

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

日本の肺炎で入院した高齢者におけるBMIとCD腸炎発症リスクの関係

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 鈴木 里彩 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 佐方 信夫 筑波大学 医学医療系 ヘルスサービスリサーチ分野 准教授

研究要旨:

○研究目的

CD 腸炎は入院期間の延長、医療費の高騰、合併症の発症等を通じて、患者のアウトカムのみならず医療全体に負担を生じる。諸外国では肥満が CD 腸炎の発症リスクであると言われているが、日本を含むアジア圏では肥満の割合が少なく、また人種により肥満と疾病の関係も異なるといわれている。本研究では、日本の高齢者を対象として、BMIとCD腸炎発症リスクの関係性について検討することを目的とした。

○研究方法

2014 年度～2015 年度の DPC データを利活用した後ろ向きコホート研究を行った。肺炎を主病名として入院した 65 歳以上の高齢者について、既知のCD腸炎とBMIとを共変量としてロジスティック回帰分析を行った。

○研究結果

対象の 221,242 人中、611 人がCD腸炎を発症した。BMI<18.5 kg/m²の低 BMI 群はCD腸炎の発症について、通常の BMI 群(BMI 18.5-24.9 kg/m²)より高いオッズ比を示した(odds ratio, 1.38; 95% confidence interval, 1.17-1.62, p <0.001)。一方、高BMI群(BMI > 25kg/m²)は低いオッズ比を示した(odds ratio, 0.63; 95% confidence interval 0.45-0.89, p <0.01)。

○結論

日本の高齢肺炎患者において、低BMIはCD腸炎の発症リスクであり、高BMIは保護的な因子であった。これは欧米諸国の傾向と合致しない結果であった。

A. 研究目的

クロストリジウム・ディフィシル腸炎（CD 腸炎）は代表的な院内感染症の 1 つであり、入院期間の延長、医療費の増加、死亡率の増加等、医療への負担が大きいことが知られている。既知のリスク因子として最大のもののは抗菌薬への曝露である。他に、医療・介護環境への曝露、重症の合併症があること、加齢などが重

要なリスクとして知られている。ひとたび高齢者が CD 腸炎を発症すれば、死亡率は跳ね上がり、入院期間の延長により、せん妄の発症や、廃用症候群の進行が起きえる。CD 腸炎発症リスクの高い集団を特定し、予防策に努めることはこうした患者と医療システム全体への負担を軽減する意味で重要である。

これまで、欧米を中心とする諸外国では肥満が

CD 腸炎のリスク因子として知られている。CD 腸炎発症群の BMI が非発症群より高いことや、BMI > 35 kg/m² の高 BMI 群では CD 腸炎が重症化しやすいこと、BMI > 40 kg/m² の超肥満群では 30 日再入院率と死亡率が高いことなどである。しかしながら、同様の議論がアジア圏においても正しいかはこれまで検証されていない。アジア圏では欧米ほど肥満患者が多くない上、高齢者ではなおのこと少ない。また、様々な疾患において、肥満と疾患との関係が人種により異なることが知られてきている。さらに、先述の研究では低 BMI と CD 腸炎の関係については触れられていない。よって、アジア圏の高齢患者における BMI と CD 腸炎の関係は未だ不明である。

本研究では、超高齢社会の日本における CD 腸炎と BMI の関係を検証することを目的とした。抗菌薬暴露を受ける最も頻度の高い群として、肺炎で入院した患者を対象とし、日本の急性期病院入院データベースである DPC データベースを用いて解析を行った。

B. 研究方法

データ源

2014年7月～2016年3月のDPCデータを用いた後ろ向きコホート研究である。

組み入れ基準・除外基準

肺炎を主病名 (ICD-10; J13, J14, J15, J18, J69) として入院した65歳以上の患者全員を対象とした。除外基準は以下の通り。

1. BMI、入院前の居住環境といった共変量に必要なデータが含まれていない
2. 2日未満の短すぎる入院、または100日を超える長すぎる入院
3. 抗菌薬を投与されなかったもの
4. 過去3か月以内に入院歴があるか、抗菌薬投与を受けているもの

肺炎で入院した患者283,249名のうち、除外条件を適用後、221,242名が解析の対象となった。

CD腸炎と共変量の定義

DPCデータの特性として、下痢等の臨床症状や、CD抗原・毒素迅速検査、便培養の結果といった生化学的検査結果はデータベースに収載されていないため、「CD抗原・毒素検査や便培養を実施後にCD腸炎の治療として使われる抗菌薬(※1)を投与されている」ことをもってCD腸炎発症と判断した。

※1 メトロニダゾール内服、静注、バンコマイシン内服(当時、フィダキソマイシンの保険収載なし)

DPCデータベースから、下記の共変量を得た。

- BMI 体重(kg)÷身長(m)²で計算
- 年齢
- 性別
- 入院前の居住地(施設、他院、在宅)
- Charlson comorbidity index
- 抗菌薬の種類
- 制酸剤の内服
- 化学療法の実施
- 人工呼吸器(※2)の利用

また、入院中の死亡と入院期間の情報を抽出した。

※2 非侵襲的陽圧喚起、挿管を伴う人工呼吸器使用のいずれも含む

使用された抗菌薬は、過去の文献におけるリスク評価に基づいて、CD腸炎発症の高リスク群と低リスク群に分類した。高リスク群には広域ペニシリン、セファロスポリン、キノロン、クリンダマイシンが含まれ、その他は低リスク群とした。

統計解析

患者属性について記述統計を行った後、CD腸炎発症群・非発症群の属性について2群比較を行った。単変量の比較においてはマン・ホイットニーのU検定を、カテゴリーデータについてはピアソンのχ²乗検定を行った。

さらに、BMIのCD腸炎発症リスクへの影響を調べるため、既知のリスク因子と単変量解析の結

果を考慮し、性別、年齢、Charlson comorbidity index、介護施設や他院からの入院、抗菌薬のリスク分類、制酸剤、人工呼吸器の使用についてカテゴリー化し、これらを共変量、CD腸炎発症をアウトカムとしてロジスティック回帰分析を行った。

最後に、CD腸炎発症群のみを対象として、BMIと死亡率の影響を検証した。死亡をアウトカムとして、性別、年齢、BMI、Charlson comorbidity index、施設や他院からの入院、人工呼吸器の使用を共変量としたロジスティック回帰分析を行った。

すべての統計解析は $P < 5\%$ を有意差とし、JMP Pro version 13.0 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。

研究倫理に関わる事項

本研究はヘルシンキ宣言に則って行われた。DPCはデータベース収載時点で匿名化されているため、対象者からの同意取得は行っていない。東京医科歯科大学の倫理審査で承認されている(承認番号M2000-788)。

C. 研究結果

221,242名の肺炎で入院した高齢者のうち、611名(0.3%)が入院中にCD腸炎を発症した。対象者全体の年齢中央値は83歳(IQR, 77-89歳)、56%が男性であった。BMIの中央値は 20.0 kg/m^2 (IQR, $17.4\text{-}22.7 \text{ kg/m}^2$)であった。CD腸炎発症群と非発症群のBMIの分布をTable 1に示す。高リスク群の抗菌薬が83.7%に使われており、うちわけは広域ペニシリン68.4%、次にセファロスポリン39.6%が多く使われていた。

単変量解析(Table 2)では、CD腸炎発症群では男性の割合が高く、人工呼吸器の使用、高リスク群の抗菌薬使用、制酸剤の使用の割合が多かった。また、Charlson comorbidity indexも高い傾向にあった。さらに、入院前に長期療養施設で生活していた割合が高かった。Table 3で示すように、CD腸炎発症群では院内死亡率が約3倍の32.6%、入院期間も3倍を超える中央値47日間であった。

CD腸炎発症をアウトカムとしたロジスティック回帰

分析の結果をTable 4に示す。BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ の低BMI群はCD腸炎発症リスクの増加と、BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ の高BMI群はCD腸炎発症リスクの低減と関係していた。他に、男性、人工呼吸器の使用、高リスク抗菌薬の使用、制酸剤の使用、長期療養施設からの入院がそれぞれ独立したリスク因子であった。BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ を超える肥満患者では3名しかCD腸炎を発症しなかったため、これらの肥満群におけるCD腸炎発症リスクについては十分に解析できていない。また、CD腸炎を発症した群において、死亡をアウトカムとしたロジスティック回帰分析では、低BMI群で40%ほど死亡率が高い傾向であった。

D. 考察

本研究では、日本の肺炎で入院した高齢患者において、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ の低BMIはCD腸炎発症のリスク因子であり、BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ の高BMIは保護的な因子であることが示された。日本においては、BMIとCD腸炎発症との関係は欧米諸国と異なるかもしれないという点が大きな発見である。BMIと疾患の関係性は、アジア圏と欧米諸国で異なることが知られている。過去の欧米での研究について層別解析の結果を参照すると、一部の報告では、BMI $20\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ においてはBMIが増加するに従ってCD腸炎の発症リスクは下がるが、高度肥満群(BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$)と低BMI群(BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$)ではかえって増加するJ字カーブが知られており、今回の結果は、日本と欧米諸国における体重分布の差を反映したものであると言えるかもしれない。

BMIとCD腸炎の発症がなぜ関係するのかについては、本研究から論じることはできない。1つには、BMIが栄養状態を反映する指標であるため、栄養状態が感染症に対する防御力に関わっている可能性がある。また、高齢者ではBMIが骨格筋量をよく反映することが知られている。骨格筋がミオカインの産生を通じて抗炎症作用を発揮することや、サルコペニア自体の感染症への脆弱性も報告されているため、それら

が今回の結果と関係している可能性もある。また、骨格筋量（サルコペニア）と腸内細菌叢の変化も報告されはじめており、腸内細菌叢の変化が CD 腸炎への感受性に関係しているのかもしれない。

本研究では、BMI25 以上の高 BMI は CD 腸炎の発症について保護的な因子であり、これは“obesity paradox”の一種とみることもできる。Obesity paradox とは、肥満が多くの疾患のリスク因子であるにも関わらず、その疾患を持つ集団をみると Obesity 群の予後が良いという現象であり、心疾患、呼吸器疾患、糖尿病、癌など多くの疾患で本現象が生じていることが知られている。その機序は明らかではないが、疾患をもたない市中高齢者においても 10 年生存率は BMI>25kg/m²の群でより良いことが知られており、今回の結果とも関連しているかもしれない。今回の研究で性差が CD 腸炎のリスク因子であったことについても、原因を推測することは困難だが、一部の過去研究で同様に男性において予後が悪いとする報告もあり、今後の研究が待たれる。

本研究の限界を述べる。まず、DPC データベースの特性から、バイタルサインや生化学検査の結果、入院前の処方薬等の情報を得ることができない。そのため、いくつかのリスク因子について解析に含めることができていない。また、BMI と CD 腸炎が関係する機序についての考察を深めることができない。これらの検証には、実際の患者集団において前向きコホート研究を実施する必要がある。また、CD 腸炎の発症について症状や検査結果で判断していないため、入院何日後に CD 腸炎を発症したか、即ち入院期間と CD 腸炎発症の関連について検討できていない。

本研究においては、日本で抗菌薬投与を受ける高齢者において、18.5 以下の低 BMI は CD 腸炎の発症リスクであることを明らかにした。肺炎が高齢者において再発の感染症であること、CD 腸炎発症時の患者本人、また医療システム全体への負担を考えると、高齢者医療において、健康的な BMI を維持することも重要といえるだろう。

E. 結論

本研究により、日本で肺炎を主病名として入院し抗菌薬投与を受ける65歳以上の高齢者において、低 BMI は CD 腸炎発症の独立したリスク因子であることが示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Risa Suzuki, Nobuo Sakata, and Kiyohide Fushimi. (2022). Association of body mass index with *Clostridioides diffidile* infection among older patients with pneumonia in Japan. *Geriatrics & Gerontology International*. 2022; 22: 63-67. doi:10.1111 /ggi.14316

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

Table 1. CDI incidence stratified by obesity classification (World Health Organization) ¹²

	BMI (kg/m ²)	Number of patients	Patients with CDI (%)
Underweight	<18.5	78157	280 (0.36)
Normal weight	18.5-24.9	118246	294 (0.25)
Pre-obesity	25-29.9	21532	34 (0.16)
Obesity class I	30-34.9	2799	2 (0.07)
Obesity class II / III	≥35	508	1 (0.20)

CDI, *Clostridioides difficile* infection; BMI, body mass index

Table 2. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with CDI and patients without CDI

	Patients with CDI	Patients without CDI	P-value
	N 611	N 220,631	
Sex (male), n (%)	404 (66.1)	123,813 (56.1)	<0.001 [†]
Age (years), median (IQR)	84 (77-88)	83 (77-89)	0.41 [‡]
<75	107 (17.5)	41,813 (19.0)	0.05 [†]
75-84	216 (35.4)	81,419 (36.90)	
85-94	261 (42.7)	83,651 (37.9)	
≥95	27 (4.4)	13,748 (6.2)	
BMI (kg/m ²), median (IQR)	18.9 (16.3-21.2)	20.0 (17.4-22.7)	<0.001 [‡]
<18.5	280 (45.8)	77,877 (35.3)	<0.001 [†]
18.5-24.9	294 (48.1)	117,952 (53.5)	
≥25	37 (6.1)	24,802 (11.2)	
CCI, median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.17 [‡]
0	162 (26.5)	62,239 (28.2)	0.06 [†]
1	202 (33.1)	78,270 (35.5)	
2	166 (27.2)	49,053 (22.2)	

≥ 3	81 (13.2)	31,069 (14.1)	
Admission from long-term care facilities, n (%)	230 (37.7)	55,458 (25.1)	<0.001 [†]
Chemotherapy	5 (0.8)	1417 (0.6)	0.59 [†]
Antibiotics, n (%)			
Broad-spectrum penicillin	412 (67.4)	151,002 (68.4)	0.59 [†]
Cephalosporin	248 (40.6)	87,326 (39.6)	0.61 [†]
Quinolones	147 (24.1)	47,131 (21.4)	0.10 [†]
Clindamycin	33 (5.4)	4535 (2.1)	<0.001 [†]
Low risk	67 (11.0)	35,948 (16.3)	<0.001 [†]
High risk	544 (89.0)	184,683 (83.7)	<0.001 [†]
PPI use, n (%)	256 (41.9)	63,179 (28.6)	<0.001 [†]
Use of assisted mechanical ventilation, n (%)	101 (16.5)	8505 (3.9)	<0.001 [†]

CDI, *Clostridioides difficile* infection; BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; PPI, proton pump inhibitor; SD, standard deviation; IQR, interquartile range

[†] Pearson Chi-square test

[‡] Mann-Whitney U test

Table 3. Clinical outcomes of patients with CDI and those without CDI

	Patients with CDI N 611	Patients without CDI N 220,631	P-value
Mortality, n (%)	199 (32.6)	22,544 (10.2)	<0.001 [†]
Length of stay (days), median (IQR)	47 (29-68)	14 (9-25)	<0.001 [‡]

CDI, *Clostridioides difficile* infection; SD, standard deviation

[†] Pearson Chi-square test

[‡] Mann-Whitney U test

Table 4. Logistic regression analysis of independent risk factors for CDI

Risk factors	Odds ratio	95% CI	P-value
Sex (male)	1.66	1.39-1.97	<0.001
Age (years)			
65-84	ref.		
≥85	1.10	0.94-1.30	0.24
BMI (kg/m ²)			
<18.5	1.38	1.17-1.62	<0.001
18.5-24.9	ref.		
≥25	0.63	0.45-0.89	0.01
CCI			
0-1	ref.		
≥2	1.13	0.96-1.33	0.14
Admission from long-term care facilities	1.73	1.46-2.06	<0.001
Antibiotics			
Low risk	ref.		
High risk	1.88	1.45-2.42	<0.001
Proton pump inhibitors use	1.59	1.35-1.87	<0.001
Use of assisted mechanical ventilation	4.60	3.69-5.75	<0.001

CDI, *Clostridioides difficile* infection; BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CI, confidence interval

