

論文の内容の要旨

論文題目 DPC データベースを用いた重症救急患者の臨床疫学研究

氏名 麻生将太郎

【序文】

救急重症患者は症例が少なく、まとまった症例数を集めた臨床疫学の研究は少ない。特に、最も重症度の高い患者はさらに症例数が少なく、症例シリーズ研究の分析疫学的研究はほとんどない。

近年、リアルワールドデータを利用した臨床疫学研究の普及が著しい。リアルワールドデータの一類型である保険データベースが整備され、研究目的で二次利用することが可能となってきた。保険データベースの1つとして、**Diagnosis Procedure Combination (DPC)** データベースがあげられる。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。様式1には、**International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)**に基いた傷病名、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。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。

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。

【方法】

最重症の救急患者については、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、最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。DPC データベースを用いて、死亡率の高い重症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）。次いで、実際の治療曝露の比較研究を行った（研究②、③）。

【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】

方法

研究期間は2010年7月1日から2013年3月31日である。対象は19歳以上で経皮的心肺補助装置を使用し、入院時に心疾患、肺塞栓、低体温、中毒、外傷のいずれかに診断された患者で

ある。

背景因子は年齢、性別、Body mass index (BMI)とした。心肺停止の有無についても分類した。ICD-10を基に、予後予測因子の病名を抽出した。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。

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った。BMIと経皮的な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。

結果

研究期間に5263人が経皮的な心肺補助装置を導入され、ほとんどは心原性ショックであった(n=4658)。経皮的な心肺補助装置を離脱した患者は3389人(64.4%)、経皮的な心肺補助装置を離脱後に死亡した患者は1994人(37.9%)であった。心原性ショックの患者の中で心肺停止しなかった患者は心肺停止した患者に比べて死亡率が有意に低かった(70.5% vs. 77.1%, p<0.001)。多重代入を行ったロジスティック回帰では、高齢、痩せ、高度肥満が院内死亡率と有意に関連していたが、施設別症例数は有意に関連していなかった。

【研究②：心疾患患者の経皮的な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】

方法

研究期間は2010年7月1日から2013年3月31日である。対象は19歳以上で心疾患で入院し、入院時に経皮的な心肺補助装置を使用した患者とした。入院前に心肺蘇生を行った患者は除外した。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な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患者背景や入院1日以内の薬剤・処置により予測した。

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。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。

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曲線を描き、log-rank検定を用いて両群を比較した。

結果

対象(n=1650)を大動脈バルーンパンピング使用群(n=604)と大動脈バルーンパンピング非使用群(n=1064)の2群に分類した。傾向スコアマッチングで533組を抽出した。大動脈バルーンパンピング非使用群と比較して、大動脈バルーンパンピング使用群では28日死亡率と入院死亡率は有意に低かった(48.4% vs. 58.2%, p=0.001, 55.9% vs. 64.5%, p=0.004)。Cox回帰で

は大動脈バルーンパンピング使用群と大動脈バルーンパンピング非使用群の間には生存率に有意な差を認めた (hazard ratio: 0.74, 95%信頼区間: 0.63 to 0.86, $p < 0.001$)。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非使用群と比較して大動脈バルーンパンピング使用群の方が有意に高かった (82.6% vs. 73.4%, $p < 0.001$)。

【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】

方法

研究期間は2010年7月1日から2014年3月31日である。対象は、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。侵襲的な胸部外傷を受傷した患者は除外した。

重症度はTrauma Mortality Prediction Model (TMPM-ICD9)を用いた。TMPM-ICD9は、病名に基いた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。主要アウトカムは在院死亡率、副次アウトカムはventilator-free days、intensive care unit-free days、入院後1日以内総輸液量、入院後1日以内総輸血量、入院医療費とした。

統計解析として、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。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。副次アウトカムは、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。欠損値がBMIに認められたため、多重代入法を行った。

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。

結果

対象となった259名のうち、191名が大動脈遮断バルーン、68名が開胸下大動脈遮断術に振り分けられた。傾向スコアによる調整後のCox回帰では、両群の死亡率に有意差は認めなかった (hazard ratio: 0.94, 95%信頼区間: 0.60-1.48)。ventilator-free days、intensive care unit-free days、総輸液量、総輸血量、入院医療費は、いずれも両群間に有意差は認めなかった。来院時心肺停止を除外した感度分析も同じ結果であった。

【考察】

大規模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、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。

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、大動脈バルーンポ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。

重症度の高い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、重症度の高い患者の臨床疫学研究は DPC データベースとの親和性が高い。

一方、重症度が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ため、日単位でしか取得できない DPC データベースでは交絡因子の存在が問題となる。また、研究①、③のように欠損値が問題となり、多重代入法による欠損値補完の必要がある。記録された診断名の妥当性にやや疑問が残るが、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。

【結語】

全国的な大規模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、救急重症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、救急重症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。