

急性期病院の認知症入院患者における入院後合併症の発症パターン解析

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学 教授

研究協力者 市川 智光 東京医科歯科大学大学院 博士課程

研究要旨

我が国における認知症患者は今後もさらに増加することが予測されている。認知症患者の入院期間は、非認知症患者よりも長いことが報告されており、我が国の入院医療資源を検討する上で政策的に重要な課題となっている。認知症患者は環境変化に対して適応力が低いことから、入院という特殊環境において入院時には有しなかった合併症を発症する可能性が示唆されている。本研究は、急性期病院における認知症入院患者と対照群の入院後合併症の有病率、および入院後合併症の発症疾患の組み合わせ(パターン)を評価することを目的とした。

DPC調査データを用い、2012年4月～2013年3月に入院した65歳以上の初回入院患者数897,074名を分析対象とした。65歳以上認知症患者26,189名をケース群とし、年齢と性別でマッチングした65歳以上非認知症患者130,945名を対照群とした。入院後に生じた合併症は、DPC調査データに含まれる合併症項目を集計した。また、認知症患者の入院後合併症のパターン抽出は主成分分析により行った。

この結果、非認知症入院患者と比較して、認知症入院患者が入院後に発症する合併症の有病率が血管系疾患や代謝系疾患において多いことが明らかになった。また、認知症入院患者に特に見られる入院後合併症のパターンとして誤嚥性肺炎と嚥下障害の合併、褥瘡、筋萎縮、がん、貧血の合併、せん妄と精神疾患・神経疾患の合併が非認知症入院患者と比較して多く見いだされた。本研究の結果をもとにして、認知症入院患者の入院中の合併症発症について更なる検討を進める必要があると考える。

A. 研究目的

高齢者人口の増加に伴い、我が国の認知症患者は今後もさらに増加すると予測されている。認知症を持つ入院患者は、認知症を持たない入院患者と比較して長い在院日数を示すことが報告がされている。認知症患者の入院期間の長期化は、今後の我が国の入院医療資源を検討する上で政策的に重要な課題となっている。

在院日数が長期化する要因の一つに、認知症患者が環境変化に対して身体的、精神的に脆弱であり、病棟という特殊な環境のもとで多くの疾病を発症する可能性が示唆されている。非認知症入院患者と比較した際の認知症入院患者の入院後合併症についての先行研究では、認知症入院患者がより多くの合併症を発症するという研究がある一方、対峙する結論を示す研究結果もあり明確な結論がつけられていない。

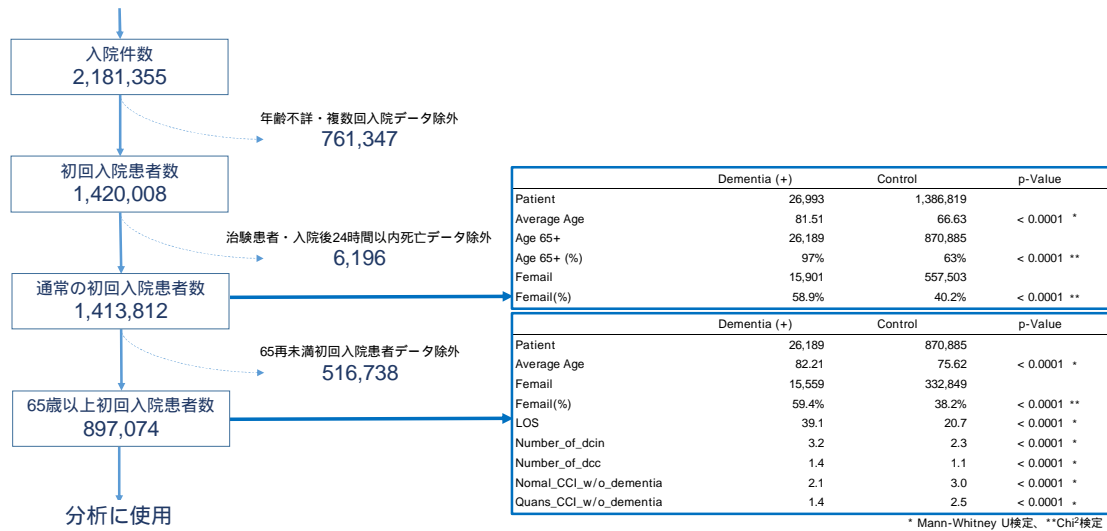
認知症入院患者が入院中の治療や入院環境の変化によって発症する合併症の傾向を理解することは、今後増加する認知症入院患者を扱う急性期医療にとって重要であると考えられる。そこで、本研究では、急性期病院における認知症入院患者と対照群の入院後合併症の有病率を調べ、入院後合併症の発症パターンを評価することを目的とした。

B. 研究方法

対象患者

2012年4月～2013年3月のDPC調査データを用いた。初回入院患者以外の入院記録、治験患者、入院後24時間以内死亡患者を除外し、その後65歳以上の患者を抽出することで65歳以上初回入院患者数897,074名を分析対象とした。この分析対象に含まれる65歳以上認知症患者26,189名をケース群とし、年齢と性別でマッチングした65歳以上非認知症患者130,945名を対照群とした。マッチングの際にはランダム化による抽出を行った。

図1 DPC調査データから分析対象患者の抽出までの流れ



対象疾病

入院後に生じた合併症は、DPC調査データに含まれる合併症項目を集計した。分析対象とする疾病は、併存疾患に関する先行研究(Bauer et al. 2014, Cathy C. 2006, Ciovanni Z. 2011, Hern R. 2013, Schäfer et al. 2010)において評価に用いられた疾病を用いた。

統計解析

2群の比較は、比率の場合Chi²検定、連続変数の場合はMan-WhitneyのU検定を用いた。多項目の検定では、Bonferroni法により有意水準の調整を行い評価した。すべてのロジスティック回帰分析では性別・年齢を調整した。また、認知症患者の入院後合併症のパターン抽出では、探索的に主成分を求めるため、バリマックス回転による主成分分析を行った。主成分は、ガットマン・カイザー基準にもとづき固有値1以上を採用した。また、主成分負荷量の0.35以上の値を採用した。主成分分析の結果はKaiser-Meyer-Olkin(KMO)指標により評価した。トウェアはSPSS ver22を使用した。

C. 結果

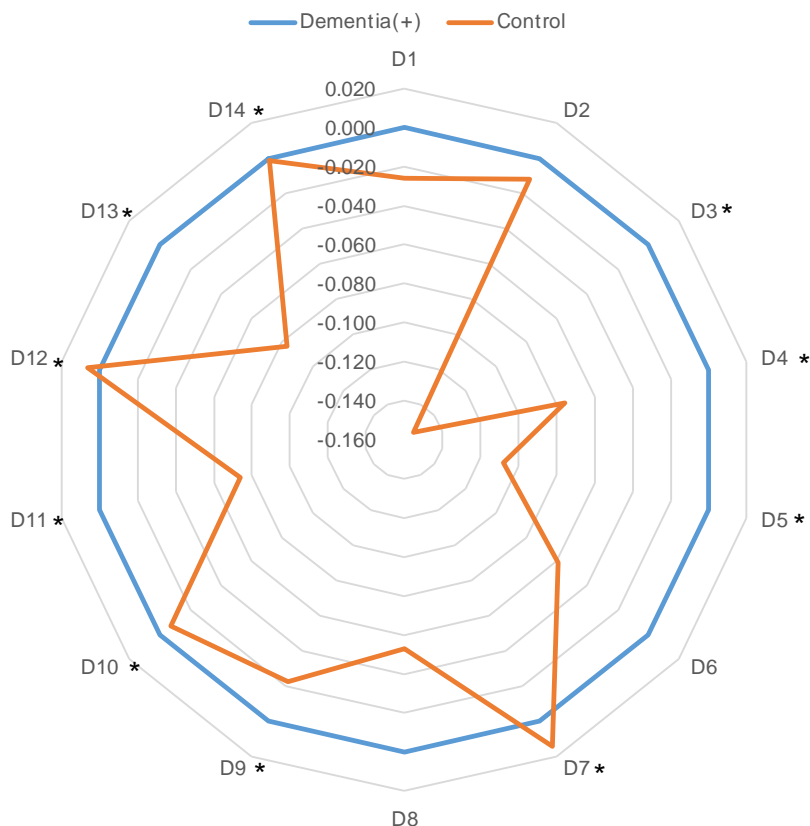
表1 入院後合併症の有病率

Table: Prevalence of diagnosed complication during hospitalization of dementia patients and control subjects

Diagnosed Comorbidity	Dementia (+) N=26,189	Control N=130,945	p-value
Cerebral ischemia/Chronic stroke	2.8%	1.9%	<0.001
Cancer (all)	5.5%	6.2%	<0.001
Hypertension	3.7%	2.9%	<0.001
Diabetes	1.1%	0.8%	<0.001
Coronary artery disease	1.5%	1.6%	0.796
Chronic gastritis/Gastroesophageal reflux disease	10.9%	10.5%	0.030
Lipid metabolism disorders	2.1%	1.9%	0.017
Cardiac arrhythmias	1.8%	1.8%	0.846
Epilepsia	1.2%	0.6%	<0.001
Cardiac insufficiency	1.5%	1.6%	0.260
Deglutition disorder	4.7%	2.5%	<0.001
Psychotic/neurotic disorders	2.4%	1.1%	<0.001
Fluids/electrolyte disorders	2.3%	1.5%	<0.001
Coma	0.4%	0.2%	<0.001
Anemia	3.2%	3.5%	0.002
Astriction	7.2%	6.8%	0.016
Insomnia	5.2%	4.0%	<0.001
Atherosclerosis/Peripheral arterial occlusive disease	0.9%	0.8%	0.093
Parkinson's disease	0.5%	0.1%	<0.001
Atsthma/chronic obstructive pulmonary disease	0.9%	1.0%	0.432
Hemiplegia	0.4%	0.3%	0.002
Prostatic hyperplasia	0.9%	0.6%	<0.001
Renal insufficiency	0.5%	0.5%	0.583
Fractures and injuries	1.6%	0.9%	<0.001
Depression	0.9%	0.4%	<0.001
Musclar atrophy	8.4%	4.7%	<0.001
Osteoporosis	0.9%	0.7%	0.002
Aspiration pneumonitis	3.9%	2.0%	<0.001
Lower back pain	1.9%	2.4%	<0.001
Pneumonia	2.8%	2.0%	<0.001
Thiroid dysfunction	0.5%	0.4%	<0.001
Urinary-tract infection	3.1%	1.7%	<0.001
Purine/pyrimidine metabolism disorders/Gout	0.6%	0.6%	0.075
Decubital ulcer	1.1%	0.5%	<0.001
Delirium	1.5%	0.5%	<0.001

非認知症入院患者と比較して、認知症入院患者は分析対象とした35疾患の中で24疾患に関して、有病率が高いとの結果を得た。疾患を個別に見ると、血管系疾患(脳卒中、冠動脈障害、心不全、不整脈)や代謝系疾患(脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、プリン・ピリミジン代謝異常)については、認知症患者の入院後合併症が多いという結果となった。一方、認知症患者では、がんや腰痛は疾患として入院中に合併症として診断されにくい傾向にあるという結果を得た。

図2 認知症患者とコントロールの主成分スコア



*Bonferroni 調整後の有意水準で有意 ($p < 0.05$)

認知症患者の入院後合併症のパターンを抽出するために求めた主成分次元について、認知症患者とコントロール群を比較したところ、図2に示すように下記の主成分軸に関して有意な差異が生じていた。

- D3: 誤嚥性肺炎と嚥下障害、褥瘡が見いだされるパターン
- D4: 筋萎縮、がん、貧血が生じるパターン
- D5: せん妄と精神疾患・神経疾患が生じるパターン
- D11: てんかん発作と前立腺肥大が生じるパターン
- D13: パーキンソン病とうつが生じるパターン

D. 考察

血管系疾患や代謝系疾患の入院後合併症の有病率が認知症入院患者で高い点については、認知症患者が自覚症状を訴えることなく病状が進行し、入院中の検査により疾患を持つことが明らかとなったものと考えられる。一方、認知症入院患者において、がんや腰痛の合併症の有病率が低かったことは、主訴を訴えにくい認知症患者のこれら疾病が入院中に診断されにくいという可能性を示唆するものと考えられる。

合併症の発症時の組み合わせを解析した結果からは、誤嚥性肺炎と嚥下障害、褥瘡にみられるように入院中の虚弱の進行に伴う合併症や、せん妄と精神疾患・神経疾患の組み合わせのように入院環境への適応が進まずに認知症患者が精神的に混乱をしていることを示唆するパターンが現れていると考えることができる。

E. 結論

本研究において分析対象とした疾患について、認知症入院患者は非認知症入院患者と血管系疾患や代謝系疾患を

多く有していることが明らかとなった。また、入院後合併症の発症パターンからは、認知症患者が入院環境で抱える問題点が明らかとなった。今後の認知症患者の入院環境を検討する上での示唆を示すものと考えられる。今後、本研究の結果をもとにして、認知症入院患者の入院中の合併症発症について更なる検討を進める必要があると考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

該当せず

Non-HIV ニューモシスチス肺炎に対する ST 合剤のステロイド併用治療効果

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学 教授

研究協力者 井上紀彦 国立病院機構本部 研究員、東京医科歯科大学 大学院生

研究要旨

本研究は、non-HIV 患者のニューモシスチス肺炎(PCP)を ST 合剤で治療する際にステロイド併用の効果があるか解析を行った。PCP は免疫抑制状態に置かれやすい患者(血液をはじめとする腫瘍、造血幹細胞や臓器の移植、原発性免疫不全、HIV、ステロイド服用、生物学的製剤の使用)で発症しやすく、致命率が未治療ではほぼ 100%、治療しても 20%程度の死亡率である。HIV 患者では PCP 治療にステロイド併用が推奨されているが、non-HIV 患者の PCP では効果の有無について両面の結論の文献が幾つか出ているが、RCT が無く、決定的なエビデンスはまだ出されていない。

DCP データの 2010 年～2015 年のデータから「B59 ニューモシスチス肺炎」で 18 歳以上の患者を抽出し、30 日間の総死亡をメインアウトカムとして Cox 回帰分析による解析を行った。リアルワールド・データであるため、研究対象の要素が非常にヘテロな集団であった。因果効果を正確に推定するため、交絡除去として傾向スコア法を用いる予定である。

A. 研究目的

本研究は、non-HIV 患者のニューモシスチス肺炎(PCP)を ST 合剤で治療する際にステロイド併用の効果があるか解析を行った。PCP は免疫抑制状態に置かれやすい患者(血液をはじめとする腫瘍、造血幹細胞や臓器の移植、原発性免疫不全、HIV、ステロイド服用、生物学的製剤の使用)で発症しやすく、致命率が未治療ではほぼ 100%、治療しても 20%程度の死亡率である。HIV 患者では PCP 治療の際にステロイド併用を行うことが推奨されているが [1]、non-HIV 患者ではまだ結論が出ていない。30 人程度の小規模な観察研究 [2] がいくつかと、その少数の観察研究を対象にメタ・アナリシス、システマティック・レビューを行った研究が存在するが、このメタ・アナリシスは介入群と対照群で背景因子のバイアスや交絡が全く処理されておらず、エビデンスとしては低い。

B. 研究方法

2010 年～2015 年の DPC 入院患者データから、ニューモシスチス肺炎の治療を行われた 18 歳以上、non-HIV の患者を解析対象とした。患者背景としては、性別、年齢、基礎疾患などの要因を用い、Cox 回帰分析によるリスクの算出を行った。

C. 結果

入院 72 時間以内のステロイド使用有無で層別化を行い、Cox 回帰分析により生存率を調べると、ステロイド投与群の死亡率が高かった(図 1)。

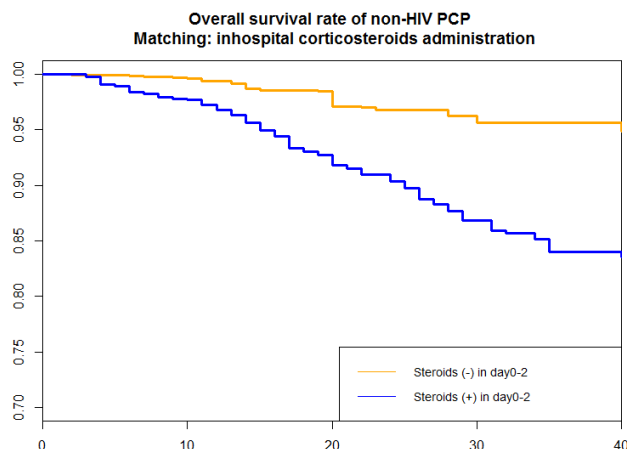


図1 入院後 72 時間以内のステロイド使用有無による生存率

D. 考察

Non-HIV PCP に対する入院後 72 時間以内のステロイド投与が生存率を改善していないという結果であった。一方、HIV 患者の PCP ではステロイド投与のエビデンスが蓄積されており、ステロイド併用が一般的である。non-HIV PCP においては現時点でステロイド併用の確固たるエビデンスが存在していないため、HIV PCP のエビデンスの援用として non-HIV PCP でもステロイド併用が行われ、結果的に何らかのバイアスが掛かっている可能性が考えられる。

E. 結論

また、DPC データがリアル・ワールドの非常にヘテロな集団である事から、未観測の多数の交絡因子が潜んでいる事が想定される。今後、傾向スコア法によるバイアス除去と、感度分析によって結果に大きな影響を与える隠された共変量が無いか確認を進めていく予定である。

F. 参考文献

- [1] Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 2;(4):CD006150.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835432>
- [2] Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998 May;113(5):1215-24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596297>

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

特になし

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

該当せず

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)
診断群分類を用いた外来機能、アウトライヤー評価を含む病院機能評価手法と
セキュアなデータベース利活用手法の開発に関する研究
分担研究報告書

血漿交換療法による急性期肺出血の入院中死亡率に関する分析

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学 教授

研究協力者 上地 英司 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院博士課程 4 年生

目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) にともなう 2 次性肺出血 (Pulmonary hemorrhage: PH) に対する血漿交換療法 (PE) の短期予後への改善効果を検討する

方法

この研究は、日本の nationwide inpatient database である Diagnosis Procedure Combination (DPC) database を用いた後ろ向きコホート研究である。私たちは 2009 年から 2014 年の間で、入院時に治療を要した AAV にともなう 2 次性 PH 患者の abstract data と診療行為を確認した。入院中死亡率を比較するために、PE 施行群と非施行群で 1 : 1 プロペンシティスコアマッチングを行った。

結果

我々は 52932 人が AAV 患者で、そのうち 940 人が PH 合併だったことを確認した。194 病院の 249 人が積極的治療を要した AAV に伴う 2 次性 PH と判断し研究対象とした。1 対 1 プロペンシティスコアマッチングを行い 59 ペアが作られた (59PE、59 非 PE)。PE 群とコントロール群の間で計学的に有意な入院中死亡割合の差があった (35.6% vs. 54.2%, respectively, $p = 0.041$; risk difference, -18.6 ; 95% confidence interval, $-35.4\% - -0.67\%$)。

結論

PE は AAV に伴う 2 次性 PH 患者の入院中死亡割合の改善と関連があった。

A. 研究目的

ANCA 関連血管炎 (AAV) は ANCA が関与する全身性の小血管炎によりさまざまな臓器系に障害をきたす疾患である (1, 2)。肺の細小血管炎による AAV にともなう 2 次性肺出血 (PH) は、AAV 患者の最大の早期死亡リスク因子で AAV 患者の早期死亡リスクを 8.65 倍上昇させる (3)。European League Against Rheumatism (Eular) と European Renal Association (ERA)、European Dialysis and Transplant Association (EDTA) の治療推奨では、重篤な PH に対しては血漿交換療法の追加を考慮することが記載されている (4)。しかし、その根拠は少数施設でのケースシリーズ研究に基づいている (5)。AAV にともなう 2 次性 PH に対する血漿交換療法を比較評価した各研究では血漿交換療法の生命予後への有効性は確認できていない (6-10)

AAV は比較的まれな疾患で、ヨーロッパの研究では有病率は 10 万人中約 20 人である (11)。AAV とともなう 2 次性 PH 合併の頻度はさらに少なく AAV 患者の 6.4-36% (6, 7, 9, 10, 12)、その中でも低酸素のため積極的治療を必要とする 2 次性 PH 患者は 31-88% とさらに限定される (6, 7, 12)。したがって積極的な治療を要す

る急性期生命予後に影響する AAV にともなう 2 次性 PH 患者を対象とした急性期予後を評価する多施設比較試験の施行は困難である。そこで、我々は治療を要する AAV にともなう 2 次性 PH への血漿交換療法追加の急性期予後への効果を日本全国の入院患者情報データベースを用いて評価した。

B. 研究方法

対象者を AAV に伴う 2 次性 PH 患者とした。2009 年から 2014 年の DPC データベースより AAV 病名 (ICD10 コード : AAV(M318)、ANCA 関連腎炎(M017)、顕微鏡的多発血管炎(M300)、好酸球性多発血管炎肉芽腫症(M301)、多発血管炎肉芽腫症(M313)) の病名をもちかつ PH (R048) 病名を入院時にもつ患者を抽出した。

解析対象を AAV に伴う 2 次性 PH に対して急性期治療が必要であった患者に限定するため、除外基準として以下の項目を除外基準とした。入院後に酸素投与または人工呼吸器治療 (侵襲的人工呼吸器、non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)、Extracorporeal cardio pulmonary resuscitation (ECMO)) の使用がない 入院後にステロイド投与がされなかった患者 PH、気道出血をきたしうる疾患や酸素療法を必要とする疾患を併存症に持つ患者。つまり急性呼吸器感染症、結核、呼吸器悪性腫瘍、グッドパスチャー症候群などの病名 (ICD10 コードは supplement にあり) を持つ患者(5-7, 9, 10, 12) 急性期生命予後を確認するため、急性期病院へ転院した生命予後不明患者 治療期間が確保できなかった症例を除外するため 5 日内の退院症例も除外した。

C. 統計解析

過去の後ろ向き研究より血漿交換療法はより重症な患者に行われる傾向がある(6, 12)。この研究は非ランダム化後ろ向き研究である特性のため、未調整のベースラインのもとその効果を比較した場合は血漿交換施行群と非施行群で適応による交絡が生じる可能性があり、血漿交換療法の効果を過小評価する恐れがある。そこで、両群の結果に対して交絡因子となる異なる背景を調整するため、プロペンシティスコアマッチング法による解析を行った。プロペンシティスコアは血漿交換療法施行の判断に影響する因子を変数としてロジスティック回帰モデルで作成した。変数は性別、年齢、日本リウマチ学会認定教育施設、大学病院、緊急入院、AAV の診断名 (顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)、分類未確定)、FFS (0、1、2)、入院時合併症 (維持透析、間質性肺炎、糖尿病、神経疾患、悪性腫瘍、慢性肺疾患)、人工呼吸器使用、輸血、ICU 使用、ステロイドパルス療法、シクロホスファミド投与、リツキシマブ投与を調整項目とした。プロペンシティスコアをもとに血漿交換施行群と非施行群間で Caliper 値 (0.05) 以内の近傍値で 1 : 1 のマッチングを行った。両群の名義変数の比較はカイ二乗検定を用い、連続変数の比較は student の t 検定もしくは Mann-Whitney の U 検定を行った。入院中死亡の予測因子を探索するため、プロペンシティスコアマッチング法により得られた両群を対象に多重ロジスティック回帰分析を用いて評価した。変数投入は単変量解析において各要因で死亡者、生存者間で $p < 0.1$ の変数を投入した。P 値は 0.05 値を統計学的有意水準と設定した。すべての統計解析は JMP version 12.0 (SAS) を用いて解析した。

D. 結果

患者背景

図 1 は患者選抜過程を示す。研究期間の AAV 患者は 52932 名、そのうち PH 合併患者は 940 名だった。入院日数 5 日以内、転帰不明患者、PH をきたしうる他疾患を合併した患者を除外し、ステロイドと酸素投与や人工呼吸器を使用した患者に限定した結果、研究対象者は 194 病院から 249 名だった。1 : 1 プロペンシティスコアマッチングにより 59 ペアが作成された。C-statistics は 0.80 で適合度は良好だった。

表 1 はマッチ前の対象者背景、介入と結果を示している。平均年齢は 70.4 歳だった。男性 ($n = 139$ 、55.8%) がわずかに多かった。AAV 診断名は MPA ($n = 133$ 、54.2%)、未分類 ($n = 93$ 、37.8%)、GPA ($n = 20$ 、8.0%)、EGPA ($n = 1$ 、0.4%) だった。

入院時に ESRD でかつ維持透析を受けている患者は 55 名 (22%) だった。間質性肺炎合併者は 62 人 (24.9%) だった。ICU 入室患者は 62 人 (24.9%) 人工呼吸器使用者は 107 人 (43.0%) だった。ステロイドパルス療法は 215 人 (86.3%) シクロホスファミド投与患者は 108 人 (43%)、血漿交換施行者は 84 名 (33.7%) だった。全入院期間中死亡者は 92 人 (36.9%) 30 日以内死亡者は 50 人 (20.8%) だった。

PE group VS non-PE group

表 2 はプロベンシテスコアマッチ前と後の PE 群と non-PE 群の患者背景を示した。Pre-matched cohort では、PE 施行群は人工呼吸器使用割合が高く (61.9% vs 33.3%) ICU 使用割合が大きく (41.7% vs 16.4%) 輸血使用割合が大きく (53.6% vs 32.7%) FFS 2 が多く (82.1% vs 67.3%) ステロイドパルス投与者が多く (97.6% vs 87.2%) シクロホスファミド投与者が多く (54.8% vs 37.6%) だった。一方、PE 群で GPA 患者は少なく (1.2% vs 11.5%) 間質性肺炎合併患者は少なかった (16.7% vs 29.1%)、プロベンシテスコアマッチ後はすべてのベースラインデータにおいてよいバランスとなった。

両群の入院中死亡の比較では血漿交換施行群は非施行群より入院中死亡率は有意な低下を示した。(35.6% vs 54.2%, p=0.041; risk difference, -18.6; 95%CI, -35.4% to -0.67%) (表 3) 入院後感染症合併割合は PE 群 20 人 (33.9%) non-PE 群 21 人 (35.6%) (33.9% vs 35.6%, p=0.85; risk ratio, 0.95; 95%CI, 0.58-1.56) で有意差はなかった。両群の入院期間中央値の比較では PE 群 44 日 (IQR27-84) non-PE 群 30 日 (IQR16-58) で PE 群が有意に長かった (p=0.027) 生存者に限った場合でも、入院期間中央値は、PE 群 49.5 日 (IQR31-87.3) non-PE 群 33 日 (IQR23-62) で PE 群が有意に長かった (p=0.042)。

死亡リスク要因の分析

表 4 は入院中死亡割合について単変量解析、多変量解析結果を示している。血漿交換施行群と非施行群では統計学的な有意差はえられなかったものの、血漿交換により入院中死亡リスクが減少する傾向がみられた (OR, 0.41; 95%CI, 0.17-1.00; p=0.05) 単変量解析では年齢 (65-75、>75) FFS 2、人工呼吸器使用が有意な入院中死亡リスクだった。多変量解析では人工呼吸器使用、年齢 (>75 歳) が入院中死亡リスクであった。

図 1

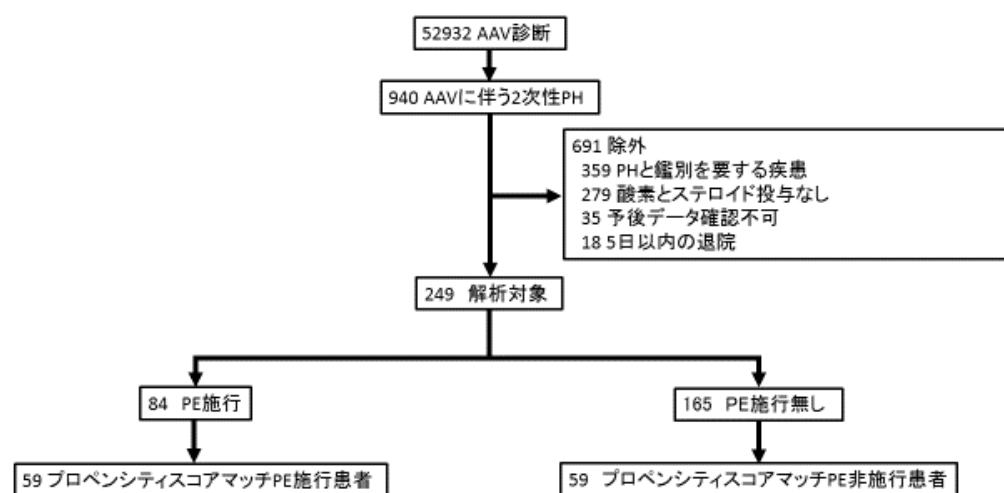


図 1. 患者選択過程.

AAV=ANCA関連血管炎; PH= 肺出血; PE = 血漿交換

表1 患者背景と入院後介入、患者転帰

性別, no. (%) male	139 (55.8)		
年齢, median (IQR) years	72 (65.5 - 78)	介入	
病院種別, no. (%)		ステロイド, no. (%)	
大学病院	69(28.3)	ステロイドパルス	215 (86.3)
JCR認定教育施設	164(67.2)	ステロイド静脈注射	225 (90.4)
診断, no. (%)		シクロホスファミド	108 (43.3)
MPA	135 (54.2)	リツキシマブ	7 (2.8)
GPA	20 (8.0)	血漿交換, no. (%)	84 (33.7)
EGPA	1 (0.4)	輸血, no. (%)	99 (39.8)
Unspecified ANCA associated vasculitis	93 (37.8)	人工呼吸器, no. (%)	107 (43.0)
臓器障害, no. (%)		侵襲的, no. (%)	103 (41.4)
FFS		非侵襲的, no. (%)	4 (1.6)
0	12 (4.8)	透析導入, no. (%)	31(12.5)
1	57 (22.9)	結果	
≥2	180 (72.3)	入院中死亡, no. (%)	92 (36.9)
併存症		30日時点入院中死亡, no. (%)	50 (20.1)
Charlson comorbidity index, no. (%)		60日時点入院中死亡, no. (%)	76 (30.5)
0	47 (18.9)	入院期間, median (IQR) days	40 (23 - 64)
1	44 (17.7)		
2	70 (28.1)		
3	50 (20.1)		
≥4	38 (15.3)		

JCR = 日本リウマチ; MPA = 顕微鏡的多発血管炎; GPA = 多発血管炎肉芽腫症; EGPA = 好酸球性多発血管炎肉芽腫症; AAV=ANCA関連血管炎;

表2 患者背景 プロペンシテスコアマッチングによるマッチ前後

	マッチ前		p Value	マッチ後		p Value
	PE (n=84)	No-PE (n=165)		PE (n=59)	No-P (n=59)	
性別, no. (%) male	4 (5.1)	91 (55.2)	0.76	36 (61.0)	35 (59.3)	0.85
年齢, median (IQR) years	73 (67.3-77.0)	72 (65.0-78.0)	0.40	73 (65-76)	74 (67-79)	0.20
維持透析, no. (%)	22 (26.2)	33 (20.0)	0.27	15 (25.4)	12 (20.3)	0.51
臓器障害, no. (%)						
FFS0	2 (2.4)	10 (6.06)	0.20	2 (3.4)	2 (3.4)	1.00
FFS1	13 (15.5)	44 (26.7)	0.047	12 (20.3)	14 (23.7)	0.66
FFS≥2	69 (82.1)	111 (67.3)	0.013	45 (76.3)	43 (72.9)	0.67
間質性肺炎	14 (16.7)	48 (29.1)	0.032	12 (20.3)	11 (18.6)	0.82
人工呼吸器, no. (%)	52 (61.9)	55 (33.3)	<0.001	31 (52.5)	33 (55.9)	0.71
輸血, no. (%)	45 (53.6)	54 (32.7)	0.0015	26 (44.1)	28 (47.5)	0.71
ICU 入室, no. (%)	35 (41.7)	27 (16.4)	<0.001	20 (33.9)	18 (30.5)	0.69
ステロイドパルス	82 (97.6)	133 (80.6)	0.0002	57 (96.6)	56 (94.9)	0.65
シクロホスファミド	46 (54.8)	62 (37.6)	0.0097	28 (47.5)	31 (52.5)	0.58

表3 PE施行群と非施行群における入院中死亡の比較

	PE	PE非施行	p value	risk ratio (95%CI)	risk difference (95%CI)
マッチ後					
全入院期間死亡	35.6%(21/59)	54.2%(32/59)	0.041	0.66(0.43 - 0.99)	-0.19 (-0.35 - -0.01)
30日入院期間死亡	18.6%(11/59)	30.5%(18/59)	0.13	0.61(0.32 - 1.18)	-0.12 (-0.27 - 0.04)
60日入院期間死亡	30.5%(18/59)	42.4%(25/59)	0.18	0.72(0.44 - 1.17)	-0.12 (-0.28 - 0.06)
マッチ前					
全入院期間死亡	41.7%(35/84)	34.6%(57/165)	0.271	1.21 (0.87 - 1.68)	0.07 (-0.06 - 0.20)
30日入院期間死亡	22.6%(19/84)	18.8%(31/165)	0.4755	1.20 (0.73 - 2.00)	0.04(-0.07 - 0.15)
60日入院期間死亡	36.9%(31/84)	27.3%(45/165)	0.1186	1.35 (0.93 - 1.97)	0.10 (-0.03 - 0.22)

p values were estimated by chi-square test.

PE = plasma exchange

表4 入院中死亡要因の分析

	Univariate			Multivariate		
	OR	95%CI	p Value	OR	95%CI	p Value
介入						
人工呼吸器	7.46	3.22 - 17.28	<0.001	6.66	2.64 - 18.25	<0.001
ICU入室	2.17	0.99 - 4.77	0.051	1.28	1.28 - 0.46	0.63
臓器障害						
FFS						
FFS0 or 1	Reference					
FFS ≥ 2	2.88	1.16 - 7.16	0.02	1.30	0.34 - 4.83	0.69
間質性肺炎	2.23	0.88 - 5.67	0.087	2.23	0.76 - 6.89	0.15
年齢						
<65	Reference					
65 - 75	4.50	1.31 - 15.46	0.013	3.92	0.85 - 22.09	0.081
75<	8.12	2.44 - 26.98	0.0002	5.73	1.27 - 30.70	0.023
治療						
PE	0.47	0.22 - 0.98	0.041	0.41	0.17 - 1.00	0.050

OR = odds比; FFS = five factor score; PE = 血漿交換

E. 考察

本研究では以下のことを示した。血漿交換療法は AAV による 2 次性 PH 患者の入院中の全ての原因による死亡割合を減少させた。血漿交換療法群と非施行群では入院中感染症発生頻度に差はなかった。全患者、生存者いずれの場合でも、血漿交換療法群は非施行群と比較して入院期間が長期だった。AAV にともなう 2 次性 PH 患者の入院中死亡リスク因子は高齢（75 歳超）、人工呼吸器使用で、血漿交換療法使用は統計学的有意差を示さなかったものの生命予後改善の因子となる傾向にあった。

血漿交換療法は、血漿中の AAV の病態に関わっている可能性のある Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) を除去し、その他、補体やサイトカインなども除去するという点で生物学的な合理性がある(13, 14)。Eular/ERA-EDTA や The British Society for Rheumatology(BSR) and British Health Professionals in Rheumatology(BHPR) が作成した AAV の管理に関するガイドラインでは、いずれも血漿交換療法を急速進行性糸球体腎炎による重大な腎障害と重篤な 2 次性 PH に対して行われることを推奨している(4, 15)。本研究は日本のリアルワールドデータから 33.7%の AAV に伴う 2 次性 PH 患者が血漿交換療法を受けていたことを示し、上記ガイドラインは広く受け入れられていることが確認できた。PE の AAV による 2 次性 PH への有効性を示した研究は 20 例の単一治療群のケースシリーズ研究である(5)。現時点で結果が得られている AAV に伴う 2 次性 PH 患者に対する血漿交換療法の急性期予後改善効果に関し結果を得た前向き比較試験はない。非 PE 群との比較がなされた複数の後ろ向き研究では、PE が AAV にともなう PH に対して急性期予後を改善させたと結論づけた研究はない(6-10)。したがって、PE の AAV にともなう 2 次性 PH への急性期予後への有効性について現時点では根拠は乏しい。

当研究は血漿交換療法が AAV による 2 次性 PH 患者の入院中の全ての原因による死亡割合を減少させたことを示した。多変量解析において統計学的有意差はない ($p=0.05$) もの、血漿交換療法は入院中死亡リスクを減少させる傾向にある因子であった。

血漿交換療法群と非血漿交換療法群では入院中感染症発生頻度に差はなかった。グロブリンなど免疫蛋白も除去するため、PE は理論上感染症を増加させる可能性がある。先行研究においても同様に感染症を増加させることは示されていない。PE による感染症増加の危険性はないことが本研究でも示された。

全患者、入院中死亡者を除いた生存者のみいずれの場合でも血漿交換療法群は非施行群と比較して有意に入院期間が長期だった。したがって、PE による入院期間を短縮させる効果は示すことはできなかった。この点に関して検討された先行研究はない。入院期間が長期化した原因は不明であった。

AAV にともなう PH 患者では入院中の死亡リスクは高齢者（75 歳超）、人工呼吸器使用だった。血漿交換療使用は統計学的有意差を示さなかったものの生命予後改善の因子となる傾向にあった。高齢、人工呼吸器の使用は先行研究(12) で指摘した AAV にともなう 2 次性 PH 患者の長期死亡リスクと一致した。同研究で指摘された長期死亡リスクである高い FFS や維持透析患者は当研究における短期死亡リスクとならなかった。その原因は、当研究は急性期予後を評価した研究で観察期間が短期だったこと、当研究の対象者が FFS 2 の重症患者が 72.3%と大部分を占めたことが影響したかもしれない。

F. 結論

我々は AAV に伴う PH 患者に対して血漿交換療法を行うことは入院中死亡率を改善することを示した。治療推奨のとおり AAV にともなう重症 PH 患者に血漿交換を考慮される。

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

論文投稿準備中

I. 財産権の出願・登録状況（予定も含む） 該当せず

病院あたりの重症外傷患者数と生存率・入院総医療費との関連性の検討

遠藤 彰¹、白石 淳^{1,2}、伏見清秀³、村田希吉^{1,4}、大友康裕¹

1. 東京医科歯科大学医学部附属病院救命救急センター
2. 亀田総合病院 救命救急センター
3. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 環境社会医歯学講座 医療政策情報学
4. 松戸市立病院 救命救急センター

研究要旨：

背景：病院あたりの重症外傷患者数と生命転帰との関連性は世界的に未だに結論は出ておらず、本邦での報告は存在しない。また重症外傷患者数と医療費との関連性について検討した研究は世界的にもほとんど存在しない。

方法：DPC データを用いて2010年4月から2015年3月までの期間に現場から直接救急搬送された外傷患者で、かつ救命救急管理料または特定集中治療室管理料が算定された患者を抽出した。年間の重症外傷症例数を5つのカテゴリ[1-50 (reference), 51-100, 101-150, 151-200, ≥201]に分類し、患者の重症度と病院特性を同時に調整した混合効果モデルを用いて入院生存率・28日生存率・入院総医療費について検討した。

結果：559病院、計116,329人の患者について解析を行った。第2,3,4,5カテゴリの病院の入院生存率及び28日生存率は第1カテゴリ (reference) と比較して有意に高く (入院生存率 = 94.2% in the 5th volume category vs. 88.8% in the reference category, adjusted odds ratio [95% confidence interval] = 1.75 [1.45 to 2.12])。また第2,4

カテゴリの病院の入院総医療費は第 1 カテゴリと比較して有意に低かった (mean [standard deviation] for 4th vs. reference = ¥1,780,000 [¥1,737,800] vs. ¥2,054,000 [¥3,241,200], adjusted difference [95% confidence interval] = -¥259,700 [-¥450,800 to -¥68,600])

背景と目的

救命救急センターの数の増加は患者のアクセス性を改善させる一方で、各センターあたりの患者数は減少する。また、外傷外科医あたりの手術症例数の減少によって技能の質の維持が困難となっている問題は多くの先進国で議論されている (Kim PK et al. *J Am Coll Surg.* 2004;199:96–101)。これらは重症外傷患者総数の減少や保存的加療の進歩とともに、特に都市部での救命救急センターの過剰とも思える設立が影響している (Minei JP et al. *Ann Surg.* 2014;260:456–465)。この問題を解決するために、外傷センターの整備と外傷患者の集約化が議論されている。The American College of Surgeons Committee on Trauma はアメリカの Level 1 trauma center に対して最低年間 1,200 例の外傷患者を診療することを要求している (そのうち 240 例は Injury severity score 16 以上)。これは、施設あたりの外傷患者数と診療成績の間に正の相関があるという説に基づくものであるが、これについては未だ議論が残る。いくつかの疾患や手術術式については患者 (手技) の数と良好な転帰との間の関連を示した報告が存在するが、外傷患者に関してはその関連を示した報告 (Marx WH et al. *J Trauma.* 2011;71:339–345) と、関連を認めなかった報告 (Bukur M et al. *Am Surg.* 2012;8:36–41) とが混在している。さらに、症例の集約化を論じるにあたっては生命転帰の身ではなく、そのコストについて議論することも重要であるが、これについては世界的にもほとんど報告がない。本邦では救命救急センターの要件に外傷症例数の規定は存在せず、外傷症例数は施設によって大きく異なる。このような現状は施設症例数と転帰との比較にはむしろ適していると考えられた。

方法：

対象患者

DPC データから、2010 年 4 月から 2015 年 3 月までの 5 年間に入院時診断で外傷 (S00-T14) の病名で入院した患者のうち、現場から直接救急搬送され、救命救急管理料または特定集中治療室が算定された患者を抽出した。16 歳未満、病院外心肺停止 (I469)、2 日以内に生存退院または他院へ転院となった患者は除外した。

データ収集

年齢、性別、8 つの入院時病名、在院日数、救急搬送の有無、施設 ID、救命救急入院料算定の有無、特定集中治療室管理料算定の有無、入院総医療費、退院時転帰 (生存または死亡) の情報を収集した。患者既往歴は入院時病名をもとに Charlson comorbidity index を計算して評価した。患者の重症度は以前報告された重症度スコアを用いて行った (Wada et al. *Inj Prev.* 2016; doi: 10.1136/injuryprev-2016-042106)。これは年齢、性別、入院時病名、Charlson comorbidity index に基づいて算出され、他の ICD-10 に基づくモデルよりも入院死亡を高い精度で予測するとされている。

施設あたりの重症外傷患者数は年間の解析された症例数として定義し、カテゴリ 1 (reference group; 1-50 例)、カテゴリ 2 (51-100 例)、カテゴリ 3 (101-150 例)、カテゴリ 4 (151-200 例)、カテゴリ 5 (201 例以上) に分類した。

入院総医療費は入院中に算定された手術・薬剤・検査・その他の管理料の総和 (食費以外) とした。

転帰：

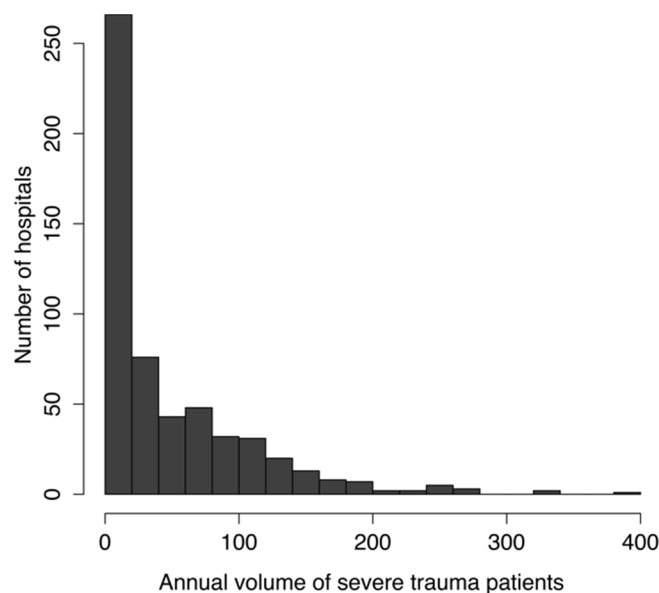
入院生存率、28 日生存率、入院総医療費について検討を行った。

統計解析：

入院生存率及び 28 日生存率は外傷重症度スコアで調整し、施設 ID をランダム効果変数とした一般化線形混合モデルを用いて評価した。入院総医療費は逆ロジット変換した外傷重症度スコアで調整し、施設 ID をランダム効果変数とした線形混合モデルを用いて評価した。これらのモデルは患者レベル及び施設レベルでの交絡を同時にコントロールすることが可能である。さらに我々は感度分析として施設あたりの外傷症例数をカテゴリ化せずに連続変数としてモデルに投入し、評価を行なった。また症例数と転帰との間に非線形の関係がある可能性も考慮し、施設あたりの重症外傷症例数を平滑化項とした一般化加法モデルによる曲線を描いた。解析は R 3.2.3 を用いて行い、 $p < 0.05$ を持って有意とした。

結果：

559 病院、計 116,329 人の患者について解析を行った。施設あたりの年間重症外傷患者数と病院数の関係を示したヒストグラムを示す。



検討した病院のうち約 65.3% (365/559)は年間 50 症例以下であり、83.2% (465/559)は年間 100 症例以下であった。

The characteristics of each hospital volume category

Variables	Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Category 5	<i>p</i> value
Number of patients, n	20,659	32,328	29,171	17,337	16,834	–
Number of hospitals, n	365	100	56	23	15	–
Age, median (25 th , 75 th percentiles), years	72 (57, 81)	67 (47, 79)	68 (48, 80)	68 (47, 80)	67 (47, 78)	<0.001
Male sex, n (%)	12,894 (62.4)	20,840 (64.5)	18,253 (62.6)	10,928 (63.0)	10,757 (63.9)	<0.001
Charlson comorbidity index, median (25 th , 75 th percentiles)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0 (0, 1)	<0.001
Probability of survival, median (25 th , 75 th percentiles), %	76.2 (45.4, 91.5)	82.8 (53.6, 95.2)	85.6 (56.1, 95.9)	83.3 (54.3, 95.3)	86.7 (57.1, 96.8)	<0.001
Length of hospital stay, median (25 th , 75 th percentiles), days	23 (11, 46)	19 (8, 39)	19 (9, 37)	17 (8, 34)	17 (8, 34)	<0.001

The hospital categories were stratified according to the annual number of patients (Category 1: 1–50, Category 2: 51–100, Category 3: 101–150, Category 4: 151–200, Category 5: >200). Probability of survival was calculated based on the trauma severity score. *P* values were analyzed by one-way analysis of variance.

入院生存率及び28日生存率、入院総医療費に対する混合効果モデルでの解析結果を以下の表に示す。

Results of the mixed effects logistic regression analysis and mixed effects linear regression analysis

Outcomes	N (%)	Unadjusted odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted odds ratio (95% CI)	<i>p</i> -value
Survival to hospital discharge					
Category 1	18,339 (88.8)		Reference		
Category 2	29,507 (91.3)	1.32 (1.25 to 1.40)	<0.001	1.26 (1.15 to 1.40)	<0.001
Category 3	27,123 (93.0)	1.68 (1.57 to 1.78)	<0.001	1.51 (1.35 to 1.70)	<0.001
Category 4	16,099 (92.9)	1.65 (1.53 to 1.77)	<0.001	1.58 (1.34 to 1.86)	<0.001
Category 5	15,852 (94.2)	2.04 (1.89 to 2.21)	<0.001	1.75 (1.49 to 2.07)	<0.001
28-day survival					
Category 1	18,789 (90.9)		Reference		
Category 2	29,942 (92.6)	1.25 (1.17 to 1.33)	<0.001	1.17 (1.06 to 1.30)	0.003
Category 3	27,456 (94.1)	1.59 (1.49 to 1.71)	<0.001	1.41 (1.26 to 1.59)	<0.001
Category 4	16,282 (93.9)	1.54 (1.42 to 1.66)	<0.001	1.46 (1.22 to 1.74)	<0.001
Category 5	15,991 (95.0)	1.89 (1.74 to 2.05)	<0.001	1.58 (1.33 to 1.88)	<0.001
Outcomes	¥ Mean (SD)	Unadjusted difference (95% CI)	<i>p</i> -value	Adjusted difference (95% CI)	<i>p</i> -value

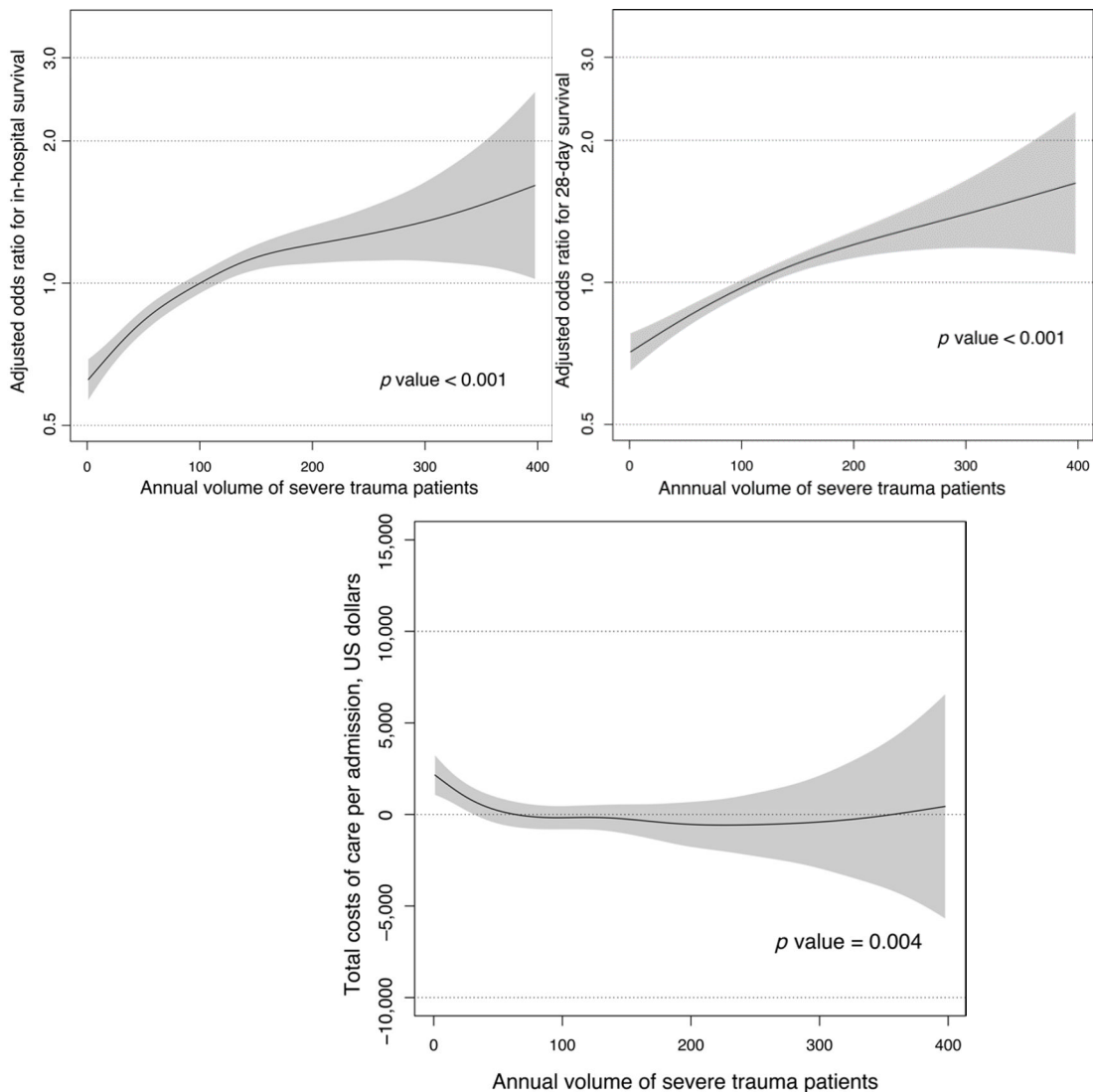
Total cost per admission					
Category 1	2,054,000 (3,241,200)		Reference		
Category 2	1,928,000 (1,916,400)	-126,100 (-164,100 to -88,100)	<0.001	-136,300 (-237,900 to -34,700)	0.009
Category 3	1,926,000 (1,880,800)	-128,000 (-166,800 to -89,200)	<0.001	-116,700 (-236,800 to 3300)	0.057
Category 4	1,780,000 (1,737,800)	-273,900 (-317,800 to -229,900)	<0.001	-255,900 (-389,600 to -122,100)	0.011
Category 5	1,905,000 (1,901,600)	-1,48500 (-1,92800 to -104,200)	<0.001	-155,300 (-378,100 to 67,500)	0.172

The hospital categories were stratified according to the annual number of patients (Category 1: 1–50, Category 2: 51–100, Category 3: 101–150, Category 4: 151–200, Category 5: >200). CI: confidence interval, SD: standard deviation.

第2,3,4,5カテゴリの病院の入院生存率及び28日生存率は第1カテゴリ (reference) と比較して有意に高値であった。また第2,4カテゴリの病院の入院総医療費は第1カテゴリと比較して有意に低値であった。

施設あたりの年間重症外傷患者数を連続変数としてモデルに投入したが、このモデルにおいても年間重症外傷患者数の増加は高い入院生存率及び高い28日生存率と有意に関連していた (入院生存率: adjusted odds ratio [95% confidence interval] for each 50 patient increase = 1.16 [1.12 to 1.21], $p < 0.001$); 28日生存率: (adjusted odds ratio [95% confidence interval] for each 50 patient increase = 1.13 [1.09 to 1.17], $p < 0.001$)。さらに、施設あたりの年間重症外傷患者数は総入院医療費の低下と有意に関連していた (adjusted difference [95% confidence interval] for each 50 patient increase = -¥48,800 [-¥818,000 to -¥15,800], $p = 0.004$)。

施設あたりの年間重症外傷患者数と入院生存率、28日生存率、総入院医療費との関係を一般化加法モデルで描いたものを以下に記す。生存率に関しては正で単調な生存率の改善を示し、総入院医療費に関しては年間100例程度までは減少を認め、その後は平坦となっていた。



考察:

本研究の結果は、施設あたりの重症外傷患者数は生存率の有意な改善、及び総入院医療費の有意な低下と関連していた。この結果はDPCでは本邦の救命救急センターのほとんどが参加しているため、本邦の現状を正確に反映していると思われ、さらに混合効果モデルを用いることで、患者の重症度のみならず病院レベルの差異もコントロールし得たものと考えられる。施設あたりの重症外傷患者症例数と生存率は正かつ単調な関係性を示していたため、生存率を改善し得る施設あたりの重症外傷患者症例数の最小閾値について本研究で同定することはできな

かった。いくつかの先行研究では施設の受け入れ能力の限界などの理由から患者数の増加によって受ける恩恵が一定のレベルで頭打ちになることが示唆されている (Tepas JJ 3rd et al. *J Trauma*. 1998;44:827–830)。本研究では施設あたりの症例数が限られており、これについても具体的な数字を示すことはできなかった。しかし本研究の結果からは、救急システムの整備によって重症外傷患者患者を集約することによって、総入院医療費を上昇させることなく救命率上昇を得る可能性があることを示唆していた。

結論：

施設あたりの重症外傷患者数の増加は、救命率の改善及び総入院医療費の低下と有意に関連していた。本邦におけるこのようなデータの提示は初めてであり、今後の救急システムの構築の一助となる可能性がある。

健康有害情報：

特になし

研究発表：

論文投稿中

第 31 回日本外傷学会総会・学術集会で発表予定

細菌性肺炎による敗血症性ショックに対するバソプレッシン使用と転帰との関連の検討

遠藤 彰¹、伏見清秀²、白石 淳^{1,3}、松居宏樹⁴、村田希吉^{1,5}、大友康裕¹

1. 東京医科歯科大学医学部附属病院救命救急センター
2. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 環境社会医歯学講座 医療政策情報学
3. 亀田総合病院 救命救急センター
4. 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻臨床疫学・経済学
5. 松戸市立病院 救命救急センター

研究要旨：

背景：バソプレッシンは敗血症性ショック患者に対して昇圧目的に使用されるが、そのエビデンスは十分ではない。本研究では細菌性肺炎による敗血症性ショック患者においてバソプレッシンが予後に与える影響について検討を行った。

方法：2012年4月から2015年3月までのDPCデータから細菌性肺炎の病名で入院し、入院後2日以内にノルエピネフリンを使用した患者を同定した。傾向スコアマッチ法を用いて、入院後2日以内のバソプレッシン投与が転帰（生存退院・28日生存・ventilator-free days）に及ぼす影響を検討した。

結果：傾向スコアマッチの結果、9,038人（バソプレッシン群598人、コントロール群8,440人）の患者から578人ずつのペアを抽出した。バソプレッシン群はコントロール群と比較して有意な在院生存率の低下[バソプレッシン

ン群 53.5% vs. コントロール群 61.2%; difference (95%信頼区間) = -7.8% (-13.5 to -2.1)]と 28 日生存率の低下[61.1% vs. 69.0%; difference (95% CI) = -8.0% (-13.4 to -2.5)]を認めた。バソプレッシン群では ventilator-free days の有意な減少を認めた[mean (standard deviation), 9.3days (10.6) vs. 10.5days (10.8); difference (95% CI) = -1.2days (-2.5 to 0.0)]。

背景と目的

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 では敗血症性ショック患者に対する昇圧薬の第一選択はノルエピネフリンである。バソプレッシンはカテコラミン抵抗性ショックに対する代替薬として期待されているものの、ランダム化比較試験 (Russell JA et al. *N Engl J Med.* 2008;358:877-87, Gordon AC et al. *JAMA.* 2016;316:509-18) において生命転帰を有意に改善させるという結論は得られていない。そもそも敗血症は様々な疾患の集合体であり、これらを一概に論じることの危険性も指摘されている (Iskander KN et al. *Physiol Rev.* 2013;93:1247-88)。治療は感染臓器によっても大きく異なる。今回我々は DPC データを用いて細菌性肺炎による敗血症性ショック患者においてバソプレッシンが予後に与える影響について検討を行った。

方法

対象患者

DPC データから、2012 年 4 月から 2015 年 3 月までの期間に入院時病名が「肺炎」で、入院後 2 日以内にノルエピネフリンが投与され、かつ抗菌薬が投与された患者を抽出した。除外基準は 15 歳未満、妊婦、入院後発症病名で「肺炎」の記載があるもの、細菌性以外の肺炎(ウイルス性肺炎真菌性肺炎、間質性肺炎など)の病名がついているもの、食道静脈瘤または中枢性尿崩症の病名がついているもの(昇圧目的以外のバソプレッシン使用を除外

するため)、入院後2日以内に全身麻酔を伴う手術を行った患者、高容量バソプレッシン治療(1日に80U以上)を行った患者、入院後2日以内に退院している患者とした。

転帰:

入院生存率、28日生存率、ventilator-free days について検討を行った。

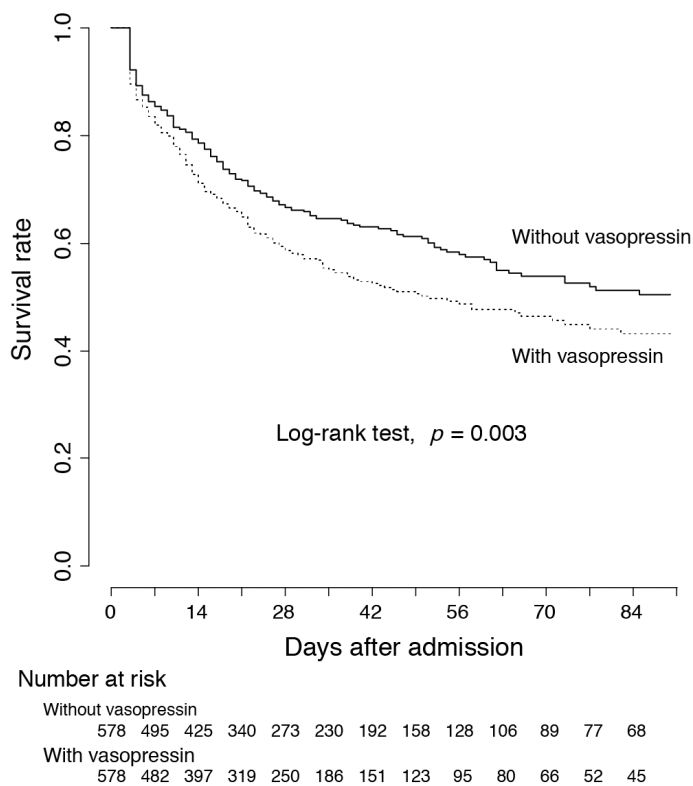
統計解析:

入院後2日以内にバソプレッシンが投与された患者(バソプレッシン群)と、投与されなかった患者(コントロール群)を傾向スコアマッチ法で比較した。マッチングに用いた変数は年齢、入院年度、性別、来院時のJapan Coma Scale、ADL、updated Charlson comorbidity index (Quan H et al. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676-82)、入院病棟(ICU, HCU, general)、hospital volume(病院あたりの研究期間中の肺炎による敗血症性ショック患者数)、ICUベッド数、academic hospital かどうか、入院後2日以内の酸素・晶質液・膠質液・等浸透圧アルブミン・輸血・昇圧薬・ドブタミンの投与量、入院後2日以内のリコンビナントトロンボモジュリン・免疫グロブリン製剤・アンチトロンビン製剤・メシル酸ガベキセートを投与の有無、入院後2日以内の人工呼吸器/extracorporeal membrane oxygenation・透析・PMX・低用量ステロイド治療の有無、使用抗菌薬の種類とした。このモデルでは昇圧薬の量は以前の報告(Brown SM et al. *Chest.* 2013;143:664-71)を元に算出した換算比を用いて一括してモデルに投入し、ノルアドレナリン量として示した。データ解析は欠測のない患者に対して行い、logit変換した傾向スコアを用いて caliper width = 0.2 と設定し、バソプレッシン群:コントロール群 = 1:1の割合でペアを抽出した。マッチバランスは absolute standardized mean difference で評価し、0.1未満を持って良好とした。線形回帰分析を用いてグループ間の転帰に対するリスク差を求めた。さらに傾向スコアマッチ後のコホートにおいて Kaplan-Meier 法で生存曲線を描き、Log-rank test で比較した。解析は R 3.2.3 を用いて行い、 $p < 0.05$ を持って有意とした。

結果：

9,038 人 (バソプレッシン群 598 人、コントロール群 8,440 人) の患者から傾向スコアマッチ法によって 578 人ずつのペアを抽出した。マッチング前後の患者背景を以下の表に記す。Absolute standardized mean difference は全て 0.1 未満であり、良好なマッチバランスと判断した。

傾向スコアマッチ後のコホートにおいて、バソプレッシン群はコントロール群と比較して有意な在院生存率の低下[バソプレッシン群 53.5% vs. コントロール群 61.2%; difference (95% 信頼区間) = -7.8% (-13.5 to -2.1)]と 28 日生存率の低下[61.1% vs. 69.0%; difference (95% CI) = -8.0% (-13.4 to -2.5)]を認めた。また、有意ではなかったものの、バソプレッシン群では ventilator-free days の減少と関連していた[mean (standard deviation), 9.3days (10.6) vs. 10.5days (10.8); difference (95% CI) = -1.2days (-2.5 to 0.0)]。90 日死亡に対する生存分析の結果を以下に示す。Log-rank test の結果、バソプレッシン群はコントロール群と比較して有意に生存率が低下していた。



考察：

本研究の結果、肺炎による敗血症性ショック患者においてバソプレッシンに使用は在院生存率及び 28 日生存率の低下と有意に関連し、また有意ではなかったものの、ventilator-free days 減少とも関連する傾向を認めた。バソプレッシンでは強い血管収縮作用による消化管血流の減少や凝固障害などの有害事象が報告されている (Dünser MW et al. *Anesth Analg.* 2001;93:7-13)。敗血症性ショックに対しては過剰輸液の危険性が指摘されているものの、一方で不十分な輸液の元での血管収縮薬の投与は臓器障害を惹起するとの報告もある (Asfar P, et al. *Crit Care Med.* 2003;31:215-20)。重症肺炎症例では患者の酸素化能を維持するために輸液制限を行わなければならない場合もあり、今回の検討結果はそのような有害事象が関与した結果であった可能性がある。

また、以前報告されたランダム化比較試験のサブグループ解析では入院後 12 時間以内のバソプレッシン早期投与の有用性が示唆されている。DPC データでは時間単位の投与タイミングの評価を行うことはできず、日単位での情報しか得られないため、早期投与を入院後 2 日以内とした。この投与タイミングの遅れもまた結果に影響を及ぼしたかもしれない。バソプレッシンによる有害事象の出現は genotype によって頻度が異なることも指摘されており、これもまた結果に影響を及ぼしたのかもしれない。

結論：

DPC データを用いた後方視的コホート研究では、肺炎による敗血症性ショック患者に対するバソプレッシンの使用は病院生存率及び 28 日生存率の低下と有意に関連していた。さらなる前向き研究での検証が必要である。

健康有害情報：

特になし

研究発表：

第 44 回日本集中治療医学会学術集会

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)
診断群分類を用いた外来機能、アウトライヤー評価を含む病院機能評価手法と
セキュアなデータベース利活用手法の開発に関する研究
分担研究報告書

我が国の大腿骨骨折で入院する高齢患者を対象とした病院パフォーマンスの評価

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学 教授

研究協力者 佐藤 影美 聖マリアンナ医科大学 非常勤講師

研究要旨

病院パフォーマンスと病院体制の組織の関連性の評価は、政策立案者にとって医療資源活用に関する決定のための指標を提供し、医療政策決定過程において重要な要因となると考えられる。本研究の目的は、大腿骨骨折の高齢入院患者への病院のパフォーマンスが、入院医療のアウトカムの指標である外来へのタイミングに対して、病院所有形態間で差異が認められるかどうかを検討することである。病院のパフォーマンスと病院の所有形態の検討を行うために、高齢者の機能的補償能力が著しく損なわれる時に発生する大腿骨骨折を対象に分析する。

DPC調査データから、2010年4月～2013年3月に933急性期病院に大腿骨骨折(ICD-10, S72)で入院した70～89歳の患者を抽出した。入院日数(LOS)が150日超の患者を除外し最終的に45,437患者について検討した。入院日数を生存変数とし、退院先を状態変数に割り当て外来を事象として設定した。病院は母体の所有形態ごとに3種類に分けた。年齢4グループ、性別、Charlson Index、認知症、予定緊急入院区分を因子として、病院の所有形態におけるパフォーマンスの差異を推定するためにカプランマイヤー法で生存曲線を求めた。

その結果、病院パフォーマンスは病院の所有形態により差異が認められた。民間病院のパフォーマンスは外来へのタイミングが遅く、公立および大学病院とは異なる傾向を示した。しかしながら、病院パフォーマンスを評価するためには、本研究の結果をもとにしてさらなる検討を進める必要があると考える。

A. 研究目的

病院パフォーマンスは、病院の所有権、競争の程度、医療リソース配分および経営者に関連する動機づけの性質などの要因によって決定される可能性が指摘されている(Eggleston K, Shen YC, Lau J et al., 2008, Jensen PH, Webster E, Witt J, 2009)。そして、病院パフォーマンスは、院内死亡率、再入院など患者のアウトカムに対して影響を与えている(McClellan M, Staiger D, 1999)。病院の所有形態自体に影響を与える要因としては、地域差、時間的経過の変化を含む各国の制度的状況に依存している(Eggleston K, Shen YC, Lau J et al., 2008)。

病院パフォーマンスと病院の所有形態は、両者の関連性を評価することで、医療政策決定過程において重要な要因となりえると考えられており、政策立案者にとって資源割り当てに関する決定指針となる可能性があるとして指摘されている(Jensen PH, Webster E, Witt J, 2009)。

本研究の目的は、大腿骨骨折の高齢入院患者への病院パフォーマンスが、入院医療のアウトカムの

指標である外来へのタイミングに対して、病院所有形態間で差異が認められるかどうかを検討することである。病院パフォーマンスと病院の所有形態の検討を行うために、高齢者の機能的補償能力が著しく損なわれる時に発生する大腿骨骨折(Tinetti ME, 2003)を対象に分析する。

B. 研究方法

対象患者

病院は母体の所有形態ごとに3種類に分けた。第1が公立病院：都道府県、市町村などが母体となる所有形態となっている。第2が民間病院：最も多いのが医療法に準拠した医療法人、あるいは個人の医師の所有形態である。第3が大学病院：所有形態は、国公立または私立の病院となり、特徴としては高度な教育機関であるとともに高度医療を供給する。

2010年4月～2013年3月に933急性期病院に大腿骨骨折(ICD-10, S72)で入院した70～89歳の患者を抽出した。高齢の大腿骨骨折入院患者の治療成績および退院状態には、病院パフォーマンス(リハビリテーションと外科的介入のタイミングを含む)、および様々な要因(大腿骨骨折する前の機能レベル、年齢、性別のような)が影響を与えるためである(Alegre-Lopez et al., 2005; Jiang et al., 2005; Pioli et al., 2006)。入院日数(LOS)が150日超の患者を除外し、最終的に45,437患者について検討した。病院の所有形態別の入院患者の特徴を表1に示した。

表1. 大腿骨骨折患者の特徴

		病院数 933			
所有形態		公立病院	民間病院	大学病院	合計
患者数		29,852	13,121	2,464	45,437
平均在院日数		35.4	43.0	33.9	
年齢グループ	70-74	3,247	1,354	408	5,009
(年)	75-79	6,431	2,848	625	9,904
	80-84	9,588	4,188	749	14,525
	85-89	10,586	4,731	682	15,999
性別	男性	6,228	2,643	568	9,439
	女性	23,624	10,478	1,896	35,998
Charlson Index	0	13,669	5,723	1,094	20,486
	1	9,261	4,268	686	14,215
	2+	6,922	3,130	684	10,736
認知症	なし	27,223	11,896	2,360	41,479
	あり	2,629	1,225	104	3,958
予定緊急入院区分	予定入院	9,392	4,132	1,136	14,660
	緊急入院	20,460	8,989	1,328	30,777
退院先	外来	10,801	5,925	1,058	17,784
	転院その他	19,051	7,196	1,406	27,653

変数

入院日数を生存変数とし、退院先を状態変数に割り当て外来を事象として設定した。退院先が外来でない場合は、入院、転棟で入院、あるいは他の施設に転送し入院となるため、入院状態が継続することとする。

入院患者の年齢は4グループ(70-74, 75-79, 80-84, 85-89), 性別(男性, 女性)に分け, Charlson Index(0, 1, 2+)とし, 認知症(なし, あり), 予定緊急入院区分(予定入院, 緊急入院)を因子として分析した。

統計解析

病院の所有形態(公立病院, 民間病院, 大学病院)におけるパフォーマンスの差異を推定するために Kaplan-Meier 法で生存曲線を求めた。また, 3病院の生存曲線の差の検定には, ログランク検定をおこなった。統計解析には SPSS Version 19.0 (IBM) を使用した。

C. 結果

公立病院と民間病院と大学病院の各パフォーマンス結果を年齢グループ別(図 1. 70-74 歳, 図 2. 75-79 歳, 図 3. 80-84 歳, 図 4. 85-89 歳)に示した。

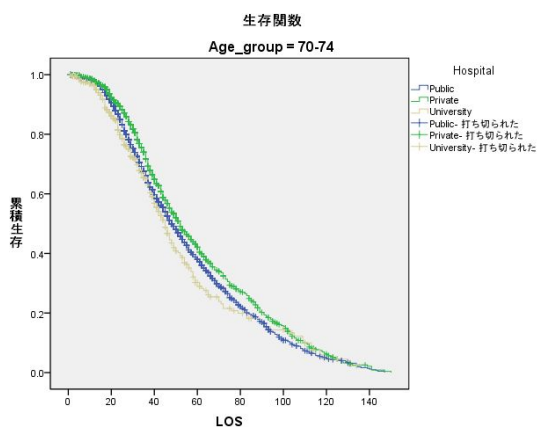


図 1. 70-74 歳

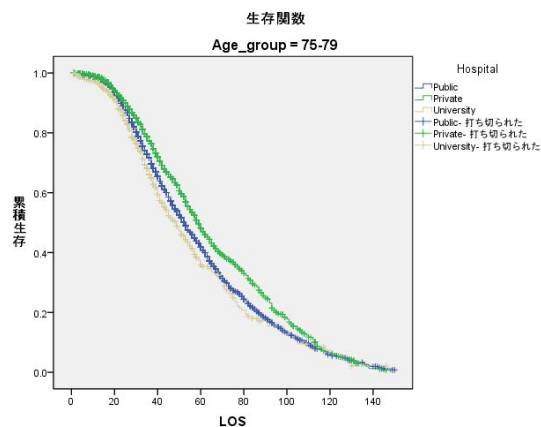


図 2. 75-79 歳

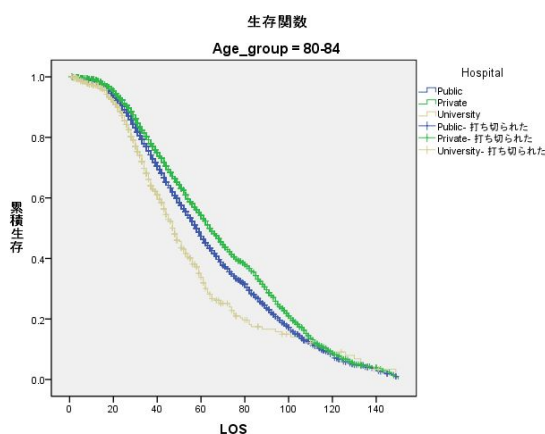


図 3. 80-84 歳

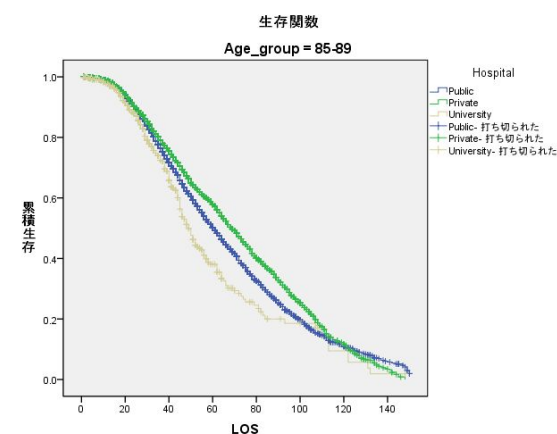


図 4. 85-89 歳

年齢グループに関わらず, 公立病院と大学病院のパフォーマンスには差が認められた。大学病院入院患者が外来として退院するのが最も早く, 次に公立病院が続く, 民間病院が遅いことが認められた。また, 患者が高齢のグループになるにしたがって病院間で差異が明確になることが認められた。

入院患者の年齢グループ別では、70-74 歳のグループ(図 1)では外来での退院は病院間に差が認められなかった。75-79 歳のグループでは特に民間病院が公立病院と大学病院と比較して外来への退院が少ない傾向が認められた。80-84 歳のグループでは、大学病院での外来での退院が、民間病院と公立病院と比較して多い傾向が認められた。85-89 歳のグループでは、大学病院は外来での退院が早い傾向が認められた。一方で、特に民間病院において外来での退院が遅い傾向が認められた。民間病院の 85-89 歳のグループは、他の年齢グループと比較して最も外来での退院が少ない傾向が認められた。

D. 考察

本研究の結果からは、我が国の病院の所有形態が財務体制によって異なっていることを鑑みると、病院パフォーマンス自体が財務体制の考慮事項に影響される可能性があることが考えられる。日本では、大学病院と公立病院は公共政策に沿うように医療行為を提供することを選択する一方で、私立病院は故意に異なる意思決定をすることがあるとの指摘がなされている(Kato N, Kondo M et al., 2014)。

また、民間病院は、大学病院と公立病院との比較では、患者の入院状態が長期にわたり継続していると考えられる。医療の効率化の指標として見なされている平均入院日数(OECD health data 2010)が長期化する一因として、日本は急性期医療と回復期におけるリハビリテーションが病院機能の中で明確に区別されていなかったことが挙げられている(Mizuochi K, 2012)。このことは、民間病院における急性期医療後のリハビリテーションの位置づけが、大学病院と公立病院と比較して未分化である可能性を示唆している。

E. 結論

病院パフォーマンスは病院の所有形態により差異が認められた。民間病院における急性期医療後のリハビリテーションの位置づけが、大学病院と公立病院と比較して未分化であることが示唆している。しかしながら、病院パフォーマンスを評価するためには、本研究の結果をもとにしてさらに検討を進める必要があると考える。我が国における民間病院の所有形態と先進諸国の所有形態の相違への考察を加えることと、高齢入院患者に対する他施設への移送の詳細を検討に加える必要があると料する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

国際学会(口頭発表)

Sato E. and Fushimi K. Health Economics in the Age of Longevity, 10th World Congress in Health Economics & ECHS Joint Congress. Dublin, Ireland. 12-16 July 2014. (平成 26 年度)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 該当せず

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)
診断群分類を用いた外来機能、アウトライヤー評価を含む病院機能評価手法と
セキュアなデータベース利活用手法の開発に関する研究
分担研究報告書

精神科領域患者における長期在院患者の要因の分析

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 新城 大輔 東京大学医学部付属病院 国立大学病院データベースセンター 特任助教

研究要旨

本邦の平均在院日数は先進諸国に比べて長いことが知られており、精神科領域においても同様である。平均在院日数は効率性の指標の一つであり、一般的にその長期化は医療費の増大に寄与する。

本研究では、我が国における精神科領域患者における長期在院患者の要因を明らかにすることを目的とする。DPC データから精神科病床に入院した精神科領域患者を抽出し、在院日数が長期化している患者の要因をロジスティック回帰分析により解析した。その結果、高齢患者、退院先(他院・他施設への転院)、退院転帰、低 GAF、精神保健福祉法に基づく入院形態などが影響を与えていることが明らかとなった。加えて、教育病院、施設年間症例数が少ない、といった病院因子も長期入院に影響を与えていることが明らかとなった。

A. 研究目的

本邦を含めた先進諸国において、医療の効率化は重要なタスクの一つであると認識されている。在院日数は精神科領域において医療の質の一つであるという報告があるほか、一般的にその長期化は医療費の増大に寄与する。また、厚生労働省も平成16年に公表した「精神保健医療福祉の改革ビジョン」において具体的な数値目標を設定するなど、各種の取り組みを実施している。近年、精神科へ新規入院した患者の在院日数の中央値は60日を割り込むまでの水準となったが、依然、長期入院患者が多い現実もある。

諸外国の先行研究では、高齢、統合失調症患者、低GAF (Global Assessment of Functioning) スコアなどが長期入院患者の要因になると報告されている。しかしながら、それらの研究の多くは1つあるいは特定の少数施設のデータに基づくものであり、また、本邦における先行研究もほとんどない。

本研究では、我が国の急性期医療におけるビッグデータであるDPCデータを利用して、精神科領域患者の長期入院の要因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

平成24年度および平成25年度のDPCデータにおいて、精神科病床に入院した患者を抽出した(ICD-10, F00-F99)。治療目的の患者を対象とし、治験や教育入院目的の患者は対象から除外したほか、他の医療サービスを受けたと考えられる精神病床から一般病床への転棟患者および一般病床から精神病床への転棟患者も除外した。なお、DPCは急性期医療の入院医療を対象とした制度であることから、精神科病院の患者は含まれていない点には留意が必要である。また、次の患者を除外した(1.15歳以下の患

者、2.入院期間中に死亡した患者、3.繰り返し再入院患者や計画的/計画外再入院患者[index admissionを含む]、4.主要な手術を受けた患者、5.欠損データがある患者、6.超長期入院患者[LOS>180days]、7.外泊が3日以上患者)。

様式1から年齢、性別、予定・予定外・緊急入院、救急車利用の有無、GAFスコア、精神保健福祉法に基づく入院形態(任意入院、医療保護入院、措置入院、応急入院)、レセプト情報に基づく特定の精神医療サービスなどを抽出した。人口及び地域の医療資源に関するデータ(E-statより取得して二次医療圏単位で整備)を紐づけた病院情報のデータも併せて取得して解析用のデータベースを作成した。病院情報は、教育病院、公的病院、病床規模、年間施設症例数などが該当する。年齢やGAFスコア等の連続変数についてはカテゴリ化を実施した。長期入院は、在院日数の分布の上位1/4として定義した。

記述統計を実施したほか、長期入院をアウトカムとしたロジスティック回帰分析を実施した。統計処理にはIBM SPSS Statistics for Windows Ver.23.0を利用し、有意確率(両側)は0.05未満で統計的有意差ありとした。なお、本研究は二次データを利用している研究であるため個人情報に含まれていない。また、本研究は東京医科歯科大学および東京大学における倫理審査を受け、承認されている。

C. 結果

データベースから 48667 名の患者を抽出し、除外条件該当患者をのぞいた 34326 名の患者を分析対象とした。在院日数の中央値は 32 日、4分位範囲は 15-60 日であった。記述統計の結果を表 1 に示す。おおよそ全体の 35%は 30-49 歳の患者であり、男性よりも女性のほうが多い(男:女 = 63:36)。GAF スコアでは 21-30 が最も多かった(38%)。

表 1

	N	ALL 34,326			
PATIENT FACTORS			HOSPITAL FACTORS		
Age group			Teaching status		
15-29	5,440		Academic	15,086	
30-49	12,025		Not academic	19,240	
50-64	8,420		Ownership		
65 and over	8,441		Public	19,646	
Sex			Private, not for profit	14,680	
Male	12,555		Hospital charge index		
Female	21,771		15	13,384	
Use of ambulance	2,280		7 or 10	8,830	
Discharge settings			13	12,112	
Outpatient services	30,375		Hospital patient volume		
Transfer to other hospitals	2,835		1st quartile	8,684	
Finish	157		2nd and 3rd quartile	17,349	
Transfer to health care or welfare facilities	355		4th quartile	8,293	
Others	604		Diagnostic group		
Discharge outcome			F10-19, Psychoactive substance use	568	
Cured	786		F20-29, Schizophrenia	12,064	
Resolved or remission	29,869		F30-39, Mood [affective] disorders	13,850	
Unchanged or exacerbation	3,302		F40-48, Nonpsychotic mental disorders	4,111	
Others	369		Other psychiatric disorders	3,733	
Admission status			LOS		
Planned	16,965		Median	32	
Unplanned	11,255		IQR	15-60	
Urgent	6,106		Average	42.18	
GAF at admission			SD	35.54	
1-20	6,333				
21-30	13,040				
31-40	6,516				
41-60	6,246				
61-100 and unknown	2,191				
Relation with the Act on Mental Health and Welfare for the Mentally Disabled					
Voluntary commitment	22,048				
Involuntary commitment for medical care and protection or compulsory	11,259				
Involuntary commitment for emergency	1,019				
Use of selected psychiatric services					
Acute psychiatric beds [A311]	4,011				
Acute psychiatric-complication beds [A3113]	913				
Acute psychiatric treatment beds [A3112]	1,747				
Confined room [A229]	2,869				
Complication treatment [A230]	1,714				
Electroconvulsive therapy with anesthesia [I100]	2,382				

長期入院をアウトカムとしたロジスティック回帰分析の結果は表2のとおりとなった。ほとんどの因子が在院日数に影響を与えている因子であり、高齢、低 GAF スコア、精神保健福祉法に基づく入院形態のうち非・任意入院、A311 精神科救急入院料や A311-2 精神科急性期治療病棟入院料といった精神医療サービスの利用、などの患者因子が長期入院に影響を与えていた。病院因子では、大学病院、公的病院のほか、地域の人口あたり精神科病床数が多いという因子が長期入院に影響を与えていた。その一方で、施設年間症例数が多いという病院因子は長期入院が少なくなるという影響を与えていた。

表2

Variable	OR	95% CI	p
PATIENT FACTORS			
Age (ref. 15-29)			
30-49	1.31	(1.20 - 1.43)	<0.001
50-64	1.97	(1.80 - 2.16)	<0.001
65 and over	2.85	(2.60 - 3.12)	<0.001
Female (ref. male)	1.04	(0.98 - 1.10)	0.166
Use of ambulance (ref. not used)	0.51	(0.45 - 0.57)	<0.001
Discharge settings (ref. outpatient services)			
Transfer to other hospitals	1.11	(1.01 - 1.23)	0.035
Finish	0.38	(0.23 - 0.64)	<0.001
Transfer to health care or welfare facilities	1.96	(1.56 - 2.45)	<0.001
Discharge outcome (ref. resolved or remission)			
Cured	0.70	(0.58 - 0.85)	<0.001
Unchanged or exacerbation	0.50	(0.45 - 0.56)	<0.001
Others	1.14	(0.89 - 1.45)	0.293
Admission status (ref. planned)			
Unplanned	0.92	(0.86 - 0.98)	0.008
Urgent	0.89	(0.82 - 0.97)	0.006
GAF (ref. 61-100, unknown)			
1-20	1.60	(1.40 - 1.83)	<0.001
21-30	1.54	(1.36 - 1.74)	<0.001
31-40	1.20	(1.05 - 1.37)	0.006
41-60	1.08	(0.95 - 1.23)	0.245
Relation with Act on Mental Health and Welfare for the Mentally Disabled (ref. voluntary commitment)			
Involuntary commitment for medical care and protection or compulsory	1.80	(1.69 - 1.92)	<0.001
Involuntary commitment for emergency	1.34	(1.12 - 1.59)	0.001
Use of selected psychiatric services			
Acute psychiatric beds [A311]	1.29	(1.16 - 1.43)	<0.001
Acute psychiatric-complication beds [A3113]	1.07	(0.90 - 1.26)	0.445
Acute psychiatric treatment beds [A3112]	1.58	(1.40 - 1.77)	<0.001
Confined room [A229]	1.95	(1.78 - 2.14)	<0.001
Complication treatment [A230]	1.09	(0.97 - 1.22)	0.137
Electroconvulsive therapy with anesthesia [I100]	1.55	(1.41 - 1.71)	<0.001
HOSPITAL FACTORS			
Academic	1.23	(1.16 - 1.32)	<0.001
Public (ref. private)	1.11	(1.04 - 1.18)	0.001
Hospital charge index (ref. 15:1)			
7 or 10	0.33	(0.31 - 0.37)	<0.001
13	0.82	(0.76 - 0.87)	<0.001
Hospital patient volume (ref. lowest quartile)			
2nd and 3rd quartile	0.93	(0.86 - 0.99)	0.031
4th quartile	0.84	(0.76 - 0.92)	<0.001
Density of psychiatric beds (ref. lowest quartile)			
2nd and 3rd quartile	1.14	(1.05 - 1.23)	0.001
4th quartile	1.13	(1.04 - 1.22)	0.004
Density of psychiatrist (ref. lowest quartile)			
2nd and 3rd quartile	1.00	(0.93 - 1.07)	0.957
4th quartile	0.99	(0.91 - 1.07)	0.763

D. 考察

本研究の結果から、既存先行研究で報告されていた因子が本邦においても長期入院に影響を与えていることが確認できたほか、次の2点については新たな知見を得ることができた。1) 施設年間症例数が多い病院の長期入院が少なくなる影響を与えている、2) 地域の人口あたり精神科病床数が多いことは長期入院に影響を与えている。

前者については、精神科病院の患者が分析対象に含まれていないものの、精神科医療においても施設集約化による効率性の向上が確認できる結果となった。今後、精神科病院においても同様の結果を得ることになるか、検証が必要であると考え。後者については、逆説的な見方になるが、地域の人口

あたり精神病床数が少ないと、その地域内の新規発生患者の受け入れのために(場合によっては患者さんの状況を十分に考慮できないまま)既存入院患者の早期退院が促されてしまっている可能性が考えられる。これらを踏まえると、精神科領域における医療資源のありかたを熟慮する必要性が示唆された。

E. 結論

本研究により、精神科領域患者の長期入院の要因が明らかとなり、効率的な医療提供に向けた有益な情報を創出することができた。また、精神科病院の患者は本研究では含まれていないものの、精神科医療資源の配置の際に考慮すべき重要な情報を提示したと考えられる。利用可能なデータで研究を深めていることが必要であると示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

国際学会(ポスター発表)

Shinjo D, Tachimori H, Sakurai K, Fushimi K. FACTORS AFFECTING PROLONGED LENGTH OF STAY IN PATENTS WITH MOOD DISORDERS. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research 19th Annual European Congress. Vienna, Austria. 29 October-2 November 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 該当せず

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)
診断群分類を用いた外来機能、アウトリヤー評価を含む病院機能評価手法と
セキュアなデータベース利活手法の開発に関する研究
分担研究報告書

マクロライド耐性マイコプラズマ感染症流行期の成人マイコプラズマ肺炎入院患者における
初期抗菌薬の有効性の比較検討

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学 教授
研究協力者 田代 将人 長崎大学 助教

研究要旨

本邦のマイコプラズマ肺炎に対する治療指針において、マクロライド耐性マイコプラズマによる肺炎の場合も、マクロライドが第一選択とされている。しかし実際に効果を他薬剤と比較検討した臨床試験は乏しい。そこで大規模データベースを元にpropensity score matching法を用いて、同療法の治療効果を比較検討した。

DPC調査研究班が全国の約1000病院から収集しているデータベースを用い、2010年から2013年の間にマイコプラズマ肺炎の診断を受けた18歳以上の入院患者を抽出した。ペア血清、PCR検査、あるいは抗原検査が実施されていない患者は除外した。また、以下の患者も除外した(入院後2日以内の退院、入院後2日以内に複数の抗菌薬使用、入院後2日以内に抗菌薬未使用、抗菌薬使用期間が2日間以内)。初期選択薬にマクロライド、キノロン、テトラサイクリンを選択した3群に分け比較検討した。統計解析はカテゴリ変数に対してはカイ二乗検定ないしはPearson検定を、連続変数に対しては分散分析ないしは検定を実施した。Propensity score matchingは、キノロン選択に対する傾向スコアを算出し、テトラサイクリン選択を対照とし実施した。

602病院より1650患者が解析対象となった。マクロライド群は508名、キノロン群は569名、テトラサイクリン群は573名であった。抗菌薬を変更した患者は、マクロライド群で52.8%、キノロン群で21.8%、テトラサイクリン群で38.6%であった($p < 0.0001$)。3群間で入院期間や30日死亡率に差は認めなかった($p = 0.0995$, $p < 0.0001$)。キノロン群とテトラサイクリン群でPropensity score matching法を実施すると、患者背景が統一された487ペアが選択された。その両群間で比較した場合も、キノロン群はテトラサイクリン群よりも変更した割合は低かった(21.2% vs 39.6%, $p < 0.0001$)

マクロライド耐性マイコプラズマが流行している状況では、第一選択薬の変更を要する割合はキノロンが最も低かった。ただし、入院期間や死亡率は第一選択薬により違いは認めなかった。

A. 研究目的

肺炎マイコプラズマは市中肺炎の代表的な原因菌であり、マイコプラズマ肺炎は市中肺炎の5%から20%を占める。多くの患者は軽症であり、マクロライド系抗菌薬の治療に良好な反応を示すが、時に重症化することが

知られている。

近年、第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に耐性を示すマイコプラズマの出現が報告されている。特に2011年から2013年にかけては全国でマクロライド耐性マイコプラズマが流行し、マイコプラズマ感染症の原因となったマイコプラズマの80%以上がマクロライド耐性株であった。マイコプラズマは培養や薬剤感受性試験が困難であり、一般市中における臨床現場ではマクロライド耐性の判断ができないまま治療が行われているのが実情である。

マクロライド耐性株が流行している時期はマクロライド系抗菌薬を第一選択にすべきでないと思われるが、一方でマクロライド系抗菌薬は生体への免疫調整作用も併せ持ち、例え抗菌活性がない場合でも治療効果を認める場合がある。よって、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症流行期に、従来通りにマクロライド系抗菌薬を第一選択として良いのか、エンピリックに他の抗マイコプラズマ薬を第一選択とすべきなのか、未だに不明である。

そこで、マクロライド耐性マイコプラズマ流行期においてマクロライド系抗菌薬が第一選択薬として使用された症例と、その他の抗マイコプラズマ抗菌薬が第一選択薬として使用された症例のアウトカムを比較検討することで、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症流行期に第一選択薬とすべき抗菌薬の検討を行う。

B. 研究方法

【研究対象者】

2011年(平成23年)1月1日～2013年(平成25年)12月31日の間にDPC調査研究班参加施設(約1000施設前後)に入院し、主病名、入院の契機となった傷病名、入院時併存症名のいずれかに「マイコプラズマ肺炎(J15.7)」が入力された患者

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

年齢:対象期間中に年齢が18歳以上の患者

性別:不問

入院/外来:入院のみ

【除外基準】

以下のうち一つでも該当する患者は、対象として除外する。

マイコプラズマに関する検査が提出されていない患者

入院後2日以内に退院・死亡した患者

入院後2日以内に複数の抗マイコプラズマ抗菌薬が使用された患者

抗マイコプラズマ抗菌薬の使用日数が2日以下の患者

【研究で収集した項目】

- ・患者背景 : 年齢、性別、入院時併存症、入院時 JCS (Japan coma scale)
- ・使用薬剤 : マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、カテコラミン製剤、グロブリン製剤、シベレスタット、赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿
- ・処置 : 血液透析、人工呼吸器
- ・ICU 利用
- ・入院期間
- ・退院時転帰

【アウトカム】

他の抗菌薬への変更

入院期間(日)

30日後死亡

【統計解析】

マクロライド群、キノロン群、テトラサイクリン群の3群間の比較には、分散分析およびカイ二乗検定を用いた。

加えて、キノロン群およびテトラサイクリン群の2群間比較には、Propensity score analysisを追加し、患者背景を統一させた上でアウトカムを比較検討した。その際にはt検定およびFisherの性格確率検定を用いた。さらに、抗菌薬変更に影響する因子から、全患者群、マクロライド治療患者群、キノロン治療患者群、テトラサイクリン治療患者群、各々において有意差を認める因子を選択し、それを説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。有意差の基準は0.05とした。全ての統計解析にはJMP12.0を用いた。

C. 結果

602病院より1650患者が解析対象となった (Figure 1)。マクロライド群は508名、キノロン群は569名、テトラサイクリン群は573名であった。

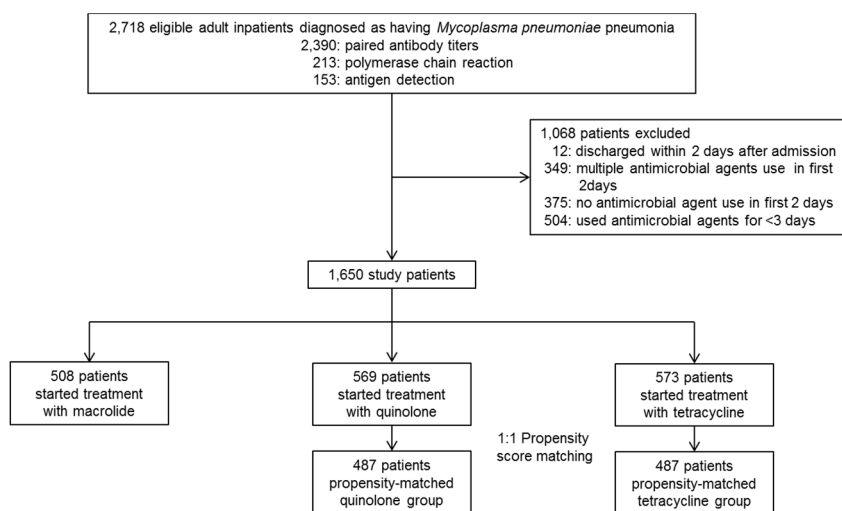


Figure 1. Tashiro et al.

各群の患者背景では、キノロン群でより Charlson comorbidity index が高く、カテコラミンや人工呼吸器などの補助治療が行われ、集中治療室を利用した患者の割合が高かった (Table 1)。各群の抗菌薬の内訳については、Supplementary Table 1 にまとめた。

Table 1. Baseline patient characteristics

Characteristic	Macrolide (n = 508)	Quinolone (n = 569)	Tetracycline (n = 573)	p value
Age, years	49.7 ±22.4	50.5 ±20.7	50.6 ±24.0	0.7575
Male	232 (45.7)	283 (49.7)	259 (45.2)	0.2452
Preexisting comorbid conditions				
Charlson comorbidity index	0.6 ±1.0	0.8 ±1.1	0.7 ±1.0	0.0046
Myocardial infarction	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.3)	0.9909
Congestive heart failure	32 (6.3)	37 (6.5)	49 (8.6)	0.2715
Peripheral vascular disease	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	0.7852
Cerebrovascular diseases	8 (1.6)	16 (2.8)	21 (3.7)	0.1077
Dementia	8 (1.6)	6 (1.1)	17 (3.0)	0.0490
Chronic pulmonary disease	86 (16.9)	106 (18.6)	76 (13.3)	0.0429
Rheumatic disease	9 (1.8)	19 (3.3)	10 (1.7)	0.1259
Peptic ulcer disease	21 (4.1)	31 (5.4)	22 (3.8)	0.3799
Mild liver disease	15 (3.0)	26 (4.6)	24 (4.2)	0.3683
Diabetes without chronic complications	36 (7.1)	51 (9.0)	53 (9.3)	0.3910
Diabetes with chronic complications	7 (1.4)	11 (1.9)	9 (1.6)	0.7643
Hemiplegia or paraplegia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	0.0231
Renal disease	12 (2.4)	17 (3.0)	8 (1.4)	0.1876
Any malignancy	28 (5.5)	43 (7.6)	35 (6.1)	0.3654
Moderate or severe liver disease	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	0.1967
Metastatic solid tumor	1 (0.2)	4 (0.7)	1 (0.2)	0.2511
Consciousness level (Japan Coma Scale)				
0	472 (92.9)	537 (94.4)	513 (89.5)	0.0468
1-3	25 (4.9)	22 (3.9)	42 (7.3)	
10-30	6 (1.2)	4 (0.7)	13 (2.3)	
100-300	5 (1.0)	6 (1.1)	5 (0.9)	

(Continued)

Table 1. Continued

Characteristic	Macrolide (n = 508)	Quinolone (n = 569)	Tetracycline (n = 573)	p value
Other supportive drug use				
Catecholamine	14 (2.8)	26 (4.6)	13 (2.3)	0.0688
Immunoglobulin	12 (2.4)	17 (3.0)	10 (1.7)	0.3848
Sivelestat sodium	10 (2.0)	28 (4.9)	6 (1.0)	0.0001
Blood transfusion				
Red blood cells	18 (3.5)	17 (3.0)	11 (1.9)	0.2532
Platelets	1 (0.2)	6 (1.1)	1 (0.2)	0.0538
Fresh frozen plasma	3 (0.6)	4 (0.7)	2 (0.3)	0.7093
Interventions				
Stimulant	7 (1.4)	11 (1.9)	6 (1.0)	0.4507
Breakdown of each drug groups	17 (3.3)	34 (6.0)	12 (2.1)	0.0023
Macrolides group (n = 508)	5 (1.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	0.1959
Intensive care unit admission	322 (63.4)	21 (3.7)	7 (1.2)	0.0281

Data are shown as n (%) or mean ± SD (standard deviation).

Catecholamines include dopamine, dobutamine, and noradrenaline.

Acquired immune deficiency syndrome patients were included in Charlson comorbidity index were

excepted from this table because there were no patients.

Quinolone group (n = 569)

Levofloxacin 306 (53.8)

Ciprofloxacin 123 (21.6)

Pazufloxacin 101 (17.8)

Garenoxacin 32 (5.6)

Moxifloxacin 4 (0.7)

Sitafloxacin 2 (0.4)

Tosufloxacin 1 (0.2)

Tetracycline group (n = 573)

Minocycline 572 (99.8)

Doxycycline 1 (0.2)

Data are shown as n (%).

Pazufloxacin, sitafloxacin, and tosufloxacin

are only available in Japan.

抗菌薬を変更した患者は、マクロライド群で 52.8%、キノロン群で 21.8%、テトラサイクリン群で 38.6%であった ($p < 0.0001$)。3 群間で入院期間や 30 日死亡率に差は認めなかった ($p = 0.0995$, $p < 0.0001$) (Table 2)。

Table 2. Comparisons of outcomes among three groups

Characteristic	Macrolide (n = 508)	Quinolone (n = 569)	Tetracycline (n = 573)	<i>p</i> value
Switch to other antimicrobial agent	268 (52.8)	124 (21.8)	221 (38.6)	<0.0001
to macrolide	-	88 (15.5)	105 (18.3)	-
to quinolone	216 (42.5)	-	144 (25.1)	-
to tetracycline	83 (16.3)	48 (8.4)	-	-
Length of stay, days \pm SD	18.5 \pm 22.8	17.2 \pm 18.2	15.9 \pm 20.0	0.0995
30-day mortality	7 (1.4)	12 (2.1)	8 (1.4)	0.5472

Data are shown as n (%) or mean \pm SD (standard deviation).

キノロン群とテトラサイクリン群で Propensity score matching 法を実施すると、患者背景が統一された 487 ペアが選択された (Table 3)。

Table 3. Baseline patient characteristics in the propensity-matched groups

Characteristic	Quinolone (n = 487)	Tetracycline (n = 487)	d, %	p value
Age, years	49.2±20.4	48.7±23.0	-2.2	0.7362
Male	232(47.6)	231(47.4)	-0.4	1.0000
Preexisting comorbid conditions				
Charlson comorbidity index	0.7±0.9	0.7±1.0	1.3	0.8400
Myocardial infarction	2(0.4)	2(0.4)	0.0	1.0000
Congestive heart failure	32(6.6)	32(6.6)	0.0	1.0000
Peripheral vascular disease	1(0.2)	0(0.0)	-6.4	1.0000
Cerebrovascular diseases	15(3.1)	11(2.3)	-5.1	0.5518
Dementia	5(1.0)	6(1.2)	1.9	1.0000
Chronic pulmonary disease	69(14.2)	74(15.2)	2.9	0.7174
Rheumatic disease	10(2.1)	10(2.1)	0.0	1.0000
Peptic ulcer disease	20(4.1)	20(4.1)	0.0	1.0000
Mild liver disease	21(4.3)	22(4.5)	1.0	1.0000
Diabetes without chronic complications	40(8.2)	45(9.2)	3.6	0.6500
Diabetes with chronic complications	11(2.3)	9(1.8)	-2.9	0.8220
Renal disease	10(2.1)	8(1.6)	-3.0	0.8128
Any malignancy	32(6.6)	31(6.4)	-0.8	1.0000
Moderate or severe liver disease	0(0.0)	1(0.2)	6.4	1.0000
Metastatic solid tumor	0(0.0)	1(0.2)	6.4	1.0000
Consciousness level (Japan Coma Scale)				
0	458(94.0)	457(93.8)	-0.9	0.7630
1-3	21(4.3)	25(5.1)	3.9	
10-30	4(0.8)	3(0.6)	-2.4	
100-300	4(0.8)	2(0.4)	-5.2	

(Continued)

Table 3. Continued

Characteristic	Quinolone (n = 487)	Tetracycline (n = 487)	d, %	p value
Other supportive drug use				
Catecholamine	14(2.9)	12(2.5)	-2.5	0.8429
Immunoglobulin	11(2.3)	8(1.6)	-4.5	0.6443
Sivelestat sodium	10(2.1)	6(1.2)	-6.5	0.4507
Blood transfusion				
Red blood cells	12(2.5)	9(1.8)	-4.2	0.6601
Platelets	2(0.4)	1(0.2)	-3.7	1.0000
Fresh frozen plasma	3(0.6)	2(0.4)	-2.9	1.0000
Interventions				
Hemodialysis	8(1.6)	6(1.2)	-3.5	0.7890
Invasive ventilation	14(2.9)	12(2.5)	-2.5	0.8429
Non-invasive ventilation	0(0.0)	1(0.2)	6.4	1.0000
Intensive care unit admission	7(1.4)	7(1.4)	0.0	1.0000

Data are shown as n (%) or mean ± SD (standard deviation).

d indicates standardized difference.

Catecholamines include dopamine, dobutamine, and noradrenaline.

Hemiplegia or paraplegia and acquired immune deficiency syndrome which were included in Charlson comorbidity index were excepted from this table because there were no patients.

その両群間で比較した場合も、キノロン群はテトラサイクリン群よりも変更した割合は低かった (21.2% vs 39.6%, $p < 0.0001$) (Table 4)

Table 4. Comparisons of outcomes between the propensity-matched groups

Characteristic	Quinolone	Tetracycline	Risk difference (95% CIs)	<i>p value</i>
Switch to other antimicrobial agent	21.2% (103/487)	39.6% (193/487)	-18.5% (-24.1 to -12.8)	<0.0001
to macrolide	15.4% (75/487)	18.3% (89/487)	-2.9% (-7.6 to 1.8)	0.2656
to quinolone	-	25.9% (126/487)	- - -	-
to tetracycline	7.8% (38/487)	-	- - -	-
Length of stay, days \pm SD	15.5 \pm 14.6	15.2 \pm 19.8	0.3 (-1.9 to 2.5)	0.7963
30-day mortality	1.6% (8/487)	1.6% (8/487)	0.0% (-1.7 to 1.7)	1.0000

Definition of abbreviations: SD, standard deviation; CIs, confidential intervals

抗菌薬の変更を要するリスクが初期選択抗菌薬の種類により異なることが判明したため、初期抗菌薬変更に関する因子を評価することとした。まずは、変更した群と変更しなかった群で有意差を認めた因子を抽出した (Supplementary Table 2)。

Supplementary Table 2.
Comparisons of patients characteristics between switch and no switch to other antibacterial drugs

Characteristic	Switch to other antibacterial drugs	No switch to other antibacterial drugs	<i>p value</i>
All patients (n = 1650)			
Number of patient	613 (100.0)	1037 (100.0)	
Starting agent			
macrolide	268 (43.7)	240 (23.1)	<0.0001
quinolone	124 (20.2)	445 (42.9)	
tetracycline	221 (36.1)	352 (33.9)	
Male	315 (51.4)	459 (44.3)	0.0058
Diabetes without chronic complications	38 (6.2)	102 (9.8)	0.0104
Diabetes with chronic complications	17 (2.8)	10 (1.0)	0.0079
Hemodialysis	16 (2.6)	8 (0.8)	0.0045
Macrolide treated patients (n = 508)			
Number of patient	268 (100.0)	240 (100.0)	
Male	140 (52.7)	92 (38.3)	0.0018
Quinolone treated patients (n = 569)			
Number of patient	124 (100.0)	445 (100.0)	
Congestive heart failure	14 (11.3)	23 (5.2)	0.0220
Diabetes with chronic complications	6 (4.8)	5 (1.1)	0.0168
Metastatic solid tumor	3 (2.4)	1 (0.2)	0.0341
Hemodialysis	6 (4.8)	5 (1.1)	0.0168
Tetracycline treated patients (n = 573)			
Number of patient	221 (100.0)	352 (100.0)	
Diabetes without chronic complications	11 (5.0)	42 (11.9)	0.0048
Diabetes with chronic complications	8 (3.6)	1 (0.3)	0.0027
Invasive ventilation	9 (4.1)	3 (0.9)	0.0136

Data are shown as n (%).

Definition of abbreviations: SD, standard deviation; CIs, confidential intervals

This table includes only characteristics that showed statistically significant differences.

その後、有意差を認めた因子を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行った結果を Table 5 に示す。

Table 5. Logistic regression for patients who needed change of antimicrobial agents

Factor	ORs (95% CIs)	<i>p</i> value
All patients		
Start with macrolide	4.2 (3.2 to 5.5)	<0.0001
Start with tetracycline	2.4 (1.8 to 3.1)	<0.0001
Male	1.4 (1.1 to 1.7)	0.0014
Diabetes without chronic complications	0.6 (0.4 to 0.9)	0.0112
Diabetes with chronic complications	2.6 (1.1 to 6.3)	0.0232
Hemodialysis	3.4 (1.4 to 8.8)	0.0077
Macrolide treated patients		
Male	1.8 (1.2 to 2.5)	0.0016
Quinolone treated patients		
Congestive heart failure	2.3 (1.1 to 5.0)	0.0369
Diabetes with chronic complications	4.3 (1.2 to 16.3)	0.0277
Metastatic solid tumor	13.6 (1.2 to 337.4)	0.0344
Hemodialysis	4.0 (1.1 to 15.1)	0.0381
Tetracycline treated patients		
Diabetes without chronic complications	0.4 (0.2 to 0.8)	0.0057
Diabetes with chronic complications	6.8 (1.0 to 132.3)	0.0439
Invasive ventilation	4.2 (1.2 to 19.9)	0.0280

Definition of abbreviations: ORs, odds ratios; CIs, confidence intervals

The ORs were adjusted for parameters which showed statistically significant differences from all characteristics of patients.

References of start with macrolide and tetracycline were quinolone.

D. 考察

本研究により、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症流行期におけるマクロライド、キノロン、テトラサイクリンの初期抗菌薬としての効果が明らかとなった。現在第一選択薬とされているマクロライドは、流行期においては薬剤を変更する割合が50%近くに達し、入院期間も長くなる傾向を認めた。一方で、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症流行期であっても、半数近くはマクロライドで治療できている現状も明らかとなった。小児においてはキノロンもテトラサイクリンも使用しにくいいため、マクロライドで治療を開始しても死亡率が増加しない事実は、小児医療において朗報と言える。Okadaらはマクロライド耐性マイコプラズマ感染症において、マクロライドよりもテトラサイクリンの治療効果が優れていることを示している。さらに、彼らはキノロンよりもテトラサイクリンの方が、より早くマイコプラズマの菌数を減少させることができる」と報告している。しかし我々の結果ではキノロン群がテトラサイクリン群よりも抗菌薬変更のリスクが低い結果となった。この理由には各々の副作用による影響も関与しているかもしれない。マイコプラズマ感染症において、キノロン投与群とテトラサイクリン投与群の副作用発症率を直接比較した報告はないが、テトラサイクリン投与例では消化器症状や頭痛など、薬剤の変更理由になりやすい副作用が報告されている。本研究では副作用の内容までは明らかと出来なかったが、抗菌薬変更リスクの差に影響しているかもしれない。

E. 結論

マクロライド耐性マイコプラズマが流行している状況では、第一選択薬の変更を要する割合はキノロンが最も低かった。ただし、入院期間や死亡率は第一選択薬により違いは認めなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 該当せず

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)
DPC 医療データを用いた標準的治療評価方法の検討
分担研究報告書

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学 教授
研究協力者 馬渡 和宏 東京医科歯科大学 大学院生

研究要旨

本論文は、DPC データを用いて標準的治療の評価を行う方法を検討し、明らかにすることを目的とする。DPC データから前立腺がん手術を受けた患者の情報を抽出し、手術方法と患者属性情報の関連性に着目した上で統計モデルを構築し、アウトカムの推定を行う方法を検討した。

前立腺がんは、診断と治療法が急速に発展した疾病の一つである。同時に罹患数が急増しており、様々な治療法が選択可能になることは相乗的に疾病コストが上昇し、医療費の増大の一因になることが想像できる。手術法選択によって得られるアウトカムの違いを統計モデルによって説明し、アウトカムに影響を与えている要因を探索した。

研究の方法は、前立腺全摘出手術を行ったケースを分析対象とし、DPC データベースより抽出したデータを用いて手術方法と入院日数の関連性を説明し、術後感染症の有無の影響について分析を行った。従来の統計手法であるp値による推定・検定を用いず、Hamiltonian Monte Carlo 法を利用したベイズ推定法を適用し、手術法別に入院日数の正規分布モデルを事前情報とし、直接的に事後分布の評価を行った。手術法別の平均入院日数は、開腹手術では 17.0 日、腹腔鏡下手術では 15.5 日、ダ・ヴィンチ手術においては 13.4 日であった。これを事前分布としてベイズ推定を行ったところ、95% 確信区間は開腹手術[16.77, 17.22]、腹腔鏡下手術[15.15, 15.82]、ダ・ヴィンチ手術[13.24, 13.47]という結果が得られ、手術法間に要する入院日数に明らかな差があることが確認された。手術法間の比較では、ダ・ヴィンチ手術が若い年代ほど実施率が高いことが分かった。10 歳刻みの年齢階級別に実施率の推定をしたところ、50-59 歳で 57~62%、60-69 歳で 48~50%、70-79 歳で 45~47% と明らかな差が見られた。術後感染の有無による入院日数の推定の結果は、95% の確率で術後感染を発症しない場合が 3.9 日から 6.4 日入院日数が短いことがわかった。入院日数の延長の幅は手術法によって差がみられ、開腹手術では 3.6 日から 6.9 日、腹腔鏡下手術では 3.5 日から 12.1 日、ダ・ヴィンチ手術で 2.3 日から 5.5 日と、ダ・ヴィンチ手術が有意に短い期間で回復することが分かり、手術の侵襲性と感染症の発症が複合的にアウトカムに影響を与えていると考えられる。

A. 研究目的

本研究は、DPC (Diagnosis Procedure Combination) データを用いて、標準治療の評価を行う方法を検討し、明らかにすることを目的とする。近年、ビッグデータ解析、データヘルスというキーワードを医療データの分析において多く目にするようになり、データサイエンティフィックの一課題としても大きな注目を集めている。本研究においては、DPC データを用いて患者背景情報と治療法選択の関連性に着目した上で、アウトカムの推定および統計モデルの構築について検討し、膨大なデータを実際の医療現場での活用場面を想定しながら標準的治療の評価方法について考察する。

本研究は、DPC データを用いて前立腺がん手術のケースを対象とし、治療方法とアウトカムの関係に着目し、アウトカムに影響を与えている因子についても明らかにすることで、治療方法の選択を評価する方法を検討する。

B. 研究方法

- 分析対象患者
 - データソース：DPC データ（様式 1，EF ファイル）

- 対象疾患：前立腺悪性腫瘍
 - データ抽出条件：平成26年度に前立腺悪性腫瘍手術を受けた患者を対象とする。関連するレセプト電算コードを指定
- データ期間
 - データ期間：平成26年4月1日～平成27年3月31日
 - 対象患者抽出期間：平成26年4月1日～平成27年2月17日
 - 再入院観察期間：平成26年5月13日～平成27年3月31日

本分析では個人情報保護の観点より施設コード、患者コードを匿名化したダミーコードに変換している。また手術を行った年月日は不使用とし、平成26年度内に手術を行った順番にシーケンス番号を付与した。

- 評価方法

前立腺全摘出手術を行ったケースをDPCデータから抽出し、アウトカム(入院日数、感染症の発生有無)と手術方法の関連性を説明する。また年代間の手術法実施率の差異を50-59歳、60-69歳、70-79歳の三群に分類し比較を行った。

- 統計手法

HMC (Hamiltonian Monte Carlo) 法を利用したベイズ推定によって、手術法別に入院日数の正規分布モデルを事前情報とし、直接的に事後分布を評価した。

C. 結果

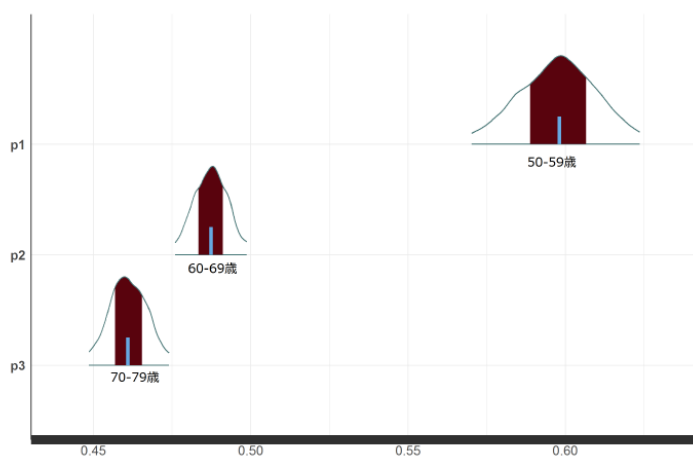
ベイズモデルを用い、事後標準偏差、95% 確信区間を算出したところ、開腹手術とダ・ヴィンチ手術の平均入院日数の差分のEAP 推定値は-3.64 であり、95% の確信区間は-3.4 から-3.6 日と推定され、開腹手術とダ・ヴィンチ手術の平均入院日数の差は0より十分に大きい、つまり差があることが分かった。(Table.1) 腹腔鏡下手術とダ・ヴィンチ手術の平均入院日数の差についても推定すると、平均入院日数の差のEAP 推定量-2.1 であり、95% の確率で1.8 から2.5 日ダ・ヴィンチ手術後の入院日数が短いと推定されたことから、腹腔鏡下手術に対してダ・ヴィンチ手術の平均入院日数の差は0より十分に大きい、つまり差があることが分かった。(Table.2)。

次に年代階級間のダ・ヴィンチ手術実施率について推定したところ、実施率の95% 確信区間は50-59歳で[57%,62%]、60-69歳で[48%,50%]、70-79歳で[45%,47%] という推定結果が得られ、年代階級間でダ・ヴィンチ手術の実施率に差があることがわかった。(Figure.1)

Table2. 腹腔鏡下手術 vs ダ・ヴィンチ手術

	Rhat	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
s1	1	8.8	0.1	8.6	8.7	8.8	8.8	8.9
s3	1	4.9	0	4.8	4.9	4.9	4.9	5
m1	1	17	0.1	16.8	16.9	17	17.1	17.2
m3	1	-3.6	0.1	-3.9	-3.7	-3.6	-3.6	-3.4

	Rhat	mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%
s2	1	8.9	0.1	8.6	8.8	8.9	8.9	9.1
s3	1	4.9	0	4.8	4.9	4.9	4.9	5
m2	1	15.5	0.2	15.1	15.4	15.5	15.6	15.8
m3	1	-2.1	0.2	-2.5	-2.2	-2.1	-2	-1.8



事後分布プロット

D. 考察

本研究をあたり前立腺がんの手術は年齢が高くなるほど身体への侵襲度を考慮し、侵襲性の低い手術法が選択されやすいと考えた。今回の分析より、若い年代ほどダ・ヴィンチ手術が選択されており、患者数の多い50歳から79歳の間では、50-59歳の年代のダ・ヴィンチ手術実施率は70-79歳代の1.5倍程度であることがわかった。これはダ・ヴィンチ手術を実施するにあたり、下腹部への開腹手術経験がないこと、心臓疾患、緑内障の有無など条件があり、これらの条件に触れるような既往症のリスクが年齢と関係していることが考えられる。反対に若い世代ほど性機能の温存の為にダ・ヴィンチ手術を選択することも考えられるが、今後はデータ分析に定性的調査を加え複合的に分析し要因を探索したいと考える。

E. 結論

ベイジアンモデリングでの推定によりダ・ヴィンチ手術は他の手術法より入院日数が短いことがデータからも示された。これは手術が低侵襲であることが予後に良好な結果を与えていると考えられるが、今回の分析によって感染症が発症した場合においても、ダ・ヴィンチ手術は他の手術法よりも入院日数の延長は短いことが分かった。また年齢が高いことが即ち低侵襲手術を選択する傾向

にあるわけではなく、若い世代ほどダ・ヴィンチ手術を愛好することが分かった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

東京医科歯科大学院 学位論文審査(口頭発表) (平成28年度)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 該当せず

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)
診断群分類を用いた外来機能、アウトライヤー評価を含む病院機能評価手法と
セキュアなデータベース利活手法の開発に関する研究
分担研究報告書

研究分担者 伏見清秀 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 環境社会医歯学系 教授
研究協力者 藤原武男 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 国際健康推進医学分野 教授
山岡祐衣 オクラホマ大学児童虐待センター リサーチ・フェロー

研究要旨

【背景】乳幼児の虐待による頭部外傷(Abusive Head Trauma: AHT) は児童虐待における主要な死因である。しかしAHTの国内における疫学的な発生率は報告されておらず、本研究ではAHTによる入院事例からその発生率と症例の特徴について検討することを目的に実施した。

【目的】DPC調査データから、2010-2013年に頭蓋内損傷にて入院した3歳未満の症例を対象に、ICD-10のコードを組み合わせ、Presumptive AHT(狭義の発生率)と Probable AHT(可能性のある事例も含めた広義の発生率)を求めた。

【結果】1,285,220人の3歳未満の入院症例のうち、2,279人(0.18%)がProbable AHT、324人(0.025%)がPresumptive AHTを認めた。3歳未満人口100,000人あたりで計算すると、Presumptive AHT が2.6人Probable AHTが18.2人であった。月齢ごとの発生率の分布では、2ヶ月と8ヶ月の頃に2つピークを認めた。

【結論】本研究では入院事例におけるAHTの発生率を推定した。乳児期早期と後期に発生率のピークがあり、それぞれにおける予防介入策が必要である。

A. 研究目的

乳児の虐待による頭部外傷(Abusive Head Trauma: AHT, または乳幼児揺さぶられ症候群 Shaken Baby Syndrome: SBS)は致死的な児童虐待の主要因である。致死率は約20%であり、死亡に至らずとも重大な神経学的後遺症を残す。AHTの予防介入策を検討するためには、ベースラインの発生率の評価が重要である。諸外国では乳幼児の人口10万人あたり、15~30人の入院症例の発生率(Keenan HT, et al. 2003; Shanahan ME, et al. 2013; Hobbs C, et al. 2005; Liley W, et al. 2012; Kelly P, et al. 2008)が報告されているが、国内での疫学的な調査は未だ報告されていない。

また、AHTは乳児の泣き声が引き金となって発生する(Lee C. et al, 2007)ため、2ヶ月ごろが最も発生率が高い(Selassie AW, et al. 2014; Parks SE, et al. 2012)ことが知られているが、国内の単一施設における調査では、AHTの発生が2-4ヶ月と7-9ヶ月が多かったことが報告されている(Fujiwara T, et al. 2008)。そのため、国内の乳幼児の頭部外傷の発生率とその月齢について報告し、諸外国との比

較を行うことは、国内での今後の予防介入策を検討していくために重要である。

B. 研究方法

対象患者

2010年1月～2013年12月に入院した3歳未満の症例を対象に、ICD-10コードの組み合わせ(下記)を用いて、Presumptive AHT(狭義の定義:頭蓋内損傷と、身体的虐待または眼底出血あり、除外項目なし)と Probable AHT(広義の定義:頭蓋内損傷あり、身体的虐待・眼底出血なし、除外項目なし)を特定し、抽出した。

表1. 対象症例(AHT)の定義

	Code	Description
Presumptive AHT ^{a)}	S06.0-S06.9,	Intracranial injury
	T905	Sequelae of intracranial injury classifiable to S06
	T74.1, T74.8,	Physical abuse, Other maltreatment syndromes,
	T74.9	Maltreatment syndrome, unspecified
	H356	Retinal haemorrhage
Probable AHT ^{b)}	S06.0-S06.9	Intracranial injury
	T905	Sequelae of intracranial injury classifiable to S06
Exclusion criteria	D65-69	Coagulation defects, purpura and other haemorrhagic conditions
	E56.1	Deficiency of vitamin K
	P53	Haemorrhagic disease of fetus and newborn
	P10-P15	Birth trauma
	P52.8	Other intracranial (nontraumatic) haemorrhages of fetus and newborn
	P52.9	Intracranial (nontraumatic) haemorrhage of fetus and newborn, unspecified

統計解析

0-2歳人口10万人あたりにおける、Presumptive AHTとProbable AHTの年度ごとの発生数を計算し、推移を記述した。患者間で、臨床症状や転帰を比較するため、月齢、性別、来院時の意識状態(Japan Coma Scale (JCS))、入院期間、救急車使用の有無、退院時転帰について記述し、単変量解析を行った。統計解析にはSTATA version 14.1 (StataCorp)を使用した。

C. 結果

対象となった AHT 入院症例では、Presumptive AHT の 75.9%、および、Probable AHT の 51.7%が 1 歳未満であった。0~2 歳人口 10 万人あたりにおける、Presumptive AHT と Probable AHT の発生率(表 1)と、月齢ごとの分布(表 2)を下記に示す。

表 1. 人口 10 万人あたりの発生率

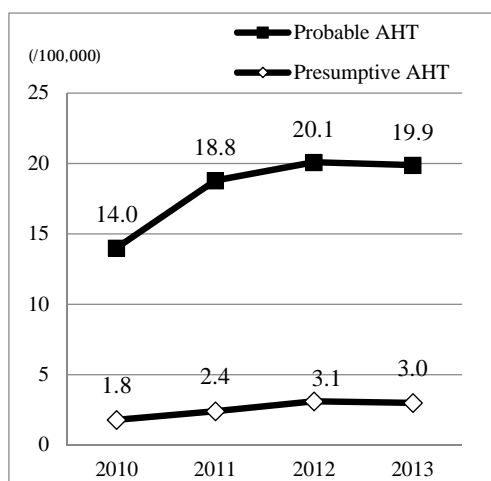
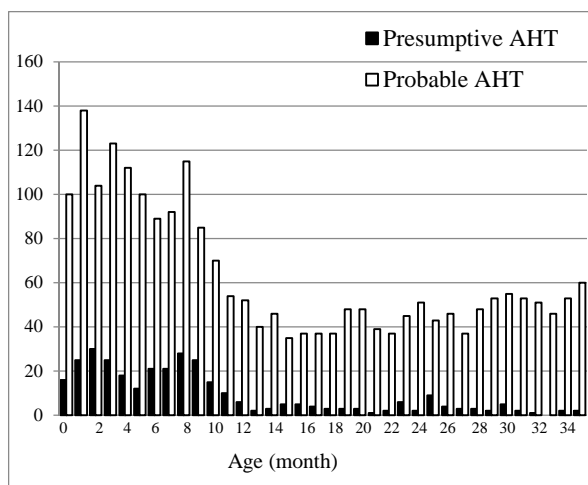


表 2. 月齢別の発生数



広義の AHT(Probable AHT)では、0-2 歳の小児人口 10 万人あたり、14.0-20.1 人、狭義の AHT(Presumptive AHT)では、1.8-3.1 人の発生率であった。月齢ごとの分布では、1-3 ヶ月と 8 ヶ月ごろに、二峰性のピークを認めた。Presumptive AHT で入院していた児は、Presumptive AHT の児と比較して、有意に月齢が若く、意識状態が悪く(より低い JCS スコアである)、入院期間が長く、救急車を使用しており、退院時の転帰も悪かった。

考察

2010-2013年において、人口10万人あたり、狭義の定義で平均2.6人、広義の定義で平均18.2人発生しており、発生の月齢のピークは2ヶ月と8ヶ月頃に認めた。

本研究のAHTの発生率は、諸外国における1歳未満の発生率(15~30/100,000程度, (Fujiwara T, et al. 2012; Parks S, et al. 2012))と比較すると、非常に低い値となった。この理由としては、本研究で用いた狭義の定義には身体的虐待または眼底出血を取り入れたため、CDCが推奨する定義(Parks, et al. 2016)よりもより厳しい基準となっていることや、臨床医がICD-10のコードをつける際に、身体的虐待など、故意の外傷を診断名に入力することには躊躇いがある可能性がある。広義の定義における発生率は諸外国の報告値と近い値にはなっているが、頭蓋内損傷の理由には、転落など事故の外傷も含まれる可能性や、明らかな身体的虐待のコードが記入されていない、グレーゾーンのAHTも含まれている可能性がある。より正確なAHTの発生率の把握のためには、虐待による頭部外傷や不慮の事故による外傷を把握するサーベイランスの確立が必要である。

また、本研究では、AHT症例の発生月齢において二峰性のピークを認めた。12ヶ月以降の狭義または広義のAHTの発生数はほぼ横ばいとなっており、児が歩き始めることによる転倒・転落によるものと

考えられる。2ヶ月頃に多い理由は、先行研究で知られている「泣きのピーク」と一致している (Lee C. et al, 2007) が、8ヶ月頃にも多くなる現象は諸外国の報告では認めていない。乳児期後半にどのような機序で乳児の頭部外傷が生じるのかについては、さらなる検討が必要であり、また乳児期前半と後半で異なる予防策が必要である可能性が考えられる。

D. 結論

本研究では、AHT の発生率を全国規模のデータを用いて始めて報告した。より正確な発生率を把握するためのサーベイランスの構築や、発生月齢に合わせた予防策の検討が必要である。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

国際学会(口頭)発表予定

Sixth Annual International Conference on Pediatric Abusive Head Trauma: Medical, Forensic, and Scientific Advances and Prevention. 06/29-30/2017. NC, USA.

Yui Yamaoka, Takeo Fujiwara, Fujiko Yamada. "Incidence rate and age distribution of hospitalized intracranial injury of children under 3 years old in Japan."

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む) 該当せず