

博士論文

DPC データベースを用いた重症救急患者の臨床疫学研究

麻生 将太郎

I. 要旨	3
II. 序文	4
III. DPC データベース	8
IV. 研究①：経皮的心肺補助装置を使用した患者の院内死亡率と離脱成功率	11
V. 研究②：心疾患患者の経皮的心肺補助装置使用下での大動脈バルーンパンピングの効果	28
VI. 研究③：鈍的外傷による体幹の出血に対する大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断の比較	42
VII. DPC データベースを用いた重症救急患者の臨床疫学研究の利点と欠点	58
VIII. 結語	60
IX. 謝辞	61
X. 引用文献	62

I. 要旨

重症救急患者の症例は少なく、まとまった症例数の臨床疫学研究はほとんどない。本研究では、重症救急患者の入院中のアウトカムを評価する目的で、DPCデータベースを用いて臨床疫学研究を行った。経皮的心肺補助装置の記述疫学、経皮的心肺補助装置使用下の大動脈バルーンパンピングの効果、重症外傷に対する大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術の比較を行った。DPCデータベースを用いることにより十分な症例数が確保でき、死亡などのアウトカムを比較することが可能であった。本研究の限界として、データベースの性質上、入力されているデータは日単位であり、時間単位でのデータは取得できない。また、データの欠損値の対応にも課題が残った。

II. 序文

死亡率の高い重症救急患者は一般に症例が少なく、まとまった症例数を集めた臨床疫学の研究は少ない。症例報告は珍しい経過や新しい試みなどを克明に報告し、情報共有することが目的である。一方、大規模研究は同じ疾患の患者を集め、症状や治療への反応の違いを記述・分析する。最も重症度の高い患者はさらに症例数が少なく、症例報告は散見されるものの、症例シリーズ研究の分析疫学的研究は少ない。そのため、生命予後などに関するデータが不十分のままである。

一般に、ランダム化比較試験が治療の効果を評価するには最も適している。しかし重症救急疾患では、患者個人単位の治療割り付けを行うランダム化比較試験を行うことは通常困難である。クラスター・ランダム化比較試験は、個人単位の治療割付を行わずに、施設単位で治療を割り付ける[1]。しかし重症救急疾患は症例数が少ないことから、クラスター・ランダム化比較試験を行うにも施設数が多く必要であり、費用が膨大になるため、やはり実行可能性が低い。

一方、近年になりリアルワールドデータベースを利用した臨床疫学研究の普及が著しい[2]。リアルワールドデータベースの一類型である保険データベースが整備され、それらを研究目的で二次利用することが可能となってきた。

保険データベースには、レセプト情報・特定健診等情報 データベース

(NDB)、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベース、JMDC データベースなどがある。保険データベース以外の大規模データベースとしては、患者登録型データベース（日本外傷データバンクなど）がある（Table 1）。JMDC データや NDB は患者の重症度が低い。また、外傷データバンクは重症度となる変数を含み、外傷の臨床研究を行うための様々な変数が充実しているが、調整因子となる変数やアウトカムとなる変数に欠損値が多く含まれている。また、対象疾患が外傷に限定されている。一方で、DPC データベースは重症度を含み、欠損値は少ないデータベースである。[3]。DPC データベースを用いた臨床研究が、救急領域も含め複数の領域で多数報告されている[4]。DPC データベースには、診療報酬明細書（いわゆるレセプト）情報の他に、様式1といわれる入退院情報および臨床情報も含まれる。病名は、主病名、入院の契機となった病名、医療資源を最も投入した病名、入院時併存症、入院後合併症が区別さ

れ入力されている。また、身長、体重、入院時の意識状態、搬送手段・入院目的、退院時転帰、重症度（がんの Stage、Hugh-Jones 分類、NYHA 分類、Killip 分類、A-DROP score、Child-Pugh 分類、急性膵炎の重症度分類）などの臨床情報が含まれている。

しかし、DPC データベースはもともと臨床研究のために集められたデータベースではないため、臨床研究に必要な情報がすべて記録されているわけではない。血液検査、生理学的検査、放射線検査の結果や、vital sign のデータは存在しない。

死亡率の高い重症の救急患者については、本研究では、リアルワールドデータを用いた臨床研究の限界を踏まえつつ、その利点を生かして、死亡率の高い重症の救急患者を対象としたいくつかのクリニカルクエスチョンに答えるデータ分析を実施した。

Table 1. Characteristics of the selected large-scale databases in Japan

	JMDC Claims Database	NDB	DPC データ	日本外傷データベース (JTDB)
収集元	国内の保険者	審査支払機関 社会保険診療報酬支払基金	DPC 病院	JTDB 参加病院
収集対象	特定の健保加入者	全国民	DPC 病院入院患者	AIS3 以上の患者
データ規模	数百万人	1 億 2000 万人	1000 万人(2017)	17 万人 (2014-2018)
患者の重症度	なし	なし	あり	あり
利用方法	データを研究者に提供	<ul style="list-style-type: none"> ・データを研究者に提供 ・アクセスポイントを提供 	所定の場所で解析	データを研究者に提供
他 DB とのリンク	不可	不可	不可	不明

III. DPC データベース

DPC データは診断群分類システムを基にした入院医療費の包括支払制度に関連するデータで、患者の基本情報（様式 1）と診療行為明細情報（EF ファイル）が含まれる[3]。様式 1 には、International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)に基いた主傷病名、入院契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、医療資源を 2 番目に投入した傷病名、入院時併存傷病名、入院後発症疾患名の傷病名の他に、年齢、性別、入退院日、身長、体重、退院時転帰、各疾患の重症度分類などが含まれる。EF ファイルには特定入院料や、入院中に施行された処置や手術などの医療行為、薬剤、投与量などの診療情報が含まれる。

本研究は、厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班が保有する DPC データベースを用いて、後ろ向きコホート研究を行った。DPC データ調査研究班は厚生労働科学研究費補助金の指定研究班で、医療機関に個別に同意を取得し、守秘義務契約を結び、DPC データベースを独自に取得している。DPC データ調査研究班に参加した施設数は 1200 病院以上で、80%以上の三次救急医療機関を含んでいる。入院件数は年間 700 万件を超え、日本の急性期入院患者の約 50%である。医療機関では、患者氏名などの個人を特定する情報を削除し、SSL 暗号化通信を用いて研究班に送信される。収集されたデータは、東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室内にあるサーバーに保管される。サーバー室の入退室は厳重に管理されている。このデータで研究する研究者は、同教室内で

しか解析を行うことができない。個人データの持ち出しは禁止され、解析後に集計された結果のみを同教室のスタッフがチェックした上で、解析結果のコピーを研究者が取得することができる。研究のすべては東京大学の倫理委員会で承認され、匿名データのため個別の症例の同意取得は省略された。

DPC データベースを用いて、死亡率の高い救急患者の臨床疫学研究を実施した。はじめに経皮的心肺補助装置を使用した患者の記述疫学研究を行った（研究①） [5]。次いで、2つの治療効果比較研究を行った（研究②、③） [6, 7]。

【研究①：経皮的心肺補助装置を使用した患者の院内死亡率と離脱成功率】

【研究②：心疾患患者の経皮的心肺補助装置使用下での大動脈バルーンポンピングの効果】

【研究③：鈍的外傷による体幹部出血に対する大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断の比較】

IV. 研究①：経皮的心肺補助装置を使用した患者の院内死亡率と離脱成功率

背景と目的

経皮的心肺補助装置は、重度の心原性ショック、肺塞栓、低体温、急性薬物中毒の重症患者に対して生命維持の目的で使用される装置の1つである[8, 9]。

経皮的心肺補助装置は、原疾患に対する治療の効果が認められるまで、救命を目的として一時的に使用される補助的手段である。

経皮的心肺補助装置を使用した重症の心原性ショックの死亡率について、報告されているデータは24–64%とばらつきが大きい。これは報告ごとに患者背景や臨床的背景が異なることが関係している。また、いずれの先行研究も対象者が少ない（15–202人）ことが研究の限界である[10, 11, 20, 21, 12–19]。

The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) のガイドラインでは、経皮的心肺補助装置を使用した心原性ショック患者の退院率は40%であると報告している[22]。しかし、心原性ショック以外の疾患に対する経皮的心肺補助装置の効果を検証した研究はほとんどない。低体温に対する経皮的心肺補助装置の効果を検証した先行研究の症例数は24–68人にとどまっている[23–26]。

そこで本研究では、DPC データベースを用いて、種々の原因により経皮的心肺補助装置を導入された患者の院内死亡率、および経皮的心肺補助装置からの離脱率を調べた。

方法

本研究は2010年7月1日から2013年3月31日までに退院した患者のデータを使用した。

経皮的心肺補助装置を使用した患者をDPCデータベースから抽出した。対象者は、その中で、19歳以上で入院時に心疾患（ICD-10: I05-I08, I20-22, I33-35, I40-42, I46, I49-51）、肺塞栓（I26）、低体温（T68）、中毒（T36-65）、外傷（S\$, T0）のいずれかに診断された患者である。急性呼吸促迫症候群（ICD-10: J80）の患者は、呼吸不全の治療目的で経皮的心肺補助装置を使用しているため対象者から除外した。

背景因子は年齢、性別、Body mass index (BMI)とした。心原性ショックの患者は年齢を19-39歳、40-59歳、60-79歳、80歳以上の4つに分類した。BMIは痩せ (<18.5 kg/m²)、標準 (18.5-24.9 kg/m²)、過体重 (25.0-29.9 kg/m²)、肥満 (≥ 30.0 kg/m²) に分けた。心肺停止の有無についても分類した。hospital volume は各病院における経皮的心肺補助装置を使用した患者数の各年度の平均値と定義した。hospital volume は3 カテゴリー (high volume, middle volume, low volume) に分類し、各々のカテゴリー内の患者数がほぼ一致するようにし閾値を設定した。ICD-10を基に、予後予測因子である心筋炎 (I40)、慢性腎不全 (N18)、肝不全 (K70-77)、中枢神経障害 (G09-46, G80-81, S06) の病名を抽出した[27]。主要アウトカムは院内死亡率とした。副次アウトカムは心肺補助装置からの離脱率とした。離脱した日は、経皮的心肺補助装置使用の終了日とした。

データはパーセントと総数、あるいは平均と標準偏差で表示した。カイ二乗検定と Fisher の正確検定は割合の比較の際に用いた。心原性ショックの患者では、院内死亡率を従属変数とする多変量ロジスティック回帰を行い、同時に病院内のクラスタリングを調整ために一般化推定方程式 (generalized estimating equation) に適合させた[28]。共変量は SAVE スコアの要素、hospital volume、大動脈バルーンパンピング、肺動脈カテーテルの使用、持続腎代替療法とした[27]。SAVE スコアは経皮的心肺補助装置を使用した心原性ショック患者の予後予測スコアで、年齢、体重、病因、既往歴、血圧などの項目でスコアリングされ、SOFA スコアや APACHE II スコアよりも識別能が良い[27]。BMI と経皮的心肺補助装置を使用するまでの人工呼吸期間に欠損値が認められたため、多重代入法を用いて欠損値補完を行った。具体的には、Markov chain Monte Carlo アルゴリズムを用いて、欠損値を置き換えた 20 セット作成し、各セットによる推計値を統合した[29, 30]。P 値は 0.05 未満で統計学的に有意とみなした。IBM SPSS version 22.0 で統計解析を行った。

結果

5263 人の経皮的心肺補助装置を使用した患者を同定した。背景因子は Table 2 に示している。心原性ショックの患者 (n=4658) が最も多かった。肺塞栓では男性の割合が心原性ショックの患者よりも少なかった。各群の平均年齢は 45.9 - 68.7 歳であった。院内死亡率は 62.0 - 73.6%であった。心原性ショック患

者の BMI の欠損値は 21.2% (986/4658) であった。なお、心疾患のうち ICD10 コードが I06 に該当する患者はいなかった。

Table 3 は院内死亡率と経皮的心肺補助装置からの離脱率を 5 つの病因毎に示している。全患者の 34.6%が経皮的心肺補助装置を使用中に死亡し、37.9%が経皮的心肺補助装置を離脱後に死亡し、26.5%は経皮的心肺補助装置を離脱した後に退院した。

Table 4 は心原性ショックの 7 つの病因毎の院内死亡率と経皮的心肺補助装置からの離脱率を示している。心不全 (31.1%) と心筋炎 (41.9%) は経皮的心肺補助装置からの離脱後の退院割合が虚血性心疾患 (20.3%) よりも有意に高かった。心原性ショックの患者では、経皮的心肺補助装置からの離脱後の死因として、心不全が 580 人 (30.9%)、感染症が 169 人 (9.0%)、出血が 135 人 (7.2%)、脳血管疾患が 79 人(4.2%)、呼吸不全が 76 人 (4.1%)、多臓器不全が 248 人 (13.2%)、その他が 211 人(11.3%)であった。377 人 (20.1%) は死因が不明であった。心原性ショックにおいて、抗凝固薬の種類はヘパリンが 3794 人 (81.5%)、ダルテパリンが 32 人 (0.7%)、アルガトロバンが 35 人 (0.8%)、欠損値が 797 人 (17.1%) であった。出血が起こった割合は、ヘパリンで 808 人 (21.3%)、ダルテパリンで 13 人 (40.6%)、アルガトロバンで 8 人 (22.9%) であった。2 人が補助人工心臓を適用された。入院から経皮的心肺補助装置を受けるまでの期間は、当日が 2904 人(62.3%)、1 日以内 228 人 (4.9%)、2-6 日が 589 人 (12.6%)、7 日以上が 937 人 (20.1%) であった。

Table 5 は心肺停止の有無で分けた心原性ショックの患者を7つの病因毎に示している。心肺停止を認めた群では院内死亡率は60.9 - 100%で、心肺停止を認めなかった群では54.9 - 77.0%であった ($P < 0.001$)。心不全 (70.5% vs 77.1%, $P < 0.05$) と心筋症 (64.9% vs 71.7%, $P < 0.05$) では心肺停止を認めなかった群では有意に院内死亡率が低かった。

Table 6 は心原性ショックで経皮的な心肺補助装置を使用した患者の各カテゴリーの院内死亡率を示している。性別や hospital volume は院内死亡率と関連を認めなかった。

Table 7 は多重代入法を用いた院内死亡率に対する多変量ロジスティック回帰の結果である。高齢、やせ、肥満は死亡と関連を認めた。hospital volume は死亡と関連を認めなかった。

Table 2. Baseline Characteristics (n = 5263)

	Cardiogenic shock (n = 4658)	Pulmonary embolism (n = 353)	Hypothermia (n = 99)	Poisoning (n = 50)	Trauma (n = 103)
Male, n (%)	3399 (73.0)	131 (37.1)	63 (63.6)	24 (48.0)	73 (70.9)
Age, mean (SD)	64.8 (13.7)	60.6 (15.6)	68.7 (15.2)	45.9 (18.1)	56.4 (20.8)
Death, n (%)	3429 (73.6)	226 (64.0)	65 (65.7)	31 (62.0)	66 (64.1)

SD; standard deviation

Table 3. In-hospital death and weaning from VA-ECMO in patients with each of six etiologies.

	All	In-hospital death under VA-ECMO	Transferred to other hospitals with VA- ECMO	Weaning from VA-ECMO	
				Discharged after weaning from VA- ECMO	In-hospital death after weaning from VA-ECMO
All, n (%)	5263	1823 (34.6)	51 (1.0)	1395 (26.5)	1994 (37.9)
Cardiogenic shock, n (%)	4658	1554 (33.4)	44 (0.9)	1185 (25.4)	1875 (40.3)
Pulmonary embolism, n (%)*	353	151 (42.8)	7 (2.0)	120 (34.0)	75 (21.2)
Hypothermia, n (%)*	99	49 (49.5)	0 (0.0)	34 (34.3)	16 (16.2)
Poisoning, n (%)**	50	22 (44.0)	0 (0.0)	19 (38.0)	9 (18.0)
Trauma, n (%)*	103	47 (45.6)	0 (0.0)	37 (35.9)	19 (18.4)

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation

*p < 0.001 In-hospital death after weaning from VA-ECMO vs. cardiogenic shock

**p < 0.05 In-hospital death after weaning from VA-ECMO vs. cardiogenic shock

Table 4. In-hospital death and weaning from VA-ECMO in patients in the cardiogenic shock group

	All	In-hospital death under VA-ECMO	Transferred to other hospitals with VA-ECMO	Weaning from VA-ECMO	
				Discharged after weaning from VA-ECMO	In-hospital death after weaning from VA-ECMO
Ischemic heart disease, n (%)	1968	725 (36.8)	12 (0.6)	400 (20.3)	831 (42.2)
Heart failure, n (%)*	1621	488 (30.1)	18 (1.1)	504 (31.1)	611 (37.7)
Valvular disease, n (%)	640	246 (38.4)	5 (0.8)	142 (22.2)	247 (38.6)
Myocarditis, n (%)*	186	24 (12.9)	2 (1.1)	78 (41.9)	82 (44.1)
Cardiomyopathy, n (%)	193	57 (29.5)	6 (3.1)	46 (23.8)	84 (43.5)
Takotsubo cardiomyopathy, n (%)	34	8 (23.5)	0 (0.0)	12 (35.3)	14 (41.2)
Infectious endocarditis, n (%)	16	6 (37.5)	1 (6.3)	3 (18.8)	6 (37.5)

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation

*p < 0.001 In-hospital death after weaning from VA-ECMO vs. ischemic heart disease

Table 5. In-hospital mortality with and without cardiac arrest in the cardiogenic shock group

	Total numbers of patients without cardiac arrest at admission	Numbers of death without cardiac arrest at admission	Total numbers of patients with cardiac arrest at admission	Numbers of death with cardiac arrest at admission	p
All, n (%) [*]	2471	1742 (70.5)	2187	1687 (77.1)	<0.001
Ischemic heart disease, n (%)	803	618 (77.0)	1165	938 (80.5)	0.057
Heart failure, n (%) ^{**}	922	598 (64.9)	699	501 (71.7)	0.004
Valvular disease, n (%)	515	391 (75.9)	125	102 (81.6)	0.176
Myocarditis, n (%)	122	67 (54.9)	64	39 (60.9)	0.431
Cardiomyopathy, n (%) ^{**}	77	47 (61.0)	116	94 (81.0)	<0.001
Takotsubo cardiomyopathy, n (%)	19	12 (63.2)	15	10 (66.7)	0.832
Infectious endocarditis, n (%)	13	9 (69.2)	3	3 (100.0)	0.267

^{*}p < 0.001 mortality without vs. with cardiac arrest at admission

^{**}p < 0.05 mortality without vs. with cardiac arrest at admission

Table 6. In-hospital mortality in patients undergoing VA-ECMO for cardiogenic shock

	No. of patients	Death, n (%)	p
Total	4658	3429 (73.6)	
Age			<0.001
19–39	271	170 (62.7)	
40–59	1079	738 (68.4)	
60–79	2741	2058 (75.1)	
≥ 80	567	463 (81.7)	
Sex			0.775
male	3399	2506 (73.7)	
female	1259	923 (73.3)	
Hospital volume per year			0.071
0 - 9	1671	1263 (75.6)	
10-19	1554	1123 (72.3)	
≥ 20	1433	1043 (72.8)	
Body mass index (kg/m ²)			<0.001
<18.5	406	295 (72.7)	
18.5-24.9	2210	1515 (68.6)	
25.0-29.9	841	588 (69.9)	
≥30.0	215	162 (75.3)	
Missing	986	869 (88.1)	
Use of Intra-aortic balloon pumping			<0.001
No	1828	1438 (78.7)	
Yes	2830	1991 (70.4)	
Use of Pulmonary artery catheter			<0.001

No	2900	2269	(78.2)	
Yes	1758	1160	(66.0)	
Use of Continuous renal replacement therapy				<0.001
No	2893	2058	(71.1)	
Yes	1765	1371	(77.7)	

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

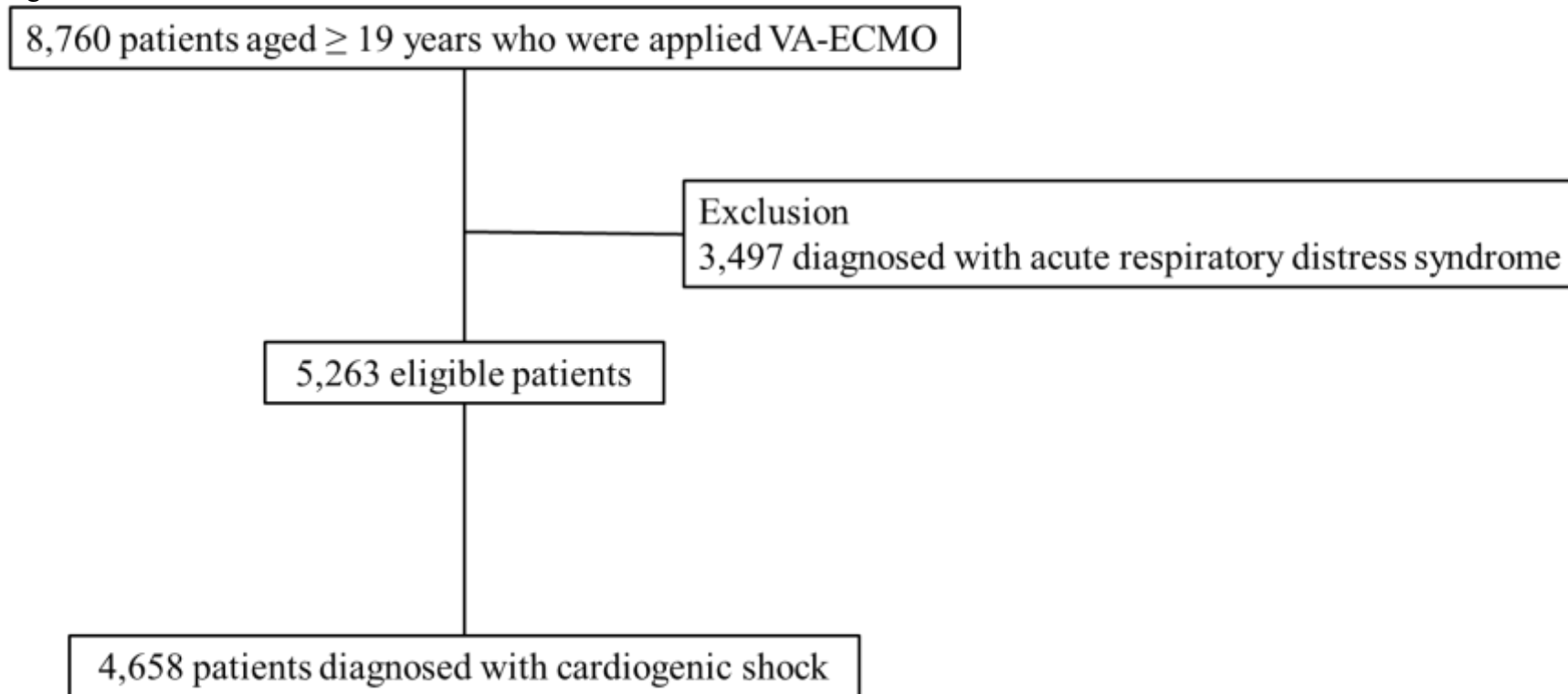
Table 7. Multivariable logistic regression for in-hospital mortality in patients undergoing VA-ECMO for cardiogenic shock

	Odds ratio	95% Confidence Interval	p
Age			
19–39	Reference		
40–59	1.23	0.9 - 1.68	0.185
60–79	1.85	1.4 - 2.44	<0.001
≥ 80	2.81	1.96 - 4.03	<0.001
Sex			
male	Reference		
female	0.89	0.76 - 1.04	0.143
Hospital volume per year			
0 - 9	Reference		
10-19	0.88	0.72 - 1.07	0.189
≥ 20	0.89	0.7 - 1.13	0.339
Body mass index (kg/m2)			
<18.5	1.23	0.97 - 1.56	0.081
18.5-24.9	Reference		
25.0-29.9	1.11	0.92 - 1.33	0.264
≥30.0	1.63	1.17 - 2.29	0.004
Missing	3.36	2.62 - 4.31	<0.001
Use of Intra-aortic balloon pumping			
No	Reference		
Yes	0.7	0.57 - 0.84	<0.001
Use of Pulmonary artery catheter			
No	Reference		

Yes	0.59	0.49 - 0.7	<0.001
Use of Continuous renal replacement therapy			
No	Reference		
Yes	1.84	1.55 - 2.17	<0.001

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

Figure 1. Patient selection.



VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

考察

本研究では DPC データベースを用いて経皮的心肺補助装置の院内死亡率と離脱率を調べた。心原性ショックの患者が大多数であった (88.5%)。院内死亡率は約 65% で、離脱率も約 65% であった。本研究の利点はサンプルサイズが先行研究に比べて大きいことである。本研究は経皮的心肺補助装置の日本の診療パターンを明らかにした。外傷における経皮的心肺補助装置の効果に関するエビデンスはないものの、一部の外傷患者に経皮的心肺補助装置が使用されている実態も明らかになった。心原性ショックの患者に比べて外傷患者の院内死亡率が有意に低いことも示された。これは外傷患者が比較的若く併存症が少ないことが原因と推察される。低体温症は過剰適応となる可能性が高く、院内死亡率が高い可能性がある。

本研究では、各疾患の経皮的心肺補助装置を使用した患者の院内死亡率と離脱率が示された。経皮的心肺補助装置使用中の院内死亡率は 34.6%、退院率は約 30%、経皮的心肺補助装置離脱後の院内死亡率は約 40% であった。経皮的心肺補助装置を離脱した約半数は死亡した。経皮的心肺補助装置を離脱した後も重症な状態が続き、死亡したと考えられる。あるいは、中枢神経系の予後が悪いことが原因で、経皮的心肺補助装置を離脱した後に治療を差し控えた可能性もある。

心原性ショックの患者は、他の疾患の患者に比べ、経皮的心肺補助装置使用中の院内死亡率は離脱後に比べて低かった。心原性ショックの患者は他の疾患に比べて脳への影響が大きく、生存率が低くなったと考えられる。補助人工心

臓を受けた患者は2人しかいなかった。この人数が少ない理由として、以下のことが考えられる。日本では **bridge to transplantation** が 2011 年に承認されたものの、心臓移植のドナー不足のため、経皮的心肺補助装置から補助人工心臓への切り替えが普及していない[31]。

高齢者、および痩せまたは肥満の患者は、院内死亡率が高かった。心原性ショックにおける経皮的心肺補助装置の院内死亡率の低下には、若年と標準体型が関連していることを示している。

hospital volume は院内死亡率と関連を認めなかった。**hospital volume** が高い施設は低い施設に比べてより重症な患者を診療している可能性が高い。

大動脈バルーンパンピングは院内死亡率の低下と関連していた。経皮的心肺補助装置は逆行性の血流による後負荷を増大させる。結果として、心拍出量を低減し、左室の拡張を引き起こす[32]。大動脈バルーンパンピングが冠血流量の増加と後負荷減少により、心拍出量増加と左室圧減少をもたらし、結果として死亡率を減少させた可能性がある[33]。

本研究には限界がある。第一に、生理学的データや重症度、心肺停止時間や経皮的心肺補助装置導入までの時間などデータは、DPC データベースには含まれていない。第二に、前向きな介入研究と比べて、データベース研究においては記録されている診断名の妥当性が低いと考えられている。第三に、対照群がないことから経皮的心肺補助装置と死亡の関連については明確にすることができない。記録方法の理由のため、経皮的心肺補助装置導入前に心肺停止になっ

た患者と心肺停止中に経皮的心肺補助装置を導入している患者を識別することができない。

本研究は DPC データベースに用いて経皮的心肺補助を使用した患者の院内死亡率を算出し、近年の日本の経皮的心肺補助装置の使用の現状について明らかにした。特に心原性ショックで心肺停止をきたした患者では院内死亡率が高かった。経皮的心肺補助装置の離脱は必ずしも生存につながっていなかった。

V. 研究②：心疾患患者の経皮的心肺補助装置使用下での大動脈バルーンパンピングの効果

背景と目的

経皮的心肺補助装置と大動脈バルーンパンピングはともに生命維持装置に位置づけられる。経皮的心肺補助装置は重症の心原性ショックと心肺停止に用いられる[8]。経皮的心肺補助装置は逆行性血流により後負荷を増やす。一方で、大動脈バルーンパンピングは後負荷を減らす。生理学的観点からは、経皮的心肺補助装置による後負荷の増大を、大動脈バルーンパンピングとの併用によって抑制させることが期待できる[34]。

ELSOの成人の循環不全のガイドラインでは、大動脈バルーンパンピングは経皮的心肺補助装置と組み合わせて使用することが推奨されている[22]。先行研究では、心原性ショックで経皮的心肺補助装置を使用した患者に対して、大動脈バルーンパンピングは経皮的心肺補助装置の離脱に効果を認められたと報告されている[14, 15]。しかし、心原性ショックの患者において、大動脈バルーンパンピングは昇圧剤と比較しても効果はなかったとの報告もある[35]。当該研究では重症と非重症の心原性ショックが両方組み入れられているため、重症の心原性ショックに対する大動脈バルーンパンピングの効果は明らかではなく、また、経皮的心肺補助装置を使用した患者は対象から除外されていた。以上より、経皮的心肺補助装置と併用した大動脈バルーンパンピングの効果は未だ不明である。

本研究の目的は、DPC データを用いて、経皮的心肺補助装置を使用した心原性ショックの患者に対する大動脈バルーンパンピングの併用が院内死亡率に与える影響を調べることである。

方法

本研究は 2010 年 7 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日の間に退院した患者を対象とした。

経皮的心肺補助装置を使用した患者を DPC データベースから抽出した。対象は入院 1 日以内に経皮的心肺補助装置を使用した患者で、19 歳以上で心疾患（ICD-10: I05-08, I20-22, I33-35, I40-42, I46, I49-51）で診断された患者を対象とした。入院前に心肺蘇生を行った患者は院内死亡率が高いことが研究①で明らかになったため、本研究においても大動脈バルーンパンピングの実施・非実施に関わらず死亡率が高くなり、効果判定が困難なため除外した。上記対象患者を入院 1 日以内に大動脈バルーンパンピングを受けた群と受けなかった群に分けた。

主要アウトカムは 28 日死亡率と在院死亡とした。副次アウトカムは経皮的心肺補助装置からの離脱とした。

大動脈バルーンパンピングを受けた群と受けなかった群間で傾向スコアマッチングを行い、群間でアウトカムを比較した。傾向スコアは、大動脈バルーンパンピングを受ける確率を以下の患者背景や入院 1 日以内の薬剤・処置により予測した：年齢、性別、病因、施設の種類（大学病院か市中病院）、hospital

volume (施設の経皮的心肺補助装置の年間症例数)、カテコラミン類 (アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、ドブタミン)、抗不整脈薬 (リドカイン、アミオダロン、ニフェカラン)、重炭酸ナトリウム、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術、持続腎代替療法。

非復元抽出により傾向スコアの標準偏差の 0.2 倍以内で 1 対 1 マッチングを行った。識別能を評価するために、C 統計量を計算した。2 群間で背景因子のバランスを評価するため standardized difference を用いた。standardized difference が 10%を超えると 2 群間では背景因子が不均一であるとされる[36]。

主要アウトカムはカイ二乗検定を用いて比較した。Cox 回帰を用いて大動脈バルーンパンピングを使用した群と使用しなかった群の生存時間の差を評価した。Kaplan-Meier 曲線を描いて生存時間の傾向を示し、log-rank 検定を用いて両群を比較した。また、入院 1 日以内の持続腎代替療法の有無で層別解析を行った。P 値は 0.05 未満で統計学的有意とした。統計解析は IBM SPSS version 22.0 を用いた。

結果

Figure 2 は対象患者の絞り込みの流れを示している。研究期間中、心原性ショックで経皮的心肺補助装置を使用した患者 3907 人が同定された。そのうち 1650 人が対象患者となり、604 人が大動脈バルーンパンピングを受け、1046 人が受けなかった。なお、心疾患のうち ICD10 コードが I06 に該当する患者はい

なかった。1対1傾向スコアマッチングを行い533組が得られた。C統計量は0.67であった。

Table 8は傾向スコアマッチング前後の患者の背景因子を示す。傾向スコアマッチング前ではhigh volumeが高い施設の患者は大動脈バルーンパンピングを併用される傾向にあった。傾向スコアマッチング後では全ての背景因子は両群で均一となった (standardized difference < 10%。)

28日死亡率は56.8% (937/1650)であった。Table 9は死亡率と経皮的心肺補助装置の離脱率を、大動脈バルーンパンピングを受けた群と受けなかった群で比較した結果を示す。傾向スコアマッチングでは28日死亡率は大動脈バルーンパンピングを受けた群で有意に低かった (48.4% vs. 58.2%, P = 0.001)。院内死亡率も大動脈バルーンパンピングを受けた群で有意に低かった (55.9% vs. 64.5%, P = 0.004)。経皮的心肺補助装置の離脱率は大動脈バルーンパンピングを受けた群で有意に高かった (82.6% vs. 73.4%, P < 0.001)。持続腎代替療法を受けた患者では28日死亡率 (54.9% vs. 63.3%, P = 0.831)も院内死亡率 (71.6% vs. 72.0%, P = 0.944)も大動脈バルーンパンピングを受けた群と受けなかった群で差は認められなかった (Table 10)。死因は心不全 (n = 257, 24.1%)、出血 (n = 138, 12.9%)、感染症 (n = 97, 9.1%)、脳血管障害 (n = 27, 2.5%)、呼吸不全 (n = 35, 3.3%)、多臓器不全 (n = 82, 7.7%)、その他 (n = 6, 0.6%)であった。腸管虚血を合併した患者 (0.4% vs. 0.4%, P = 1.0)と切断の必要な下肢虚血を合併した患者 (0.2% vs. 0.2%, P = 1.0)は大動脈バルーンパンピングを受けた群と受けなかった群で有意な差を認めなかった。経皮的心肺補助装置の期間は

脈バルーンパンピングを受けた群で平均 2.5 日、受けなかった群で 2.2 日だった。

Figure 3 は Kaplan-Meier 曲線を示す。大動脈バルーンパンピングを受けた群は受けなかったと比べて有意な差を認めた (log-rank 検定 $P < 0.001$)。

Cox 回帰では大動脈バルーンパンピングを受けた群では受けなかった群と比較して有意に生存率に差を認めた (ハザード比, 0.74; 95%信頼区間, 0.63-0.86; $P < 0.001$)

Table 8. Baseline characteristics of the patients in the unmatched and propensity-matched groups

	unmatched groups			matched groups		
	VA-ECMO alone (n=1046)	IABP combined with VA-ECMO (n=604)	Standardized difference (%)	VA-ECMO alone (n=533)	IABP combined with VA-ECMO (n=533)	Standardized difference (%)
Age, n (%)						
19 - 39	54 (5.2)	40 (6.6)	-6.2	31 (5.8)	35 (6.6)	-3.1
40 - 59	223 (21.3)	116 (19.2)	5.3	122 (22.9)	107 (20.1)	6.9
60 - 79	612 (58.5)	359 (59.4)	-1.9	307 (57.6)	315 (59.1)	-3.0
80≤	157 (15.0)	89 (14.7)	0.8	73 (13.7)	76 (14.3)	-1.6
Male, n (%)	726 (69.4)	436 (72.2)	-6.1	391 (73.4)	383 (71.9)	3.4
Etiology, n (%)						
Ischemic heart disease	473 (45.2)	230 (38.1)	14.5	217 (40.7)	209 (39.2)	3.1
Heart failure	404 (38.6)	245 (40.6)	-4.0	203 (38.1)	216 (40.5)	-5.0
Carditis	74 (7.1)	56 (9.3)	-8.0	48 (9.0)	48 (9.0)	0.0
Valvular disease	63 (6.0)	53 (8.8)	-10.5	48 (9.0)	42 (7.9)	4.0
Cardiomyopathy	19 (1.8)	15 (2.5)	-4.6	10 (1.9)	13 (2.4)	-3.9
Takotsubo cardiomyopathy	9 (0.9)	4 (0.7)	2.3	6 (1.1)	4 (0.8)	3.9
Infectious endocarditis	4 (0.4)	1 (0.2)	4.1	1 (0.2)	1 (0.2)	0.0
Academic hospital, n (%)	363 (34.7)	178 (29.5)	11.2	168 (31.5)	164 (30.8)	1.6
Hospital volume per year, mean, SD	7.83 5.818	9.20 7.370	-20.6	8.17 6.059	8.29 6.537	-1.9
Noradrenalin, n (%)	728 (69.6)	473 (78.3)	-20.0	421 (79.0)	411 (77.1)	4.5
Dopamine, n (%)	699 (66.8)	459 (76.0)	-20.4	402 (75.4)	395 (74.1)	3.0
Dobutamine, n (%)	510 (48.8)	392 (64.9)	-33.0	351 (65.9)	335 (62.9)	6.3

Adrenalin, n (%)	594 (56.8)	287 (47.5)	18.6	268 (50.3)	269 (50.5)	-0.4
Amiodarone, n (%)	246 (23.5)	167 (27.6)	-9.5	152 (28.5)	145 (27.2)	2.9
Nifekalant, n (%)	63 (6.0)	38 (6.3)	-1.1	27 (5.1)	35 (6.6)	-6.4
Lidocaine, n (%)	383 (36.6)	290 (48.0)	-23.2	240 (45.0)	242 (45.4)	-0.8
NaHCO ₃ , n (%)	574 (54.9)	375 (62.1)	-14.7	329 (61.7)	326 (61.2)	1.2
Percutaneous coronary intervention, n (%)	522 (49.9)	327 (54.1)	-8.5	295 (55.3)	299 (56.1)	-1.5
Coronary artery bypass graft, n (%)	111 (10.6)	122 (20.2)	-26.8	79 (14.8)	84 (15.8)	-2.6
Continuous renal replacement therapy, n (%)	254 (24.3)	152 (25.2)	-2.0	150 (28.1)	141 (26.5)	3.8

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, IABP; intra-aortic balloon pumping, SD; standardized deviation

Table 9. Comparisons of mortality rates and proportions of patients weaned from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation

	VA-ECMO alone		IABP combined with VA-ECMO		p
Unmatched groups					
28-day mortality	650/1046	(62.1)	287/604	(47.5)	<0.001
In-hospital mortality	708/1046	(67.7)	330/604	(54.6)	<0.001
Weaned from VA-ECMO	685/1046	(65.5)	505/604	(83.6)	<0.001
Propensity-matched groups					
28-day mortality	310/533	(58.2)	258/533	(48.4)	0.001
In-hospital mortality	344/533	(64.5)	298/533	(55.9)	0.004
Weaned from VA-ECMO	391/533	(73.4)	440/533	(82.6)	<0.001

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, IABP; intra-aortic balloon pumping.

Table 10. Comparison mortality with or without continuous renal replacement therapy in propensity-score matched group

	VA-ECMO alone	IABP combined with VA-ECMO	p
28-day mortality			
Without continuous renal replacement therapy	215/383 (56.1)	167/392 (42.6)	<0.001
With continuous renal replacement therapy	95/150 (63.3)	50/91 (54.9)	0.831
In-hospital mortality			
Without continuous renal replacement therapy	236/383 (61.6)	197/392 (50.3)	0.001
With continuous renal replacement therapy	108/150 (72.0)	101/141 (71.6)	0.944

VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, IABP; intra-aortic balloon pumping.

Figure 2. Patient selection

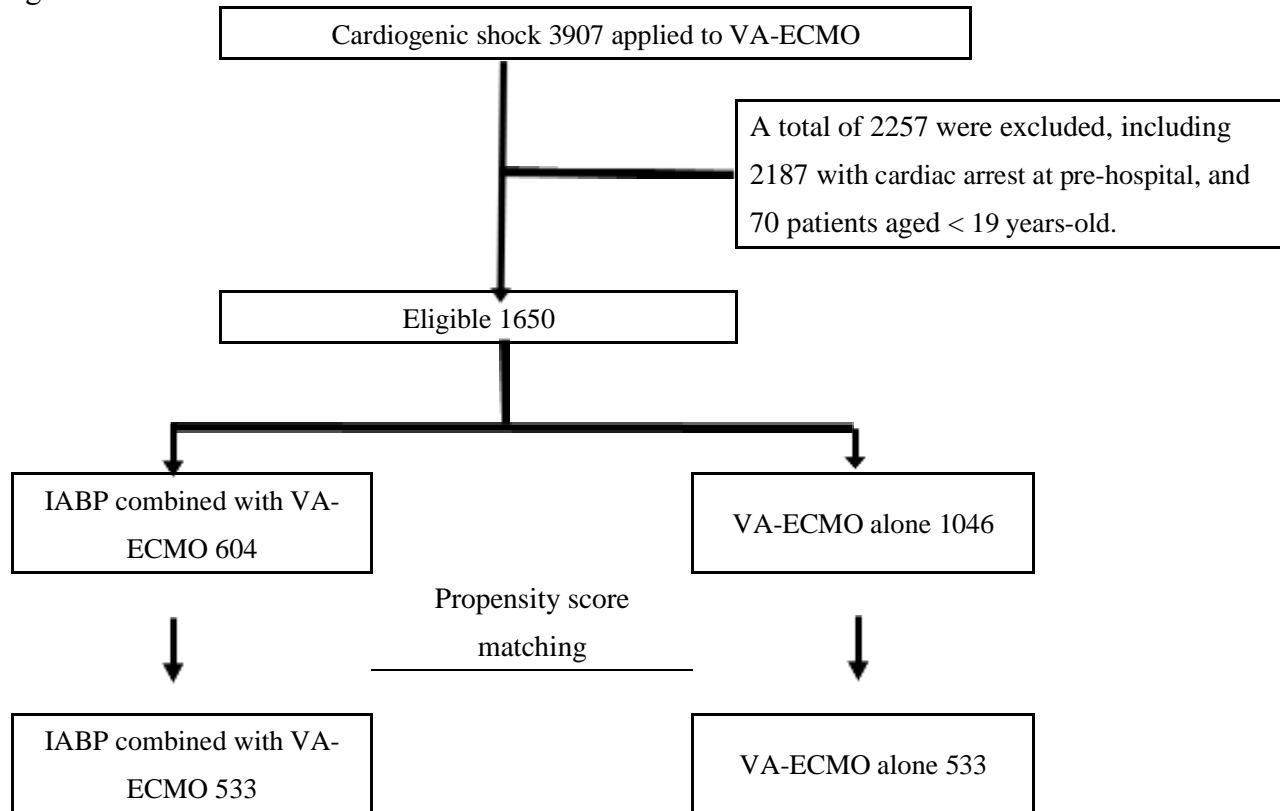
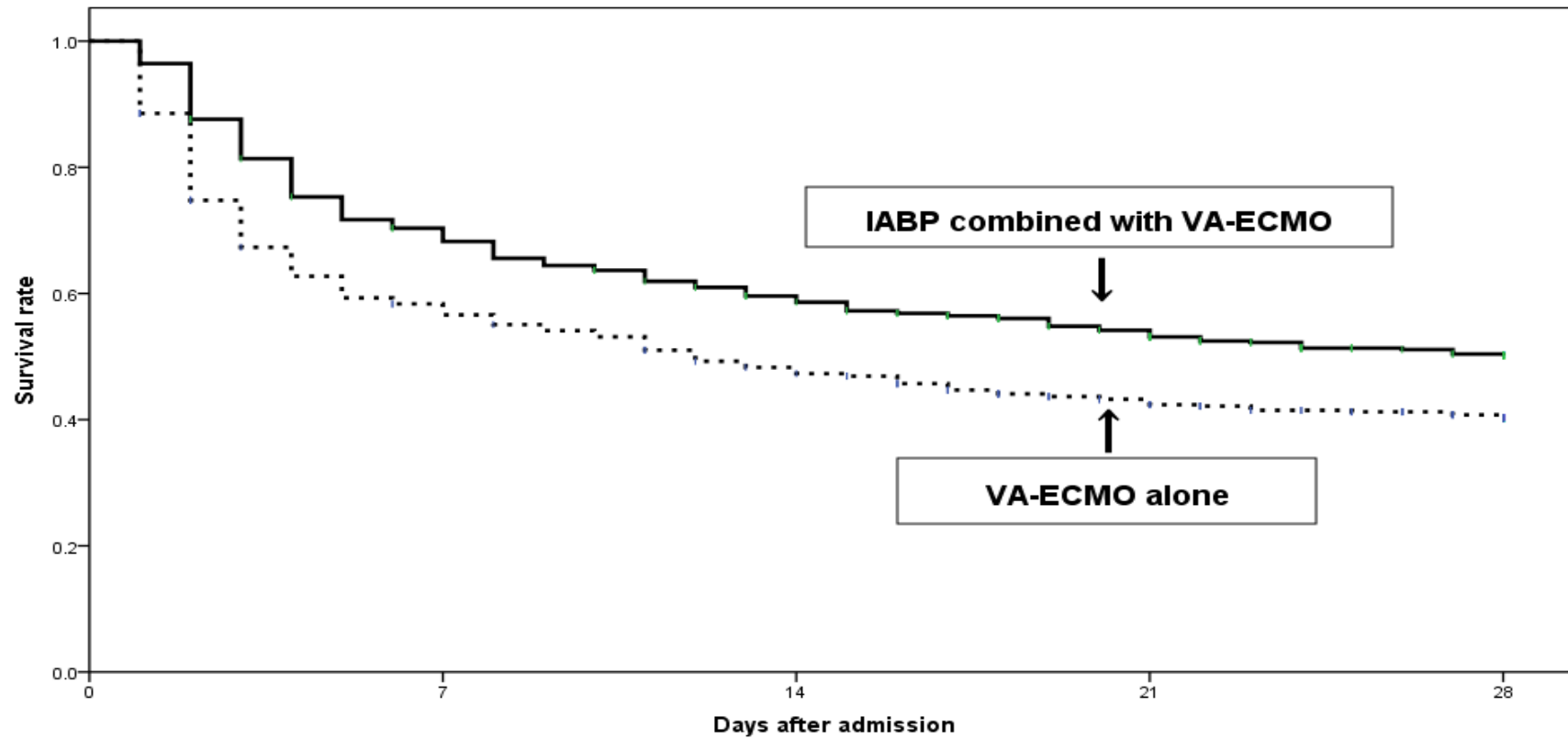


Figure 3. Survival plots for patients applied to venoarterial extracorporeal membrane oxygenation with or without intra-aortic balloon pumping



VA-ECMO; venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, IABP; intra-aortic balloon pumping

考察

本研究は、DPC データベースを用いて経皮的心肺補助装置を使用する心原性ショックの患者に対する大動脈バルーンパンピングの効果を調べた。533 組の傾向スコアマッチングの結果では大動脈バルーンパンピングの使用は院内死亡率の低下と経皮的心肺補助装置の離脱率の上昇に関連していた。

本研究の利点は、リアルワールドデータベースを用いて、経皮的心肺補助装置の使用下での大動脈バルーンパンピングの死亡に対する影響を分析した点にある。先行研究では、経皮的心肺補助装置を使用下での大動脈バルーンパンピングの使用は在院死亡の減少と関連があると報告されているものの、いずれも小規模な研究である[13, 37, 38]。最近の小規模な研究では、経皮的心肺補助装置使用下において、大動脈バルーンパンピングは冠動脈バイパスの血管グラフトの血流、肺動脈楔入圧、脳血流、平均動脈圧、中心静脈圧、乳酸値、混合静脈血酸素飽和度の改善と関連していることが示された[39–41]。最近のシステマティック・レビュー論文では、経皮的心肺補助装置を使用下での大動脈バルーンパンピングは生存に寄与することが示されなかった[42]。理由として、異質な小規模研究の寄せ集めであり、その中には心肺停止患者とそうでない患者が混在しており、背景因子を調整していない研究も含まれていたため、と考えられる。別な先行研究では持続腎代替療法の使用が死亡に関連していると報告されている[10, 43–45]。持続腎代替療法が必要な急性腎不全は、心原性ショックによる多臓器不全の兆候である。本研究は、持続腎代替療法が必要な急性腎不

全が経皮的心肺補助装置を使用下での心原性ショックの予後不良因子であることを示した。

経皮的心肺補助装置を使用した患者の 10-60%で後負荷による左室の著明な拡張が認められていることが先行研究で報告されている[32]。冠血流は拡張期に生じる。大動脈バルーンパンピングは拡張期圧を増大させ、冠血流を増加させる[33]。大動脈バルーンパンピングは後負荷を減少させ、臓器血流を増加させる[37]。以上のような機序で、経皮的心肺補助装置使用下での大動脈バルーンパンピングは生存率を改善している可能性がある。小規模研究では経皮的心肺補助装置を使用下での大動脈バルーンパンピングの効果は示すことができなかった。その理由として、心拍出量の増加と左室圧の減少が小さかったからである[42]。対照的に、本研究においては、大動脈バルーンパンピングによる死亡率の減少が認められた。

経皮的心肺補助装置の使用期間は先行研究に比べて短い[42]。これは本研究が心肺停止を除外している、あるいは虚血性心疾患の割合が高い（40% vs. 19%）ことが理由と考えられる。

Kaplan-Meier 曲線は最初の 3 日間で死亡率に差を認めるが、その後は変化がない。これは大動脈バルーンパンピングの効果が導入後に現れ、経皮的心肺補助装置に依存した状態から速やかに回復したことが理由と考えられる。最初の 3 日間で回復しない患者にとって、大動脈バルーンパンピングは効果を期待できない可能性が高い。

本研究には限界がある。第一に、データベースには血液検査の結果や、右心不全の有無、循環補助装置の詳細なデータが含まれていない。本研究は傾向スコアマッチングを行っているものの、大動脈バルーンパンピングの導入基準、入院時の血液ガス分析の結果や左室駆出率などの測定できない交絡因子が存在する可能性がある[37]。未測定の交絡因子を調整する統計手法なども行うことを検討する必要がある。第二に、保険データベースの特質上、実際に治療行っていないにもかかわらず、診療報酬請求の目的で治療を行ったように入力されている全くないとは言えないかもしれない。その場合、治療群に非治療患者が混入する可能性があり、IABP の効果が過小評価される可能性がある。しかし、DPC データベースの処置入力之感度・特異度とも 90%を超えており、妥当性が高いことが知られている[46]。第三に、本研究は心肺停止の患者が含まれていない。経皮的な心肺補助装置を使用した心肺停止患者に対する大動脈バルーンパンピングの効果は明らかではない。第四に、本研究は心原性ショックに絞っている。低体温や肺塞栓や中毒などの他の疾患については大動脈バルーンパンピングの効果は不明である。

本研究は DPC データベースを用いて、傾向スコアマッチングを行い、経皮的な心肺補助装置使用下の大動脈バルーンパンピングが死亡率の改善と経皮的な心肺補助装置の離脱に関連していたことを示した。経皮的な心肺補助装置使用下の大動脈バルーンパンピングが死亡率減少に確定するにはランダム化比較試験が必要である。

VI. 研究③：鈍的外傷による体幹の出血に対する大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断の比較

背景と目的

制御困難な出血性ショックは、外傷による死亡の主な原因である[47]。圧迫止血できない体幹部の内臓出血（NCTH）は特に制御が困難であり、開胸開腹手術か血管内治療などの止血術を要する。

制御困難な出血性ショックを伴う外傷患者は、止血術を受けるための手術室や血管造影室に移動する前に、一時的に血行動態を安定させることが必要である。開胸下大動脈遮断術は一時的に血行動態を安定する手技のひとつである。開胸下大動脈遮断術は心臓と脳への血流を後負荷の増大により維持する[48]。開胸下大動脈遮断術は NCTH に対してよく実施されるものの、侵襲的である[49]。

大動脈遮断バルーンも NCTH に対して一時的に血行動態を安定させる手技であり、血管内治療の技術の進歩によって 2000 年代初めに開発された技術である。NCTH に対する大動脈遮断バルーンの効果は先行研究で報告されている[50–54]。大動脈遮断バルーンは、一般的には下行大動脈か腎動脈より遠位の腹部大動脈に留置され、心臓と脳の血流を維持する[55]。大動脈遮断バルーンは開胸下大動脈遮断術と同じ機序で血流を維持するものの、大動脈遮断バルーンの方が非侵襲的である。

大動脈遮断バルーンは開胸下大動脈遮断術よりも生理学的マーカーが改善したとする動物実験の結果が報告されている[56]。大動脈遮断バルーンは開胸下大動脈遮断術と比較して早期の死亡が少なかったとの報告もある[57]。しかしながら、大動脈遮断バルーンは開発されたばかりの技術であるため、NCTHに対して、開胸下大動脈遮断術と比較した大動脈遮断バルーンの優越性を検証した研究は我々の知る限りない。

本研究の目的は、日本の入院データベースを用いて、外傷患者に対する大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術の院内死亡率を比較することである。

方法

研究期間は2010年7月1日から2014年3月31日である。大動脈遮断バルーン（K615-2）、あるいは開胸下大動脈遮断術（K488）を受けた患者をDPCデータベースから抽出した。対象は、その中で、15歳以上で入院1日以内に大動脈遮断バルーン、あるいは開胸下大動脈遮断術を受けた外傷患者とした。心血管外傷（ICD-10: S25.1, 25.4, 26.x）や血胸（S27.1, 27.2）などの胸部外傷を受傷した患者は、開胸下大動脈遮断術を循環不全以外の目的で行うため除外した。

背景因子は年齢、性別、body mass index（BMI）、病因、入院時意識障害、頭部外傷（S06）、来院時心肺停止、Trauma Mortality Prediction Model（TMPM-ICD9）を用いた。年齢は若年者を細分化し、15-20歳、20-49歳、50-69歳、70-79歳、80歳以上にカテゴリー化した。BMIは世界保健機関の分類を基いてやせ（BMI < 18.5）、標準体重（18.5-24.9）、過体重（25.0-29.9）、肥満（≥ 30.0

kg/m²) に分類した。病因は、肝損傷 (S36.0)、脾損傷 (S36.1)、腹部血管損傷 (S35)、骨盤骨折 (S32) に分類した。

入院時意識障害は Japan Coma Scale (JCS) を用いて評価されている[58, 59]。JCS は日本では広く使われており、Glasgow Coma Scale と良く相関している[60]。JCS は、0 が意識清明、1 から 3 は呼びかけに反応する、10-30 は刺激で覚醒する、100-300 は昏睡を表す。

頭部外傷は ICD-10 の S06.x を用いて同定した。来院時心肺停止は入院 1 日以内の胸骨圧迫、開胸心マッサージ、除細動のいずれかが行われた場合と定義した。TMPM-ICD9 は 5 つの最も重症な外傷と 2 つの最も重症な外傷の相互作用に基いて計算した[61]。TMPM-ICD9 は Injury Severity Scores をはじめとする他の外傷スコアリングシステムよりも予測能が高いことが先行研究で示されている[62-64]。

主要アウトカムは院内死亡率、副次アウトカムは ventilator-free days (VFDs)、intensive care unit (ICU) -free days、入院後 1 日以内総輸液量 (ml)、入院後 1 日以内総輸血量 (ml)、入院医療費 (US\$) とした[65]。

VFDs は以下のように定義した。患者が 28 日以内に死亡、あるいは 28 日以上人工呼吸器を要する状態であれば 0 とする。患者が x (<28) 日以内に人工呼吸器を離脱した場合は 28-x とする。

ICU-free days は以下のように定義した。患者が 14 日以内に死亡、あるいは 14 日以上集中治療室に滞在した場合は 0 とする。患者が x (<14) 日以内に集中治療室から退室した場合は 14-x とする。

副次アウトカムを解析する際には、死亡した患者を除外した。死亡した患者は在院日数が短いため、輸液量・輸血量は少なく医療費は少ない傾向にあり、過少評価につながる可能性があるからである。

大動脈遮断バルーンや開胸下大動脈遮断術はまれにしか行われないため、全国規模のデータを用いたとしても、効果比較を行うには十分なサンプル・サイズが得られない可能性が考えられる。そのため、本研究では事前のサンプルサイズ設計を行った。先行研究から、大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術が受ける割合を 3:1 と仮定し、在院死亡は開胸下大動脈遮断術が 83.8%、差が 27.6%と仮定した[66]。80%の検出力と両側 α エラーを 5%とした際のサンプルサイズを計算すると、 $n=72$ と計算される。最小の死亡率差を 15%としたときでもサンプルサイズは $n=228$ と計算された。

統計解析として、開胸下大動脈遮断術と大動脈遮断バルーンの効果を比較するために傾向スコアによる調整を行った。傾向スコアは、開胸下大動脈遮断術を受ける確率をロジスティック回帰で予測した。予測変数として、年齢、性別、BMI、病因、入院時 JCS、頭部外傷の有無、来院時心肺停止、TMPM-ICD9、開胸下大動脈遮断術の施設別年間平均実施件数を投入した。傾向スコアの識別能を評価するため C 統計量を計算した。Cox 回帰を用いて院内死亡率を評価した。独立変数として、開胸下大動脈遮断術と大動脈遮断バルーンの 2 値変数と傾向スコアを投入した。ハザード比一定の仮定を満たしているかどうか、Schoenfeld 残差を用いて検討し、仮定が満たされていることを確認した。

VFDs、ICU-free days と他の副次アウトカムについては、重回帰分析を行った。アウトカムは正規性を満たすために対数変換を行った。VFDs と ICU-free days は 0 をとりうるため、1 を加えてから対数変換を行った。β を重回帰分析から得られた係数とし、変化率を $\exp(\beta)-1$ と定義し、その 95%信頼区間を求めた。

感度分析として、来院時心肺停止患者を除外して、傾向スコアによる調整を行った。

欠損値が BMI に認められたため、**chained equations imputation** として **Markov chain Monte Carlo** アルゴリズムを用いて欠損値を補完する多重代入法を行い、20 セットの欠損値のないデータセットを作成した[29]。多重代入法は **missing at random** を仮定した[30, 67]。

連続変数は平均と標準偏差、あるいは中央値と四分位範囲で表した。カテゴリー変数は総数と割合で表した。未調整の比較は連続変数の平均の比較は t 検定を行い、カテゴリー変数の割合はカイ二乗検定で比較した。

P 値は 0.05 で統計学的有意とみなした。TMPM-ICD9 は STATA の TMPM パッケージと STATA version 14.0 を用いて計算し、それ以外すべての解析には IBM SPSS version 22.0 を用いた。

結果

研究期間中に 370 人が開胸下大動脈遮断術または大動脈バルーンを受けた。

259 人が基準を満たし、191 人が大動脈遮断バルーンを受け、68 人が開胸下大

動脈遮断術を受けた (Figure 4)。259 人は事前に計算したサンプルサイズよりも大きかった。

患者の背景因子を Table 11 に示す。大動脈遮断バルーンを受けた患者は開胸下大動脈遮断術の患者よりも来院時心肺停止が少なかった (22.0% vs. 61.8%, $P < 0.0001$)。開胸下大動脈遮断術を受けた患者は、開胸下大動脈遮断術の件数が多い施設に搬送される傾向にある (9.68 vs. 15.53, $P < 0.0001$)。大動脈遮断バルーンを受けた患者は、開胸下大動脈遮断術を受けた患者よりも血管内治療 (39.8% vs. 26.5%, $P = 0.0498$) を受け、試験開腹術 (8.9% vs. 18.3%, $P = 0.0495$) は受けない傾向であった。84 人 (32.4%) は BMI に欠損値を認めた。止血術を行えなかった症例は大動脈遮断バルーンを受けた群で 61 人、開胸下大動脈遮断術を受けた群は 24 人であった。C 統計量は 0.77 であった。

未調整の院内死亡率は、大動脈遮断バルーンを受けた患者の方が開胸下大動脈遮断術を受けた患者よりも有意に低かった (47.1% vs. 70.6%, $P = 0.0009$)。未調整の比較で、VFDs (χ^2 検定, $P = 0.0116$) は両群で有意な差を認めたが、ICU-free days (χ^2 検定, $P = 0.1935$) は有意差を認めなかった (Table 12)。傾向スコアで調整した Cox 回帰では、院内死亡率は両群で有意な差を認めなかった (ハザード比 0.94; 95%信頼区間 0.60–1.48; $P = 0.7917$)。傾向スコアで調整した重回帰分析では、VFDs (変化率 15.4%; 95%信頼区間 -27.7% to 84.1%; $P = 0.5489$)、ICU-free days (変化率 -0.9%; 95%信頼区間 -24.8% to 30.4%; $P = 0.9465$) は両群で有意差を認めなかった (Table 13)。大動脈遮断バルーンを受けた患者で切断が必要な下肢虚血を合併した患者はいなかった。大動脈遮断バ

ルーンと開胸下大動脈遮断術を受けた生存者それぞれ 101 人と 20 人であった。傾向スコアによる調整では、総輸液量、総輸血量、入院医療費は両群で有意差を認めなかった (Table 13)。

来院時心肺停止ではなかった患者の背景因子を Table 14 に示す。感度分析の結果、傾向スコアで調整した Cox 回帰において両群の院内死亡率に有意差を認めなかった (ハザード比 1.07; 95%信頼区間 0.47–2.46)。傾向スコアで調整した重回帰分析では、VFDs (変化率 15.9%; 95%信頼区間 -40.0% to 124.1%)、ICU-free days (変化率 -2.4%; 95%信頼区間 -35.6% to 48.1%) は群間で有意差を認めなかった。大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術の生存者はそれぞれ 95 人と 18 人であった。傾向スコアで調整した重回帰分析では、総輸液量 (変化率 49.3%; 95%信頼区間 -10.5% to 149.0%)、総輸血量 (変化率 48.1%; 95%信頼区間 -27.9% to 204.4%)、入院医療費 (変化率 -11.5%; 95%信頼区間 -38.8% to 27.9%) は両群で有意差を認めなかった。

Table 11. Baseline characteristics

	REBOA (n=191)	RT (n=68)	p
Age, years, n (%)			
15-19	10 (5.2)	6 (8.8)	0.8046
20-49	65 (34.0)	20 (29.4)	
50-69	53 (27.7)	18 (26.5)	
70-79	42 (22.0)	17 (25.0)	
≥80	21 (11.0)	7 (10.3)	
Sex (male), n (%)	114 (59.7)	44 (64.7)	0.4661
BMI, kg/m ² , n (%)			0.1118
<18.5	42 (22.0)	10 (14.7)	
18.5-24.9	61 (31.9)	25 (36.8)	
25-29.9	27 (14.1)	5 (7.4)	
≥30.0	5 (2.6)	0 (0)	
Missing	56 (29.3)	28 (41.2)	
Etiology, n (%)			
Liver injury	48 (25.1)	20 (29.4)	0.4909
Splenic injury	28 (14.7)	11 (16.2)	0.7639
Abdominal aortic injury	32 (16.8)	7 (10.3)	0.2009
Pelvic fracture	70 (36.6)	32 (47.1)	0.1314
Japan Coma Scale, n (%)			0.0178
0 (alert)	32 (16.8)	5 (7.4)	
1-digit (dizziness)	34 (17.8)	11 (16.2)	
2-digit (somnolence)	37 (19.4)	5 (7.4)	
3-digit (coma)	88 (46.1)	47 (69.1)	
Cardiopulmonary arrest, n (%)	42 (22.0)	42 (61.8)	< 0.0001
Head injury, n (%)	34 (17.8)	11 (16.2)	0.7614
Average (SD) Predicted mortality by TMPM-ICD9	20.1 (18.1)	20.2 (18.6)	0.7320

Mean (SD) annual number of RTs performed at admitting facility		9.7 (9.6)	15.5 (14.6)	< 0.0001
Operative intervention	Damage control surgery	41 (21.5)	17 (25.0)	0.5483
	Interventional radiology	76 (39.8)	18 (26.5)	0.0498
	Exploratory laparotomy	17 (8.9)	12 (17.6)	0.0495
	Pelvic fracture open surgery	15 (7.9)	7 (10.3)	0.5353
	Pelvic fracture closed surgery	4 (2.1)	3 (4.4)	0.3115
	Surgery for liver injury	14 (7.3)	5 (7.4)	0.9950
	Spleen resection	18 (9.4)	9 (13.2)	0.3771
	External fixation	20 (10.5)	11 (16.2)	0.2133
	Abdominal vein plasty	3 (1.6)	0 (0)	0.2986

REBOA, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta; RT, resuscitative thoracotomy with aortic cross-clamping; SD, standard deviation; TPM-ICD9, Trauma Mortality Prediction Model based on International Classification of diseases 9th Revision.

Table 12. Descriptive in-hospital mortality, ventilator-free days, ICU-free days, total amount of fluid infusion within 1 day after admission, total amount of transfusion within 1 day after admission, and Total hospitalization costs comparing REBOA and RT

	REBOA(n=191)		RT(n=68)		p
Death, n (%)	90	(47.1)	48	(70.6)	0.0009
Ventilator-free days, n (%)					0.0116
0	105	(55.0)	52	(76.5)	
1-6	9	(4.7)	3	(4.4)	
7-13	5	(2.6)	3	(4.4)	
14-20	22	(11.5)	4	(5.9)	
21-28	50	(26.2)	6	(8.8)	
ICU-free days, n (%)					0.1935
0	142	(74.3)	58	(85.3)	
1-4	14	(7.3)	5	(7.4)	
5-8	16	(8.4)	2	(2.9)	
9-13	19	(9.9)	3	(4.4)	
Total amount of fluid infusion within 1 day after admission, ml, average (SD)	15969	(8009)	18609	(12213)	0.2235
Total amount of transfusion within 1 day after admission, ml, average (SD)	2396	(1872)	2820	(2782)	0.3988
Total hospitalization costs, US \$, average (SD)	41096	(29288)	49404	(33807)	0.2610

REBOA, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta; RT, resuscitative thoracotomy with aortic cross-clamping; ICU, intensive care unit; SD, standard deviation.

Table 13. Propensity-score adjusted linear regressions of ventilator-free days, ICU-free days, total amount of fluid infusion within 1 day after admission, total amount of transfusion within 1 day after admission, and total hospitalization costs comparing REBOA and RT

	Percent change (%)	95%CI	p
Ventilator-free days+1*			
REBOA(n=191)	15.4	-27.7 - 84.1	0.5489
RT(n=68)	Reference		
ICU-free days+1*			
REBOA(n=191)	-0.9	-24.8 - 30.4	0.9465
RT(n=68)	Reference		
Total amount of fluid infusion within 1 day after admission			
REBOA(n=191)	48.1	-8.2 - 139.0	0.1074
RT(n=68)	Reference		
Total amount of transfusion within 1 day after admission			
REBOA(n=191)	42.2	-27.7 - 179.7	0.3077
RT(n=68)	Reference		
Total hospitalization costs			
REBOA(n=191)	-8.5	-35.8 - 30.4	0.6230
RT(n=68)	Reference		

REBOA, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta; RT, resuscitative thoracotomy with aortic cross-clamping; ICU, intensive care unit. *For the linear regression models, the outcome variables were natural log-transformed to satisfy the homoscedasticity condition. Because VFDs and ICU-free days can be zero, we added one to these variables and then log-transformed them. Percent differences and their 95% confidence intervals were estimated by $\exp(\beta) - 1$, where β denotes the coefficients of the linear regression models.

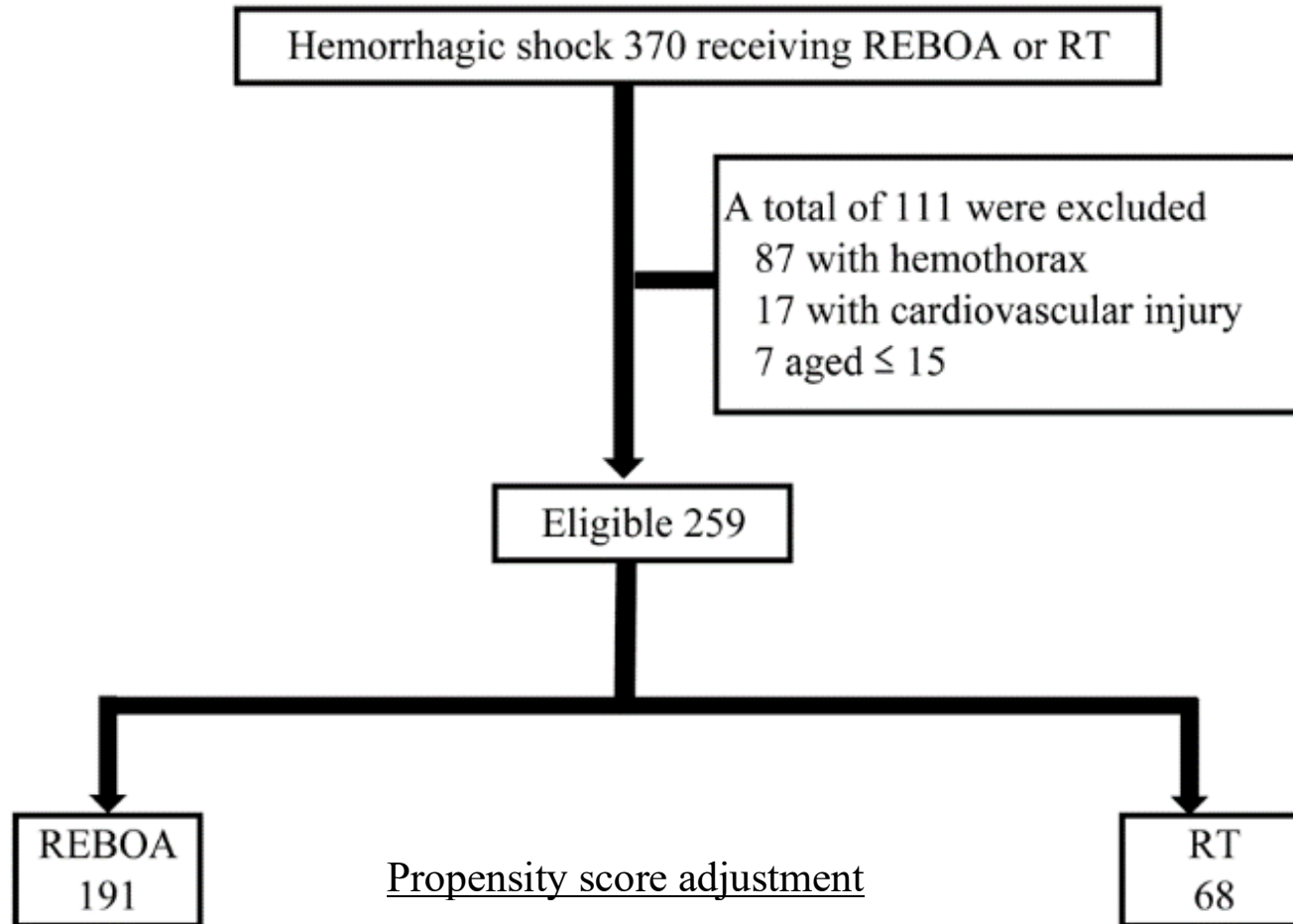
Table 14. Baseline characteristics of patients without cardiopulmonary arrest on admission

	REBOA (n=149)	RT (n=26)	p
Age, years, n (%)			
15-19	8 (5.4)	3 (11.5)	0.7575
20-49	53 (35.6)	7 (26.9)	
50-69	44 (29.5)	8 (30.8)	
70-79	29 (19.5)	5 (19.2)	
≥80	15 (10.1)	3 (11.5)	
Sex (male), n (%)	91 (61.1)	18 (69.2)	0.4285
BMI, kg/m ² , n (%)			0.5864
< 18.5	36 (24.2)	6 (23.1)	
18.5-24.9	54 (36.2)	13 (50.0)	
25-29.9	22 (14.8)	3 (11.5)	
≥30.0	5 (3.4)	0 (0)	
Missing	32 (21.5)	4 (15.4)	
Etiology, n (%)			
Liver injury	37 (24.8)	11 (42.3)	0.0653
Splenic injury	24 (16.1)	6 (23.1)	0.3843
Abdominal aortic injury	27 (18.1)	1 (3.8)	0.0670
Pelvic fracture	50 (33.6)	9 (34.6)	0.9161
Japan Coma Scale, n (%)			0.2264
0 (alert)	29 (19.5)	4 (15.4)	
1-digit (dizziness)	27 (18.1)	7 (26.9)	
2-digit (somnolence)	33 (22.1)	2 (7.7)	
3-digit (coma)	60 (40.3)	13 (50.0)	
Head injury, n (%)	29 (19.5)	4 (15.4)	0.6237
Average (SD) Predicted mortality by TMPM-ICD9	18.8 (16.7)	23.6 (21.4)	0.1954

Mean (SD) annual number of RTs performed at admitting facility		10.1 (9.9)	10.5 (13.4)	0.8534
Operative intervention	Damage control surgery	30 (20.1)	7 (26.9)	0.4341
	Interventional radiology	61 (40.9)	10 (38.5)	0.8123
	Exploratory laparotomy	15 (10.1)	3 (11.5)	0.8197
	Pelvic fracture open surgery	13 (8.7)	2 (7.7)	0.8622
	Pelvic fracture closed surgery	4 (2.7)	1 (3.8)	0.7429
	Surgery for liver injury	11 (7.4)	5 (19.2)	0.0531
	Spleen resection	16 (10.7)	7 (26.9)	0.0242
	External fixation	18 (12.1)	5 (19.2)	0.3194
	Abdominal vein plasty	1 (0.7)	0 (0)	0.6753

REBOA, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta; RT, resuscitative thoracotomy with aortic cross-clamping; SD, standard deviation; TPM-ICD9, Trauma Mortality Prediction Model based on International Classification of diseases 9th Revision.

Figure 4. Patient selection.



考察

本研究は、出血性ショックの外傷患者に対する大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術の効果を比較した。傾向スコアによる調整をした解析では、大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術では院内死亡率、VFDs、ICU-free days、総輸液量、総輸血量、入院医療費に有意差を認めなかった。

現在までに大動脈遮断バルーンと開胸下大動脈遮断術を比較した研究は2つしかない[57, 66]。1つは、大動脈遮断バルーンが開胸下大動脈遮断術と比較して死亡率が有意に低かった。しかし、この研究は2施設のみで、背景因子を調整していない研究である[57]。もう一方の研究は前向き観察研究であり、大動脈遮断バルーンは開胸下大動脈遮断術と比べ、リスク調整後の死亡率に有意差を認めなかった[66]。しかし、リスク調整の方法についての明確な記載がなかった。

本研究の利点は、外傷の重症度、病院、来院時意識や頭部外傷の有無、心肺停止を含めた因子を調整したことである。上記の変数を1つの傾向スコアに統合し、リスク調整因子とした。本研究では、院内死亡率、輸液量や輸血量は両群で有意差を認めなかった。考えられる理由として、両群では同じように大動脈を遮断し、同じような生理学的な効果（血圧の上昇、心臓と脳血流の増加、出血量の最小化）を得られたことが考えられる。別な理由としては、大動脈遮断までの時間があまり差が無かった可能性があげられる。

大動脈遮断バルーンは開胸下大動脈遮断術よりも非侵襲的であるが、VFDs、ICU-free days は両群では有意差を認めなかった。出血を制御できない外傷患者

はすでに重篤な状態であるため、大動脈遮断バルーンの低侵襲性がアウトカムに必ずしも寄与しなかった可能性がある。

本研究には限界がある。第一に、病院までの搬送時間や、手技を行った医師の情報、大動脈遮断までの時間、大動脈を遮断した位置など、詳細なデータがないことである。第二に、傾向スコアの調整を行ったものの、**Revised Trauma Scores**などの未測定の交絡因子の影響も考慮される[68, 69]。第三に、銃創は日本ではほとんど起こらないため、銃創に本研究結果を適用できるかは不明である[70]。しかし、銃創で大量出血もきたす場合、生理学的には銃創以外と外傷と同じ機序で出血しているため、**REBOA**も有効な可能性がある。第四に、交通外傷の一部や労働災害など**DPC**の対象外となる症例、**DPC**データベースからは除かれている可能性もある。第五に、サンプル数が層別解析を行えるほど多くはないため、病因毎の予後を比較することはできなかった。

大動脈遮断バルーンは、開胸下大動脈遮断術と比べて院内死亡率の改善には有意な関連を認めなかった。更なる大規模なデータベースを用いた研究で大動脈遮断バルーンの院内死亡率改善の効果を検証する必要がある。

VII. DPC データベースを用いた重症救急患者の臨床疫学研究の利点と欠点

DPC データベースを用いて、死亡率の高い重症な救急患者を対象とした3つの研究を実施した。リアルワールドデータベースを用いることで、多数の症例数を確保することができた。本論文に示す研究①の結果が公表されるまでは、経皮的心肺補助装置を使用した患者の記述統計データすら存在せず、院内死亡率も不明であった。DPC データベースで多数の症例を収集することにより、それらを明らかにすることができた。また、経皮的心肺補助装置の離脱率も評価することができた。

研究②では、投与された薬剤や手術・処置をもとにして背景因子を調整し、大動脈バルーンパンピングの併用がアウトカムの改善と関連していることを示すことができた。研究③では、傷病名から外傷の重症度を含めた背景因子を調整し、2つの治療法の効果を比較できた。

死亡率の高い救急患者では死亡をアウトカムとすることが多い。DPC データベースには正確な死亡転帰情報あるため、死亡率の高い救急患者の臨床疫学研究には DPC データベースが利用されやすい。

一方で、死亡率の高い症例は同時に緊急性も高く、時間単位で病状が変化する。DPC データベースでは日毎の手術・処置や薬剤の開始・終了はわかるものの、時間単位では不明である。時間単位での処置や薬剤投与の順番が交絡因子になりうる。退院後の転帰は追うことができないことや、血液検査の結果など、生理学的な結果が含まれていないことも欠点である。また、予定された入

院と異なり、喫煙指数や身長・体重などの欠損値が問題となり、多重代入法による欠損値補完を用いる必要がある。傷病名を背景因子として用いる場合、記録された診断名の妥当性にやや疑問が残る。この点、DPCデータの診断名および処置記録の妥当性を評価した先行研究では、診断名の感度は低いものの特異度は高く、処置記録は感度・特異度とも高いことが示されている[46]。

死亡率が高い重症な救急患者を対象とした臨床疫学研究は少ない。その理由として、単施設レベルでは症例数は少なく、大規模な臨床研究が実施困難であることが考えられる。また、倫理的な観点からランダム化比較試験も実施困難である。今回われわれは、上記の問題を克服するために大規模なリアルワールドデータベースを用いた。全国規模の多施設データを活用することにより、群間比較が可能なレベルの症例数を確保でき、傾向スコア分析を用いた治療効果の推計が可能となった。

VII. 結語

全国的なリアルワールドデータベースである DPC データベースを用いることにより、重症救急患者の記述疫学及び、治療の効果比較を行った。DPC データベースでは死亡のようなハードアウトカムが明確であり、重症救急患者の臨床疫学研究とは親和性が高い特性がある反面、時間単位でのデータの取得ができないことや欠損値の扱いに課題が残る。今後さらなる研究を行い、課題を探求し、克服できるすべを探る必要がある。

VIII. 謝辞

本研究の実施にあたり、丁寧で緻密な御指導を直接賜りました、東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室の康永秀生教授に心より感謝と御礼申し上げます。また、データの抽出についての助言を賜りました同教室の松居宏樹助教に感謝申し上げます。

最後に、多くの御助言を頂き、御相談にも真摯にのって頂いた東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室の皆様には感謝申し上げます。

IX. 引用文献

1. C. Weijer, J. M. Grimshaw, M. P. Eccles, A. D. McRae, A. White, J. C. Brehaut, M. Taljaard, F. Althabe, A. Binik, J. B. Brown, R. Boruch, S. Chaudhry, A. Donner, G. Dubois-Flynn, S. Edwards, D. Elbourne, S. Eldridge, D. Forster, A. Gallo, C. Kiefe, J. Kimmelman, M. Lin, E. Loder, K. Lohr, E. S. Naughton, R. J. Polson, R. Saginur, A. Saxena, J. Spence, G. White, M. Zwarenstein, The Ottawa Statement on the Ethical Design and Conduct of Cluster Randomized Trials. *PLoS Med.* 9: e1001346. 2012.
2. S. Schneeweiss, J. Avorn, A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J. Clin. Epidemiol.* 58: 323–337. 2005.
3. H. Yasunaga, H. Matsui, H. Horiguchi, K. Fushimi, S. Matsuda, Clinical Epidemiology and Health Services Research using the Diagnosis Procedure Combination Database in Japan. *Asian Pacific J. Dis. Manag.* 7: 19–24. 2015.
4. H. Yasunaga, DPCデータによる臨床疫学研究の成果と今後の課題. *医療と社会.* 26: 7–14. 2016.
5. S. Aso, H. Matsui, K. Fushimi, H. Yasunaga, 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.* 20: 80. 2016.
6. S. Aso, H. Matsui, K. Fushimi, H. Yasunaga, The Effect of Intraaortic Balloon Pumping Under Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality of Cardiogenic Patients: An Analysis Using a Nationwide Inpatient

- Database. *Crit. Care Med.* 44: 1–6. 2016.
7. S. Aso, H. Matsui, K. Fushimi, H. Yasunaga, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta or resuscitative thoracotomy with aortic clamping for noncompressible torso hemorrhage. *J. Trauma Acute Care Surg.* 82: 910–914. 2017.
 8. C. E. C. Ventetuolo, C. S. C. Muratore, Extracorporeal Life Support in Critically Ill Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190: 497–508. 2014.
 9. M. Kurose, K. Okamoto, T. Sato, K. Ogata, M. Yasumoto, H. Terasaki, T. Morioka, Extracorporeal life support for patients undergoing prolonged external cardiac massage. *Resuscitation.* 25: 35–40. 1993.
 10. M.-Y. Wu, Y.-H. Tseng, Y.-S. Chang, F.-C. Tsai, P.-J. Lin, Using extracorporeal membrane oxygenation to rescue acute myocardial infarction with cardiopulmonary collapse: the impact of early coronary revascularization. *Resuscitation.* 84: 940–5. 2013.
 11. G. H. L. Tang, R. Malekan, M. Kai, S. L. Lansman, D. Spielvogel, Peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation improves survival in myocardial infarction with cardiogenic shock. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 145: e32-3. 2013.
 12. Y.-S. Chen, H.-Y. Yu, S.-C. Huang, K.-M. Chiu, T.-Y. Lin, L.-P. Lai, F.-Y. Lin, S.-S. Wang, S.-H. Chu, W.-J. Ko, Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *J. Heart Lung Transplant.* 24: 81–7. 2005.
 13. Y. Asaumi, S. Yasuda, I. Morii, H. Kakuchi, Y. Otsuka, A. Kawamura, Y.

- Sasako, T. Nakatani, H. Nonogi, S. Miyazaki, Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur. Heart J.* 26: 2185–92. 2005.
14. H. Takayama, L. Truby, M. Koekort, N. Uriel, P. Colombo, D. M. Mancini, U. P. Jorde, Y. Naka, Clinical outcome of mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock in the current era. *J. Heart Lung Transplant.* 32: 106–11. 2013.
 15. N. G. Smedira, N. Moazami, C. M. Golding, P. M. McCarthy, C. Apperson-Hansen, E. H. Blackstone, D. M. Cosgrove, Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 122: 92–102. 2001.
 16. G. J. Magovern, K. a Simpson, Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the allegheny experience. *Ann. Thorac. Surg.* 68: 655–661. 1999.
 17. A. Combes, P. Leprince, C.-E. Luyt, N. Bonnet, J.-L. Trouillet, P. Léger, A. Pavie, J. Chastre, Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* 36: 1404–11. 2008.
 18. S.-Y. Chung, J.-J. Sheu, Y.-J. Lin, C.-K. Sun, L.-T. Chang, Y.-L. Chen, T.-H. Tsai, C.-J. Chen, C.-H. Yang, C.-L. Hang, S. Leu, C.-J. Wu, F.-Y. Lee, H.-K. Yip, Outcome of Patients With Profound Cardiogenic Shock After Cardiopulmonary Resuscitation and Prompt Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Circ. J.* 76: 1385–1392. 2012.
 19. J.-S. Chen, W.-J. Ko, H.-Y. Yu, L.-P. Lai, S.-C. Huang, N.-H. Chi, C.-H. Tsai,

- S.-S. Wang, F.-Y. Lin, Y.-S. Chen, Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit. Care Med.* 34: 950–7. 2006.
20. S. Beurtheret, P. Mordant, X. Paoletti, E. Marijon, D. S. Celermajer, P. Léger, A. Pavie, A. Combes, P. Leprince, Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur. Heart J.* 34: 112–20. 2013.
21. K.-H. H. Hsu, N.-H. H. Chi, H.-Y. Y. Yu, C.-H. H. Wang, S.-C. C. Huang, S.-S. S. Wang, W.-J. J. Ko, Y.-S. S. Chen, Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 40: 682–8. 2011.
22. Extracorporeal Life Support Organization, Extracorporeal Life Support Organization Guidelines for Adult Cardiac Failure v1.3. Michigan, USA, 2015. <http://www.elseo.org/Resources/Guidelines.aspx>. Accessed 1 July 2015.
23. U. Von, Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med*, 1500–1505. 1997.
24. E. Ruttman, A. Weissenbacher, H. Ulmer, L. Müller, D. Höfer, J. Kilo, W. Rabl, B. Schwarz, G. Laufer, H. Antretter, P. Mair, Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 134: 594–600. 2007.
25. S. Morita, S. Inokuchi, T. Yamagiwa, S. Iizuka, R. Yamamoto, H. Aoki, M.

- Okada, Efficacy of portable and percutaneous cardiopulmonary bypass rewarming versus that of conventional internal rewarming for patients with accidental deep hypothermia*. *Crit. Care Med.* 39: 5–9. 2011.
26. M. Farstad, K. Andersen, Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation. A retrospective study. *Eu J. cardio- Thorac. Surg.* 20: 58–64. 2001.
27. M. Schmidt, A. Burrell, L. Roberts, M. Bailey, J. Sheldrake, P. T. Rycus, C. Hodgson, C. Scheinkestel, D. J. Cooper, R. R. Thiagarajan, D. Brodie, V. Pellegrino, D. Pilcher, Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur. Heart J.* 36: 2246–2256. 2015.
28. A. E. Hubbard, J. Ahern, N. L. Fleischer, M. Van Der Laan, S. A. Lippman, N. Jewell, T. Bruckner, W. A. Satariano, To GEE or not to GEE: Comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology.* 21: 467–474. 2010.
29. D. B. Rubin, N. Schenker, Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat. Med.* 10: 585–598. 1991.
30. J. A. C. Sterne, I. R. White, J. B. Carlin, M. Spratt, P. Royston, M. G. Kenward, A. M. Wood, J. R. Carpenter, Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 338: b2393. 2009.
31. T. Higo, A Classical But Useful Predictor of Future Left Ventricular Assist Device Explantation. *Circ. J.* 79: 505–507. 2015.
32. L. Rupperecht, B. Flörchinger, S. Schopka, C. Schmid, A. Philipp, D. Lunz, T.

- Müller, D. Camboni, Cardiac decompression on extracorporeal life support: a review and discussion of the literature. *ASAIO J.* 59: 547–53. 2013.
33. M. J. Kern, F. V. Aguirre, S. S. Tatineni, D. Penick, H. Serota, T. Donohue, K. Walter, Enhanced Coronary Blood Flow Velocity During Intraaortic Balloon Counterpulsation in Critically Ill patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 21: 359–68. 1993.
34. J. C. Trost, L. D. Hillis, Intra-aortic balloon counterpulsation. *Am. J. Cardiol.* 97: 1391–1398. 2006.
35. H. Thiele, U. Zeymer, F.-J. Neumann, M. Ferenc, H.-G. Olbrich, J. Hausleiter, G. Richardt, M. Hennersdorf, K. Empen, G. Fuernau, S. Desch, I. Eitel, R. Hambrecht, J. Fuhrmann, M. Böhm, H. Ebel, S. Schneider, G. Schuler, K. Werdan, Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.* 367: 1287–96. 2012.
36. P. C. Austin, A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat. Med.* 27: 2037–2049. 2008.
37. J. G. Wang, J. Han, Y. X. Jia, W. Zeng, X. T. Hou, X. Meng, Outcome of Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients Undergoing Valvular Surgery. *PLoS One.* 8: e63924. 2013.
38. A. Gass, C. Palaniswamy, W. S. Aronow, D. Kolte, S. Khera, H. Ahmad, L. J. Cuomo, R. Timmermans, M. Cohen, G. H. Tang, M. Kai, S. L. Lansman, G. M. Lanier, R. Malekan, J. A. Panza, D. Spielvogel, Peripheral Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Combination with Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Patients with Cardiovascular Compromise. *Cardiology.* 129: 137–143. 2014.
39. T. Petroni, A. Harrois, J. Amour, G. Lebreton, N. Brechot, S. Tanaka, C.-E. Luyt,

- J.-L. Trouillet, J. Chastre, P. Leprince, J. Duranteau, A. Combes, Intra-Aortic Balloon Pump Effects on Macrocirculation and Microcirculation in Cardiogenic Shock Patients Supported by Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit. Care Med.* 42: 2075–2082. 2014.
40. N. Madershahian, O. J. Liakopoulos, J. Wippermann, S. Salehi-Gilani, T. Wittwer, Y. H. Choi, H. Naraghi, T. Wahlers, The impact of intraaortic balloon counterpulsation on bypass graft flow in patients with peripheral ECMO. *J. Card. Surg.* 24: 265–268. 2009.
41. P. Ma, Z. Zhang, T. Song, Y. Yang, G. Meng, J. Zhao, C. Wang, K. Gu, J. Peng, B. Jiang, Y. Qi, R. Yan, X. Ma, Combining ECMO with IABP for the Treatment of Critically Ill Adult Heart Failure Patients. *Hear. Lung Circ.* 23: 363–368. 2014.
42. R. Cheng, R. Hachamovitch, R. Makkar, D. Ramzy, J. D. Moriguchi, F. A. Arabia, F. Esmailian, B. Azarbal, Lack of Survival Benefit Found With Use of Intraaortic Balloon Pump in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pooled Experience of 1517 Patients, 453–458. 2015.
43. M. Schmidt, M. Bailey, J. Kelly, C. Hodgson, D. J. Cooper, C. Scheinkestel, V. Pellegrino, R. Bellomo, D. Pilcher, M. Schmidt, Á. M. Bailey, Á. J. Kelly, Á. C. Hodgson, D. J. Cooper, Á. V Pellegrino, Á. R. Bellomo, Á. D. Pilcher, M. Bailey, Á. C. Scheinkestel, Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 40: 1256–66. 2014.
44. X.-J. Luo, W. Wang, S.-S. Hu, H.-S. Sun, H. Gao, C. Long, Y. Song, J.-P. Xu, Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult

- patients. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 9: 296–300. 2009.
45. A. J. C. C. Burrell, V. A. Pellegrino, R. Wolfe, W. K. Wong, D. J. Cooper, D. M. Kaye, D. V. Pilcher, Long-term survival of adults with cardiogenic shock after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J. Crit. Care.* 30: 949–956. 2015.
 46. H. Yamana, M. Moriwaki, H. Horiguchi, M. Kodan, K. Fushimi, H. Yasunaga, Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J. Epidemiol.* 27: 476–482. 2017.
 47. D. S. Kauvar, R. Lefering, C. E. Wade, Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J. Trauma.* 60: S3-11. 2006.
 48. W. L. Biffl, E. E. Moore, Resuscitative thoracotomy. *Oper. Tech. Gen. Surg.* 2: 168–175. 2000.
 49. S. M. Belenkiy, A. I. Batchinsky, T. E. Rasmussen, L. C. Cancio, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta for hemorrhage control: Past, present, and future. *J. Trauma Acute Care Surg.* 79: S236–S242. 2015.
 50. E. B. G. Barnard, J. J. Morrison, R. M. Madureira, R. Lendrum, M. Fragoso-Iñiguez, A. Edwards, F. Lecky, O. Bouamra, T. Lawrence, J. O. Jansen, Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA): a population based gap analysis of trauma patients in England and Wales. *Emerg. Med. J.* 32: 926–932. 2015.
 51. M. L. Brenner, L. J. Moore, J. J. DuBose, G. H. Tyson, M. K. McNutt, R. P. Albarado, J. B. Holcomb, T. M. Scalea, T. E. Rasmussen, A clinical series of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta for hemorrhage control

- and resuscitation. *J. Trauma Acute Care Surg.* 75: 506–511. 2013.
52. T. Norii, C. Crandall, Y. Terasaka, Survival of severe blunt trauma patients treated with resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta compared with propensity score-adjusted untreated patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 78: 721–8. 2015.
53. T. Ogura, A. T. Lefor, M. Nakano, Y. Izawa, H. Morita, Nonoperative management of hemodynamically unstable abdominal trauma patients with angioembolization and resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta. *J. Trauma Acute Care Surg.* 78: 132–135. 2015.
54. N. Saito, H. Matsumoto, T. Yagi, Y. Hara, K. Hayashida, T. Motomura, K. Mashiko, H. Iida, H. Yokota, Y. Wagatsuma, Evaluation of the safety and feasibility of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta. *J. Trauma Acute Care Surg.* 78: 897–903; discussion 904. 2015.
55. A. Stannard, J. L. Eliason, T. E. Rasmussen, Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA) as an Adjunct for Hemorrhagic Shock. *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 71: 1869–1872. 2011.
56. J. M. White, J. W. Cannon, A. Stannard, N. P. Markov, J. R. Spencer, T. E. Rasmussen, Endovascular balloon occlusion of the aorta is superior to resuscitative thoracotomy with aortic clamping in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery.* 150: 400–409. 2011.
57. L. J. Moore, M. Brenner, R. A. Kozar, J. Pasley, C. E. Wade, M. S. Baraniuk, T. Scalea, J. B. Holcomb, Implementation of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta as an alternative to resuscitative thoracotomy for noncompressible truncal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 79: 523–532.

- 2014.
58. T. Ohta, S. Waga, H. Hajime, I. Saito, T. Kazuo, S. Jiro, T. Akira, New grading of level of disordered consciousness (author's translation). *No shinkei geka*. 2: 623–7. 1974.
 59. K. Shigematsu, H. Nakano, Y. Watanabe, The eye response test alone is sufficient to predict stroke outcome—reintroduction of Japan Coma Scale: a cohort study. *BMJ Open*. 3: e002736. 2013.
 60. K. Ono, K. Wada, T. Takahara, T. Shirotani, Indications for Computed Tomography in Patients With Mild Head Injury. *Neurol Med Chir*. 47: 291–298. 2007.
 61. L. G. Glance, T. M. Osler, D. B. Mukamel, W. Meredith, J. Wagner, A. W. Dick, TPM-ICD9. *Ann. Surg*. 249: 1032–1039. 2009.
 62. A. Cook, J. Weddle, S. Baker, D. Hosmer, L. Glance, L. Friedman, T. Osler, A comparison of the Injury Severity Score and the Trauma Mortality Prediction Model. *J Trauma Acute Care Surg*. 76: 47–53. 2014.
 63. A. H. Haider, C. V Villegas, T. Saleem, D. T. Efron, K. A. Stevens, T. a Oyetunji, E. E. C. Iii, S. Bowman, S. Haack, S. P. Baker, E. B. Schneider, E. E. Cornwell, S. Bowman, S. Haack, S. P. Baker, E. B. Schneider, Should the IDC-9 Trauma Mortality Prediction Model become the new paradigm for benchmarking trauma outcomes? *J. Trauma Acute Care Surg*. 72: 1695–701. 2012.
 64. G. Van Belleghem, S. Devos, L. De Wit, I. Hubloue, D. Lauwaert, K. Pien, K. Putman, Predicting in-hospital mortality of traffic victims: A comparison between AIS-and ICD-9-CM-related injury severity scales when only ICD-9-CM is reported. *Injury*. 47: 141–146. 2016.

65. D. a Schoenfeld, G. R. Bernard, Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 30: 1772–1777. 2002.
66. J. J. DuBose, T. M. Scalea, M. Brenner, D. Skiada, K. Inaba, J. Cannon, L. Moore, J. Holcomb, D. Turay, C. N. Arbabi, A. Kirkpatrick, J. Xiao, D. Skarupa, N. Poulin, The AAST prospective Aortic Occlusion for Resuscitation in Trauma and Acute Care Surgery (AORTA) registry. *J. Trauma Acute Care Surg.* 81: 409–419. 2016.
67. C. D. Newgard, R. J. Lewis, Missing Data How to Best Account for What Is Not Known. *JAMA (Journal Am. Med. Assoc.)* 314: 940–941. 2015.
68. C. R. Boyd, M. A. Tolson, W. S. Copes, Evaluating trauma care: the TRISS method. *J. Trauma.* 27: 370–378. 1987.
69. H. R. Champion, W. J. Sacco, W. S. Copes, D. S. Gann, T. A. Gennarelli, M. E. Flanagan, A Revision of the Trauma Score. *J. Trauma.* 29: 623–629. 1989.
70. Japan Trauma Care and Research. Japan Trauma Bank Data Report 2015 (2010-2014). <https://www.jtcr-jatec.org/traumabank/dataroom/dataroom.htm>. Accessed on 17 May 2016.