

令和2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)

「入院医療の評価のためのDPCデータの活用及びデータベースの活用に関する研究」
分担研究報告書

日本におけるCOVID-19患者の有害な転帰の予測因子に関する研究

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	大沼 哲	Duke University, Department of Anesthesiology, Associate in Research 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 非常勤講師
研究協力者	渡邊 千里	東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生
研究協力者	李 慶姫	東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生

研究要旨:

○研究目的

日本における COVID-19感染症入院患者の特徴を明らかにし、酸素補給及び院内死亡率に関連する予測因子を特定すること。

○研究方法

2020年1月1日から3月30日までの間に、全国の182の急性期病院においてCOVID-19感染症で入院した736名の成人患者のDPCデータを使用し、ベースライン特性、併存疾患、および治療法を評価した。主なアウトカムは、院内死亡率および補助酸素使用量とし、これらのアウトカムに関連する予測因子を多変量ロジスティック回帰モデルで評価した。

○研究結果

対象者の平均年齢は59.4±19.7歳で、42.4%が女性であった。65名(8.8%)が糖尿病、6.9%が慢性閉塞性肺疾患、5.0%が体格指数(BMI)30kg/m²以上の患者であった。酸素補給(28.7%)、ハイケアユニット/集中治療室への入院(5.8%)、侵襲的人工呼吸(5.2%)を必要とした患者の割合は高く、4.5%の患者が院内で死亡した。院内死亡率は、酸素補給が必要な患者(15.6%)、ハイケアユニット/集中治療室への入室(23.3%)、侵襲的機械換気が必要な患者(42.1%)で高かった。多変量ロジスティック回帰分析では、酸素補給と有意に関連する予測因子(オッズ比)は、年齢(1.58;1.38-1.81)、BMI>30kg/m²(5.54;2.25-13.61)、2つ以上の併存疾患(2.08;1.03-4.19)であった。院内死亡率と有意に関連する予測因子(オッズ比)は、年齢(2.65;1.81-4.11)、BMI>30kg/m²(9.94;1.18-63.19)であった。ロピナビル/リトナビル、ステロイド剤の静注、抗凝固剤の静注は、酸素補給の使用と院内死亡率の増加に関連していた。

○結論

日本では、コロナウイルス感染症の院内死亡率は全体的に低かった。年齢およびBMI>30kg/m²は、酸素補給および院内死亡のリスク増加と関連していた。

A. 研究目的

コロナウイルス感染症（COVID-19）は、世界的な大流行を引き起こし、医療システム、社会、経済に大きな負担を与えている。世界的には、重症急性呼吸器疾患コロナウイルス-2

（SARS-CoV-2）が急速に拡大し、2020年7月19日現在1,400万人以上の確定症例と、60万5,000人以上の死亡者を出している。

諸外国と同様、日本の状況も楽観視はできない。2020年1月16日に最初の患者が確認されて以降、2020年7月31日までに36,387人の患者が確認され、25,459人が退院し、1,012人が死亡した。日本はCOVID-19の第一波による脅威を抑制することに成功したが、2020年6月末以降、第二波の感染者の急増に直面している。それにもかかわらず、日本政府はSARS-CoV-2の逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）検査を制限する独自の政策を実施したが、確定患者数と死亡率は他国に比べて低いままである。日本政府はSARS-CoV-2の逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）検査をCOVID-19に関連するクラスター感染者や発熱などの症状がある重症患者に重点を置き実施しているが、日本では人口の約3分の1が65歳以上の高齢者であるにもかかわらず、COVID-19の死亡率が低い理由は不明である。

COVID-19感染症の決定的な治療法がないことを考えると、COVID-19のリスクが高い患者を特定することは、最適な臨床管理かつ安全なケアを提供し、適切な資源配分を行うために重要だといえる。これまでCOVID-19の特徴を評価した研究では、高齢、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肥満、喫煙、慢性腎臓病が重症化と関連することが報告されている。しかし、複数の病院を対象としたCOVID-19感染症入院患者の特徴、治療法、転帰に関する詳細なデータは少ない。本研究の目的は、日本のCOVID-19感染症の入院患者における酸素投与と病院死亡率に関連する予測因子を特定することである。

B. 研究方法

本研究は、日本の診断群分類データベース（DPC）の情報を活用した。DPCデータベースには1,730の病院が登録されており、日本の全急性期入院患者の約83%が登録されている。

DPCデータベースには、ベースラインの患者情報、国際疾病・傷害分類第10版（ICD-10）による一次診断、入院時の診断、入院後の二次診断、処置や投薬、退院先、再入院の情報などが含まれており、医師は治療費の払い戻しを受けるために支払いシステムと連動した診断記録を報告することが求められている。

本研究は、2020年1月1日から3月31日までのDPCデータベースの情報をを用いて、主傷病名にCOVID-19のICDコード（ICDコード：B342またはU071）がある者、あるいは主傷病名に肺炎のICD-10コードがあり、入院時の確定診断にCOVID-19のICD-10コードがある者を、COVID-19患者として特定した。18歳未満の患者及び、研究期間中の初回入院後の複数回入院は除外した。

主要アウトカムは、入院中の補助酸素の使用と院内死亡率とした。二次アウトカムは、集中治療室（ICU）への入室、ハイケアユニット（HCU）への入室、侵襲的機械式人工呼吸（IMV）、間欠的および持続的腎代替療法（IRRTおよびCRRT）、体外式膜酸素供給（ECMO）、気管切開、高流量鼻カニューレの使用、在院日数、退院先とした。すべての処置は請求コード（レセプト電算コード）で特定した。

統計解析は、記述統計学を用いて以下の人口統計情報を示した：酸素補給・ICU/HCUへの入室・人工呼吸・死亡のない患者（軽症群、n=525）、酸素補給を使用した患者（中等症群、n=211）、入院中に死亡した患者（重症群、n=33）。共変量は、年齢、性別、喫煙歴（非喫煙、現在・過去の喫煙、不明）、入院時のBMI（Body Mass Index）、入院時のJCS（Japan Coma Scale）スコア、CCI（Charlson

Comorbidity Index) カテゴリーを用いた併存疾患、投薬 (抗生物質、薬剤) とした、投薬は、抗生物質、アジスロマイシン、ロピナビル/リトナビル、経口ステロイド、静注ステロイド、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤/アンジオテンシン受容体拮抗剤 (ARB)、ヘパリン、経口抗凝固剤、ナファモスタット、昇圧剤とした。精神状態は、入院時の JCS スコアが 10~30 (somnolent) または 100~300

(comatose) で判定した。BMI は 18.5 未満、18.5-24.9、25.0-29.9、30.0kg/m² 以上、不明の 5 つに分けた。

次に多変量ロジスティック回帰モデルを使用し、酸素補給と院内死亡率を従属変数としてこれらの転帰に関連する予測因子を特定した。

すべてのデータ解析には、R 統計ソフトウェアバージョン 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。すべての解析は両側検定を使用し、多重検定の調整を行わずに、 p 値 < 0.05 を統計的に有意とした。

C. 研究結果

2020 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までの間に日本国内の 182 の病院で、合計 736 名の COVID-19 患者が本研究の対象となった。患者の平均年齢は 59.4 ± 19.7 歳で、女性が 312 名 (42.4%) であった。合併症の有無にかかわらず糖尿病を有する患者は 65 名 (8.8%)、うっ血性心不全は 36 名 (4.9%)、慢性閉塞性肺疾患は 51 名

(6.9%)、BMI が 30kg/m² 以上の患者は 37 名 (5.0%) であった。酸素補給を必要とした患者と比較して、入院中に死亡した患者は、年齢が高く (71.2 歳対 81.4 歳)、精神状態が変化している (6.2%対 12.1%) ことが多かった。酸素補給を必要とした患者と死亡した患者との間で、喫煙状況、BMI、および併存疾患の違いは小さかった。

酸素補給 (28.7%)、HCU (3.9%) または ICU (2.2%) への入院、侵襲的人工呼吸 (5.2%) を必要とした患者の割合は高く、4.5%

が院内で死亡した。736 人の対象者患者のうち、567 人 (77.0%) が自宅に退院し、110 人

(14.9%) が他の病院に転院し、14 人 (1.9%) が介護保健施設に退院した。酸素補給を受けた患者のうち、112 人 (53.1%) が自宅退院し、60 人 (28.4%) が他の病院に転院した。酸素補給を受けた 211 名の患者のうち、18.0%が侵襲的人工呼吸を受け、15.6%が院内で死亡した。院内死亡率は、侵襲的機械換気が必要な患者 (42.1%) の方が、酸素補給が必要な患者 (15.6%) よりも高かった。LOS (生存期間) の中央値は、補助酸素投与群で 10 日、侵襲的人工呼吸群で 9.5 日であった。

多変量ロジスティック回帰分析において、酸素補給と有意に関連する予測因子のオッズ比は、年齢 (1.58、1.38-1.81、 $P < 0.001$)、BMI > 30 kg/m² (5.54、95% CI 2.25-13.61、 $P < 0.001$)、2 つ以上の併存疾患 (2.08、1.03-4.19、 $P = 0.041$) であった。さらに、抗生物質、ロピナビル/リトナビル、経口ステロイド、静脈内ステロイド、静脈内抗凝固療法の使用は、酸素補給の使用リスクが高いことと関連していた。さらに、院内死亡と有意に関連する予測因子は、年齢 (OR 2.65、1.81-4.11、 $P < 0.001$) と BMI > 30kg/m² (OR 9.94、1.18-63.19、 $P = 0.02$) であった。ロピナビル/リトナビル、ステロイドの静注、抗凝固剤の静注は、死亡率の上昇と関連していた。

D. 考察

DPC データを使用し、日本における 2020 年 1 月から 3 月の COVID-19 入院患者 736 人のコホートは、酸素使用患者数が 28.7%、ICU/HCU 入院が 5.8%、侵襲的機械換気が 5.2%、院内死亡率が 4.5% であった。侵襲的機械換気を受けた患者では、死亡率が約 10 倍 (42.1%) 高かった。酸素補給と院内死亡率の両方に関連する因子は、年齢、BMI > 30kg/m²、およびロピナビル/リトナビル、ステロイド静注、抗凝固剤静注の使用であった。

日本の COVID-19 の症例数と死亡率は諸外国

に比べ低いと報告されている。実際、日本の COVID-19 の人口 100 万人当たりの死者数は 8 人で、イギリス (682 人)、アメリカ (428 人)、ブラジル (376 人)、スペイン (608 人)、イタリア (579 人)、カナダ (240 人)、インド (20 人) と比較し低い。症例数や死亡率が低い理由は不明であるが、握手やハグではなくお辞儀や会釈など日本独特の挨拶の仕方や、清潔な公共の場、マスク着用の習慣、国民皆保険制度などが重要な要因であると考えられている。しかし、本研究では、侵襲的人工呼吸を必要とする重症患者の死亡率は 42.1% であり、他の大規模研究の報告と同程度であることがわかった。イタリア・ロンバルディア州の ICU に入院した COVID-19 患者 3988 人を対象とした研究では、53.4% が院内で死亡した。また、COVID-19 の成人患者 2215 人を対象に米国内の 65 の病院で行われた研究では、39.5% が ICU 入室後 28 日目に死亡した。研究によって臨床現場や追跡期間が異なるため、死亡率が比較できない可能性はあるが、日本人の COVID-19 症例でも、重症化した患者の院内死亡率は決して低くない。

病院全体の死亡率が低かったことについては、いくつかの理由が考えられる。まず、イタリア、アメリカ、中国のコホートと比較して、我々の患者は高血圧、糖尿病、慢性肺疾患などの併存疾患の有病率が低かった。さらに、BMI 値が $30\text{kg}/\text{m}^2$ を超える患者の割合は 5% で、他の研究に比べて有意に低かった。驚くべきことに、本研究では併存疾患と病院での死亡率との間に関連性は認められず、この点において先行研究と矛盾していた。院内死亡患者の年齢は 50 歳以上で、平均年齢は 81.4 ± 9.1 歳であったが、死亡群における 2 つ以上の併存疾患を有する者の割合は 3.0% であった。つまり本研究はより健康な患者が含まれていた可能性があり、このことが院内死亡率の低さの一因だと考えられる。

BMI 値が高いほど、院内死亡率が高いことがわかった。さらに、60 歳以下の COVID-19 患者では、BMI が $30 \sim 34\text{kg}/\text{m}^2$ であることが入院率

の上昇と関連していた。慢性的な炎症や酸化ストレス、高サイトカイン血症、免疫調節障害などが脂肪組織を介したメカニズムとして考えられており、これらが急性の炎症性亢進状態につながる可能性がある。肥満に特化したデータがないため、これらのメカニズムを調べるにはさらなる調査が必要である。

ロピナビル/リトナビル、ステロイド剤の静注、抗凝固剤の静注の使用は、COVID-19 の潜在的な治療法と考えられているにもかかわらず、院内死亡リスクの増加と関連していたが、これは適応症による交絡のためと考えられる。また、臨床医は重度の疾患状態の患者にこれらの薬剤を投与する傾向があり、それが患者の治療成績を悪くしている可能性もあるといえる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究のデータには RT-PCR 検査の値が含まれていなかったため、患者が SARS-CoV-2 に対して陽性であったかどうかを確認することができなかった。そのため、本研究には誤分類を含んだ可能性がある。しかし、入院時に COVID-19 の ICD コードが存在している場合には COVID-19 の ICD コードを一次診断に含め、肺炎の ICD コードを一次診断に含めることで、誤分類のリスクを最小限にすることを試みた。さらに、一次診断で細菌性肺炎の診断は除外し、主診断と入院時の診断の記述は、すべて手作業で確認した。第二に、今回のデータは日本で得られたものであるため、医療制度の異なる他の国では今回の結果が一般化できない可能性がある。第三に、症状、検査データ、機能的状態など、潜在的な予測因子の一部に関するデータが得られなかった。第四に、生命維持療法を制限する終末期の決定に関する情報は、今回のデータでは得られなかった。最後に、退院後の長期的な追跡調査のデータはなく、そのため臨床結果は真のアウトカムイベントを反映していない可能性がある。

E. 結論

日本の COVID-19 患者 736 人を対象とした本観察

研究では、COVID-19による死亡率は4.5%と他国と比較して低かったが、侵襲的人工呼吸を受けた場合には42.1%に上昇した。年齢が高いこと、BMIが30kg/m²以上であることは、酸素補給の必要性と院内死亡率のリスクが高いことと関連していた。日本におけるCOVID-19の転帰に対する臨床的要因の影響をより完全に理解するためには、長期的な追跡調査とより大きなサンプルサイズが必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Tetsu O, Senri W, Kyunghee L, Kiyohide F. Predictors of adverse outcomes in patients with COVID-19 in Japan. (投稿準備中)

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

