

令和4年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「DPC制度の適切な運用及びDPCデータの活用に資する研究」
分担研究報告書

日本のCOVID-19入院患者の第1波、第2波、第3波における臨床的特性および院内死亡率の時間的推移

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授
研究協力者 遠藤 英樹 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 学外非常勤講師

研究要旨:

○研究目的

日本の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)入院患者の第1波、第2波、第3波における臨床的特性および院内死亡率の時系列推移を明らかにする。

○研究方法

DPC データベースを用いて、COVID-19 患者における入院時特性、医療処置、院内死亡の時間推移を分析した。18歳以上で、2020年1月1日から2021年2月28日までに退院した症例を対象とした。

○研究結果

51,252例の症例を対象とし、マルチレベルロジスティック回帰分析の結果、第2および第3波において死亡率の低下が認められた(リスク調整死亡率範囲=2.17-4.07%、相対リスク低下率=23-59%、基準月2020年4月=5.32%)。また、サブグループ解析では、酸素吸入は必要だが人工呼吸は必要ない患者においても死亡率の低下が認められた(リスク調整死亡率範囲=5.98-11.68%、相対リスク低下率=22-60%、2020年4月の基準月=15.06%)。さらに解析集団全体の医療処置の時間的変化について調整したところ、第2および第3波では死亡率が低下していた(リスク調整死亡率範囲=2.66-4.05%、相対リスク低下率=24-50%)。

○結論

患者・病院レベルの特性や医療処置でリスク調整した結果、第2波と第3波で院内死亡率の低下が観察された。この低下の原因解明については、さらなる研究が必要である。

A. 背景

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）はパンデミックを引き起こし、医療、社会、経済に多大な影響を及ぼしている。世界的には、2021年10月4日の時点で2億3000万人以上の感染確定患者と480万人の死者を出している。COVID-19患者の臨床的特性を評価した研究では、高齢、男性、肥満、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病などの併存疾患が、より重症な臨床経過と関連していることが明らかとなった。さらに、これまでの研究では、リスク因子を統計学的に調整した後でも、院内死亡率が時間の経過とともに低下していることが報告されている。死亡率低下の理由として、医療従事者の知識や経験の蓄積などを挙げる研究者もいるが、これらの仮説はまだ証明されていない。

日本では、2020年1月16日（最初のCOVID-19症例が確認された日）から2021年10月4日までに、170万人の感染症例が確認され、17,927人が死亡している。日本のある研究では、海外の先行研究と同様のリスク因子が明らかになった。臨床的特性の時系列推移については、ある研究では、第2波の患者は第1波の患者よりも死亡率と重症度が低く、併存疾患も少なかったことが指摘されている。しかし、これらの研究のサンプルサイズは小さく、院内死亡率の推移はリスク調整されていない。本研究では、大規模データベースを用いて、日本におけるCOVID-19の入院患者の臨床的特性を明らかにし、患者および病院レベルの特性をリスク調整し、第1～3波の院内死亡率の時系列推移を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究デザインおよびデータソース

DPC (Diagnosis Procedure Combination) データベースを用いて、後方視的コホート研究を行った。DPCデータベースは、日本における

医療費の包括支払い制度とリンクしているデータベースである。研究用データは、日本の急性期入院患者の約40%をカバーする1,000以上の病院から収集されている。このデータベースには、年齢、性別、主傷病名、入院時の併存傷病名、入院後の追加傷病名、処置や投薬の請求コード、退院時転帰や退院先など、入院ごとの患者レベルのデータが登録される。国際疾病分類第10版 (ICD-10) に基づき傷病名は登録されている。

DPCデータは匿名化されているため、インフォームドコンセントは免除された。東京医科歯科大学の倫理委員会にて研究承認はえられている。

解析集団

2020年1月1日から2021年2月28日までに退院した患者を解析対象とした。この期間は、日本におけるCOVID-19感染流行の第1波（2020年1月～5月）、第2波（2020年6月～9月）、第3波（2020年10月～2021年2月）となっている。日本ではCOVID-19のワクチンは2021年2月中旬まで入手できず、懸念されるウイルスの変異株は2020年12月に日本で初めて出現し、2021年3月に流行しはじめた。

COVID-19のICD-10コード（B34.2またはU07.1）を主傷病名とする症例をCOVID-19確定患者として同定した。疑い例に対する補助的なコードが登録されている症例は、COVID-19に感染していないものとみなした。データ提出のスケジュールが異なるため、大学病院と国立病院機構のデータは本調査に含まれなかった。18歳未満の患者は、本研究から除外した。解析対象期間中に複数回の入院をした症例は、最後の入院のみ解析集団に組み入れた。最後に、医療処置の請求情報のデータが欠落している症例は除外された。

アウトカム

主要アウトカムは院内死亡率とした。副次アウトカムは、在院日数、退院先、USドル（1USドル=110円）単位の総医療費とした。

統計方法

院内死亡と入院月を含む患者レベルの臨床的特性との関連を調べるために、マルチレベルロジスティック回帰モデルを使用した。回帰モデルの共変量は、年齢、性別、入院時のBMI、Brinkmanインデックス、Charlson Comorbidityインデックス（CCI）カテゴリーを用いた併存疾患、入院時のJapan Coma Scale（JCS）スコア、入院時のBarthelインデックス、他の病院からの転院、救急車の利用を含む。これらの共変量は、既知のリスク因子および臨床的知見に基づいて選択された。JCSスコアは、入院時の意識状態を評価するために用いられた。入院時の重症度を加味するため、以下の変数を回帰モデルに追加した：入院後2日以内の集中治療室（ICU）への入室、酸素投与、人工呼吸器装着、昇圧剤の使用。

さらに、臨床経過に応じたサブグループ分析を行った。酸素投与はされたが人工呼吸器を装着されていない患者、および人工呼吸器を装着された患者のサブグループで、主解析の回帰モデルでも使用した共変量を回帰モデルに投入して解析した。

さらに、院内死亡率の時間的推移に関連する要因を調べる探索的分析として、解析対象期間中の医療処置、薬剤使用、症例数を回帰モデルに追加した。対象とした医療処置と薬剤は、ICU入室、抗生物質、抗ウイルス薬、アジスロマイシン、ロピナビル・リトナビル、ヒドロキシクロロキン、経口ステロイド、静注ステロイド、静脈内・皮下注射抗凝固薬、昇圧薬、酸素投与、人工呼吸器、体外式膜型人工肺、間欠的腎代替療法（IRRT）、連続的腎代替療法（CRRT）で

あった。研究期間中に入院した患者数である症例数は、統計的検出力を最大化するために、各カテゴリーがほぼ同数の患者を含むように、以下のように分類された： ≤ 104 、 > 104 および < 213 、 > 213 。

入院月について、リスク調整死亡率とともに院内死亡の調整オッズ比（aOR）を算出した。リスク調整死亡率は、入院月が院内死亡に及ぼす平均的な限界効果を与えるmarginsコマンドで求めた。

欠測値は、多重補完法で代入した。欠損値はmissing at randomに欠損しているとみなした。20の欠損値補完データセットを作成し、補完は30回繰り返され、収束は補完値の平均と分散を表示するプロットで視覚的に確認された。

回帰モデルの予測性能は、CインデックスとBrierスコアを用いて評価した。病院間の分散を評価するために、調整クラス内相関（ICC）を計算し、マルチレベルモデルの妥当性の確認に用いられた。ICCが低いほど、病院間のばらつきが小さいことを示す。

記述統計は、連続変数については中央値および四分位範囲（IQR）、カテゴリー変数については数値および割合で提示した。すべてのデータ解析は、R統計ソフトウェア3.6.3（R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria）を用いて行った。また、p値 < 0.05 を統計的に有意とみなした。

C. 研究結果

解析集団

2020年1月1日から2021年2月28日までに入院した日本国内の763病院の合計51,252人のCOVID-19患者を対象とした。COVID-19の患者数は、2020年4月、2020年8月、2021年1月にピークがあり、後半の波でピークが高くなった。対象患者の年齢中央値は60歳（IQR=43-76）で、23,373人（43.7%）は女性であった。入院後2日

以内に酸素投与、人工呼吸器装着、昇圧剤投与をされた患者の割合は、第2波で低くなっていた。全体の院内死亡率は5.3%であった。院内死亡率の月次推移は、第2波を底とする凹型であった。性別・年齢で層別化すると、ほとんどの年齢層で第1波の院内死亡率が他の波より高かった。また、酸素投与は行ったが人工呼吸器装着は行わなかった患者のサブグループでは、対象患者全体と同様の傾向が観察された。その他のアウトカムについては、第2波において、より多くの患者が生存退院し、入院期間が短く、総医療費も少なかった。

以下の変数で欠損値が観察された： BMI、Brinkmanインデックス、入院時のBarthelインデックス、他病院からの転院、救急車の使用。BMIとBrinkmanインデックスは欠損値の割合が最も高く、それぞれ16.8%と16.2%であった。

主解析

マルチレベルロジスティック回帰分析の結果、年齢60歳以上、男性、BMI30以上または18.5kg/m²未満、CCIカテゴリー0以外、JCSスコア0以外、Barthelインデックス100以外、入院後2日以内の酸素投与、人工呼吸器装着、昇圧剤使用、入院月2020年3月が院内死亡の有意なリスク因子であった。2020年4月に比べ、第2および第3波の月では23～59%のリスク調整死亡率の低下が認められた。Cインデックス、Brierスコア、ICCはそれぞれ0.925（範囲＝0.925-0.926）、0.0383（範囲＝0.0382-0.0384）、0.0792（範囲＝0.0778-0.0803）であった。

サブグループ解析

サブグループ解析では、ウェーブ2および3の月に酸素吸入を必要としたが機械的換気が必要としなかった患者は、院内死亡率のaORが有意に低く、人工呼吸器を装着された患者ではそ

のような有意な傾向は見られなかった。前者のサブグループのリスク調整死亡率は、2020年4月の死亡率と比較して、第2および第3波の月では22～60%低下していた。酸素投与されたサブグループの回帰モデルにおけるCインデックス、Brierスコア、ICCは、0.844（範囲＝0.843-0.846）、0.0957（範囲＝0.0954-0.0959）、および0.0736（範囲＝0.0723-0.0748）で、人工呼吸器装着サブグループのものはそれぞれ0.794（範囲＝0.792-0.795）、0.163（範囲＝0.163-0.164）、0.0989（範囲＝0.0946-0.1030）であった。

探索的解析

医療処置、薬剤使用、症例数を回帰モデルに追加した探索的分析では、2020年6月からaORが有意に低下した。また、24～50%のリスク調整死亡率の低下が観察された。COVID-19患者の症例数は院内死亡に有意な影響を与えず、症例数区分>104&≤213、>213のaORはそれぞれ1.14（95%信頼区間[CI]=0.95-1.36）と1.24（95%CI=0.999-1.54）であった。アジスロマイシン、抗ウイルス薬、ロピナビル・リトナビル、ヒドロキシクロロキンの処方の割合は後半の月になるほど減少したが、経口・静脈ステロイド、静脈内・皮下注射抗凝固薬の投与は2020年8月から増加した。昇圧薬、CRRT、人工呼吸器装着、体外式膜型人工肺の使用割合は第1波から全体的に減少したが、第3波ではやや増加した。酸素投与と抗生物質の使用割合の推移を見ると、2020年6月を底とする凹型の形状であることがわかった。ICUへの入室とIRRTの使用は、特定の傾向を示さなかった。

D. 考察

全国規模の保険請求データベースを用いて、COVID-19患者51,252人を分析し、パンデミックの第1波、第2波、第3波における患者の臨床

的特徴および時間的傾向を明らかにした。これは、日本におけるCOVID-19の入院患者を対象とした最も大規模なコホート研究である。60歳以上、男性、低体重または肥満、併存疾患あり、入院時意識障害、ADL低下ありの患者は、院内死亡のリスクが高かった。第2波では院内死亡率の低下が観察された。リスク調整後、第3波でも死亡率の有意な低下が観察された。

諸外国で実施された先行研究では、入院患者の死亡率が高いことが報告されている。死亡率の違いの理由は、本研究の範囲外であり不明である。しかし、リスク調整死亡率が時間とともに低下したことは、死亡リスクが比較的低い医療システムでも同様に観察された。症例数、医療処置や薬剤使用の変化を追加で調整した探索的分析でも、後半の月における死亡リスクは低下した。これは、回帰モデルに含まれる因子以外の要因が院内死亡率の改善に寄与したことを意味する。この知見は、ベースラインの臨床的特性に加え、集中治療と呼吸補助を調整した先行研究の知見と一致していた。症例数は院内死亡に大きな影響を与えなかった。多くの疾患や処置において、症例数の増加がより良い転帰につながることを報告されている。しかし、効果的な介入に関する知識や経験がない場合、症例数の増加による有益な効果は明白にならないことがある。回帰分析に含まれるいくつかの医療処置や薬物を使用する割合は、時間の経過とともに減少した。これは、重症度の低下や、効果が不明確な治療法の選択の減少を反映している可能性がある。人工呼吸器装着、CRRT、昇圧剤の使用割合は、時間の経過とともに減少し、第3波ではわずかに増加傾向にあった。この傾向は、患者の臨床的重症度と一部並行していると思われる。第3波では、COVID-19の患者数が急増したため、病院はすべての患者を入院させることができなくなった。COVID-19の患者数が急増したため、病院はすべての患者を入

院させることができず、より専門的な治療が必要な一部の患者を優先的に入院させた。これが第3波での重症度上昇の一因になったと思われる。一方、ロピナビル・リトナビルやヒドロキシクロロキンなどは有益でないことが判明しており、これらの使用割合の減少は医師の選択を反映している可能性がある。このように、回帰モデルに医療処置を共変量として含めた探索的分析では、医療処置自体の効果に加えて、臨床的重症度や医師の学習効果を追加で調整した可能性があるが、それでも入院月は生存に有意な影響を及ぼした。入院月そのものが生存率を改善することはできないので、今回の解析で調整できなかった入院月に関連する因子を今後の研究で明らかにする必要がある。

注目すべきは、第1波以降、死亡率の低下が観察されたものの、第3波では第2波よりも粗院内死亡率およびリスク調整死亡オッズ比が高いことである。この院内死亡率の推移は、80歳以上の年齢層と、人工呼吸器装着は行わず酸素投与のみを行ったサブグループでも観察された。これは、高齢の患者が人工呼吸器装着を選択しなかったか、第3波でCOVID-19の患者が多かったために人工呼吸器装着の選択が制限されたことを示すと考えられる。診療パターンの変化が、こうした推移の一因となった可能性がある。

本研究の強みは、日本におけるCOVID-19患者の院内死亡のリスク因子と院内死亡率の時間的推移を明らかにしただけでなく、これらの推移の原因をさらに検討したことである。また、本研究では、日本におけるCOVID-19の入院患者をより広くカバーした全国規模のデータベースを使用した。転帰が時間とともに改善した原因を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。病院外に存在する、あるいは病院外で発生する要因が、生存率を向上させる鍵となった可能性がある。例えば、一般市民による

COVID-19に対する理解の向上は、マスクを着用しないなど、感染につながりうる危険な行動の回避に寄与する可能性がある。さらに、ウイルス量の低下は、疾患の重症度や死亡率を低下させる可能性がある。本研究では、酸素投与はされたが人工呼吸器装着はされなかった患者のサブグループで死亡率の低下が観察されたが、人工呼吸器装着がされた患者ではこの傾向は明らかでなかった。このことは、患者の重症化を防ぐ有益な原因が解析対象期間の後半の月に存在したことを示すと考えられる。特に、人工呼吸器を装着することに同意しなかった患者は、この原因因子から利益を得た可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、DPCデータベースは医療費請求データベースであるため、バイタルサインや検査データなどの臨床情報は得られなかった。また、発症から入院までの時間も重要な予後因子となる可能性がある。これらの因子は調整できず、高齢者の死亡リスクの低下に関与している可能性がある。第二に、レムデシビルなどの新規承認薬剤の使用は、DPCデータベースには登録されていない。さらに、腹臥位療法は医療費請求のための特定のコードがないため、データベースに記録されていない。これらの介入は探索的分析で調整することができなかった。したがって、これらの介入は解析対象期間の後半における死亡リスクの低下の理由の一部であったかもしれない。第三に、このデータベースは日本の急性期病床の約40%をカバーしており、日本で行われた過去の研究で使用されたデータベースよりも患者を広くカバーしていると考えられるが、データはランダムサンプルではないため、日本の病院全体を代表するものではない。DPC制度に参加していない病院では異なる解析結果となる可能性がある。特に、大学病院や国立病院は、データ送付スケジュール上の理由から

解析に含めることができなかつたため、異なる傾向を示す可能性がある。これらの病院ではより重症の患者が多いため、院内死亡率の低下は後半の月になるほど低くなる可能性がある。さらに、本研究集団の院内死亡率は他国で報告されたものよりも低いため、この結果は他の医療制度や国に一般化することはできないであろう。

E. 結論

我々は全国規模のデータベースを用いて、日本におけるCOVID-19の入院患者の臨床的特性およびそれらの時間的推移を分析した。先行研究で報告されたものと同様のリスク因子が同定され、リスク調整院内死亡率が後半の月で低下することが認められた。退院時転帰を改善しうる他の要因については、今後解明する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Endo H, Lee K, Ohnuma T, Watanabe S, Fushimi K. Temporal trends in clinical characteristics and in-hospital mortality among patients with COVID-19 in Japan for waves 1, 2, and 3: A retrospective cohort study. *J Infect Chemother.* 2022;28(10):1393-1401. doi:10.1016/j.jiac.2022.06.013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし