呼吸を必要とする超重症肺炎におけるガイドライン推奨抗生剤治療が7日死亡率に与える影響とその臨床的特徴について検討した。後方視的に2012年4月から2014年3月までの間に、肺炎で入院した20歳以上の患者のデータを集積した。超重症肺炎と診断され人工呼吸を必要とした患者3,719人の院内死亡率は54.6%、7日死亡率は29.5%であり、ガイドライン推奨治療を受けた患者は有意に7日死亡率が低かった(odds比0.784; 95%信頼区間0.647-0.951)。ガイドラインにおける重症度判定の項目である高齢、意識障害、収縮期血圧低値は高い死亡率と関連していた。

A. 研究目的

本年度は、人工呼吸を要した超重症肺炎における、ガイドライン推奨治療による致死率の改善について検討した。

市中肺炎は罹患率、致死率共に高い疾患である。特に重症肺炎は予後が悪く、入院(集中治療室を含む)と適切な抗生剤投与を必要とする。今回我々は日本の入院患者データベースを用いて、人工呼吸を必要とする超重症肺炎におけるガイドライン推奨抗生剤治療が7日死亡率に与える影響とその臨床的特徴について検討した。

B. 研究方法

後方視的に2012年4月から2014年3月までの間に、肺炎で入院した20歳以上の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、7日死亡率とそれに寄与する因子について、検討した。経験的治療の効果をみるため、短期予後での評価とした。

C. 研究結果

超重症肺炎と診断され人工呼吸を必要とした患者の人数は3,719人だった。院内死亡率は54.6%、7日死亡率は29.5%であり、ガイドライン推奨治療を受けた患

者は有意に7日死亡率が低かった(odds比0.784;95%信頼区間0.647-0.951)。また、高い死亡率は高齢、意識障害、収縮期血圧低値、悪性腫瘍もしくは免疫不全、CRP20mg/dl以上もしくは胸部X線写真陰影のひろがりが一側肺の2/3以上、教育病院以外への入院と関連していた。

D．考察

先行研究に比較して院内死亡率は高く、今回対象とした患者は人工呼吸を要した肺炎患者に限定しており特に重症であると考えられるが、ガイドライン推奨治療によって短期予後の改善を認めた。また、ガイドラインにおける重症度判定の項目である高齢、意識障害、収縮期血圧低値は高い死亡率と関係していることを確認し、院内肺炎の死亡率と関与するとされる、悪性腫瘍もしくは免疫不全、CRP20mg/dl以上もしくは胸部X線写真陰影のひろがりが一側肺の2/3以上の2項目も短期予後の悪化に関与していた。

E．結論

ガイドラインに則した抗生剤治療は、人工呼吸を要した超重症肺炎患者の短期予後を改善した。

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

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

<RQ2> ロコモティブ・シンドロームによる入院とADL

研究分担者 東京大学医学部附属病院整形外科 教授 田中栄
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

研究協力者 東京大学医学部附属病院整形外科 准教授 筑田博隆
研究協力者 東京大学医学部附属病院整形外科 助教 松本卓巳
研究協力者 東京大学医学部附属病院整形外科 助教 大谷隼人
研究協力者 東京大学医学部附属病院整形外科 大学院生 尾市健
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

研究要旨

ロコモティブ・シンドローム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のこととされる。原因疾患としては、変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症など様々であり、社会の高齢化に伴い患者数は増加しているとされる。本RQでは、DPCデータを用いて、(1)腰椎椎間板ヘルニア手術に対する内視鏡治療の効果、(2)脊椎手術の術後脳卒中発生リスク因子、(3)人工足関節置換術と足関節固定術の比較、(4)パーキンソン病患者での脊椎手術周術期リスク因子、(5)下肢切断患者の背景因子、について検討した。

A．研究目的

1．腰椎椎間板ヘルニア手術に対する内視鏡治療の効果

椎間板切除術術後の周術期合併症を内視鏡椎間板切除術とopen surgeryで比較することを目的とした。

2．脊椎手術の術後脳卒中発生リスク因子

脊椎手術における術後脳卒中の発生率を調べることと、脊椎手術における術式の違いと術後脳卒中発生率の関係を調べることが目的とした。

3．人工足関節置換術と足関節固定術の比較

末期足関節症に対する手術的治療として足関節固定術や人工足関節置換術が行われる。近年の手術手技の進歩とインプラントデザイン改良による成績向上により、欧米を中心に可動域を犠牲にしない人工足関節手術の件数が急激に伸びている。しかし国内での動向は不明である。人工足関節および対照となる足関節固定術に関して、国内においては個々の施設から少数例の臨床成績報告があ

るのみで、それぞれの術式の施行数とその経年変化、手術を行う原因となった足関節症の pathology (変形性関節症、関節リウマチなど)、医療費、合併症などの実態は不明である。こうした実態の把握は、今後の日本における足関節症治療の発展に寄与するものと考え、これを本研究の目的とした。

4 . パーキンソン病(PD)患者での脊椎手術周術期リスク因子

DPC データベースを用いてパーキンソン病(PD)患者での脊椎手術周術期リスクを調べることを目的とした。

5 . 下肢切断患者の背景因子の検討

社会の高齢化、医療技術の進歩等により下肢切断患者の背景因子は近年大きく変化している。しかし本邦での下肢切断患者に関する全国規模の調査は近年では行われていない。今回我々はその実態を明らかにする目的で本研究を行った。

B . 研究方法

1 . 腰椎椎間板ヘルニア手術に対する内視鏡治療の効果

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 DPC データを用いて 26,612 名の入院データを後ろ向きに調査した。内視鏡椎間板切除術 (MED 群) または open surgery での椎間板切除術 (open 群) を受けた患者を対象とし、固定術を使用した症例は除外した。調査項目は手術時年齢、性別、Charlson comorbidity index、BMI、喫煙歴、輸血の有無、麻酔時間、病院タイプ、病院の手術件数 (椎間板切除術) とした。アウトカムは院内死亡、術後創部感染症、周術期の主な合併症 (脳卒中、心血管イベント、肺塞栓、呼吸器合併症、尿路感染症、敗血症) とし、両群で適切にアウトカムを比較するために propensity score-matching を行った。また、入院期間も比較した。

2 . 脊椎手術の術後脳卒中発生リスク因子

2007 年から 2012 年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 DPC データを用いて、脊椎手術をうけた 20 歳以上の患者 167,320 名 (男性 98,522 名、女性 68,708 名) を後ろ向きに調査した。緊急手術患者は除外した。性別、年齢、脊椎手術の術式 (椎間板切除術、除圧術、固定術、脊髄腫瘍切除術) 病院のタイプ、心疾患の有無、透析の有無、輸血の有無を調査した。アウトカムとして、入院中に発生した脳卒中と入院中の死亡を調査した。脳卒中をさらに虚血性と出血性に分けて解析した。多変量解析には一般化推定方程式を用いて病院や患者の背景を調整し、術後脳卒中発生に関係する要因を検討した。また、術式の違いと虚血性・出血性脳卒中との関係も検討した。

3 . 人工足関節置換術と足関節固定術の比較

2007 年 7 月 ~ 2014 年 3 月のデータベースより、術式コードを用いて人工足関節置換術 (K0822)、関節固定術(足) (K0782) を受けた患者を抽出した。「足関節」以外の足部の関節固定術を除外するため、入院時の病名に「足関節」を含まな

い患者は除外した。個々の患者において、性別、年齢、主病名、合併症、輸血の有無、麻酔時間、入院期間、院内死亡の有無、医療費、入院中の追加手術・処置の有無、深部静脈血栓症および肺血栓症の有無、に関するデータを抽出し、2群間で比較した。

4 . パーキンソン病(PD)患者での脊椎手術周術期リスク因子

2010年6月から2013年3月までのDPCデータを用いて、脊椎手術を受けた20歳以上の患者を後ろ向きに調査した。緊急入院患者は除外した。PD患者を抗PD薬内服の有無で抽出し、PD患者1人に対し、年齢、性別、病院をマッチさせたコントロール患者4人をランダムに抽出した。性別、年齢、BMI、喫煙の有無、術前併存疾患(糖尿病、呼吸器疾患、虚血性心疾患、脳血管障害、腎不全)、手術部位、麻酔時間、輸血の有無を調査した。メインアウトカムとして在院死亡、術後 major complication(創感染、心筋梗塞、呼吸器合併症、敗血症、肺塞栓症、脳卒中、腎不全)の有無、その他の合併症(尿路感染症、せん妄)の有無、および在院日数を調べ、PD患者およびコントロール群で比較した。また major complicationの有無について、一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック解析を行った。

5 . 下肢切断患者の背景因子の検討

DPCデータを用いて、2007年7月から2013年3月の期間に下肢切断術(足部、大腿、下腿)が施行された入院患者の情報を抽出した。悪性腫瘍の患者は除外した。患者背景、切断部位、転機等について記述し、在院死亡と関連する因子について多変量ロジスティック回帰を用いて分析した。

C . 研究結果

1 . 腰椎椎間板ヘルニア手術に対する内視鏡治療の効果

平均手術時年齢49.6歳、男性17,406名(65.4%)、女性9,206名(34.6%)であった。MED群6,422名(24.1%)、open群20,190名(75.9%)であった。propensity score-matchingの結果、6,040名のペアで比較したところ、MED群はopen群に比して、有意に周術期合併症が少なく(0.8% vs 1.3%; $p=0.01$)、術後創部感染症も少なかった(0.1% vs. 0.2%; $p=0.02$)。MED群はopen群に比して有意に術後周術期合併症のリスク(odds ratio, 0.62; 95% confidence interval, 0.43-0.89; $p=0.01$)と術後創部感染症のリスクが低かった(odds ratio, 0.29; 95% confidence interval, 0.09-0.87; $p=0.03$)。MED群はopen群に比して有意に入院期間が短かった(11日 vs. 15日; $p<0.001$)。

2 . 脊椎手術の術後脳卒中発生リスク因子

入院中の術後脳卒中は371名(0.22%)に発生した。このうち、虚血性が318名、出血性は53名であった。術後脳卒中患者371名中18名が入院中に死亡した。多変量解析の結果、加齢、心疾患既往の有無、教育病院での入院、脊髄腫瘍切除術が術後脳卒中のリスク因子であった。脊髄腫瘍切除術は、椎間板切除術(odds ratio (OR), 0.29; $p=0.001$)、除圧術(OR, 0.52; $p=0.007$)、固定術(OR, 0.60; $p=0.045$)

に比べて術後脳卒中発生が有意に高かった。出血性脳卒中に限った単変量解析においても、脊髄腫瘍切除術 (Reference) が他の手術 (椎間板切除術 OR, 0.18; $p=0.002$ 、除圧術 OR, 0.16; $p < 0.001$ 、固定術 OR, 0.31; $p=0.007$) と比べて脳卒中の発生リスクが高かった。

3 . 人工足関節置換術と足関節固定術の比較

調査対象期間における足関節固定術および人工足関節置換術の施行数の経年変化は表 1 に示す通りであった。各年度におけるデータ収集期間、参加施設数による数値の差はあるが、これを考慮すると人工足関節置換術の施行数は調査対象期間において大きな変動を示さなかった。

背景比較では、足関節固定群と比較し、人工足関節置換術群で平均年齢が高く (69.1 ± 9.2 years vs 64.5 ± 11.4 years, $p < 0.001$)、女性が多く (83.7% vs 70.7% , $p < 0.001$)、関節リウマチの割合が高かった (38.5% vs 24% , $p < 0.001$)。アウトカム比較では、足関節固定群と比較し、人工足関節置換術群で入院期間が短く (36.9 ± 23.6 days vs 42.8 ± 29.1 days, $p < 0.001$)、医療費が高く ($\$21019 \pm 7595$ vs $\$15123 \pm 8085$, $p < 0.001$)、追加手術率が高く (7.5% vs 3.3% , $p < 0.001$)、輸血率が高かった (5.2% vs 2.6% , $p = 0.004$)。追加手術、輸血、院内死亡、静脈血栓塞栓症を周術期合併症として一括りにし、多変量解析にてその発生に関与する因子を検討したところ、関節リウマチ (odds ratio 2.14; 95% CI, 1.04 – 4.41) および人工足関節置換術 (odds ratio 1.90; 95% CI, 1.32 – 2.74) がその危険因子として同定された。

4 . パーキンソン病(PD)患者での脊椎手術周術期リスク因子

対象期間中に脊椎手術を受けた患者($n=192,573$)のうち、PD 患者は 1,549 名 (0.8%)(男 732 名、女 817 名)、コントロール群は 5811 名であった。PD 患者の在院死亡率は 1.0% でコントロール群の 0.3% の 3 倍であった($p=0.03$)。PD 患者の major complication の発生率は 10.0% でコントロール群の 5.1% の 2 倍であった($p < 0.001$)。PD 患者ではせん妄が著明に多く見られ(29.2% vs 4.3%)、その他創部感染(4.0% vs 2.1%)、呼吸器合併症(1.8% vs 0.5%)、肺塞栓(0.5% vs 0.1%)、脳梗塞 (1.1% vs 0.3%)、腎不全(0.8% vs 0.1%)、尿路感染症 (2.6% vs 1.4%) がコントロール群に比べ有意に多く見られた。PD 患者の在院日数の中央値は 49.5 日でコントロール群の 28.7 日より有意に長かった($p < 0.001$)。多変量解析では PD はコントロール群の 1.72 倍 major complication 発生率が高かった。(オッズ比 1.72; 95% 信頼区間 1.35-2.18; $p < 0.001$)。男性(オッズ比 1.41)、糖尿病(オッズ比 1.38)、呼吸器疾患(オッズ比 2.42)、腎不全(オッズ比 1.91)、輸血(オッズ比 1.80)、麻酔時間(オッズ比 2.13) が major complication 発生率上昇に有意に関連していた。

5 . 下肢切断患者の背景因子の検討

対象患者は 14,717 名 (男性 9,313 名、女性 5,404 名)、年齢構成は 70-79 歳が最多で 28.9% であった。切断高位は大腿切断 12.5% 、下腿切断 39.9% 、足部切断 47.6% であった。入院時病名では末梢動脈性疾患(39.3%) が最も多かった。入院中透析実施患者は 29.0% 、インスリン使用患者は 54.7% であった。転機は自宅退院 37.6% 、転院・施設退院 49.4% 、死亡退院 11.5% であった。入院中練習用仮義足を作成し

た患者は 0.6%で、最多疾患は外傷性; 1.5%であった。死亡リスク因子は透析実施 ($p<0.001$, $OR=2.86$), インスリン使用($p<0.001$, $OR=1.53$), 切断高位の上昇(足部切断に対して下腿切断; $p<0.05$, $OR=1.30$, 大腿切断; $p<0.001$, $OR=2.23$), 併存疾患の重症化(CCI; Charlson's Comorbidity Index=0 に対して CCI=2; $p<0.05$ $OR=1.204$, CCI $>=3$; $p<0.001$, $OR=1.66$)であった。

D . 考察

1 . 腰椎椎間板ヘルニア手術に対する内視鏡治療の効果

腰椎椎間板ヘルニア手術において内視鏡手術が術後の周術期合併症と創部感染のリスクを減らした。

2 . 脊椎手術の術後脳卒中発生リスク因子

脊椎手術患者の 0.22%に術後脳卒中が入院中に発生した。脊髄腫瘍切除術は他の術式(椎間板切除術、除圧術、固定術)と比べて約 2 倍術後脳卒中のリスクが高かった。

3 . 人工足関節置換術と足関節固定術の比較

DPC データベースで急性期病院への入院の 50%近くがカバーされていることを考慮すると、人工足関節置換術の施行数は多く見積もっても年間 200 件程度と推定される。人口 10 万人当たりで年間 0.2 件程度の計算となる。これは欧米諸国と比較して極端に少ない(参考値: 米国; 1.9~4, スウェーデン; 1, ドイツ; 2, ニュージーランド; 2.5、いずれも人口 10 万人当たりの年間の人工足関節置換術の施行数を示す)。日本国内では使用可能機種が国内開発の 2 機種しかないこと、いずれも長期成績が明らかとなっていないことが、施行数が増えない理由の一つと考えられる。また人工足関節手術は、技術的に難しくラーニングカーブが必要とされるが、施設あたりの施行数は極端に少ない。こうした状況が、より人工足関節を手が出しにくい手術にしている可能性がある。人工関節登録制度などを利用した情報の集積とフォローアップ、あるいは施行施設の限定などによる症例集約化によって、国内開発機種の中長期成績を明らかにしていくことが重要であると考えられる。国際的にはその施行数が増加傾向を示す人工足関節置換術であるが、日本国内では未だに施行数が僅かであり、増加傾向も認められなかった。

4 . パーキンソン病(PD)患者での脊椎手術周術期リスク因子

PD 患者の脊椎手術周術期死亡率はコントロール群の 3 倍であった。合併症発生率も有意に高く、特に術後せん妄が多く見られた。

5 . 下肢切断患者の背景因子の検討

本邦の下肢切断患者の多くが末梢動脈性疾患、糖尿病に罹患していることが明らかになった。大腿切断は比較的少数であり末梢循環障害に対する集学的な治療の進歩によると考えられる。

E . 結論

DPC データを用いて、(1)腰椎椎間板ヘルニア手術に対する内視鏡治療の効果、(2)脊椎手術の術後脳卒中発生リスク因子、(3)人工足関節置換術と足関節固定術の比較、(4)パーキンソン病(PD)患者での脊椎手術周術期リスク因子、(5) 下肢切断患者の背景因子について検討した。

F . 研究発表

I. 論文発表

1. Ohya, Junichi, Yasushi Oshima, Hirotaka Chikuda, Takeshi Oichi, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, Sakae Tanaka, and Hideo Yasunaga. Does microendoscopic technique reduce mortality and major complications in patients undergoing lumbar discectomy? A propensity score-matched analysis using a nationwide administrative database. Neurosurgical Focus 2016;40(2):E5.
2. Ohya, Junichi, Hirotaka Chikuda, Takeshi Oichi, Hiromasa Horiguchi, Katsushi Takeshita, Sakae Tanaka, and Hideo Yasunaga. Perioperative Stroke in Patients Undergoing Elective Spinal Surgery: A Retrospective Analysis Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. BMC Musculoskeletal Disorders 2015;16:276

その他は投稿中

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

<RQ3> 高齢者骨折による入院、ADL・短期予後、入院医療費

研究分担者 東京大学医学部附属病院整形外科 教授 田中栄
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整形外科 大学院生 津田祐輔
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

研究要旨

高齢化社会により高齢者骨折は増加していると言われている。また、高齢者の骨折は、そのまま寝たきりや認知症につながり、介護が必要になるリスクが高い。本RQでは、DPCデータを用いて、(1)大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連性、(2)肋骨骨折患者に対する手術療法の長期人工呼吸器管理に与える効果、(3)Body mass indexが下顎骨骨折観血的整復術に与える影響を検討した。

A．研究目的

1．大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連性

大腿骨近位部骨折に認知症を合併している患者の術後死亡率は高い。しかし、認知症患者の術後合併症に関する詳細な報告は少ない、大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連について大規模データベースを用いて明らかにすることを目的とした。

2．肋骨骨折患者に対する手術療法の長期人工呼吸器管理に与える効果

外傷性肋骨骨折に対して手術療法が患者予後を改善するか調べることを目的とした。

3．Body mass indexが下顎骨骨折観血的整復術に与える影響

Body mass index (BMI) が下顎骨骨折観血的整復術に与える影響はほとんど知られていない。本研究ではBMIが下顎骨骨折の手術、及び術後の短期的予後に与える影響を調べることを目的とした。

B．研究方法

1．大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連性

厚生労働省科学研究班のDPCデータベースを用いて大腿骨頸部骨折に対して人工骨頭置換もしくは骨接合術、大腿骨転子部骨折に対して骨接合術を行った70

歳以上の患者を同定した。認知症のある患者とない患者の術後合併症についてロジスティック回帰分析を用いて分析した。

2 . 肋骨骨折患者に対する手術療法の長期人工呼吸器管理に与える効果

本研究は DPC データベースを用いた後方視的研究である。2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までに肋骨骨折手術が可能な施設に入院した肋骨骨折患者を対象とした。その中で、10 日以内に肋骨骨折手術を受けた患者群（手術群）と受けなかった患者群（対照群）を抽出した。主要アウトカムとして 5 日以上長期人工呼吸器管理施行率を両群間で比較した。1 : 4 プロペンシティスコアマッチングを行って両群間の交絡因子の調整をした。

3 . Body mass index が下顎骨骨折観血的整復術に与える影響

我々は 2010 年の 7 月～2013 年 3 月までに Diagnosis Procedure Combination (DPC) 参加病院で下顎骨骨折観血的整復術を受けた患者を DPC データベースから特定した。BMI は WHO の基準にのっとり、対象者を <18.5 kg/m² (低体重); 18.5–24.9 kg/m² (標準体重); ≥25 kg/m² (過体重) の 3 グループに分類した。アウトカムは術後合併症、麻酔時間、在院日数、医療費とした。BMI とアウトカムの関係について多変量解析を行った。

C . 研究結果

1 . 大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連性

87,654 例を同定し 9,419 例が認知症を合併していた、認知症ありのグループはなしのグループと比較して術後合併症全体の発生率が有意に高く (odds ratio (OR) 1.45; P<0.001)、中でも創部感染 (OR 1.58; P=0.004)、尿路感染症 (OR 1.87; P<0.001)、呼吸器合併症 (OR 1.49; P<0.001) が有意に高かった。術式別の解析ではすべての術式で認知症ありの患者において術後合併症の発生率が高かった。術後合併症の危険因子は年齢が 80 歳以上 (OR 1.37; P<0.001)、認知症あり (OR 1.45; P<0.001)、悪性腫瘍あり (OR 1.42; P<0.001)、心血管疾患の既往 (OR 1.33; P<0.001)、脳血管障害の既往 (OR 1.15; P=0.029)、慢性腎不全あり (OR 1.36; P<0.001)、肝硬変あり (OR 1.41; P<0.001)、術後輸血あり (OR 1.49; P<0.001) であった。

2 . 肋骨骨折患者に対する手術療法の長期人工呼吸器管理に与える効果

対象となる 4577 症例のうち、2% である 90 症例が肋骨骨折に対して手術を受けていた。1:4 マッチングをして 84 症例の手術群と 336 症例の対照群を得た。ロジスティック回帰分析の結果、手術群は対照群と比べ長期人工呼吸器管理を受けにくいことがわかった (22.6% vs. 33.3%; 調整オッズ比, 0.59; 95% 信頼区間, 0.36–0.96; P = 0.034)。

3 . Body mass index が下顎骨骨折観血的整復術に与える影響

データベースより期間中に下顎骨骨折観血的整復術を行った 309 人の患者を特定した。BMI ≥25 のグループは標準体重のグループと比較して、有意に在院日

数が長かった (3.8 日; 95%信頼区間, 0.5 - 7.1 日)。BMI は麻酔時間、術後合併症、医療費とは関連しなかった。

D . 考察

1 . 大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連性

認知症患者の大腿骨近位部骨折術後には創部感染、尿路感染、呼吸器合併症に注意が必要である。これらの結果は認知症患者の周術期管理に有用な情報である。

2 . 肋骨骨折患者に対する手術療法の長期人工呼吸器管理に与える効果

10 日以内の肋骨骨折手術は患者の予後を改善するかもしれない。

3 . Body mass index が下顎骨骨折観血的整復術に与える影響

下顎骨骨折観血的手術では過体重は在院日数の延長と関連していた。一方 BMI と麻酔時間、術後合併症、医療費との間に有意な関連は認められなかった。

E . 結論

DPC データを用いて、(1) 大腿骨近位部骨折術後合併症と認知症との関連性、(2)肋骨骨折患者に対する手術療法の長期人工呼吸器管理に与える効果、(3)Body mass index が下顎骨骨折観血的整復術に与える影響について検討した。

F . 研究発表

I. 論文発表

1. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H, Tanaka S. Association between dementia and postoperative complications after hip fracture surgery in the elderly: Analysis of 87654 patients using a national administrative database. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2015;135:1511-7
2. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, Matsui H, Matsubara T, Ueda Y, Gunshin M, Ishii T, Doi K, Kitsuta Y, Nakajima S, Fushimi K, Yahagi N. Effectiveness of surgical rib fixation on prolonged mechanical ventilation in patients with traumatic rib fractures: a propensity-score matched analysis. Journal of Critical Care 2015;30:1227-31
3. Ono S, Ishimaru M, Ono Y, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Impact of Body Mass Index on the Outcomes of Open Reduction for Mandibular Fractures. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2016;74(5):1024.e1-5.

その他は投稿中

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

<RQ4> 関節リウマチの治療選択や副作用・入院頻度に影響する要因

研究分担者 東京大学医学部附属病院整形外科 教授 田中栄
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整形外科 准教授 門野夕峰
研究協力者 東京大学医学部附属病院整形外科 助教 松本卓巳
研究協力者 東京大学医学部附属病院整形外科 大学院生 小山卓摩
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

研究要旨

関節リウマチ(RA)は、原因不明の多発関節炎により関節破壊、変形、機能障害を生じ得る慢性炎症性疾患である。近年、TNF- α を阻害する生物学的製剤の出現を含む治療薬・治療戦略の向上により、疾患活動性や機能障害の改善がみられる。その一方で、感染症などの合併症の存在も明らかになってきている。本RQにおいてDPCデータを用いて関節リウマチの治療実態を明らかにした。また、JMDCデータを用いて生物学的製剤の重大な副作用である結核の予防及び治療を中心に関節リウマチの適切な治療を模索する研究が進行中である。

A. 研究目的

1. 関節リウマチにおける治療選択の実態

関節リウマチ(RA)は、原因不明の多発関節炎により関節破壊、変形、機能障害を生じ得る慢性炎症性疾患である。近年、治療薬・治療戦略の向上により疾患活動性や機能障害の改善がみられる一方で、集約的な治療に伴う合併症の存在も明らかになってきている。本研究の目的はRAの国内における治療実態を解明するため、ベースとなるRA入院患者における薬物選択の実態を、DPCデータを用いて明らかにすることである。

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

関節リウマチに対する治療は、TNF- α を阻害する生物学的製剤の出現により大きく発展した。一方、TNF- α は感染症に対する生体防御にも関与するため、その阻害薬の使用にあたって感染症、とりわけ結核の発病・重症化の危険性が指摘されていた。臨床試験や市販後調査から、生物学的製剤の使用により結核発病のリスクが増大することや、薬剤の種類によりリスク増加の程度が異なること、高リスク者に対する抗結核薬の予防的投与が有用であることが示唆され、

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

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に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。プロペンシティブ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 vs25.0 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 瀧田毅
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)塩酸ゲムシタピ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、塩酸ゲムシタピ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 . 塩酸ゲムシタピ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ピン投与後の間質性肺疾患は広く認識され致死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. 塩酸ゲムシタピ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ピ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。塩酸ゲムシタピ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 . 塩酸ゲムシタピン投与に関連した間質性肺疾患

計331病院、25,924人の塩酸ゲムシタピ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. 塩酸ゲムシタピン投与に関連した間質性肺疾患

本研究により、塩酸ゲムシタピ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ピ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

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のうち、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 笹淵裕介

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 勸, 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sporin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)	<i>p</i>
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		<i>p</i>
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
Fosfomicin	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（経膈分娩 + 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 2 4 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

図1 前立腺癌手術術式の変遷

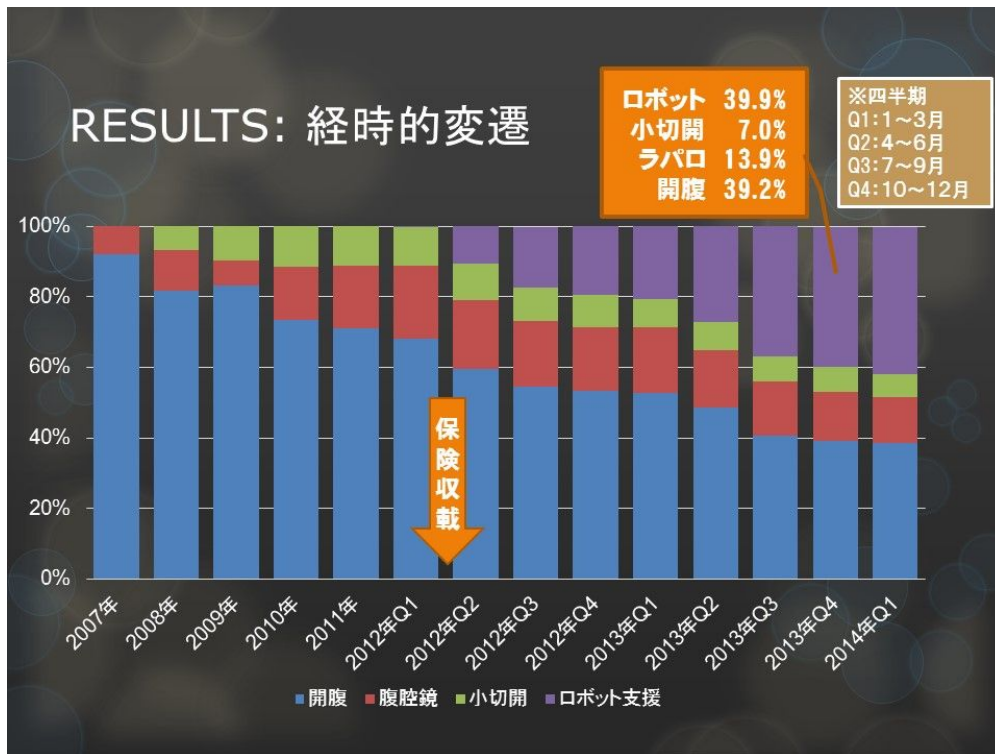


図2 RARP 導入病院における導入前後の症例数



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 笹淵裕介

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パンピング (大動脈バルーンパンピング) 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パンピング 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: 度熱傷面積%+ 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。

13 . 小児人工呼吸患者に対するプロポフォールの有効性

DPC データを用いて 8016 名の小児人工呼吸患者を抽出した。プロペンシティスコアにより 263 名のプロポフォー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無かった(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。

13 . 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ポ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ポ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変化

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ールの有効性

プロポフォー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。

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. Critical 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。

F . 研究発表

I. 論文発表

1. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Clinical features of adult patients admitted to pediatric wards in Japan. Journal of Adolescent Health 2015;57:421-4.
2. Ono S, Ishimaru M, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of Hospital Volume on Outcomes of Surgery for Cleft Lip and Palate. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2015;73:2219-24.
3. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between Hospital Volume and Mortality of Preterm Patent Ductus Arteriosus. Ped Int 2016 epub

II. 学会発表

竹内 正人, 康永 秀生, 松居 宏樹, 伏見 清秀. 急性胃腸炎入院患者に合併した尿路結石 DPCデータを活用した解析. 小児感染免疫 27巻2号 Page166-167, 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

<RQ15> 内分泌疾患のプロセス・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 防衛医科大学病院 総合臨床部 医師 大野洋介

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

研究協力者 国立国際医療研究センター国府台病院総合内科 医師 酒匂赤人

研究要旨

今年度は、甲状腺クリーゼをテーマとして、DPC データを用いて、甲状腺クリーゼ患者の特徴・治療・併存症と在院死亡率の関連を調査した。甲状腺術後の上気道閉塞の危険因子についても分析した。1324人の甲状腺クリーゼの患者の在院死亡率は10.1%であった。高い死亡率と有意に関連する因子は、高齢(60歳以上)・入院時の中枢神経障害・抗甲状腺薬とβ遮断薬の使用なし・人工呼吸や血漿交換と血液透析を要する状態であった。甲状腺術後の51968症例のうち、920例(1.8%)で2日以内に、203例(0.4%)で3日以降に血腫を生じた。

A.研究目的

1. 甲状腺クリーゼの死亡関連因子

甲状腺クリーゼは、甲状腺中毒症の致死的な緊急病態である。しかしながら、この緊急症は頻度が稀なため、致死的な予後に関連する臨床像は、明らかとなっていない。本研究の目的は、患者の特徴・治療・併存症と在院死亡率の関連を調査することである。

2. 甲状腺術後の上気道閉塞

甲状腺術後の上気道閉塞は稀であるが死に至ることもある重篤な合併症の一つである。術後の気管切開・挿管・再開創を要した頸部血腫(以下、血腫)の危険因子を同定することを目的とした。

B.研究方法

1. 甲状腺クリーゼの死亡関連因子

我々は、2011年4月1日から2014年3月31日を対象期間とし、日本の入院患者データベースを用いて、甲状腺クリーゼの患者に関する後方視的観察研究を行った。

2. 甲状腺術後の上気道閉塞

2010年から2014年に甲状腺手術を施行された患者情報をDPCデータベースから抽出した。stage4の癌患者及び両側頸部郭清術を施行された患者は、予定気管切開を施行されている可能性があるため除外した。患者背景因子と、甲状腺術後2日以内の血腫発生の関連を多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。

C. 結果

1. 甲状腺クリーゼの死亡関連因子

データベース内の2100万人の入院患者から、1324人の甲状腺クリーゼの患者を同定した。年齢の平均値(標準偏差)は、47(18)歳であり、943人(71.3%)は女性患者であった。全体の在院死亡率は10.1%であり、患者数は夏が最も多かった。最も多い併存症は、心血管疾患(46.6%)であった。多重ロジスティック回帰では、高い死亡率と有意に関連する因子は、高齢(60歳以上)・入院時の中枢神経障害・抗甲状腺薬と β 遮断薬の使用なし・人工呼吸や血漿交換と血液透析を要する状態であった。

2. 甲状腺術後の上気道閉塞

880病院での51968症例が対象となった。920例(1.8%)で2日以内に、203例(0.4%)で3日以降に血腫を生じた。在院死亡率は0.05%であった。2日以内血腫発生は、男性、高齢、肥満、術式(バセドウ病手術、悪性腫瘍手術、全摘術)、頸部郭清、抗凝固剤の使用、輸血、と有意に関連があった。

D. 考察

1. 甲状腺クリーゼの死亡関連因子

大規模データベースを用いて、甲状腺クリーゼの死亡と関連する臨床像を明らかにした。医師は、意識障害を伴った高齢の甲状腺中毒症患者に対して、特別の注意を払うべきである。甲状腺クリーゼの生命予後を改善させ得る治療方法を明らかにするためには、さらなる前方視的研究が必要である。

2. 甲状腺術後の上気道閉塞

甲状腺術後の血腫は2日以内が多いが3日目以降も起こりうる。上記危険因子を有する患者においてはより一層慎重な経過観察を要する。

E. 結論

高齢・入院時の中枢神経障害・抗甲状腺薬と β 遮断薬の使用なし・人工呼吸や血漿交換と血液透析を要する状態は、死亡率と有意に関連していた。男性、高齢、肥満、術式、頸部郭清、抗凝固剤の使用、輸血は、甲状腺術後2日以内血腫発生と有意な関連があった。

F . 研究発表

I. 論文発表

1. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Factors associated with neck hematoma after thyroidectomy: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Medicine* 2016 ;95(7):e2812.
2. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Factors associated with mortality of thyroid storm: analysis using a national inpatient database in Japan. *Medicine* 2016 epub

II. 学会発表

1. 大野 洋介, 大野 幸子, 康永 秀生, 田中 祐司.DPC データベースを用いた、粘液水腫性昏睡の疫学と死亡関連因子の解析.日本内分泌学会雑誌 .91 巻 1号 Page283.2015
2. 酒匂 赤人, 康永 秀生, 松居 宏樹, 伏見 清秀, 濱崎 秀崇, 勝山 修行, 辻本 哲郎, 後藤 温, 柳内 秀勝.DPC データベースに基づく糖尿病患者の低血糖入院.糖尿病 .58 巻 Suppl.1 PageS-143.2015

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

<RQ16> 消化器疾患のプロセス・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 東京大学医学部附属病院消化器内科 准教授 伊佐山浩通
研究協力者 東京大学医学部附属病院消化器内科 医師 佐藤雅哉
研究協力者 東京大学医学部附属病院消化器内科 特任講師 建石良介
研究協力者 埼玉県済生会川口総合病院消化器内科 医長 小田切啓之

研究要旨

本研究では、DPC データを用いて、(1)重症急性膵炎における weekend effect の有無の評価、および(2)抗血栓薬(抗血小板薬及び抗凝固薬)使用者における総胆管結石症に対する内視鏡的十二指腸乳頭切開術及び内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術後の出血合併症のリスクの評価を行った。(1)について、8,328人の重症急性膵炎患者(休日入院2,242人、平日入院6,086人)において、院内死亡率は休日入院と平日入院で5.9% vs. 5.4%であり、有意差は認めなかった(多変量調整オッズ比1.06、95%信頼区間0.83–1.35)。(2)について、内視鏡的十二指腸乳頭切開術54,493人、内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術6,509人における術後出血率は、ともに0.8%であった。抗血小板薬使用者では、内服継続、内服中止の患者群いずれにおいても、非内服群と比較して、有意な出血リスク増加は認められなかった。しかし、抗凝固薬内服群では非内服群と比較して有意に高い出血リスクを認めた。

A. 研究目的

1. 重症急性膵炎の臨床アウトカムに対する weekend effect

重症度の高い急性疾患において、休日の入院患者は平日の入院患者に比較して死亡率などの臨床アウトカムが不良となる weekend effect が疫学研究により報告されてきた。休日の診療体制においては、医療スタッフが少人数で専門性も低いことが原因になり得るとされている。重症急性膵炎は早期の適切な専門的治療が救命率改善に重要であるが、重症急性膵炎を対象にした weekend effect に関する報告はなかった。weekend effect を認める疾患が同定された場合、その疾患における医療資源の配分を見直すことにより、当該疾患の臨床アウトカムの改善が得られる可能性がある。大規模データにより、重症急性膵炎における weekend effect の有無を評価する目的でこの研究を行った。

2. 抗血栓薬使用者における内視鏡的治療後の出血合併症

総胆管結石症に対する内視鏡的十二指腸乳頭切開術及び内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術後の臨床的に重症な出血は、稀ではあるが致死的にもなり得る重要な合併症である。近年、冠・脳血管性疾患に対して内服者が増加している抗血栓薬（抗血小板薬及び抗凝固薬）使用者におけるこの出血合併症のリスクを評価する目的でこの研究を行った。

B. 研究方法

1. 重症急性膵炎の臨床アウトカムに対する weekend effect

DPC データベースに基づいて、重症急性膵炎で入院した成人患者のデータを連続的に収集し解析した。評価項目として、院内死亡率、入院期間、入院医療費を使用し、休日入院患者（祝祭日を含む）と平日入院患者で比較検討した。DPC データベースでは、厚生労働省による急性膵炎の重症度判定基準が急性膵炎患者に対しては登録項目となっており、重症急性膵炎患者の同定及び群間比較の際の重症度調整に使用した。多変量解析においては、その他に年齢、性別、意識状態（Japan coma scale）病院特性などを交絡因子として調整した。

2. 抗血栓薬使用者における内視鏡的治療後の出血合併症

DPC データベースに基づいて、総胆管結石症に対して内視鏡的十二指腸乳頭切開術及び内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術を行った 1090 病院における入院患者のデータを連続的に収集し解析した。出血の危険因子となり得る背景因子を多変量解析で調整し、周術期の抗血栓薬の使用状況（内服継続、内服中止、非内服者）と術後 3 日以内の臨床的に重症な出血の関連を評価した。

C. 結果

1. 重症急性膵炎の臨床アウトカムに対する weekend effect

2010 年から 2013 年に入院した計 8,328 人の重症急性膵炎患者（休日入院 2,242 人、平日入院 6,086 人）を解析した。院内死亡率は、休日入院と平日入院で、5.9% vs. 5.4% であり、有意差は認めなかった（多変量調整オッズ比 1.06、95%信頼区間 0.83–1.35）。入院期間は、中央値 18 日 vs. 19 日、入院医療費は、中央値 6,161 vs. 6,233 米ドルであり、いずれも差を認めなかった（両方、多変量調整 P 値 > 0.19）。また、急性膵炎に特異的な治療法の施行率、入院から施行までの期間も休日入院と平日入院でほぼ同等であった。

2. 抗血栓薬使用者における内視鏡的治療後の出血合併症

計 61,002 人（内視鏡的十二指腸乳頭切開術、54,493 人；内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術、6,509 人）を解析した。術後出血率は、両群で 0.8% であったが、内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術は慢性腎不全患者、肝硬変患者、抗血栓薬内服者などの易出血性素因を有する患者に多く使用されていた。抗血小

板薬使用者に関しては、内服継続、内服中止の患者群いずれにおいても、非内服群と比較して、有意な出血リスク増加は認められなかった。しかし、抗凝固薬内服群（内服継続、内服中止を合わせた）では非内服群と比較して有意に高い出血リスクを認めた。内服群及び非内服群で内視鏡的十二指腸乳頭切開術後の出血は、1.6%(27/1,688人) vs. 0.8%(429/52,805人)（多変量調整オッズ比、1.70; 95%信頼区間、1.10–2.63）であり、内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術後の出血は、3.0%(8/263人) vs. 0.7%(46/6,246人)（多変量調整オッズ比、2.91; 95%信頼区間、1.36–6.24）であった。

D. 考察

1. 重症急性膵炎の臨床アウトカムに対する weekend effect

致命率の高い重症急性膵炎において、weekend effect を認めなかった。本邦においては、急性膵炎診療ガイドラインが広まっており、休日の入院患者においても、適正な初期治療あるいは高度医療機関への搬送が行われていると考察した。

2. 抗血栓薬使用者における内視鏡的治療後の出血合併症

総胆管結石症に対する内視鏡的十二指腸乳頭切開術及び内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術はいずれも抗血小板薬内服者においても安全に使用できると考えられた。抗凝固薬内服者においては、内視鏡的十二指腸乳頭切開術及び内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術後の出血リスクが高くなる可能性が示唆され、これらの薬剤の周術期管理に関してはさらなる検討が必要である。

E. 結論

DPC データを用いて、(1)重症急性膵炎における weekend effect の有無の評価、および(2)抗血栓薬（抗血小板薬及び抗凝固薬）使用者における総胆管結石症に対する内視鏡的十二指腸乳頭切開術及び内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術後の出血合併症のリスクの評価を行った。(1)について、院内死亡率は休日入院と平日入院で有意差を認めなかった。(2)について、抗血小板薬使用者では、内服継続、内服中止の患者群いずれにおいても、非内服群と比較して、有意な出血リスク増加は認められなかった。しかし、抗凝固薬内服群では非内服群と比較して有意に高い出血リスクを認めた。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Fushimi K, Koike K. No Weekend Effect on Outcomes of Severe Acute Pancreatitis in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. J Gastroenterol 2016 epub
2. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Bleeding After Endoscopic Sphincterotomy and Papillary Balloon Dilation Among Users of Antithrombotic Agents. Endoscopy 2015;47(11):997-1004

その他投稿中

II. 学会発表

1. 小田切 啓之, 康永 秀生, 松居 宏樹, 伏見 清秀, 飯塚 敏郎, 貝瀬 満.大腸ESDの施設別症例数と術後合併症の発生に関する検討.Gastroenterological Endoscopy .57 巻 Suppl.2 Page2166.2015
2. 小田切 啓之, 康永 秀生, 松居 宏樹.小腸疾患の内視鏡診断と治療の新展開
診断目的バルーン内視鏡検査における消化管穿孔の関連要因.Gastroenterological Endoscopy .57 巻 Suppl.1 Page688.2015

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

<RQ17> 稀少疾患の疫学と診療実態

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 埼玉県済生会川口総合病院消化器内科 医長 小田切啓之

研究要旨

本年度は、エキノкокクス症に関する記述疫学的研究を実施した。2007年7月1日から2013年3月31日の期間に同症と診断され入院治療を受けた患者は144人であり、61人(42.4%)に外科的手術が施行されていた。非手術患者の多くはalbendazoleを投与されていた。患者の13%は北海道以外の地域に居住していた。

A.研究目的

エキノкокクス症は世界各地に広がる人畜共通感染症である。しかし、症例の届け出や動向調査が十分に行き届かないこともあり、エキノкокクス症についての臨床疫学的事項には不明な点が残されている。

B.研究方法

本研究はDPCデータベースを用いて2007年7月1日から2013年3月31日の期間にエキノкокクス症と診断された全患者を対象とした。エキノкокクス症に対する外科的手術の有無で患者を二群にわけ、背景因子、合併症、治療内容、転帰等について記述した。

C.結果

対象期間内の患者総数は144人であり、61人(42.4%)に外科的手術が施行されていた。Table 1に患者背景を示す。またTable 2に治療内容と在院死亡率を示す。外科的手術後に院内死となった患者はひとりもいなかった。非手術患者の多くはalbendazoleを投与されていた。患者の87%は北海道に居住していたが、残りはそれ以外の地域に居住していることが示された。

D . 考察・結論

DPC データを用いてエキノコックス症の分布や診療の現状に関する全国規模の研究を行った。外科的手術の患者の予後は良好であるものの、非手術患者において死亡の転帰をとる患者があった。北海道以外の患者も散見されたが、北海道への旅行者であることが推察される。

E . 研究発表

I. 論文発表
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

Table 1 Patient backgrounds with and without surgical resection

	Resection (n=61)	Non-resection (n=83)	P value
Sex (female), n (%)	35 (57.4)	46 (55.4)	0.815
Age (year), mean (standard deviation)	57.4 (16.6)	68.8 (13.9)	< 0.001
Type of hospital (academic), n (%)	44 (72.1)	20 (24.1)	< 0.001
Admissions more than twice, n (%)	6 (9.8)	16 (19.3)	0.120
Locations of the lesion, n (%)			
Liver	59 (96.7)	55 (66.3)	< 0.001
Lung	1 (1.6)	1 (1.2)	
Bone	0	2 (2.4)	
Liver and lung	1 (1.6)	3 (3.6)	
Liver and brain	0	1 (1.2)	
Not clarified	0	21 (25.3)	
Complications, n (%)			
Biliary obstruction related disease, n (%)	4 (6.6)	11 (13.3)	0.194
Disseminated intravascular coagulation, n (%)	6 (9.8)	2 (2.4)	0.055

Table 2 Procedures for and outcomes of human echinococcosis in patients with and without surgical resection

	Resection (n=61)	Non resection (n=83)	P value
Drainage, n (%)			
Bile duct	4 (6.6)	4 (4.8)	0.653
Liver abscess	2 (3.3)	3 (3.6)	0.913
Drug (Albendazole), n (%)	3 (4.9)	10 (12.0)	0.140
Length of stay (day), median (interquartile range)	22 (19-35)	16 (9-30)	0.001
In-hospital mortality, n (%)	0	8 (9.6)	0.013

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

大規模データを用いた医療経済研究 1 画像診断技術普及に及ぼす病院間競争の影響

研究分担者 京都大学大学院白眉センター・経済学研究科 特定准教授 後藤 励

研究協力者 京都大学大学院経済学研究科博士課程 大学院生 加藤弘陸

研究要旨

競争の激しい環境下にある病院は優れた技術を導入することで、競争相手との差別化を図る可能性が考えられる。しかし、日本の病院間競争に関する実証分析は十分ではなく、その実態は明確ではない。本研究は、高度な画像診断技術の普及が病院間の競争によって促されているのか否かを示すことを目的とする。

2011 年の医療施設調査の個票データを用い、一般病床を持つ 5,873 病院を分析対象とした。各病院の画像診断技術の導入状況を示す指標として、複数の医療技術の有無を総合する Saidin index を採用した。具体的には、1.5 テスラ以上 MRI、マルチスライス CT、放射線科医の有無を分析対象の画像診断技術とし、それぞれの普及度をもとにウエイトをかけて合計した。競争の指標としては、各病院から特定の距離にある病院を競争相手と定義し、患者数に基づいてハーフィンダール・ハーシュマン・インデックス(HHI)の逆数を求めた。推定方法は操作変数法を使用し、先行研究で指摘されている競争度と病院の意思決定の内生性の問題を解決した。その結果、競争は有意に高度な画像診断技術の導入を進めていることが明らかになった。また、特に民間病院で競争の影響が大きいことが示された。

この結果は、日本の病院、特に民間病院が非価格競争を実施しており、より高度な画像診断技術を導入することで患者を集めようとしていることを示唆している。競争は高度な技術の普及を促すものの、もし画像診断技術がすでに過剰であるならば、競争は過剰な技術の導入をもたらす、ひいては健康改善のないまま医療費増加を招く恐れがある。逆に過小であるならば、競争が激しくなない地域において十分な画像診断が提供されていない恐れがある。

A. 研究目的

競争が医療技術の普及に対し、どのような帰結をもたらすのかは大きな関心を集めてきた。競争によって最適な形で医療技術が普及し、医療費の増加をコントロールできるとする主張もある。事実、このような主張に基づき、医療分

野でも株式会社の病院の参入を容認するといった競争促進政策が検討されている。しかし、この主張が理論的に成立するには市場に関する様々な仮定が必要であり、医療分野における競争の帰結は自明ではない。本研究は、医療分野における競争の帰結を実証的に解き明かすことを目指すものである。

本研究では、医療技術のうち、画像診断技術を対象とする。画像診断は、撮影と読影という2つの段階で構成されており、撮影機器という物的資本と診断医などの人的資本の両方が画像診断のアウトプットを決定する。したがって、どちらか一方だけに注目するのは不十分であり、競争が総合的な高度画像診断技術の導入にどのような影響を与えたのかを検証する必要がある。これが本研究の目的である。具体的には、高性能CT、高性能MRIに加え、読影の専門医である放射線科医を加味した総合的な高度画像診断技術の導入に対し、病院間の競争が与える影響を明らかにすることを目的にする。

B. 研究方法

本研究では、機器の性能別の分析を日本の病院の全数データを用いて実施した。さらに、放射線科医の有無の分析に加え、総合技術指標を用いた分析を実施することで、総合的な高度画像診断技術の導入も分析の射程に加えた。分析対象は、一般病床を持っている5,873病院に限定した。これは療養病床や精神病床のみを持つ病院と、一般病床を持つ急性期の患者に対応する病院とは機能が異なり、競争するマーケットが異なると考えたためである。また、開設者が医療法人、私立学校法人、社会福祉法人、会社、個人となっている病院を民間病院と定義し、サブサンプル分析を実施することで、民間病院とそれ以外の病院で競争の影響が異なるのかを検証した。

各病院の総合的な高度画像診断技術の導入状況を示す総合技術指標は Spetz (2004)に基づき、Saidin index を採用した。この指標は、各病院の高性能CTやMRI、放射線科医の有無をそれぞれの普及度で重みづけて合計した指標である。

病院間の競争の指標としては、近隣病院の数や Herfindahl-Hirschman Index (HHI) が代表的である。HHIは0から1までを取る競争の指標で、1に近づくほど市場は寡占的になる。つまり、0が完全に競争的、1が独占であることを示す。しかし、近隣病院の数では、競争相手の規模という重要な側面を見落とししてしまう。そのため、本研究では競争相手の規模を考慮できるHHIを使用した。

HHIの計算には各病院のマーケットの範囲及び競争相手の定義と、マーケットシェアを測る指標を決定する必要がある。本研究では、各病院から半径15km圏内をその病院のマーケットとし、その範囲内で一般病床を持つ病院を競争相手とした。(15kmというのは恣意的である。ただし、マーケットの範囲を10km、20kmとしても結果に大きな差はなかった) さらに、マーケットシェアを測る指標としては、2011年9月中の患者数を採用した。

市場の競争環境と市場参加者のパフォーマンスをめぐる研究で、議論の的となるのは、病院の行動と市場の競争度合いの内生性の問題である。本研究の文脈に照らすと、前者の内生性の問題は2つの理由から生まれる。1つ目は、マーケットシェアを測るのに利用した患者数が医療技術導入の有無と関係する可

能性である。高度な医療技術を持つ病院は地域の患者をより強く引き付ける可能性があり、結果として、その病院はより寡占的な環境下にあるように見える。これは OLS 推定量を下方に歪める。2つ目は、病院の位置及び病院の新規参入が医療技術導入の有無と関係する可能性である新規参入する病院が高度な医療技術を保有する病院の近隣に立地することを避ける場合、高度な医療技術を保有する病院は寡占的な環境下にいることになり、OLS 推定量は下方に歪められる。本研究では、この内生性の問題に対応するべく、操作変数法を使用して推定を行った。

C . 研究結果

推定結果は表 1 の通りである。まず、操作変数の適切さについて論じる。Frist stage より、2 つの操作変数（介護施設の定員、県議会占有割合）の推定結果を見ると、2 つとも 0.1% 有意であり、競争の度合いとこれらの変数は強く関係している。実際、F 値を見ると、123 と通常の基準である 10 を大きく上回っており、弱操作変数の懸念は小さい。係数の正負を見ると、議会占有率は有意に正であり、社会保障重視の政党の存在が病院の競争度を高めていることがわかる。また、介護施設の定員は有意に負であり、介護施設の拡充が病院間の競争度を弱めていることがわかる。さらに、操作変数の外生性については、Sargan 検定の結果より、統計量は有意ではなく、外生性の問題があるとはいえない。さらに、Wu-Hausman 検定より、1/HHI は内生変数である可能性が強く認められ、操作変数法の使用が支持される結果となった。

本研究で最も重要な結果は、1/HHI の推定結果である。これは 2SLS の場合で有意に正である。つまり、競争が激しさほど、画像診断の総合的な水準が高まることが明らかになった。一方、OLS の 1/HHI の係数は 2 SLS の場合よりも小さく、これは内生性がある場合 OLS 推定量が下方に歪むという想定と整合的である。

D . 考察

本研究では、競争が医療技術の導入に与える影響を分析するべく、画像診断の 2 つの段階である撮影と読影を総合した高度画像診断技術の導入を対象に、病院間の競争がどのような影響を与えるのかを検証した。そして、全体として競争が画像診断技術の導入と有意な正の関係にあること、競争の影響は特に民間病院に現れること、医療技術によって競争の影響が異なることを明らかにした。

本研究は、個票データを用い日本の全一般病院を対象に画像診断技術の普及を検証した初めての研究である。また、これまで考慮されてこなかった、読影と撮影の両面を同時に考慮した点にも新規性がある。

医療市場における競争政策に対する本研究の政策的インプリケーションは、以下の点である。総合的な高度画像診断技術の導入と競争が関係するので、競争を促進することは総合的な高度画像診断技術の導入を高めることにつながる。

一方、規制を強化し競争を緩和することは、総合的な高度画像診断技術の導入を弱めることにつながる。

ただし、総合的な高度画像診断技術の導入が高まることが、社会的に望ましいのかどうかは不明である。OECD 諸国と比較して、すでに抜きんで多く画像診断技術が普及しているという状況を考えると、さらに総合的な高度画像診断技術の導入が進むことは過剰な技術の導入であるかもしれない。もし画像診断技術が過剰であると考えれば、競争は過剰な画像診断技術をもたらし、健康改善のないまま医療費増加を招くと考えられる。逆に、総合的な高度画像診断技術の導入が十分に高くない（過剰ではない）と考えるならば、現在、競争が激しい地域では高度な画像診断技術が普及する一方、競争が緩い地域では不十分な画像診断が提供されていると考えることができる。これは望ましくない地域格差であろう。

本研究には以下のような限界が存在する。放射線科医の有無を分析したが、放射線科医がいるからといって必ずしも放射線科医が読影を行っているとは限らない。また、本研究では導入の分析のみを行っており、実際の使用状況は不明である。加えて、単年度の分析であり、様々な病院属性や地域属性をコントロールしたものの、観測できていない病院属性や地域属性が推定結果を歪めている恐れもある。さらに、本研究では病院間の医師をめぐる競争を十分に分析できていない。特に、2004 年の新医師臨床研修制度開始以降、勤務する医師をめぐる病院間競争は激化し、これも技術の導入に影響している可能性があるが、この点について直接的に分析することができなかった。これらが本研究の限界であり、今後の課題としたい。

E . 結論

本研究は 2011 年の医療施設調査の個票データを用い、一般病床を持つ 5,873 病院を分析対象として、画像診断技術の普及と競争度の関係を分析した。内生性の問題を考慮した上で、競争の激しい病院は有意に高度な画像診断技術の導入を進めていることが明らかになった。また、特に民間病院で競争の影響が大きいことが示された。

この結果は、日本の病院、特に民間病院が非価格競争を実施しており、より高度な画像診断技術を導入することで患者を集めようとしていることを示唆している。競争は高度な技術の普及を促すものの、もし画像診断技術がすでに過剰であるならば、競争は過剰な技術の導入をもたらし、ひいては健康改善のないまま医療費増加を招く恐れがある。逆に過小であるならば、競争が激しくない地域において十分な画像診断が提供されていない恐れがある。

F . 研究発表

I. 論文発表

なし

II. 学会発表

加藤弘陸・後藤励, 「画像診断技術普及に及ぼす病院間競争の影響」, 医療経済学会, 2015年9月

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 推定結果

	OLS	2SLS: First Stage	2SLS: Second Stage
1 / HHI	0.000 [0.001]		0.008 ** [0.003]
介護施設の定員		-261.183 *** [73.993]	
県議会占有割合		49.565 *** [3.072]	
医育機関	-0.405*** [0.051]	-2.915 * [1.153]	-0.380 *** [0.070]
病床当たりの医師数	0.013 *** [0.002]	0.011 [0.050]	0.013 ** [0.004]
一般病床割合	0.590 *** [0.026]	0.531 [0.585]	0.585 *** [0.027]
許可病床数	0.003 *** [0.000]	-0.003 *** [0.001]	0.003 *** [0.000]
地域所得	0.042 [0.022]	-11.112 *** [0.481]	0.126 ** [0.041]
人口当たりの医師数	-0.019 *** [0.005]	1.377 *** [0.115]	-0.030 *** [0.007]
特定機能病院の数	0.005 [0.006]	-0.561 *** [0.126]	0.009 [0.006]
地域医療支援病院の 数	-0.008 * [0.003]	1.622 *** [0.075]	-0.021*** [0.006]
高齢者割合	0.063 [0.247]	-9.985 [5.857]	0.253 [0.253]
人口密度	0.000 [0.000]	0.010 *** [0.000]	0.000 ** [0.000]
県庁所在地	-0.066 *** [0.017]	2.515 *** [0.391]	-0.081 *** [0.019]
有訴者率	0.002 *** [0.000]	0.090 *** [0.011]	0.001 [0.001]
財政力指数	0.039 [0.052]	7.353 *** [1.220]	0.010 [0.053]
決定係数	0.4301	0.912	0.4131
n	5873	5873	5873
Weak instruments		122.975 ***	
Wu-Hausman			7.820 **
Sargan			0.072

注：***：0.1%有意，**：1%有意，*：5%有意。定数項の結果は省略。括弧内は分散不均一に頑強な標準誤差。太字は本研究において関心のある推定結果である競争の影響を強調。

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

大規模データを用いた医療経済研究2 子供医療費助成が医療需要に及ぼす影響

研究分担者 東京大学大学院経済学研究科 教授 飯塚敏晃

研究協力者 サイモンフレーザー大学 助教 重岡仁

研究要旨

近年、子供の医療費助成が急速に拡大してきている。本研究では、市町村が単独で行う子供医療費の助成制度の変化を自然実験としてとらえ、それらが子供の医療に及ぼす影響を、JMDC レセプトデータを用いて分析する。

A. 研究目的

本研究では、近年急速に導入されてきた子供の医療費助成が、子供の医療に及ぼす影響を分析する。日本政府は、2002年8月より、3歳以下(2008年4月より義務教育開始前)の窓口負担の割合を通常の3割から2割へと引き下げ、また地方自治体は、子供の医療費の自己負担額をさらに軽減するなど、子供医療に対する多くの助成が行われてきている。しかしながら、これらの政策的介入の医療への影響は、十分に分析されているとは言えない。

そこで、本研究の目的は以下の2つである。第一に、日本における子供の医療需要の弾力性を求めることである。例えば、ある自治体の外来への助成(つまり患者側から見ると窓口負担が)が、ある年齢の前後で急激に異なることを利用して、外来の医療需要の弾力性を計算する。同様に、ある自治体の入院への助成が、ある年齢の前後で急激に異なることを利用して、入院の医療需要の弾力性を計算することも出来る。

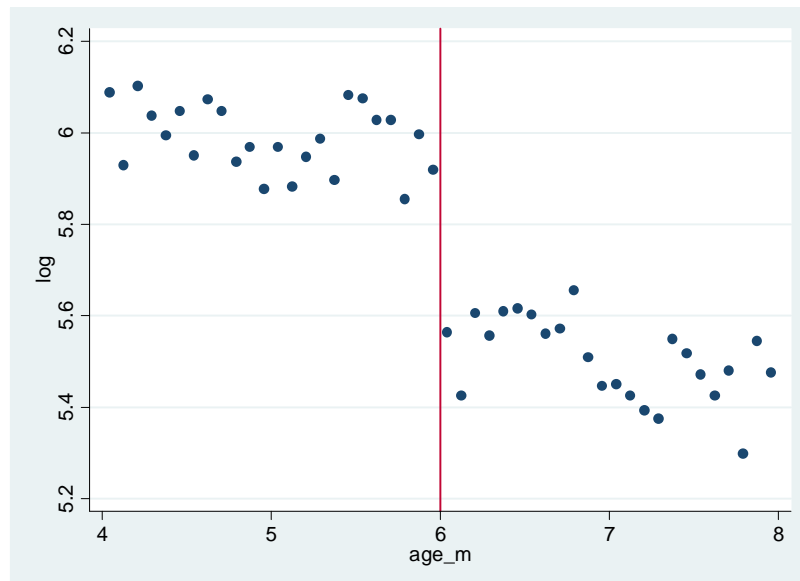
第二の目的は、子供の医療における、外来と入院の“代替性”を調べることである。代替性とは、外来において有効で予防的な診療を受けていれば、将来の入院を回避出来るかということである。実際に、もし外来が入院の代替物であるならば、例えば地方自治体の医療費助成によって外来の利用が増えたとしても、その分将来の入院が減ることにより、外来医療費の増加の影響が軽減もしくは相殺されることになり、子供医療費助成の是非に関し重要な示唆が得られる。

B . 研究方法

本研究では、市町村別の子供医療費助成制度の変遷データと JMDC レセプトデータを組み合わせ、子供医療費助成の影響を把握する。推計方法としては、regression discontinuity design (RDD) と difference-in-difference (DD) という統計手法を組み合わせる。図 1 は RDD の分析手法をイメージ化したもので、6 歳を境に外来医療費の助成が変化する

ある市町村において、6 歳の直前の外来患者数と、6 歳直後の外来患者数の差を年齢月ごとにプロットしたものである（横軸は月齢、縦軸は外来患者数の対数である）。図より明らかなように、6 歳までは外来患者数は滑らかに移行しているが、6 歳のところで外来患者数が激減しており、この大幅なジャンプは、子供の医療費の自己負担額の変化を反映したものと考えられる。実際の統計分析においては、このジャンプを計量経済学のモデルを用いて特定する。

図1:年齢ごとの外来患者数
(窓口負担が変化する年齢が6歳の場合の自治体)



C . 研究結果

本年度は主として子供医療費助成制度の変遷の把握を行った。東京都、神奈川県、千葉県、埼玉県、大阪府、愛知県、の全市区町村とコンタクトを取り、助成制度の内容とそれらが変更された年月の正確な把握を行った。また、小児レセプトデータについても取得した。

D . 考察

子供医療費助成制度の変遷データから、2010 年ごろまでは通院の助成対象を就学前までとする自治体が多数を占めていたが、近年は助成対象の拡大が進み、15 歳年度末までとする自治体が顕著に増加している。これらの助成対象年齢の

拡大に伴い、子供の医療需要や健康がどのように変化してきたか、極めて興味深い。

E . 結論

今後は、市町村の助成制度情報とレセプトデータを組み合わせ、助成制度の変化が子供の医療に及ぼす影響の分析を行っていく。

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

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

大規模データを用いた臨床疫学・経済分析におけるデータベース・マネジメント

研究分担者 国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部 副部長 堀口裕正

研究要旨

本年度は、すでに運用している大規模データ分析のための基盤について、今後も継続的・安定的な運営を実現するために、コスト面やセキュリティ面での検討を加え、次年度以降の基盤の構想を作成した。その上で、現在本研究班がハンドリングしているデータに、SS-MIX データが加わった場合に実現可能となる研究の可能性についても検討した。引き続き、大規模データベースを用いた臨床疫学研究が発展していくための基盤整備及びその調査を進めていきたい。

A.研究目的

本戦略研究では、DPC データや NDB 等のレセプトデータ、政府統計個票を分析することによって臨床疫学研究を推し進めることがテーマである。また、本分担研究の目的は、タイトルにも示すとおり研究を円滑に実施するためのデータベース・マネジメントの支援である。そこで、本研究で利用しているデータベースについてその状況を報告することとする。

また、本年度の検討課題として、さらなる分析が行えるために、さらなる標準化された診療情報を利用できるような基盤の整備を検討した。

背景としては、本研究分担者は現在業務(本研究の枠外)として、「電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業」を国立病院機構で取り組んでいる。(参考資料)電子カルテデータの標準化については、平成26年6月24日に閣議決定された「世界最先端IT国家創造宣言」において、地域を超えた国民への医療サービス提供等を可能とする医療情報利活用基盤の構築を目指し、医療情報連携ネットワークについては、電子カルテを含めたデータやシステム仕様の標準化等を行い、平成30年度までに全国への普及・展開を図ることとされている。

しかしながら、電子カルテについては、ベンダーごとで開発が行われ、各病院が使いやすいようにカスタマイズされるなど、電子カルテデータの形式が標準化されないまま普及したことから、電子カルテ上で使用されている病名や医薬品等のコードがベンダーや病院で異なり、標準化の課題となっている。

今回の『電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業(13.0億円)』は、このような問題を解消するため、各病院の電子カルテデータを厚生労働省の定める標準コードに紐付けするデータマッピングを行い、SS-MIX2規格(標

準化ストレージ機能)を用いて電子カルテデータの標準化を実施し、その工程を示したドキュメント(手順書)を作成・公開することを目的としている。今回、本研究においてはこの電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業』の実施結果として生み出されるデータの臨床疫学研究における活用方法の検討及び、その活用に必要な研究基盤についての検討を行った。本研究結果については次年度以降、本研究費内で取り組むべきものと、本研究では予算制約や方向性が異なる等別の研究資金を調達して実施することが望ましいものも含まれる。

B.研究方法・結果

1. SS-MIX 2 標準化において入手することができるデータとその特徴について

SS-MIX 標準化ストレージ内においては、表に示す 36 項目のデータが格納されている。それらは、1 イベントごとに1つのメッセージを構成し、ファイル化されている。

また、国立病院機構における事業においてはこれらのデータに加えてバイタル・サイン(入院中看護師がベットサイドで計測し、温度板等に記載する情報)(必須)と、カルテ記載、退院時サマリーについても収集している。

表 SS-MIX のデータ収集項目

No	データ種別	名称	HL7 メッセージ型
1	ADT-00	患者基本情報の更新	ADT^A08
2	ADT-00	患者基本情報の削除	ADT^A23
3	ADT-01	担当医の変更	ADT^A54
4	ADT-01	担当医の取消	ADT^A55
5	ADT-12	外来診察の受付	ADT^A04
6	ADT-21	入院予定	ADT^A14
7	ADT-21	入院予定の取消	ADT^A27
8	ADT-22	入院実施	ADT^A01
9	ADT-22	入院実施の取消	ADT^A11
10	ADT-31	外出泊実施	ADT^A21
11	ADT-31	外出泊実施の取消	ADT^A52
12	ADT-32	外出泊帰院実施	ADT^A22
13	ADT-32	外出泊帰院実施の取消	ADT^A53
14	ADT-41	転科・転棟(転室・転床)予定	ADT^A15
15	ADT-41	転科・転棟(転室・転床)予定の取消	ADT^A26

16	ADT-42	転科・転棟(転室・転床)実施	ADT^A02
17	ADT-42	転科・転棟(転室・転床)実施の取消	ADT^A12
18	ADT-51	退院予定	ADT^A16
19	ADT-51	退院予定の取消	ADT^A25
20	ADT-52	退院実施	ADT^A03
21	ADT-52	退院実施の取消	ADT^A13
22	ADT-61	アレルギー情報の登録/更新	ADT^A60
23	PPR-01	病名(歴)情報の登録/更新	PPR^ZD1
24	OMD	食事オーダー	OMD^O03
25	OMP-01	処方オーダー	RDE^O11
26	OMP-11	処方実施通知	RAS^O17
27	OMP-02	注射オーダー	RDE^O11
28	OMP-12	注射実施通知	RAS^O17
29	OML-01	検体検査オーダー	OML^O33
30	OML-11	検体検査結果通知	OUL^R22
31	OMG-01	放射線検査オーダー	OMG^O19
32	OMG-11	放射線検査の実施通知	OMI^Z23
33	OMG-02	内視鏡検査オーダー	OMG^O19
34	OMG-12	内視鏡検査の実施通知	OMI^Z23
35	OMG-03	生理検査オーダー	OMG^O19
36	OMG-13	生理検査結果通知	ORU^R01

2. 現在戦略研究で取り扱おうとしている研究データに上記のデータが加わった場合の新たな研究の可能性について

本研究では各種のデータ分析を行い論文化していくことを目標としている。もし、現在本研究班がハンドルしているデータに、SS-MIX データが加わった場合に実現可能となる研究としては以下のものがあげられる。

A-1 市中肺炎の診断と治療

市中肺炎は頻度が高く重症な感染症であるが、その診断法と治療の効果については未だ明らかでない点が多い。例として、血液培養・CRP・心臓バイオマーカー測定の有用性、必要な絶食期間と嚥下訓練の有用性、最適な抗生剤の投与期間、が挙げられる。投薬・処置といった従来の大規模データベース研究で可能であった項目に加えて臨床検査値やバイタル・サイン等を活用することで、詳

細な分析を行い複数の重要な臨床課題を検討する。

A-2 データベース観察研究における時間依存性交絡の調整方法

観察研究において治療内容変更の効果を検証するためには時間依存性交絡の調整が必須であるが、大規模データベースにおいてこれを実現する手法は確立していない。検査値・投薬・処置情報を利用し周辺構造モデルを適用することで交絡を調整する統計手法を確立し、時間に依存する治療に関する分析を可能にする。

A-3 重症敗血症および播種性血管内凝固(DIC)の診断、治療、予後

重症敗血症および DIC は多くの医療資源を必要とする重症疾患であるが、これらに対する検査と治療法の効果に関する研究は十分ではない。また、近年診療の質の向上とともに生存率が上がっている事が報告されているが、生存者の長期予後については不明な点が多い。DPC データ等では病名の妥当性の低さが課題であるが、本研究では臨床検査値を DPC データやレセプトデータと統合することにより、大規模かつ精緻な分析が可能となる。

B-4 筋ジストロフィー・多発性硬化症・ALS 等患者に対するリハビリテーションの効果

神経筋疾患に対するリハビリテーション介入により肺炎や転倒が減少するかについて、確固たるエビデンスは存在しない。国立病院機構はこれらの疾患の入院患者を多く擁しており、検査結果やバイタル・サインの測定により、従来は困難であった入院後に発生した肺炎等の事象を正確に把握しアウトカムとした解析が可能である。

B-5 DPC データと SS-MIX2 の統合により自動算出される APACHE2 スコアの妥当性

APACHE2 スコアは、重症の救急疾患患者の重症度スコアとして多くの研究で使用されている。しかし、スコアリング計算は現在までの大規模データベースでは自動計算することは出来ず、大きな研究の制限となっている。SS-MIX2 と DPC データを統合することで APACHE 2 スコアを算出し、その妥当性を、入院死亡率を用いて検討する。

B-6 検査値を用いたリスク調整スコアの妥当性

大規模データベースにおいて入院時の検査所見を用いた重症度の記述方法として、国外では Acute Laboratory Risk of Mortality Score (ALaRMS) が開発された。リスク調整に有用と考えられるが、本邦での妥当性は明らかではない。ALaRMS の妥当性を検証し、必要な修正を行う。

B-7 心不全患者における入院時のバイタル・サインと NYHA 分類による予後予測

心不全による入院患者の予後を予測する因子として、DPC データから得られる

NYHA 分類の他に、カルテデータから得られる入院時のバイタル・サイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）が重要と考えられている。しかしこれまで入院時バイタル・サインと予後の関連を大規模データにより検討した研究は少ない。

B-8 食道静脈瘤破裂による緊急搬送患者に対する予防的抗菌薬加療の効果

食道静脈瘤破裂による吐血患者への予防的抗菌薬治療は有効であると考えられているが、抗菌薬の選択、投与期間、効果のある患者層については議論がある。

B-9 急性肺障害に対するシベレスタットナトリウムの有用性

シベレスタットナトリウムは、本邦で開発され使用されている急性肺障害の治療薬である。しかし、その有用性は国外の治験で、死亡率に対しては否定的であった。本薬剤により、人工呼吸器の装着時間、血液検査の改善程度、集中治療室の在室期間の短縮、入院医療費の削減につながるかを検討する。

B-12 急性肺炎患者における入院時血中アミラーゼ値と肺炎重症度および予後の関連

急性肺炎診断の簡便な検査法として血中アミラーゼ値は有用である。しかし血中アミラーゼ値と肺炎の重症度および予後との関連は明らかでない。カルテデータから得られる血中アミラーゼ値と、DPC データから得られる肺炎重症度および予後のデータを統合することにより、これらの関連を明らかにできる。

B-13 Chronic critical illness の長期予後

近年集中治療が必要な重症患者の予後が向上していることが報告されている。一方で、慢性的に集学的治療が必要となる患者も少なからず存在し、“慢性重症疾患”という新しい疾患概念が登場した。慢性重症疾患のリスク因子を同定することは医療資源の適切な配分に有用な情報となるが、現在まで慢性重症疾患の明確な定義は存在せず、多施設共同の臨床研究も皆無である。

B-14 術前肝機能と肝切除手術の予後の関連

術前肝機能は肝切除術の予後に影響すると考えられているが、大規模データを用いた研究は少ない。DPC データにおける肝切除の術式および予後のデータと、カルテデータから得られる術前肝機能のデータを統合することにより、術前肝機能と肝切除手術の予後の関連を明らかにする。

C-15 化膿性股関節炎の診断ルール

化膿性股関節炎は早期介入が必要な緊急疾患であるが、良性疾患である反応性股関節炎の鑑別は両者とも小児の跛行の原因でもあり困難である。バイタル・サインや採血での炎症反応はどの程度役に立つのか分析し、正確な診断に役立てる。

C-16 血球減少状態のがん患者に対するリハビリテーション介入実施の安全性

がん患者に対するリハビリテーションが推奨されているが、易感染状態や無菌室管理中にある患者のリハ介入についての安全性は検証されていない。リハ介入とその後の感染症の関連を分析する。

3. 上記を踏まえた臨床疫学研究におけるデータベース整備の方向性について

現在、本研究班で整備しているデータベースについては、本年度発生した日本年金機構の情報流出を受けたセキュリティレベルの見直しも含め、アップデートしていく必要があると考えている。また、その際にも利便性を落とさないよう、かつ低廉なコストで実現できるように検討しなければならない。

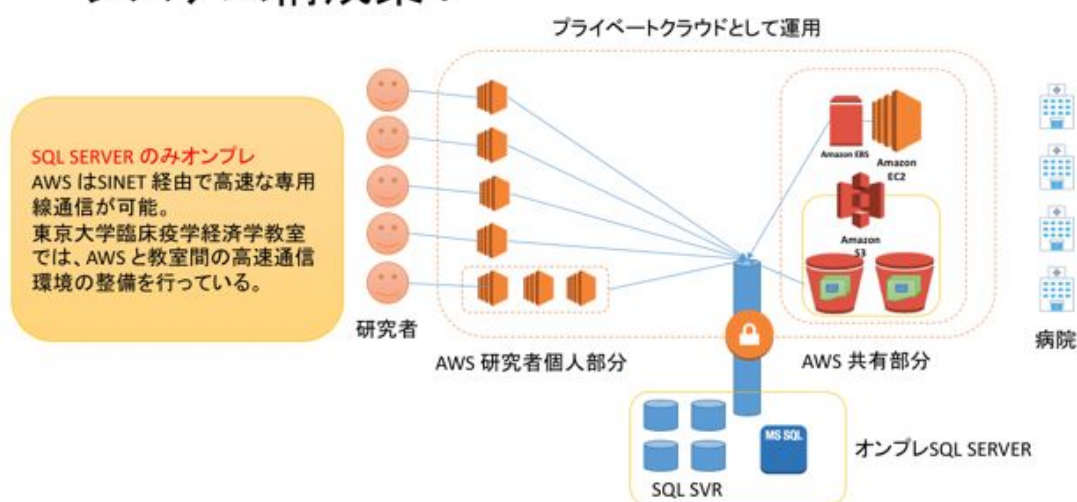
さらに、SS-MIX2 標準データが加わった場合に実施できる研究の幅が大幅に広がるのが想定されることから、そのデータを利用可能にする基盤についての検討も早急に行わなければならないと考えている。

その結果、来年度は図に示したシステム構成案1のような基盤を構築し、研究を継続することとする。また、遠隔地からの接続には、IP-VPNを利用したよりセキュリティの高い接続手段を選択することを検討し、その調整を行っている。システム構成案1に示す構成では、共有部分にかかるコストが300万円/年程度に抑えられるため、維持の可能性が高いものと思われる。

C. 考察・結論

本年度は、本研究に必要な基盤についての検討を行った。引き続き、大規模データベースを用いた臨床疫学研究が発展していくための基盤整備及びその調査を進めていきたい。

システム構成案1



D. 研究発表

I. 論文発表

なし

II. 学会発表

なし

E. 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

参考資料

国立病院機構における電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業について

表紙



電子カルテデータ標準化等のための IT基盤構築事業

1. 事業概要（課題・目的等）

1

【課題・目的】

- 電子カルテデータの標準化については、平成26年6月24日に閣議決定された「世界最先端IT国家創造宣言」において、地域を超えた国民への医療サービス提供等を可能とする医療情報利活用基盤の構築を目指し、医療情報連携ネットワークについては、電子カルテを含めたデータやシステム仕様の標準化等を行い、平成30年度までに全国への普及・展開を図ることとされている。
- しかしながら、電子カルテについては、ベンダーごとで開発が行われ、各病院が使いやすいようにカスタマイズされるなど、電子カルテデータの形式が標準化されないまま普及したことから、電子カルテ上で使用されている病名や医薬品等のコードがベンダーや病院で異なり、標準化の課題となっている。
- 今回の『電子カルテデータ標準化等のためのIT基盤構築事業(13.0億円)』は、このような問題を解消するため、各病院の電子カルテデータを厚生労働省の定める標準コードに紐付けするデータマッピングを行い、SS-MIX2規格(標準化ストレージ機能)を用いて電子カルテデータの標準化を実施し、その工程を示したドキュメント(手順書)を作成・公開することを目的としている。

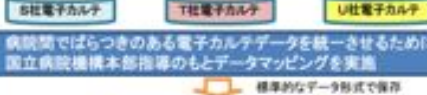
【国立病院機構が実施する理由】

- 国立病院機構には、複数のベンダーの電子カルテが導入されており、病院の規模や取り扱う疾病領域も多様であることから、標準化に必要な情報を網羅することができ、病院に対するガバナンスも働くことから、他の医療機関においても活用可能なドキュメントの作成が可能であり、当該事業に適している。

事業内容

主要なベンダーや多くの疾病領域について対応可能な精度の高いドキュメントを作成するために、20病院で電子カルテデータ標準化事業を行う。

病院間でばらつきのある電子カルテデータを統一させるために国立病院機構本部指導のもとデータマッピングを実施



SS-MIX2標準化ストレージ

ドキュメント(手順書)の作成

標準化のメリット

現在収集が行われているレセプトやDPCデータは、病名や投薬・検査などの実施状況などの情報は把握できるが、投薬後の患者の状態や検査値等を把握することができない。それに対し電子カルテデータは、投薬後の患者の状態や検査値等まで把握できるため、標準化により電子カルテデータを収集できる環境を整備することにより、医療の内容とその結果(医療の効果)を比較・分析することが可能となる。

ドキュメント(手順書)の作成の効果

現在の電子カルテはベンダー独自で開発され、病院ごとにカスタマイズされてしまっているため、データ形式が標準化されていない中、当該事業のドキュメントを活用することにより、標準化が可能となる。

他の医療機関が電子カルテを導入するに当たり、当該事業で作成したドキュメントを活用することにより、作業を単純化できるため、専門的な知識を要することなく標準化を実施することが可能となる。また、事業実施後に標準化の作業工程を見直すことで、工期及び費用の抑制が可能となる。

2. 予算要求趣旨が「標準化」となった理由

H26.6.24閣議決定「日本再興戦略」改訂2014(抜粋)

医療IT活用インフラの整備の観点から、地域の診療所との連携に必要な共通基盤として機能できるよう、国立病院機構等におけるクラウド化を推進する

NHOにおいて医療情報連携ネットワークの普及促進に貢献できることを検討

地域連携ネットワーク構築、拡大について、NHOがイニシアチブをとることは困難

貢献できること

- ① NHO病院は全国47都道府県に存在 ⇒ ・全国展開できる仕組みづくり
- ② 一法人であること ⇒ ・個人情報保護法の適用
・ガバナンス

NHOにおいてデータの標準化を実施し、その成果（手順書）を作成・公開により他の医療機関でも手順書の利用が可能となり、標準化の普及促進が図られる
⇒日本の医療に貢献できる

実証事業 プラス 普及促進事業

SS-MIX2を用いたIT基盤構築事業 参加病院一覧（41病院）

ベンダ・病院種別分布

	500床以上	350～499床	349床以下	複合（その他）	障害病床中心	総計
富士通	6病院 金沢医療、名古屋医療、大阪医療、九州医療、長崎医療、熊本医療	5病院 横浜医療、相模原、千葉医療、小倉医療、別府医療	1病院 南和歌山医療	6病院 北海道医療、西群馬、東京、村山医療、長良医療、福岡東医療	4病院 東埼玉、医王、三重、広島西医療	22
日本電気		2病院 北海道がん、埼玉	1病院 茨城上田	3病院 旭川医療、那広、高知	1病院 仙台西多賀	7
ソフトウェア・サービス		5病院 高崎総合、四国がん、九州がん、姫野医療、鹿児島医療	1病院 米子医療		1病院 高松医療	7
亀田医療情報				2病院 西新潟中央、敦賀医療		2
SBS		1病院 静岡医療			1病院 天竜	2
日本IBM	1病院 仙台医療					1
総計	7	13	3	11	7	41

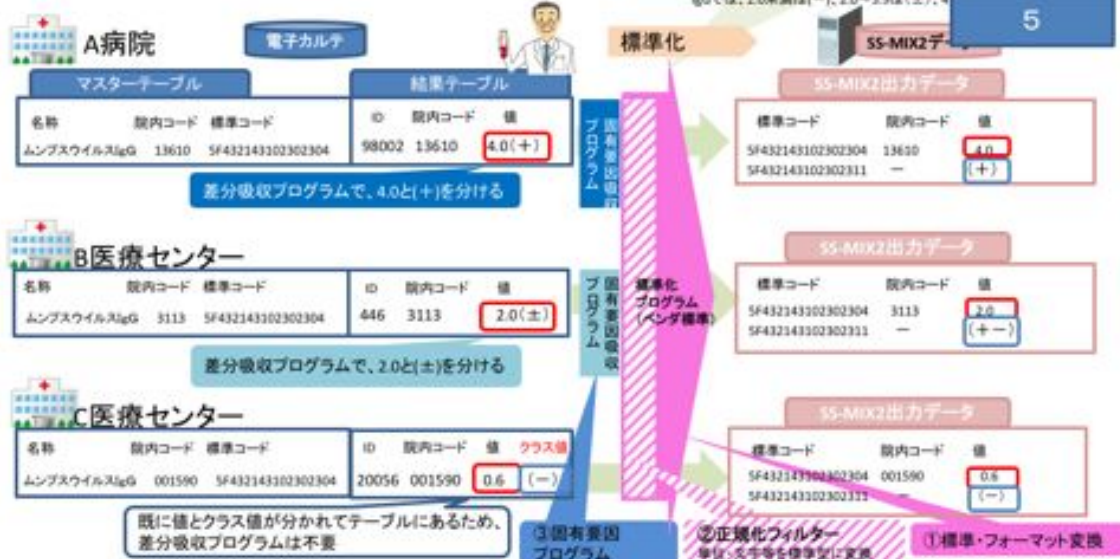
地域毎



4. SS-MIX2変換プログラムの構成

値の表記が、病院独自[例：値＋クラス値が一体化]となっているため、差分吸収プログラムで別々に表示する。

※クラス値とは、基準値をもとに値を規定(例えば、ムンプスウイルスIgGでは、2.0未満は(-)、2.0～3.9は(±)、4.0以上は(+))



■ ①②の標準化プログラムは他の医療機関でも使用可能な汎用的なもの。

■ ③の固有要因プログラムについては病院固有のもの。

各ベンダーが構築する標準化プログラムに固有要因プログラム③の機能が含まれていると、病院独自の仕様となり汎用化できないため、普及促進を図る手順書としての品質は不可。

→今回の事業では、複数病院で標準化プログラムを運用して、それが汎用的なものであること(病院固有の変換機能が入っていないこと)を確認する。①②③のプログラムの著作権はベンダーにあるためNHOはコード等中身を見ることは不可、NHOは出力結果により汎用性を確認する

3. 本事業の成果物 (H28年3月時点でできること)

独立行政法人
国立病院機構

6

- 41病院において「SS-MIX2標準化ストレージ仕様書Ver.1.2c」完全準拠かつ標準コードを付与し、運用開始
- 他の医療機関において利用できるSS-MIX2 (1.2c) 版のモジュールを導入するための作業手順書作成、公開
- 1.をとりまとめたデータベースの構築
該当41病院
来院患者ベース 90万人/年、17,837病床

6

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

国内外の大規模保健医療データベースの運営と利活用の状況

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医療情報学 教授 大江和彦
研究分担者 東京大学大学院医学系研究科保健社会行動学 教授 橋本英樹

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 助教 松居宏樹
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 笹淵裕介
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

研究要旨

本研究の目的は大規模保健医療データベースの運営と利活用の状況を検討し、「大規模医療データベース研究センター」設立へ向けてどのような課題が存在するのかを整理することである。具体的には、国内外の大規模データベースについて、文献等のレビューやPubMed検索による各データベースを用いた研究の論文数調査等を通じて、各データベースを用いた研究のアウトプットの状況や、データベースの運営体制、データの利活用促進の状況等々についての現況を把握し、今後詰めるべき課題について検討した。

A. 研究目的

無作為化比較試験は治療方針や医療政策の決定におけるエビデンスのゴールドスタンダードである。しかし、費用・倫理面・その他の理由から無作為化比較試験を行うことが不可能な場合も多い。さらに、無作為化比較試験の多くは非常に厳格な組み入れ基準を設けており、その結果の一般化可能性は必ずしも高くない。このような背景から、実臨床を反映した既存のデータを二次利用した観察研究の重要性が近年見直されてきている。特に医療費の支払い情報を収集したデータベースや一部の疾患・手術などのレジストリーは規模も大きく、世界各国で研究利用のための整備が進んでいる。

戦略研究における我々の研究班は、DPCデータ、医療施設調査等の政府統計、JMDCデータ、米国NISデータ等の既存の大規模データを駆使して、運動器疾患・呼吸器疾患・がん・脳卒中等の臨床疫学・経済分析を進めている。27年度の1年間ですでに多くの研究成果を上げている。

戦略研究が終了しても、大規模データを永続的に取得し、データ・アーカイブを維持・管理し、多くの研究者の利用に供し、データベース研究を持続的に推進

するための、ソフト面・ハード面の体制維持・強化が必要となる。そこで本研究班は27年度研究において、関連する多くの組織・団体との連携による「大規模データベース研究センター(仮称)」設置に向けた構想に着手した。

本年度は、国内外の既存の大規模データベースについて、文献等のレビューやPubMed検索による各データベースを用いた研究の論文数調査等を通じて、各データベースを用いた研究のアウトプットの状況や、データベースの運営体制、データの利活用促進の状況等々についての現況を把握し、今後詰めるべき課題について検討した。

B . 研究方法

(1) 文献等レビュー

PubMed 検索により、国内外の既存大規模データベースについて解説した文献を収集した。「large」「healthcare database」「secondary data」などをキーワードに一次検索を行い、Title/Abstract の情報を確認して該当する論文のハンドサーチを実施した。

また、日本の DPC(Diagnosis Procedure Combination)データ、NDB データ、日本外科学会 National Clinical Database(NCD)、アメリカの CMS (Center for Medicare and Medicaid)データ、HCUP (The Healthcare Cost and Utilization Project)データ、イギリスの Clinical Practice Research Datalink (CPRD)について、ホームページなどの公開資料を収集し、以下の点についての情報を収集・整理した。

運営主体や運営形態

データの availability やデータ利用の手続き

研究支援体制

(2) 各国の大規模データベースを用いた研究のアウトプット

日本 DPC、NDB、NCD、アメリカの CMS、HCUP、イギリスの CPRD について、PubMed による検索を行い、論文出版数を推計した。データベースの正式名称、略語、国名、データベースの開始年度を組み合わせた検索式を使用した。

C . 研究結果

(1) 文献等レビュー

検索された文献のうち、7 文献を厳選した。

臨床疫学研究に用いられるデータは Primary 及び Secondary データに分けられる。Primary データは特定のリサーチクエスチョンに答えるために収集したデータであり、Secondary データは他の目的で収集されたデータを別のリサーチクエスチョンに答えるために再利用されるものである¹。Secondary データはさらにレジストリー及び診療報酬請求データにわけられる²。データの複雑さ、規模、種類、質、入手にかかるコストや時間はデータベースによってかなり異なる¹。従って、研究者は自分のアイデアを実際に研究するにあたり、どのような Secondary データが適しているのか、どうすればそのデータが手に入るのか、自身が利用する

Secondary データはどのような性質かを知っておく必要がある³。大規模で複雑なデータの利用になれていない研究者のためにオンラインでデータの概要を見られるものも存在する³。

個々のデータベースを解説したレビュー論文なども散見される^{2,4-7}。各データベースの概要について、以下に整理する。

1) NDB

国内の全ての診療報酬請求データと全ての特定健診・保健指導のデータが含まれるデータベースである。

(i) 運営主体や運営形態

データベースの保有主体は厚生労働大臣であり、運用は厚生労働省が行っており、データの収集からデータベースの構築・運用を国内の企業に委託して運用を行っている。

(ii) データの availability やデータ利用の手続き

データ利用は、以下の2つの目的に限定されている。

i) 国内行政機関の政策立案の基礎資料とするために利用する。

ii) 国内の研究機関に所属する研究者が研究目的で利用する。

これ以外の営利目的やマーケティング目的での利用は認められていない。いずれの利用に際しても、厚生労働省が所管する「有識者会議」においてその利用目的と利用方法について審査を受け、利用が許可されなければならない。

データは、厚生労働省から委託を受けた企業から提供される。この際いくつかの提供形式が存在する。

サンプリングデータセット

全データから単月分データを抽出し、稀少症例をマスクした匿名化データ

特別抽出

全データからデータを利用者の希望に基づいて抽出したデータ

オンサイトセンターでの利用

全データに国内に3か所設置されたセキュアサイトでアクセスできる。

については、厚生労働省が定める高いセキュリティ要件を満たす空間を利用者が準備し、その空間以外でのデータ利用はできない。

(iii) 研究支援体制

データ・ハンドリング、データ分析のサポートなど、研究を支援する体制はない。

3) NCD

(i) 運営主体や運営形態

一般社団法人 National Clinical Database が運営主体である。

(ii) データの availability やデータ利用の手続き

NCD公式ホームページによると ”NCD データ利用に関しては各学会に直接お問

い合わせください”とある。各学会とは日本外科学会を基盤とする外科系諸学会（日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本血管外科学会、日本呼吸器外科学会、日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会、日本乳癌学会、日本消化器外科学会、日本小児外科学会）と日本脳神経外科学会、日本病理学会を指している。

NCD の主要な目的の一つが、各施設、各外科医の医療水準評価を行い個々にフィードバックすることとなっている（2014 岩中ら）。各施設の登録データに基づき術中死亡率、合併症発生率等の予測、各施設診療科の死亡率や合併症発生率などのパフォーマンスなどが数値でフィードバックされる。これらの情報は、医療のリスクマネジメントや術前カンファレンスやインフォームドコンセントに活用されることが期待されている。ホームページ上にも”フィードバック機能（リスクカリキュレーター等）やデータ利活用のサービスをご利用いただけます”と記載がある。リスクカリキュレーターでは、登録データに基づいて構築されたリスクモデルを用いて、術中死亡率や合併症発生率等の予測値を計算できる。

個々の研究者が個別の研究テーマについて個票データを利用申請する仕組みについて、公開されている情報は検索されなかった。

(iii)研究支援体制

ホームページ上には研究支援体制についての記載はなかった。

4) CMS

(i)運営主体や運営形態

ResDAC (research Data Assistant Center)は、ミネソタ大学公衆衛生学部医療政策・管理学科 (School of Public Health, Division of Health Policy and Management, University of Minnesota) に置かれた非営利独立組織であり、CMS データ (Medicare/Medicaid データ)を利用する研究者に対する支援を行う。ResDAC は CMS の契約事業者 (contractor) という位置づけである。

Medicare ならびに Medicaid のレセプトデータを利用するにあたり、研究者がデータを利用する際に支援を行う医療研究データ使用センターである。

(ii)データの availability やデータ利用の手続き

Research Identifiable Files (RIF : 個人レベルのデータ), Limited Data Set files (LDS : 個人レベルのデータだが、いくつかの変数はダミー化や範囲に置き換えられている), Public Use Files (PUF : 集計データ)の3種類があり、粒度が細かいほど利用の制約が大きくなる。データ利用申請書を Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)へ提出し審査を受ける。RIF を利用する場合、申請書類は ResDAC を通して CMS へ提出する。その他のデータは研究者が直接 CMS へ提出する。

(iii)研究支援体制

ResDAC 内に CMS へのデータ利用申請書類の作成支援、データ処理等の研究支

援などのスタッフが専任で支援に当たる。また、データの理解やどのように研究を行うかをトレーニングするためのワークショップを無料で開催している。

5) HCUP

(i) 運営主体や運営形態

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)がスポンサーとなって主導している各種プログラムの一つ。

(ii) データの availability やデータ利用の手続き

HCUPには計7種類のデータベースが含まれ、最も大きいものがNational Inpatient Sample (NIS)である。連邦政府、州政府、医療業界が連携してデータベースを構築している。これらのデータベースはほとんどがHCUP Central Distributorを通して購入できる。購入に際して15分程度のHCUP Data Use Agreement (DUA) training courseを受講する必要がある。

(iii) 研究支援体制

ICDコードやCurrent Procedural Terminologyコードから疾患や手技を分類する各種ソフトウェア、オンラインのチュートリアルなどがHCUPのホームページから利用できる。

6) CPRD

(i) 運営主体や運営形態

政府機関(UK Department of Health)が運営主体で、the National Institute for Health Research (NIHR) and the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)の基金も使用している。

(ii) データの availability やデータ利用の手続き

ISAC (Independent Scientific Advisory Committee)に研究計画書を提出する。

研究計画書のガイドラインは下記リンク参照。

https://www.cprd.com/_docs/ISAC%20Guidance%20for%20applicants%20June%202015v.7_Final.pdf

CPRDライセンスを受けるには規定のトレーニングを受ける必要がある。特に海外での使用制限などの記載はない。詳細は次のリンクを参照。

https://www.cprd.com/_docs/CPRD%20Access%20Licence%20Template.pdf

病院の入院・外来情報、救急外来情報、画像情報、がん登録、死亡個票などのデータと既にリンク済である。詳細は下記の通り。

Hospital Episode Statistics (HES) Admitted Patient Care (HES APC) data

HES Outpatient (HES OP) data

HES Accident and Emergency (HES A&E) data

HES Diagnostic Imaging Dataset (HES DID)

Death Registration data from the Office for National Statistics (ONS)

Cancer Registration data from Public Health England (PHE)

Cardiovascular disease registry data from the Myocardial Ischaemia National Audit

Project (MINAP)

Measures of relative deprivation at Lower Layer Super Output Area (LSOA) level, based on patient and practice postcode

利用料金については、システム利用時間、データ利用の範囲で異なるためメール(kc@cprd.com) で問い合わせることとなっている。

(iii)研究支援体制

公式ホームページには詳細な情報はない。

(2) 各国の大規模データベースを用いた研究のアウトプット

1) DPC

キーワードを 1 . "Diagnosis Procedure Combination" AND (japan OR japanese) と、
2 . "Diagnosis Procedure Combination"で行った。

1 . 2 のどちらの検索キーワードでも、2015 年 47 件、2014 年 40 件、2013 年 22 件、合計 217 件であった。

2) NDB

検索キーワード “NDB AND (japan OR japanese)”などで検索を行ったが PubMed では検索されなかった。

3) NCD

NCD 開始が 2010 年以降であること、NCD という略語が他分野の略語にも引っかけってしまうため次の検索式を選択した。 ”((2010:3000[Date - Publication])) AND ("National clinical database" AND (japan OR japanese))”

2015 年 10 件、2014 年 13 件、2011 年以前は 7 件の合計 33 件であった。

4) CMS

"medicare data""medicaid data"で検索すると 2015 年 108 件、2014 年 112 件、2013 年 91 件、合計 1180 件が検索された。

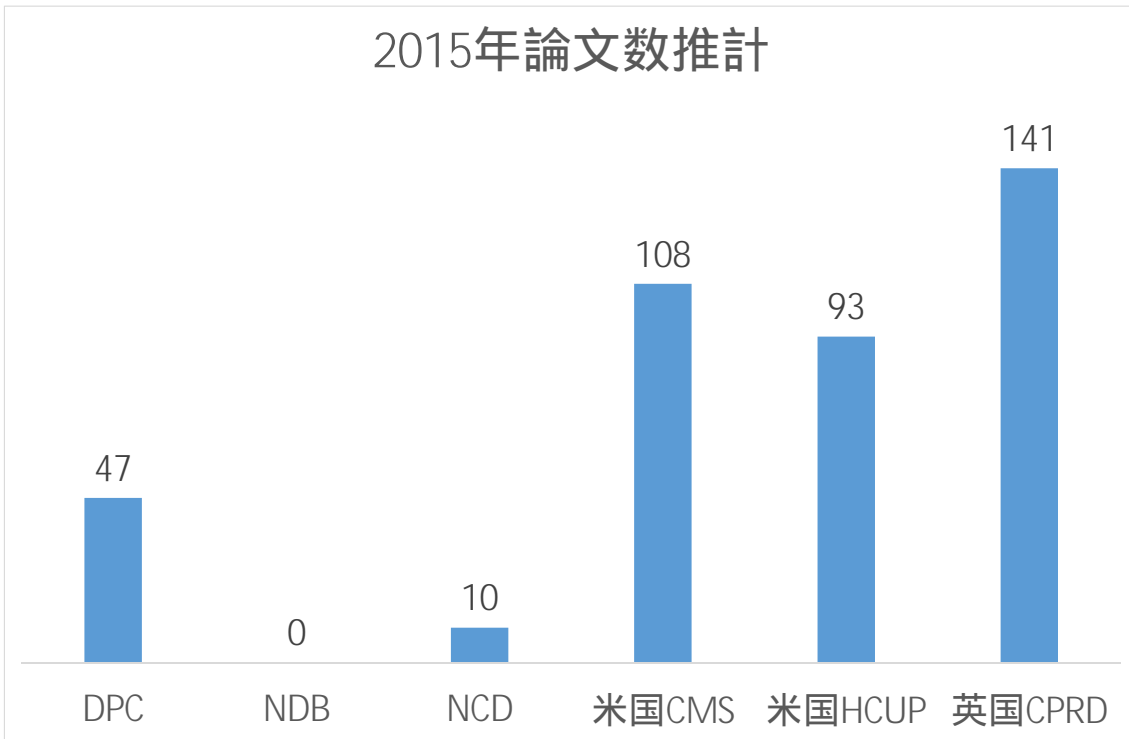
5) HCUP

”Healthcare Cost and Utilization Project” AND ("united states" OR US) で検索すると 2015 年 93 件、2014 年 93 件、2013 年 86 件、合計 853 件検索された。

6) CPRD

"Clinical Practice Research Datalink"で検索すると 2015 年 141 件、2014 年 95 件、2013 年 47 件、合計 413 件検索された。

2015年論文数推計



D. 考察

大規模データはそのハンドリングやデータ分析に知識と経験を要する。そのため、データ利用促進には研究者へのサポートが不可欠である。各国の大規模保健医療データベースの運営や利活用状況について文献レビューを中心に整理した。

海外文献では、利用可能な大規模データの解説やレビューなどが出版されていた。しかし、日本の大規模データベースの各研究者による利用可能性について紹介した文献や資料は少なかった。

データベース毎の出版数を調べた結果、アメリカ、イギリスでは大規模データベースを用いた研究のアウトプットは多く、それぞれのデータベースから年間100本前後の学术论文が出版されている。日本の大規模データベースのうちDPCデータが最も学術的成果を挙げているものの、アメリカ・イギリスのデータベースに比較すると論文数の上ではまだ少ない。一方、NDBを用いた英文原著論文はまだほとんどないというのが現状である。NCDについては、外科系疾患に関する臨床研究のアウトプットが今後増えていくと考えられる。

本研究班は、戦略研究という枠組みの中で、DPCデータをはじめとする大規模データベース研究の普及を進めているところである。戦略研究が終了しても、大規模データを永続的に取得し、データ・アーカイブを維持・管理し、多くの研究者の利用に供し、データベース研究を持続的に推進していくための、ソフト面・ハード面の体制維持・強化が今後の課題である。そこで本研究班は、28年度末で終了する戦略研究のその後を見据え、関連する多くの組織・団体との連携による「大規模データベース研究センター(仮称)」設置に向けた構想に28年度以内にま

とめる方針である。

本研究結果から、特に米国のCMSデータの管理を行うResDACの仕組みが、「大規模データベース研究センター(仮称)」設置に向けた構想が最も参考になると考えられた。政府が収集にかかわるデータを、アカデミアが主体となって研究利用促進をはかり、研究者を支援するシステムが、「大規模データベース研究センター(仮称)」設置構想の根幹に位置付けられると考えられる。その上で、日本のデータ収集の状況や各関連組織・団体との連携体制のあり方も踏まえ、日本独自のスタイルの「大規模データベース研究センター(仮称)」を構築することが肝要である。同センターを通じて、データベース研究の円滑な運営をはかり、データの研究利用を飛躍的に促進させ、日本初のエビデンスを量産することを目指すものである。

E . 結論

アメリカ、イギリスでは大規模保健医療データベースを二次利用した観察研究が既にさかんに行われている。また、データベース同士をリンクした情報も提供されている。日本は、大規模データベース研究数が近年増加しているものの、アメリカ・イギリスと比較してみると非常に少ない。米国 ResDAC や英国 CPRD のシステムを参考にしつつ、日本独自の「大規模データベース研究センター(仮称)」設置に向けた構想を、関連する多くの組織・団体とも連携し、28年度以内にまとめる方針である。

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

文献

1. Hannah W, et al. Health services research in critical care using administrative data. *J Crit Care* 2005;20:264-9
2. Andrew JP, et al. Database and registry research in orthopaedic surgery. Part I: Claims-Based Data. *JBJS* 2015;97:1278-87
3. Alexander KS, et al. Conducting high-value secondary dataset analysis: an introductory guide and resources. *J Gen Intern Med* 2010;26:920-9
4. Colin R, et al. Using existing data to address important clinical questions in critical care. *CCM* 2013;41:886-96
5. Sunitha M, et al. Applicability of large databases in outcome research. *J Hand Surg* 2012;37A:1437-46
6. Andrew JP, et al. Database and registry research in orthopaedic surgery. Part II: Clinical Registry Data. *JBJS* 2015;97:1799-808
7. Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Clinical Epidemiology and Health Services Research using the Diagnosis Procedure Combination Database in Japan. *Asian Pacific Journal of Disease Management*. 2013;7:19-24
8. NCD. <http://www.ncd.or.jp/>
9. 厚労科研有識者会議資料.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000va02-att/2r9852000000va4b.pdf>
ResDAC. <http://www.resdac.org/>
HCUP. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/>
10. CPRD. <http://www.cprd.com/intro.asp>
11. LSHTM Electronic Health Records Research Group.
<https://www.lshtm.ac.uk/eph/ncde/ehresearchgroup/>
12. 岩中督, 宮田裕章, 友滝愛. National Clinical Database の構築と現状. *日小外会誌*. 2014;50:505.