

平成27・28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)
総合研究報告書

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

研究代表者

康永秀生 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 教授

研究分担者

國土典宏 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科学 教授
田中 栄 東京大学医学部附属病院整形外科 教授
長瀬隆英 東京大学医学部附属病院呼吸器内科学 教授
芳賀信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション医学 教授
本間之夫 東京大学医学部附属病院泌尿器外科学 教授
山田芳嗣 東京大学医学部附属病院麻酔学 教授
大江和彦 東京大学大学院医学系研究科医療情報学 教授
橋本英樹 東京大学大学院医学系研究科保健社会行動学 教授
松山 裕 東京大学大学院医学系研究科生物統計学 教授
小池創一 自治医科大学地域医療学 教授
飯塚敏晃 東京大学大学院経済学研究科 教授
後藤 励 慶應義塾大学経営管理研究科 准教授
堀口裕正 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

研究要旨

本研究は、大規模保健医療データベースを用いて、以下の網羅的・包括的な分析を行うことを目的とする：

- (I) 個々の医療技術の効果と費用の分析
- (II) 医療サービス提供の量・質および効率性に関する分析

Diagnosis Procedure Combination (DPC)データ、医療施設調査データ、JMDC データ等を利用した。研究組織のコア・メンバーは臨床疫学、医療経済学、医療情報学、生物統計学などの専門家と、臨床各領域の専門家で構成される。若手研究者を多数招き、総勢約200名の研究者による研究体制を敷いた。複数の領域(運動器、呼吸器、がん、脳卒中など)における下記のリサーチクエストション(RQ)を設定した。

- <RQ1> 診療ガイドライン遵守とアウトカムに関連
- <RQ2> ロコモティブ・シンドロームによる入院とADL
- <RQ3> 高齢者骨折による入院、ADL・短期予後、入院医療費
- <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
- <RQ5> COPD・喘息・肺炎等の再入院リスク・死亡リスク・超過医療費
- <RQ6> がん診療のプロセスおよびアウトカム評価

- < 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
- < RQ8 > 敗血症治療の費用効果
- < RQ9 > 院内感染症・術後感染症の疫学
- < RQ10 > 帝王切開手術と麻酔法
- < RQ11 > 手術支援ロボットがもたらす臨床構造の変化
- < RQ12 > 医師以外の職種の働きと患者アウトカムの関連
- < RQ13 > 救急・ICUにおける治療の効果
- < RQ14 > 小児疾患のプロセス・アウトカム評価
- < RQ15 > 内分泌疾患のプロセス・アウトカム評価
- < RQ16 > 消化器疾患のプロセス・アウトカム評価
- < RQ17 > 稀少疾患の疫学と診療実態
- < RQ18 > 看護研究
- < RQ19 > 大規模データを用いた医療経済研究
- < RQ20 > 診療報酬請求データの高度分析

上記に加えて、(i)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、(ii)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、について検討を行った。2年間の研究期間中に約80編の英文原著論文が採択された。

本研究を通じて、医療現場に向けて、エビデンスに基づく医療の推進に寄与する重要な知見を提供できる。さらに医療政策意志決定者に向けて、様々な疾病による社会経済的負担の状況および有効な治療選択による負担軽減の程度を把握し、今後必要となる医療資源投入量を推計し、医療の質の改善や医療費の適正化に向けた政策を立案することに資する重要な資料を提供できる。

A．研究目的

わが国は急激な高齢化という現実直面している。保健医療サービス提供の量的確保・質的改善とともに効率性向上も担保し、持続可能な保健医療システムの構築を急がねばならない。

保健医療分野における大規模データベース研究の2大目的は「保健医療サービスの効果と効率性の検証」および「保健医療提供体制の在り方の検討」であり、それらを通じて国民の健康と幸福の実現を目指すものである。

本研究において一貫しているコンセプトは、既存の大規模データベースを用いて、以下の網羅的・包括的な分析を行うことである。

(I) 個々の医療技術の効果と費用効果の分析

(II) 医療サービス提供の量・質および効率性に関する分析

言い換えれば、本研究に掲げる根本的な2大クリニカルクエスチョン(CQ)は以下のとおりである。

(I) 現在、実際に医療現場で行われている医療サービスは、現実にどの程度有効か？費用対効果は？

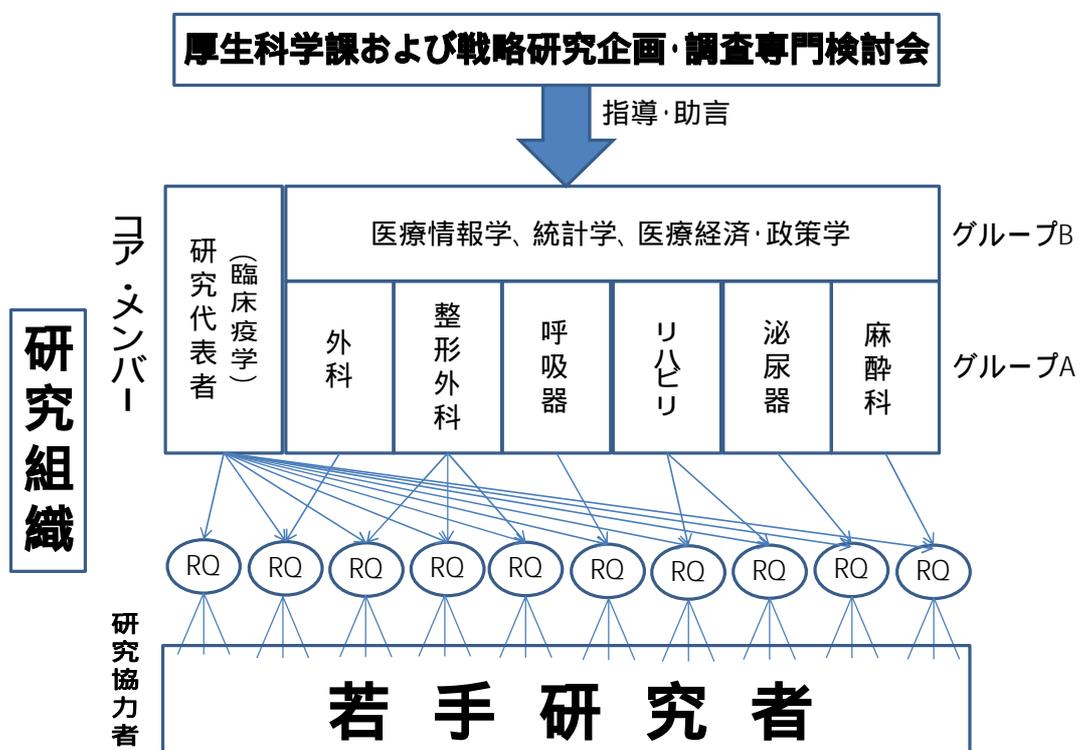
(II) 現実に疾病はどれくらい蔓延しており、それに対して必要なサービス量はどの程度であり、それを提供する体制を確保・維持するために必要な方策は何か？両者は密接不可分である。上記の2大CQを、検証可能な形で構造化した具体的なサーチクエスチョン(RQ)を、研究期間中に順次新たに設定し、研究目的にかなうエビデンスを量産し続ける。特定の疾患領域に偏らず、複数の領域(運動器、呼吸器、がん、脳卒中など)のRQであり、さらに領域横断的なRQも含む。

B . 研究方法

1 . 研究体制

研究代表者 1 名、研究分担者 13 名、研究協力者約 200 名(平成 29 年 3 月現在)の体制である。研究組織図を図 1 に示す。研究組織は厚生労働省厚生科学課および戦略研究企画・調査専門検討会の指導と助言を受ける。研究代表者の康永秀生は臨床疫学の専門家であり、蓄積された情報の解析に関する研究実績を有する。研究分担者グループ B の大江和彦は医療情報学、橋本英樹は保健社会行動学、松山裕は生物統計学、小池創一は医療政策学、飯塚敏晃・後藤励は経済学、堀口裕正は医療情報学の専門家である。研究分担者グループ A は臨床各領域の専門家である。研究代表者および各研究分担者は、構築された RQ を明らかにするための様々な個別研究を実施する。研究協力者は、研究代表者・研究分担者と共同で研究デザインの構築と解析、論文執筆・投稿に当たる。

図 1 . 研究組織図



2 . データソース

平成 28 年度研究で用いたデータは以下のとおりである。

- (1) Diagnosis Procedure Combination (DPC) データ
- (2) 医療施設調査データ
- (3) 日本医療データセンター (JMDC) データ

(1) DPC データ

DPC データ調査研究班(<http://www.dpcsg.jp/>)は、厚生労働省が毎年実施している「DPC 導入の影響評価に関する調査」参加医療機関に対して、厚生労働省の実施している調査とは別に、研究の目的でのデータ提供を呼びかけ、個別医療機関から同意書をいただいた上で DPC データを収集する事業を実施している。DPC データの収集部分の作業は平成 23 年度より研究班から分離され、一般社団法人診断群分類研究支援機構(<http://dpcri.or.jp/>)が行っている。

DPC データ調査研究班への参加施設数は 2010 年度以降 1000 施設を上回り、延べ入院患者数は年間約 800 万件であり、日本のすべての急性期病床患者数に占める割合は約 55%に達している。含まれる情報は、様式 1(患者基本情報)、EF ファイル(診療行為明細情報)、様式 3(医療機関情報)、様式 4(医科保険診療以外の診療の有無に係る情報)、D ファイル(包括評価点数など)である。

様式 1 の項目は以下の通り：

- (1)患者属性(年齢，性別，患者住所地域の郵便番号など)
- (2)入院退院情報 (入院経路，予定・緊急医療入院，退院先，退院時転帰，退院後の在宅医療の有無など)
- (3)患者プロフィール (身長/体重，喫煙指数，褥瘡の有無)
- (4)妊婦情報，出生児情報 (現在の妊娠の有無，出生時体重，出生時妊娠週数)
- (5)高齢者情報 (認知症高齢者の日常生活自立度判定基準)
- (6)診断情報 (主傷病名，入院の契機となった病名，医療資源を消費した病名，入院時併存症，入院後合併症)
- (7)手術情報 (手術日，手術名)
- (8)詳細な診療情報 (持参薬の使用の有無， ADL スコア， がんの初発・再発，がんの TNM 分類， Stage 分類， 化学療法の有無， Japan Coma Scale (JCS)， 脳卒中患者の modified Rankin Scale， Hugh-Jones 分類， 肺炎の重症度， 心不全の NYHA 分類， 狭心症，慢性虚血性心疾患の CCS 分類， 急性心筋梗塞の Killip 分類， 肝硬変の Child-Pugh 分類， 急性膵炎の重症度分類， 抗リウマチ分子標的薬の初回導入治療の有無， 入院周辺の分娩の有無，分娩時出血量， Burn Index など)。

EF ファイルからは詳細な診療行為明細情報が得られる。麻酔，手術，リハビリテーション，気管内挿管，人工呼吸，血液浄化などの個別の医療行為の実施、麻酔時間，輸血量，医薬品・医療機器の使用、各処置や投薬の日付データも記録されており，例えば人工呼吸の期間，胸腔ドレーン留置期間，集中治療室の滞在日数なども算出可能である。

(2) 医療施設調査データ

本研究の一部で、申請者が分担研究者の一人である厚労科研究「医師・歯科医師・薬剤師調査や医療施設調査等を用いた医師確保対策に関する研究」において利用申請して取得した医療施設調査データを DPC データと組み合わせて用いた。

(3) JMDC データ

本研究の一部は日本医療データセンターの保有するデータベースを用いた。
[Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. J Epidemiol. 2010;20:413-9.]

本データベースは 50 以上の健康保険組合に加入する本人および家族のレセプト、健診、加入者台帳で構築されている。JMDC のデータベースは健康保険組合がソースなので、企業に勤める本人とその家族のデータベースであり、74 歳以下に限られる。データベースには加入者の年齢、性別、診療行為、傷病名、処方薬剤情報等が含まれており、傷病は ICD-10、薬剤は ATC でコーディングされている。2016 年時点の母集団数は約 160 万人で、日本人口の約 1.3% である。

3. リサーチクエスチョン(RQ)の設定

本研究の全体を通して一貫する 2 大クリニカルクエスチョン(CQ)は以下のとおりである。

(I) 現在、実際に医療現場で行われている医療サービスは、現実にどの程度有効か？費用対効果は？

(II) 現実に疾病はどれくらい蔓延しており、それに対して必要なサービス量はどの程度であり、それを提供する体制を確保・維持するために必要な方策は何か？
両者は密接不可分である。上記の 2 大 CQ を、検証可能な形で構造化した具体的なリサーチクエスチョン(RQ)を構築した。特定の疾患領域に偏らず、複数の領域(運動器、呼吸器、がん、脳卒中など)の RQ であり、さらに領域横断的な RQ も含む。

当初計画で RQ は 12 個設定していたが、その後新たに RQ13-RQ20 を追加した。

<RQ1> 診療ガイドライン遵守とアウトカムの関連

ガイドラインに沿った診療がどれくらい日常臨床で実践されているか？また、ガイドラインを遵守した診療は、そうでない診療と比較して、どれくらい患者アウトカムを改善するか？

<RQ2> ロコモティブ・シンドロームによる入院と ADL

ロコモティブ・シンドロームによる外来・入院患者はどれくらい増加しているか？入院治療後の ADL などのアウトカムに影響する要因は何か？運動器疾患にかかる医療費はどの程度か？

<RQ3> 高齢者骨折による入院、ADL・短期予後、入院医療費

高齢者の骨折による入院はどれくらいの頻度で発生しているか？術後の合併症や ADL、在院死亡率は？入院医療費はどれくらいに達するか？

<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

関節リウマチの治療戦略における近年のパラダイム・シフトは、RA 患者の治療選択や副作用・入院頻度にどのような影響をもたらしたか？

< RQ5 > COPD・喘息・肺炎等の再入院リスク・死亡リスク・超過医療費
COPD・肺炎・喘息の増悪による死亡の発生率やリスク因子は？COPD・肺炎・喘息による入院患者が退院後に再び増悪して再入院するリスク因子は何か？

< RQ6 > がん診療のプロセスおよびアウトカム評価
がん手術後の早期死亡率・合併症発生率に影響する患者側・施設側要因は何か？抗癌剤による有害事象の発生頻度はどの程度か？がん診療における最適な治療の組み合わせは？

< 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
脳卒中の種々の病態に応じた急性期治療および急性期リハビリテーションの最適な組み合わせは何か？脳卒中急性期予後に影響する医療施設の要因は何か？

< RQ8 > 敗血症治療の費用効果
敗血症治療において効果および費用効果に優れる治療は何か？

< RQ9 > 院内感染症・術後感染症の疫学
院内感染症・術後感染症の全国レベルの発生割合はどの程度か？
院内感染症・術後感染症による超過医療費はどの程度か？

< RQ10 > 帝王切開手術と麻酔法
妊産婦の帝王切開手術に関連した死亡および重症合併症に対する麻酔法が与える影響とリスク要因は何か？ 超過医療費はどの程度か？

< RQ11 > 手術支援ロボットがもたらす臨床構造の変化
急激な普及を見せるロボット支援前立腺全摘除術は従来の手術よりも安全に施行されているか？医療費をどの程度押し上げているか？

< RQ12 > 医師以外の職種の働きと患者アウトカムの関連
医師以外の職種の働きは患者アウトカムの改善にどの程度貢献しているか？

< RQ13 > 救急・ICUにおける治療の効果
救急・ICU 治療において、効果および費用効果に優れる治療は？

< RQ14 > 小児疾患治療のプロセス・アウトカム評価
小児疾患診療における種々のプロセスとアウトカムの関連は？プロセス・アウトカムに施設間格差はどの程度存在するか？

< RQ15 > 内分泌疾患治療のプロセス・アウトカム評価
重篤な内分泌疾患の診療プロセスやアウトカムの実態は？アウトカムに影響する患者側・施設側要因は何か？

< RQ16 > 消化器疾患治療のプロセス・アウトカム評価

小児疾患診療における種々のプロセスとアウトカムの関連は？アウトカムに影響する患者側・施設側要因は何か？

< RQ17 > 稀少疾患

稀少疾患の疫学と診療の実態は？

< RQ18 > 看護研究

集中ケア認定看護師及び急性・重症患者看護専門看護師の存在が人工呼吸を必要とする重症患者における 30 日死亡割合低下に関連しているか？

< RQ19 > 大規模データを用いた医療経済研究

外来サービスに対する自己負担引き下げが入院サービス利用に与える効果
子供医療費助成が医療需要に及ぼす影響

< RQ20 > 診療報酬請求データの高度分析

臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連
東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響

上記に加えて、平成 28 年度研究では、以下の研究を実施した。

(i)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

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、今後の構想を作成した。

(ii)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

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。

4 . 本研究の教育的要素

研究協力者は、若手の医師その他の医療従事者、若手の疫学・統計学・公衆衛生学研究者、若手の医療経済・政策学研究者である。研究代表者は、研究分担者たちと協力して、多くの若手研究者たちに、大規模データのデータマネジメント、研究デザイン、データ加工、統計分析、論文執筆等々の指導を行った。そのノウハウは、研究代表者が所属する東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻における講義・演習（臨床疫学講義、医療経済学講義、医療技術評価学演習、臨床疫学・経済学演習など）で研究代表者が教授している内容に沿った。

若手の研究協力者は東京大学だけでなく他大学・研究機関・病院にも対象を広

げ、個々の研究協力者が持ち寄る研究アイデアに基づき、研究デザインから論文投稿までの各プロセスを支援するシステムを構築した。研究成果を各学会などで発表し、国際誌へ論文発表することを強力に推進した。

5 . 研究の進捗管理

研究の進捗管理の指標は、peer-review journal への投稿および出版のみとした。それ以外の指標はない。学会発表だけでは評価には値せず、必ず論文化を指導した。

管理・指導体制としては、若手研究者との個別ミーティングを日常的に実施し、研究代表者及び研究分担者による研究計画・論文執筆指導、東京大学臨床疫学・経済学教室およびヘルスサービスリサーチ講座スタッフ（合計 5 名）によるデータ分析支援・指導を行った。

C . 研究結果

下記のようなデータ利用システムを確立した。

(1) 研究のテーマ選び

各 RQ の中での個々の研究テーマは、研究協力者が自由に持ち寄って、データベースを利用して論文を量産する、という方針を採っている。それに則って、実際に多くの論文成果を挙げている。

医療ビッグデータ研究とは、換言すれば、大規模データベースという鉱山からいかに多くの鉱石を効率的かつ大量に掘り出してくるかを考え実践する研究である。掘り出した石の 1 個 1 個の中には使えないものも含まれる。しかし、多くの論文を量産することにより、日常臨床に役立つエビデンスや医療政策に直結する研究が生まれる確率は上がるのである。

(2) 各研究者による研究計画書・データ抽出依頼書の作成とその支援

各研究者はまず研究代表者に、既定の雛形に沿った研究計画書(研究者の氏名・所属、研究の背景・目的、研究方法、期待される結果、文献などを含む)を提出する。

研究代表者は研究計画書を精査し、大規模データを用いた研究の実現可能性に基づいて、研究計画の可否を決定する。

可となった研究については、各研究者が引き続き、既定の雛形に沿ったデータ抽出依頼書(データの期間、対象、抽出項目と抽出方法など)を作成する。なお、研究計画書やデータ抽出依頼書の作成について、東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室及びヘルスサービスリサーチ講座のスタッフがサポートに当たっている。

(3) データ抽出の実務

データはすべて東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室にあるサーバー室内のデータサーバーに格納されている。サーバー室に入室を許可されているのは 3 名の当教室のスタッフのみである。

当教室のスタッフは、各研究者が作成したデータ抽出依頼書に沿って、SQL を

用いてデータサーバーからデータを抽出し、原則として1行1患者のスプレッドシートに展開され、SPSS, Stata, SASなどの統計ソフトのデータ形式に沿ったデータセットとして切り出す。切り出されたデータセットはサーバー内に保存される。データセットの容量は症例数に依存するが、例えば100万人のデータで1-2GB程度である。その規模のデータを、ストレスを感じない程度の速度で分析できる環境は既に備えている。

データ抽出依頼書のフォーマットに沿ってデータを抽出するアルゴリズムについては、SQLのスク립トを蓄積し、標準化を行ってきた。これにより、個々の研究依頼についてその都度新しくスク립トを書く必要が少なくなり、データ抽出の効率は向上している。

現在、データ抽出依頼は殺到している。これに対処するために、28年度からは戦略研究特任研究員としてデータマネジメントに詳しい人員を1名補充した。

(4) データへのアクセス

データへのアクセス方法は、現状ではオンサイト利用のみとした。当教室のサーバー室とは壁を隔てた隣室のデータ分析室にシンクライアント端末を12基設置した。各研究者にはIDとパスワードが発行され、それらを入力することによりシンクライアント端末にログインすることができる。個々の研究者はシンクライアント端末からサーバー内のデータにリモートでアクセスした。

データやその集計ファイルはすべてサーバー内に保存され、シンクライアント端末内にデータは一切残らない。したがって各研究者は、データ自体はおろか集計ファイルも端末からコピーすることはできない。各研究者は、統計ソフトで作成した集計結果の出力をエクセルファイル等の形式でエクスポートし、サーバー内の所定のフォルダに保存する。

当教室のスタッフはエクセルファイル等の内容をチェックして、個票データが入っていないことなどを確認してから、エクセルファイルのコピーを各研究者に提供した。

(5) データ・セキュリティ確保

データ・セキュリティ確保のための対策としても、データへのアクセス方法をオンサイト利用に限定することが、最も得策であると考えている。

切り出した個票データセットのコピーをデータベースの外に持ち出して、その管理を各研究者の管理に委ねるという方針は採らないこととした。各研究者にデータのコピーを渡してしまうと、もはや研究代表者はデータ自体を直接管理できなくなってしまう。各研究者の管理に委ねるためには、厳しい要件をつけて研究協力者を限定したり、データ利用申請の手続きを厳しくしたり、各研究者が自前で高度なセキュリティ環境を確保するためのコストと労力を課すことになってしまう。利用者に無用の負担を強いることとなり、結果的に利用者の拡大には繋がらない、と考える。

(6) データ分析の支援

データ分析能力の高い一部の研究者だけがデータ分析を担当しているようでは、

研究者の裾野は広がらないし、大規模データベース研究の発展にもつながらない。統計学の知識が十分でない若手の臨床家でも、自分で SPSS を使って解析ができるようになるまで、一定期間の支援が必要である。

東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室及びヘルスサービスリサーチ講座のスタッフは、オンサイト利用者が若手研究者の場合には、その力量に応じて、マンツーマンでデータ分析の支援に当たった。シンクライアント端末の前に一緒に座って、統計ソフトの操作方法を指南し、研究計画に沿った統計解析のサポートを行った。

研究者の裾野を広げるといえるのは結局のところ、こうした地道な作業の積み重ねによって実現できるものとする。

(7) 論文執筆の支援

研究代表者は、各研究分担者と協力して、若手研究者の論文執筆のサポートを行った。研究代表者が東大大学院の演習で実践している医学英語論文書き方シリーズの方法論に則って、短期間で論文を完成できるようにサポートした。論文執筆だけでなく、オンライン投稿や査読者の意見に沿った論文の改訂など、論文アクセプトに至るまでのすべてのプロセスを支援した。

D . 考察

1 . 施策や政策に直結した研究テーマ設定

研究テーマを絞って決め打ちするのは、当たればよいがその確率は低く、外れればゼロである。医療等分野における ICT 化の推進のための研究とは、換言すれば、ビッグデータという鉱山からいかに多くの鉱石を効率的かつ大量に掘り出してくるかを考え実践するための研究である。掘り出した石の 1 個 1 個の中には使えないものも含まれる。大規模データを用いた論文の中には「施策や政策に直結」しないものもあるかもしれない。しかし、多くの論文を量産することにより、「施策や政策に直結」する研究が生まれる確率は上がるのである。今後の課題は、論文を量産するシステムを恒久化することである。

2 . 研究期間終了後のデータベース維持管理及び継続的なデータ分析の実施

DPCデータは既に平成27年度分まで(28年3月まで)、一般社団法人診断群分類研究支援機構から取得・蓄積済みである。28年度分(28年4月-29年3月)のデータは、データ・クリーニングが終わり次第、29年度中に取得する。JMDCデータはすでに8年分取得済みであり、これを継続的に取得する。NDBデータについては、東京大学オンサイトセンターが実際の運用開始となったので、適当な時期に申請する。その他のデータ(医療施設調査等の政府統計、米国NISデータ)についても必要に応じて利用申請を行い取得する。戦略研究が終了しても、(NDBデータを除く)すべてのデータを永続的に取得し、データ・アーカイブを維持する見通しである。

戦略研究の期間中にデータベースの維持管理のためにサーバーを増強し、オンサイト利用者のためのシンクライアント端末を既存の9基から12基に増設した。これにより、当教室内で同時に利用できるユーザー人数は12人に増えた。

戦略研究の経費で特任研究員を雇用し、オンサイト利用者のデータ分析を直接指導する体制を強化した。また、別の外部資金で、27年4月に社会連携講座(東京大学ヘルスサービスリサーチ講座)を新規設置し、教員3名(特任准教授1名、特任助教2名)を、戦略研究の研究協力者に招聘し、当教室のオンサイト利用者の直接指導に当たった。これにより、データ分析のサポート体制は格段に強化され、今後も維持可能である。

3 . 大規模データ研究の標準化や教育の充実、人材育成

大規模データ研究のプロセスを標準化するために、各研究者による研究計画書・データ抽出依頼書の様式を統一化し、その作成を支援する人員も育てた。研究代表者が研究計画書を精査し、大規模データを用いた研究の実現可能性に基づいて、研究計画の可否を迅速に決定している。

本研究の目的のひとつとして、若手研究者の育成を推進してきた。具体的には、多くの若手研究者に研究協力者として戦略研究に参画してもらい、研究デザイン、データ加工、統計分析、論文執筆にわたる一連のプロセスを研究代表者と各分担研究者などが指導するシステムを構築した。研究の可否の判断の基準は研究の実現可能性(feasibility)のみであり、至ってシンプルかつ明快である。

4 . 大規模データの抽出、分析の効率化

データ抽出の効率化の第一歩は、しっかりした研究計画書・データ抽出依頼書の作成である。各研究者の研究目的に沿った過不足のないデータ項目を抽出するために、研究計画書・データ抽出依頼書の作成の段階から研究者を支援する体制を整えた。

データ抽出依頼書のフォーマットに沿ってデータを抽出するアルゴリズムについては、

SQL のスクリプトを蓄積し、標準化を行ってきた。これにより、個々の研究依頼についてその都度新しくスクリプトを書く必要が少なくなり、データ抽出の効率は向上した。研究テーマごとに切り出されたデータセットは、原則として 1 行 1 患者のスプレッドシートに展開され、統計ソフトで分析可能となる。データセットの容量は症例数に依存するが、例えば 100 万人のデータで 1-2GB 程度である。その規模のデータを、ストレスを感じない程度の速度で分析できる環境を既に備えている。

「分析の効率化」という点について、データ分析能力の高い一部の研究者だけがデータ分析を担当しているようでは、研究者の裾野は広がらないし、大規模データベース研究の発展にもつながらない。統計学の知識が十分でない若手の臨床家でも、自分で SPSS を使って解析ができるようになるまで、一定期間の支援を行った。

データベース研究の発展には、臨床研究者や疫学・統計学の専門家の育成だけでなく、データマネジメントに関わるエンジニアリングに長けた人材の養成も必要である。特に保健医療データの扱いに慣れた人材の育成が必須である。

5 . 個人情報保護の対策やデータ・セキュリティ確保のための対策

データのアクセス方法をオンサイト利用に限定することが最も得策である。切り出した個票データセットのコピーをデータベースの外に持ち出して、その管理を各研究者の管理に委ねるという方針は採らない。各研究者にデータのコピーを渡してしまうと、もはや研究代表者は直接管理できなくなってしまう。各研究者の管理に委ねるためには、厳しい要件をつけて研究参画者を限定したり、データ利用申請の手続きを厳しくしたり、各研究者が自前で高度なセキュリティー環境を確保するためのコストと労力を負担させることになってしまう。結果的に、利用者の拡大には繋がらない。

6 . 大規模データベース利活用（共同利用やオープン化）に向けた対策

大規模データベースの共同利用をすでに推進しており、データの利用者は継続的に増加している。特に DPC データベース研究の研究実績の向上に伴い、出版された論文を読まれた多くの研究者から共同研究の申し込みが増加している。いわばセミ・オープン化の状態である。

個別に申し込んでいただいた研究者には、オンサイトでデータを利用いただき、我々がデータ分析・論文執筆をサポートする体制を今後も維持する。

さらに、VPN(Virtual Private Network)ネットワーク（オンライン上でデータの転送を伴わずモニター画像だけを転送するシステム）が利用できる VPN 端末を導入し、データ・セキュリティを確保した上で遠隔地にいる研究者でも利用できる仕組みを一部開始した。

現時点では、データ利用者の一般公募はしていない。今それをやると、現状の人員では全く追いつかず、システムが破綻するからである。システム全体の質を維持するために、今後はこのシステムに関わるメンバーを増やすことによって、さらなる利用者の拡大を図る。

戦略研究を足掛かりとして、大規模データベースの共同研究やオープン化に向けた対策の地歩を固め、「大規模データベース研究センター(仮称)」を設置することを構想中である。これまでに抽出した問題点・留意点を踏まえて、早期の「大規模データベース研究センター(仮称)」設置に向けた具体案を策定する。その際、米国の ResDAC の事例等を参考に、具体的な運営体制の在り方、研究者公募の方法、データ利用の方法に関する骨子を固める。現在のところ想定している利用者層は、国内のすべての研究者である。利用申請書（研究計画書）の提出の後、審査を経て、オンサイトでデータ利用を可能とする。「大規模データベース研究センター（仮称）」は各学会などとの連携を積極的に

図る。財政的に安定した体制の下でデータ収集・管理・利活用を行い、若手研究者たちを育成し、データベース研究の裾野を広げ、わが国発のエビデンスを量産し、それらを実地の臨床や医療政策に活かす恒久的なシステムの構築を検討する。

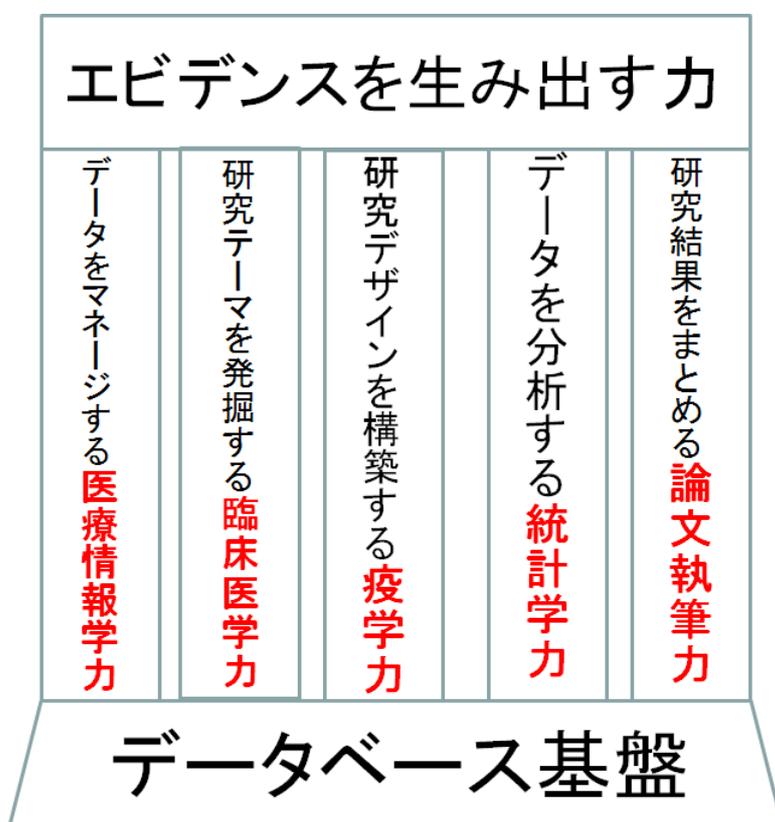
さらに研究代表者は、日本臨床疫学会という新しい学会の設立に参画した。大規模データベース研究センター（仮称）との連携の核となり、さらに各臨床学会との連携を積極的に図る。

7. 大規模データからエビデンスを生み出す力

医療ビッグデータを収集できたとしても、そこからどうやってうまくエビデンスを生み出すか、その方法論の課題はまだ山積している。

医療ビッグデータからエビデンスを生み出す力は、データベース基盤を土台として、図に示す5つの柱に支えられている。すなわち、医療ビッグデータ研究とは、臨床医学、医療情報学、疫学、統計学などの広範な領域にわたる学際研究であるといえる。

本研究の実施体制は、これらの土台と柱をすべて備えている。この強固な研究体制の下、データ利用者を拡大し、若手研究者の育成に力を注ぎ、臨床疫学研究・医療経済研究の裾野を広げることを目指す。



E. 結論

大規模保健医療データベースを用いて、本年度は20のRQおよび3つのサブテーマに基づいて、複数の領域（運動器、呼吸器、がん、脳卒中など）に関する臨床疫学・経済分析を実施した。研究組織のコア・メンバーは臨床疫学、医療経済学、医療情報学、生物統計学などの専門家と、臨床各領域の専門家で構成された。若手研究者を多数招き、

総勢約 200 名の研究者による研究体制を敷いた。2 年間の研究期間中に約 80 編の英文原著論文が採択された。

戦略研究を通じて、臨床医学、医療情報学、疫学、統計学などの広範な領域をすべてカバーする研究実施体制を確立した。この強固な研究体制の下、データ利用者を拡大し、若手研究者の育成に力を注ぎ、臨床疫学研究・医療経済研究の裾野を今後もさらに広げることを目指す。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

I. 論文発表

1. Hamada T, et al. Bleeding After Endoscopic Sphincterotomy and Papillary Balloon Dilation Among Users of Antithrombotic Agents. *Endoscopy* 2015;47(11):997-1004
2. Michihata N, et al. Clinical features of adult patients admitted to pediatric wards in Japan. *J Adolescent Health* 2015;57(4):421-4.
3. Morita K, et al. Outcomes After Early or Late Timing of Surgery for Infective Endocarditis with Ischemic Stroke: A Retrospective Cohort Study. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2015; doi:10.1093/icvts/ivv235.
4. Naganuma M, et al. 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
5. Ohya J, et al. Perioperative Stroke in Patients Undergoing Elective Spinal Surgery: A Retrospective Analysis Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16:276
6. Ono S, et al. Effect of Hospital Volume on Outcomes of Surgery for Cleft Lip and Palate. *J Oral Maxillofacial Surg* 2015;73:2219-24.
7. Tagami T, et al. Low-dose corticosteroid treatment and mortality in refractory abdominal septic shock after emergency laparotomy. *Annals of Intensive Care* 2015;5(1):32
8. Tagami T, et al. Validation of the prognostic burn index: a nationwide retrospective study. *Burns* 2015;41(6):1169-75
9. Tamiya H, et al. 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.
10. Tsuda Y, et al. 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(11):1511-7
11. Wada T, et al. 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(6):1227-31
12. Yamana H, et al. Procedure-based severity index for inpatients: development and validation using administrative database. *BMC Health Services Research* 2015;15:261.
13. Yamauchi Y, et al. Comparison of in-hospital mortality in patients with obstructive airway disease. *Respirology*. 2015;20(6):940-6.
14. Yamauchi Y, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes between aspiration pneumonia and community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2015;15(1):69.
15. Yasunaga H. Effect of Japanese Herbal Kampo Medicine Goreisan on Reoperation Rates after Burr-hole Surgery for Chronic Subdural Hematoma: Analysis of a National Inpatient Database. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015; Article ID 817616
16. Aso S, et al. The effect of intra-aortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: an analysis using a nationwide inpatient database. *Crit Care Med* 2016;44(11):1974-1979.
17. Aso S, et al. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal

- membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016;20(1):80
18. Hamada T, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology* 2016;21(2):338-43.
 19. Hamada T, et al. No Weekend Effect on Outcomes of Severe Acute Pancreatitis in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database. *J Gastroenterol* 2016;51(11):1063-1072.
 20. Hamada T, et al. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in First-Line Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. *European Journal of Cancer* 2016;65:11-20.
 21. Hirashima J, et al. Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Mortality in Patients with Severe Acute Asthma. *Respirology* 2016;21(4):668-73
 22. Ishikawa H, et al. 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.
 23. Ishimaru M, et al. 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;74(6):1265-70
 24. Isogai T, et al. Relationship between hospital volume and major cardiac complications of rotational atherectomy: A nationwide retrospective cohort study in Japan. *Journal of Cardiology* 2016;67(5):442-8
 25. Isogai T, et al. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Heart* 2016;102(13):1029-35
 26. Isogai T, et al. Atrial natriuretic peptide therapy and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016;222:163-70.
 27. Iwagami M, et al. Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in septic shock patients on continuous renal replacement therapy: a propensity matched analysis. *Blood Purification* 2016;42(1):9-17
 28. Kato S, et al. Risk of infectious complications associated with blood transfusion in elective spinal surgery – A propensity score matched analysis. *Spine J* 2016 ;16(1):55-60
 29. Michihata N, et al. Hospital volume and mortality due to preterm patent ductus arteriosus. *Pediatrics International* 2016;58(11):1171-1175.
 30. Momosaki R, et al. Predictive factors for oral intake after aspiration pneumonia in older adults. *Geriatrics & Gerontology International* 2016;16(5):556-60
 31. Momosaki R, et al. Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists and Risk of Pneumonia in Patients with Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25(5):1035-40
 32. Momosaki R, et al. 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
 33. Naganuma M, et al. Clinical Features of Isolated Dissections of Abdominal Aortic Branches. *Heart and Vessels* 2016;31(6):1006-9
 34. Nakahara Y, et al. Mortality-reducing effect of rehabilitation for COPD: observational propensity-matched cohort study using a Nationwide Database. *Respiratory Care* 2016;61(11):1497-1504.
 35. Niikura R, et al. Factors associated with adverse events of therapeutic colonoscopy for colorectal neoplasia: a retrospective nationwide study in Japan. *Gastrointestinal Endoscopy* 2016;84(6):971-982
 36. Ohya J, et al. 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.
 37. Ono S, et al. Impact of body mass index on the outcomes of open reduction for mandibular fracture. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016;74(5):1024.e1-5.
 38. Ono S, et al. Factors associated with hospitalization for seasonal influenza in a Japanese nonelderly cohort. *BMC Public Health* 2016;16:922.
 39. Ono Y, et al. Factors associated with mortality of thyroid storm: analysis using a national inpatient database in Japan. *Medicine* 2016;95(7):e2848
 40. Sasabuchi Y, et al. Prolonged propofol infusion for mechanically ventilated children. *Anaesthesia* 2016;71(4):424-8.
 41. Sasabuchi Y, et al. Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis for patients with severe sepsis. *Crit*

- Care Med* 2016;44(7):e464-9.
42. Sasaki R, et al. Hospital Volume and Mortality in Mechanically Ventilated Children: Analysis of a National Inpatient Database in Japan. *Pediatric Critical Care Medicine* 2016;17(11):1041-1044.
 43. Suzuki S, et al. Pharyngocutaneous fistula and delay in free oral feeding after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Head & Neck* 2016;38 Suppl 1:E625-30
 44. Suzuki S, et al. 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;43(4):377-81
 45. Suzuki S, et al. Factors associated with neck hematoma after thyroidectomy: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Medicine* 2016 ;95(7):e2812.
 46. Suzuki S, et al. Cerebral infarction after intraarterial and intravenous chemoradiotherapy for head and neck cancer: a retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Head & Neck* 2016;38(9):1354-8.
 47. Tagami T, et al. 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.
 48. Tagami T, et al. 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
 49. Tagami T, et al. Amiodarone Compared with Lidocaine for Out-of-hospital Cardiac Arrest with Refractory Ventricular Fibrillation on Hospital Arrival: A Nationwide Database Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2016;30(5):485-491.
 50. Tagami T, et al. Early antibiotics administration during targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide database study. *BMC Anesthesiology* 2016;16(1):89.
 51. Tagami T, et al. Antithrombin use and 28-day in-hospital mortality among severe burns patients: an observational nationwide study. *Annals of Intensive Care* 2017 in press
 52. Tsuda Y, et al. Complications and postoperative mortality rate after surgery for pathological femur fracture related to bone metastasis: Analysis of a nationwide database. *Annals of Surgical Oncology* 2016;23(3):801-10
 53. Wada T, et al. Outcomes of Argatroban Treatment in Patients with Atherothrombotic Stroke: an Observational Nationwide Study in Japan. *Stroke* 2016 ;47(2):471-6.
 54. Wada T, et al. Ozagrel for patients with noncardioembolic ischemic stroke: a propensity-score-matched analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25(12):2828-2837
 55. Yagi M, et al. Effect of Early Rehabilitation on Activities of Daily Living in Patients with Aspiration Pneumonia. *Geriatrics & Gerontology International* 2016;16(11):1181-1187.
 56. Yamada K, et al. Postoperative outcomes of major lower extremity amputations in patients with diabetes and peripheral artery disease: Analysis using the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *American Journal of Surgery* 2016;212(3):446-50.
 57. Yamaji Y, et al. Association Between Colorectal Cancer and Atherosclerotic Diseases: a Study Using a National Inpatient Database in Japan. *Digestive Diseases and Sciences* 2016;61(6):1677-85.
 58. Yamana H, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in community-acquired pneumonia. *J Infection* 2016 ;73(4):314-25
 59. Yamauchi Y, et al. Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;11:1403-11.
 60. Yamauchi Y, et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;11:2335-2340.
 61. Aso S, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta or resuscitative thoracotomy with aortic clamping for non-compressible torso hemorrhage: a retrospective nationwide study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2017 in press
 62. Ishimaru M, et al. Artificial nutrition dependence after cetuximab vs. cisplatin combined with radiotherapy for advanced head and neck cancer: A propensity score matched analysis. *Head & Neck* 2017 epub
 63. Isogai T, et al. Factors affecting in-hospital mortality and likelihood of undergoing surgical resection in patients with primary cardiac tumors. *Journal of Cardiology* 2017;69(1):287-292.
 64. Isogai T, et al. Treatments and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients with

- rheumatoid arthritis: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Clinical Rheumatology* 2017 in press
65. Isogai T, et al. In-hospital management and outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy: a descriptive study using a national inpatient database in Japan. *Heart and Vessels* 2017 in press
 66. Iwagami M, et al. Impact of end-stage renal disease on hospital outcomes among patients admitted to intensive care units: A retrospective matched-pair cohort study. *Nephrology* 2017 epub
 67. Kishimoto M, et al. Sivelestat sodium and mortality in severe pneumonia patients requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Journal of Anesthesia* 2017 in press
 68. Maeda T, et al. Safety of tranexamic use during pediatric cardiac surgery: a nationwide database study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017 in press
 69. Morita K, et al. Association between nurse staffing and in-hospital bone fractures: A retrospective cohort study. *Health Services Research* 2017 epub
 70. Odagiri H, et al. Hospital volume and adverse events following esophageal endoscopic submucosal dissection: analysis of a national inpatient database in Japan. *Endoscopy* 2017 epub
 71. Ohya J, et al. Seasonal Variations in the Risk of Reoperation for Surgical Site Infection Following Elective Spinal Fusion Surgery: A Retrospective Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine* 2017 epub
 72. Oichi T, et al. Mortality and morbidity after spinal surgery in patients with Parkinson's disease: a retrospective matched-pair cohort study. *Spine Journal* 2017 epub
 73. Ono Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* 2017 in press
 74. Ono Y, et al. Clinical Features and Practice Patterns of Treatment for Adrenal Crisis: A Nationwide Cross-Sectional Study in Japan. *European Journal of Endocrinology* 2017 in press
 75. Sakamoto Y, et al. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation. *Respiratory Investigation* 2017;55(1):39-44
 76. Sasabuchi Y, et al. Increase in Avoidable Hospital Admissions after the Great East Japan Earthquake. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2017 epub
 77. Sato M, et al. The ADOPT-LC Score: A Novel Predictive Index of In-hospital Mortality of Cirrhotic Patients Following Surgical Procedures. *Hepatology Research* 2017 epub
 78. Tagami T, et al. Amiodarone or nifekalant upon hospital arrival for refractory ventricular fibrillation after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2017 epub
 79. Takeuchi T, et al. Pediatric urolithiasis associated with acute gastroenteritis: an inpatient database study in Japan. *European Journal of Pediatrics* 2017 in press
 80. Wada T, et al. Development and validation of a new ICD-10-based trauma mortality prediction scoring system using a Japanese national inpatient database. *Injury Prevention* 2017 epub
 81. Yagi M, et al. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients with Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. *Stroke* 2017 in press

II. 学会発表

1. 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
2. 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(2015.10)
3. 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(2015.05)
4. 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(2015.05)
5. 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
6. 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
 7. 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
 8. 小田切 啓之, 康永 秀生, 松居 宏樹, 伏見 清秀, 飯塚 敏郎, 貝瀬 満.直腸異物の臨床疫学.日本消化器病学会雑誌 112 巻臨増大会 PageA945(2015.09)
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 杉原 亨, 康永 秀生, 松居 宏樹, 伏見 清秀.内視鏡外科におけるエビデンスの構築 ビッグデータベースと多施設共同比較試験 DPC データベースを活用したビッグデータ疫学.日本内視鏡外科学会雑誌 20 巻 7 号 PageSY3-4(2015.12)
 13. 杉原 亨, 康永 秀生, 松居 宏樹, 伏見 清秀, 宮寄 英世, 藤村 哲也, 中川 徹, 福原 浩, 久米 春喜, 本間 之夫.ビッグデータを活用した膀胱全摘術の全国施設集約化シミュレーション 周術期死亡率 1%以下を目指して.日本泌尿器科学会総会 103 回 Page496(2015.04)
 14. 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
 15. 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
 16. 田上 隆, 康永 秀生, 畝本 恭子, 横田 裕行.重症熱傷患者に対する予防的抗生物質投与(Prophylactic antibiotics for severe burns patients)(英語).日本救急医学会雑誌 .26 巻 8 号 Page355.2015
 17. 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
 18. 山名 隼人, 加藤 たか子, 中川 景司, 康永 秀生, 石原 浩.大学病院を擁する地域における潜在性結核感染症の発生状況と治療経過.日本公衆衛生学会総会抄録集 74 回 Page452(2015.10)
 19. 岩上 将夫, 康永 秀生, 野入 英世, 南学 正臣, 土井 研人.日本の集中治療室における腎代替療法の疫学.日本腎臓学会誌 58 巻 3 号 Page354(2016.05)

20. 岩上 将夫, 康永 秀生, 野入 英世, 土井 研人. AKI における急性血液浄化 日本発臨床エビデンスの構築を目指して 大規模データからみた AKI と血液 浄化. 日本透析医学会雑誌 49 巻 Suppl.1 Page336(2016.05)
21. 宇田 和晃, 松居 宏樹, 百崎 良, 伏見 清秀, 康永 秀生. わが国のがん患者リ ハビリテーションの現況 DPC データベースを用いた集計. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine JARM2016 Page I369(2016.06)
22. 尾市 健, 筑田 博隆, 大谷 隼一, 松林 嘉孝, 谷口 優樹, 大島 寧, 田中 栄, 康永 秀生. パーキンソン病患者の脊椎手術周術期リスク DPC 大規模データ による解析. Journal of Spine Research 7 巻 3 号 Page218(2016.03)
23. 小田切 啓之, 康永 秀生, 貝瀬 満, 松井 茂. 食道 ESD の施設別症例数と食 道穿孔の発生割合との関連. Gastroenterological Endoscopy 58 巻 Suppl.1 Page646(2016.04)
24. 笹淵 裕介, 康永 秀生, 松居 宏樹, Lefor Alan, 堀口 裕正, 伏見 清秀, 讚井 将満, 集中治療室の病床規模によって重症患者の年間施設別症例数とアウト カムの関係が変化するか. 日本集中治療医学会雑誌 23 巻 Suppl. Page485(2016.01)
25. 小山 照幸, 八木 麻衣子, 藤谷 順子, 藤本 雅史, 康永 秀生. 誤嚥性肺炎症 例に対する早期リハビリテーションの ADL 改善への効果. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine JARM2016 Page I255(2016.06)
26. 笹淵 裕介, 松居 宏樹, Lefor Alan, 伏見 清秀, 康永 秀生. 重症敗血症に対す るストレス潰瘍予防の効果. 日本集中治療医学会雑誌 23 巻 Suppl. Page391(2016.01)
27. 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
28. 筑田 博隆, 尾市 健, 大谷 隼一, 松林 嘉孝, 谷口 優樹, 大島 寧, 田中 栄, 康永 秀生. 脊椎転移患者の周術期リスク因子 DPC 大規模データによる解 析. Journal of Spine Research 7 巻 3 号 Page193(2016.03)
29. 土井 研人, 岩上 将夫, 康永 秀生, 矢作 直樹. 敗血症の予後と血液浄化 わ が国における敗血症性 AKI と CRRT の現状 DPC データからの知見. 日本集 中治療医学会雑誌 23 巻 Suppl. Page234(2016.01)
30. 長谷川 若恵, 山内 康宏, 康永 秀生, 竹島 英之, 城 大祐, 長瀬 隆英. 気管 支喘息(成人)疫学 日本における喘息増悪による在院死亡とその寄与する因 子の解析. アレルギー(0021-4884)65 巻 4-5 号 Page535(2016.05).
31. 桧山 紀子, 平田 哲也, 笹淵 裕介, 桑野 秀規, 長山 和弘, 似鳥 純一, 安樂 真樹, 佐藤 雅昭, 大須賀 穰, 康永 秀生, 中島 淳. DPC データの解析による 女性気胸の疫学的特徴, 日本呼吸器外科学会雑誌 30 巻 3 号 Page O14-4(2016.04)
32. 前田 琢磨, 笹淵 裕介, 宮田 茂樹, 大西 佳彦, 康永 秀生. 小児心臓血管外科 においてトラネキサム酸の使用は安全か. Cardiovascular Anesthesia 20 巻 Suppl. Page242(2016.09)

H. 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・28 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臨床疫学・経済学分野 大学院生 山名隼人

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。次に、市中肺炎に対して抗生剤の de-escalation を行った場合と経験的抗生剤投与を継続した場合の死亡率を比較した。後方視的に肺炎球菌、その他のレンサ球菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌および大腸菌による市中肺炎（n=10,231）ならびに起因菌不明の市中肺炎（n=8247）で入院し、2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に退院した成人患者の情報を抽出した。入院第 4 日目の抗生剤の種類により de-escalation の実施を判定した。傾向スコアマッチングにより、起因菌が特定された集団で 489 組、起因菌が不明の集団で 278 組を抽出し、de-escalation 群と経験的投与継続群で死亡割合を比較した。起因菌が特定された集団では、de-escalation は経験的投与継続と比較し 15 日死亡、在院死亡ともに非劣性が示された（15 日死亡割合：de-escalation 群 5.3%、継続群 4.3%、差 1.0% [95%信頼区間：-1.7%- 3.7%]、在院死亡割合：de-escalation 群 8.0%、継続群 8.8%、差 -0.8% [95%信頼区間：-4.3%- 2.7%]）。起因菌が不明の集団では、de-escalation は経験的投与継続と比較し 15 日死亡では非劣性であったが、在院死亡では非劣性は示されなかった。特定の起因菌による市中肺炎では、抗生剤の de-escalation は経験的抗生剤投与継続に対して非劣性であり、

de-escalation の安全性が示唆され現行のガイドラインによる推奨が支持された。起因菌が不明の場合の de-escalation の安全性には疑問が残った。

A．研究目的

1．人工呼吸を要した超重症肺炎

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。

2．市中肺炎

市中肺炎において、ガイドライン推奨の抗生剤の de-escalation が安全であるかを検討した。

市中肺炎に対して抗生剤の de-escalation を行った場合と経験的抗生剤投与を継続した場合の死亡率を比較することを目的とした。

B．研究方法

1．人工呼吸を要した超重症肺炎

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。

2．市中肺炎

肺炎球菌、その他のレンサ球菌、インフルエンザ菌、肺炎桿菌および大腸菌による市中肺炎 (n=10,231) ならびに起因菌不明の市中肺炎 (n=8247) で入院し、2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に退院した成人患者の情報を抽出した。入院第 4 日目の抗生剤の種類により de-escalation の実施を判定した。傾向スコアマッチングにより、起因菌が特定された集団で 489 組、起因菌が不明の集団で 278 組を抽出し、de-escalation 群と経験的投与継続群で死亡割合を比較した。

C．研究結果

1．人工呼吸を要した超重症肺炎

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。

2．市中肺炎

起因菌が特定された集団では、de-escalation は経験的投与継続と比較し 15 日死亡、在院死亡ともに非劣性が示された(15 日死亡割合:de-escalation 群 5.3%、継続群 4.3%、差 1.0% [95%信頼区間:-1.7%- 3.7%]、在院死亡割合:de-escalation 群 8.0%、継続群 8.8%、差-0.8% [95%信頼区間:-4.3%- 2.7%])。起因菌が不明の集団では、de-escalation は経験的投与継続と比較し 15 日死亡では非劣性であったが、在院死亡では非劣性は示されなかった。

D . 考察

1 . 人工呼吸を要した超重症肺炎

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。

2 . 市中肺炎

特定の起因菌による市中肺炎では、抗生剤の de-escalation は経験的抗生剤投与継続に対して非劣性であり、de-escalation の安全性が示唆され現行のガイドラインによる推奨が支持された。起因菌が不明の場合の de-escalation の安全性には疑問が残る。

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。

起因菌が判明している場合、ガイドライン推奨の抗生剤の de-escalation の安全性が示唆されたが、起因菌が不明の場合の de-escalation の安全性には疑問が残った。

F . 研究発表

I. 論文発表

1.Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. J Infect. 2016 Oct;73:314- 25.

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・28 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 東京大学大学院医学系研究科整形外科学 大学院生 河田学
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、(6)顕微鏡下および直視下腰椎椎弓切除術術後アウトカム、(7)神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術後の合併症、(8)関節鏡下半月手術の年次推移、(9)人工膝関節置換術及び下腿骨切り術の年次推移、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。

6 . 顕微鏡下および直視下腰椎椎弓切除術術後アウトカム

顕微鏡下腰椎椎弓切除術 (MEL) と直視下腰椎椎弓切除術の周術期合併症発生のリスクを比較することを目的とした。

7 . 神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術後の合併症

神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術の患者背景と合併症について調査した。

8 . 関節鏡下半月手術の年次推移

関節鏡下半月手術の年次推移を調査した。

9 . 人工膝関節置換術及び下腿骨切り術の年次推移

日本における人工膝関節全置換術 (TKA)、単顆置換術 (UKA) 及び下腿骨切り術の実施割合の年次推移を調査した。

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、脊椎手術を受けた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。

6. 顕微鏡下および直視下腰椎椎弓切除術後アウトカム

2010年6月から2013年3月までにMELまたは直視下腰椎椎弓切除(open群)を受けた患者を、日本国内の管理データベースであるDPCデータベースから抽出した。臨床アウトカムとして在院日数、主要合併症の発生(心血管イベント、呼吸合併症、肺塞栓、脳卒中、急性腎不全)、創感染、術後せん妄、在院死亡の有無を調べた。MEL群と直視下手術群を1対1プロペンシティマッチングでの組み合わせでアウトカムを比較した。

7. 神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術後の合併症

2008年から2013年までに入院治療を要した神経線維腫症患者1,113名を調査した。調査項目は手術時年齢、性別、手術介入した病院の年間手術件数、手術術式、術後合併症とした。

8. 関節鏡下半月手術の年次推移

2007年7月から2015年3月までの期間に、関節鏡下半月切除術または縫合術が実施された症例を対象とした。各症例の診断名、年齢、性別に関する情報も同時に抽出した。

9. 人工膝関節置換術及び下腿骨切り術の年次推移

2007年7月から2015年3月までの期間に、変形性膝関節症、膝関節ON、および膝関節リウマチの診断で、TKA、UKA及び下腿骨切り術が実施された症例を抽出した。

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 ± 7595 vs \$15123 ± 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。

6. 顕微鏡下および直視下腰椎椎弓切除術術後アウトカム

データベースから同定された 23317 人の患者のうち、1536 人(6.6%)が MEL を受けた。プロペンシティスコアマッチングした 1536 ペアの解析から、MEL 群では主要合併症 (1.0% vs 2.8%, リスク差 1.8%, 95%信頼区間 0.9%-2.9%)、創部感染(0.5% vs 1.6%, リスク差 1.1%, 95%信頼区間 0.4-1.9%)、そして術後せん妄 (1.1% vs 2.3%, リスク差 1.2%, 95%信頼区間 0.3-2.1%)の発生率が有意に少ないことが分かった。在院日数は MEL 群で有意に短かった(12 日 vs 16 日、 $p < 0.001$)。在院死亡率は両群で有意差はなかった。

7. 神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術後の合併症

側弯症手術を受けた患者は 25 名(平均手術時年齢 20.2 歳)で、脊髄腫瘍切除術を受けた患者は 105 名(平均手術時年齢 35.6 歳)であった。側弯症手術を受けた患者群では、創部感染 1 名以外は大きな合併症がなかった。脊髄腫瘍切除術を受けた患者群の中では、創部感染 12 名、神経学的悪化 4 名、髄液漏 4 名、膀胱直腸障害 2 名、尿路感染症 1 名、院内死亡 1 名を同定した。

8. 関節鏡下半月手術の年次推移

計 83,105 例(切除術 69,310 例、縫合術 13,416 例、同一入院期間に両方が行われた 379 例)が抽出された。各年度の半月手術全体に占める縫合術の割合は、2007 年度 7.0%から 2014 年度 25.9%へと増加していた ($p < 0.001$)。一方で切除術の割合は、2007 年度 92.8%から 2014 年度 73.3%にまで減少していた ($p < 0.001$)。30 歳未満の症例群において、2014 年度の縫合術の割合は 50.3%、切除術の割合は 48.3%であった。両術式の年齢分布は、切除術は 10 歳代と 60 歳代にピークを有する二峰性の分布を、縫合術は 10 歳代にピークを有する一峰性の分布を示した。

9. 人工膝関節置換術及び下腿骨切り術の年次推移

TKA 170,433 例、UKA 13,209 例、骨切り 8,760 例が抽出された。全体に占める UKA の割合は、2007 年度 4.0% 2014 年度 8.1%と増加していた($p < 0.001$)。また下腿骨切り術の割合も 2007 年度 2.6% 2014 年度 5.5%と増加傾向にあった ($p < 0.001$)。一方で TKA の割合は、2007 年度 93.4% 2013 年 86.3%と減少していた ($p < 0.001$)。ON 症例においても、UKA は 2007 年度 34.7% 2013 年度 38.6% ($p = 0.001$)、下腿骨切り術は 2007 年度 11.6% 2014 年度 16.2% ($p = 0.004$) と増加傾向にあった。また ON 症例における UKA 及び下腿骨切り術の割合は、非 ON 症例よりも有意に高かった (共に $p < 0.001$)。

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。

6．顕微鏡下および直視下腰椎椎弓切除術術後アウトカム

MEL を受けた患者は直視下手術を受けた患者と比べ、有意に術後主要合併症や創感染、せん妄になりづらかった。

7．神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術後の合併症

神経線維腫症患者における代表的な 2 つの脊椎手術である、側弯症手術と脊髄腫瘍切除術は患者背景や術後合併症が異なった。

8. 関節鏡下半月手術の年次推移

研究期間中に、特に若年層において急速に半月縫合術の実施割合が増加し、一方で切除術の割合が減少していた。また半月切除術は若年層と中高年層での実施頻度が高かった一方で、縫合術は若年層で実施頻度が最も高かった。

9. 人工膝関節置換術及び下腿骨切り術の年次推移

2007年度から2014年度の間、日本においてUKA及び下腿骨切り術の実施割合は増加する一方で、TKAの割合は減少していた。ON症例におけるUKA及び下腿骨切り術の割合も同様に増加しており、また他の原因疾患の症例と比較してこれら術式の実施割合は高かった。

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、(6)顕微鏡下および直視下腰椎椎弓切除術術後アウトカム、(7)神経線維腫症患者における側弯症・脊髄腫瘍手術後の合併症、(8)関節鏡下半月手術の年次推移、(9)人工膝関節置換術及び下腿骨切り術の年次推移について検討した。

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・28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 菅沼大

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、(4)大腿骨骨折の外科手術後せん妄に対するデスフルランとセボフルランの発生率の比較について検討した。

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。

4. 大腿骨骨折の外科手術後せん妄に対するデスフルランとセボフルランの発生

率の比較

セボフルランと比較してデスフルランは全身麻酔から速やかに覚醒することが知られている。しかしながら、セボフルランに比べ、デスフルランがせん妄の発症率減少と関連を有しているか不明である。本研究は、デスフルランによる全身麻酔からの速やかな覚醒が、大腿骨骨折術後のせん妄発症率の減少と関連を検討す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 $<18.5 \text{ kg/m}^2$ （低体重）； $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ （標準体重）； $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ （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。

4．大腿骨骨折の外科手術後せん妄に対するデスフルランとセボフルランの発生率の比較

2012年4月1日から2015年3月31日までに大腿骨骨折の観血的手術を施行された患者を抽出した。デスフルランによる全身麻酔を施行された対象者とセボフルランによる全身麻酔を施行された対象者の背景は、傾向スコアの1:1マッチングで調整した。患者背景の調整後に、2群間で術後せん妄の発生率と院内死亡率を比較した。

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。

4. 大腿骨骨折の外科手術後せん妄に対するデスフルランとセボフルランの発生率の比較

対象者は 193,023 名であった。傾向スコアのマッチングによって患者背景は良好に調整された。術後のせん妄発生率は、デスフルラン群がセボフルラン群より少なかった (絶対リスク差, -1.29% ; 95% 信頼区間, -2.05% to -0.52% ; $P < 0.001$)。一方で、院内死亡率は 2 群間で統計学的な有意差を認めなかった (絶対リスク差 -0.32% ; 95% 信頼区間, -0.70% to 0.07% ; $P = 0.113$)。

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。

4. 大腿骨骨折の外科手術後せん妄に対するデスフルランとセボフルランの発生率の比較

大腿骨骨折の観血的手術の患者では、セボフルランに比べデスフルランは術後せん妄の発症率の減少と関連があった。デスフルランは術後せん妄の発症予防を目的として、麻酔方法の有用な選択肢となり得る可能性がある。

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、(4)大腿骨骨折の外科手術後せん妄に対するデスフルランとセボフルランの発生率の比較、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・28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
研究協力者 東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学 講師 冨尾 淳
研究協力者 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科 医師 磯貝俊明

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、(1)関節リウマチの治療実態、(2)免疫性炎症性疾患に対するTNF阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況、(3)関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率、について検討した。

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. 免疫性炎症性疾患に対するTNF阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況

免疫性炎症性疾患(IMIDs)患者に対する腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬治療を行う場合、治療開始前の結核スクリーニングの実施が推奨されている。しかし、最近の日本におけるTNF阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況つ

いては報告がない。日本における TNF 阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況を分析することを目的とした。

3 . 関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率

関節リウマチ (RA) を併存する患者としない患者の間で、急性心筋梗塞 (AMI) 後の治療と転帰が異なるかについて、冠動脈再灌流療法が容易に施行できる状況で調査した先行研究はない。本研究は、AMI 患者において併存する RA が冠動脈再灌流療法を受ける可能性や院内死亡率に影響するかどうかについて、冠動脈再灌流療法が容易に施行できる日本の全国規模での状況下で調査することを目的とした。

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 . 免疫性炎症性疾患に対する TNF 阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況

約 200 万人の健康保険加入者のうち、15-69 歳の IMIDs 患者で 2013- 14 年に TNF 阻害薬を開始した患者を本研究の対象とした。TNF 阻害薬治療開始前 2 ヶ月間にツベルクリン反応検査かつ/またはインターフェロン- 遊離試験 (TST/IGRA) が実施されていた場合を結核スクリーニングの実施と定義した。対象者のうち結核スクリーニングを実施された患者の割合、および潜在性結核感染症 (LTBI) に対する治療を受けた患者の割合について解析した。

3 . 関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率

2010 年から 2014 年までの期間に AMI で入院した患者を後方視的に同定し、最大 1:5 の比率で、年齢、性別、病院、入院した年でマッチさせた RA 患者と非 RA 患者からなる matched-pair コホートを作成した。RA と冠動脈再灌流療法を受ける可能性および 30 日以内の院内死亡率との関連について、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

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 . 免疫性炎症性疾患に対する TNF 阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況

研究期間内に TNF 阻害薬治療を開始した 385 人のうち、TST/IGRA による結核スクリーニングが実施されていたのは 252 人 (66%)、TST/IGRA とレントゲン検査による結核スクリーニングが実施されていたのは 231 人 (60%) であった (TST 実施 : 22%、IGRA 実施 : 56%、TST と IGRA の両方を実施 : 12%)。LTBI に対する治療が行われていたのは 43 人 (11%)、TST/IGRA と LTBI に対する治療のいずれも実施されていなかった患者が 123 人 (32%) であった。

3 . 関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率

RA 群 (938 名) と非 RA 群 (3839 名) の間に、冠動脈再灌流療法を受けた患者の割合 (入院当日 75.8% vs. 77.2%, $P = 0.364$; 入院中 87.1% vs. 87.3%, $P = 0.913$) と 30 日院内死亡率 (5.9% vs. 5.9%, $P = 1.000$) に有意な差はなかった。多変量ロジスティック回帰分析により、RA は入院中に冠動脈再灌流療法を受ける可能性 (オッズ比 1.02; 95%信頼区間 0.82-1.27; $P = 0.837$) にも 30 日院内死亡率 (オッズ比 1.16; 95%信頼区間 0.81-1.65; $P = 0.419$) にも有意な関連はなかった。

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 . 免疫性炎症性疾患に対する TNF 阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況

日本の現状において TNF 阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施割合は高くなく、患者が結核再燃のリスクにさらされる恐れがある。

3 . 関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率

冠動脈再灌流療法が容易に施行できる状況では、併存する RA は AMI 患者の冠動脈再灌流療法を受ける可能性や院内死亡率に影響しなかった。

E . 結論

DPCデータを用いて、(1)関節リウマチにおける治療選択の実態、(2)免疫性炎症性疾患に対するTNF阻害薬治療開始前の結核スクリーニングの実施状況、(3)関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率について検討した。

F . 研究発表

I. 論文発表

1. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Yokogawa N, Fushimi K, Yasunaga H. Treatments and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients with rheumatoid arthritis: a nationwide retrospective cohort study in Japan. Clin Rheumatol. 2017 May;36:995–1004.

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・28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呼吸器内科 大学院生 坂本幸世
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
研究協力者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学分野 助教 松居宏樹

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、(9)COPD患者における骨折と関連した死亡率、(10)COPD増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの作成、(11)入院治療を要した肺炎患者における認知症と自宅退院の関連、(12)早期リハビリテーシ

ョン介入の慢性閉塞性肺疾患への効果、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。

9. COPD 患者における骨折と関連した死亡率

COPD は骨粗鬆症をしばしば併存することがよく知られている。骨折はしばしば生じ、COPD 患者においては死亡に影響する。骨折のある COPD 患者の在院死亡について後方視的に検討した。

10. COPD 増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの作成

COPD 患者はしばしば増悪を起こし、入院治療を必要とすることもあり死亡率の増加にも関連している。これまでに COPD 増悪による死亡率については報告されてきたが、個々の在院死亡率を予測するには情報が限られていた。そのため、本研究では日本の入院患者データベースを用いて入院時の患者背景から在院死亡率を予測するノモグラムを作成することを目的とした。

11. 入院治療を要した肺炎患者における認知症と自宅退院の関連

認知症患者において肺炎はもっとも一般的な死因であるが、入院を要した肺炎患者の予後については十分に検討されていない。肺炎で入院を要した患者において、認知症と在院死亡および退院先の関連について検討した。

12. 早期リハビリテーション介入の慢性閉塞性肺疾患への効果

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の急性増悪は多くの急性期入院の要因となり、医療費の上昇を招く。また、頻回な入院は COPD 患者の生命予後・運動機能を悪化させ、さらなる入院を招く悪循環を生じさせる。急性期 COPD 入院患者に対する早期リハビリテーション介入（Early rehabilitative intervention: 以下 ERI）は再入院リスクを低下させる事が過去の小規模な RCT の結果から示唆されているが、近年行われた RCT では、有意な再入院率の低下は認められなかった。また、急性期 COPD 入院患者に対する ERI の Efficiency は検討がなされているものの、実臨床での Effectiveness についての検証は不十分である。急性期 COPD 入院患者に対する ERI の効果を検証する事を目的とした。

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。

9 . COPD 患者における骨折と関連した死亡率

日本の 1,165 病院において 2010 年 7 月から 2013 年 3 月までの間に退院した大腿骨頸部、椎体、肩、前腕を含む骨折で入院した COPD 患者データを抽出した。臨床的特徴と死亡について検討した。多変量ロジスティック回帰分析にて、大腿骨頸部骨折の COPD 患者の在院死亡に関連する因子についても検討した。

10 . COPD 増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの作成

COPD 増悪によって入院し 2010 年 7 月から 2013 年 3 月の間に退院した患者を後ろ向きに解析した。ロジスティック回帰分析によって在院死亡率に関連する因子を検証し、それらの因子を用いて在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。

11 . 入院治療を要した肺炎患者における認知症と自宅退院の関連

2010 年 5 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日までの間に入院した 60 歳以上の肺炎患者を後ろ向きに検討した。性別、年齢、BMI (body mass index)、肺炎の重症度、認知症を含む併存疾患を検討した。アウトカムは在院死亡と自宅退院とした。自宅退院との関連の検討は、多変量 COX 回帰分析にて行った。

12 . 早期リハビリテーション介入の慢性閉塞性肺疾患への効果

2010 年 7 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに自宅退院した、救急搬送された COPD 症例 (ICD10: J41\$,J42\$,J43\$,J44\$) で何らかのリハビリテーションを行った症例を研究対象とした。180 日以上の上の在院日数の患者は研究対象から除外した。

90日以内の再入院を Primary Outcome とし、在院日数 (LOS) 及び、ADL 自立退院 を Secondary Outcome とした。入院後 48 時間以内に何らかのリハビリテーション加入を受けた症例を、ERI を受けた症例と定義し、それ以外の症例を対照群とした。多変量ロジスティック回帰分析を行った。また、未知の交絡因子に対応した感度分析として、患者居住地と周辺医療機関の所在地を元に算出した Differential Distance (DD) を操作変数として用いた 2 段階最小二乗法 (2SLS) を用いた解析を行った。なお、欠測による影響を軽減するため、解析に投入した全ての変数を用いた多重代入法 (MI) を行い Rubin's Rule で統合した。

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。プロペンシテイスコアマッチングを行い、硫酸マグネシウム投与群と非投与群で 599 組のペアが作られた。マッチング後の 2 群で 28 日死亡率に差はなく (1.3% 対 1.8%, $p = 0.488$)、経静脈ステロイド総投与量、(2400 mg 対 2400 mg, $p = 0.580$)、人工呼吸器使用期間、(1 day 対 1 day, $p = 0.118$)、入院期間 (16 days 対 13 days, $p = 0.640$) のいずれも統計学的有意差を認めなかった。

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

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

3 . COPD 患者の誤嚥性肺炎と市中肺炎の臨床的特徴と転帰の比較

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

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

7,033 人の適格患者のうち、「吸入ステロイド無しの気管支拡張剤吸入治療群 (BD without ICS)」では、「気管支拡張剤と吸入ステロイドの併用治療群 (BD with ICS)」と比べて、より高齢で低い BMI で全身状態が悪く、より重症な肺炎

の症例が多かった。BD without ICS 群での在院死亡は 13.2%であり、BD with ICS 群での在院死亡率は、8.1%であった。患者背景で調整後も、BD with ICS 群では、BD without ICS 群より有意に低い死亡率と関連していた(調整後オッズ比:0.734, 信頼区間:0.547-0.984)。高い死亡率は、男性、低いBMI、悪い呼吸状態、悪いADL、より重症な肺炎と関連し、また、間質性肺炎や肺がんの併存症とも関連していた。また、喘息は、低い死亡率と関連していた。

5. 喘息入院患者の予後因子

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

6. 術後間質性肺炎急性増悪のリスク因子

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

7. 誤嚥性肺炎患者での早期リハビリテーションによる ADL 改善効果

退院時に入院時よりも Barthel Index のスコアが改善した症例の割合は、早期リハ群で有意に高かった(33.9% vs. 25.4%; $p < 0.001$)。患者背景や医療機関特性などの因子で調整を行った多変量解析にて、早期リハは ADL 改善症例率を有意に増加させた(オッズ比 1.57; 95% 信頼区間 1.50-1.64; $p < 0.001$)。また、変数操作法においても、早期リハは ADL 改善症例率の増加に有意に関連した(risk difference 8.2%; 95% 信頼区間 6.9-9.5%; $p < 0.001$)。

8. ICU に入室した市中肺炎患者に対する早期リハビリテーション介入の有効性

早期介入群は対照群と比較し、死亡率が有意に低かった(17.3% vs 20.9%, $p=0.002$, Risk Difference=3.6%, 95% CI=1.4%-5.9%)。在院日数は有意に短かった(中央値 23.0 日 vs 25.0 日, $p=0.038$)。ICU 在室日数($p=0.445$)、入院コスト($p=0.471$)に有意差はなかった。

9. COPD 患者における骨折と関連した死亡率

5,975 名の患者において、大腿骨頸部骨折($n=4,059$)の患者は、椎体骨折($n=1,477$)、肩関節骨折($n=281$)、前腕骨折 ($n=158$)と比べて、高齢で BMI が低く、全身状態が不良であった。在院死亡率は、大腿骨頸部骨折で 7.4%、椎体骨折で 5.2%、肩関節骨折で 3.9%、前腕骨折で 1.3% であった。大腿骨頸部骨折の間で、患者背景

で調整しても、外科的治療は有意に低い死亡率（調整オッズ比 0.43、95%信頼区間：0.32-0.56）と関連していた。高い在院死亡は、男性、BMI が低い、意識レベルが悪い、肺炎、肺癌、うっ血性心不全、慢性肝障害、腎不全などの全身の合併症を持っていたことと関連していた。

10．COPD 増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの作成

解析対象者は 3,064 人、在院死亡者は 209 人（在院死亡率 6.8%）だった。高い死亡率は高齢、男性、BMI が低いこと、意識障害、呼吸困難症状の強さ、機械的人工呼吸の使用歴、肺炎を併発していること、喘息を併発していないことと関連していた。これらの因子を用いて在院死亡率を予測するノモグラムを作成した。Concordance index は 0.775 であり、Bootstrap 法を用いて Internal validation を行い calibration plots を作成したところ、予測される在院死亡率とよく一致していた。

11．入院治療を要した肺炎患者における認知症と自宅退院の関連

470,829 の肺炎入院患者のうち 45,031(9.6%)は認知症を伴っていた。在院死亡は、認知症のありとなしでそれぞれ 13.1%と 13.4%であった。（ $P=0.63$ ）自宅退院した患者の割合は、認知症ありとなしでそれぞれ 52.9%と 71.3%であった。（ $P<0.001$ ）自宅退院についての調整されたハザード比は、認知症のある患者で 0.68（95%信頼区間 0.67-0.69、 $P<0.001$ ）であった。

12．早期リハビリテーション介入の慢性閉塞性肺疾患への効果

12,572 症例が解析対象として抽出され、4113 症例が ERI を受けていた。Multiple Imputation を行ったうえで算出した ERI の Risk-Adjusted Treatment effect は、90 日以内再入院をアウトカムとした場合 -3.4%（95% CI, -5.7% to -1.5%）、LOS をアウトカムとした場合、-9.8 days（95% CI, -10.8 days to -8.7 days）であった。退院時 ADL には有意な差が認められなかった。2 SLS を用いた解析でも結果は同様であった。

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。

9. COPD 患者における骨折と関連した死亡率

高い在院死亡は、男性、BMI が低い、意識レベルが悪い、肺炎、肺癌、うっ血性心不全、慢性肝障害、腎不全などの全身の合併症を持っていたことと関連していた。

10 . COPD 増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの作成

ノモグラムは臨床医がより良い治療を行う助けとなり、また、患者及びその家族に適切な情報を伝えるために役立つと考える。

11 . 入院治療を要した肺炎患者における認知症と自宅退院の関連

肺炎患者の在院死亡率は、認知症のありとなしとでは有意な差を認めなかった。しかしながら、認知症のある患者は自宅退院できる可能性が低かった。

12 . 早期リハビリテーション介入の慢性閉塞性肺疾患への効果

ERI は自宅退院した COPD 症例の 90 日以内再入院リスクを低下させ、在院日数を短縮させていた。ADL 自立退院率は ERI の有無で差が無かった。

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 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、(9) COPD 患者における骨折と関連した死亡率、(10) COPD 増悪による在院死亡率を予測するノモグラムの作成、(11) 入院治療を要した肺炎患者における認知症と自宅退院の関連、(12)早期リハビリテーション介入の慢性閉塞性肺疾患への効果、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]
5. Yamauchi Y, Yasunaga H, Sakamoto Y, Hasegawa W, Takeshima H, Urushiyama H,

et al. Mortality associated with bone fractures in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2335–40.

6. Matsui H, Jo T, Fushimi K, Yasunaga H. Outcomes after early and delayed rehabilitation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Respir Res.* 2017 Apr 21;18:68.

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・28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
研究代表者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学 康永秀生

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

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、(8)リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例における、術後化学療法と術後放射線化学療法の治療効果、(9)久しぶりの腹腔鏡手術、(10)進行性頭頸部癌に対しての放射線療法併用セツキシマブとシスプラチン治療による人工栄養、(12)肺がん手術に対する術後リハビリテーション単独と術前リハビリテーション併用、について検討した。

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臓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命的にもなり得る有害事象であるが、大規模で連続的に集積されたデータベースに基づいた検討はされていなかった。この有害事象の発症頻度・危険因子を検討する目的でこの研究を行った。

3. 統合失調症患者における癌治療と院内死亡率の比較

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

4. 頭頸部癌患者における遊離皮弁移植再建術失敗のリスク要因

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

5. 下咽頭癌に対する咽喉食摘後の咽頭皮膚瘻

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

6. 頭頸部癌に対する超選択的動注化学療法後の脳梗塞

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

7. わが国のがん患者リハビリテーションの現況

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

8．リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例における、術後化学療法と術後放射線化学療法の治療効果

リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例の適切な術後補助療法は明らかではない。術後補助療法として化学療法と放射線化学療法の治療効果の比較を行った。

9．久しぶりの腹腔鏡手術

手術時間を指標にして久しぶりに腹腔鏡手術を行った場合にスキル減退効果が認められるかを調べることを目的とした。

10．進行性頭頸部癌に対しての放射線療法併用セツキシマブとシスプラチン治療による人工栄養

局所進行性頭頸部癌に対して、放射線療法併用セツキシマブ治療（CetRT）と放射線療法併用シスプラチン治療（CCRT）を行った患者における人工栄養依存状態発生について比較することを目的とした。

11．肺がん手術に対する術後リハビリテーション単独と術前リハビリテーション併用

肺がん手術患者に対する術前理学療法の目的は術後肺合併症の減少であるが、入院後短期の術前理学療法が患者の術後アウトカムを改善するかどうかは不明である。肺がん手術の術後理学療法に術前3日以内に開始する術前理学療法を併用すると、術後理学療法のみの場合と比較して、術後30日死亡や術後肺合併症の割合が減少するかどうか検討することを目的とした。

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。

8. リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例における、術後化学療法と術後放射線化学療法の治療効果

2010 年 7 月～2015 年 3 月までリンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例を抽出した。

9. 久しぶりの腹腔鏡手術

2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの期間に腹腔鏡下腎摘除術および腎尿管全摘除術症例を解析に用いた。手術時間は、年間症例経験数にも大きく影響されることから、今回は対象施設を年間症例経験数 12～24 件の病院のみに絞った。多変量線形回帰モデルで腹腔鏡手術の間隔(日)が全麻酔時間(分)に与える影響を解析した。年齢、性別、併存疾患、腫瘍のステージ、術式、大学病院か否か、年間手術症例数も多変量解析に含めている。

10. 進行性頭頸部癌に対する放射線療法併用セツキシマブとシスプラチン治療による人工栄養

2012年～2014年における進行性頭頸部癌の病名がありCetRTもしくは CCRTを行なった患者を抽出した。傾向スコアマッチングによりCetRTとCCRTの二群の患者背景を調整した。放射線療法併用化学療法を始めてから30日間と退院時における人工栄養依存状態の発生について二群においてカイ二乗検定を行い比較した。

11. 肺がん手術に対する術後リハビリテーション単独と術前リハビリテーション併用

2010 年から 2015 年までの期間に非小細胞性肺癌の手術を受け、術後 2 日以内に理学療法を開始した 18 歳以上の患者を抽出した。術前 3 日以内に理学療法を開始した患者群と術後から理学療法を開始した患者群で、術後 30 日死亡および術後肺合併症(肺炎、誤嚥性肺炎、呼吸不全)を 1 対 1 傾向スコアマッチング法によって比較した。

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、膀胱癌 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。

8. リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例における、術後化学療法と術後放射線化学療法の治療効果

術後化学療法群は 489 例、術後放射線化学療法群は 75 例であった。再発までの中央値は化学療法群で 1146 日(95%信頼区間 885-1407)、放射線化学療法群で 873 日(同 464-1282)であった。患者背景を調整したオッズ比は 1.29(95%信頼区間 0.91-1.84)で両群間に差を認めなかった。

9. 久しぶりの腹腔鏡手術

手術間隔ごとに 0~7 日 (2754 症例)、8~14 日 (1439 症例)、15~28 日 (1443 症例)、29~56 日 (808 症例)、57 日以上 (405 症例) とグループ分けを行うと、全麻酔時間は 337 分、335 分、340 分、350 分、356 分となった ($p = 0.002$)。多変量解析で背景調整すると 7 日以内と比較して 29~56 日あいた場合は 10.6 分の延長 ($p = 0.018$) が、57 日以上あいた場合は 12.0 分の延長 ($p = 0.024$) が認められた。

10. 進行性頭頸部癌に対しての放射線療法併用セツキシマブとシスプラチン治療による人工栄養

3935人の患者を抽出し、250組のペアが傾向スコアマッチングした。30日間人工栄養依存状態の発生については統計学的に有意にCetRT群で少なかった。(CetRT群25.6%対CCRT群35.2%; オッズ比, 0.67; 95%信頼区間, 0.46- 0.97; $p = 0.036$) 退院時の人工栄養依存状態の発生については統計学的に有意な差は認められなかった。(CetRT群6.2%対CCRT群7.2%; オッズ比, 1.07; 95%信頼区間, 0.52- 2.17; $p = 0.861$)。

11. 肺がん手術に対する術後リハビリテーション単独と術前リハビリテーシ

ヨソ併用

対象となった 25,137 名のうち、傾向スコアマッチング法により 7,376 対の患者が解析された。術前理学療法の有無に関わらず術後 30 日死亡 (0.1% vs. 0.2%、 $P=0.432$ 、リスク差: -0.1% 、95%信頼区間: $-0.2\% - 0.1\%$) および術後肺合併症 (2.5% vs. 2.7%、 $P=0.277$ 、リスク差: -0.3% 、95%信頼区間: $-0.8\% - 0.1\%$) に有意な差はなかった。

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。

8．リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例における、術後化学療法と術後放射線化学療法の治療効果

リンパ節転移を伴う小細胞肺癌術後症例の術後補助療法として、放射線化学療法より化学療法の方が好ましい可能性が示唆された。さらなる検討として前向き臨床試験の実施が求められる。

9．久しぶりの腹腔鏡手術

手術間隔が29日以上空いた場合は、手術時間がわずかながら伸びる傾向にあることが示された。腹腔鏡手術において弱いながらもスキル減退効果が臨床的に認められることを示唆する結果であった。

10．進行性頭頸部癌に対する放射線療法併用セツキシマブとシスプラチン治療による人工栄養

放射線療法併用セツキシマブ治療は短期的な人工栄養依存状態を減少させる可能性がある。

11．肺がん手術に対する術後リハビリテーション単独と術前リハビリテーション併用

術後理学療法を受ける肺がん手術患者に短期の術前理学療法の追加は、術後30日死亡および術後肺合併症を減少させなかった。

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

6. Ishimaru M, Ono S, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Artificial nutrition dependence after cetuximab versus cisplatin combined with radiotherapy for advanced head and neck cancer: A propensity score-matched analysis. Head Neck. 2017 Feb;39:320–5.

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・28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 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学分野 助教 松居宏樹
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、(5) 脳卒中関連専門医が 30 日以内院内死亡率に与える影響、(6) 脳梗塞患者における早期リハビリテーションの開始時期と実施量がアウトカムに及ぼす影響、について検討した。

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ピ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。

5．脳卒中関連専門医が 30 日以内院内死亡率に与える影響

医師の専門性が脳梗塞にどのような結果を与えるかに関して統一した見解は得られていない。脳卒中関連専門医が脳梗塞の 30 日以内院内死亡率にどのような影響を与えるか検証することを目的とした。

6．脳梗塞患者における早期リハビリテーションの開始時期と実施量がアウトカムに及ぼす影響

脳梗塞症例における早期リハビリテーション(リハ)の必要性は認識されているが、そのエビデンスは未だ確立されていない。また、早期リハ開始時期と実施量を同時に検討したのも散見されない。脳梗塞症例における早期リハの開始時期と実施量が、日常生活活動(Activity of daily living : ADL)改善効果にもたらす影響について後方視的に検討することを目的とした。

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プロペンシテイ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。プロペンシテイ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。

5．脳卒中関連専門医が30日以内院内死亡率に与える影響

発症から1日以内にDPC対象病院へ搬送された脳梗塞症で、2010年7月1日から2012年3月31日までの間に退院した症例(56866症例)を対象とした。データはDPC調査研究班が収集しているDPCデータベースを用い、医療機関の施設特性を取得するために、医療機関静態調査及び、医師調査を用いた。医療機関に3名以上の脳卒中関連専門医がいる医療機関をWell-staffed hospitalsと定義し、それ以外をPoorly-staffed hospitalsと定義した。

6．脳梗塞患者における早期リハビリテーションの開始時期と実施量がアウトカムに及ぼす影響

対象は、2012年4月から2014年3月の間に退院した脳梗塞症例のうち、1)20歳以上、2)入院前ADLが自立(modified Rankin Scale 2)、3)発症後3日以内に入院、4)入院中にリハビリテーションを実施、5)平均年間患者数が10症例以上の病院に入院の取り込み基準を満たした症例(n=100,719)とした。リハ開始時期は、入院後3日以内の開始を早期リハ群(n=74,229)、4日以降の開始を非早期リハ群(n=26,562)とした。リハ実施量は、入院期間中の総リハ実施単位数を在院日数で除した値とし、3単位/日以上をintensive群、3単位/日未満をnon-intensive群とした。これらのリハビリテーション実施状況とADL改善との関連性について、多変量解析および変数操作法を用いて検討した。

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。

5. 脳卒中関連専門医が30日以内院内死亡率に与える影響

患者重症度および施設特性を補正した結果Well-staffed hospitalsはPoorly-staffed hospitalsにくらべオッズ比0.89(95% confidence interval, 0.79-0.99; $P=0.040$)で30日以内院内死亡率が低かった。

6. 脳梗塞患者における早期リハビリテーションの開始時期と実施量がアウトカムに及ぼす影響

早期より高い密度でリハを行った群で、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が高かった。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(オッズ比1.19;95%信頼区間1.12-1.26; $p<0.001$)および5単位/日以上の密度の高いリハ(オッズ比1.62;95%信頼区間1.38-1.92; $p<0.001$)は

ADL 改善症例率を有意に増加させた。また、変数操作法においても、早期リハ(risk difference 2.7%; 95% 信頼区間 1.9-3.5% ; p<0.001)および高密度のリハ(risk difference 5.6%; 95%信頼区間 4.6-6.6% ; p<0.001)はADL改善症例率の増加に有意に関連した。

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。

5 . 脳卒中関連専門医が 30 日以内院内死亡率に与える影響

脳卒中関連専門医を十分に擁している医療機関では、脳梗塞の 30 日以内院内死亡率が低いことが明らかとなった。

6 . 脳梗塞患者における早期リハビリテーションの開始時期と実施量がアウトカムに及ぼす影響

早期かつ密度の高いリハは、脳梗塞症例において、ADL を改善させることが示唆された。

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、(5) 脳卒中関連専門医が 30 日以内院内死亡率に与える影響、(6) 関節リウマチを有する急性心筋梗塞患者における治療と院内死亡率について検討した。

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.
4. Yagi M, Yasunaga H, Matsui H, Morita K, Fushimi K, Fujimoto M, et al. Impact of Rehabilitation on Outcomes in Patients With Ischemic Stroke: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Japan. Stroke. 2017 Mar;48:740–6.

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・28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。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、(4) 重症熱傷患者におけるアンチトロンビンの使用と 28 日院内死亡率の関係、について検討した。

A . 研究目的

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

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

2 . 重症敗血症に対するストレス潰瘍予防の利益と不利益の分析

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

ス潰瘍予防の効果を検討することである。

3．腹膜炎緊急手術術後敗血症性ショックに対する低容量ステロイドと予後の関連

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

4．重症熱傷患者におけるアンチトロンビンの使用と 28 日院内死亡率の関係

重症熱傷後の凝固異常に対して、アンチトロンピンが有効である可能性は、小規模の研究で示唆されている。しかし、明確な結論は出ていない。重症熱傷患者におけるアンチトロンピンの使用と 28 日院内死亡率の関係を調べることを目的とした。

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。

4．重症熱傷患者におけるアンチトロンビンの使用と 28 日院内死亡率の関係

2010 年 7 月より 2013 年 3 月までの間に、618 施設の熱傷指数 10 以上の重症熱傷患者 3223 例を調査した。入院 2 日目までに、アンチトロンピンを使用した症例(n =152)としなかった症例(n = 3071)に分け、傾向スコアでマッチングを行い、103 のマッチングペアを解析した。重症熱傷患者におけるアンチトロンピンの使用と 28 日院内死亡率の関係を調べることを目的とした。

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)

4.重症熱傷患者におけるアンチトロンビンの使用と 28 日院内死亡率の関係

103 のマッチングペアにおいて、アンチトロンビン使用群は、非使用群に比べて、28 日死亡率は低値であった(非使用群 vs. アンチトロンビン使用群 47.6 vs. 33.0%; 差、14.6%; 95% 信頼区間 1.2- 28.0)。Cox の生存分析においても、28 日死亡率は 2 群間において有意な差があった(hazard ratio 0.58; 95% CI 0.37- 0.90)。ventilator-free days においても、アンチトロンビン使用群の方が、非使用群にくらべて、有意に高値であった 12.6 vs. 16.4 days; 差 - 3.7; 95% 信頼区間 - 7.2 から - 0.12)。

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。

4. 重症熱傷患者におけるアンチトロンビンの使用と28日院内死亡率の関係

重症熱傷患者においてアンチトロンビンの早期の使用は、28日死亡率およびventilator-free daysの改善と関連してい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、(4)重症熱傷患者におけるアンチトロンビンの使用と28日院内死亡率の関係、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
4. Tagami T, Matsui H, Moroe Y, Fukuda R, Shibata A, Tanaka C, et al. Antithrombin use and 28-day in-hospital mortality among severe-burn patients: an observational nationwide study. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7:18.

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・28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感染制御部 助教 湯橋一仁
研究協力者 東京大学医学部附属病院感染制御部 講師 奥川周
研究協力者 東京大学保健・健康推進本部 准教授 柳元伸太郎
研究協力者 東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 医師 鈴木さやか

研究要旨

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

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。

3. 脊椎固定術後創部感染リスクの季節変動

春季に医療従事者の異動が生じる日本において、脊椎固定術後創部感染症のリスクの季節変動を調査することを目的とした。

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。

3. 脊椎固定術後創部感染リスクの季節変動

2010年7月から2013年3月の期間に待機的に脊椎固定手術を受けた20歳以上の患者を調査した。入院中の創部感染に対しての再手術をアウトカムとした。患者背景を調整し、リスク因子を明らかにするために、患者背景を調整し多変量解析を行った。

C. 結果

1. Clostridium difficile 感染症

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

2. 鼓室形成術後の術後創部感染に影響する要因

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

3 . 脊椎固定術後創部感染リスクの季節変動

47,252名（男性23,659名：女性23,593名、平均年齢65.4歳）を対象とした。創部感染に対する再手術は438名（0.93%）に生じた。創部感染再手術リスクは有意に4月に多かった（vs 2月；オッズ比 1.93；95% confidence interval, 1.09-3.43；P=0.03）。病院タイプで層別化を行ったサブ解析の結果、非教育病院においてはリスクの季節変動はなかったが、教育病院においては手術施行月が創部感染再手術のリスク因子であった。

D . 考察

1 . Clostridium difficile 感染症

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

2 . 鼓室形成術後の術後創部感染に影響する要因

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

3 . 脊椎固定術後創部感染リスクの季節変動

医療従事者の異動が夏季ではない国、日本においても脊椎固定術後創部感染のリスクは季節変動した。

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。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。また、脊椎固定術後創部感染のリスクの季節変動について検討した。

F . 研究発表

I. 論文発表

1. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Factors associated with 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
2. Ohya J, Chikuda H, Takeshi O, Kato S, Matsui H, Horiguchi H, et al. Seasonal Variations in the Risk of Reoperation for Surgical Site Infection Following Elective Spinal Fusion Surgery: A Retrospective Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Spine*. 2017 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
Fosfomycin	0.72	0.50	-	1.04	0.717
Aminoglycosides	0.92	0.76	-	1.11	0.401
Macrolides	0.83	0.65	-	1.07	0.144
Tetracyclins	1.23	0.97	-	1.56	0.083
Lincosamides	0.92	0.78	-	1.09	0.331
Oxazolidinone	0.72	0.47	-	1.12	0.148
Lipopeptides	2.40	1.11	-	5.16	0.026
Monobactams	0.74	0.31	-	1.77	0.499
Quinolones	1.08	0.93	-	1.26	0.303
ST	1.09	0.90	-	1.32	0.393
Antifungal drugs	1.62	1.36	-	1.94	< 0.001
Anti-CDI Treatment					
Both	1.45	1.30	-	1.61	< 0.001
VCM	0.97	0.88	-	1.06	0.476
MNZ	reference				
Duration of treatment (days)					
3-7	reference				
8-14	0.97	0.88	-	1.06	0.476
15-	1.22	1.11	-	1.35	< 0.001
Antacid					
PPI	1.97	1.80	-	2.16	< 0.001
H2RA	1.54	1.38	-	1.72	< 0.001
None	reference				
Lactobacillus					
Lactobacillus antibiotics-resistant	0.67	0.61	-	0.74	< 0.001
Lactobacillus	0.69	0.63	-	0.76	< 0.001
None	reference				

平成27・28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

Abe H, Sumitani M, Uchida K, Ikeda T, Matusi H, Fushimi K, Yasunaga H, Yamada Y. Association between mode of anaesthesia and severe maternal morbidity during scheduled caesarean delivery: a nationwide population-based study in Japan. British Journal of Anaesthesia 2017 in press

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・28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。さらに、手術支援ロボットへのアクセスのよさが患者の前立腺癌の手術治療選択にあたる影響について検討した。手術支援ロボットへの地理的なアクセスのよさが、患者の前立腺癌への前立腺全摘除術の術式選択行動にどのように影響を与えるかを調べることを目的とした。2012年4月から2014年3月の期間にDPCデータベースに登録されている前立腺全摘除術を受けた前立腺癌患者を抽出した。非ロボット所有病院において、最寄りのロボット所有病院までの直線距離(DSR)と、その病院での前立腺全摘手術の間隔(2011年度比、%IDRP)を算出した。DSRの変化と非ロボット病院での手術件数の増減について記述し、%IDRPとDSRの関係について多変量解析を行った。非ロボット所有病院では、30km未満、10km未満にロボット所有病院が出現すると、その後6ヶ月間の前立腺全摘術件数が1減少した($p < 0.01$)。一方でロボット所有病院になると前立腺全摘除術件数が6ヶ月で101%増加した($p < 0.01$)。手術支援ロボット所有病院が近隣にあると、患者は従来の手術術式を選択しなくなる傾向がわかった。

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。さらに、手術支援ロボットへの地理的なアクセスのよさが、患者の前立腺癌へ

の前立腺全摘除術の術式選択行動にどのように影響を与えるかを調べることを目的とした。

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。

2012 年 4 月から 2014 年 3 月の期間に前立腺全摘除術を受けた前立腺癌患者を抽出した。非ロボット所有病院において、最寄りのロボット所有病院までの直線距離 (DSR) と、その病院での前立腺全摘手術の間隔 (2011 年度比、%IDRP) を算出した。DSR の変化と非ロボット病院での手術件数の増減について記述し、%IDRP と DSR の関係についても多変量解析を行った。背景は年齢、併存症、年間手術件数、手術形式、大学病院か否か、ベッド数、時間経過について調節した。

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。

非ロボット所有病院では、30km 未満、10km 未満にロボット所有病院が出現すると、その後 6 ヶ月間の前立腺全摘術件数が 13% と 18% 減少した ($p < 0.01$)。一方でロボット所有病院になると前立腺全摘除術件数が 6 ヶ月で 101% 増加した ($p < 0.01$)。483 の非ロボット所有病院において、9759 件の開腹前立腺全摘術、5052 件の非ロボット低侵襲前立腺全摘除術が %IDRP を従属変数とした多変量解析に組み込まれた。結果として DSR が 30km 以上である場合と比較すると、10-30km、10km 未満の場合は各々 %IDRP が -17.3%、-11.7% と有意に減少傾向にあった。 ($p < 0.05$) その他、若い年齢、手術件数が多い病院、開腹手術をやっている病院、時間の経過は有意に %IDRP の減少を予測する因子となった ($p < 0.05$)。

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。

手術支援ロボットが30km以内に出現すると、従来の手術術式を患者は選択しなくなる傾向がわかった。手術支援ロボットが近づけば近づくほど、非ロボット病院の手術件数はより減少することとなった。

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。手術支援ロボット所有病院が近隣にあると、患者は従来の手術術式を選択しなくなる傾向がわかった。

F．研究発表

I. 論文発表

1. Sugihara T, Yasunaga H, Matsui H, Nagao G, Ishikawa A, Fujimura T, et al. Accessibility to surgical robot technology and prostate-cancer patient behavior for prostatectomy. Jpn J Clin Oncol. 2017 Apr 13;1-5.

II. 学会発表

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

G．知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

図1 前立腺癌手術術式の変遷

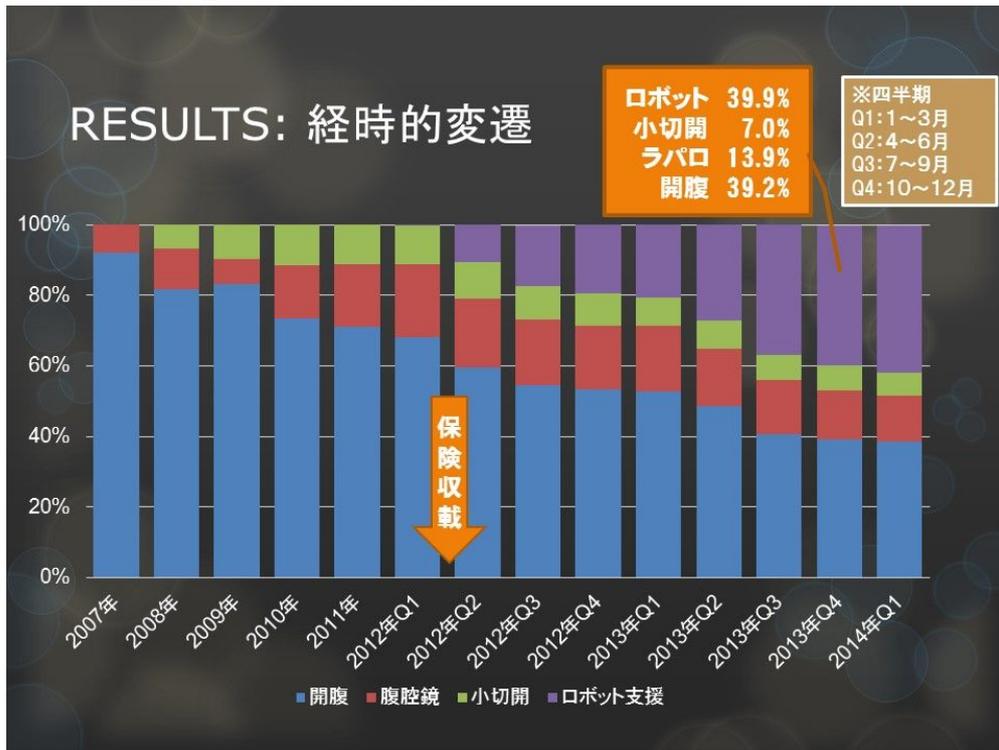


図2 RARP 導入病院における導入前後の症例数



平成27・28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

Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between nurse staffing and in-hospital bone fractures: A retrospective cohort study. *Health Services Research* 2017 epub

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・28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。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)予防的抗生物質の投与は、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、(14)集中治療室に入院した患者において末期腎不全が院内アウトカムに与える影響、(15)VA-ECMOの院内死亡率と離脱率、(16)外傷性出血性ショックに対する大動脈遮断バルーンカテーテルと開胸下大動脈遮断術の比較、(17)植込み型心デバイスの植込み後

入院中合併症、(18) 周産期心筋症患者の院内管理と転帰、(19) 回転式経皮的冠動脈アテレクトミーの病院ごとの症例数と主要心臓合併症の関連、(20) 経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者における心房利尿ペプチド治療と院内死亡率の関連、(21) 難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対するアミオダロンとリドカインの比較、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パ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%×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。

14．集中治療室に入院した患者において末期腎不全が院内アウトカムに与える影響

集中治療室に入院した患者において、末期腎不全が有る患者と無い患者を比べることにより、末期腎不全の負担を見積もることを目的とした。

15．VA-ECMO の院内死亡率と離脱率

Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO)に関するこれまでの研究は患者背景の異なる小規模研究が多く、死亡率のデータは一致しない。VA-ECMO を導入された患者の院内死亡率、離脱率を明らかにすることを目的とした。

16．外傷性出血性ショックに対する大動脈遮断バルーンカテーテルと開胸下大動脈遮断術の比較

大動脈遮断バルーンカテーテル (REBOA) は外傷性出血性ショックに対して台頭しつつある治療である。開胸下大動脈遮断術 (RT) に対する REBOA の優越性はまだ明らかになっていない。本研究は、外傷性出血性ショックに対する REBOA と RT の効果の比較を目的とした。

17．植込み型心デバイスの植込み後入院中合併症

ペースメーカーを含む植込み型心デバイスの植込み後合併症は患者死亡率及び医療費の増加と相関する。本研究は、心デバイス植込み後合併症の現状評価及びリスクファクター因子を解析することを目的とした。さらにペースメーカー植込み後合併症については、ペースメーカーのみ植込みする施設(ペースメーカー施設)とその他の心デバイスも植込みする施設(ICD 施設)間で比較検討した。

18．周産期心筋症患者の院内管理と転帰

周産期心筋症 (PPCM) は稀だが致死的な心疾患で、母体の収縮性心不全を特徴とする。PPCM は母体死亡の主な原因の1つであるが、実臨床における PPCM の急性期管理についてはよくわかっていないためその実態を調べることを目的とした。

19．回転式経皮的冠動脈アテレクトミーの病院ごとの症例数と主要心臓合併症の関連

回転式経皮的冠動脈アテレクトミー（RA）の致死的合併症に関する先行研究は限られた数の心血管関連施設からの小さな症例数に基づいていた。病院ごとのRA症例数と合併症との関連を調査した研究はない。病院ごとのRA症例数と合併症との関連を調べることを目的とした。

20．経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者における心房利尿ペプチド治療と院内死亡率の関連

急性心筋梗塞（AMI）患者において心房利尿ペプチド治療（ANP）の有効性は報告されている。しかし、その院内死亡率に与える影響は明らかではない。本研究は、経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた急性心筋梗塞（AMI）患者の院内死亡率へのANP治療の効果を調査することを目的とした。

21．難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対するアミオダロンとリドカインの比較

最新の蘇生ガイドラインでは、「心肺蘇生中の抗不整脈薬」に対して、成人の難治性心室細動のROSC（自己心拍再開）率を改善するために、アミオダロンの使用を提案している。しかし、心停止患者の生存退院において、アミオダロンが、リドカインより優れているという根拠は乏しい。本研究は、難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対する、アミオダロンとリドカインの比較検討を目的とした。

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ルの有効性

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

14．集中治療室に入院した患者において末期腎不全が院内アウトカムに与える影響

2011 年に集中治療室に 3 日（2 晩）以上入室した 20 歳以上の患者を同定した。病院・年齢・性別・主病名カテゴリー・集中治療室入室タイプ（内科的または外科的）を用いて最大 1：3 でマッチさせた末期腎不全有り無しのコホートを作った。これらのマッチさせた患者間で、患者の特徴・集中治療室入室日の治療内容・院内アウトカムを比較した。我々はまた多変量ロジスティック回帰分析を行い末期腎不全と（ICU 入室日から数えた）28 日死亡率・院内死亡率との関係を求めた。

15．VA-ECMO の院内死亡率と離脱率

2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日の期間に心原性ショック、肺塞栓、低

体温、中毒、外傷の病名で VA-ECMO を導入された 19 歳以上の患者を対象とした。主要アウトカム は院内死亡率、副次アウトカム は VA-ECMO の離脱率とした。

16．外傷性出血性ショックに対する大動脈遮断バルーンカテーテルと開胸下大動脈遮断術の比較

2010 年 7 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日の期間に腹部骨盤外傷の病名で REBOA もしくは RT を受け、胸部穿通性外傷を受傷していない患者を対象とした。傾向スコアによる調整を行い、院内死亡率や他のアウトカムを REBOA 群と RT 群で比較した。

17．植込み型心デバイスの植込み後入院中合併症

2010 年 7 月から 2014 年 3 月までに植込み型心デバイスの植え込み術を施行された患者を集め解析をした。

18．周産期心筋症患者の院内管理と転帰

2007 年から 2014 年に PPCM で入院した患者を後方視的に同定した。

19．回転式経皮的冠動脈アテレクトミーの病院ごとの症例数と主要心臓合併症の関連

RA を受けた 20 歳以上の入院患者を同定した。病院ごとの症例数 (hospital volume) を各施設で RA を受けた年間の患者数と定義し、対象患者を 3 分位群 (低 volume 群、中 volume 群、高 volume 群) に分けた。複合転帰を RA 施行当日の緊急処置 (カバードステント留置、冠動脈バイパス術、心嚢穿刺) を要する心臓合併症と死亡とした。一般化推定方程式を適合させた多変量ロジスティック回帰分析を用いて、病院ごとの症例数と複合転帰との関連について調査した。

20．経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者における心房利尿ペプチド治療と院内死亡率の関連

2010 年から 2014 年の間に、入院当日にステント留置を伴う PCI を受けた AMI 患者を対象とした。入院当日に ANP 治療を開始した患者 (ANP 群) と入院中に ANP 治療を全く受けなかった患者 (対照群) とで、傾向スコア法および操作変数法を用いて 30 日以内の院内死亡率を比較した。

21．難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対するアミオダロンとリドカインの比較

18 歳以上の心原性の院外心停止症例で、来院時に一回以上除細動を行った心室細動症例を対象とした。2007 年 7 月から 2013 年の 3 月までに、3951 症例 (795 病院) が対象となった。アミオダロン群 (1743 人) 及びリドカイン群 (2208 人) から、傾向スコアにより、マッチングを行い、801 ペアを抽出して解析を行った。

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、 $PBI \geq 85$ で死亡率と関連していた。ロジスティック回帰分析では、 $PBI \geq 85$ (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, $p < 0.001$)

14. 集中治療室に入院した患者において末期腎不全が院内アウトカムに与える影響

164,423 人中 7,998 (4.9%)に末期腎不全を認め、そのうち 5,228 人の末期腎不全患者と 12,274 の末期腎不全でない患者が上記因子によってマッチされた。末期腎不全がない患者に比べ、末期腎不全患者は人工呼吸器、昇圧剤、輸血を含むより集中的な治療を受ける傾向にあった。末期腎不全患者は高い ICU 死亡率・28 日死亡率・院内死亡率および長期の ICU 滞在・病院滞在を認めた (28 日死亡率: 11.7% vs. 8.3%; $P < 0.001$, 院内死亡率: 21.1% vs. 12.0%; $P < 0.001$)。交絡因子を調整後、末期腎不全は独立して 28 日死亡率 (調整後オッズ比: 1.36, 95%信頼区間: 1.22-1.52) および院内死亡率 (調整後オッズ比: 1.85, 95%信頼区間: 1.69-2.02) と関連を認めた。

15. VA-ECMO の院内死亡率と離脱率

研究期間に 5263 人が VA-ECMO を導入され、ほとんどは心原性ショックであった ($n=4658$)。VA-ECMO を離脱した患者は 3389 人 (64.4%)、VA-ECMO 離脱後に死亡した患者は 1994 人 (37.9%)であった。心原性ショックの患者の中で心肺停止しなかった患者は心肺停止した患者に比べて死亡率が有意に低かった (70.5% vs. 77.1%, $p < 0.001$)。多重代入を行ったロジスティック回帰では、高齢、痩せ、高度肥満が院内死亡率と有意に関連していたが、施設別症例数は有意に関連していなかった。

16. 外傷性出血性ショックに対する大動脈遮断バルーンカテーテルと開胸下大動脈遮断術の比較

対象となった 259 名のうち、191 名が REBOA 群、68 名が RT 群に振り分けられた。傾向スコアによる調整後の Cox 回帰では、両群の死亡率に有意差は認めなかった (ハザード比 0.94, 95%信頼区間 0.60-1.48)。人工呼吸器離脱期間、集中治療室滞在日数、総輸液量、総輸血量、入院費用について、いずれも両群間に有意差は認めなかった。

17. 植込み型心デバイスの植込み後入院中合併症

ペースメーカー植え込みされたのが 64,951 人、その他の心デバイス植え込みされたのが 12,373 人と全体で 77,324 人の患者を対象とした。全体合併症がペースメーカー群では 2.5%でありその他の心デバイスでは 2.1%であった。ポケット感染、縫合不全、デバイスやリード不全及び菌血症がそれぞれ 0.9%, 0.5%, 0.4%及び 0.3%だった。ペースメーカー植え込み後の合併症の粗割合がペースメーカー施設の方が ICD 施設より多かった(3.1% vs. 2.1%)、しかし、多変量解析では特に有意差認めなかった(オッズ比, 1.29; 95% 信頼空間, 0.99-1.68)。

18．周産期心筋症患者の院内管理と転帰

対象患者は177病院にPPCMで入院した283名であった。平均年齢は 32.7 ± 5.5 歳であった。対象患者のうち、134名(47.3%)が高血圧性疾患を有し、うち48名(17.0%)は妊娠高血圧腎症を有していた。111名(39.2%)は集中治療室あるいは救命センターに入院していた。入院中に、冠動脈造影は69名(24.4%)に、心臓MRIは42名(14.8%)に、心筋生検は43名(15.2%)に施行されていた。侵襲的肺動脈圧モニターは14名(4.9%)で施行されていた。機械的心肺補助は13名(4.6%)で施行されていた(内訳は、大動脈内バルーンポンピングが12名、体外式膜型人工肺が5名であったが、補助人工心臓は1名も施行されていなかった)。カテコラミン治療は79名(27.9%)、ホスホジエステラーゼIII阻害療法は13名(4.6%)で使用されていた。プロラクチン阻害療法は78名(27.6%)で使用されていた。入院中に、4名(1.4%)が死亡し、9名(3.2%)が心室頻拍・細動を発症していた。2名(0.7%)が植込型除細動器を受けていたが、そのほかの恒久的心臓機器は受けていなかった。

19．回転式経皮的冠動脈アテレクトミーの病院ごとの症例数と主要心臓合併症の関連

計9970名(年齢の中央値73歳;男性69.8%)の患者が309病院でRAを受けていた。この309病院は215の低volume病院(≤ 15 症例/年)、67の中volume病院(16-30症例/年)、27の高volume病院(≥ 31 症例/年)に分けられた。全体として、複合転帰は62名(0.62%)の患者に発生した(36名のカバードステント留置、11名の冠動脈バイパス術、9名の心嚢穿刺、14名の死亡)。複合転帰発生率は、低volume群(0.72%, $p=0.010$)と中volume群(0.89%, $p=0.001$)に比べ、高volume群で有意に低かった(0.29%)。低volume群を参照として、複合転帰のリスク調節オッズ比(95%信頼区間)は、中volume群で1.10(0.64-1.89)、高volume群で0.42(0.20-0.88)であった。

20．経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者における心房利尿ペプチド治療と院内死亡率の関連

850病院での60,592名の患者(ANP群8189名、対照群52,403名)を対象として、1:1の傾向スコアマッチングにより8027ペアを作成した。この傾向スコアマッチされたコホートペアにおいてANP群と対照群とで30日院内死亡率に有意な差はなかった(3.4% vs. 3.8%; $p=0.162$; リスク差, -0.42%; 95%信頼区間[CI], -1.00% to 0.15%)。傾向スコアの10分位値で調節したロジスティック回帰分析で、ANP治療と30日院内死亡率に有意な関連はなかった(オッズ比0.99; 95% CI, 0.82 to 1.19)。操作変数分析でもANP治療と30日院内死亡率に有意な関連はなかった(リスク差-0.59%; 95% CI, -1.24% to 0.05%)。

21．難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対する、アミオダロンとリドカインの比較

生存退院率は、傾向スコアマッチングを行った両群間で統計学的な有意差を認めなかった(15.2% vs. 17.1%; 差-1.9%、95%信頼区間-5.5から1.7)。生存時

間を考慮にいれた Cox 解析においても、アミオダロン/リドカインの投与は、院内死亡率と関連を認めなかった(ハザード比 1.05、95%信頼区間 0.94 から 1.17)。

D . 考察

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

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

2 . 心不全を合併した収縮性心膜炎患者の臨床診療パターン

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

3 . たこつぼ型心筋症患者における β 遮断薬の早期使用と院内死亡率の関連

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

4 . カルペリチドは心血管手術後の急性腎傷害を予防するか

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

5 . 脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術における短期予後の検討

肝硬変患者を含め、脾動脈瘤に対する待機的経カテーテル動脈塞栓術は、院内死亡患者は存在せず、合併症も低率であった。

6 . 脳梗塞を伴う感染性心内膜炎に対する早期手術と待機手術の転帰

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

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

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

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

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ルの有効性

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

14．集中治療室に入院した患者において末期腎不全が院内アウトカムに与える影響

末期腎不全が集中治療の状況において重要な負担になることを示唆した。

15．VA-ECMO の院内死亡率と離脱率

VA-ECMO を導入された患者、特に心肺停止を伴った心原性ショックの患者の死亡率は高いことが本研究で示された。VA-ECMO の離脱は生存とは関連していなかった。

16．外傷性出血性ショックに対する大動脈遮断バルーンカテーテルと開胸下大動脈遮断術の比較

外傷性出血性ショックに対する REBOA は RT と比較して有意差は認められなかった。

17．植込み型心デバイスの植込み後入院中合併症

ペースメーカー植え込み後の合併症の発症割合が患者背景を調節後にペースメーカー施設と ICD 施設の間で特に有意差認めなかった。

18．周産期心筋症患者の院内管理と転帰

PPCM 患者に対し、主治医は急性期に集中治療を提供する準備をしておくべきであることが示唆された。

19．回転式経皮的冠動脈アテレクトミーの病院ごとの症例数と主要心臓合併症の関連

Hospital volume が大きいほど RA の合併症が少ないという関連を示した。さらに、本研究結果は低 volume 群でも主要な合併症率が低いことを示唆した。

20．経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者における心房利尿ペプチド治療と院内死亡率の関連

PCI を受けた AMI 患者において ANP 治療と 30 日院内死亡率に有意な関連を認めなかった。

21．難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対する、アミオダロンとリドカインの比較

アミオダロンは、リドカインに比べて、生存退院率には有意な差が認められなかった。

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) 予防的抗生物質の投与は、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、(14) 集中治療室に入院した患者において末期腎不全が院内アウトカムに与える影響、(15) VA-ECMO の院内死亡率と離脱率、(16) 外傷性出血性ショックに対する大動脈遮断バルーンカテーテルと開胸下大動脈遮断術の比較、(17) 植込み型心デバイスの植込み後入院中合併症、(18) 周産期心筋症患者の院内管理と転帰、(19) 回転式経皮的冠動脈アテレクトミーの病院ごとの症例数と主要心臓合併症の関連、(20) 経皮的冠動脈形成術を受けた急性心筋梗塞患者における心房利尿ペプチド治療と院内死亡率の関連、(21) 難治性心室細動を伴う院外心停止患者に対するアミオダロンとリドカインの比較、について検討した。

F. 研究発表

I. 論文発表

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

- weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care*. 2016 Apr 5;20:80.
15. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta or resuscitative thoracotomy with aortic clamping for noncompressible torso hemorrhage: A retrospective nationwide study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 May;82:910–4.
 16. Shakya S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital complications after implantation of cardiac implantable electronic devices: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Cardiol*. 2017 Apr 20;
 17. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital management and outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy: a descriptive study using a national inpatient database in Japan. *Heart Vessels*. 2017 Feb 23;
 18. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K. Relationship between hospital volume and major cardiac complications of rotational atherectomy: A nationwide retrospective cohort study in Japan. *J Cardiol*. 2016 May;67:442–8.
 19. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Atrial natriuretic peptide therapy and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:163–70.
 20. Tagami T, Matsui H, Tanaka C, Kaneko J, Kuno M, Ishinokami S, et al. Amiodarone Compared with Lidocaine for Out-Of-Hospital Cardiac Arrest with Refractory Ventricular Fibrillation on Hospital Arrival: a Nationwide Database Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Oct;30:485–91.
 21. Tagami T, Yasunaga H, Yokota H. Antiarrhythmic drugs for out-of-hospital cardiac arrest with refractory ventricular fibrillation. *Crit Care*. 2017 Mar 21;21:59

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). 日本救急医学学会雑誌 .26 巻 8 号 Page355.2015

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成27・28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
研究協力者 国立成育医療研究センター 救急診療科 医師 佐々木隆司
研究協力者 国立成育医療研究センター社会医学研究部 臨床研究員 大久保祐輔

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、(1)小児病棟に入院する成人患者の臨床像や、(2)口唇裂・口蓋裂の術後アウトカムのリスク因子、(3)急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石、(4)小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率の関連、(5)小児肥満が喘息発作に与える影響、(6)川崎病におけるステロイド投与量と冠動脈病変の関連性、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。

3. 急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石

急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石の頻度、リスク因子、最終転帰に関しては全体像を調べることを目的とした。

4．小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率の関連

小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率の関連を明らかにすることを目的とした。

5．小児肥満が喘息発作に与える影響

気管支喘息と肥満は小児期によくみられる健康上の問題である。小児肥満が気管支喘息発作で入院した患者に与える影響を調べることを目的とした。

6．川崎病におけるステロイド投与量と冠動脈病変の関連性

川崎病患者において、ステロイド投与は冠動脈病変を予防する。しかし、ステロイドの投与量が川崎病の臨床的アウトカムに与える影響を調べ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。

3．急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石

2年間に月齢59か月以下で急性胃腸炎のため入院し結石を合併した児を調査した。

4．小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率の関連

調査期間を2010年7月から2013年3月とし、人工呼吸を受けた15歳未満の入院患者を対象とした。年間患者数により医療機関を4カテゴリーに分類、ロジスティック回帰分析を用い30日総死亡と患者数の関係を検討した。患者と医療機関の背景を調整に用いた。

5．小児肥満が喘息発作に与える影響

3歳から18歳の喘息発作入院患者データを抽出した。世界保健機関の推奨する肥満の分類を用い、低体重・正常体重・過体重・肥満と分類した。主要評価項目は30日以内の再入院率、二次評価項目は集中治療率、医療コスト、入院日数とした。

6 . 川崎病におけるステロイド投与量と冠動脈病変の関連性

免疫グロブリン大量療法(IVIG)とステロイド投与をされた川崎病患者を対象に、後方視的観察研究を行った。プレドニゾロン 0.5~4.0 mg/kg/日を投与された患者を通常量群、メチルプレドニゾロン 10~40 mg/kg/日を投与された患者を高容量群とし、この両群を比較した。

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。

3 . 急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石

急性胃腸炎で入院した62,800名のうち、23名の尿路結石を合併した児を同定した(3.7人/急性胃腸炎10,000入院)。急性胃腸炎は尿路結石リスク上昇に関連していた(オッズ比:2.01、 $p = 0.015$)。23名は入院時に平均24ヶ月齢で、男児が多かった。4名に基礎疾患があり、うち2名は先天性腎奇形であった。先天代謝異常合併患者は23名にはいなかった。9名に胃腸炎原因病原体の記載があり、内訳はロタウイルス5名、ノロウイルス2名、細菌性2名であった。2名の患者で腎瘻形成を要したが、残る21名は保存的治療で軽快退院していた。

4 . 小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率の関連

患者数が最小のグループ(年間34例以下)と比較し、小から中(35から80例)、中から大(81から165例)、最大(166例以上)のグループのオッズ比(95%信頼区間)はそれぞれ、0.63(0.50-0.79)、0.56(0.42-0.74)、0.57(0.50-0.79)であった。術後患者と非術後患者を対象としたサブグループ解析では両グループとも同様の傾向を認めた。

5 . 小児肥満が喘息発作に与える影響

データベースから38,679人の患者が抽出した。3,117人は低体重、28,904人は

正常体重、3,334人は過体重、そして3,264人は肥満であった。正常体重群と比較して、肥満群は有意に30日以内の再入院オッズが高く（調整オッズ比、1.26；95%信頼区間、1.05-1.54）、入院日数も0.12日長かった（95%信頼区間、0.10-0.20日）。医療コストと集中治療率はそれぞれの群で有意差は認めなかった。

6．川崎病におけるステロイド投与量と冠動脈病変の関連性

通常量群は2,453人、高容量群は767人であった。傾向スコアマッチング法で抽出した744組では、冠動脈病変のリスクは通常量群と高容量群で統計学的な有意差を認めなかった（リスク比、0.83；95%信頼区間、0.49-1.40）。再入院率と医療コストも両群で有意差を認めなかった。高容量群の入院日数は、通常量群と比較して平均2.3日短かった（95%信頼区間、0.9-3.6日）。逆確率重み付け法と操作変数法を用いた解析でも同様の結果を確認した。

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に関連

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。

3．急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石

小児の急性胃腸炎は尿路結石リスクを2倍上昇させるが、絶対リスクは小さかった。今回の研究では既報と異なり、様々な胃腸炎病原体が関与し、また患者予後も概して良好であった。

4．小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率に関連

人工呼吸を受けた小児患者の年間患者数を4グループに分けた場合、最小のグループに比し、他のすべてのグループはどれも死亡率が低かった。

5．小児肥満が喘息発作に与える影響

小児肥満は喘息患者の再入院の危険因子であるため、小児肥満の予防が重要である。

6．川崎病におけるステロイド投与量と冠動脈病変の関連性

ステロイド投与量を増量しても、冠動脈病変や再入院率、医療コストに変化は

なかった。一方でステロイド高容量群は入院日数は短かった。

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、(3)急性胃腸炎に関連した小児の尿路結石、(4)小児の人工呼吸患者の施設あたりの年間患者数と死亡率の関連、(5)小児肥満が喘息発作に与える影響、(6)川崎病におけるステロイド投与量と冠動脈病変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
4. 1. Takeuchi M, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K. Pediatric urolithiasis associated with acute gastroenteritis: an inpatient database study in Japan. *Eur J Pediatr*. 2017 Apr;176:501-7.
5. 2. Sasaki R, Yasunaga H, Matsui H, Michihata N, Fushimi K. Hospital Volume and Mortality in Mechanically Ventilated Children: Analysis of a National Inpatient Database in Japan. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Nov;17:1041-4.

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・28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

内分泌関連病態や内分泌疾患の急性増悪による入院は比較的稀で、十分な臨床像は明らかになっていない。本 RQ は、DPC データを用いて、(1) 甲状腺クリーゼの死亡関連因子、(2) 甲状腺術後の上気道閉塞、(3) 非糖尿病患者の低血糖による入院、(4) 副腎クリーゼの臨床像と治療法の種類、(5) 粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後、について検討した。

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。

3. 非糖尿病患者の低血糖による入院

非糖尿病患者の低血糖による入院に関して、頻度、患者の特徴、原因、臨床転帰を明らかにすることを目的とした。

4. 副腎クリーゼの臨床像と治療法の種類

副腎クリーゼは、迅速な診断と治療を要する内分泌緊急症である。しかしながら、副腎クリーゼの臨床像や治療法の種類に関しては、あまりよく分かっていない。副腎クリーゼ患者の特徴・併存症・治療法を調べることを目的とした。

5．粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後

粘液水腫性昏睡は、甲状腺機能低下症を基盤に発症する致死的緊急病態である。しかしながら、発症頻度が稀であるため、この病態の臨床的特徴や予後に関しては十分に解明されていない。粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後を明らかに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。

3．非糖尿病患者の低血糖による入院

2008年7月から2013年3月の期間に低血糖のために入院となった15歳以上の非糖尿病患者を対象とし、本邦の年間入院件数を推計した。さらに患者背景や死亡率とそのリスク因子を調べた。

4．副腎クリーゼの臨床像と治療法の種類

2007年7月1日から2014年3月31日の期間で、入院時に副腎クリーゼと診断され、副腎皮質ステロイド薬の静脈投与を受けた患者を対象として横断研究を行った。

5．粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後

2010年7月から2013年3月の期間で、粘液水腫性昏睡と診断された患者を対象として後方視的観察研究を行った。粘液水腫性昏睡患者の特徴、併存症、治療内容、在院死亡率を調べた。

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。

3．非糖尿病患者の低血糖による入院

調査期間中の2270万人の退院記録から8684人を対象とした。平均年齢は70.0歳で平均Body mass index (BMI)は19.9kg/m²だった。悪性腫瘍、脳血管障害、肺炎、腎不全、心不全が最も多く記録された基礎疾患であった。本邦の非糖尿病患者の低血糖による推定年間入院数は5000から7000であった。在院死亡率は14.9%で、予後不良予測因子は高齢、市中病院、低BMI、入院時昏睡状態、緊急入院、腎不全、心不全、肺炎、敗血症、慢性肝疾患、悪性腫瘍であった。

4．副腎クリーゼの臨床像と治療の種類

データベース内の約3400万人の入院患者から、入院時に副腎クリーゼと診断され原発性副腎不全もしくは二次性副腎不全を併存している799人の患者を同定した。年齢の中央値（四分位数間領域）は58（28–73）歳、全体の在院死亡率は2.4%（799人中19人が死亡）であった。最も患者数の多い入院時併存症は、感染症（肺炎と胃腸炎を除く）であった（15%）。胃腸炎患者は68人（8.5%）であり、これらのうち死亡者は確認されなかった。原発性副腎不全患者と比較して、二次性副腎不全患者は、集中治療室への入室、細胞外液の投与、インスリン治療、カテコラミン治療を受ける割合が有意に高かった。両群間で、死亡率や静注副腎皮質ステロイド薬の種類（短時間作用型ステロイド [ヒドロコルチゾン]、中間作用型ステロイド [プレドニゾンまたはメチルプレドニゾン]、長時間作用型ステロイド [デキサメタゾンまたはベタメタゾン]）に関して有意差を認めなかった。19人の死亡患者のうち15人が60歳以上であり、12人は入院時に意識障害があり、13人はインスリン治療を受けていた。

5．粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後

データベース内の約1900万人の入院患者から149人の粘液水腫性昏睡患者を同定した。患者の平均（標準偏差）年齢は、77（12）歳で約3分の2が女性であった。対象患者全体の在院死亡率は29.5%であった。冬に入院した患者の数が最も多かった。ステロイド、カテコラミン、人工呼吸管理で治療された患者は、それらの治療を受けていない患者よりも在院死亡率が高かった。投与された甲状腺ホルモン剤の種類や用量は、在院死亡と関連がなかった。最も多い併存疾患は、循環器疾患であった（40.3%）。日本における粘液水腫昏睡の推定発症頻度は、1年間で100万人あたり1.08人であった。多重ロジスティック回帰分析

の結果、在院死亡と有意に関連する因子は、高齢とカテコラミン（ステロイド併用あり、もしくはステロイド併用なし）の使用であった。

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。

3．非糖尿病患者の低血糖による入院

糖尿病の無い低血糖患者には複数の併存症があり、在院死亡率が高い。臨床医は非糖尿病性低血糖の原因を注意深く検索し、基礎疾患を治療する必要がある。

4．副腎クリーゼの臨床像と治療法の種類

意識障害と糖尿病を併存する高齢の副腎クリーゼ患者は、死亡の危険性が相対的に高いことを、臨床医は肝に銘じておくべきである。

5．粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後

本研究は大規模なデータベースを活用し、粘液水腫性昏睡患者の臨床的特徴と予後を同定した。本性の死亡率は、年齢やカテコラミン治療を要する重症状態と独立して関連する。

E．結論

DPC データを用いて、(1) 甲状腺クリーゼの死亡関連因子、(2) 甲状腺術後の上気道閉塞、(3)非糖尿病患者の低血糖による入院、(4) 副腎クリーゼの臨床像と治療法の種類、(5) 粘液水腫性昏睡の臨床的特徴と予後について検討した。

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

3. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, et al. Hospitalization for Hypoglycemia in Japanese Diabetic Patients: A Retrospective Study Using a National Inpatient Database, 2008-2012. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94:e1029.
4. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical features and practice patterns of treatment for adrenal crisis: a nationwide cross-sectional study in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2017 Mar;176:329–37.
5. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol*. 2017 Mar;27:117–22.

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・28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
研究協力者 東京大学医学部附属病院消化器内科 医師 新倉量太
研究協力者 国立国際医療研究センター消化器内科 医師 永田尚義

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、(3)大腸腫瘍に対する内視鏡治療の合併症を予測する因子、(4)ワルファリンと新規抗凝固薬内服者における内視鏡治療後出血と血栓塞栓症リスク、(5)肝硬変患者に対する外科的手術後の院内死亡率を予測する新規指標、(6)食道内視鏡的粘膜下層剥離術の施設別症例数と治療関連合併症の発生割合との関連、について検討した。

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。

3．大腸腫瘍に対する内視鏡治療の合併症を予測する因子

内視鏡治療の合併症（後出血、腸管穿孔）に関する大規模臨床研究は乏しい。内視鏡治療の合併症と関連する因子について Diagnosis Procedure Combination データベースを用いて検討することを目的とした。

4．ワルファリンと新規抗凝固薬内服者における内視鏡治療後出血と血栓塞栓症リスク

内視鏡治療後の出血と血栓塞栓症リスクをワルファリンと direct oral anticoagulants (DOACs)内服者において比較すること、さらに、ヘパリン置換や内視鏡治療の種類でそのリスクが異なるのかを明らかにすることを目的とした。

5．肝硬変患者に対する外科的手術後の院内死亡率を予測する新規指標

肝硬変は出血傾向、易感染性や低栄養により、外科的手術の周術期死亡率を増加させることが報告されている。肝硬変患者の外科手術後院内死亡率を予測するモデルを構築することを目的とした。

6．食道内視鏡的粘膜下層剥離術の施設別症例数と治療関連合併症の発生割合との関連

早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の治療成績に関する報告の多くは専門施設のデータに基づいている。そのため、食道 ESD の偶発症の発生割合に関しては過小評価されている可能性がある。全国規模の入院データベースを用いて、食道 ESD の施設別症例数と ESD に偶発した食道穿孔の発生割合の関連を明らかにすることを目的とした。

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。

3．大腸腫瘍に対する内視鏡治療の合併症を予測する因子

2013 - 2014 年に、大腸腫瘍に対する内視鏡治療（粘膜下層剥離術(ESD)、粘膜切除術(EMR)、ポリペクトミー）を契機として入院した患者データを抽出した。アウトカムは、後出血、腸管穿孔、心血管イベント、脳血管イベント、院内死亡とした。後出血または腸管穿孔の有無を従属変数、患者背景・Procedure volume・腫瘍サイズ・薬剤の使用を独立変数とするロジスティック回帰分析を行った。

4．ワルファリンと新規抗凝固薬内服者における内視鏡治療後出血と血栓塞栓症リスク

2014 年から 2015 年の間に、抗凝固薬内服中に内視鏡治療を受けた 16,977 例を抽出した。内視鏡治療は、出血ハイリスク処置に分類される 13 種類の治療を含めた。ワルファリン使用者と DOAC 使用者の患者背景の違いから作成した傾向スコアで 1 : 1 のマッチングを行った。

5．肝硬変患者に対する外科的手術後の院内死亡率を予測する新規指標

外科的手術を受けた肝硬変患者 2197 人（待機的手術 1973 人、緊急手術 224 人）を対象とし、術後の院内死亡率、死亡に関わる因子を検討した。待機的手術については、術後の死亡率を予測するスコアリングシステムを、テストサンプル法を用いて構築した。

6．食道内視鏡的粘膜下層剥離術の施設別症例数と治療関連合併症の発生割合との関連

2007 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日の期間に食道 ESD を施行された全患者を対象とした。患者背景として年齢、性別、併存疾患、ESD 前の化学放射線療法の有無、抗血栓薬の使用を抽出した。施設別症例数はそれぞれの群で症例数が同等になるように 4 群にカテゴリー化した。主要評価項目は食道穿孔および食道穿孔関連合併症（縦隔気腫、縦隔炎、縦隔膿瘍、皮下気腫および気胸）の発生とした。副次評価項目は院内死亡および食道 ESD 後 1 週間以内の輸血とした。食道穿孔、食道穿孔関連合併症、院内死亡および食道 ESD 後 1 週間以内の輸血のいずれかを有する場合を複合エンドポイントとし、多変量ロジスティック回帰により、複合エンドポイントと関連のある因子を同定した。

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。

3. 大腸腫瘍に対する内視鏡治療の合併症を予測する因子

345,546人を解析した。ESDは16,812人(4.9%)、EMRは219,848人(63.6%)、ポリペクトミーは108,886人(31.5%)に行われた。1,000人あたりの後出血、腸管穿孔、心血管イベント、脳血管イベント、院内死亡は32.5、0.47、0.05、0.88、1.32件であった。ロジスティック回帰分析では、男性、併存疾患、ESD、腫瘍サイズ ≥ 2 cm、薬剤使用(低用量アスピリン、チエノピリジン、非アスピリン抗血小板薬、非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬、ワルファリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ステロイド)が後出血と有意に関連していた。男性、腎疾患、ESD、腫瘍サイズ ≥ 2 cm、薬剤使用(ワルファリン、非ステロイド性消炎鎮痛薬、ステロイド)は腸管穿孔と有意に関連していた。

4. ワルファリンと新規抗凝固薬内服者における内視鏡治療後出血と血栓塞栓症リスク

マッチング後、ワルファリン群5,056例およびDOAC群5,056が解析対象となり、両群間の患者背景に有意差は認めなかった。内視鏡治療後出血と血栓塞栓症は、DOAC群と比べワルファリン群で有意に高率であった(12.0% vs 9.9%, $P = 0.001$ and 6.0% vs 4.7%, $P = 0.004$, respectively)。13種類の内視鏡治療で調整した多変量解析においても同様の結果であった。ヘパリン置換を考慮した検討では、後出血と血栓塞栓症リスクは、ワルファリン使用とヘパリン置換群が最も高く、次いでワルファリン使用群、DOAC使用とヘパリン置換群、DOAC使用群の

順であった。13 種類の内視鏡治療別の後出血リスク検討では、胃瘻造設術を比較対照にした場合、内視鏡的粘膜下層剥離術、内視鏡的粘膜切除術、止血術（静脈瘤の止血も含む）が最も高く、ポリープ切除術、内視鏡的乳頭切開術は中等度のリスクであった。

5．肝硬変患者に対する外科的手術後の院内死亡率を予測する新規指標

肝硬変患者の待機手術、緊急手術後の在院死亡率はそれぞれ 4.7%、20.5%であり、術後死亡に関わる有意な因子は、待機手術では加齢、Child-Pugh スコア、Charlson 併存疾患指数、麻酔時間、緊急手術では Child-Pugh スコアと麻酔時間であった。待期的手術については、テストサンプル法におけるトレーニングデータ (n = 987)における多変量解析の結果を用いて、患者年齢、Child-Pugh 分類、Charlson 併存疾患指数、麻酔時間の 4 つの因子より成る ADOPT-LC (Adequate Operative Treatment for Liver Cirrhosis)スコアを構築した。トレーニングデータと独立したテストデータ (n = 986)における ADOPT-LC スコアの ROC 曲線下面積は 0.881 と良好であった。日常診療における本スコアの利用を容易にするため、スコア計算用の iOS/Android アプリを公開した。

6．食道内視鏡的粘膜下層剥離術の施設別症例数と治療関連合併症の発生割合との関連

対象期間内に食道 ESD は 12,899 例に施行されており、そのうちバレット腺癌は 413 例 (3.2%) であった。食道穿孔および食道穿孔関連合併症は 422 例 (3.3%) に認められ、そのうち 7 例では食道穿孔に対して外科的手術を施行されていた。施設別症例数と食道穿孔および食道穿孔関連合併症の発生率の間には有意な負の関連が認められた。多変量解析の結果、施設別症例数が最も多い群は最も少ない群と比較して有意に複合エンドポイントの発生率が低かった (1.3%対 4.8%、オッズ比 0.31、95 %信頼区間 0.12- 0.81)。

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。

3．大腸腫瘍に対する内視鏡治療の合併症を予測する因子

大腸腫瘍に対する内視鏡切除の合併症率は低かったが、いくつかの患者背景因子が後出血と腸管穿孔に有意に関連していた。

4．ワルファリンと新規抗凝固薬内服者における内視鏡治療後出血と血栓塞栓症リスク

内視鏡治療後の出血と血栓塞栓症リスクは、DOAC 使用者と比べてワルファリン使用者で高かった。ヘパリン置換は出血と血栓塞栓症のリスクを増加させた。治療後出血は内視鏡治療の種類によって異なった。

5．肝硬変患者に対する外科的手術後の院内死亡率を予測する新規指標

肝硬変患者の外科手術後の死亡率に関わる重要な因子は加齢、Child-Pugh スコア、Charlson 併存疾患指数、麻酔時間であった。ADOPT-LC スコアの肝硬変患者への待期的手術後死亡率の予測精度は良好であり、定量的リスク評価に基づく肝硬変患者への手術適応の決定に有用と考えられた。

6．食道内視鏡的粘膜下層剥離術の施設別症例数と治療関連合併症の発生割合との関連

食道 ESD の施設別症例数は食道穿孔および食道穿孔関連合併症の発生と有意な負の関連があることが示された。

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、(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、(3)大腸腫瘍に対する内視鏡治療の合併症を予測する因子、(4)ワルファリンと新規抗凝固薬内服者における内視鏡治療後出血と血栓塞栓症リスク、(5)肝硬変患者に対する外科的手術後の院内死亡率を予測する新規指標、(6)食道内視鏡的粘膜下層剥離術の施設別症例数と治療関連合併症の発生割合との関連、について検討した。

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
3. Niikura R, Yasunaga H, Yamada A, Matsui H, Fushimi K, Hirata Y, et al. Factors predicting adverse events associated with therapeutic colonoscopy for colorectal neoplasia: a retrospective nationwide study in Japan. Gastrointest Endosc. 2016

Dec;84:971–82.e6.

4. Odagiri H, Yasunaga H, Matsui H, Matsui S, Fushimi K, Kaise M. Hospital volume and adverse events following esophageal endoscopic submucosal dissection in Japan. *Endoscopy*. 2017 Apr;49:321–6.

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・28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

研究協力者 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 長野匡晃

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 小泉千恵

研究協力者 東京都立多摩総合医療センター 循環器内科 医師 磯貝俊明

研究要旨

稀少疾患の臨床像を明らかにすることは临床上重要であり、大規模データを用いた臨床研究が期待される分野の一つである。本 RQ は、DPC データを用いて、(1) エキノコックス症に関する記述疫学的研究、(2) 肺動静脈瘻に対する肺切除術と経皮カテーテル塞栓術の比較、(3) 門脈ガス血症における在院死亡率、(4) 原発性心臓腫瘍患者における院内死亡率と外科的摘出術を受ける確率に影響する因子、について検討した。

A.研究目的

1. エキノコックス症に関する記述疫学的研究

エキノコッ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、エキノコッ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。

2. 肺動静脈瘻に対する肺切除術と経皮カテーテル塞栓術の比較

肺動静脈瘻(pulmonary arteriovenous malformation, 以下 PAVM)に対する治療は肺切除術または経皮カテーテル塞栓術(percutaneous transcatheter embolization, 以下 PTE)が選択されるが、両者を比較した大規模研究はない。PAVM に対する肺切除術と PTE の治療成績を比較検討することを目的とした。

3. 門脈ガス血症における在院死亡率

門脈ガス血症は稀だが重篤となり得る。これまで門脈ガス血症の主たる要因は腸管虚血とされてきたが、CT の普及に伴い腸管虚血を伴わない症例の報告が散見されるようになった。しかしながら門脈ガス血症の背景疾患や各病因による

死亡率についての報告はほとんどない。門脈ガス血症の背景疾患並びに在院死亡率について全国規模の入院患者データを用い検討を行った。

4．原発性心臓腫瘍患者における院内死亡率と外科的摘出術を受ける確率に影響する因子

原発性心臓腫瘍の先行研究は、限られた施設から報告された小さな症例蓄積に主に基づいている。全国規模の臨床現場における、外科手術により治療されたあるいは外科手術せずに治療された原発性心臓腫瘍患者のデータは限られているため、その臨床像を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

1．エキノコックス症に関する記述疫学的研究

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日の期間にエキノコックス症と診断された全患者を対象とした。エキノコッ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。

2．肺動静脈瘻に対する肺切除術と経皮カテーテル塞栓術の比較

2010年7月から2015年3月までにPAVMに対して治療を受けた996人を解析対象とした。傾向スコアを推定後、肺切除群とPTE群で1対1の傾向スコアマッチングを行い、再治療・合併症・在院死・術後在院期間に関して解析を行った。

3．門脈ガス血症における在院死亡率

2010年7月から2015年3月の間に門脈ガス血症の診断が付いた18歳以上の患者を同定した。データベースには年齢、性別、入院時併存疾患、入院後合併症、BMI、手術記録、投与薬剤、退院時の状態の情報が含まれ、それらを基に患者背景及び背景疾患ごとの在院死亡率を検討した。

4．原発性心臓腫瘍患者における院内死亡率と外科的摘出術を受ける確率に影響する因子

2010年7月から2013年3月までの期間に486病院に原発性心臓腫瘍を有して入院した1317名の患者（粘液腫1023名、粘液腫以外の心臓良性腫瘍63名、肉腫72名、悪性リンパ腫41名、特定不能腫瘍118名）を後方視的に同定した。転帰は院内死亡率（初回入院中のみならず再入院中に生じた死亡を含む）とした。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、ベースライン因子と院内死亡率および外科的摘出術の関連について調査した。

C．結果

1．エキノコックス症に関する記述疫学的研究

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。

2 . 肺動静脈瘻に対する肺切除術と経皮カテーテル塞栓術の比較

肺切除群が 211 人、PTE 群が 785 人であり、傾向スコアがマッチした 202 ペアを作成した。合併症と在院死を合わせた複合アウトカムは肺切除群で有意に高く (6.9% 対 2.0%, $p = 0.027$)、術後在院期間も有意に長かった (中央値 : 6 日 対 2 日, $p < 0.01$)。一方、初回治療後 2 年での再治療率は、PTE 群と比較して肺切除群で有意に低かった (2.1% 対 8.3%, $p < 0.01$)。[結語] 肺切除術と比較して PTE は複合アウトカムが有意に少なく、術後在院期間も短かった。一方で、肺切除術は治療の確実性に関して利点があった。

3 . 門脈ガス血症における在院死亡率

研究期間内に、診断が付いた者は 1590 人おり、平均年齢は 79.3 歳、背景疾患として腸管虚血が占める割合は 53%、全在院死亡率は 27.3% であった。背景疾患ごとの死亡率は腸管虚血、消化管閉塞・拡張、消化管穿孔、消化管感染症、敗血症でそれぞれ 26.8%, 31.1%, 33.3%, 13.6%, 56.4% であった。腸管虚血を来した患者のうち、32.2% は手術を受けており、術後の在院死亡率は 16.5% であった。

4 . 原発性心臓腫瘍患者における院内死亡率と外科的摘出術を受ける確率に影響する因子

全体として 914 名 (69.4%) が外科的摘出術を受け、403 名 (30.6%) が受けていなかった。外科治療群は、非外科治療群に比べ、若く (年齢中央値, 67 歳 vs. 71 歳, $p < 0.001$)、大学病院で治療を受けている割合が高かった (38.9% vs. 27.8%, $p < 0.001$)。また、外科治療群は、非外科治療群に比べ、Barthel index が高く、意識レベルも高く、心臓以外に悪性腫瘍を有している頻度が低かった。脳梗塞の併存 [調整後オッズ比 (95%信頼区間) 以下同様に表記、1.96 (1.23-3.12)] と大学病院での治療 [1.58 (1.20-2.09)] は外科的摘出術を受ける可能性が高くなることに有意に関連していた。一方、Barthel index が低い、あるいは心臓以外に悪性腫瘍が併存すると、外科治療はされにくかった。院内死亡率は、外科治療群では 2.1%、非外科治療群では 13.4% であった。院内死亡率が高くなる因子として、高齢、低い Barthel index、低い意識レベル、心臓以外の転移性悪性腫瘍 [2.95 (1.24-7.01)]、肉腫 [21.04 (8.28-53.42)] を認めた一方、院内死亡率が低くなる因子として、大学病院での治療 [0.41 (0.20-0.84)] と外科的摘出術 [0.39 (0.20-0.74)] を認めた。

D . 考察・結論

1 . エキノコックス症に関する記述疫学的研究

DPC データを用いてエキノコッカ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。

2．肺動静脈瘻に対する肺切除術と経皮カテーテル塞栓術の比較

PAVM に対する治療としては PTE をまず検討すべきであるが、PTE が困難で完全切除が見込める症例においては肺切除術も治療の選択肢となりうると考えられた。

3．門脈ガス血症における在院死亡率

先行研究に比し、患者年齢は高い一方、死亡率は低かった。背景疾患ごとの比較では腸管虚血がない症例でも虚血を有する症例に比べ必ずしも死亡率は低くなかった。

4．原発性心臓腫瘍患者における院内死亡率と外科的摘出術を受ける確率に影響する因子

原発性心臓腫瘍を有した入院患者において、いくつかの背景因子が予後と外科手術に関連していた。

DPC データを用いて、(1) 肺動静脈瘻に対する肺切除術と経皮カテーテル塞栓術の比較、(2) 門脈ガス血症における在院死亡率、(3) 原発性心臓腫瘍患者における院内死亡率と外科的摘出術を受ける確率に影響する因子について検討した。

E．研究発表

I. 論文発表

1. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Hisagi M, Fushimi K. Factors affecting in-hospital mortality and likelihood of undergoing surgical resection in patients with primary cardiac tumors. J Cardiol. 2017 Jan;69(1):287–92.

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・28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

<RQ18> 看護研究

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 森田光治良

研究要旨

本研究では、集中ケア認定看護師及び急性・重症患者看護専門看護師の存在が人工呼吸を必要とする重症患者における30日死亡割合低下に関連しているか明らかにすることを目的とした。2014年4月から2015年3月までのDiagnosis Procedure Combination(DPC)データベースを用いた。18歳以上の成人で入院2日以内にICU入室及び人工呼吸器管理を開始した患者を対象とした。多変量ロジスティック回帰分析の結果、ICU10床あたりの認定・専門看護師が1人増えるほど有意に30日死亡を減少させ、関連を認めた。(調整オッズ比0.97、95%信頼区間0.94-1.00、 $p=0.023$)

A. 研究目的

集中治療領域における上級看護師と死亡の関連は、世界的にもほとんど明らかになっていない。

本研究では、集中ケア認定看護師及び急性・重症患者看護専門看護師の存在が人工呼吸を必要とする重症患者における30日死亡割合低下に関連しているか明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2014年4月から2015年3月までのDiagnosis Procedure Combination(DPC)データベースを用いた。18歳以上の成人で入院2日以内にICU入室及び人工呼吸器管理を開始した患者を対象とした。全45,620名の患者において、各病院におけるICU10床あたりの認定・専門看護師数について、多変量ロジスティック回帰分析を用いて30日死亡率との関連を検討した。

C. 研究結果

全体の30日死亡は22.1%に発生した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、ICU10床あたりの認定・専門看護師が1人増えるほど有意に30日死亡を減少させ、関連を認めた。(調整オッズ比0.97、95%信頼区間0.94-1.00、 $p=0.023$)

D. 考察

ICU病床あたりの認定・専門看護師数が増加するほど有意に30日死亡が減少した。認定・専門看護師数が充実している事が、より充実した患者ケアにつながっていると考える。

E. 結論

認定・専門看護師が成人ICUにおいて重要な役割を果たしていることが死亡との関連からも明らかになった。

F. 研究発表

I. 論文発表

投稿中

II. 学会発表

森田光治良. ICU で人工呼吸管理を必要とする患者における 30 日死亡と認定・専門看護師の関連. 第 44 回日本集中治療医学会. 平成 29 年 3 月 9 日

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・28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

<RQ19>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

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 2SLS 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ることができる。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

< RQ 19 > 大規模データを用いた医療経済研究 2
Patient Cost-sharing and Health Care Utilization among Children

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 Assistant Professor 重岡仁

研究要旨

Exploiting the variation in the level of subsidy for child health care by municipality, age, and time in Japan, this paper examines the effect of patient cost-sharing on child health care utilization. Using longitudinal claims data and triple difference-in-difference framework, we find that reduced cost-sharing significantly increases utilization of outpatient care among children. The price elasticity is around -0.10 which is smaller than the conventional estimate of -0.20 for adults. We further show that increases in health care utilization reflect moral hazard rather than the increases in beneficial care. We do not find the evidence for the offset effects: the increase in outpatient care does not seem to reduce future inpatient admissions.

A . 研究目的

A large body of evidence indicates that childhood conditions such as health matter for individuals' long-run outcomes, suggesting potential value in programs aimed at young children's health (Heckman et al. 2013; Ludwig and Miller 2007). Child health care is important for several reasons. Since children are vulnerable, a slight change in utilization pattern may have a large impact on child health. In addition, because of the length of remaining life saved, the value of the medical intervention on child health can be larger than adult health. These reasons justify the public health insurance coverage for poor children by Medicaid in the US and subsidy for child health care in many countries. For example, patient cost-sharing for children is set low in Japan, Taiwan and Korea. However, lower patient cost-sharing due to higher subsidy may increase direct medical costs by increasing unnecessary health care services, and lead to waste of governmental resources. Thus, to help determine the appropriate level of cost sharing, there is an urgent need for knowledge on how patient cost-sharing affects utilization among children.

Credible evidence on the price sensitivity of health care consumption and its effect on health are very scarce in general, and especially for children, which is the focus in this paper. Most of past studies on price responsiveness are concentrated among the elderly such as studies in the US (Card et al., 2004, 2008, 2009; Chay et al. 2012), and Japan (Shigeoka 2014; Fukushima et al. 2016). However, children may show distinct health care utilization pattern than adults since children (and often mothers) may seek health care regardless of prices, and the types of diseases for children are different from those for the elderly (acute vs. chronic). In fact, there are only few studies on the price sensitivity of health care among children (Gruber and Dafny 2005; Currie and Gruber 1996). These studies, however, examine the effect of health insurance provision per se

(extensive margin) rather than the effect of changes in health insurance generosity (intensive margin).

So far, most of our knowledge on price sensitivity to health care and its impact on health among children come from the RAND Health Insurance Experiment (Manning et al. 1987; Newhouse 1993), which shows there was little difference in child health across various cost-sharing plans. However, this study is conducted 30 years ago and thus may not be directly applicable to the situation today, especially to countries other than the United States. The notable exception are very recent papers by Han et al. (2016) which examine the effect of patient cost-sharing at age 3 in Taiwan, and Nilsson and Paul (2015) which examine the effect of patient cost-sharing on outpatient care for children between ages 7 and 19 in Sweden.

B . 研究方法

In this paper, exploiting the longitudinal claim data, and the unique variation in the level of subsidy for child health care across municipality, age, and time in triple difference-in-difference framework, we examine the effect of patient-cost sharing on health care utilization among children in Japan. In addition, we examine the possibility of the “offset” effect between outpatient and inpatient care, that is, whether preventive and beneficial outpatient care replaces avoidable inpatient admissions in the future. For example, if patients respond to copayment increases for outpatient care by reducing the outpatient visits for preventive care and, consequently, need to be hospitalized later, then saving through reduction in outpatient spending can be eventually “offset” by the subsequent increase in costly inpatient admissions. We can examine such an effect because each local government in Japan provides the subsidy to child health care for outpatient care at different timing and at different ages. For example, we compare the inpatient care utilization of children who live in the municipality which switched from 20% outpatient cost-sharing to 10% at age 6 and those who live in the municipality which remained 20% outpatient cost-sharing at the age.

C . 研究結果

The findings are summarized as follows. First, we find that children are also price sensitive but probably less so than adults. The overall arc-elasticity among children is -0.10, which is smaller than conventional estimate of -0.20 in RAND HIE (Manning et al. 1997). Second, we show that subsidy in the form of in-kind substantially increases the utilization compared to subsidy in the form of refund. This point is not well studied in health care utilization literature except for a few papers (e.g., Zhong 2011). Third, while we find that reduced patient cost-sharing also increases the beneficial care such as the Ambulatory Care Sensitive Conditions (ACSCs)—diagnoses for which timely and effective outpatient care can help to reduce the risks of hospitalization by either preventing the onset of an illness or condition—but does not seem to reduce hospitalization on ACSC. Also, most of the increases in health care are more concentrated on mild conditions such as cold, suggesting that the increases in health care utilization reflect moral hazard rather than the increases in beneficial care. Finally, we do not find any evidence of offset effects, since increased outpatient care utilization do not accompany with the reduction in future inpatient admissions.

D . 考察

Our paper contributes to the literature in several ways. First, our paper covers more broad age ranges compared to the past studies. Second, since eligibility for the subsidy is tied to age of children, we can estimate price elasticity of child health care at different ages. Third, we can examine the substitution between outpatient and inpatient care (offset effects). Fourth, we can examine whether there is an asymmetry in the effect of increase and decrease in patient cost-sharing on health care utilization as we have variation in both increases and decreases in patient cost-sharing at the same age. In sum, our study may have broader policy implications than past studies in this literature.

E . 結論

In this paper, we examine the effect of patient-cost sharing on health care utilization among children exploiting the regional and age variation on subsidy level. We find that children are also price sensitive but probably less so than adults. We also show that in-kind subsidy substantially increases the utilization. Also, while reduced cost-sharing may also increase the beneficial care such as ACSC but does not seem to reduce hospitalization on ACSC. Combined with the fact that most of the increases are discretionary, our results suggest that most of the increases in health care utilization are due to moral hazard. Finally, we did not find offsets effects in inpatient admissions. In the future work, we investigate the price elasticity at different ages. Also, we investigate the asymmetry in price response when the price goes up or goes down at the same age. Finally, we also investigate further on price elasticity of inpatient admissions among children.

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・28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

<RQ19> 医療経済研究

大規模データを用いた医療経済研究3

外来サービスに対する自己負担引き下げが入院サービス利用に与える効果分析

研究分担者 慶應義塾大学経営管理研究科 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

医療経済学上、自己負担の効果を検証することは非常に重要な課題の1つである。だが、外来サービスに対する自己負担が入院サービス利用に与える効果のようなサービス間の関係に関する検証は十分に行われていない。そこで本研究では、近年急速に対象者が拡大している市区町村による子どもの医療費の実質的無償化助成政策に着目し、外来サービスの自己負担減少が入院サービス利用に与える効果を検証する。

2012年度と2013年度のDPCデータ(366,566件の入院)を、制度変更が起きる市区町村レベルに集計し、固定効果法を用いて分析を行った。さらに地域の所得水準によって結果が異なるのか否かも検証した。

分析の結果、自己負担の減少は、地域所得によって違っていることが示された。低所得地域では、自己負担引き下げは入院件数を有意に減少させており、高所得地域では、入院件数を有意に増加させていた。

この結果は、低所得地域では入院と外来は代替的であり、高所得地域では補完的であることを示唆している。自己負担引き下げの助成にかかる費用は、低所得地域においては入院の減少によって部分的に相殺される可能性があるが、高所得地域ではそのような期待はできず、むしろ外来への助成は医療費を増加させる傾向にある。

A. 研究目的

外来と入院の関係は世界的にも大きな関心を集めてきた。早期の外来受診によって将来の入院を防ぐことができ、結果として医療費も削減されるという主張もあるが、これはRAND医療保険実験で実証されなかった考えである。しかし、RAND医療保険実験から30年以上がたち、その間の技術進歩などによって外来と入院の関係が変化している可能性はある。だが、その後の実証は十分に行われているとはいえない。

そこで本研究は、自己負担が引き下げられることによって外来に対するアクセスが容易になった場合に、入院件数はどのように変化するのかを実証的に解

き明かすことを目指すものである。この外来と入院と関係は所得水準によって異なる可能性は大きい。そこで、地域の所得水準によって結果が異なるのかも検証を行う。

もし本当に外来へのアクセスが向上したことが、入院件数を減少させているならば、緊急入院や外来でコントロールしうる疾病による入院が減っていると考えられる。本研究では、入院の種類別の分析も行うことで、この考えを検証した。

B．研究方法

近年、市区町村は特定の年齢以下の医療費を実質的に無償化する助成を拡大しており、その助成拡大のタイミングや対象年齢は自治体によって大きく異なっている。本研究では、この助成制度のばらつきを利用し、外来の実質的無償化の効果を推定した。本研究では、18歳以下の入院に関する2012年度および2013年度のDPCデータを利用した(366,566件の入院)。2年度間のDPCデータを、患者の住所に基づいて制度変更が起きる単位である市区町村ごとに集計(1,390自治体)し、固定効果法で推定を行った。加えて本研究では、自治体の地域所得が全自治体のその中央値以上の自治体を高所得地域、それ以外を低所得地域として定義し、高所得地域と低所得地域でサンプルを分割した分析も実施した。

さらに入院の種類として、緊急入院・非緊急入院、Ambulatory Care Sensitive Condition (ACSC)入院・非ACSC入院、検査入院・非検査入院を分析した。

C．研究結果

推定結果は表1、表2の通りである。表1では、全種類の入院に対する外来助成の効果を示しており、表2は入院の種類別の効果を示している。表1を見ると、自治体が設定する外来助成対象者の上限年齢の引き上げは、全地域では有意な効果をもたらしていない。一方、低所得地域では上限年齢の引き上げが入院件数を有意に減少させており、高所得地域ではこの引き上げが入院件数を有意に増加させている。表2を見ると、低所得地域では上限年齢の引き上げによって、緊急入院やACSC入院の件数が有意に減少しているものの、高所得地域では検査入院が特に増加しており、緊急入院は減少していない。

D．考察

これらの結果は、外来と入院の関係は地域の所得によって異なることを示唆している。すなわち、外来と入院は低所得地域では代替的であり、高所得地域では補完的であることを示唆している。入院の種類別の分析もこの考えを支持する結果となっている。低所得地域では助成がない場合、入院を防ぎうる適切な外来医療サービスの利用が過小傾向であると考えられる。しかし、早期外来受診によって、入院が防がれ、結果的に医療費が削減されるという主張は必ず

しも成立しないことも明らかになった。低所得地域では、外来の助成にかかる費用は入院の減少によって部分的に相殺される可能性があるが、高所得地域ではそのような期待はできない。むしろ検査入院の増加という形で、入院サービス利用を促し、少なくとも短期的な健康増加のないままに医療費を増加させる可能性がある。

E . 結論

本研究では、外来と入院の関係を実証的に明らかにするために、近年急速に対象が拡大している市区町村による子どもの医療費助成制度に着目した。2012、2013年度のDPCデータを利用し、18歳以下の子どもを対象として、外来サービスに対する自己負担引き下げが入院サービス利用に与える効果を分析した。自己負担の引き下げは、低所得地域では入院件数を減少させる一方、高所得地域では入院件数を増加させていた。

この結果は、低所得地域では入院と外来は代替的であり、高所得地域では補完的であることを示唆している。自己負担引き下げの助成にかかる費用は、低所得地域においては入院の減少によって部分的に相殺される可能性があるが、高所得地域ではそのような期待はできず、むしろ外来への助成は医療費を増加させる傾向にある。

F . 研究発表

I. 論文発表

なし

II. 学会発表

加藤弘陸・後藤励、「The effect of reducing cost-sharing for children on utilization of inpatient services: Evidence from Japan」、日本経済学会、2016年6月

加藤弘陸・後藤励、「The effect of reducing cost-sharing for children on utilization of inpatient services: Evidence from Japan」、医療経済学会、2016年9月

加藤弘陸・後藤励、「The effect of reducing cost-sharing for children on utilization of inpatient services: Evidence from Japan」、ISPOR Asia-Pacific Conferences、2016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 全種類の入院件数に対する外来助成の影響

	(1)	(2)	(3)
	全地域	低所得地域	高所得地域
log(外来に対する助成対象上限年齢)	0.027 [0.032]	-0.200 [0.100]	0.071 [0.03]
log(入院に対する助成対象上限年齢)	0.028 [0.039]	0.100 [0.069]	0.015 [0.049]
N	2,780	1,390	1,390
AIC	17,782.07	7,750.513	10,012.18

注：主要な変数以外の結果は省略。括弧内は市区町村レベルでクラスターロバストな標準誤差。

表2 入院の種類別の入院件数に対する外来助成の影響

	(1) 全地域	(2) 低所得地域	(3) 高所得地域
緊急入院			
log(外来に対する助 成対象上限年齢)	-0.018 [0.045]	-0.249 [0.12]	0.031 [0.046]
非緊急入院			
log(外来に対する助 成対象上限年齢)	0.079 [0.033]	-0.118 [0.096]	0.098 [0.04]
ACSC 入院			
log(外来に対する助 成対象上限年齢)	-0.116 [0.08]	-0.506 [0.224]	-0.01 [0.078]
非 ACSC 入院			
log(外来に対する助 成対象上限年齢)	0.064 [0.023]	-0.06 [0.07]	0.081 [0.024]
検査入院			
log(外来に対する助 成対象上限年齢)	0.201 [0.048]	0.195 [0.273]	0.191 [0.048]
非検査入院			
log(外来に対する助 成対象上限年齢)	0.201 [0.048]	-0.212 [0.101]	0.064 [0.03]

注：主要な変数以外の結果は省略。括弧内は市区町村レベルでクラスターロバストな標準誤差。

平成27・28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

< RQ20 > 診療報酬請求データの高度分析

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臨床疫学・経済学分野 大学院生 山名隼人
研究協力者 自治医科大学データサイエンスセンター 講師 笹淵裕介

研究要旨

希少疾患の臨床像を明らかにすることは临床上重要であり、大規模データを用いた臨床研究が期待される分野の一つである。本RQは、DPCデータを用いて、(1)臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連、(2)東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響について検討した。

A．研究目的

1．臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連

臨床評価指標の公表が広く実施されるようになっているが、指標の公表が実際に医療の質の改善に繋がるかを検証した研究は少ない。本研究は、急性心筋梗塞による入院を対象とし、指標の公表と医療の質の改善との関連を調べることを目的とした。

2．東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響

Ambulatory care sensitive condition (ACSC)とは適切な外来診療を受ける事で入院を避ける事のできる状態と定義される。外来診療のアクセスの評価を目的としてイギリスのNational Health ServiceにおいてACSCによる入院が利用されている。本研究の目的はACSCによる入院が東日本大震災後長期にわたって増加しているかどうかを検討することを目的とした。

B．研究方法

1．臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連

厚生労働省「医療の質の評価・公表等推進事業」に参加している病院を特定した。また、2010年7月から2011年3月の間の病院単位での急性心筋梗塞患者リスク調整死亡率と病床機能報告制度の病院特性情報を用いた1対1傾向スコアマッチングにより、事業に参加していない病院を選択し対照病院とした。2011年4月から2014年3月の入院患者のデータを用いて差の差の検定法を適用し、心筋梗塞患者の粗死亡率およびリスク調整死亡率の経時変化のうち、指標公表の寄与を評価した。なお大学病院と2010年7月から2011年3月の間の急性心筋梗塞患者数が10未満の病院は除外した。

2．東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響

2010年7月から2011年2月(地震前)および2012年7月から2013年2月までの期間(地震後)、ACSCにより入院した20歳以上の患者952,127名を抽出した。これらの患者を年齢5歳毎および性別によってカテゴリー化し、人口統計データを基に人口あたりの入院数を計算した。地域毎の入院患者数を、DPC病院の患者数、DPC病院数、および日本全体の病院数のデータを用いて推計した。地震による被害が大きかった東北3県(岩手、宮城、福島)とその他の都道府県とを地震前後で比較する差の差分析を用いて、地震とACSCによる入院の変化の関連を検討した。ACSCによる入院を「ワクチンによって避けられる入院」、「適切な外来での管理によって避けられる入院」、「早期介入によって避けられる入院」の3つグループに分け、別個に検討した。

C. 研究結果

1. 臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連

マッチング前の公表施設（146 施設）と対照施設（327 施設）の比較では、前者が大規模で設備が整っており、より多くの急性心筋梗塞患者を受け入れていた。傾向スコアマッチングにより背景が類似した 135 組の施設が選択された。これら 270 施設には 2011 年 4 月から 2014 年 3 月の間に 30,220 人の急性心筋梗塞患者が入院し、全体の在院死亡割合は 13.2%であった。公表病院に入院した患者の背景は対照病院に入院した患者の背景と同様であった。公表事業への参加と粗死亡率の経時変化に有意な関連は認められなかった（オッズ比 1.02、95% 信頼区間 0.89- 1.17）。リスク調整死亡率の比較対象となった 28,168 人では、公表事業への参加とリスク調整死亡率の変化にも有意な関連は認められなかった（オッズ比 1.01、95%信頼区間 0.90- 1.13）。

2. 東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響

東日本大震災後、東北 3 県において人口 10 万人あたりの全 ACSC による入院増加数は 3.8 人、(95%信頼区間-5.0 to 12.6, $p=0.397$)と有意差を認めなかった。「ワクチンによって避けられる入院」、「適切な外来での管理によって避けられる入院」はそれぞれ 1.0 人(95%信頼区間-0.1 to 2.1, $p=0.063$)、0.3 人(95%信頼区間-6.1 to 6.8, $p=0.924$)と有意差を認めなかったが、「早期介入によって避けられる入院」は 3.3 人(95%信頼区間 0.4 to 6.3, $p=0.028$)と有意に増加していた。

D. 考察

1. 臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連

臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患者を対象とした医療の質の改善との関連は、短期間の観察では認められなかった。指標の公表のみでは不十分であり、さらなる取り組みが必要であることが示唆された。

2. 東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響

東日本大震災後 1 年から 2 年の期間において ACSC による入院は全体では増加していなかったが早期介入によって避けられる入院は増加していた。震災地域での早期介入が必要な状態にある住民の医療へのアクセスを改善する努力が必要である。

E. 結論

DPCデータを用いて、(1) 従来の傾向スコア分析と高次元傾向スコア分析の比較、(2) 臨床評価指標の公表と急性心筋梗塞患における医療の質改善の関連、(3) 東日本大震災が「避けられる入院」に与えた影響について検討した。

F. 研究発表

I. 論文発表

1. Sasabuchi Y, Matsui H, Yasunaga H, Fushimi K. Increase in avoidable hospital admissions after the Great East Japan Earthquake. J Epidemiol Community Health. 2017 Mar;71(3):248- 52.

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

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・マネジメントに関する支援に関する研究

堀口 裕正 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

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、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った。その上で、SS-MIX データベースの可能性について研究における体制の検討を行った。

また、実際の研究活動に利用可農家の検討を行う過程で、プロトタイプとして 1 つの研究テーマについて研究を開始することとし、各種手続きをへた上で解析をスタートさせた。引き続きより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くとともに、実際の研究分析活動を推進していきたい。

A.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基盤を検討した。

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-MIX 2 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た。

今回、本研究においては昨年度に引き続きこの『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。また、本データを利用した実際の研究計画を作成し、倫理委員会に諮った上で研究を開始することで、その利用可能性の具現化を図ることとした。

B.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、NHO 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 ssmix 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

また、国立病院機構が平成 27 年度に構築した NCDA データベースは、現在 41 病院が参加、約 50000 床、年間実患者数約 90 万人のデータベースであり、診療日翌日には本部のデータベースに検査値や投薬の情報を含む診療データが届くことになっている。
また、運用開始直後で不安定な状況ではあるが、DPC データのデータベースで今まで実践してきた分析調査を代替できるポテンシャルを持っている。

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及び、その実際の計画について。

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。昨年度本研究において前述の SS-MIX データを利用した形で構想をした研究計画は以下の通りである。

- A-1 市中肺炎の診断と治療
- 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
- 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
- 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
- B-5 DPC データと SSMIX2 の統合により自動算出される APACHE2 スコアの妥当性
- A
- B-6 検査値を用いたリスク調整スコアの妥当性
- 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
- 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
- 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
- B-12 急性膵炎患者における入院時血中アミラーゼ値と膵炎重症度および予後の関連
- B-13 Chronic critical illness の長期予後
- B-14 術前肝機能と肝切除手術の予後の関連
- C-15 化膿性股関節炎の診断ルール
- 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

本年度、データが1年分収集が出来た状況で、以下のテーマについて、実際にSS-MIX データを利用する研究計画を立案し、倫理審査委員会に諮った上で研究を開始することとした。

研究タイトル

「腹部悪性腫瘍手術患者における術前血糖管理と術後創部感染症の関連に関する研究」

1．背景

血糖管理不良な糖尿病患者は、術後の創部感染症を発症しやすいとされており、先行研究では、周術期、特に術後の高血糖と術後感染症のリスクに関連があることが示されている。一方、術前血糖管理に関する報告は少ない。術前血糖値が200mg/dL以上の患者は、術後の創部感染症発症のリスク因子であったことが小規模観察研究で報告されているものの、エビデンスのレベルが低く術前血糖管理目標（血糖値、GA、HbA1c）の設定には至っていない。

各種手術の中でも、腹部悪性腫瘍（胃癌、大腸癌、肝臓癌等）は症例数が多く、糖尿病の合併例も多い。これらの疾患において、適切な術前血糖管理目標を特定することは術後感染症を予防する上で重要である。

2．目的

本研究の目的は、腹部悪性腫瘍患者において術前の血糖管理状態と術後の創部感染症の関連を検証し、適切な術前血糖管理目標を特定することである。

3．研究方法

3 - 1．研究実施場所

研究実施場所は、国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部（以下、診療情報分析部）研究室及び本部内分析室並びに東京大学医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学教室研究室とする。

3 - 2．研究実施期間

研究実施期間は、倫理審査委員会承認後より2019年3月31日までとする。

3 - 3．研究対象医療機関と対象患者

研究対象医療機関は、国立病院機構病院に所属するDPC病院のうち、診療情報集積基盤（以下、NCDA）を運用しデータ提供を行う医療機関とする。

対象患者は2016年1月1日から2018年12月31日までに入院し腹部悪性腫瘍手術を受けた全患者とする。

3 - 4．対象データ

研究に用いるデータは、研究対象医療機関より診療情報分析部に提供されたDPCデータおよびレセプトデータ、ならびにSS-MIX2ストレージに格納された情報から抽出した術前および入院中の検査結果、食事内容および処方内容である。

3 - 5．分析方法

(1) 対象

腹部悪性腫瘍により待機的手術を受けた患者

(2) アウトカム

術後感染症

(3) 抽出する項目

患者背景： 年齢、性別、癌の種類とステージ、術式、併存疾患、BMI

入院情報： 入院期間、入院から手術までの日数、術前術後の食事

術前の検査値： 血糖値、GA、HbA1c 値、Alb、Plt、Cr

術前の投薬： インスリン、経口血糖降下薬、抗凝固薬、免疫抑制薬

術中術後の検査値・バイタルサイン： WBC、CRP、血糖値、体温、血圧

術中術後の投薬・処置： 抗菌薬、輸血、ICU 入室期間、人工呼吸期間、透析

(4) 解析方法

術後の創部感染症を発症した患者と発症していない患者に群別し、上記抽出項目の値もしくは割合を単変量解析にて群間比較する。単変量解析の結果をもとに、術後の創部感染症に関する多変量回帰を行う。

尚、本研究の分析結果については、今後引き続き実施していく研究の中で発表していくこととする。

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。

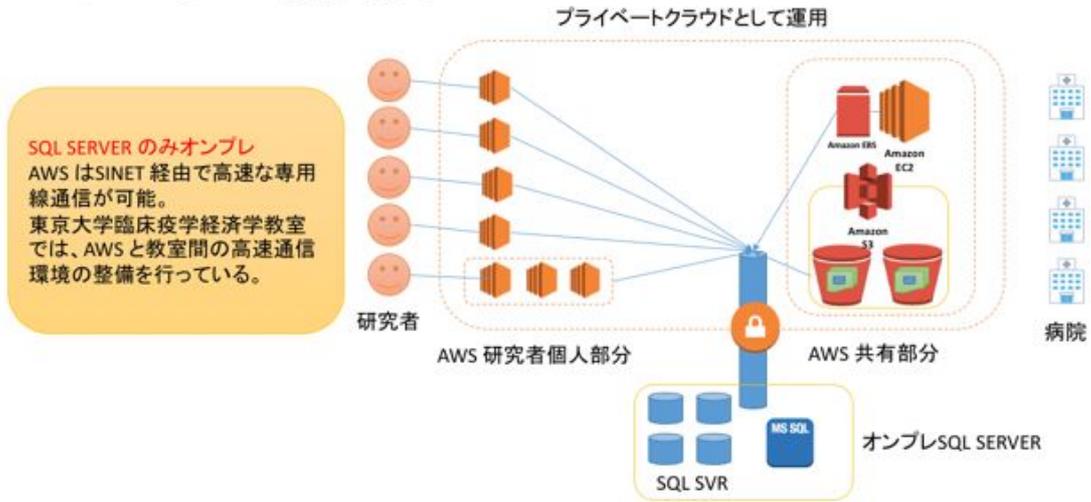
さらに、SS-MIX2 標準データが加わった場合に実施できる研究の幅が大幅に広がることから、そのデータを利用可能にする基盤についての検討も早急に行わなければならないと考えている。

その結果、本年度図に示したような基盤を東京大学を中心として構築した。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ものを選択することを検討し、調整を行っている。

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。引き続きより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



平成27・28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(National Database of Health. Insurance Claims and Specific Health. Checkups of Japan)、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

"Diagnosis Procedure Combination" AND 2016[dp]を検索式とした。同様に 2015 年、2014 年、2013 年についても検索した。

その結果、2016 年 56 件、2015 年 55 件、2014 年 52 件、2013 年 25 件、2017 年 4 月 17 日時点で合計 262 件であった。

2) NDB

検索キーワード “National Database of Health. Insurance Claims and Specific Health. Checkups of Japan”などで PubMed 検索を行ったところ、2017 年に 3 件検索されたが、2016 年以前は検索されなかった。

3) NCD

"National clinical database" AND (japan OR japanese) AND 2016[dp] を検索式とした。同様に 2015 年、2014 年、2013 年についても検索した。

2016 年 14 件、2015 年 11 件、2014 年 15 件、2014 年 3 件、2017 年 4 月 17 日時点で合計 51 件であった。

4) CMS

("medicare data" OR "medicaid data") AND 2016[dp]を検索式とした。同様に 2015 年、2014 年、2013 年についても検索した。

2016 年 191 件、2015 年 167 件、2014 年 159 件、2013 年 121 件、2017 年 4 月 17 日時点で合計 1329 件であった。

5) HCUP

“Healthcare Cost and Utilization Project” AND ("united states" OR US) AND 2016[dp] を検索式とした。同様に 2015 年、2014 年、2013 年についても検索した。

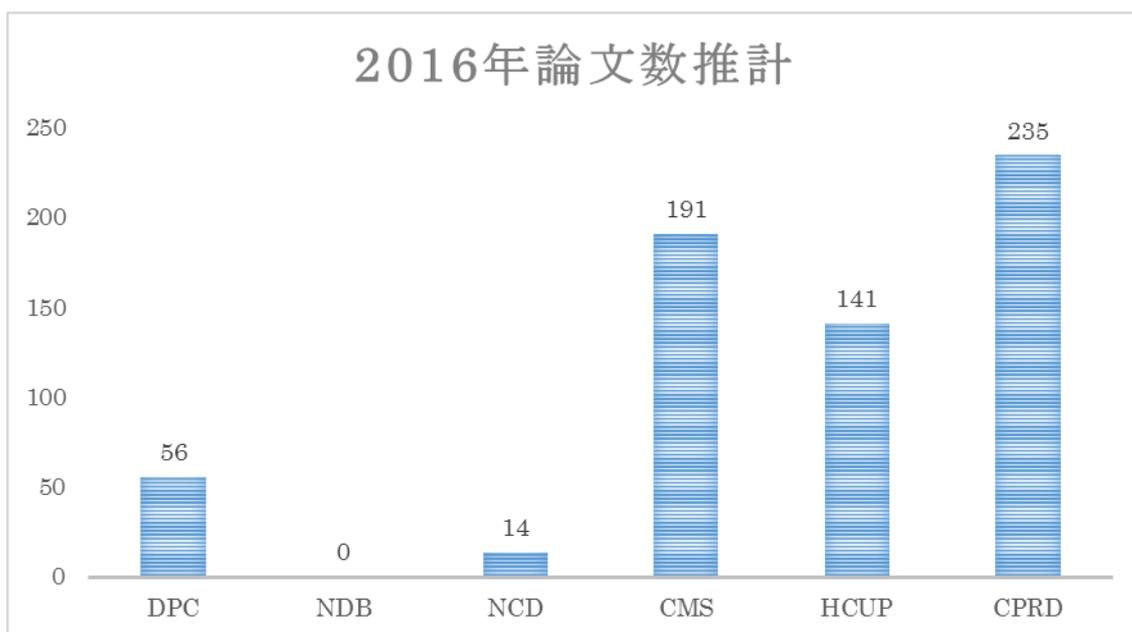
2016 年 141 件、2015 年 129 件、2014 年 117 件、2013 年 105 件、2017 年 4 月 17 日時点で合計 984 件であった。

6) CPRD

"Clinical Practice Research Datalink" AND 2016[dp]を検索式とした。同様に 2015 年、2014 年、2013 年についても検索した。

2016 年 235 件、2015 年 188 件、2014 年 140 件、2013 年 65 件、2017 年 4 月 17

日時点で合計 618 件であった。



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 本前後の学術論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と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きた。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・強化をすすめてきた。

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)」設置において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。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)」設置を具体化することが今後の課題である。

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.