

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感染流行が脳梗塞患の緊急入院に与えた影響に関する研究

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 谷 拓朗 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 今井 志乃ぶ 東京薬科大学 薬学部 医薬品安全管理学教室 准教授

研究要旨:

○研究目的

COVID-19 感染症の流行が日本の脳卒中患者の緊急入院に及ぼす影響と、それに伴う入院後の脳卒中における死亡者数や重症度の変化を明らかにすることである。

○研究方法

2018年4月1日から2020年9月30日までの間に、全国の794の急性期病院において脳卒中で入院した175,166名の成人患者のDPCデータを使用し、COVID-19流行による緊急事態宣言前後の入院患者数、ベースライン特性、重症度を評価した。主なアウトカムは、入院後の死亡者数、24時間以内死亡者数とし、Interrupted time series regression (ITS)を用いてモデル化し評価をおこなった。

○研究結果

緊急事態が宣言された4月および5月に入院した患者と、昨年同時期に入院した患者のベースライン特性には、COVID-19流行前とCOVID-19流行時で差はなかった。

ITS解析では、COVID-19感染流行時時に入院後24時間以内の死亡者数が増加していた(リスク比[RR]=2.80、95%信頼区間[CI]:2.40-3.27、 $P<0.001$)しかし、全体の死亡者数では変化がなかった(死亡数リスク比[RR]=0.97、95%信頼区間[CI]:0.90-1.03、 $P=0.287$)。入院患者数に関して変化は見られなかったが(リスク比[RR]=0.96、95%信頼区間[CI]:0.90-1.02、 $P=0.159$)、入院患者の意識障害に関しては、COVID-19流行期の方がCOVID-19非流行期よりも重度であり、有意な差があった(JCS3:リスク比[RR]=1.16、95%信頼区間[CI]:1.04-1.28、 $P=0.005$)。

○結論

日本においてCOVID-19感染流行によって入院後24時間死亡者が増加し、重症度が高くなっていた。しかし、入院患者数や全体のベースライン特性に変化はなく、全体の死亡数も差がなかった。

A. 研究目的

2019年12月、中国の武漢市で重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の最初の症例が報告された。COVID-19は急速に拡大したのが特徴で、世界各地でさまざまな予防策が実施された。日本では、2020年8月時点で、COVID-19の確定症例が67,077例報告されている。COVID-19への様々な感染対策により、海外の救急病院では入院率が減少し、日本の都市部でも同様に救急病院の入院率が減少していることが報告されている。

脳卒中は、世界の死亡原因の第2位、日本の死亡原因の第4位であり、緊急入院の原因としてもよく知られている。脳卒中発症直後の適切な治療は生存率の向上に寄与し、脳卒中発症からの処置や入院までの時間が生命予後に関わってくる。したがって、COVID-19感染流行による発症からの入院の遅れが特に脳卒中患者において疾患の重症度悪化や死亡者数の増加などの影響を受けやすいと考えられる。

日本政府は、COVID-19の拡散を防ぐために様々な戦略を実施し、2020年4月7日から5月25日まで、政府は緊急事態を宣言した。国民は自宅待機や遠隔地での作業を求められ、大規模なイベントは中止または延期された。また、日本政府は、医療機関や旅行先での感染拡大を防ぐために、発熱症状などがある場合は、医療機関に連絡してから受診するように指導されていた。非常事態宣言中は、感染者数の増加が一時的に鈍化したが、非常事態宣言後、感染者数は再び増加した。

COVID-19に焦点を当てた過去の研究では、ロックダウン中に循環器系の救急診療科を受診する数が有意に減少したことが示されている。パンデミックへの恐怖が、症状があっても入院を避けるなど、患者の行動に変化をもたらした可能性がある。過去の他の感染症流行時の研究では、2003年に中東呼吸器症候群（MERS）が最大規模で発生したことにより、医療へのアクセスが制限され、全体の入院率が低下し、医療サービスの利用が大幅に減少したことが明らかにされている。

日本の一地域での救急車活性化データによると、2020年前半の緊急通報の割合は、2019年の同時期よりも低くなっており。また、地域レベルのCOVID-19流行時の脳卒中緊急入院に関する研究では、脳卒中の緊急入院数の減少が示されている。COVID-19の感染により、日本全体で脳卒中患者の医療機関へのアクセス率が低下し、死亡率に影響を与えている可能性がある。

本研究の目的は、COVID-19の流行が日本全体の脳卒中患者の救急病院への入院に与える影響と、脳卒中の重症度と死亡者数の変化を明らかにすることである。

B. 研究方法

本観察研究では、日本の診断群分類データベース（DPC）の情報を使用した。2018年4月から2020年8月までに救急外来に入院していた脳卒中患者のデータを用いた。

本研究は、2018年4月から2020年8月までの入院時に、脳梗塞（CI）、脳出血（CH）、くも膜下出血（SH）と診断された入院患者のデータを抽出した。CI（I63）、CH（I61）、SH（I60）の識別には、国際疾病分類10の診断コードを使用しました。20歳以上で、救急外来を受診した患者を対象とした。30日以上入院した患者は除外した。

主要アウトカムは、入院患者数、入院後死亡者数、入院後24時間死亡者数、入院後意識レベル、在位日数、退院時 modified Rankin scale(mRS)とした。

統計解析は、記述統計に関して2019年4月～5月と2020年4月～5月の脳卒中患者の特徴の違いを、離散変数と連続変数について、カイ二乗とt検定を用いて分析した。また、両群の効果の大きさを測るためにSMDを算出した。ベースラインの特性は、COVID-19流行期とCOVID-19流行期以前の間は無視できる不均衡を示すと考えられる絶対標準化差 $\leq 10\%$ で比較した。

次に、脳卒中緊急入院患者数、JCSの各レベル（1, 2, 3）における脳卒中入院患者数、死亡

者数、24時間以内の死亡者数の月別推移に対してITSを用いてモデル化した。すべてのモデルのリンク関数として、ポアソン分布を用いた。緊急事態が宣言された月を介入が行われた時点とし、それ以降のすべての月を介入後とした。レベル変化モデルを仮定したので、このモデルではスロップ変化は考慮していない。ITSで使用されたすべての結果変数は、Dickey-Fuller検定を用いてユニットルーフかどうかを調べた。また、経年変化をコントロールするために、年と季節の固定効果項を入れた。季節性とトレンドについてモデルを確認・調整した後、自己相関と部分自己相関をプロットして残差の自己相関を確認した。AICを用いて各モデルを調整し、最もフィットしたモデルを採用した。

検定はすべて両側検定とし、有意性の閾値は $P < 0.05$ とした。統計解析は、R statistical software, version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて行った。

C. 研究結果

2018年4月から2020年8月にかけて、日本国内794病院の合計175,166人が本研究の対象となった。COVID-19の発生により緊急事態が宣言されたときの入院患者数は、4月が6,040人、5月が6,444人。2019年の同時期の入院患者数は、4月が6197人、5月が6828人だった。

緊急事態が宣言された4月と5月に入院した患者と、昨年同時期に入院した患者の病院前のベースライン特性は病院前のすべてのベースライン変数において、COVID-19流行前とCOVID-19流行時の間に差がなかった。各年齢層20~44歳、45~54歳、55~64歳、65~74歳、75~84歳、85歳以上で有意かつ有効な差は見られなかった。(COVID19流行前 vs 流行時(20~44歳、45~54歳、55~64歳、65~74歳、75~84歳、85歳以上): 328,936,1498,3193,4008,3062 vs 301,824,1452,3067,3868,2972, SMD=0.025, $P=0.564$)。脳卒中の発症日カテゴリーでも3日以下、4~7日、8日以上、無症候性においてCOVID-19流行前とCOVID-19

流行時では、有意ではあるが効果的な差が見られた。(COVID19流行前 vs 流行時(3日以下、4~7日、8日以上、無症候性): 12103,544,221,128 vs 11739,472,176,72, SMD=0.08, $P<0.001$)

脳卒中疾患別の脳卒中、脳梗塞、くも膜下出血のカテゴリーでは、COVID-19の流行前とCOVID-19の流行時との間に、有意ではあったが効果的な差はなかった(COVID19流行前 vs 流行時(CI, CH, SH): 9623,2768,634,128 vs 8843,2915,722, SMD=0.045, $P<0.001$)。

アウトカムに関してCOVID-19の流行時期別のJCS、LOS、死亡者数、24時間以内の死亡者数、退院時mRS、退院数の平均値を解析した。COVID-19流行期とCOVID-19流行期以前では、JCS見当識スコアに有意な有効差があり、COVID-19流行時には重度の見当識障害で入院する患者が多かった。COVID19流行前 vs 流行時(JCS0, JCS1, JCS2, JCS3): 5362,5090,1368,1205 vs 4334,5169,1448,1533 SMD=0.148, $P<0.001$)。退院時のmRSと死亡者数は、COVID-19流行時と流行前では、有意な差はあっても効果的な差はなかったが、入院時の24時間以内の死亡者数には有意で効果的な差があった(COVID19流行前 vs 流行時: 184 vs 518, SMD=0.167, $P<0.001$)。また、退院先のカテゴリーでも、他の病院に転院する患者が多く、有意かつ効果的な差が見られた(COVID19流行前 vs 流行時(自宅、施設、病院、その他): 6637,747,4234,1407 vs 5744,589,4560,1591, SMD=0.122, $P<0.001$)。

2018年4月から2020年8月までの脳卒中患者数のInterrupted時系列分析では、COVID-19流行前とCOVID19流行時では、ITSで調整した入院後24時間以内の死亡者数が有意に多かった。(24時間死亡リスク比[RR]=2.80, 95%信頼区間[CI]: 2.44-3.22, $P<0.001$)。しかし、死亡者数の変化はなかった。(死亡数リスク比[RR]=0.97, 95%信頼区間[CI]: 0.90-1.03, $P=0.287$)。

脳卒中緊急入院患者数に関してはCOVID-流行前後で有意な変化はなかった(リスク比[RR]=0.96, 95%信頼区間[CI]: 0.90-1.02, $P=0.159$)。

重症度に関しては JCS3 のみ有意差があり、脳卒中救急患者の意識障害は COVID-19 流行時の方が COVID-19 流行前よりも重度であった。(JCS3 リスク比[RR]=1.36、95%信頼区間[CI]:1.26-1.56、 $P<0.001$)。

ITS で使用されたすべての変数に単位根は見られなかったが、季節変動があるため、ITS モデルに調和調整項を挿入した。調整モデルでは、自己相関および部分自己相関は見られなかった。

D. 考察

本研究では、COVID-19 流行期の脳卒中緊急入院患者は、重症度が高くなり、入院後24時間以内の死亡者数が増加していた。しかし全体の死亡数や入院患者数、年齢、性別、依存症などの特性に変化はなかった。このことから、COVID-19 流行により、脳卒中を発症して救急病院に入院する患者層は変わらなかったが、救急入院時の重症度が高まったことが示唆された。

本研究では、COVID-19 感染流行前と比較して COVID-19 流行時には、入院時の意識レベルが高い患者や入院後24時間以内の死亡者数が増加しており、緊急入院時の脳卒中患者の重症度が高いことが明らかとなった。COVID-19 流行時期の緊急入院に関する心不全患者の先行研究では、COVID-19 感染症の流行時に入院患者の重症度が低下したと報告されている。この研究では、心不全患者が COVID-19 の感染を恐れて入院を回避したため、入院件数が減少したと述べている。本研究の結果では、COVID-19 流行時の入院時の重症度という点で、前述の研究の結果と一致していなかった。これは心不全と脳梗塞では入院に至る病態にも違いがあり、患者が入院を抑制できる状態であった可能性がある。また、本研究比べ、観察期間が短く、調査期間後に治療が抑制された患者が増加した可能性もあり、単純に比較するのが難しい。

日本における COVID-19 流行時の救急病院入院に関する過去の研究では、脳卒中発症から救急病院への搬送までの時間に差はなかった。本研究でも、ベースラインで示した発症日に違いはなく、これらの結果から、入院時の COVID-19 感染症流行の重症度

は、脳卒中患者が医療機関にアクセスする前の患者の状態に影響される可能性が示唆された。

脳卒中患者の緊急入院数に関しては COVID-19 流行前と比較して入院患者数が減少は起きなかった。この結果は、他の日本での先行研究の結果と一致しなかった。この理由としては、大きく2つのことが考えられる。第一に、先行研究は単一の施設で、COVID-19 の感染者数が比較的多い地域で行われており、COVID-19 の流行の影響を強く受けている可能性があった。本研究では、日本の全人口の約半分をカバーするデータを使用し、日本全体で COVID-19 感染が増加している緊急事態宣言後の影響を調べたため、日本の異なる地域で COVID-19 の影響に変化があった可能性がある。2つ目の理由は、先行研究では観察期間が数ヶ月と短く、毎年の季節変動などが考慮されていなかった。本研究では、使用した期間は2018年4月から2020年8月までの約2年間のデータであり、季節変動を考慮した分析も行った。脳卒中患者数は季節的に変動することが知られていたため、長期的な変動を考慮する必要があり、本研究と先行研究では異なる結果となった。

カナダで2020年の COVID-19 流行期と2019年の COVID-19 非流行期を比較した先行研究では、本研究と同様に脳卒中緊急入院患者数の変化が確認されなかった。しかし、脳卒中予防クリニックへの紹介率は低下し、入院に至らない TIA などの軽度症状の患者数は減少していた。本研究では確認できないが、日本でも入院に至らない軽度の症状の患者さんが減少している可能性がある。

本研究では、脳卒中入院時の重症度に関して意識レベル情報を使用したが、血栓溶解療法などの治療や CT、MRI などの検査情報が考慮されていないため、脳卒中の重症度などの患者の状態を正しく判断できず、情報に偏りが生じた可能性がある。しかし、24時間死亡者数などのデータなどからも入院時の重症度が高くなっていたことは明らかである。

本研究では COVID-19 の流行感染の影響はおそらく地域の病院ごとに変化した可能性がある。対象人数の不足から階層的な分析が行えなかったが、今後、COVID-19 患者受け入れ情報なども含め地域病院ご

との影響を考慮した分析を行う必要がある。

E. 結論

本研究では、日本において COVID-19 感染流行によって入院後24時間死亡者が増加し、重症度が高くなっていた。しかし、入院患者数や全体のベースライン特性なく全体の死亡者数との関連はなかった。以上のことからより脳卒中患者への適切な入院対応が行われていたと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Takauki Tani, Shinobu Imai, Kiyohide Fushimi,

Impact of the COVID-19 pandemic on emergency admission for stroke patients: a cohort study 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

