

博士論文

大規模診療報酬情報データベースを用いた  
複雑性腹腔内感染症の診療指針の検討

土谷 飛鳥

I. 要旨 .....	1
II. 序文.....	3
III. 背景と目的 .....	5
【研究 1】 複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連 .....	5
【研究 2】 大腸直腸穿孔における手術方法の比較(HARTMANN 手術 vs. 一期的吻合術) .....	7
IV. 方法 .....	9
大規模診療報酬情報データベースの概要 .....	9
【研究 1】 複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連 .....	14
【研究 2】 大腸直腸穿孔における手術方法の比較(HARTMANN 手術 vs. 一期的吻合術) .....	20
V. 結果.....	23
【研究 1】 複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連 .....	23
【研究 2】 大腸直腸穿孔における手術方法の比較(HARTMANN 手術 vs. 一期的吻合術) .....	36
VI. 考察 .....	45
【研究 1】 複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連 .....	45
【研究 2】 大腸直腸穿孔における手術方法の比較(HARTMANN 手術 vs. 一期的吻合術) .....	50
VII. 結論.....	54
VIII. 謝辞.....	56
IX. 引用文献 .....	57

## I. 要旨

【背景】複雑性腹腔内感染症は、原因微生物により炎症が単一臓器から腹腔内に拡大している状態と定義される致死性疾患であり、時宜を得た効果的な診断・治療が肝要である。治療プロセスは1) 診断、2) 原因微生物の同定、3) 感染源のコントロール（感染組織や壊死組織の除去）、4) 適切な抗微生物薬の投与、5) 抗微生物薬のデ・エスカレーション(de-escalation)と投与終了に分類できる。診療ガイドラインでは、それぞれの過程に推奨が付けられているが、エビデンスレベルの低い推奨が多い。そこで、複雑性腹腔内感染症に関する診断・治療の有効性に関して、大規模入院診療報酬情報データベースを用いて2つの研究；(i)腹腔内培養検査実施の有無と死亡との関連、(ii)大腸直腸穿孔に対する2つの手術方法のアウトカム比較、を行い検証した。

### 【方法】

研究1；2014年から2016年の期間中、18歳以上の複雑性腹腔内感染症患者で入院初日に感染源コントロールを受けた者を同定した。院内死亡割合を、腹腔内培養検査実施群と非実施群とで比較した。患者背景の交絡因子と施設間の差を調整するために、一般化線形混合効果ロジスティック回帰モデルと病院ごとのランダム切片を用いた。また、疾患原因、入院経路、重症度に応じてサブグループ解析を行った。

研究2；2010年7月から2014年3月の期間中、様々な病因による15歳以上の大腸直腸穿孔患者で入院初日に緊急開腹手術を受けた者を同定した。30日死亡割合、術後合併症発生割合、術後集中治療介入割合をHartmann手術群と一期的吻合術群で比較し、傾向スコアマッチング法、逆確率重み付法、操作変数法で解析した。

## 【結果】

研究 1 ; 41,495 人の患者のうち 16,303 人に腹腔内培養検査が行われた。培養検査実施群は非実施群に比べて死亡割合が有意に低かった(調整済みオッズ比 0.85; 95%信頼区間 0.77, 0.95) 。サブグループ解析では、下部消化管穿孔、胆道系感染(穿孔)、医療関連感染、高リスク市中感染のあるサブグループにおいて、腹腔内培養検査の有無で死亡割合に統計学的有意差が認められた。

研究 2 ; Hartmann 手術群 5,455 人、一期的吻合術群 3,045 人の対象患者を同定した。傾向スコアマッチング法では、30 日死亡割合は Hartmann 手術群が有意に低下していた(リスク差 1.9%; 95%信頼区間 0.5, 3.4)。逆確率重み付法でも同様の結果であった(リスク差 1.9%; 95%信頼区間 1.0, 2.8)。操作変数法では、点推定値は傾向スコア分析と同じ方向であった (リスク差 4.4%; 95%信頼区間 -3.3, 12.1) 。一期的吻合術群では、合併症による二次手術の発生割合が有意に高く(リスク差 3.8%; 95%信頼区間 2.5, 4.1) 、術後集中治療介入期間が長かった。

【結論】 複雑性腹腔内感染症患者における腹腔内培養検査の施行は死亡割合低下と有意に関連することが示され、下部消化管穿孔、胆道系感染 (穿孔) 、医療関連感染、高リスク市中感染などの特定の疾患・状態においては、腹腔内培養検査を施行する方が良いかもしれない。また、大腸直腸穿孔の患者において、Hartmann 手術の術式が死亡割合の低下と関連することが示され、ショック状態、免疫抑制状態、高齢者である場合には、特に Hartmann 手術の術式を選択する方が良いかもしれない。今後の課題として、生理学的データ、検査結果、検出された微生物の特徴などの臨床情報と大規模診療情報データベースの統合を行い、より精緻な分析を行うことが期待される。

## II. 序文

腹腔内感染症には、胆嚢炎、虫垂炎、憩室炎、胆管炎、膵炎、卵管炎など、様々な疾患や病態が含まれる<sup>1,2</sup>。原因微生物に感染することで、単一臓器や腹膜腔内全体に炎症が引き起こされる。炎症が単一臓器から腹膜腔内にまで達して膿瘍や腹膜炎をきたした場合、複雑腹腔内感染症と呼ばれる<sup>1,2</sup>。複雑性腹腔内感染症は敗血症、多臓器不全、さらには死に至ることもある。近年の多施設による観察研究では、複雑性腹腔内感染症の全死亡割合は9.2%と報告されている<sup>3</sup>。したがって、時宜を得た効果的な診断・治療が肝要である<sup>4</sup>。

複雑性腹腔内感染症の治療過程は次のように分類できる。1) 診断、2) 原因微生物の同定、3) 感染源のコントロール（感染組織や壊死組織の除去）、4) 適切な抗微生物薬の投与、5) 抗微生物薬のデ・エスカレーション(de-escalation)もしくは投与終了。それぞれの過程でアウトカムに影響を及ぼす臨床的判断が存在し、ガイドライン等による推奨が存在する。多くのガイドラインがGRADE<sup>5</sup>に基づく推奨を行っているものの、高いレベルのエビデンスに基づいて推奨されている項目は少なく、多くは低いレベルのエビデンスに基づいて推奨がなされている<sup>2,4,6,7</sup>。これまで検討されている介入の多くは効果量(effect size)が小さいため、その検出には大きなサンプル・サイズ(sample size)を必要とする。しかし、複雑性腹腔内感染症は比較的稀な疾患であるため、症例の集積が容易ではない。そのため多くの研究はサンプル・サイズが小さく、統計学的な検出力(power)が不足している。そのために、複雑性腹腔内感染症の診断・治療に関するエビデンスのレベルは低いものとどまっている。

本研究では、複雑性腹腔内感染症の診断・治療の中で、エビデンスのレベルが低いにも関わらずガイドラインで推奨がなされている2つのテーマに着目し、研究を実施した。

研究1として、「複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連」に関する分析を行った。腹腔内の液体（膿瘍）を採取することで得られる検体の培養（腹腔内培養）は、感染源コントロール手技の最中に簡便に施行できるにも関わらず、検体採取割合が低いことが報告されている<sup>8</sup>。このような単純かつ簡易な検査は費用も安く、患者自己負担も公的負担も小さい。どこの施設でも実行可能で簡単な検査が患者アウトカムの改善に寄与するか否かを検証することは、臨床的および医療政策的観点からも重要である。

研究2として、「大腸直腸穿孔における手術方法の比較（Hartmann手術 vs. 一期的吻合術）」に関する分析を行った。複雑性腹腔内感染症の感染源コントロールには、開腹手術、腹腔鏡下手術、内視鏡もしくは経皮的ドレナージ術の選択肢が存在し、それぞれの中でさらに手技が細分化されている。それぞれについて、エビデンスの有無、各施設や臨床医の好みなどに基づいて、手技が選択されている。

複雑性腹腔内感染症に関連した開腹手術の中でも特に、大腸直腸穿孔に対するHartmann手術と一期的吻合術のどちらが推奨されるかについて、長年議論が尽きない。前者は100年前に術式として完成し、現代まで延々と受け継がれている古典的な術式である<sup>9</sup>。病変部を切除し、肛門側腸管断端を閉鎖し、人工肛門造設（口側腸管断端を人工肛門として体外に導出する手技）を併せて行う手術である。後者は近年行われるようになりつつある術式であり、病変部を切除し、肛門側腸管断端と口側腸管断端を直接吻合する手術である。前者は完全な感染源コントロールが可能で

あるため救命割合は高いものの、人工肛門を造設するため、患者は新しい生活様式を余儀なくされる。整容的に受容できなければ心理的負担にもなる<sup>10</sup>。さらに、人工肛門を閉鎖する場合は再度手術（二期的手術）が必要となる。一方後者は、合併症なく経過すれば一期的手術のみで完結できるものの、縫合不全のリスクを常に抱えており、救命割合が低下する可能性がある。

各研究を詳述し、さらに両研究結果に基づき、複雑性腹腔内感染症における診療指針について考察する。

### Ⅲ. 背景と目的

#### 【研究 1】 複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連

腹腔内培養検体の採取および感受性検査は、適切な抗微生物薬治療を確実にを行い、広汎な抗微生物薬への過剰な曝露を最小限に抑えることで、原因微生物に応じた抗微生物薬治療(病原体指向型抗微生物薬治療)を行うのに有用である。複雑性腹腔内感染症患者の多くは、適切な感染源コントロールと適切な抗微生物薬治療で治療完遂が可能である<sup>2</sup>。従って、腹腔内培養検体採取は患者に追加的な便益を必ずしももたらすとは限らない。しかしながら、最近の研究では、世界中の医療関連複雑性腹腔内感染症患者から抗微生物薬耐性病原体（第3世代セファロスポリン耐性肺炎球菌、腸球菌、*E. faecalis*、*E. faecium* など）が培養されたと報告され<sup>11</sup>、近年のガイドラインでは、高リスク患者や医療関連感染患者では腹腔内培養検体の採取が推奨されるようになってきている<sup>2,4,6,7</sup>。The World Society of Emergency Surgery Guideline (2017)<sup>4</sup>では、感染源コントロール中の培養は医療関連感染症、耐性菌高リスク市中感染、重症患者では必ず行うべきである。これにより、抗微生物薬のスペクトラム

が狭すぎる場合には抗微生物薬レジメンを拡張し、経験的抗微生物薬治療レジメンが広すぎる場合にはでエスカレーションを行うことができる(GRADE 1C)と推奨されている。また、The Surgical Infection Society Guideline (2017)<sup>6</sup>では、低リスク市中感染患者の腹腔内培養はルーチンには行わない(GRADE 1B)。しかしながら、特定の地域では拡張スペクトラム b-ラクタマーゼ産生株が増加しているため、この推奨を変更する必要があるかもしれない。高リスク市中感染、医療関連感染の場合は、腹腔内培養を行い、潜在的な耐性菌または日和見病原体を特定する(GRADE 1C)。経験的抗菌薬治療の指針とするため、疫学的目的で全員の培養を行うことは検討しても良い(GRADE 1C)と推奨している。さらに、French Society of Anesthesia & Intensive Care Medicine Guideline (2015)<sup>7</sup>では、市中感染症では微生物を同定し抗微生物薬に対する感受性を決定するために、医療関連感染では細菌・真菌の同定と抗微生物薬感受性検査のために腹腔内培養の採取が必要(GRADE 2B, Expert Opinion)とし、The Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America Guideline (2010)<sup>2</sup>では、低リスク市中感染の場合、定型的な好気性および嫌気性培養は、個々の患者では必要ないと考えられるが、市中感染症に関連する病原体の耐性パターンの疫学的変化を検出し、フォローアップ治療の指針とする上で価値がある (B-II)。臨床的に広く使用されている抗微生物薬に対する耐性菌が施設・地域に存在する場合には、穿孔性虫垂炎およびその他の市中感染症に対するルーチンの培養および感受性試験を行う (B-III)。高リスク患者では感染部巣培養を定型的に行うべきであり、特に抗微生物薬曝露歴のある患者では、他の患者よりも耐性菌を保有している可能性が高い (A-II) と推奨を出している(推奨度は Table 1,2 参照)。これらの推奨事項を裏付ける根拠の多くは穿孔性虫垂炎患者の研究であり、培養検体採取は穿孔性虫垂炎患者



個人の死亡アウトカムとは関連しないが、耐性菌が増加しているというデータに基づいており<sup>12-16</sup>、虫垂炎以外の疾患による複雑性腹腔内感染症患者における腹腔内培養の有用性の検証はされていない。そこで本研究では、複雑性腹腔内感染症患者における腹腔内培養が死亡割合低下と関連するかどうかを評価することを目的とした。

**Table 1. Grade Recommendations Assessment<sup>5</sup>**

Grade of recommendation	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A			
Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, applies to most patients in most circumstances without reservation
1B			
Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect analyses, or imprecise conclusions) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, applies to most patients in most circumstances without reservation
1C			
Strong recommendation, low-quality, or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but subject to change when higher quality evidence becomes available
2A			
Weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on the patient, treatment circumstances, or social values
2B			
Weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on the patient, treatment circumstances, or social values
2C			
Weak recommendation, low-quality, or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendation; alternative treatments may be equally reasonable and merit consideration

**Table 2. Strength of Recommendation and Quality of Evidence**

Assessment	Type of evidence
<b>Strength of recommendation</b>	
Grade A	Good evidence to support a recommendation for use
Grade B	Moderate evidence to support a recommendation for use
Grade C	Poor evidence to support a recommendation
<b>Quality of evidence</b>	
Level I	Evidence from at least 1 properly designed randomized, controlled trial
Level II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments
Level III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

## 【研究 2】大腸直腸穿孔における手術方法の比較(Hartmann 手術 vs. 一期的吻合術)

重度の腹膜炎を伴う大腸直腸穿孔は生命を脅かす病態であり、様々な原因疾患が存在する。下部消化管穿孔に続いて生じる汎発性腹膜炎の治療には緊急手術が必須であり、以下の 2 種類の手術方法に分類される；1) Hartmann 手術、もしくは 2) 一期的吻合術および迂回路的人工肛門造設。2) は吻合腸管の内減圧目的に、吻合部より口側に人工肛門（多くは小腸人工肛門）を造設する手技である<sup>17-21</sup>。

憩室炎患者を対象とした観察研究では、Hartmann 手術と一期的吻合術後の死亡アウトカムの比較は混在した結果であり、一期的吻合術は死亡割合や合併症割合の増加とは関連していないことが示唆されている<sup>22-24</sup>。また、同じく憩室炎患者を対象とした小規模の無作為化比較試験では、一期的吻合術は Hartmann 手術よりも死亡割合や合併症割合が有意に低くなることが示唆されている<sup>25,26</sup>。しかしながら、術式の選択において、他の原因疾患（悪性腫瘍、炎症性腸疾患、虚血性腸疾患、イレウス、医原性腸管穿孔など）に関するデータは不足している。さらに、Hartmann 手術と一期的吻合術の術式を比較したこれまでのほとんどの研究では、一期的吻合術を受けた患者には、迂回路的人工肛門造設を行った患者が多く含まれている<sup>27</sup>。Hartmann 手術と迂回路的人工肛門造設を伴わない一期的吻合術の術後転帰を直接比較した研究はいくつかあるものの、症例数が少ないため結果には限界がある<sup>28-30</sup>。

本研究の目的は、日本の大規模な入院患者データベースを用いて、様々な原因疾患による大腸直腸穿孔患者の死亡割合、合併症割合、集中治療介入割合を、Hartmann 手術と迂回路的人工肛門造設を伴わない一期的吻合術間で比較することである。

## IV. 方法

各研究は、ヘルシンキ宣言、および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて実施した。

### 大規模診療報酬情報データベースの概要

本研究で用いた大規模診療報酬情報データベースである DPC データベースの概要を示す。本研究は、厚生労働科学指定研究「診断群分類を用いた外来機能、アウトプット評価を含む病院機能評価手法とセキュアなデータベース利活用手法の開発に関する研究（H28-政策-指定-009）」（研究代表者：伏見清秀）および厚生労働科学研究費補助金・戦略研究「大規模データを用いた運動器疾患・呼吸器疾患・がん・脳卒中等の臨床疫学・経済分析(H27-政策-戦略-011)」（研究代表者：康永秀生）の一環として、各病院との守秘義務契約に基づいて、各病院から一般社団法人診断群分類支援機構を通じ両研究班に提供された DPC データを用いて実施された。本研究は東京大学医学部附属病院倫理委員会によって承認を受け、提供されたデータは匿名化データであることから患者の個別同意の取得は不要であった。当該データの利用は、両研究班の研究代表者・研究分担者及び研究協力者に限定された。個別の研究計画に沿ってデータベースからデータセットが抽出され、データセットは東京大学臨床疫学・経済学教室（康永秀生教授）内のサーバーに保管され、サーバー内で解析された。個票データのサーバー外への持ち出しは禁じられ、解析後の集計表のみを学会・論文発表の目的に限定して持ち出し可能、とされた。

DPC データは入院医療費の包括支払い制度に関連したデータであり<sup>31</sup>、上記研究班のデータは約 1100 の参加病院から収集されている。全 80 の大学病院、三次救急

病院の 91.7% (244/266) 、日本外科学会認定施設の 44.0% (959/2182) 、日本感染症学会認定専門医養成施設の 79.9% (262/328) が参加している。データは、各入院の患者基本情報、診断情報、診療情報、診療行為明細情報、検査関連明細情報、医療機関情報からなる。病名、転帰、施行された検査・手術・処置および使用された薬剤の種類・量・日付などの詳細な情報も多く含んでいる<sup>32</sup>。DPC に登録された診断名の妥当性研究において、併存症関連病名（心筋梗塞、うっ血性心不全、末梢血管疾患、脳血管疾患、認知症、慢性肺疾患、リウマチ性疾患、消化性潰瘍疾患、肝疾患、糖尿病、片麻痺、腎疾患、悪性腫瘍、転移性固形腫瘍）が主病名・入院病名に含まれている場合の妥当性は比較的高く、感度 78.9%、特異度 93.2%、陽性予測値 88.2%であると報告されている<sup>33</sup>。さらに、細菌培養（検査コード D018 細菌培養同定検査）および細菌顕微鏡検査(D017 排泄物、滲出物又は分泌物の細菌顕微鏡検査)に関する妥当性も高いことが判明している（感度 91~97%、特異度および陽性予測値 100%）<sup>33</sup>。本研究 1,2 で使用した ICD-10 コードは、Table 3,4 に記載した。コードに含まれる内容（病名）によっては、全項目が対象とならない場合が存在し、その場合は日本語病名を目視で確認し、必要な病名のみを抽出した。

研究 1 複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連

**Table 3. International Classification of Disease, 10th Revision Codes**

	<b>ICD-10 codes</b>
Gastroduodenal perforation	K25.1, K25.2, K25.5, K25.6, K26.1, K26.2, K26.5, K26.6 (with Japanese verification)
Appendicitis perforation	K35.0, K35.1 (with Japanese verification)
Small intestinal diverticular perforation	K57.0, K57.8, K57.1+K63.1, K57.1+K65.X, K57.1+K63.0, K57.9+K63.1, K57.9+K65.X, K57.9+K63.0
Colon diverticular perforation	K57.2, K57.3+K63.1, K57.3+K65.X, K57.3+K63.0
Strangulated ileus perforation	K56.2
Intestinal ischemia perforation	K55.0, (with Japanese verification)
Cholecystitis necrotic or perforation	K81.9, K80.0, K80.1, K81.0, K80.4, K82.2 (with Japanese verification)
Acute obstructive suppurative cholangitis	K83.0, K80.3 (with Japanese verification) and extracted in Japanese
Idiopathic lower intestinal perforation	K63.1, K63.0

研究 2 大腸直腸穿孔における手術方法の比較(Hartmann 手術 vs. 一期的吻合術)

<b>Table 4. International Classification of Disease, 10th Revision Codes</b>	
<b>Disease and procedure category</b>	<b>ICD-10 codes</b>
Myocardial infarction	I21.X, I22.X, I25.2
Chronic heart failure	I43.X, I50.X, I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-9, P29.0
Peripheral vascular disease	I70.X, I71.X, I73.1, I73.8-9, I77.1, I79.0, I79.2, I55.1, I55.8-9, Z95.8-9
Cerebrovascular disease	I6X, G45.X, G46.X, H34.0
Chronic pulmonary disease	J4X, J60.X-J67.X
Rheumatic disease	M05.X, M06.X, M32.X-M34.X, M31.5, M35.1, M35.3, M36.0
Peptic ulcer disease	K25.X-K28.X
Diabetic mellitus with no complication	E10.0-1, E10.6, E10.8-9, E11.0-1, E11.6, E11.8-9, E12.0-1, E12.6, E12.8-9, E13.0-1, E13.6, E13.8-9, E14.0-1, E14.6, E14.8-9
Diabetic mellitus with complication	E10.2-5, E10.7, E11.2-5, E11.7, E12.2-5, E12.7, E13.2-5, E13.7, E14.2-5, E14.7
Liver dysfunction mild	B18.X, K73.X, K74.X, K70.X, K71.3-5, K71.7, K76.0, K76.2-4, K76.8-9, Z94.4
Liver dysfunction severe	I85.X, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5-7
Renal dysfunction	N18.X, N19.X, I12.0, I13.1, N03.2-7, N05.2-7, N25.0, Z49.0-2, Z94.0, Z99.2
Hemiparaplegia	G81.X, G82.X, G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G83.X
Dementia	F00.X-03.X, F05.1, G30.X, G31.0, G31.1
Diverticular disease	K57.2, K57.4, K57.8, K57.3, K57.5, K57.9
Colon carcinoma	C18.2-9, C19.X, C20.X
Inflammatory bowel disease	K52.0, M35.2, K50.1, K50.8, K50.9
Iatrogenic or foreign objects	T18.4, T18.5, T18.9, T81.2
Infectious disease	K93.0, A18.3
Ischemic disease	K55.0, K55.1, K55.9
Ileus	K56.X
Data not provide	K63.1
Perforation	K63.1, K65.0
Disseminated intravascular coagulation	D65.X
Peritonitis	K65.X
Trauma	S3X
Complications	
Bleeding	T811 (with Japanese verification)
Postoperative ileus	K913
Abdominal wall dehiscence	T813 (with Japanese verification)
Wound infection	T814 (with Japanese verification)
Stoma complications	
Stoma stenosis	K914 (with Japanese verification)
Parastomal hernia	K918 (with Japanese verification)
Mucocutaneous separation with skin erosion	L309, K914 (with Japanese verification)
Stoma prolapse	T818, K914 (with Japanese verification)
Medical Complications	
Acute myocardial infarction	I21.X

<b>Table 4(Continued). International Classification of Disease, 10th Revision Codes</b>	
<b>Disease and procedure category</b>	<b>ICD-10 codes</b>
Pulmonary embolization	I26.9
Deep venous thrombosis	I80.2
Stroke	I63.X
Intracranial hemorrhage	I61.X
Urinary tract infection	N39.0
Acute renal failure	N17.X
Pneumonia	J15.X
Acute respiratory distress syndrome	J80.X
Lung edema	J81.X
Ventilator-associated pneumonia	J95.8

## 【研究 1】複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連

### 研究対象

2014年4月1日から2016年3月31日までの2年間に入院した18歳以上の複雑性腹腔内感染症患者のうち、入院初日に感染源コントロール治療を受けた患者を対象とした。これまでのガイドライン(The Surgical Infection Society Guideline 2017<sup>6</sup>)でも述べられている通り、複雑性腹腔内感染症治療において、早期の感染源コントロールと適切な経験的抗微生物薬治療は、生存と回復の鍵となり、蘇生フェーズから治療を開始することが推奨されている。本研究において下記に記載された疾患群はいずれも超急性期からの対応が必要な疾患であり、初日に感染源コントロールを行わない症例は、治療見込みがない場合か、穿孔を伴う急性虫垂炎など疾患重症度がそれほど高くない可能性が考えられる。従って、蘇生フェーズにおける感染源コントロールが必要なコホートに限定するために入院初日に感染源コントロール治療を受けた患者を対象とした。複雑性腹腔内感染症の定義は過去のガイドラインに基づき、穿孔を伴う急性胃潰瘍および十二指腸潰瘍、穿孔を伴う急性虫垂炎、小腸憩室穿孔、大腸憩室穿孔、絞扼性イレウス穿孔、腸管虚血穿孔、特発性腸管穿孔、壊死性もしくは穿孔性胆嚢炎、急性閉塞性化膿性胆管炎とした<sup>2,4,6,7</sup>。感染源のコントロールには、開腹手術、腹腔鏡下手術、内視鏡的もしくは経皮的胆道ドレナージ術を含めた。外傷患者、妊娠中の患者、来院時心肺停止患者は除外した。感染源コントロールの際に腹腔内培養を行ったかどうかによって患者を2つのグループに分けた(培養群と非培養群)。培養に関するコードは以下を抽出した(D018-00 細菌培養同定(消化管) 請求コード 160058310、D018-00 細菌培養同定(穿刺液) 請求コード 160144710、D018-00 細菌培養同定(その他) 請求コード 160058710)。入院経路に



よって市中感染症と医療関連感染症に分類した<sup>2</sup>。自宅から入院した患者は市中感染症、他の病院、老人ホーム、長期療養施設などの医療施設から入院した患者は医療関連感染症に分類した<sup>34,35</sup>。入院経路により患者の保有する菌は大きく異なる。入院経路の詳細が DPC で導入されたのは 2014 年度からであり、本研究ではその変数が重要であると考え、研究期間の開始を 2014 年から全ての期間とした。この期間はガイドラインが発行された期間が 2010-2017 年であることを考えると、ガイドラインにおけるエビデンス集積期間と重なっており、妥当な期間であると考えた。

## アウトカム

主要評価項目は院内死亡であり、副次評価項目は 5 日目の抗微生物薬エスカレーションとした。検体の培養結果は通常 3~4 日以内に得られ、この時点で臨床医はこの情報に基づいて抗微生物薬の変更が必要かどうかを判断する。抗微生物薬変更当日には複数の薬剤を投与した記録が生じる可能性があるため、薬剤変更の翌日（5 日目）を評価の対象とした。エスカレーションの定義は、先行研究と同様<sup>36,37</sup>、 $\beta$ ラクタム系の抗微生物薬を抗微生物薬スペクトラムに基づき下記の通り分類した：ランク 5（カルバペネム系）、ランク 4（抗緑膿菌作用を持つ  $\beta$ ラクタム系）、ランク 3（第 3 世代セフェム）、ランク 2（ $\beta$ ラクタマーゼ配合アンピシリン）、ランク 1（その他）。抗微生物薬の分類を Table 5 に示す。各患者について、入院各日で抗生剤のランクを特定した。複数の種類が投与されていた場合は、最も高いランクを採用した。入院 1 日目と 5 日目を比較し、ランクの増減を評価した。また、各日で投与された抗生剤の種類を数え、種類の増減を評価した。エスカレーション群はランクの増加または種類の増加と定義した<sup>36,37</sup>。本研究ではデ・エスカレーションを副次項目とすることも検討されたが、外科手術領域、特に腹部領域では、内科疾患

で入院した患者に比べてデ・エスカレーションの頻度が低いことが報告されている<sup>38</sup>。外科的感染症（腹膜炎や軟部組織感染症など）は多種類の微生物による炎症であることが多く、内科疾患と比較して抗微生物薬のスペクトルを縮小することが難しく結果として抗微生物薬の変更をしないというプラクティスとなる<sup>38</sup>。従って外科領域においては、多種類の微生物を特定することで適切なエスカレーションをすることが患者の予後改善と関連があるだろうと考えた。またデ・エスカレーションは患者個人のためでもあるが施設や地域のアンチバイオグラムを悪化させない（耐性菌を増やさない）ために行うものでもあり、患者個人の予後とは関連しづらい可能性もあることからエスカレーションを今回の副次評価項目として採用した。

#### 統計解析

カテゴリー変数は数値および割合で、連続変数は平均値および標準偏差で示した。患者特性は、STROBE 声明 14.a の「記述的なデータの表では、検定結果を記載することは避けるべきである。」という記述に基づいて有意性検定の対象とはしなかった<sup>39</sup>。

潜在的な病院クラスタを考慮し、一般化線形混合効果ロジスティック回帰モデルを使用した<sup>40-42</sup>。培養を日常的に行っている臨床医は、より適切な感染源のコントロールと経験的抗微生物薬治療を患者に提供している可能性があり、これらの臨床医を含む病院は、より良い治療を患者に提供している可能性があるため、この統計モデルを用いて病院間の差の調整を行った。患者背景および病院間の差を調整するために、以下の変数をモデルに含めた：年齢、性別、併存疾患スコア(Charlson Comorbidity Index, CCI)<sup>43</sup>、意識レベルスコア (Japan Coma Scale, JCS)、入院経路（市中または医療関連）、感染源のコントロール手技の種類、人工呼吸器の使用、昇圧

薬の使用、抗微生物薬の種類 (Table 5)、免疫グロブリンの使用、アンチトロンビンの使用、リコンビナントヒト可溶性トロンボモジュリンの使用、アルブミンの使用、グルココルチコイドの使用、輸血、および病院識別番号。

疾患カテゴリーは、穿孔性虫垂炎、胃十二指腸穿孔、下部消化管穿孔 (小腸および結腸、憩室穿孔、絞扼性腸または虚血性腸管穿孔、特発性下部腸管穿孔)、および胆道感染症 (壊疽性胆嚢炎または穿孔性胆嚢、急性閉塞性化膿性胆管炎) とした。

サブグループ解析は、複雑性腹腔内感染症の原因疾患、入院経路 (市中もしくは医療機関)、年齢 (70 歳以上)、併存疾患 (CCI スコア 1 以上)、重症度 (初日の人工呼吸器管理、初日の昇圧薬使用)、免疫抑制剤の使用 (グルココルチコイドの使用) について行った<sup>44</sup>。また、サブグループと治療間の交互作用分析も行った<sup>45,46</sup>。複雑性腹腔内感染症ガイドラインの推奨に従い<sup>2,4,6,7,44</sup>、年齢 70 歳以上、CCI スコア 1 以上、初日の人工呼吸器管理、初日の昇圧薬使用、グルココルチコイド使用のうち少なくとも 1 つの因子を有する患者は高リスクに分類し、それ以外は低リスクに分類した。医療関連感染、高リスク患者の市中感染、低リスク患者の市中感染の比較分析を行った。

副次評価項目については、一般化線形混合効果ロジスティック回帰モデルと病院ごとのランダム切片を用いて、5 日目の腹腔内培養と抗微生物薬のエスカレーションとの関連を分析した。サブグループ解析も実施した。この解析において、初日に抗微生物薬を投与されなかった患者は除外した。

感度分析として、培養群と非培養群間での傾向スコアマッチング解析を行った<sup>47</sup>。<sup>50</sup>。傾向スコアを算出するために、ロジスティック回帰モデルを用いて、腹腔内培養

を従属変数とし、本分析と同じ独立変数を用いて算出した。算出された傾向スコアの標準偏差 0.2 の範囲内の値を用いて、復元抽出、最近傍マッチングを行った<sup>51</sup>。マッチングされた培養群と非培養群の間の患者背景のバランスは、標準化差 10%以上を不均衡とみなした<sup>52</sup>。腹腔内培養を行った患者と行わなかった患者をマッチさせた場合のリスク差を算出した。マッチさせた患者群に飽和モデルを適合させ、ロバースト標準誤差を推定した。院内死亡割合のリスク差と 95%信頼区間を算出した。すべての検定は両側検定とし、 $P < 0.05$  を統計学的に有意とした。すべての統計解析は Stata/MP®バージョン 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA) を使用した。

---

**Table 5. Classification of antimicrobial agents.**

---

**β-lactams**

---

ランク 5: carbapenem	biapenem, doripenem, imipenem/cilastatin, meropenem, panipenem/betamipron
ランク 4: antipseudomonal β-lactam	piperacillin, piperacillin/tazobactam, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, ceftazidime, ceftazidime/avibactam, ceftazidime/avibactam/sulbactam, ceftazidime/avibactam/sulbactam/vaborbactam, ceftazidime/avibactam/sulbactam/vaborbactam/ceftazidime/avibactam/sulbactam/vaborbactam
ランク 3: third-generation cephem	cefbuperazone, cefmenoxime, cefodizime, cefotaxime, ceftriaxone, latamoxef
ランク 2: ampicillin with β-lactamase inhibitor	ampicillin/cloxacillin, ampicillin/sulbactam
ランク 1: other β-lactam	penicillin G, ampicillin, aspxicillin, cefalotin, cefazolin, cefmetazole, cefminox, cefotiam, flomoxef, aztreonam

---

**Other antimicrobials**

---

Fluoroquinolones	ciprofloxacin, levofloxacin, pazufloxacin
Aminoglycosides	dibekacin, gentamicin, isepamicin, kanamycin, tobramycin, Amikacin sulfate, streptomycin sulfate
Lincomycins	clindamycin, lincomycin
Anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus drugs	vancomycin, teicoplanin, linezolid, arbekacin, daptomycin
Antifungal drugs	amphotericin B, fluconazole, fosfluconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole, micafungin, Caspofungin Acetate
Others	chloramphenicol, fosfomicin, quinupristin/dalfopristin, sulfadimethoxine, sulfamethoxazole/trimethoprim, anaemetro, azithromycin, erythromycin, minocycline, tigecycline

---

## 【研究 2】大腸直腸穿孔における手術方法の比較(Hartmann 手術 vs. 一期的吻合術)

### 研究対象

2010 年 7 月 1 日から 2014 年 3 月 31 日の全 DPC 期間内に、入院時に大腸直腸穿孔の診断が確定している 15 歳以上の患者で、入院初日に緊急開腹手術を受けた者を抽出した。リンパ系、造血系および関連組織の悪性新生物 (ICD-10 コード、C81-C96) を有する患者は、免疫化学療法を受けている可能性があるため除外した。また潰瘍性大腸炎 (K51) の患者は、全結腸肛門全摘術を受ける可能性があるため除外した。さらに、外傷 (S30~S39) の患者は、他の生命を脅かす外傷を伴っている可能性があるため除外した。Hartmann 手術の際に小腸人工肛門造設を受けている患者も除外した。日本では、一般的に下部腸管穿孔に対する一期的吻合術手術では迂回路的人工肛門造設は行わない。そこで、対象患者を Hartmann 手術群と迂回路的人工肛門造設を伴わない一期的吻合術群に分類した。

### アウトカム

主要評価項目は 30 日以内の在院死亡とした。30 日以内に生存退院した場合は 30 日間生存したものとして扱った。サブグループ解析では、憩室炎、悪性腫瘍、炎症性腸疾患 (クローン病、ベーチェット病、放射線性腸炎)、虚血性腸疾患、イレウス、または医原性腸管穿孔などの異なる疾患に対して Hartmann 手術群と一期的吻合術群の死亡割合を比較した。

副次評価項目として、術後合併症および術後集中治療介入の有無を評価した。術後合併症は、外科的合併症、人工肛門の合併症、内科的合併症に分類して評価した。術後集中治療介入については、昇圧薬の使用、人工呼吸器の使用、持続的腎代

替療法、血液吸着療法、中心静脈カテーテル治療、および経管栄養開始時期を評価した。

## 統計解析

### 傾向スコア分析

Hartmann 手術群と一期的吻合術群の間で 1 対 1 の傾向スコアマッチングを行った<sup>47-50</sup>。傾向スコアを推計するために、術式選択（Hartmann 手術=1,一期的吻合術=0）を従属変数とするロジスティック回帰モデルを用いた。独立変数には以下の患者背景を用いた：年齢、性別、肥満度指数（body mass index, BMI）、併存疾患<sup>43</sup>、原因疾患、JCS、播種性血管内凝固症候群の有無、腹膜炎の有無、初日の人工呼吸器使用、初日の昇圧薬使用（ドーパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、バソプレッシン）。初日の輸血、初日のアルブミン使用、初日のグルココルチコイド使用、病院種別（大学病院か否か）、および手術中の腹腔内洗浄用生理食塩水の量（腹腔内汚染の程度を示す代替マーカー）。欠損値は欠損カテゴリーに含めた。非復元抽出により傾向スコアの標準偏差の 0.2 倍以内で最近傍マッチングを行った<sup>51</sup>。傾向スコア推定の識別能（分離度合い）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標準化差 10%以上を不均衡とみなした<sup>50,52</sup>。

感度分析として傾向スコア分析の一種である逆確率重み付け法（inverse probability of treatment weighting, IPTW）でも解析した<sup>53,54</sup>。Hartmann 手術群の各患者は傾向スコアの逆数、一期的吻合術群の患者は（1-傾向スコア）の逆数によって重み付けされた。

傾向スコア分析では、30日死亡割合のリスク差と95%信頼区間(confidence interval, CI)を計算した。サブグループについても同様の計算を行った。術後合併症の発生割合をリスク差と95%信頼区間を用いてHartmann手術群と一期的吻合術群の間で比較した。また、カイ二乗検定とWilcoxon順位和検定を用いて、Hartmann手術群と一期的吻合術群の間で術後集中治療処置を受けた割合と期間を比較した。

### 操作変数法

傾向スコア分析では、未測定交絡因子による隠れたバイアスを取り除くことはできない。そこで、傾向スコア分析の確認分析として操作変数法による解析を行った<sup>55,56</sup>。

操作変数(instrumental variable, IV)とは、測定されている交絡因子(X)、アウトカム変数(Y)、治療の選択を表す変数(T)以外の変数であって、以下の3条件を満たす変数である。

(i) Independence assumption: IVはXと関連しない。

(ii) Non-zero causal effect of IV on Treatment: IVはTと強く関連する

(iii) Exclusion restriction: IVはTを介する経路以外に、直接Yに影響しない。

操作変数として、同一病院内で行ったひとつ前の手術手技を用いた。この方法では、各病院で大腸直腸穿孔手術を実施した患者たちを時系列でリスト化し、アウトカム評価を行う患者のひとつ前の患者に行われた手術手技を操作変数とした<sup>57-59</sup>。

この操作変数(ひとつ前の患者に対する手術手技)は上記3条件を満たしていると仮定できる。(i)ひとつ前の患者に対する手術手技は、次の患者の患者背景とは関連しない。(ii)ひとつ前の患者に対する手術手技は、次の患者の手術手技の選択に影響しうる。すなわち、ひとつ前の患者に対する手術手技がHartmann手術であれ



ば、外科医は次の患者にも Hartmann 手術を選択しやすいかもしれない。ひとつ前の患者に対する手術手技が一期的吻合術であれば、次の患者も一期的吻合術を選択しやすいかもしれない。(iii) ひとつ前の患者に対する手術手技は、次の患者のアウトカムには影響しない。一般的に外科医はチームとして手術をするため術式選択は施設により偏りが出る。そのため今回は施設の選好としてひとつ前の患者 1 人手前の患者に行われた手術手技を操作変数とした。

本解析において、症例数が少ないと施設の選好が判断できないため手術患者数が 10 人未満の病院を除外した<sup>60</sup>。F 統計量を用いて操作変数の強さを検証し、10 より大きい場合に操作変数が十分に強いと判断した<sup>61</sup>。操作変数の妥当性を評価するために、共変量のバランスも評価した<sup>62</sup>。30 日死亡割合のリスク差とその 95%信頼区間を推定するために、傾向スコア分析と同じ共変量を用いて 2 段階最小二乗法を行った。カテゴリー変数は数値とパーセンテージで、連続変数は中央値と四分位範囲で表示した。有意性の検定は両側検定で、 $P < 0.05$  は有意と考えた。すべての統計解析は、IBM SPSS バージョン 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) および STATA/MP 14.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA)で行った。

## V. 結果

### 【研究 1】複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連

研究期間中に合計で 41,495 名の複雑性腹腔内感染症患者が同定された(Figure 1)。

Table 6, 7 に、腹腔内培養の実施有無で分けた各群の患者背景の要約を示す。感染源コントロールの手技中に腹腔内の液体を採取し培養検査を実施した症例は 16,303 例 (39.3%) であった。培養検査実施群の患者は比較的高齢で、CCI スコアが高く、

医療関連感染、胆道系感染（穿孔）が多かった。培養検査非実施群には虫垂炎の患者が多かった。Table 8,9 は、それぞれ感染部位および疾患原因別の患者背景の要約を示す。

無調整モデルでは、培養検査実施群の方が非実施群よりも院内死亡割合が高かった[926/16,303(5.7%) vs. 1,013/25,192(4.0%); オッズ比 1.44; 95%信頼区間 1.31, 1.58]。一般化線形混合効果ロジスティック回帰モデルでは、培養実施群の方が死亡割合は低かった（調整済みオッズ比 0.85; 95%信頼区間 0.77, 0.95）(Figure 2)。また、疾患別のサブグループ解析では、特に下部消化管穿孔と胆道系感染（穿孔）の患者では、培養検査実施群と非実施群で死亡割合に有意差が認められた(Figure 2)。入院経路別、年齢別、CCI スコア別、人工呼吸器使用、昇圧薬使用、グルココルチコイド使用で分けたサブグループ間には有意差は認められなかった。

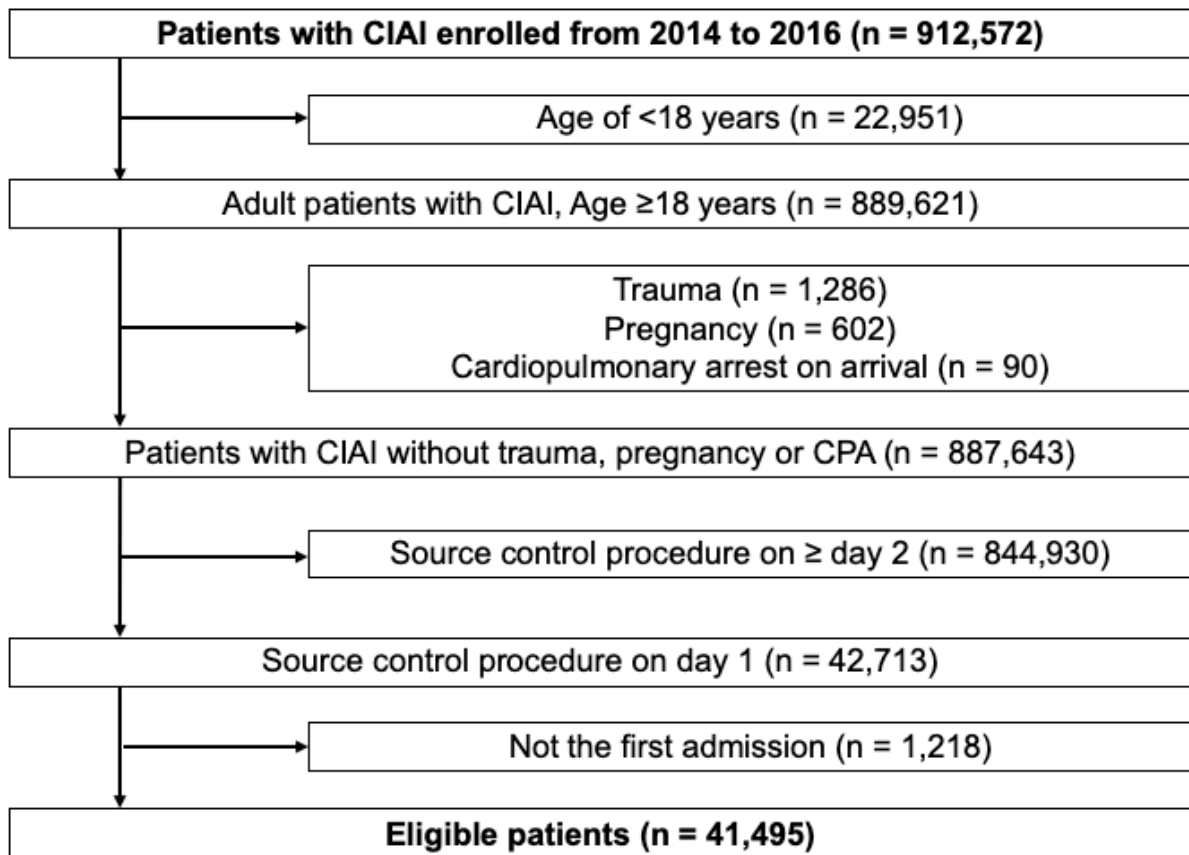
入院経路と患者のリスクレベルを組み合わせ解析したところ、特に医療関連感染と高リスクの市中感染では、培養検査実施群と非実施群で死亡割合に有意差が認められた（交互作用項  $P < 0.001$ ）(Figure 3)。

培養検査実施群と非実施群では、5日目の抗微生物薬のエスカレーション割合に有意差が認められた（調整済みオッズ比 1.56 ; 95%信頼区間 1.42, 1.72）(Table 10)。

傾向スコアマッチング分析では、41,492組の傾向スコアマッチングペアが生成された（傾向スコアの標準偏差0.2倍の閾値を超えていたため、3人の患者が分析に含まれなかった）。C統計量は0.68であり、傾向スコアが一致した群の背景因子はバランスが取れていた(Figure 4)。培養検査実施群と非実施群では、傾向スコアが一致

した患者の院内死亡割合に有意差があり、そのリスク差は-0.9% (95%信頼区間 -1.3, -0.4)であった。

**Figure 1. Flow diagram showing the stratification and selection of patients in the Diagnosis Procedure Combination database (2014–2016)**



CIAI, complicated intra-abdominal infection; CPA, cardiopulmonary arrest.

**Table 6. Baseline characteristics of patients with complicated intra-abdominal infection according to intra-abdominal culture status**

	<b>All patients (n = 41 495)</b>	<b>No culture (n = 25 192)</b>	<b>Culture (n = 16 303)</b>
Site of onset			
Community-acquired	36,351 (87.6)	22,585 (89.7)	13,766 (84.4)
Health care-associated	5,144 (12.4)	2,607 (10.3)	2,537 (15.6)
Age (years)*	62.3 (20.2)	59.1 (21.1)	67.1 (17.6)
Male sex	24,246 (58.4)	14,730 (58.5)	9,516 (58.4)
Charlson Co-morbidity Index score			
0	32,151 (77.5)	20,304 (80.6)	1,1847 (72.7)
1	2,257 (5.4)	1,172 (4.7)	1,085 (6.7)
2	5,421 (13.1)	2,877 (11.4)	2,544 (15.6)
≥ 3	1,666 (4.0)	839 (3.3)	827 (5.1)
Consciousness level			
Alert	36,366 (87.6)	22,630 (89.8)	13,736 (84.3)
Delirium	3,707 (8.9)	1,869 (7.4)	1,838 (11.3)
Somnolence	775 (1.9)	367 (1.5)	408 (2.5)
Coma	647 (1.6)	326 (1.3)	321 (2.0)
Cause of infection			
Perforation of stomach or duodenum	6,650 (16.0)	3,831 (15.2)	2,819 (17.3)
Perforated appendicitis	17,969 (43.3)	12,773 (50.7)	5,196 (31.9)
Perforation of small intestinal diverticulum	145 (0.3)	65 (0.3)	80 (0.5)
Perforated colonic diverticulum	2,515 (6.1)	1,250 (5.0)	1,265 (7.8)
Perforation of strangulated bowel	732 (1.8)	470 (1.9)	262 (1.6)
Perforation ischaemic bowel	679 (1.6)	375 (1.5)	304 (1.9)
Idiopathic lower intestinal tract perforation	4,763 (11.5)	2,578 (10.2)	2,185 (13.4)
Necrotic or perforated cholecystitis	2,456 (5.9)	879 (3.5)	1,577 (9.7)
Acute obstructive suppurative cholangitis	5,586 (13.5)	2,971 (11.8)	2,615 (16.0)

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are mean(s.d.).

**Table 7. Treatment characteristics of patients with complicated intra-abdominal infection according to intra-abdominal culture status**

	<b>All patients (n = 41 495)</b>	<b>No culture (n = 25 192)</b>	<b>Culture (n = 16 303)</b>
Type of source control procedure			
Open surgery	32,147 (77.5)	19,742 (78.4)	12,405 (76.1)
Laparoscopic surgery	3,548 (8.6)	2,364 (9.4)	1,184 (7.3)
Percutaneous transhepatic biliary drainage	5,800 (14.0)	3,086 (12.2)	2,714 (16.6)
Mechanical ventilation	1,189 (2.9)	484 (1.9)	705 (4.3)
Vasopressor use	7,822 (18.9)	3,846 (15.3)	3,976 (24.4)
No. of antimicrobial agents used on day 1			
0	1,200 (2.9)	1,028 (4.1)	172 (1.1)
1	34,734 (83.7)	21,516 (85.4)	13,218 (81.1)
2	5,243 (12.6)	2,529 (10.0)	2,714 (16.6)
≥ 3	318 (0.8)	119 (0.5)	199 (1.2)
Type of antimicrobial agent(s) used on day 1			
ランク 5: carbapenem	8,863 (21.4)	3,912 (15.5)	4,951 (30.4)
ランク 4: antipseudomonal $\beta$ -lactam	8,074 (19.5)	4,149 (16.5)	3,925 (24.1)
ランク 3: third-generation cephem	1,470 (3.5)	895 (3.6)	575 (3.5)
ランク 2: ampicillin with $\beta$ -lactamase inhibitor	1,401 (3.4)	776 (3.1)	625 (3.8)
ランク 1: other $\beta$ -lactam	24,013 (57.9)	16,077 (63.8)	7,936 (48.7)
Aminoglycoside	1,472 (3.5)	744 (3.0)	728 (4.5)
Fluoroquinolone	128 (0.3)	67 (0.3)	61 (0.4)
Lincomycin	260 (0.6)	109 (0.4)	151 (0.9)
Antimethicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	135 (0.3)	45 (0.2)	90 (0.6)
drugs			
Antifungal drugs	137 (0.3)	55 (0.2)	82 (0.5)
Other	236 (0.6)	108 (0.4)	128 (0.8)
Immunoglobulin use	2,135 (5.1)	845 (3.4)	1,290 (7.9)
Antithrombin use	680 (1.6)	239 (0.9)	441 (2.7)
Recombinant human soluble thrombomodulin use	1,103 (2.7)	403 (1.6)	700 (4.3)
Albumin use	4,479 (10.8)	2,042 (8.1)	2,437 (14.9)
Glucocorticoid use	3,181 (7.7)	1,581 (6.3)	1,600 (9.8)
Blood transfusion	1,112 (2.7)	491 (1.9)	621 (3.8)

Values in parentheses are percentages.

**Table 8. Baseline characteristics of patients according to onset of complicated intra-abdominal infection.**

	<b>Community-acquired (n=36,351)</b>	<b>Healthcare-associated (n=5,144)</b>
Microbiological cultures of surgical samples (fluid or pus)		
Yes	13,766 (37.9)	2,537 (49.3)
No	22,585 (62.1)	2,607 (50.7)
Age, years	60.4 ± 20.1	75.0 ± 16.0
Male sex	21,710 (59.7)	2,536 (49.3)
Charlson comorbidity index		
0	28,174 (79.0)	3,437 (66.8)
1	1,882 (5.2)	375 (7.3)
2	4,398 (12.1)	1,023 (19.9)
≥3	1,357 (3.7)	309 (6.0)
Consciousness level		
Alert	32,924 (90.6)	3,442 (66.9)
Delirium	2,534 (7.0)	1,173 (22.8)
Somnolence	478 (1.3)	297 (5.8)
Coma	415 (1.1)	232 (4.5)
Cause		
Gastroduodenal perforation	5,914 (16.3)	736 (14.3)
Appendicitis perforation	16,986 (46.7)	983 (19.1)
Small intestinal diverticular perforation	127 (0.3)	18 (0.3)
Colon diverticular perforation	2,145 (5.9)	370 (7.2)
Strangulated ileus perforation	504 (1.4)	228 (4.4)
Intestinal ischemia perforation	431 (1.2)	248 (4.8)
Cholecystitis necrotic or perforation	1,863 (5.1)	593 (11.5)
Acute obstructive suppurative cholangitis	4,501 (12.4)	1,085 (21.1)
Idiopathic lower intestinal perforation	3,880 (10.7)	883 (17.2)
Type of surgery (intervention)		
Open laparotomy	28,481 (78.3)	3,666 (71.3)
Laparoscopic	3,196 (8.8)	352 (6.8)
Percutaneous intervention	4,674 (12.9)	1,126 (21.9)
Mechanical ventilation	837 (2.3)	352 (6.8)
Vasopressor use	5,945 (16.4)	1,877 (36.5)
Number of antibiotics used on Day 1		
0	985 (2.7)	215 (4.2)
1	30,676 (84.4)	4,058 (78.9)
2	4,431 (12.2)	812 (15.8)
≥3	259 (0.7)	59 (1.1)

**Table 8(Continued). Baseline characteristics of patients according to onset of complicated intra-abdominal infection.**

	<b>Community- Acquired (n=36,351)</b>	<b>Healthcare- Associated (n=5,144)</b>
Antimicrobial ランク on Day 1		
ランク 5: Carbapenem	7,039 (19.4)	1,824 (35.5)
ランク 4: Antipseudomonal $\beta$ -lactam	6,740 (18.5)	1,334 (25.9)
ランク 3: Third-generation cephem	1,327 (3.7)	143 (2.8)
ランク 2: Ampicillin with $\beta$ -lactamase inhibitor	1,216 (3.3)	185 (3.6)
ランク 1: Other $\beta$ -lactam	22,100 (60.8)	1,913 (37.2)
Aminoglycoside	1,194 (3.3)	278 (5.4)
Fluoroquinolone	115 (0.3)	13 (0.3)
Lincomycin	214 (0.6)	46 (0.9)
Anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus drug	91 (0.3)	44 (0.9)
Antifungal drug	96 (0.3)	41 (0.8)
Other drug	197 (0.5)	39 (0.8)
Immunoglobulin use	1,695 (4.7)	440 (8.6)
Antithrombin use	461 (1.3)	219 (4.3)
Recombinant human soluble thrombomodulin use	823 (2.3)	280 (5.4)
Albumin use	3,321 (9.1)	1,158 (22.5)
Glucocorticoid use	803 (2.2)	309 (6.0)
Blood transfusion	2,661 (7.3)	520 (10.1)

Notes: Total may not be 100% because of rounding off. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation, n (%), or median (interquartile range).



**Table 9. Baseline patient characteristics according to cause.**

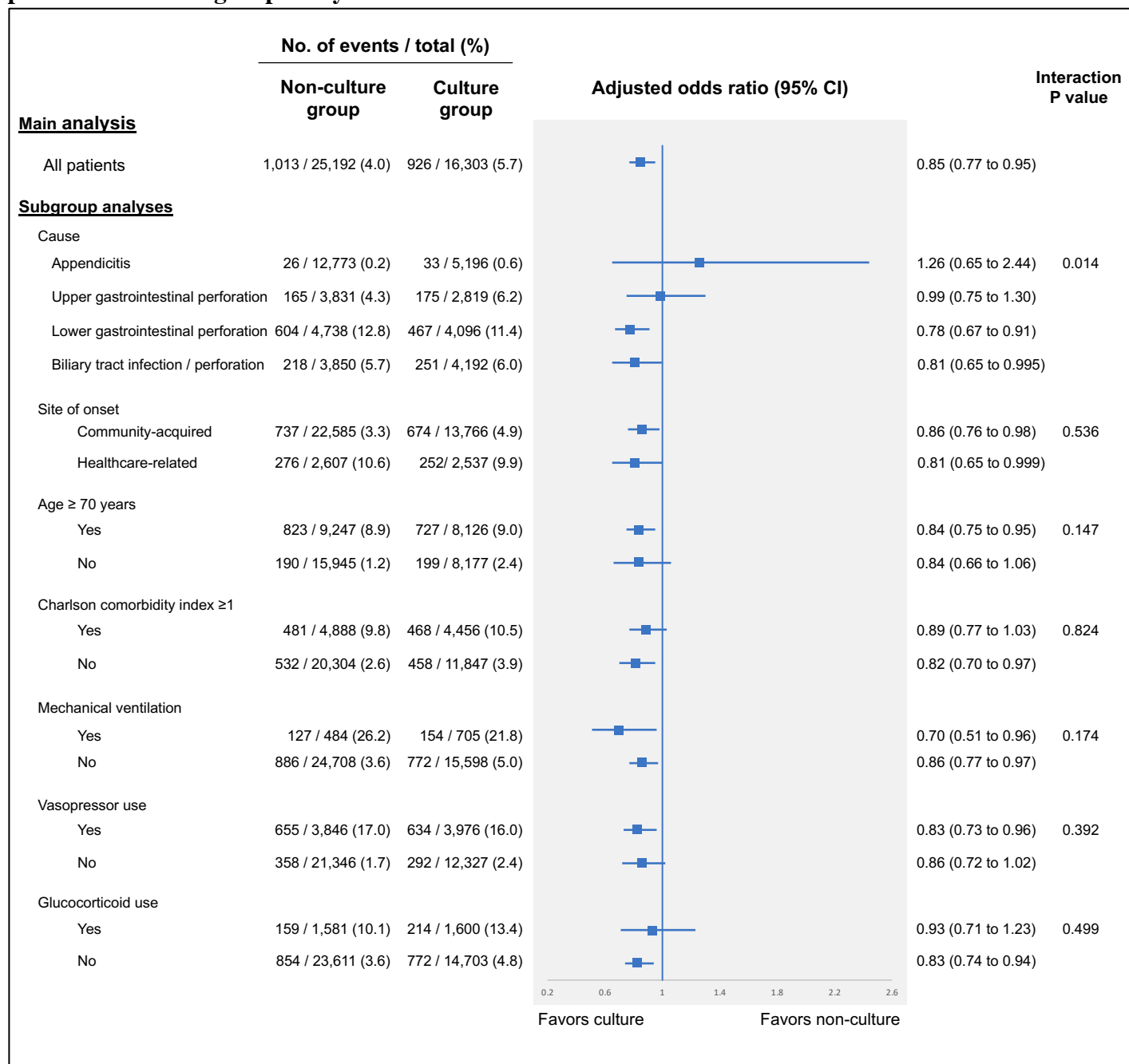
<b>Characteristic</b>	<b>Appendicitis perforation (n=17,969)</b>	<b>Upper intestinal perforation (n=6,650)</b>	<b>Lower intestinal perforation (n=8,834)</b>	<b>Biliary infection / perforation (n=8,042)</b>
Microbiological cultures of surgical samples (fluid or pus)				
Yes	5,196 (28.9)	2,819 (42.4)	4,096 (46.4)	4,192 (52.1)
No	12,773 (71.1)	3,831 (57.6)	4,738 (53.6)	3,850 (47.9)
Site of onset				
Community-acquired	16,812 (93.6)	5,792 (87.1)	6,925 (78.4)	6,245 (77.7)
Healthcare-associated	983 (5.5)	736 (11.1)	1,747 (19.8)	1,678 (20.9)
Age, years	50.7 ± 19.7	62.6 ± 17.2	72.4 ± 14.6	76.6 ± 11.8
Male sex	10,482 (58.3)	4637 (69.7)	4,361 (49.4)	4,766 (59.3)
Charlson comorbidity index				
0	16,010 (89.1)	5,273 (79.3)	6,159 (69.7)	4,709 (58.6)
1	584 (3.3)	337 (5.1)	904 (10.2)	432 (5.4)
2	1,106 (6.2)	763 (11.5)	1,329 (15.0)	2,223 (27.6)
≥3	269 (1.5)	277 (4.2)	442 (5.0)	678 (8.4)
Consciousness level				
Alert	17,382 (96.7)	5,680 (85.4)	6,904 (78.2)	6,400 (79.6)
Delirium	504 (2.8)	725 (10.9)	1,288 (14.6)	1,190 (14.8)
Somnolence	57 (0.3)	143 (2.2)	283 (3.2)	292 (3.6)
Coma	26 (0.1)	102 (1.5)	359 (4.1)	160 (2.0)
Type of source control procedure				
Open surgery	17,529 (97.6)	4,388 (66.0)	8,682 (98.3)	1,548 (19.2)
Laparoscopic surgery	431 (2.4)	2219 (33.4)	142 (1.6)	756 (9.4)
Percutaneous transhepatic biliary drainage	9 (0.1)	43 (0.6)	10 (0.1)	5,738 (71.4)
Mechanical ventilation	60 (0.3)	248 (3.7)	723 (8.2)	158 (2.0)
Vasopressor use	721 (4.0)	1,399 (21.0)	3,851 (43.6)	1,851 (23.0)

**Table 9(Continued). Baseline patient characteristics according to cause.**

<b>Characteristic</b>	<b>Appendicitis perforation (n=17,969)</b>	<b>Upper intestinal perforation (n=6,650)</b>	<b>Lower intestinal perforation (n=8,834)</b>	<b>Biliary infection / perforation (n=8,042)</b>
Number of antimicrobial agents used on Day 1				
0	323 (1.8)	234 (3.5)	355 (4.0)	288 (3.6)
1	16,372 (91.1)	5,641 (84.8)	7,070 (80.0)	5,651 (70.3)
2	1,226 (6.8)	727 (10.9)	1,316 (14.9)	1,974 (24.5)
≥3	48 (0.3)	48 (0.7)	93 (1.1)	129 (1.6)
Type of antimicrobial agent(s) used on Day 1				
ランク 5: Carbapenem	1,173 (6.5)	1,513 (22.8)	4,371 (49.5)	1,806 (22.5)
ランク 4: Antipseudomonal β-lactam	1,321 (7.4)	976 (14.7)	1,309 (14.8)	4,468 (55.6)
ランク 3: Third-generation cephem	713 (4.0)	161 (2.4)	197 (2.2)	399 (5.0)
ランク 2: Ampicillin with β-lactamase inhibitor	342 (1.9)	454 (6.8)	191 (2.2)	414 (5.1)
ランク 1: Other β-lactam	15,120 (84.1)	3,984 (59.9)	3,615 (40.9)	1,294 (16.1)
Aminoglycoside	59 (0.3)	13 (0.2)	15 (0.2)	41 (0.5)
Fluoroquinolone	51 (0.3)	19 (0.3)	33 (0.4)	1,369 (17.0)
Lincomycin	99 (0.6)	26 (0.4)	83 (0.9)	52 (0.6)
Anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus drug	10 (0.1)	12 (0.2)	63 (0.7)	50 (0.6)
Antifungal drug	2 (<1)	70 (1.1)	59 (0.7)	6 (0.1)
Others	78 (0.4)	13 (0.2)	54 (0.6)	91 (1.1)
Immunoglobulin use	132 (0.7)	270 (4.1)	1,353 (15.3)	380 (4.7)
Antithrombin use	24 (0.1)	79 (1.2)	429 (4.9)	148 (1.8)
Recombinant human soluble thrombomodulin use	37 (0.2)	88 (1.3)	616 (7.0)	362 (4.5)
Albumin use	325 (1.8)	958 (14.4)	2,759 (31.2)	437 (5.4)
Glucocorticoid use	909 (5.1)	491 (7.4)	1,282 (14.5)	499 (6.2)
Blood transfusion	52 (0.3)	295 (4.4)	569 (6.4)	196 (2.4)

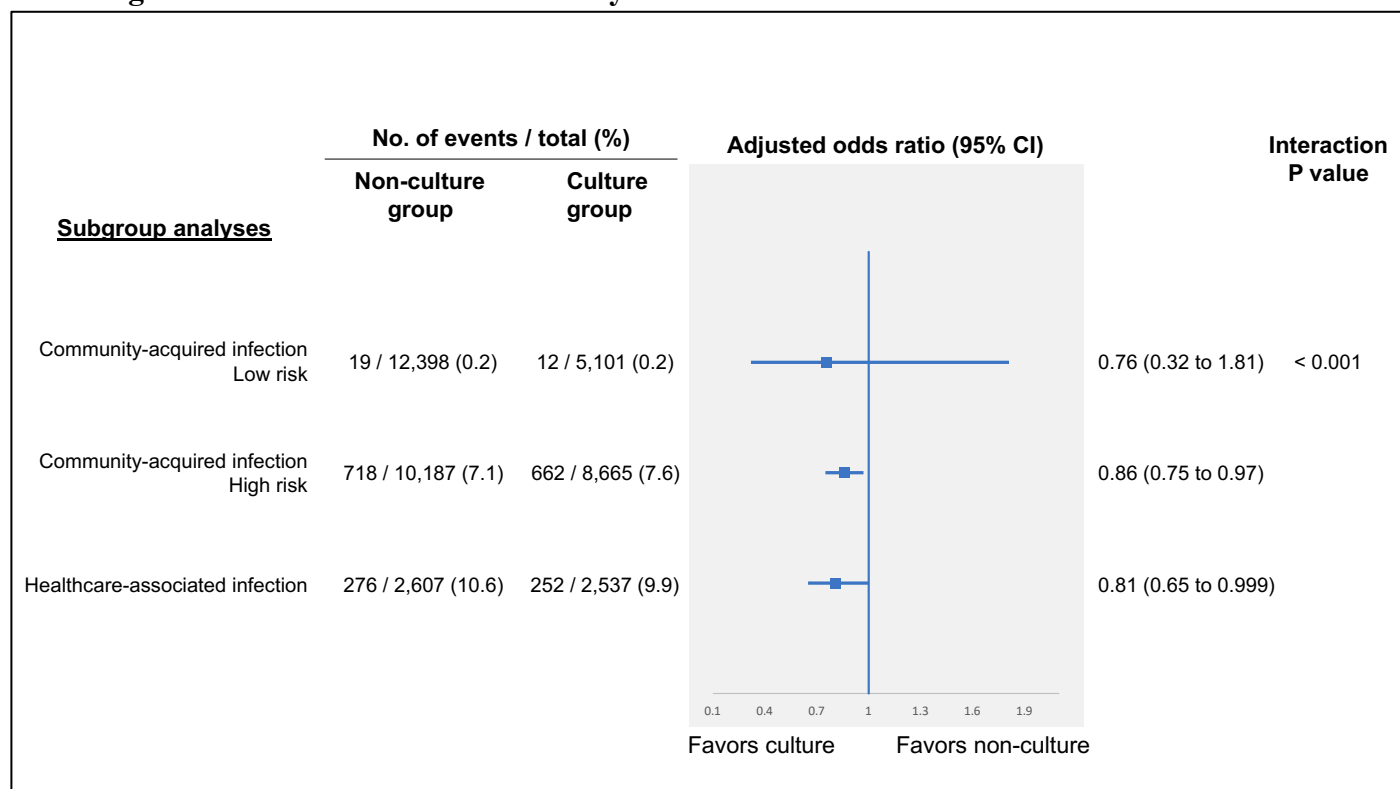
Data are presented as mean ± standard deviation for age, and n (%) for other variables.  
Sums of percentages may not necessarily be 100% because of rounding off.

**Figure 2. Adjusted odds ratios for in-hospital death between the culture and no-culture groups for all patients and in subgroup analyses**



Odds ratios with 95 per cent confidence intervals were estimated from a generalized linear mixed-effect logistic model and a random intercept per hospital adjusted for: age, sex, Charlson Co-morbidity Index score, consciousness level, site of disease onset, type of procedure for controlling source of infection, mechanical ventilation use, vasopressor use, type of antimicrobial agent, immunoglobulin use, antithrombin use, recombinant human soluble thrombomodulin use, albumin use, glucocorticoid use, blood transfusion and hospital identifiers. \*Values in parentheses are percentages.

**Figure 3. Adjusted odds ratios for in-hospital death between the culture and no-culture groups according to site of onset and disease severity**



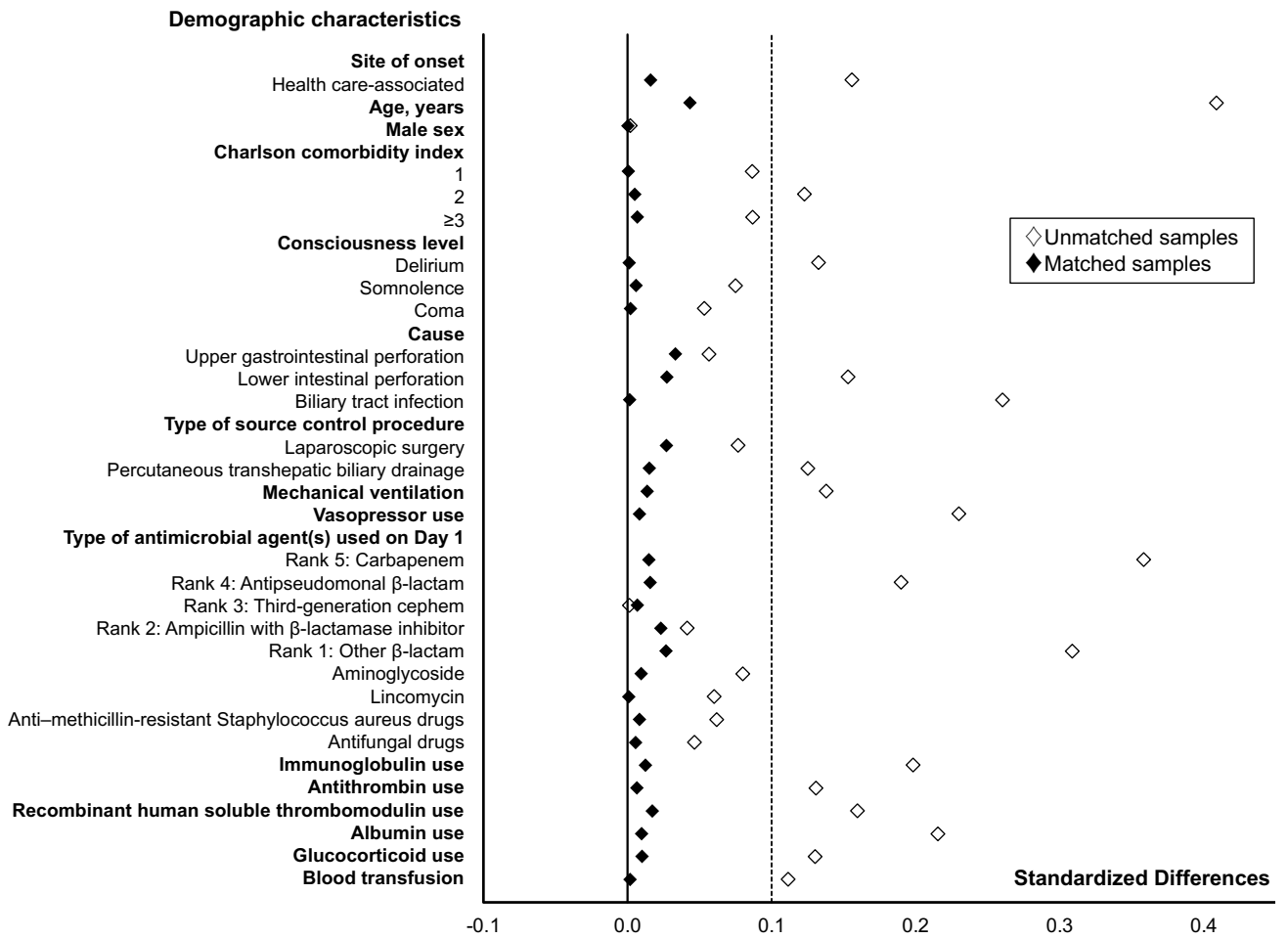
Odds ratios with 95 per cent confidence intervals were estimated from a generalized liner mixed-effect logistic model and a random intercept per hospital adjusted for: age, sex, Charlson Co-morbidity Index score, consciousness level, site of onset of disease, type of procedure for controlling source of infection, mechanical ventilation use, vasopressor use, type of antimicrobial agent, immunoglobulin use, antithrombin use, recombinant human soluble thrombomodulin use, albumin use, glucocorticoid use, blood transfusion and hospital identifiers. \*Values in parentheses are percentages.

**Table 10. Association between taking an intra-abdominal culture and escalation of antimicrobial agents on day 5**

	<b>Proportion with antimicrobials escalated on day 5*</b>		<b>Adjusted odds ratio†‡</b>	<b>P for interaction</b>
	<b>No culture</b>	<b>Culture</b>		
All patients	1091 of 24,511 (4.5)	1154 of 16,280 (7.1)	1.56 (1.42, 1.72)	
Cause of infection				< 0.001
Appendicitis	325 of 12,572 (2.6)	341 of 5,194 (6.6)	2.58 (2.17, 3.07)	
Upper gastrointestinal perforation	278 of 3,688 (7.5)	272 of 2,814 (9.7)	1.29 (1.06, 1.57)	
Lower gastrointestinal perforation	309 of 4,548 (6.8)	310 of 4,088 (7.6)	1.21 (1.02, 1.44)	
Biliary tract infection / perforation	179 of 3,703 (4.8)	231 of 4,184 (5.5)	1.12 (0.90, 1.39)	

Values in parentheses are \*percentages and †95 per cent confidence intervals. A total of 704 patients who did not use antimicrobial agents on day 1 were excluded. ‡Estimated from generalized linear mixed-effect logistic model and a random intercept per hospital adjusted for: age, sex, Charlson Co-morbidity Index score, Japan Coma Scale score, site of disease onset, type of source control procedure, mechanical ventilation use, vasopressor use, type of antimicrobial agent, immunoglobulin use, antithrombin use, recombinant human soluble thrombomodulin use, albumin use, glucocorticoid use, blood transfusion and hospital identifiers.

**Figure 4. Absolute standardized differences for baseline covariates comparing the culture and no-culture group before and after matching.**



## 【研究 2】大腸直腸穿孔における手術方法の比較(Hartmann 手術 vs. 一期的吻合術)

研究期間中に適格基準を満たした大腸直腸穿孔患者は 8,500 人であった。Hartmann 手術患者は 5,455 人、一期的吻合術患者は 3,045 人であり、その中から 2,800 組の傾向スコアでマッチされたペアが生成された(Figure 5)。C 統計量は 0.62 であった。

Table 11 に、傾向スコアマッチング前後の Hartmann 手術群と一期的吻合術群の患者背景を示す。マッチング前は、Hartmann 手術群は高齢者と女性の割合が高く、播種性血管内凝固を併発し、初日の昇圧薬やアルブミンの使用割合が多く、術中の腹腔内洗浄用生理食塩水の使用量が多かった。マッチング後の両群の変数はバランスがとれていた。

30 日死亡割合は、粗解析では Hartmann 手術群と一期的吻合術群の間に有意差を認めなかった(死亡割合 9.4%対 8.8%; リスク差 -0.5%; 95%信頼区間 -1.8, 0.7)。しかし、傾向スコアマッチング後では群間に有意差を認めた(死亡割合 7.7%対 9.6%; リスク差 1.9%; 95%信頼区間 0.5, 3.4)。IPTW 解析でも同様な結果であった(死亡割合 8.8%対 10.7%; リスク差 1.9%; 95%信頼区間 1.0, 2.8)(Figure 6)。

操作変数法では、5,563 人の適格患者を同定した (Hartmann 手術 3,575 ; 一期的吻合術 1,988) 。F 統計量は 202 (P<0.001) であった。Table 12 で示す通り、患者背景は、Hartmann 手術群と一期的吻合術群の間にバランスが取れていた。30 日死亡割合に有意差はなかった(リスク差 4.4%; 95%信頼区間 -3.3, 12.1) (Figure 6)。

Table 13 は、傾向スコアマッチング後の各群の術後合併症を示す。Hartmann 手術群と一期的吻合術群の間に、全体的な術後合併症発生割合に有意差はなかった。一期的吻合術群では全身麻酔下での再手術を必要とする割合が有意に高かった。縫合不全は一期的吻合術群の 2.4%で発生し、ストーマ再造設またはストーマ形成術は

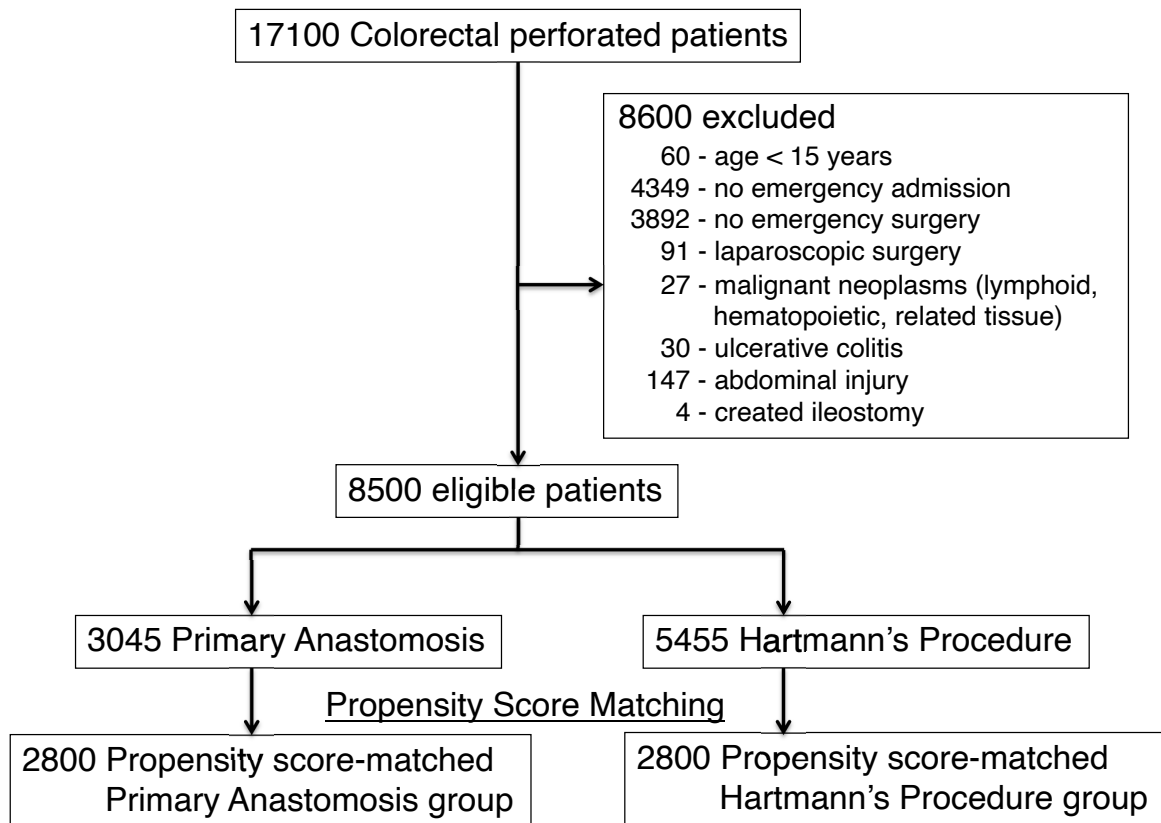
Hartmann 手術群の 1.4% で発生していた。内科的合併症は群間で有意差はなかった。

Table 14 は、傾向スコアマッチング後の各群における術後集中治療介入を示したものである。集中治療介入の日数、昇圧薬や人工呼吸器の使用日数は Hartmann 手術群の方が一期的吻合術群よりも短かった。入院から経管栄養または経口栄養を開始するまでの間隔は Hartmann 手術群で有意に短かった。

Table 15 は、傾向スコアマッチング後の両群の 30 日死亡割合のサブグループ解析である。一期的吻合術群では、高齢者 ( $\geq 80$  歳)、女性、初日に昇圧薬を使用、初日にグルココルチコイドの使用、がある場合に 30 日死亡割合が高かった。

その他、一期的吻合術手術の合併症のために人工肛門造設を受けた患者数は 117 例であり、そのうち人工肛門閉鎖術を受けた割合は 23.1% (27/117 例) であった。また、Hartmann 手術を受けた患者のうち、人工肛門閉鎖術を受けた割合は 30.6%(856/2,800)であった。

**Figure 5. Study flow diagram detailing the stratification and selection of patients with colorectal perforation in the 2010–2014 Diagnosis Procedure Combination database.**





**TABLE 11. Baseline Patient Characteristics in the Unmatched and Propensity Score-Matched Groups.**

	Unmatched groups			Matched groups		
	Primary Anastomosis (n = 3,045)	Hartmann's Procedure (n = 5,455)	SD, %	Primary Anastomosis (n = 2,800)	Hartmann's Procedure (n = 2,800)	SD, %
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Age, years						
15-59	745 (24.5)	779 (14.3)	26.0	503 (18.0)	567 (20.3)	-5.8
60-69	542 (17.8)	1,130 (20.7)	-7.4	542 (19.4)	519 (18.5)	2.3
70-79	836 (27.5)	1,646 (30.2)	-6.0	835 (29.8)	804 (28.7)	2.4
≥80	922 (30.3)	1,900 (34.8)	-9.6	920 (32.9)	910 (32.5)	0.9
Sex male	1,680 (55.2)	2,538 (46.5)	17.5	1,460 (52.1)	1,463 (52.3)	-0.4
Body Mass Index category, kg/m <sup>2</sup>						
< 18.5	546 (17.9)	1,000 (18.3)	-1.0	528 (18.9)	495 (17.7)	3.1
18.5-24.9	1,696 (55.7)	2,992 (54.8)	1.8	1,526 (54.5)	1,544 (55.1)	-1.2
25-29.9	382 (12.5)	694 (12.7)	-0.6	339 (12.1)	355 (12.7)	-1.8
≥30	85 (2.8)	159 (2.9)	-0.6	84 (3.0)	88 (3.1)	-0.6
missing	336 (11.0)	610 (11.2)	-0.6	323 (11.5)	318 (11.4)	0.3
Comorbidity Index						
0	1,802 (59.2)	2,982 (54.7)	9.1	1,566 (55.9)	1,617 (57.8)	-3.8
1	236 (7.8)	517 (9.5)	-6.1	234 (8.4)	221 (7.9)	1.8
2	769 (25.3)	1,410 (25.8)	-1.1	763 (27.3)	729 (26.0)	2.9
≥3	238 (7.8)	546 (10.0)	-7.7	237 (8.5)	233 (8.3)	0.7
Etiology						
Diverticular disease	1,087 (35.7)	1,522 (27.9)	16.8	862 (30.8)	894 (31.9)	-2.4
Colon carcinoma	629 (20.7)	1,108 (20.3)	1.0	624 (22.3)	610 (21.8)	1.2
Inflammatory bowel disease	23 (0.8)	27 (0.5)	3.7	22 (0.8)	15 (0.5)	3.7
Iatrogenic or foreign objects	13 (0.4)	20 (0.4)	0.0	13 (0.5)	14 (0.5)	0.0
Ischemic disease	64 (2.1)	110 (2.0)	0.7	64 (2.3)	54 (1.9)	2.8
Ileus	92 (3.0)	174 (3.2)	-1.2	91 (3.3)	79 (2.8)	2.9
Data not provide	1,137 (37.3)	2,494 (45.7)	-17.1	1,124 (40.1)	1,134 (40.5)	-0.8
Japan Coma Scale						
Grade0 (alert)	2,566 (84.3)	4,420 (81.0)	8.7	2,323 (83.0)	2,345 (83.8)	-2.2
Grade1 (delirium)	280 (9.2)	635 (11.6)	-7.9	278 (9.9)	278 (9.9)	0.0
Grade2 (somnia)	88 (2.9)	174 (3.2)	-1.7	88 (3.1)	80 (2.9)	1.2
Grade3 (coma)	111 (3.6)	226 (4.1)	-2.6	111 (4.0)	97 (3.5)	2.6
Disseminated intravascular coagulation	390 (12.8)	1,009 (18.5)	-15.7	390 (13.9)	397 (14.2)	-0.9
Peritonitis	2,188 (71.9)	4,160 (76.3)	-10.1	2,056 (73.4)	2,071 (74.0)	-1.4
Mechanical ventilation (day 1)	344 (11.3)	602 (11.0)	1.0	341 (12.2)	302 (10.8)	4.4
Vasopressor (day 1)	1,228 (40.3)	2,709 (49.7)	-19.0	1,218 (43.5)	1,175 (42.0)	3.0
Blood transfusion (day 1)	650 (21.3)	1,347 (24.7)	-8.1	648 (23.1)	608 (21.7)	3.4
Albumin (day 1)	940 (30.9)	2,208 (40.5)	-20.1	938 (33.5)	920 (32.9)	1.3
Glucocorticoid (day 1)	483 (15.9)	1,001 (18.4)	-6.6	466 (16.6)	455 (16.3)	0.8
Hospital type (academic)	423 (13.9)	940 (17.2)	-9.1	422 (15.1)	407 (14.5)	1.7

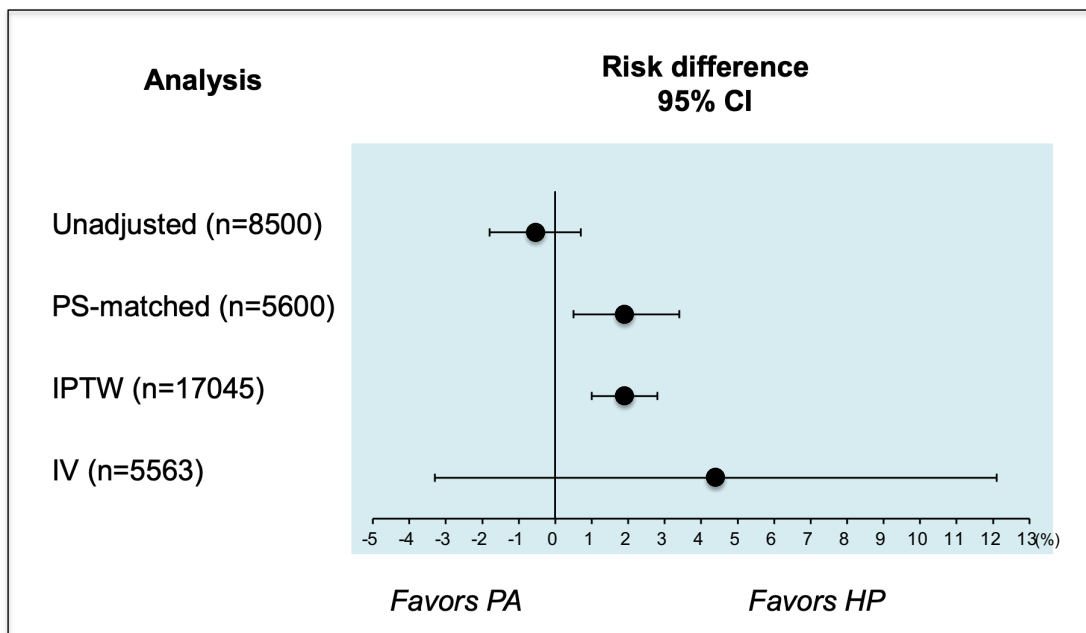
**TABLE 11(Continued). Baseline Patient Characteristics in the Unmatched and Propensity Score-Matched Groups.**

	Unmatched groups			Matched groups		
	Primary	Hartmann's	SD, %	Primary	Hartmann's	SD, %
	Anastomosis	Procedure		Anastomosis	Procedure	
	(n = 3,045)	(n = 5,455)		(n = 2,800)	(n = 2,800)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Saline for intra-abdominal irrigation, ml						
<5,000	1,032 (33.9)	1,445 (26.5)	16.2	883 (31.5)	503 (31.3)	0.4
≥5,000, <10,000	664 (21.8)	1,013 (18.6)	8.0	588 (21.0)	542 (20.9)	0.2
≥10,000, <15,000	553 (18.2)	1,268 (23.2)	-12.4	550 (19.6)	835 (20.5)	-2.2
≥15,000	521 (17.1)	1,234 (22.6)	-13.8	521 (18.6)	920 (18.6)	0.0
missing	275 (9.0)	495 (9.1)	-0.3	258 (9.2)	1,460 (8.7)	1.8

Notes: Total may not become 100% owing to rounding off.

SD indicates standardized difference

**Figure 7. Risk difference in 30-day mortality between PA and HP.**



PS, propensity score; IPTW, inverse probability of treatment weighting; IV, instrumental variable; PA, primary anastomosis; HP, Hartmann's procedure; CI, confidence interval.

**Table 12. Patient Characteristics and Covariate Balance for the Pooled Sample and Instrumental Variable Analysis**

	Pooled groups			Instrumental Variable groups		
	Primary Anastomosis (n = 3,045)	Hartmann's Procedure (n = 5,455)	SD, %	Primary Anastomosis preference (n = 1,988)	Hartmann's Procedure preference (n = 3,575)	SD, %
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Age, years						
15-59	745 (24.5)	779 (14.3)	-26.5	381 (19.2)	629 (17.6)	4.1
60-69	542 (17.8)	1,130 (20.7)	7.6	412 (20.7)	729 (20.4)	0.7
70-79	836 (27.5)	1,646 (30.2)	6.2	566 (28.5)	1,008 (28.2)	0.7
≥80	922 (30.3)	1,900 (34.8)	10.1	629 (31.6)	1,209 (33.8)	-4.7
Sex male	1,680 (55.2)	2,538 (46.5)	-18.1	959 (48.2)	1,830 (51.2)	-6.0
Body Mass Index category, kg/m <sup>2</sup>						
< 18.5	546 (17.9)	1,000 (18.3)	2.1	365 (18.4)	634 (17.7)	1.8
18.5-24.9	1,696 (55.7)	2,992 (54.8)	-3.2	1110 (55.8)	1,955 (54.7)	2.2
25-29.9	382 (12.5)	694 (12.7)	0.3	236 (11.9)	469 (13.1)	-3.6
≥30	85 (2.8)	159 (2.9)	0.0	66 (3.3)	98 (2.7)	3.5
missing	336 (11.0)	610 (11.2)	1.6	211 (10.6)	419 (11.7)	-3.5
Comorbidity Index						
0	1,802 (59.2)	2,982 (54.7)	-3.1	1160 (58.4)	29 (56.9)	3.0
1	236 (7.8)	517 (9.5)	3.4	182 (9.2)	159 (8.7)	1.8
2	769 (25.3)	1,410 (25.8)	4.3	501 (25.2)	53 (25.3)	-0.2
≥3	238 (7.8)	546 (10.0)	2.3	145 (7.3)	98 (9.1)	-6.6
Etiology						
Diverticular disease	1,087 (35.7)	1,522 (27.9)	-17.6	617 (31.0)	1,124 (31.4)	-0.9
Colon carcinoma	629 (20.7)	1,108 (20.3)	1.2	395 (19.9)	692 (19.4)	1.3
Inflammatory bowel disease	23 (0.8)	27 (0.5)	-3.7	8 (0.4)	21 (0.6)	-2.8
Iatrogenic or foreign objects	13 (0.4)	20 (0.4)	0.0	6 (0.3)	14 (0.4)	-1.7
Ischemic disease	64 (2.1)	110 (2.0)	0.0	35 (1.8)	80 (2.2)	-2.9
Ileus	92 (3.0)	174 (3.2)	1.7	57 (2.9)	117 (3.3)	-2.3
Data not provide	1,137 (37.3)	2,494 (45.7)	15.7	870 (43.8)	1,527 (42.7)	2.2
Japan Coma Scale						
Grade0 (alert)	2,566 (84.3)	4,420 (81.0)	-9.4	1651 (83.0)	2,867 (80.2)	7.2
Grade1 (delirium)	280 (9.2)	635 (11.6)	8.3	198 (10.0)	419 (11.7)	-5.5
Grade2 (sommolence)	88 (2.9)	174 (3.2)	2.4	57 (2.9)	120 (3.4)	-2.9
Grade3 (coma)	111 (3.6)	226 (4.1)	3.2	82 (4.1)	169 (4.7)	-2.9
Disseminated intravascular coagulation	390 (12.8)	1,009 (18.5)	14.5	327 (16.4)	606 (17.0)	-1.6
Peritonitis	2,188 (71.9)	4,160 (76.3)	9.5	1471 (74.0)	2,634 (73.7)	0.7
Mechanical ventilation (day 1)	344 (11.3)	602 (11.0)	18.6	241 (12.1)	423 (11.8)	0.9
Vasopressor (day 1)	1,228 (40.3)	2,709 (49.7)	20.1	920 (46.3)	1,670 (46.7)	-0.8
Blood transfusion (day 1)	650 (21.3)	1,347 (24.7)	8.7	478 (24.0)	907 (25.4)	-3.2
Albumin (day 1)	940 (30.9)	2,208 (40.5)	19.5	700 (35.2)	1,368 (38.3)	-6.4
Glucocorticoid (day 1)	483 (15.9)	1,001 (18.4)	7.5	371 (18.7)	620 (17.3)	3.6
Hospital type (academic)	423 (13.9)	940 (17.2)	9.2	317 (15.9)	672 (18.8)	-7.7
Saline for intra-abdominal irrigation, ml						
<5,000	1,032 (33.9)	1,445 (26.5)	2.8	629 (31.6)	1,022 (28.6)	6.5
≥5,000, <10,000	664 (21.8)	1,013 (18.6)	0.0	382 (19.2)	711 (19.9)	-1.8
≥10,000, <15,000	553 (18.2)	1,268 (23.2)	0.4	409 (20.6)	810 (22.7)	-5.1
≥15,000	521 (17.1)	1,234 (22.6)	0.0	420 (21.1)	724 (20.3)	2.0
missing	275 (9.0)	495 (9.1)	1.7	148 (7.4)	308 (8.6)	-4.4

Notes: Total may not become 100% due to rounding off.

Abbreviations: SD, Standardized difference.

**Table 13. Postoperative Complications in Propensity Score-Matched Groups**

	Matched groups					
	Primary Anastomosis (n = 2,800)		Hartmann's Procedure (n = 2,800)		Risk Difference, %	95% Confidence Interval
	n	(%)	n	(%)		
Overall postoperative complications	699	(25.0)	641	(22.9)	2.1	(-0.2 to 4.3)
Surgical complications						
Overall surgical interventions under general anesthesia	235	(8.4)	129	(4.6)	3.8	(2.5 to 5.1)
Anastomotic leak	67	(2.4)	-	-	-	-
Bleeding	10	(0.4)	22	(0.8)	-0.4	(-0.9 to -0.0)
Intra-abdominal abscess (requiring surgery)	31	(1.1)	34	(1.2)	-0.1	(-0.7 to 0.5)
Intra-abdominal abscess (requiring percutaneous drainage)	60	(2.1)	51	(1.8)	0.3	(-0.4 to 1.1)
Postoperative ileus (requiring surgery)	27	(1.0)	11	(0.4)	0.6	(0.1 to 1.0)
Postoperative ileus (requiring long-tube drainage)	72	(2.6)	54	(1.9)	0.6	(-0.1 to 1.4)
Abdominal wall dehiscence	72	(2.6)	89	(3.2)	-0.6	(-1.5 to 0.3)
Wound infection	97	(3.5)	109	(3.9)	-0.4	(-1.4 to 0.6)
Medical complications	247	(8.8)	241	(8.6)	0.2	(-1.3 to 1.7)
Acute myocardial infarction	10	(0.4)	4	(0.1)	0.2	(-0.1 to 0.5)
Pulmonary embolization or Deep venous thrombosis	10	(0.4)	15	(0.5)	-0.2	(-0.6 to 0.2)
Stroke or Intracranial hemorrhage	22	(0.8)	31	(1.1)	-0.3	(-0.9 to 0.2)
Urinary tract infection	12	(0.4)	8	(0.3)	0.1	(-0.2 to 0.5)
Acute renal failure	100	(3.6)	95	(3.4)	0.2	(-0.8 to 1.1)
Pneumonia or Ventilator-associated pneumonia	51	(1.8)	54	(1.9)	-0.1	(-0.8 to 0.6)
Acute respiratory distress syndrome or Lung edema	60	(2.1)	53	(1.9)	0.3	(-0.5 to 1.0)
Stoma complications (Total)	-	-	69	(2.5)		
Stoma recreation or stoma plasty (under general anesthesia)	-	-	40	(1.4)		
Stoma plasty (under local anesthesia)	-	-	9	(0.3)		
Stoma stenosis	-	-	1	(0.04)		
Parastomal hernia	-	-	7	(0.3)		
Mucocutaneous separation with skin erosion	-	-	8	(0.3)		
Stoma prolapse	-	-	6	(0.2)		

**TABLE 14. Postoperative Critical Care Interventions in the Propensity Score-Matched Groups.**

	Matched groups		P-value
	Primary Anastomosis (n = 2,800)	Hartmann's Procedure (n = 2,800)	
Vasopressor, n (%)	1,453 (51.9)	1,422 (50.8)	.41
Mechanical ventilation, n (%)	1,219 (43.5)	1,223 (43.7)	.91
CRRT, n (%)	315 (11.3)	316 (11.3)	.97
PMX, n (%)	614 (21.9)	632 (22.6)	.56
Central venous catheterization, n (%)	1,501 (53.6)	1,513 (54.0)	.75
Tube feeding, n (%)	422 (15.1)	398 (14.2)	.36
Oral feeding, n (%)	2,583 (92.3)	2,624 (93.7)	.032
Duration of critical care interventions, days, median (IQR)			
Vasopressor	3 (1-7)	3 (1-6)	.018
Mechanical ventilation	4 (2-11)	3 (2-8)	<.001
CRRT	3 (2-7)	3 (2-5)	.33
PMX	2 (1-2)	2 (1-2)	.48
Central venous catheterization	11 (6-22)	10 (6-18)	.002
Interval from admission to starting tube feeding	8 (5-15)	6 (4-12)	<.001
Interval from admission to starting oral feeding	6 (5-8)	6 (4-8)	<.001

CRRT indicates continuous renal replacement therapy; IQR, interquartile range; PMX, polymyxin B hemoperfusion.

**Table 15. Subgroup Analyses of 30-day Mortality in Propensity Score-Matched Groups**

	Matched groups				Risk Difference, %	95% Confidence Interval
	Primary Anastomosis		Hartmann's Procedure			
	%	No. of deaths/ Total No.	%	No. of deaths/ Total No.		
Age, years						
15-59	1.6	8/503	1.2	7/567	0.4	(-1.2 to 2.0)
60-69	4.1	22/542	4.2	22/519	-0.2	(-2.7 to 2.3)
70-79	8.4	70/835	7.5	60/804	0.9	(-1.7 to 3.6)
≥80	18.4	169/920	13.9	126/910	4.5	(1.2 to 7.9)
Sex						
Male	8.4	122/1,460	7.0	102/1,463	1.4	(-0.6 to 3.3)
Female	11.0	147/1,340	8.5	113/1,337	2.5	(0.3 to 4.8)
Etiology						
Diverticular disease	4.2	36/862	4.5	40/894	-0.3	(-2.2 to 1.6)
Colon carcinoma	9.8	61/624	7.4	45/610	2.4	(-0.7 to 5.6)
Inflammatory bowel disease	0.0	0/22	0.0	0/15	0	(-20.4 to 14.9)
Iatrogenic or foreign objects	0.0	0/13	7.1	1/14	-7.1	(-31.5 to 16.4)
Ischemic disease	29.7	19/64	20.4	11/54	9.3	(-6.6 to 24.1)
Ileus	11.0	10/91	11.4	9/79	-0.4	(-10.5 to 9.2)
Data not provide	12.7	143/1,124	9.6	109/1,134	3.1	(0.5 to 5.7)
Peritonitis	9.9	203/2,056	7.8	162/2,071	2.1	(0.3 to 3.8)
Mechanical ventilation (day 1)	22.0	75/341	19.2	58/302	2.8	(-3.5 to 9.0)
Vasopressor (day 1)	18.6	227/1,218	14.6	171/1,175	4.1	(1.1 to 7.1)
Blood transfusion (day 1)	19.0	123/648	15.3	93/608	3.7	(-0.5 to 7.8)
Glucocorticoid (day 1)	18.7	87/466	13.4	61/455	5.3	(0.5 to 10.0)

## VI. 考察

### 【研究 1】複雑性腹腔内感染症における腹腔内培養と死亡との関連

本研究では、複雑性腹腔内感染症患者における腹腔内培養検査の実施と死亡割合低下の間に有意な関連が示された。また、下部消化管穿孔、胆道系感染（穿孔）、医療関連感染、高リスク市中感染などの特定の疾患・状況についても、腹腔内培養検査実施群と非実施群間で院内死亡割合に有意差を認めた。

複雑性腹腔内感染症管理に関する複数のガイドラインでは、腹腔内培養と感受性検査の役割が議論されている。4つのガイドラインはすべて、ハイリスク患者および医療関連感染患者に腹腔内培養を行うことを推奨している<sup>2,4,6,7</sup>。低リスクの市中感染患者に対しては、腹腔内培養を行わないことを推奨するガイドラインもある<sup>6</sup>。しかし、多くは曖昧なコメントもしくはコメントすらされていない。日本版敗血症・敗血症性ショック管理ガイドライン 2016 では<sup>63</sup>、「敗血症・敗血症性ショック患者において必要と考えられる場合には、血液を含む各種検体を培養のために採取してもよい」としている。このように、日本のガイドラインには、患者の重症度や入院経路に基づく明確な推奨事項は存在していない。

これらのガイドライン推奨は、穿孔性虫垂炎のデータに基づいており<sup>12-16</sup>、その他の疾患による複雑性腹腔内感染症については評価されていない。今回の結果は、腹腔内培養を行うことで複雑性腹腔内感染症による死亡割合が減少することを示唆している。本研究から判明した日本の現状では、入院経路や疾患を問わず、複雑性腹腔内感染症患者のうち半数に満たない数の患者にしか腹腔内培養が行われていなか

った。臨床医は複雑性腹腔内感染症患者の腹腔内培養を積極的に行い、抗微生物薬治療の指針とすべきであろう。

不適切な抗微生物薬治療は、敗血症および複雑性腹腔内感染症患者の高い死亡割合と関連しており、培養結果に基づいた抗微生物薬のデ・エスカレーションが推奨されている<sup>38,64</sup>。デ・エスカレーションは、患者の状態が良好な場合には比較的容易に行うことができる。しかし、患者の状態が悪化している場合には、より適切な抗微生物薬治療への変更を慎重に検討すべきである。腹腔内培養を行えば、予期せぬ病原体や耐性菌であっても、感受性検査結果から病原体に応じた抗微生物薬に切り替えることが可能となる。今回の結果から、培養検査実施群では腹腔内培養の情報を参考に抗微生物薬の適切な切り替えが可能であり、適切な抗微生物薬を使用することが複雑性腹腔内感染症患者の良好な転帰と関連している可能性が示唆された。本研究では施行していないが、感受性検査数を把握することで抗微生物薬変更に関する担当医の意図が把握できる可能性があり、さらなる検討が必要である。

一般に、入院経路<sup>6</sup>、年齢<sup>65</sup>、併存症<sup>66</sup>、循環ショック<sup>67</sup>、免疫抑制<sup>6</sup>、感染重症度<sup>2,6,68</sup>は治療の失敗または死亡と関連している。しかし本研究のサブグループ解析では、これらのパラメータについてアウトカムに有意差は認められなかった。群間で違いが出なかった理由の1つとして解析方法（見ているもの）の違いが挙げられる。これまでの研究の大部分が観察研究であり、単変量解析もしくはステップワイズロジスティック回帰を用いて多変量解析を行っている。従ってリスク因子が一単位増加する事に対するオッズを見ているが、本研究ではリスク因子を持つ群と持たない群における介入（暴露）効果の異質性を見ている。従ってそもそも見ているものが異なる。さらに本研究では異質性という観点では、**Interaction P<0.05** を有意水



準とした時に群間に違いを認めなかったが、リスクがある群もない群も介入に関する効果はほぼ同じであり、点推定値を見る限り、いずれも培養検査実施した場合に良好なアウトカムと関連がある傾向を示している。第二に研究された時代の違いも存在する。既存の研究が1990年代から2000年代後半にかけて研究されたおり、その時代と比し集中治療の質が向上していることも考えられる。第三にカットオフポイントの妥当性の問題がある。ガイドラインの推奨に基づいてカットオフポイント設定しているが、コホートの年齢の違いはアウトカムにも影響を及ぼすと考えられる。

また、複雑性腹腔内感染症の原因疾患が異なる患者間では、死亡割合に統計的に有意な差が認められた。腹腔内培養は下部消化管穿孔、胆道系感染（穿孔）を有する患者の死亡割合の低下と関連しており、臨床医はこのような患者では培養検体を採取することを考慮すべきであることを示唆している。一方虫垂炎においては、既存の報告と一致して、今回の結果からも死亡アウトカムとの関連は見られなかった。一般に虫垂炎死亡割合は非常に低く、培養検査実施群も非実施群も0.2~0.6%の死亡割合であることを考えると死亡のようなハードアウトカムとの関連は検出しづらいと考えられる。

本研究では、臨床医への推奨を簡単な枠組みとして提供するために、患者を入院経路とリスクの程度によって3つのカテゴリーに分類した<sup>26</sup>。このサブグループ解析では、交互作用項のP値は有意であった。しかし、3つのサブグループの点推定値はほぼ同じであり、腹腔内培養の有益性はこれら3つのサブグループでもほぼ同等であることが示唆された。一方、高リスク市中感染と医療関連感染のグループでは、腹腔内培養と院内死亡割合の低下との間に有意な関連を認めた。したがって、

臨床医はこれらの患者から腹腔内培養を行うことが推奨されるものの、低リスク市中患者については弱い推奨に留まる。これらの所見はすべて、複雑性腹腔内感染症治療に関する最近のガイドラインの推奨事項と一致しており<sup>24,6,7</sup>、本研究で追加された新たなエビデンスにより、その推奨事項の妥当性が確認できた。

感度分析である傾向スコア分析の結果からも、腹腔内培養を受けた複雑性腹腔内感染症患者は、腹腔内培養を受けていない患者に比べて生存割合が高いことが示唆され、この結果は、一次解析で得られた知見を裏付けるものと考えられた。

費用面に関しては、腹腔内培養の検査費用は160-215点（1600円~2150円）であり、薬剤感受性検査を行った場合は170-280点（1700円~2800円）の追加となり、全体では330-495点（3300円~4950円）の費用となる。本研究では費用対効果分析は行っていないが、検査を行うことがアウトカムとの関連と繋がり、その費用が3300円~4950円であるならば十分に許容できる負担増であると考えられる。

本研究の強みは、さまざまな原因で発症した複雑性腹腔内感染症患者を全国規模の対象患者により評価した点にある。また、病院間の差を考慮した混合効果分析により、頑健性のある結果を得られた。

研究の限界としては、第一に、本研究はルーチンに収集される診療情報データベースを使用しており、特定の臨床疑問に答えるために前向きに作成されたデータベースではない。そのため、疾患や手技の誤分類や過少報告が存在する可能性がある。本データベースの妥当性を検証した先行研究では、データベースに記録された診断や検査の感度・特異度が高いことが示されているが<sup>33</sup>、妥当性研究におけるD018細菌培養検査には、1) 口腔、気道又は呼吸器からの検体、2) 消化管からの検体、3) 血液又は穿刺液、4) 泌尿器又は生殖器からの検体、5) その他の部位

からの検体、6) 簡易培養全てが含まれており、各項目を個別に調査したものではない。従って、本研究で使用した2) もしくは3) の感度・特異度が異なる可能性はある。また、妥当性研究における疾患そのものは併存症関連疾患であり今回の研究対象疾患とは異なる。しかしながら、疾患名が主病名・入院病名に含まれている場合の妥当性検証であるため、DPC 自体の主病名・入院病名精度は同じように高いと考えられるが外的妥当性には限界がある。今回研究対象となった疾患病名は手術手技を合わせて抽出しており、手技コードは診療報酬から取得しているため、両者を合わせた抽出方法では陽性予測値は高くなると考えられる。第二に、組入基準として「入院初日に感染源コントロールを行った患者」に限定することで対象者の抽出感度が低下した可能性がある。例えば、日付が変わる少し前に入院した患者において、緊急手術が日付上翌日になる可能性があり、このような患者は対象となり得る患者ではあるが、「蘇生フェーズにおける感染源コントロールが必要なコホート」に限定することを最優先して本研究では除外した。第三に、患者背景の違いを調整するために、混合効果ロジスティック回帰モデルと傾向スコア分析を使用したとは言え、アウトカムに影響を及ぼす未測定交絡因子（例えば、血液培養陽性割合や耐性菌検出割合など）が存在する可能性がある。第四に、データベースにはバイタルサインや採血結果などの臨床情報が含まれていない。そのため、人工呼吸器管理、昇圧薬使用の有無、輸血製剤使用の有無に関する情報を、それぞれ呼吸不全、低血圧、および異常な臨床検査所見の代替マーカーとして使用した。第五に、抗微生物薬のランク分類は腹腔内感染症に特化した分類ではない。参考文献の患者群は敗血症患者もしくは肺炎患者であり、感染巣として肺の感染が多いため、腹腔内感染症の起病菌として検出されうる嫌気性菌の分類には準じていない可能性がある。

最後に、データベースには培養結果や同定された微生物に関する情報がないことが挙げられる。今回の研究では、培養検査実施群は抗微生物薬のエスカレーション割合が有意に高いことが示されたが、培養結果や検出微生物結果から実際に何種類の抗微生物薬が変更されたのかを判断することはできなかった。また、抗微生物薬の対象臓器（疾患）も同定できていない。従って、エスカレーションしたこととアウトカムが関連しているのかは実際には不明である。さらに、培養結果から抗微生物薬を変更しているはずであるが、培養検査実施群には培養検査を実施しようとした理由が存在し、それが適応交絡になっている可能性がある。培養結果や病原体の結果に応じて臨床医が診療（抗微生物薬など）を変更すべきかどうかを判断するためには、さらなる研究や臨床試験が必要であり、今回の研究はそのために必要な臨床的知見を与えるものである。

## 【研究 2】大腸直腸穿孔における手術方法の比較(Hartmann 手術 vs. 一期的吻合術)

本研究では、傾向スコア分析により、Hartmann 手術群と比較して一期的吻合術群の方が有意に高い 30 日死亡割合が認められた。操作変数法では、有意差は認められなかったものの同様の傾向を認めた。また、一期的吻合術群は合併症のために二次手術を受ける可能性が高く、術後集中治療介入期間もわずかに長かった。

大腸直腸穿孔は比較的稀な疾患であるため、Hartmann 手術群と迂回路的人工肛門造設を付与しない一期的吻合術群を比較する大規模無作為比較試験を実施することは現実的に困難である。実際、以前の無作為化比較試験はサンプル数が少ないため、その結果には限界がある<sup>25,26</sup>。観察研究は実現可能な代替手段となりうるものの、これまでの観察研究では、測定された交絡因子と未測定交絡因子に関連するバ

イアスが存在していた<sup>30,69-73</sup>。今回の観察研究では、双方の交絡因子を調整するために複数の解析を行い、結果の頑健性を確認した。

本研究の傾向スコア分析および操作変数法では、**Hartmann** 手術群と一期的吻合術群の共変量のバランスをとることに成功した。操作変数に関する F 値は 10 以上であり、操作変数は弱くないことが示された。操作変数法では 30 日死亡割合の 95% 信頼区間が広がったものの、点推定値は全ての解析で同様の方向性を示し、結果の一貫性は確認された。操作変数法の信頼区間が広い理由は、二段階最小二乗法の推定値の分散が通常の線形回帰の推定値の分散よりもはるかに大きいためであると考えられる<sup>74</sup>。真値に近い推定値を算出するためには、二段階最小二乗法では、線形回帰分析よりも大きなサンプル・サイズが必要である<sup>74,75</sup>。

疾患に関するサブグループ解析では、**Hartmann** 手術群と一期的吻合術群の間で 30 日死亡割合に有意差は認められなかった。このことは、どのような疾患においても、早期死亡割合という点では、両群は同等である可能性があることを示唆している。昇圧薬の使用、グルココルチコイド使用、年齢が 80 歳以上の患者の 30 日死亡割合は、**Hartmann** 手術群よりも一期的吻合術群の方が有意に高かった。このことから、ショック状態、免疫抑制状態、高齢の患者には **Hartmann** 手術を選択することが推奨され、重症化していない患者には一期的吻合術手術を選択することが可能であると考えられる。

これまでの研究では、初回手術の合併症発生割合に **Hartmann** 手術と一期的吻合術の間に有意な差はないことが示唆されている<sup>24,25</sup>。我々の研究でも、**Hartmann** 手術と一期的吻合術の間で全体的な合併症発生割合に有意な差は認められなかった。しかし、合併症による二次手術を受ける割合は一期的吻合術群の方が高いことが示さ

れた。特筆すべきは、縫合不全が一期的吻合術群の2.4%に認められたことである。一般的に、穿孔による炎症や浮腫をきたした結腸の吻合は難しいため、この結果は生物学的な蓋然性があると考えられる。一期的吻合術は、合併症のために二次手術を必要とする可能性があるという点においては、緊急時には有利ではないことを示唆している。

術後の集中治療介入割合は、Hartmann 手術群と一期的吻合術群で有意差はなかった。しかし、介入を受けた期間は一期的吻合術群の方がわずかに長かった。これは術後の糞便や腸液漏れの合併症発生割合が高かったためと考えられる。臨床的にはあまり重要な差ではないかもしれない。

本研究における人工肛門閉鎖割合は Hartmann 手術群 30.6%、一期的吻合術群 23.1%であり、先行研究（40～60%）よりも低かった<sup>10,76</sup>。本研究でストーマ閉鎖割合が比較的低かった理由の一つは、患者の年齢が海外と比較して高齢（患者の6割は70代、3割は80代以上）であったことが考えられる。医師は患者の余命を考慮して人工肛門閉鎖手術を躊躇したのかもしれない。一期的吻合術後に人工肛門造設手術を受けた患者にとっても、人工肛門閉鎖手術は3回目の手術となるため、手術を受けることを躊躇したと考えられる。

本研究の強みは以下の通りである。第一に、先行研究と比較して最も多くの患者を対象としたこと、第二に、様々な原因疾患を検討したこと、第三に、Hartmann 手術と一期的吻合術単独の手術法を比較したこと、第四に、術後の集中治療介入割合も含めて検討したこと、第五に、傾向スコア分析や操作変数法などの複数の分析手法を用いたこと、である。

本研究の限界は以下の通りである。第一に、患者背景の特徴と疾患の重症度の違いを調整するために傾向スコア分析を用いたとは言え、手術を行った外科医の技量の違いや<sup>25</sup>、腹膜炎の重症度の指標（Mannheim 腹膜炎指数・Hinchey 分類など<sup>77,88</sup>）、腸管そのものの浮腫の程度、患者の術式に対する選好の情報はデータベースに存在していない。腹膜炎の重症度に関しては代替マーカーとして手術中の腹腔内洗浄用生理食塩水の量を用いたが、他の情報は取得できていない。また複数の診療科が同じ疾患の緊急手術を担当する医療施設の場合や、医師の異動に伴う緊急手術担当医やチームの変更（時間経過による変化）は、同施設内でも選択される術式が変わる可能性がある。これらは術式選択に影響すると考えられ、未測定交絡が存在しており、アウトカムに影響を与える可能性がある。そのため、測定不能な交絡因子を理論的に調整できる操作変数法を用いて調整を試みた。操作変数法では有意差を検出できなかったが、この原因が解析方法の性質によるものか、真実として2群間での有意差がないのかの判断をすることはできない。第二に、データベースには臨床検査所見とバイタルサインに関する臨床データが含まれていない。そのため、呼吸不全、循環ショック、および異常な臨床検査所見の代理指標として、人工呼吸器の使用、昇圧薬の使用、輸血またはアルブミン投与などを用いた<sup>79</sup>。第三に、術式として右半結腸切除と左半結腸切除を区別できなかった。しかしながら、過去の研究では、右側憩室炎と左側憩室炎に対する治療法に有意差はなく<sup>83</sup>、大腸憩室炎の穿孔部位、悪性腫瘍、その他の疾患における左右差は短期アウトカムとは関連していないとされている<sup>80-82</sup>。第四に、データベースには当該施設で外来通院をしている場合のみ入院前後の患者情報が記録される。従って患者のステロイドの使用が常備薬として内服しているステロイドであるか、敗血症性ショックの治療として使用

されたものかを同定することができなかった。最後に、今回のデータベース研究では、初回手術と同じ病院に再入院した患者以外は、退院後のフォローアップできなかったため、長期アウトカムを評価できなかった。そのため、他院で行われた人工肛門閉鎖手術は同定できなかった。

## VII. 結論

大規模診療情報データベースを用いて、複雑性腹腔内感染症治療における検査や術式とアウトカムとの関連を分析した。研究1では、複雑性腹腔内感染症患者における腹腔内培養の施行は死亡割合低下と有意に関連することが示された。臨床医には、下部消化管穿孔、胆道系感染（穿孔）、医療関連感染、高リスク市中感染などの特定の疾患・状態については、腹腔内培養を施行する方が良いかもしれない。研究2では、大腸直腸穿孔の患者において、**Hartmann** 手術の術式が死亡割合の低下と関連することが示された。臨床医には、ショック状態、免疫抑制状態、高齢者である場合には、特に **Hartmann** 手術の術式を選択する方が良いかもしれない。

大規模なリアルワールドデータベースを用いることにより、従来型の研究と比較して、非常に多数の症例数を収集可能である。複雑性腹腔内感染症治療をはじめ、集中治療領域の多くの疾患に対する治療について、今後も大規模なリアルワールドデータベースを用いた臨床疫学研究が可能になると期待される。

今後の課題として、臨床情報と大規模診療情報データベースの統合が挙げられる。大規模診療情報データベースにはバイタルサインなどの生理学的データ、検査結果、検出された微生物の特徴などの臨床情報は含まれていない。これらの情報を



大規模診療情報データベースに付与することで、より精緻な分析が可能となることが期待できる。

そのようなデータベースのひとつとして、著者が所属する国立病院機構では National Hospital Organization Clinical Data Archives (NCDA) というデータベースを構築している。NCDA には、平成 28 年 1 月以降の SS-MIX2 規格(標準化ストレージ機能)に含まれるデータ種別 (病名・入退院・転棟・外来来院・食事・処方・投薬・検査)の全データが保有されている。入院患者のバイタルサインデータ(血圧・体温・心拍数)、細菌検査結果 (菌名) 、感受性情報も含まれる。従って抗微生物薬や医師のプラクティス変更が妥当であったかどうか客観的に検討することができる。

このように、観察研究では患者の病態や重症度についての詳細な臨床情報が必要であるのに加え、現存する様々なデータベースと結合することで、各データの特徴を取り込み、それぞれのデータベース単独で生じうる研究限界を克服することができる。そのためには、データを収集・データベース化する段階では匿名化せずに患者番号や生年月日・住所といった個人識別子を含んだ状態で運用されるとともにデータ結合も制約がなく、数値の単位も標準化されている必要があり、このようなデータベースであれば様々な研究がより深く分析できると考える。

このようなデータベースを活用し、複雑性腹腔内感染症治療に関する研究を継続し、検出微生物と抗微生物薬の投与期間、デ・エスカレーション、エスカレーションの記述研究等を計画している。

## VIII. 謝辞

本研究の実施にあたり、非常に丁寧な御指導および貴重な御助言を賜りました、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、松居宏樹助教に心より感謝申し上げます。また、東京医科歯科大学、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター、国立病院機構水戸医療センターの共同研究者の皆様は、本研究を実施するきっかけを与えて下さいました。深く御礼申し上げます。

最後に、多くのご助言と温かい励ましを頂きました東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学教室およびヘルスサービスリサーチ講座の皆様には感謝申し上げます。

## IX. 引用文献

1. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother.* 2009;21 Suppl 1:3-4.
2. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-164.
3. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015;10.
4. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;12:29.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.

6. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76.
7. Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(2):117-130.
8. Montravers P, Tashk P, Tran Dinh A. Unmet needs in the management of intra-abdominal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. Published online September 2017:1-12.
9. Ronel DN, Hardy MA. Henri Albert Hartmann: Labor and discipline. *Current Surgery*. 2002;59(1):59-64.
10. Vermeulen J, Gosselink MP, Busschbach JJV, Lange JF. Avoiding or reversing Hartmann's procedure provides improved quality of life after perforated diverticulitis. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(4):651-657.
11. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:37.
12. Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF, et al. The impact of intraoperative culture on treatment and outcome in children with perforated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 1999;34(5):749-753.

13. Davies HOB, Alkhamesi NA, Dawson PM. Peritoneal fluid culture in appendicitis: review in changing times. *Int J Surg*. 2010;8(6):426-429.
14. Celik A, Ergün O, Ozcan C, Aldemir H, Balik E. Is it justified to obtain routine peritoneal fluid cultures during appendectomy in children? *Pediatr Surg Int*. 2003;19(9-10):632-634.
15. Gladman MA, Knowles CH, Gladman LJ, Payne JG. Intra-operative culture in appendicitis: traditional practice challenged. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2004;86(3):196-201.
16. Khan MN, Vidya R, Lee RE. Are routine peritoneal fluid cultures during appendicectomy justified? *Ir J Med Sci*. 2007;176(1):37-40.
17. Feingold D, Steele SR, Lee S, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(3):284-294.
18. Moore FA, Catena F, Moore EE, Leppaniemi A, Peitzmann AB. Position paper: management of perforated sigmoid diverticulitis. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):55.
19. Constantinides VA, Heriot A, Remzi F, et al. Operative strategies for diverticular peritonitis: a decision analysis between primary resection and anastomosis versus Hartmann's procedures. *Ann Surg*. 2007;245(1):94-103.

20. Salem L, Flum DR. Primary anastomosis or Hartmann's procedure for patients with diverticular peritonitis? A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(11):1953-1964.
21. Zorcolo L, Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DCC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. *Colorectal Dis*. 2003;5(3):262-269.
22. Abbas S. Resection and primary anastomosis in acute complicated diverticulitis, a systematic review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(4):351-357.
23. Constantinides VA, Tekkis PP, Athanasiou T, et al. Primary resection with anastomosis vs. Hartmann's procedure in nonelective surgery for acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(7):966-981.
24. Gawlick U, Nirula R. Resection and primary anastomosis with proximal diversion instead of Hartmann's: evolving the management of diverticulitis using NSQIP data. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(4):807-814; quiz 1124.
25. Oberkofler CE, Rickenbacher A, Raptis DA, et al. A multicenter randomized clinical trial of primary anastomosis or Hartmann's procedure for perforated left colonic diverticulitis with purulent or fecal peritonitis. *Ann Surg*. 2012;256(5):819-826; discussion 826-827.

26. Binda GA, Karas JR, Serventi A, et al. Primary anastomosis vs nonrestorative resection for perforated diverticulitis with peritonitis: a prematurely terminated randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2012;14(11):1403-1410.
27. Trenti L, Biondo S, Golda T, et al. Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann's procedure or primary anastomosis? *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(3):377-384. doi:10.1007/s00384-010-1071-x
28. Jiménez Fuertes M, Costa Navarro D. Resection and primary anastomosis without diverting ileostomy for left colon emergencies: is it a safe procedure? *World J Surg.* 2012;36(5):1148-1153.
29. Regenet N, Pessaux P, Hennekinne S, et al. Primary anastomosis after intraoperative colonic lavage vs. Hartmann's procedure in generalized peritonitis complicating diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(6):503-507.
30. Zingg U, Pasternak I, Dietrich M, Seifert B, Oertli D, Metzger U. Primary anastomosis vs Hartmann's procedure in patients undergoing emergency left colectomy for perforated diverticulitis. *Colorectal Dis.* 2010;12(1):54-60.
31. Yasunaga H. Real World Data in Japan: Chapter II The Diagnosis Procedure Combination Database. *Annals of Clinical Epidemiology.* 2019;1(3):76-79.

32. Matsuda S, Fujimori K, Fushimi K. Development of Casemix Based Evaluation System in Japan. *Asian Pacific Journal of Disease Management*. 2010;4(3):55-66.
33. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol*. 2017;27(10):476-482.
34. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):791-797.
35. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 2014;12:40.
36. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40:1399–408. 2014.
37. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2016;73(4):314-325.



38. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(1):32-40.
39. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-835.
40. Jackson DL. Reporting results of latent growth modeling and multilevel modeling analyses: some recommendations for rehabilitation psychology. *Rehabil Psychol*. 2010;55(3):272-285.
41. Park JJ, Coumbe BGT, Park EHG, Tse G, Subramanian SV, Chen JT. Dispelling the nice or naughty myth: retrospective observational study of Santa Claus. *BMJ*. 2016;355:i6355.
42. van Vught LA, Holman R, de Jonge E, de Keizer NF, van der Poll T. Diabetes Is Not Associated With Increased 90-Day Mortality Risk in Critically Ill Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2017;45(10):e1026-e1035.
43. Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):676-682.

44. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, et al. Choosing Antibiotics for Intra-Abdominal Infections: What Do We Mean by “High Risk”? *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(1):29-39.
45. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer’s guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med*. 1992;116(1):78-84.
46. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ*. 2010;340:c117.
47. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods That Incorporate the Propensity Score. *The American Statistician*. 1985;39(1):33-38.
48. Griswold ME, Localio AR, Mulrow C. Propensity Score Adjustment With Multilevel Data: Setting Your Sites on Decreasing Selection Bias. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):393-395.
49. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Statistics in Medicine*. 2008;27(12):2037-2049.
50. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med*. 2014;33(7):1242-1258.

51. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat.* 2011;10(2):150-161.
52. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in Medicine.* 2009;28(25):3083-3107.
53. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11(5):550-560.
54. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology.* 2000;11(5):561-570.
55. Baiocchi M, Cheng J, Small DS. Instrumental variable methods for causal inference. *Stat Med.* 2014;33(13):2297-2340.
56. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 2000;29(4):722-729.
57. Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S. Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology.* 2006;17(3):268-275.

58. Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS, Rassen J, Brookhart MA. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an instrumental variable analysis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3390-3398.
59. Wu H-Y, Fukuma S, Shimizu S, et al. Effects of Higher Quality of Care on Initiation of Long-term Dialysis in Patients With CKD and Diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(5):666-674.
60. Brookhart MA, Schneeweiss S. Preference-based instrumental variable methods for the estimation of treatment effects: assessing validity and interpreting results. *Int J Biostat.* 2007;3(1):Article 14.
61. Staiger D, Stock JH. Instrumental Variables Regression with Weak Instruments. *Econometrica.* 1997;65(3):557-586.
62. Tan H-J, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA.* 2012;307(15):1629-1635.
63. Nishida O, Ogura H, Egi M, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care.* 2018;6.

64. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):436-441.
65. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):36.
66. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2009;63(4):785-794.
67. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, et al. Prognostic Factors in Critically Ill Patients Suffering from Secondary Peritonitis: A Retrospective, Observational, Survival Time Analysis. *World Journal of Surgery.* 2009;33(1):34-43.
68. van Ruler O, Kiewiet JJS, van Ketel RJ, Boermeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(5):671-682.

69. Cirocchi R, Trastulli S, Desiderio J, et al. Treatment of Hinchey stage III-IV diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(4):447-457.
70. Breitenstein S, Kraus A, Hahnloser D, Decurtins M, Clavien P-A, Demartines N. Emergency left colon resection for acute perforation: primary anastomosis or Hartmann's procedure? A case-matched control study. *World J Surg.* 2007;31(11):2117-2124.
71. Wright GP, Flermoen SL, Robinett DM, Charney KN, Chung MH. Surgeon specialization impacts the management but not outcomes of acute complicated diverticulitis. *Am J Surg.* 2016;211(6):1035-1040. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.10.010
72. Roig JV, Salvador A, Frasson M, et al. Surgical treatment of acute diverticulitis. A retrospective multicentre study. *Cir Esp.* 2016;94(10):569-577.
73. Tabbara M, Velmahos GC, Butt MU, et al. Missed opportunities for primary repair in complicated acute diverticulitis. *Surgery.* 2010;148(5):919-924.
74. Ionescu-Ittu R, Delaney JAC, Abrahamowicz M. Bias-variance trade-off in pharmacoepidemiological studies using physician-preference-based instrumental variables: a simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(7):562-571.

75. Boef AGC, Dekkers OM, Vandenbroucke JP, le Cessie S. Sample size importantly limits the usefulness of instrumental variable methods, depending on instrument strength and level of confounding. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(11):1258-1264.
76. Alizai PH, Schulze-Hagen M, Klink CD, et al. Primary anastomosis with a defunctioning stoma versus Hartmann's procedure for perforated diverticulitis--a comparison of stoma reversal rates. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(12):1681-1688.
77. Biondo S, Ramos E, Fracalvieri D, Kreisler E, Ragué JM, Jaurrieta E. Comparative study of left colonic Peritonitis Severity Score and Mannheim Peritonitis Index. *Br J Surg.* 2006;93(5):616-622.
78. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg.* 1978;12:85-109.
79. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Horiguchi H, Fushimi K. Effectiveness of inferior vena cava filters on mortality as an adjuvant to antithrombotic therapy. *Am J Med.* 2015;128(3):312.e23-31.
80. Hildebrand P, Kropp M, Stellmacher F, Roblick UJ, Bruch H-P, Schwandner O. Surgery for right-sided colonic diverticulitis: results of a 10-year-observation period. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392(2):143-147.

81. Tan K-K, Zhang J, Liu JZ, Shen SF, Earnest A, Sim R. Right colonic perforation in an Asian population: predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(12):2252-2259.
82. Shinkawa H, Yasuhara H, Naka S, et al. Factors affecting the early mortality of patients with nontraumatic colorectal perforation. *Surg Today*. 2003;33(1):13-17.