

博士論文

日本における血液浄化を要する急性腎障害患者の疫学

宮本 佳尚

- I. 要旨
- II. 背景
- III. 研究① 背景・方法・結果・考察
- IV. 研究② 背景・方法・結果・考察
- V. DPC データベース研究と今後の展望
- VI. 結語
- VII. 謝辞
- VIII. 参考文献

I. 要旨

急性腎障害(AKI)は、複合要因による急激な腎機能障害である。AKI の特異的な治療法はなく、重症化した場合腎代替療法を行う。透析を要する AKI (AKI-D) 患者の背景疾患、死亡率は国ごと、年代により異なる。AKI-D の患者数は少なく、薬剤と予後の影響の評価をランダム化比較試験で行い難い。本研究ではDPC データベースを用い、①AKI-D 患者の背景因子・院内死亡の推移、② 敗血症性 AKI-D 患者に対する造影剤使用と予後の関連を検討した。

研究①で、AKI-D 患者は高齢化、併存疾患の増加、敗血症の増加を認めた。さらに院内死亡の減少を認めた。

研究②で、造影剤とアウトカムの関連は認められなかった。

II. 背景

急性腎障害(Acute Kidney Injury, AKI)は、複数の要因によって引き起こされる急激な腎臓の機能障害であり(1-3)、入院患者の約 20%、集中治療室入室患者の約 60%に発生することが報告されている(4,5)。AKI に対する特異的な治療法はなく、AKI の原因となる疾患の治療、体液量・電解質管理といった支持療法が中心となる(6,7)。AKI を合併し体液量過剰、尿毒素貯留、電解質異常のコントロールがつかない場合には腎代替療法(Renal Replacement Therapy, RRT)による支持療法を行う。こうした RRT を要する急性腎障害(dialysis-requiring AKI, AKI-D)は、AKI-D 患者は AKI の中で最重症に該当し、病院全体で約 2%、集中治療室で 5-10%に発生することが報告されている(4,8)。米国・英国のデータベース研究では、RRT を要する AKI の発生率・特徴・予後が 5-10 年単位で変化していることが報告されている。しかしながら日本国内での AKI-D 患者の実態の変化に関しては明らかになっておらず、特異的な治療法のない AKI に対する今後の治療戦略を検討する上でもこうした疫学の把握が必要である。

敗血症とは、感染に伴う臓器障害である。敗血症の定義として、米国の集中治療学会(the Society of Critical Care Medicine, SCCM)および欧州の集中治療学会(the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)による The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)が 2016 年に提唱された(9)。この Sepsis-3 では、敗血症の診断基準として、感染症(疑いを含む)と the Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)スコアが 2 点以上とされている。敗血症の予後は悪く、

あるメタ解析では病院で治療された敗血症患者の院内死亡は 26.7%、ICU で治療された敗血症患者の院内死亡は 41.9%であった(10)。敗血症に伴う臓器障害として AKI はその予後における重要な位置付けを占めている。集中治療を受けた AKI 患者のうち 40-50%に敗血症が見られた(3,5,8,11,12)。さらに敗血症性 AKI の予後は不良である。特に血液浄化療法が必要となる AKI が敗血症に合併した場合の死亡率は高い(13,14)。さらに AKI-D 患者に対する薬剤の影響の評価は、薬剤の腎毒性の可能性に伴う倫理的配慮、AKI-D 患者の症例数が少ないことから(15)、ランダム化比較試験を行う事は実現可能性が低い。

上記のようなリアル・ワールドにおける記述疫学、ランダム化比較試験が実施困難な薬剤・治療と予後との関連を検討するにあたり、近年医療情報の 2 次利用による観察研究が盛んに行われている(16,17)。こうした医療情報には、電子カルテデータ、医療保険の請求情報データなどが含まれる。特に日本国内では保険データベースとして、Diagnosis Procedure Combination (DPC)データベース、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)といったものが利用されている。今回研究に用いた DPC データベースは、薬剤・治療・処置・手術情報を含む診療報酬明細情報の他に、入退院時情報・病名などの臨床情報を含む。臨床情報には、身長、体重、搬送手段(救急車の利用)、退院時転帰(生存退院、死亡退院)といった情報も含む。

本研究では、この DPC データベースを使用し、①AKI-D 患者の背景因子・院内死亡の推移(記述疫学)、②敗血症性 AKI-D 患者に対する造影剤使用がどのように予後と関

連するか？(薬剤と予後の関連)、という 2 つの研究を実施した。

(DPC データベースに関して)

DPC(Diagnosis Procedure Combination)とは、急性期入院医療の診断群分類に基づく 1 日あたりの包括評価制度のことである。DPC データは様式 1 と呼ばれる入院患者の基本情報と診療行為明細情報を含む EF ファイルからなる。様式 1 は、年齢、性別、入院日、身長、体重、退院時転帰に加え、入院の主傷病名、入院の契機となった傷病名、入院時併存病名、入院後発症病名が International Classification of Disease 10th Revision (ICD-10)に基づき入力されている。EF ファイルは、特定入院料や、入院中の処置・手術、薬剤といった診療に関する情報を含む。

本研究では、平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）「診断群分類を用いた病院機能評価手法とデータベース利活用手法の開発に関する手法（H29-政策-指定-009）」（研究代表者：伏見清秀）および平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）「保健医療介護現場の課題に即したビッグデータ解析を実践するための臨床疫学・統計・医療情報技術を磨く高度人材育成プログラムの開発と検証に関する研究(H29-ICT-一般-004)」（研究代表者：康永秀生）の一環として、各 DPC 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 データを用いた。同研究班へデータ提供を行った施設は 1200 病院以上である。入院件数は年間 700 万件以上であり、これは日

本の急性期入院患者数の約 50%を占める(17)。各病院内で、患者の氏名などの個人情報
報を匿名化した上で、研究班に送付される。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・経済学教室のサーバーで保管されている。サーバーを設置す
る部屋への入室は教室員および東京大学と雇用契約のある研究員のみに許可された。
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。本データベースを使用する研究者は、同教室の中でのみ解析を行うことが許可さ
れている。本データの持ち出しは禁止されており、解析後の集計データのみ学会・論
文発表の目的に限定して持ち出すことができる。本研究は東京大学内の倫理委員会で
承認済みである（審査番号 3501-(4)）。匿名化後のデータを使用しているため研究参加
者の個別同意の取得は不要であり、各施設におけるオプトアウト形式による同意とさ
れた。

すべての共同研究者に特記すべき利益相反は無い。本研究は、厚生労働科学研究費補
助金（政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）「保
健医療介護現場の課題に即したビッグデータ解析を実践するための臨床疫学・統計・
医療情報技術を磨く高度人材育成プログラムの開発と検証に関する研究（H29-ICT-一
般-004）」（研究代表者:康永秀生）および厚生労働行政推進調査事業費補助金（政策科
学総合研究事業）「診療現場の実態に即した医療ビッグデータ（NDB 等）の解析の精
度向上及び高速化を可能にするための人材育成プログラムの実践と向上に関する研
究（19AA2007）」（研究代表者:康永秀生）の一環として実施された。

III. 研究①：2007-2016 年の AKI-D 患者の背景因子・院内死亡の推移

背景(研究①)

急性腎障害(Acute Kidney Injury, AKI)は、複数の要因によって引き起こされる急激な腎臓の機能障害である(1,2)。AKI は入院患者の約 20%、集中治療室入室患者の約 60%に発生することが報告されている(4,5)。

AKI は、背景のクリニカル・シナリオ(敗血症、手術後、移植後など)、患者の背景因子(年齢、人種差)、併存疾患(慢性腎臓病、糖尿病など)、薬剤曝露などが複合的に寄与することにより病態が形成されている(1)。そうしたことから AKI の疫学は、AKI の発症する背景によって大きく異なるとされ、例えば高所得国と中低所得国、集中治療室とそれ以外といった要因が重要である(5)。

AKI に対する特異的な治療法はなく、重症化した場合には腎臓代替療法(Renal Replacement Therapy, RRT)による支持療法を行うが、こうした RRT を要する急性腎障害(dialysis-requiring AKI, AKI-D)は、病院全体で 2%強、集中治療室で 5-10%発生することが報告されている(4,8)。

急性期の RRT は、大きく持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)と間歇的腎代替療法(intermittent renal replacement therapy, IRRT)に分けることができる(18-20)。いずれの方法も、半透膜の性質を持つ透析膜を介して、拡散・濾過の機序による血液中の尿毒素の除去・限外濾過の機序による除水を行う点は同様である。CRRT と IRRT で異なる点として施行時間、血液流量・透析液流量の違いが挙げられる。CRRT

では必要な期間、持続的に継続することが多いのに対し、IRRT では1回あたり3-5時間で施行されることが多い。また、血液流量、透析液流量ともにCRRTではIRRTよりも低く設定されることが一般的である。こうしたことから、単位時間当たりの尿毒素物質の除去スピードはIRRTの方がCRRTよりも高い。さらにCRRTは持続的に除水を行うことができるので、血行動態から緩徐な除水が望ましい場合はCRRTを選択されることが多い。CRRTとIRRTどちらのモダリティが患者予後にとって良いかに関する、ランダム化比較試験をはじめとする過去の研究では、どちらか一方の優位性は明らかになっておらず(20-22)、国内のAKIガイドライン上「循環動態が安定した症例に対しては、持続、間欠のどちらを選択しても構わない(推奨の強さ2、エビデンスの強さB)。循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい(推奨の強さなし、エビデンスの強さD)。」とされている(7)。

AKI-Dの発生率・特徴・予後は、米国・欧州のデータベース研究によると、5-10年単位で変化していることが報告されている。

1) 米国 Medicare を使用した研究の報告(23)。急性腎不全の病名を付けられた(うち14.9%が透析を受けた)患者の割合は毎年平均11%ずつ増えていた。AKI-D患者の90日後死亡は1992年の45.7%から2001年の44.8%に低下した。腎以外の臓器障害、年齢、性別、人種で調整した後、1992年を対照とした2001年の死亡のオッズ比は約0.8であった。

2) 米国 Nationwide Inpatient Sample を使用した研究の報告(24)。急性腎不全の病名が付

けられ透析を施行された患者は100万人あたり2002年の222件から2009年の533件まで増加した。死亡者数も2000年の約18,000人から2009年の約39,000人まで増えた。AKI-Dの院内死亡は2000年の29.1%から2009年の23.5%と低下した。

3) カナダ オンタリオ州の公的医療保険のデータを使用した研究の報告(25)。集中治療を要した患者におけるAKI-Dの割合は1996年の0.8%から2010年の3.0%に増加した。90日死亡率は1996-2000年では50%であったが、2006-2010年では45%に低下し、調整後ハザード比は1996-2000年を対照として、2006-2010年で0.83であった。90日時点での透析依存の生存患者における割合は1996-2000年では27.2%、2006-2010年では25.1%であった。

4) 英国 Hospital Episode Statistics を使用した研究の報告(26)。AKIに対するRRTを施行した患者の数は1998-99年の人口100万人あたり15.9件から2012-13年の208.7件に増加した。院内死亡率は1998-2003年の30.3%、2003-2008年の30.2%、2008-13年の40.1%に増加した。2003-2008年を対照とした調整後の死亡オッズ比は、1998-2003年では1.20、2008-2013年では1.13であった。

そこで本研究では、DPCデータベースを用いて、本邦におけるAKI-Dの実態を把握すべく、急性腎障害に対してCRRTまたはIRRT)を行った透析を要するAKI-D患者の2007-2016年の院内死亡率及び退院時透析依存割合を検討した。

方法 (研究①)

本研究は 2007 年から 2016 年の 7 月 1 日から 12 月 31 日に退院した患者のデータを使用した。これは 2007 年から 2009 年に関しては、データの収集期間が 7 月から 12 月の 6 カ月間であり、対象となる年に関して同じ月のデータを用いることが比較の上で適切と判断したためである。

まず、人工腎臓(IRRT に該当)または持続緩徐式血液濾過(CRRT に該当)を施行した、かつ入院期間中に A300 救急救命入院料・A301 特定集中治療室加算料・A301—2 ハイケアユニット入院医療管理料・A301—3 脳卒中ケアユニット入院医療加算料のいずれかが算定された患者を DPC データベースから抽出した。比較可能性を高めるため 2007 年から 2016 年の 10 年間、毎年 1 例以上の IRRT または CRRT を施行した病院のみを対象とした。18 歳以上の患者を対象とした。さらにこれらの患者から維持血液透析患者を除外するため、入院時併存症に末期腎不全(N18.0)を含まない患者を対象とした。

背景因子は、以下のものを収集した。年齢、性別、ICU への入室経路(救急治療室、手術室、それ以外の病棟)、主な入院理由、入院から RRT 開始までの日数、チャールソン併存症指数(27)、CKD の有無、RRT 開始時点での併存治療(人工呼吸器使用、輸血、昇圧薬、大動脈内バルーンパンピング、経皮的心肺補助装置、血漿交換療法)。背景疾患に関しては、ICD-10 コード、手術コードを基に下記に分類した。コードの一覧は附表 1 に示した。

- 1) 敗血症：主病名が感染症を示唆する ICD-10 コード(28)及び RRT 開始時に臓器障害を示唆する治療(人工呼吸器使用、昇圧薬使用、血小板輸血のいずれか)(9)を受けた患者
- 2) 心臓大血管外科手術後：RRT 開始前に心臓大血管外科手術を施行された患者
- 3) 冠動脈疾患：心疾患の ICD-10 コード及び経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention)を施行された患者
- 4) 冠動脈疾患以外の心疾患：心疾患の ICD-10 コードを持ち 2), 3)に含まれない患者
- 5) 中枢神経疾患：中枢神経疾患の ICD-10 コードを持つ患者
- 6) 外傷：外傷の ICD-10 コードを持つ患者
- 7) その他：1)-6)いずれにも含まれない患者

主要アウトカムとして院内死亡を定義した。2 次アウトカムとして、退院時透析依存とした。退院日から遡って 2 日以内に RRT が施行された場合に退院時透析依存と定義した。さらに 14 日以上 ICU 滞在した割合の推移を確認した。

各年における背景因子・アウトカムについては、年齢については平均と標準偏差で、入院から RRT 開始までの日数は中央値と四分位で表現した。またカテゴリー変数に関しては、割合(パーセント)での表記とした。10 年間の傾向性の検定に関しては、連続変数に関しては Jonckheere-Terpstra の傾向性検定を、カテゴリー変数に関しては、Cochrane-Armitage 検定を行なった。患者要因を調整した上で、入院年度と院内死亡の関連を明らかにするために、院内死亡率を従属変数、患者が入院した年と共変量を独

立変数とした多変量ロジスティック回帰分析を、各病院をクラスターとして考慮した一般化推定方程式(GEE, generalized estimating equation)を用いて行なった。共変量としては、年齢、性別、背景疾患、ICU への入室経路、チャールソン併存症指数、CKD の有無、入院から RRT 開始までの日数、RRT のモダリティ(IRRT または CRRT)、RRT 開始日における治療とした。CKD は N18.0 以外の N18.X が入院時併存症にある場合に定義した。

さらにサブグループ解析として、RRT のモダリティ(CRRT または IRRT)、入院理由、年齢階級別、性別、CKD の有無、人工呼吸器使用の有無で層別した解析を同様に行なった。

P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。IBM SPSS version 25 及び R3.5.0 で統計解析を行なった。

(附表) 疾患カテゴリーの分類のために使用したコード一覧

疾患カテゴリー	ICD-10 コードまたは手術コード
1) 敗血症	(いずれも ICD-10 コード)
肺炎以外の呼吸器感染症	A065,A202,A212,A360,A361,A362,A368,A369,A370,A371,A378,A379,A38, B002,B085,B334,B442,B481,J108,J00,J010,J011,J012,J013,J014,J018,J019,J020, J028,J029,J030,J038,J039,J040,J041,J042,J050,J051,J060,J069,J068,J09,J101, J111,J118,J200,J201,J202,J203,J204,J205,J206,J207,J208,J209,J210,J218,J219, J22,J340,J390,J391,J40,J411,J440,J47,J852,J853,J860,J869,J383,J387,J392,J398, J950,J985,J989
肺炎	A221,A310,A420,A430,A481,B012,B052,B250,B371,B380,B382,B392,B402, B410,B420,B440,B441,B450,B460,J100,J110,J120,J121,J122,J128,J129,J13,J14, J150,J151,J152,J153,J154,J155,J156,J157,J158,J159,J160,J180,J168,J181,J182, J188,J189,J850,J851,J984
尿路感染症	N10,N12,N136,N151,N300,N303,N340,N341,N342,N343,N390,N159,N288, N308,N309
尿生殖器系の感染症	B260,B373,B374,N410,N412,N413,N418,N419,N431,N450,N459,N481,N482, N490,N491,N492,N498,N499,N61,N700,N709,N710,N719,N72,N730,N732, N733,N735,N738,N739,N751,N760,N762,N764,N480,N758,N768,N323
血流感染症	A021,A207,A217,A227,A267,A327,A391,A392,A394,A400,A401,A402,A403, A408,A409,A410,A411,A412,A413,A414,A415,A418,A419,A427,A483,B007,B3 77,R651,R650,R652,U049

腹部感染症	A000,A001,A009,A010,A011,A012,A013,A014,A020,A030,A031,A032,A033,A038,A039,A040,A041,A042,A043,A044,A045,A046,A047,A048,A049,A050,A051,A052,A053,A054,A058,A059,A060,A062,A063,A064,A070,A071,A072,A073,A078,A079,A080,A081,A082,A083,A084,A085,A090,A099,A213,A222,A421,B054,B150,B159,B160,B161,B162,B169,B170,B171,B172,B178,B179,B190,B199,B251,B258,B462,K350,K351,K359,K36,K37,K570,K572,K574,K578,K610,K611,K612,K613,K614,K630,K650,K659,K750,K810,K818,K819,K521,K529,K571,K573,K628,K638,K650,K658,K830
皮膚軟部組織感染症	A067,A201,A220,A260,A268,A269,A311,A320,A363,A431,A441,A46,A480,B000,B001,B029,B07,B088,B09,B350,B351,B352,B353,B354,B355,B356,B358,B359,B360,B361,B362,B363,B368,B369,B372,B383,B403,B421,B430,B432,B452,B463,B480,L00,L010,L011,L020,L021,L022,L023,L024,L028,L029,L030,L031,L032,L033,L038,L039,L040,L041,L042,L043,L048,L049,L050,L059,L080,L081,L088,L089,L303,L702,R02,L401,L403,L700,L732,L84,L88,L980
神経系感染症	A066,A203,A321,A390,A83,A858,A86,A870,A871,A872,A878,A879,A888,A89,B003,B004,B010,B011,B021,B022,B050,B051,B060,B261,B262,B375,B384,B431,B451,B461,G000,G001,G002,G003,G008,G009,G040,G042,G061,G060,G062,G937,F059,G039,G048,G049,G629
筋骨格系感染症	B330,M000,M001,M002,M008,M009,M462,M463,M465,M600,M650,M651,M710,M711,M860,M861,M862,M868,M869,M468,M728,M948
心血管系感染症	A395,B332,B376,I010,I011,I012,I018,I019,I020,I029,I301,I330,M053,M321,I400,I410,I411,I412,I430,I39
デバイス・人工物関連感染症	T793,T802,T814,T826,T827,T835,T836,T845,T846,T847,T874,T880,T868,T871,T870,T857

その他の感染症		A022,A028,A029,A068,A069,A200,A208,A209,A210,A218,A219,A228,A229,A230,A231,A232,A233,A238,A240,A241,A243,A244,A245,A250,A251,A259,A270,A278,A279,A280,A281,A282,A288,A289,A300,A301,A302,A303,A304,A305,A308,A309,A318,A319,A328,A329,A35,A398,A399,A422,A428,A429,A438,A439,A440,A448,A449,A482,A484,A488,A490,A491,A492,A493,A498,A499,A880,A881,A90,A91,A920,A921,A922,A923,A924,A930,A931,A932,A938,A950,A951,A959,A960,A961,A962,A968,A969,A980,A981,A982,A983,A984,A985,A988,A99,B008,B009,B018,B019,B027,B028,B03,B04,B058,B059,B068,B069,B080,B081,B082,B083,B084,B259,B268,B269,B270,B271,B278,B279,B333,B338,B340,B341,B342,B343,B344,B348,B349,B370,B378,B379,B387,B388,B389,B390,B393,B394,B395,B399,B400,B407,B408,B409,B417,B418,B419,B427,B428,B429,B438,B439,B447,B448,B449,B453,B457,B458,B459,B464,B465,B468,B469,B470,B471,B479,B482,B483,B484,B487,B488,B49,B950,B951,B952,B953,B954,B955,B956,B957,B958,B960,B961,B962,B963,B964,B965,B966,B967,B968,B970,B971,B972,B973,B974,B975,B976,B977,B978,B99,D733,E321,I00,I832,K112,R17,D762
その他の感染症 (続き)		
その他の感染症 (続き)		
2) 心臓大血管外科手術後	心臓血管外科手術の手術コード	K538,K539,K540,K541,K542,K543,K544,K551,K552,K553,K554,K555,K556,K557,K558,K559,K560,K561,K562,K563,K564,K566,K567,K568,K569,K570,K571,K572,K573,K574,K575,K576,K577,K578,K579,K580,K581,K582,K583,K584,K585,K586,K587,K588,K589,K590,K591,K592,K593,K594
3) 冠動脈疾患	心疾患の ICD10 コード	I0,I1,I2,I3,I4,I50,I51,I52

	経皮的冠動脈形成術の手術 コード	K546,K547,K548,K549,K550
4) 冠動脈疾患以外の 心疾患	心疾患の ICD10 コード	I0,I1,I2,I3,I4,I50,I51,I52
5) 中枢神経疾患	中枢神経疾患の ICD10 コード	G0,G10,G11,G12,G13,G35,G36,G37,G40,G41,G42,G43,G44,G45,G46,G47,C70, C71,C72,I6
6) 外傷	外傷の ICD10 コード	S,T01,T02,T03,T04,T05,T06,T07,T08,T09,T10,T11,T12,T13,T14
7) その他	上記以外	(なし)

結果(研究①)

10 年間毎年 1 例以上の RRT を行なった 287 病院を対象とした。対象期間中 RRT を施行した 51,758 人の患者を同定した。このうち CRRT を施行された患者が 76.3%、IRRT を施行された患者が 23.7%であった。ICU 入室患者全体における AKI-D の割合は 2007 年の 4.3%から 2016 年の 3.7%と少なくなる傾向であった。AKI-D に対して CRRT を行なった患者は、RRT 全体において 2007 年の 77.8%から 74.5%に低下した(傾向性検定の P 値<0.001)。

患者の背景を Table 1 に示した。RRT を施行された患者の平均年齢は 2007 年の 67.5 歳から 2016 年の 68.7 歳、と高齢化を認めた。男性・女性の割合は経時的に変化を認めず、男性が 64.7%-66.9%を占めた。背景疾患に関して、経時的な内訳の変化を認めた。特に敗血症が 2007 年 23.3%から 2016 年の 27.5%と増加を認めた。心臓血管外科手術後、外傷が増加傾向、冠動脈疾患は相対的に低下傾向を示した。チャールソン併存疾患指数は 4 点以上の患者の割合が 10.9%から 16.3%、と増加した。背景に CKD を併存する患者の割合は 24.6%から 26.6%に増加した。

入院から RRT 開始までの期間は中央値 3 日と大きな変化は認めなかった。RRT 開始日の治療に関しては、人工呼吸器使用、輸血使用はそれぞれ 50%前後、47%前後で対象期間中、大きな変化を認めなかった。昇圧薬を使用した患者の割合は、62.6%から 58.1%と低下傾向であったが、その内訳に変化を認めた。ドパミンを使用した患者の割合は 53.2%から 24.4%と減少を認めたのに対し、ノルアドレナリンを使用した患者

の割合は 31.7%から 46.1%と上昇を認めた。

Table 1、Figure 1 にアウトカムの推移を示した。AKI-D 患者の院内死亡は 2007 年の 44.9%から 2016 年の 36.1%と減少を認めた(傾向性検定の P 値<0.001)。背景因子を調整後のオッズ比は 2007 年を対照として、2016 年が 0.66 (95%信頼区間、0.60-0.79)と経時的な減少を認めた。院内生存者における入院期間は中央値 35-40 日を推移し、10 年間で大きな変化を認めなかった(傾向性検定の P 値=0.660)。退院時透析依存の割合は 2007 年の 15.7%から 2016 年の 19.4%と増加を認めた(傾向性検定の P 値<0.001)。

ICU 滞在期間が 14 日以上 of 患者の割合は 2007 年の 26.4%から 2016 年の 31.6%に増加を認めた(傾向性検定の P 値<0.001)。

Figure 2 に ICU 全体における患者、CRRT を受けた患者、IRRT を受けた患者における死亡率の推移を示した。ICU 全体における患者の死亡率は 10 年間で 11-12%と変化を認めなかった。一方、CRRT を受けた患者の死亡率は 51.3%から 44.2%(傾向性検定の P 値<0.001)、IRRT を受けた患者の死亡率は 22.5%から 12.4%(傾向性検定の P 値<0.001)と低下を認めた。

Figure 3 に疾患カテゴリーごとの死亡率の推移を示した。冠動脈疾患群で院内死亡率が 2007 年の 38.4%から 2016 年の 47.2%に上昇を認めたほかは、他のカテゴリーではいずれも院内死亡率の低下傾向を示した。

Table 3 に RRT のモダリティごと(CRRT または IRRT)、疾患カテゴリーごと、年齢階級ごと、性別ごと、CKD の有無、人工呼吸器の有無で層別化したサブグループ解析を

行なった結果を示した。CRRT、IRRT いずれにおいても、2016 年の調整後院内死亡オッズ比は、それぞれ 0.67 (95%信頼区間、0.61–0.75)、0.58 (0.45–0.74)と低下した。敗血症・心臓血管外科手術後・その他の心疾患・中枢神経疾患・外傷・その他では、2007 年を基準として 2016 年の調整後院内死亡オッズ比は、それぞれ 0.68 (95%信頼区間、0.57–0.81), 0.58 (0.45–0.76), 0.78 (0.64–0.94), 0.42 (0.28–0.62), 0.39 (0.21–0.72), 0.64 (0.50–0.82)と有意な低下を認めた。冠動脈疾患に関しては、2007 年を基準とした 2016 年の調整後院内死亡オッズ比は、0.84 (0.60–1.19)と有意ではないものの低下傾向を認めた。年齢層ごと、性別、CKD の有無、人工呼吸管理の有無による調整後院内死亡オッズ比の推移はサブ・グループごとに同様に低下傾向であった。

Table 1：AKI-D 患者の背景因子

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
RRT を施行された患者数	3892	4139	3526	4917	5255	5788	5841	6065	6365	5970	P for trend
ICU 入室患者数に対する RRT 患者の割合 (%)	4.3	4.6	3.6	4.1	4.0	3.8	3.7	3.6	3.7	3.7	
年齢 (歳,平均)	67.5	67.7	68.3	68.0	68.1	68.5	68.3	68.8	69.0	68.7	<0.001
性別 (男性, %)	65.3	66.5	65.8	65.9	65.7	65.9	65.1	66.9	65.7	64.7	0.481
背景疾患 (%)											
i) 敗血症	23.3	25.4	26.4	27.5	26.6	25.8	26.6	26.0	26.3	27.5	0.002
ii) 心臓血管外科手術後	13.3	13.4	15.0	14.9	14.8	15.3	14.9	15.6	15.8	14.8	< 0.001
iii) 冠動脈疾患	10.8	10.1	9.8	7.8	7.9	7.1	6.9	7.0	7.1	6.9	< 0.001
iv) その他の心疾患	27.0	27.4	25.9	26.1	26.6	27.8	26.9	26.8	27.3	27.1	0.451
v) 中枢神経疾患	6.0	6.5	6.1	6.2	6.3	6.1	6.2	5.9	6.3	6.5	0.736
vi) 外傷	2.1	2.2	2.0	2.7	3.0	3.3	3.0	3.4	2.7	3.3	<0.001
vii) その他	17.5	15.1	14.7	14.8	14.7	14.6	15.6	15.3	14.6	13.9	0.002
ICU 入室経路(%)											
緊急入院	61.4	61.5	61.5	59.0	59.2	59.6	61.3	63.3	62.5	62.6	<0.001
手術室	16.5	17.9	18.9	22.3	23.8	24.5	23.7	22.7	24.7	24.8	<0.001
それ以外(病棟)	22.1	20.6	19.6	18.8	17.0	15.9	15.0	14.0	12.9	12.5	<0.001
チャールソン併存症指数 (%)											
Score 0	33.1	30.8	29.8	28.8	29.0	28.9	29.3	28.5	29.0	27.4	<0.001
Score 1	16.5	16.9	16.9	15.7	16.6	16.4	16.2	16.5	15.3	14.7	<0.001
Score 2	25.4	26.4	25.8	26.2	26.6	25.3	25.1	26.6	26.2	25.7	<0.001
Score 3	14.1	13.9	14.4	15.2	14.8	15.7	15.8	14.8	15.9	15.8	<0.001
Score ≥4	10.9	12.1	13.2	14.0	13.1	13.7	13.5	13.6	13.6	16.3	<0.001

CKD (%)	24.6	26.3	25.0	25.4	26.5	26.9	26.7	26.7	26.4	26.6	0.01
入院から RRT 開始までの期間 (日, 中央値 [IQR])	3 [1, 13]	3 [2, 12]	3 [2, 13]	3 [2, 13]	3 [2, 13]	3 [2, 12]	3 [2, 11]	3 [2, 10]	3 [2, 9]	3 [2, 9]	<0.001
RRT のモダリティ (CRRT, %)	77.8	80.5	81.7	79.8	77.1	75.1	74.5	73.5	73.1	74.5	<0.001
RRT 開始時の治療 (%)											
人工呼吸器	49.8	50.8	52.1	52.8	51.1	51.1	50.0	49.6	49.8	50.9	0.114
輸血	45.4	46.0	45.7	50.9	50.4	49.0	48.3	47.7	46.3	47.6	0.486
(赤血球	37.5	38.5	37.9	43.0	43.2	41.8	40.8	40.4	39.5	40.8	0.026
(新鮮凍結血漿)	25.6	25.3	25.9	28.5	28.0	27.9	28.3	27.4	25.8	26.3	0.465
(血小板)	16.1	17.0	15.7	18.9	18.8	19.2	18.1	18.2	17.1	16.6	0.500
昇圧薬	62.6	61.9	62.8	61.8	61.2	59.0	57.6	57.7	56.7	58.1	<0.001
(ドパミン)	53.2	50.7	51.0	49.6	45.9	40.5	35.2	30.8	26.8	24.4	<0.001
(ドブタミン)	24.0	24.0	23.5	21.2	20.5	21.3	20.6	20.1	20.5	20.6	<0.001
(ノルアドレナリン)	31.7	32.5	33.3	35.8	38.4	38.8	41.0	43.4	44.0	46.1	<0.001
(アドレナリン)	12.1	11.5	11.3	10.8	10.8	9.8	10.5	10.3	10.6	10.6	0.003
大動脈内バルーンパンピング術	6.8	7.4	7.4	6.5	6.5	6.7	6.8	7.0	6.8	6.2	0.162
経皮的心肺補助装置	2.1	2.3	2.4	2.5	2.7	2.7	3.1	3.1	2.9	3.3	<0.001
血漿交換	2.6	2.4	2.6	3.2	2.7	2.2	2.6	2.3	2.4	1.9	0.008

CKD = chronic kidney disease(慢性腎臓病), CRRT = continuous renal replacement therapy(持続的腎代替療法), ICU = intensive care unit(集

中治療室), IQR = interquartile range(四分位範囲), RRT = renal replacement therapy(腎代替療法)

Figure 1. AKI-D 患者の 2007-2016 年の院内死亡および調整後死亡オッズ比の推移

横軸は患者の退院した年、左縦軸は院内死亡(図の棒グラフ)、右縦軸は調整後オッズ比(●とエラー・バー)を表した。エラーバーは 95%信頼区間を示す。

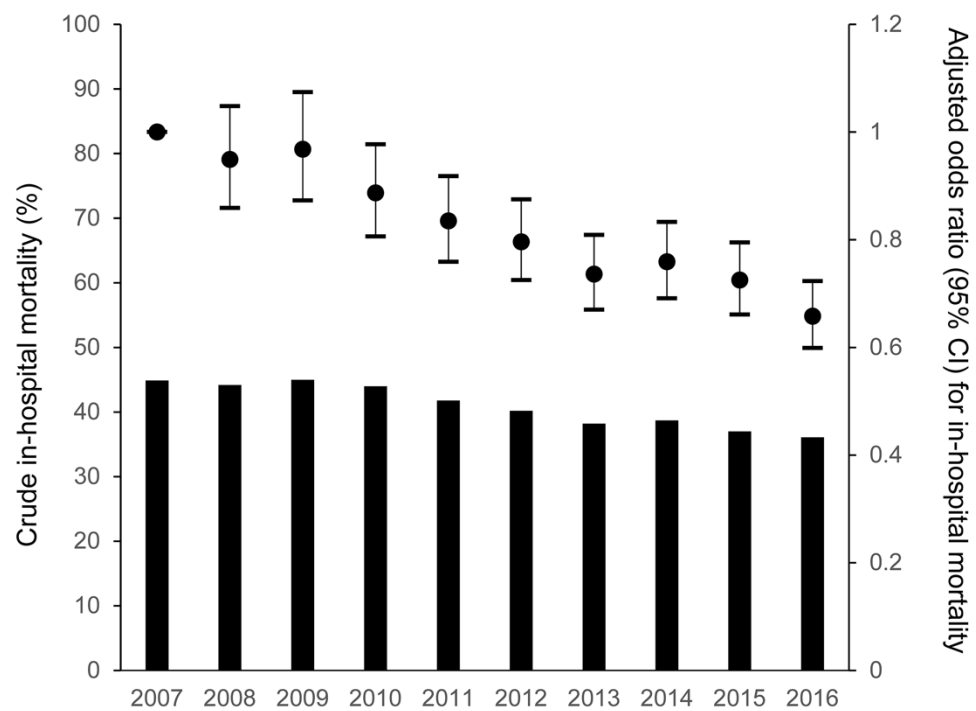
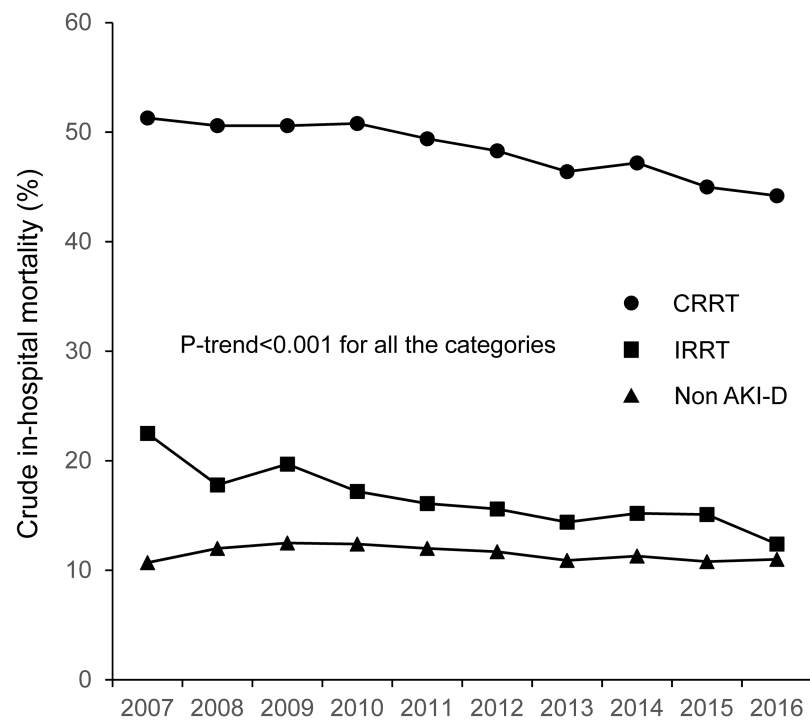


Figure 2. 2007-2016 年の AKI-D 患者のモダリティごとの院内死亡、および同時期の集中治療室入室患者の院内死亡の推移

横軸は患者の退院した年、縦軸は院内死亡を表す。

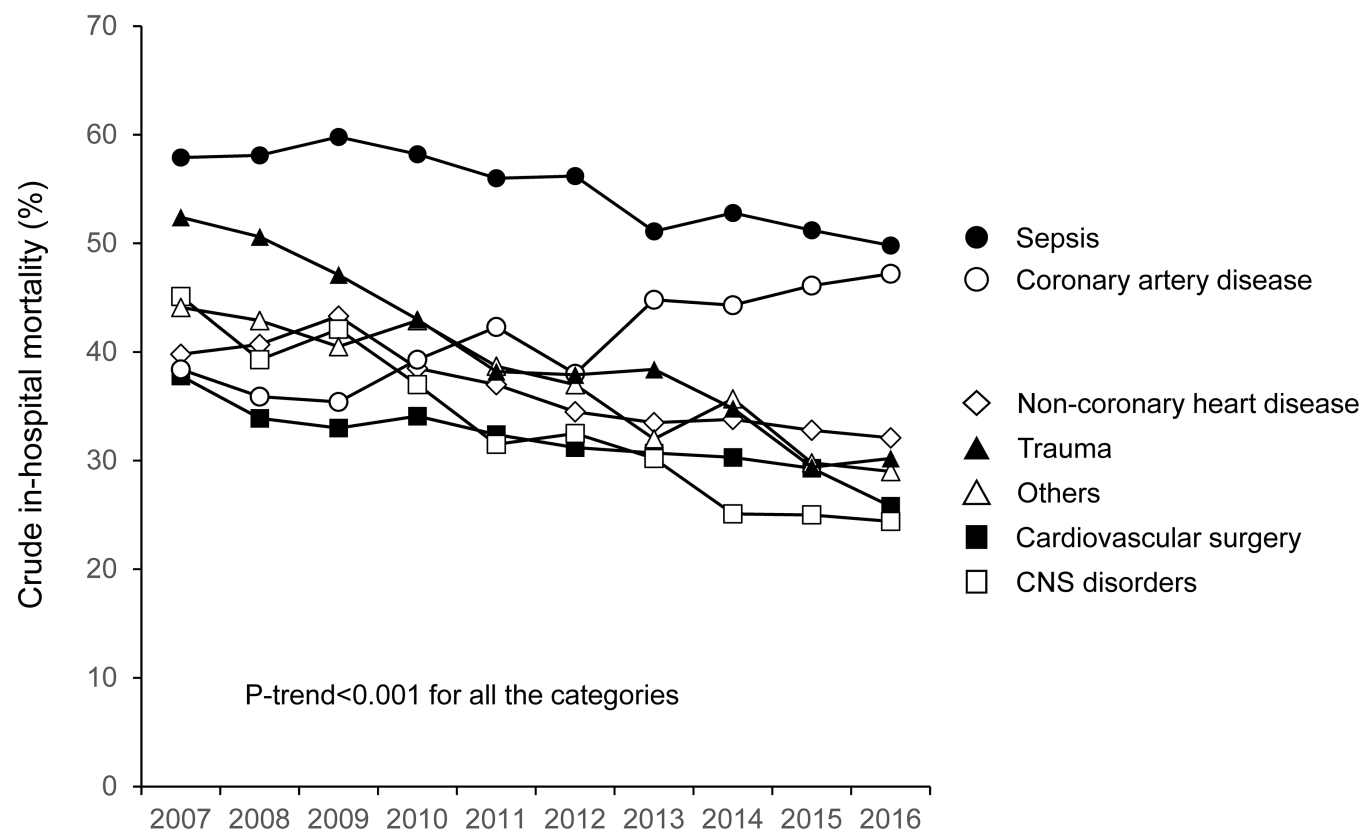


CRRT = continuous renal replacement therapy(持続的腎代替療法), IRRT = intermittent renal replacement therapy(間歇的腎代替療法)

Table 2. 2007-2016 年の AKI-D 患者の院内死亡、調整後院内死亡オッズ比、入院期間、退院時透析依存割合

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	P for trend
院内死亡, %	44.9	44.2	45.0	44.0	41.8	40.2	38.2	38.7	37.0	36.1	<0.001
調整後院内死亡 オッズ比(95% CI)	1 (ref)	0.95 (0.86, 1.06)	0.97 (0.87, 1.08)	0.89 (0.80, 0.99)	0.84 (0.75, 0.94)	0.80 (0.72, 0.89)	0.74 (0.66, 0.83)	0.76 (0.68, 0.85)	0.72 (0.65, 0.81)	0.66 (0.59, 0.74)	n/a
入院期間 (中央値 [IQR])	39 [21, 68]	37 [19, 66]	36 [21, 64]	40 [23, 68]	42 [23, 77]	41 [23, 75]	40 [21, 72]	38 [21, 69]	37 [21, 68]	36 [20, 65]	0.660
退院時透析依存の 割合 (%)	15.7	17.2	15.6	16.9	18.2	19.3	19.0	19.3	19.0	19.4	<0.001

Figure 3. 背景疾患ごとの AKI-D 患者の院内死亡の推移



CNS = central nervous system(中枢神経系)

Table 3. 背景疾患ごとの AKI-D 患者の調整後院内死亡オッズ比の推移

Year	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
RRT モダリティ ^{a)} :										
i) CRRT	1 (ref.)	0.99 (0.89,1.10)	0.97 (0.87,1.09)	0.90 (0.81,1.00)	0.85 (0.77,0.95)	0.80 (0.73,0.89)	0.74 (0.67,0.82)	0.76 (0.69,0.85)	0.73 (0.66,0.80)	0.67 (0.61,0.75)
ii) IRRT	1 (ref.)	0.74 (0.56,0.97)	0.96 (0.23,1.27)	0.79 (0.61,1.02)	0.73 (0.57,0.93)	0.75 (0.59,0.95)	0.70 (0.55,0.89)	0.72 (0.57,0.91)	0.70 (0.55,0.89)	0.58 (0.45,0.74)
背景疾患 ^{b)} :										
i) 敗血症	1 (ref.)	1.00 (0.82,1.20)	1.09 (0.89,1.32)	0.93 (0.78,1.12)	0.87 (0.73,1.04)	0.85 (0.71,1.02)	0.69 (0.58,0.83)	0.77 (0.65,0.92)	0.74 (0.62,0.87)	0.68 (0.57,0.81)
ii) 心臓血管外科手術後	1 (ref.)	0.82 (0.63,1.09)	0.85 (0.64,1.12)	0.90 (0.69,1.17)	0.82 (0.64,1.07)	0.77 (0.59,0.99)	0.79 (0.61,1.02)	0.74 (0.58,0.96)	0.73 (0.57,0.93)	0.58 (0.45,0.76)
iii) 冠動脈疾患	1 (ref.)	0.95 (0.67,1.35)	0.82 (0.57,1.19)	0.81 (0.57,1.15)	0.92 (0.65,1.30)	0.71 (0.50,1.00)	0.73 (0.52,1.03)	0.85 (0.60,1.19)	0.83 (0.59,1.16)	0.84 (0.60,1.19)
iv) その他の心疾患	1 (ref.)	1.11 (0.91,1.35)	1.14 (0.93,1.40)	0.93 (0.77,1.13)	0.90 (0.75,1.10)	0.87 (0.72,1.05)	0.83 (0.69,1.00)	0.84 (0.69,1.01)	0.86 (0.71,1.03)	0.78 (0.64,0.94)
v) 中枢神経疾患	1 (ref.)	0.76 (0.50,1.13)	0.98 (0.64,1.50)	0.64 (0.43,0.96)	0.52 (0.35,0.77)	0.54 (0.36,0.79)	0.58 (0.40,0.86)	0.41 (0.28,0.61)	0.45 (0.31,0.67)	0.42 (0.28,0.62)
vi) 外傷	1 (ref.)	0.72 (0.36,1.46)	0.62 (0.30,1.29)	0.73 (0.39,1.39)	0.52 (0.28,0.97)	0.58 (0.32,1.07)	0.61 (0.33,1.12)	0.52 (0.29,0.95)	0.41 (0.22,0.76)	0.39 (0.21,0.72)
vii) その他	1 (ref.)	0.97 (0.74,1.25)	0.85 (0.65,1.12)	0.98 (0.76,1.26)	0.90 (0.76,1.26)	0.88 (0.69,1.13)	0.76 (0.59,0.97)	0.89 (0.70,1.14)	0.70 (0.55,0.90)	0.64 (0.50,0.82)
年齢 (歳) ^{c)}										

i) <65	1 (ref.)	1.17 (0.90, 1.28)	1.04 (0.86, 1.25)	0.91 (0.77, 1.08)	0.85 (0.72, 1.00)	0.82 (0.70, 0.98)	0.79 (0.67, 0.94)	0.79 (0.67, 0.94)	0.83 (0.70, 0.98)	0.68 (0.57, 0.80)
ii) 65–74	1 (ref.)	0.90 (0.75, 1.09)	1.05 (0.86, 1.27)	0.94 (0.79, 1.12)	0.87 (0.73, 1.04)	0.86 (0.72, 1.02)	0.66 (0.55, 0.78)	0.78 (0.66, 0.93)	0.70 (0.59, 0.83)	0.68 (0.57, 0.81)
iii) 74–85	1 (ref.)	0.89 (0.74, 1.06)	0.86 (0.71, 1.04)	0.84 (0.70, 1.00)	0.74 (0.63, 0.88)	0.75 (0.64, 0.89)	0.73 (0.62, 0.86)	0.70 (0.59, 0.82)	0.63 (0.53, 0.74)	0.61 (0.52, 0.72)
iv) >85	1 (ref.)	1.01 (0.70, 1.48)	0.89 (0.62, 1.28)	0.79 (0.55, 1.12)	1.02 (0.72, 1.44)	0.70 (0.50, 0.98)	0.79 (0.56, 1.11)	0.80 (0.57, 1.10)	0.76 (0.55, 1.05)	0.63 (0.45, 0.87)
性別 ^{d)}										
i) 男性	1 (ref.)	0.95 (0.84, 1.08)	0.99 (0.87, 1.13)	0.89 (0.79, 1.00)	0.86 (0.76, 0.97)	0.81 (0.72, 0.91)	0.76 (0.67, 0.85)	0.76 (0.68, 0.86)	0.73 (0.65, 0.82)	0.66 (0.59, 0.75)
ii) 女性	1 (ref.)	0.96 (0.82, 1.14)	0.94 (0.79, 1.12)	0.90 (0.77, 1.06)	0.80 (0.69, 0.94)	0.77 (0.66, 0.89)	0.70 (0.60, 0.82)	0.74 (0.64, 0.87)	0.71 (0.61, 0.83)	0.65 (0.55, 0.76)
CKD の有無 ^{e)}										
i) CKD あり	1 (ref.)	0.91 (0.73, 1.13)	0.96 (0.76, 1.21)	0.75 (0.60, 0.93)	0.76 (0.61, 0.94)	0.77 (0.62, 0.94)	0.73 (0.59, 0.90)	0.71 (0.57, 0.87)	0.70 (0.57, 0.86)	0.63 (0.51, 0.78)
ii) CKD なし	1 (ref.)	0.97 (0.87, 1.09)	0.97 (0.87, 1.10)	0.93 (0.84, 1.04)	0.86 (0.77, 0.96)	0.81 (0.73, 0.90)	0.74 (0.67, 0.83)	0.77 (0.70, 0.86)	0.74 (0.66, 0.82)	0.67 (0.60, 0.74)
人工呼吸器管理の有無 ^{f)}										
i) 人工呼吸器あり	1 (ref.)	0.92 (0.81, 1.06)	0.93 (0.81, 1.07)	0.91 (0.80, 1.03)	0.79 (0.69, 0.89)	0.75 (0.66, 0.85)	0.66 (0.58, 0.75)	0.72 (0.64, 0.82)	0.69 (0.61, 0.78)	0.65 (0.57, 0.74)
ii) 人工呼吸器なし	1 (ref.)	0.99 (0.85, 1.15)	1.01 (0.86, 1.18)	0.84 (0.72, 0.97)	0.89 (0.76, 1.02)	0.85 (0.74, 0.98)	0.84 (0.73, 0.97)	0.80 (0.70, 0.92)	0.75 (0.65, 0.86)	0.65 (0.56, 0.75)

CKD = chronic kidney disease(慢性腎臓病), CI = confidence interval(信頼区間), CRRT = continuous renal replacement therapy(持続的腎代替療法), IRRT = intermittent renal replacement therapy(間歇的腎代替療法), RRT = renal replacement therapy(腎代替療法)

a-f) いずれも層別化した要因以外の共変量で調整した。

考察(研究①)

本研究では、DPC データベースを用いて本邦における 2007 年から 2016 年までの集中治療室で RRT を施行された患者の院内死亡率の推移、患者背景の推移を明らかにした。患者背景では、高齢化、併存疾患の増加、背景疾患における敗血症の増加を認め、治療内容としては使用される昇圧薬の種類の変化を認めた。さらに背景因子で調整後の死亡率は、施行された RRT、疾患カテゴリーによらず低下を認めた。

AKI-D 患者数は 10 年間で増加を認めたが ICU 入室患者における AKI-D 患者の割合は 4.3%から 3.7%に低下を認めた。これは同期間の入室患者数が増加した(2007 年 91,021 人から、2016 年の 160,218 人)ことにより相対的に割合が低下したことによると考える。

AKI-D 患者の平均年齢の増加を認め、これは他の先進国における先行研究と一致する傾向であった。デンマークの研究では、ICU 入室患者における 65 歳以上の患者の割合は 2005 年の 11.7%から 2011 年 13.8%へ増加を認めた(29)。米国の Nationwide Inpatient Sample を用いた研究では 65 歳以上では 100 万人・年あたりの AKI-D 発症数が約 750 人から約 1750 人と 2 倍以上に増加した(24)。さらに英国 Hospital Episode Statistics からの報告では、AKI-D 患者数の平均年齢は 1998-99 年の 59.7 歳から 2012-13 年の 65.1 歳に増加した(26)。こうしたことから、本研究の結果は、米国・英国といった他の高所得国の推移と同様の傾向であったと考えられる。

本研究では、冠動脈疾患以外の AKI-D 患者における調整前院内死亡・調整後院内死亡の減少を認めた。冠動脈疾患においては AKI-D 患者の調整前死亡は増加した。一方、いずれの群においても調整後院内死亡は低下していた。調整後死亡は、観察データに含まれる患者年齢の増加、経年的な併存症の増加、併存治療から示唆される重症度の変化の影響を調整した「相対的な年ごとに患者の死亡しやすさ」と解釈され、年ごとの診療の質などを反映すると考えられる。したがって、冠動脈疾患における「調整前死亡が増加し、調整後死亡は減少傾向」であったことは、冠動脈疾患患者において、ECMO 使用患者の増加などが、調整前死亡の増加に大きく寄与した一方、年ごとのケアに関しては改善傾向であった可能性が示唆される。

こうした調整後死亡の低下の原因に関しては直接的に DPC データから示すことはできないものの、いくつかの説明が考えられる。

1) 集中治療におけるケアの質が向上し、それが院内死亡率の低下につながった可能性。集中治療におけるケアの質の要素としては、より早い段階での抗菌薬投与、早期に低血圧から離脱するための補液・カテコラミン使用など提案した Surviving Sepsis Campaign Guideline (30–33)の普及などが挙げられる。また本研究ではドパミンを使用した患者の割合は減少を認めた一方、ノルアドレナリンを使用した患者の割合は増加を認めた。これは、ドパミンがノルアドレナリンよりも死亡率を増加させる可能性を示した観察研究 (34)や、ドパミンはノルアドレナリンと比較して死亡率は同等であったが、心房細動をはじめとする不整脈を増加させることを明らかにし

たランダム化比較試験(35)が発表され、診療におけるカテコラミンの使用の仕方が変化したためと推察される。院内死亡の低下が、個々の薬剤の使用のされ方の変化によるかは直接示すことができないものの、カテコラミンをはじめとする薬剤使用・調整の質の向上の関連も寄与した可能性がある。

一方本研究で、ICU 患者全体の死亡率が 2007 年から 2016 年にかけて 11-12%と大きく推移しなかったことは、その可能性を十分説明していない可能性もある。

2) CRRT/IRRT に関連したケアの質の向上が、AKI-D 患者の予後改善につながった可能性。特に CRRT は、緩徐な溶質除去・除水ができるメリットがあるものの、長時間の治療中に透析膜の目詰まり・回路凝固が起き、そうした事象により CRRT が中断され、それに伴う治療時間の減少が問題となりうる(36)。また透析膜の目詰まり・回路凝固は早期発見できない場合、失血につながることもある。本研究の対象期間中、経時的にこうした異常を早期発見する傾向が高まり、ケアの質が向上し予後が改善した可能性もある。さらに CRRT/IRRT 施行中の抗菌薬を含む薬剤の適切な用量調整、CRRT/IRRT 施行中のカリウム・リンをはじめとする電解質補正といった高い質のケア(37,38)が広まった可能性もある。

3) AKI に対する RRT の適応が変化した可能性。これは

i) 本研究の対象期間の早期では AKI の重症度の点で RRT を施行しなかったような相対的に軽症の患者に対しても、対象期間の後半では RRT を行われるようになった。

ii) 対象期間の後半では、予測死亡率が高い患者に対しては RRT の差し控えが選択されるようになった。

といった可能性が挙げられる。

こうしたケアの質、患者を担当する医師の判断の変化を評価するには、RRT 開始時の Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアのようなより詳細な重症度を含んだデータが必要である。2018 年の診療報酬改定では、特定集中治療室管理料 1, 2 を算定する病床に入院した場合、及び入院契機になった傷病、医療資源をもっとも投入した傷病、併存症、入院後続発症に敗血症を含む場合には、DPC の様式 1 へ SOFA スコアの入力が必須となった。今後こうしたデータの活用により精度の高いアセスメントが可能になると期待される。

本研究には以下のような限界がある。

1) データの入手可能性の限界のため、10 年間連続してデータの得ることのできた 287 病院のみでの解析となった。従って、全病院に本研究の結果が当てはまるかどうかは不明である。

2) ICD-10 コードに基づく疾患分類が疾患の誤分類バイアスをきたす可能性がある。

しかしながら、コードの感度・特異度のともに高い手術コード・処置コードを併用することで妥当性を高めるよう努めた(39)。

- 3) AKI の病名コードは存在するが一般的に感度が低く(40,41)、症例の抽出には用いなかった。そうしたことから RRT を要さない AKI の実態に関しては不明である。
- 5) RRT の血液流量、透析液流量の情報は得られなかった。一方透析液流量が多い方が少ないよりも予後をよくするかというクリニカル・クエスションに関しては、予後との関連が見られなかった、とするランダム化比較試験の結果がある(42)。RRT の設定の変化が大きく院内死亡の変化に影響した可能性は少ないと考えられる。
- 6) 退院後の予後に関しては DPC データでは患者の追跡が十分に行えないため、不明である。一方生存者における入院期間は対象期間を通して大きく変化していなかったことから、退院基準の変化が今回の結果に影響した可能性は少ないと考えられる。
- 7) ICU 入室期間はケアの状態を表す一つの指標となりうるが、特定集中治療室管理料・救命救急入院料の算定は 14 日間までしか加算ができないため、ICU 入室期間の正確な日数の推移に関しては不明である。
- 8) 診療報酬改定の影響が診療プラクティスに与えた影響に関しては、不明である。

IV. 研究②：敗血症性 AKI-D 患者に対する造影剤使用がどのように予後と関連するか？

背景(研究②)

急性腎障害(Acute Kidney Injury, AKI)は、重症病態において高い頻度で合併する病態の一つである(8)。中でも腎代替療法(renal replacement therapy, RRT)を要する急性腎障害(dialysis-requiring AKI, AKI-D)の死亡率は高く、10-30%の患者が退院時透析依存状態であるという報告がある(5,25)。しかしながら、急性腎障害に対する特異的な治療法はなく、対処法として原因疾患の治療、体液量バランスの最適化、腎毒性物質の回避に留まるのが現状である(2)。

敗血症は、集中治療領域で死亡率が高い症候群であり、敗血症が合併した AKI の死亡率は最も高いことが知られている(43)。敗血症の管理として、早期の抗菌薬投与、必要に応じた感染巣の外科的なコントロール、適切な血行動態・呼吸管理の重要性が指摘されている(30-32)。こうした管理において感染巣を画像診断で早期に明らかにすることの重要性が指摘されており、中でもコンピュータ断層撮影(computed tomography, CT)は中心的な役割を果たしている(44)。CT 撮影時にヨード造影剤を使用することで、感染巣の探索における診断精度の向上も期待される。日本版敗血症ガイドライン 2016 では、「感染巣が不明の場合、早期(全身造影)CT は有用か？」というクリニカル・クエッションに対して、敗血症/敗血症性ショック患者の感染巣診断のために早期(全身造影)CT を行うことを推奨されている(エキスパートコンセンサス/エビデンスな

し)(45)。同ガイドラインでは、造影 CT は単純 CT に比べ情報量も多いことから不明な感染巣を検出できる可能性も指摘されている。一方ヨード造影剤は腎毒性の懸念があり臨床現場ではその使用に関し判断に迷う場合も少なくない。

歴史上、ヨード造影剤の腎毒性は 1954 年の多発性骨髄腫の患者に対し Iodopyracet(当時の商品名 Diodone、イオン性高浸透圧性造影剤) を用いて経静脈的腎盂造影行なった直後に無尿になった報告が最初とされる(46)。以後、多くの研究がなされてきた。

病態生理的には、1)ヨード造影剤が尿細管に対する直接的毒性を発揮し、それが急性尿細管壊死につながる、2) ヨード造影剤が輸入細動脈の血管収縮をきたすことで糸球体血流が低下、それが活性酸素種の放出、腎髄質の虚血をきたすという機序が知られている(1)。

臨床的なヨード造影剤の使用と急性腎障害発症の関連はこれまで観察研究で検討されており、ランダム化比較試験は行われていない。これは 1) 画像診断の際、ヨード造影剤を不要な患者に投与することは倫理的に許容されないと考えられること、2) 血管内造影検査では代替薬が存在せず、同検査の施行の際に造影剤を使用しないことが不可能であること、が挙げられる(47)。

しかしながら、近年になるまでヨード造影剤とその後の腎障害の関連を検討した研究の中で、ヨード造影剤を使用しない群、すなわちコントロール群において比較を試みた研究はわずかであった。2013 年に報告されたシステマティック・レビュー及びメタ解析では、造影剤使用とその後の AKI 発症の関連を検討した 1489 研究中 13 研究の

みが適切にコントロールを置いていたことが指摘された(48)。この研究では交絡調整を行っていない結果の統合であるが、造影剤使用と AKI との関連は認められなかった。

さらに最近、ヨード造影剤使用群と非使用群の背景因子を十分調整した観察研究では、ヨード造影剤と AKI の因果関連は必ずしも言えない可能性が指摘されている(49-53)。集中治療室に入室した患者について造影剤と AKI 発症の関連を、マッチングを用いて交絡調整した 3 つの研究のメタ解析では AKI に対するヨード造影剤の有意な寄与はないであろうとされた(50)。

こうした背景を踏まえ、近年、造影剤と AKI をめぐる用語に関して整理が試みられている。過去の「造影剤腎症」の定義では、ヨード造影剤使用後に腎機能の低下がみられ、造影剤以外の原因が除外されることがその要件とされた。しかしながら、AKI は複合的な要因で発症することから、造影剤以外の原因の除外を現実的に行うことは困難である。そこでアメリカ放射線学会(the American College of Radiology, ACR)は下記のように Contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI)と Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)という 2 つの用語の使用を提言した(54,55)。

- 1) Contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI)：単に造影剤投与後 48 時間以内に AKI が起きたもので、造影剤使用と AKI の因果関係に関しては言及していない概念。
- 2) Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)：CA-AKI のうち、造影剤と AKI の間に因果関係が認められる一部の subset であり、適切なコントロールを置いた研究でのみ、

CI-AKI に言及できる。

このように造影剤と AKI の因果関係をめぐる議論は近年活発に行われている(47,56,57)。

これまでの研究では、AKI を発症した状態での造影剤の使用がその後の予後にどの程度の影響があるのかは示されていなかった。実際の臨床現場では市中発症の敗血症により既に来院時に AKI をきたしている場合も見られる。さらに造影剤使用後の AKI のリスク・ファクターとして CKD が知られており(58)、AKI の状況下でも造影剤の腎毒性が顕著になる懸念もある。ある単施設の観察研究では、CT 施行時の推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)が 45 ml/min/1.73 m² 以下の場合、造影剤使用群は非使用群と比較して透析を要する割合が高かった(傾向スコア・マッチング後、6.7% vs 2.5%, オッズ比 2.72 [95%信頼区間：1.14-6.46])。一方 30 日後の死亡率は有意な差を認めなかった(傾向スコア・マッチング後、21% vs 17%, オッズ比 1.23 [95%信頼区間：0.82-1.83])(51)。

こうしたことから、来院時に既に敗血症による急性腎障害を発症している場合に感染巣検索目的で CT 撮影を行う際、造影剤の使用が予後にどの程度影響をもたらすかは、臨床医にとって重要な点であると考えられる。

そこで本研究では、DPC データベースを用いて、来院時に既に敗血症による急性腎障害に対して持続的腎代替療法(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)を要する AKI-D 患者に対する CT 撮影時の造影剤使用が院内死亡、退院時透析依存と関連する

かに関して検討を行なった。

方法(研究②)

本研究は 2011 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日に退院した患者のデータを使用した。

本研究ではまず以下の 1)-5)の全てを満たす患者を DPC データベースから抽出した。

- 1) 入院契機病名が感染症であった患者(ICD-10 コード、研究①の附表)
- 2) CRRT を入院 2 日以内に開始した患者
- 3) 臓器障害を示唆する以下のいずれかの治療を入院 2 日以内に受けた患者：人工呼吸器、血小板輸血、昇圧薬使用(9)
- 4) 入院時に CT 撮影を受けた患者
- 5) 入院時年齢が 18 歳以上の患者

これらの患者から 1)入院時併存症に末期腎不全(N18.0)を含む患者、2) 冠動脈造影または経皮的冠動脈形成術を入院 2 日以内に受けた患者を除外した。

これらの患者を CT 撮影時に造影剤使用した群と使用しなかった群の 2 群に分けて解析することとした。

主要アウトカムとして院内死亡、退院時透析依存とした。さらに院内死亡と退院時透析依存の複合エンドポイントも評価した(59)。退院時透析依存は、退院日から遡って 2 日以内の RRT の施行で評価した。副次アウトカムとして、RRT の期間の日数、入院

期間の日数を評価した。

背景因子は、以下のものを収集した。年齢、性別、チャールソン併存症指数(27)、入院時併存症(うっ血性心不全、糖尿病腎症、CKD)、Japan Coma Scale(ジャパン・コーマ・スケール、JCS)で示される入院時の意識レベル、退院年、感染巣の分類、緊急手術の有無、入院時に行われた治療、hospital volume(各病院における今回研究対象となった患者数を各年の平均値と定義)。

ICD-10 コードに基づき入院時併存症のうっ血性心不全(I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.X, I50.X, P29.0)、糖尿病腎症 (ICD-10 code; E10.2X and E11.2X)、CKD(N18.0 以外の N18.X)を抽出した。Japan Coma Scale は、主に日本で使用される意識レベルの分類である。本研究では grade 0(意識障害なし)、grade 1-3(刺激なしで覚醒)、grade 10-30(刺激により覚醒)、grade 100-300(覚醒しない)の 4 段階にカテゴリー化した。

感染巣は、腹部、肝胆道系、呼吸器系、皮膚軟部組織及び筋骨格系、尿路、それ以外に分類を行なった。入院時に行われた治療は、以下のものを収集した。人工呼吸器、輸血(赤血球、新鮮凍結血漿、血小板)、昇圧薬(ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、バソプレシン)、腎毒性物質(非ステロイド系抗炎症薬、カルシニューリン阻害薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬/アンギオテンシン 2 受容体阻害薬)、利尿薬、抗菌薬(ペニシリン系、ベータラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系、広域ペニシリン、第 1 世代セフェム系、第 2 世代セフェム系、抗緑膿菌活性のない第 3 世代セフェム系、抗緑膿菌活性のある第 3 世代セフェム系、第 4 世代セフェム系、

カルバペネム系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系、グリコペプチド系、抗真菌薬)。Hospital volume は 3 分位点に基づき 3 カテゴリーに分類した(low, medium, high volume)(60)。

(統計解析)

データは連続変数については平均と標準偏差、カテゴリー変数は割合(パーセント)で表示した。交絡因子の調整のため、本研究では 1:1 の傾向スコア・マッチングを用いた(61)。

傾向スコアの算出にあたり、CT 撮影時のヨード造影剤使用を従属変数、下記の背景因子を独立変数とする、多変量ロジスティック回帰分析を行なった。年齢、性別、チャールソン併存症指数、入院時併存症(うっ血性心不全、糖尿病腎症、CKD)、入院時の意識レベル、退院年、感染巣の分類、緊急手術の有無、hospital volume、入院時に行われた治療(人工呼吸器、赤血球輸血、新鮮凍結血漿輸血、血小板輸血、ドパミン、ドブタミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、バソプレシン、腎毒性物質(非ステロイド系抗炎症薬、カルシニューリン阻害薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬/アンギオテンシン 2 受容体阻害薬)、利尿薬、抗菌薬(ペニシリン系、ベータラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系、広域ペニシリン、第 1 世代セフェム系、第 2 世代セフェム系、抗緑膿菌活性のない第 3 世代セフェム系、抗緑膿菌活性のある第 3 世代セフェム系、第 4 世代セフェム系、カルバペネム系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系、

テトラサイクリン系、マクロライド系、グリコペプチド系、抗真菌薬)。これらの変数は臨床的に特にアウトカムとの関連が示唆され、データベースから入手可能なものである(62)。

この回帰式を基に各患者に対してヨード造影剤を使用する傾向スコアを算出した。傾向スコアを求める回帰式のヨード造影剤使用に対する識別能を評価するため C-統計量を評価した(63)。最近傍マッチング(nearest neighboring matching)によりヨード造影剤使用患者と非使用患者において 1:1 マッチングを行なった。マッチングで用いたキャリパーは傾向スコアの標準偏差の 0.2 倍と設定した。ヨード造影剤使用患者と非使用患者の 2 群間で背景因子のバランスが取れたかを確認するため standardized mean difference(SMD)を評価した。傾向スコア・マッチング後の集団で各共変量の SMD が 0.1 未満の場合にヨード造影剤使用群・非使用群間で共変量のバランスが適切にとれたと判断した(64)。

P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。アウトカムの比較はカテゴリー変数に関してはカイ二乗検定(マッチング前)、マクネマー検定(マッチング後)を使用した。RRT を要した期間の日数の比較に関しては t 検定(マッチング前)、対応のある t 検定(マッチング後)で行なった(65)。統計ソフトは R3.5.0 を用いた。

(感度分析)

感度分析として、以下を行なった。

- 1) 退院時透析依存割合を退院前 1 週間以内に RRT を行なったもの、と定義して同様

の解析を行った。

- 2) 傾向スコアの算出の際、病院ごとのクラスターを調整する目的で一般化推定方程式(*generalized estimating equation*)を用いて、同様の解析を行った。
- 3) CRRT を入院 1 日目に開始された患者のみで、同様の解析を行なった。

結果(研究②)

組み入れ基準を満たす 11756 人の患者のうち、除外基準を満たす 1355 人を除いた、10414 人を解析対象とした。このうち造影剤使用者は 3782 人、造影剤非使用者は 6619 人であった(Figure 1)。傾向スコア・マッチングにより各群 3485 人の集団を得た。傾向スコアの C-統計量は 0.69 であった。

背景因子を Table 1, 併存治療を Table 2 に示した。傾向スコア・マッチング前の集団では、造影剤使用群では非使用群と比較してチャールソン併存症指数が低く、腹部感染症が多く、緊急手術を受けた割合が多かった。さらに造影剤使用群でカテコラミン使用、輸血、腎毒性物質使用、グリコペプチド使用、抗真菌薬使用が多かった。傾向スコア・マッチング後の集団では背景因子の 2 群間の差は $SMD < 0.1$ であり、許容できる範囲と考えた。

アウトカムを Table 3 に示した。傾向スコア・マッチング前の集団では複合エンドポイントは造影剤使用群 49.3%、非使用群 50.9%(P 値 0.10、オッズ比 0.93、95%信頼区間 0.86-1.01)であった。傾向スコア・マッチング後の集団では造影剤使用群 49.6%、

非使用群 50.2% (P 値 0.68、オッズ比 0.98、95%信頼区間 0.88-1.07)。院内死亡、退院時透析依存割合も 2 群間で有意な差を認めなかった。さらに RRT を要した期間の日は造影剤使用群 4 日(四分位範囲、2-11 日)、非使用群 4 日(四分位範囲、2-11 日)、P 値 0.58、生存者における入院期間は造影剤使用群 44 日(四分位範囲、25-73 日)、非使用群 43 日(四分位範囲、26-71 日)、P 値 0.47 と有意な差を認めなかった。

感度分析 1)-3)でも同様の結果を得た。

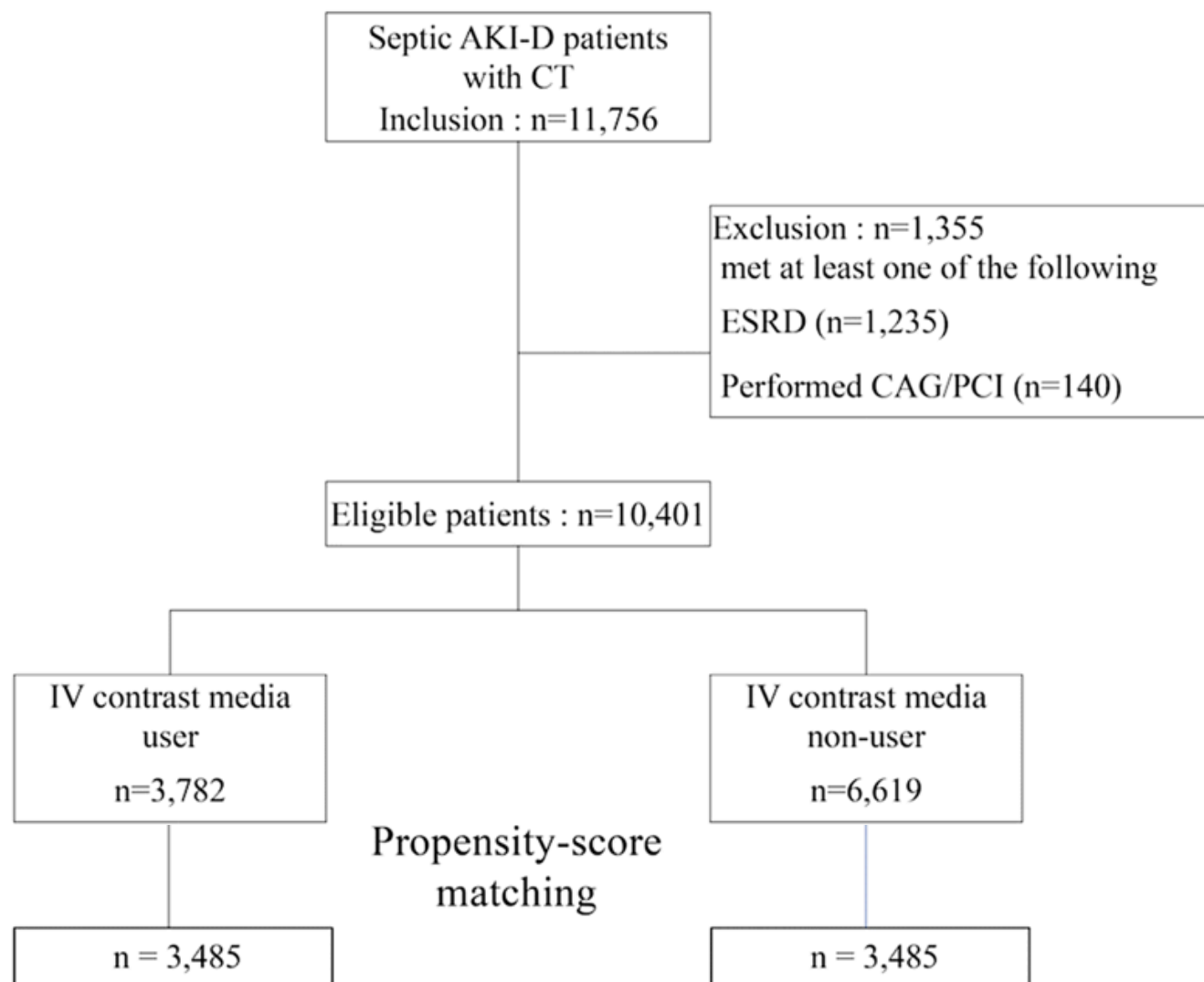
1) 退院時透析依存割合を退院前 1 週間以内に RRT を行なったもの、と定義して同様の解析を行った(Table 5)。退院時透析依存割合は造影剤使用群 6.5%、非使用群 5.7% (P 値 0.20)、複合エンドポイントはいずれも 51.8%で、主解析と同様の結果を得た(感度解析 1)の院内死亡に関しては、主解析と同一である)。

2) 傾向スコアの算出の際、病院ごとのクラスターを調整する目的で一般化推定方程式(generalized estimating equation)を用いて、同様の解析を行った (Table 3)。傾向スコア・マッチング後 造影剤使用・非使用の患者 3490 人ずつの集団を得た。院内死亡は造影剤使用群 45.4%、非使用群 45.8% (P 値 0.79)、退院時透析依存は造影剤使用群 4.4%、非使用群 4.2% (P 値 0.77)、複合エンドポイントは造影剤使用群 49.8%、非使用群 50.0% (P 値 0.90)であり、主解析と同様の結果を得た。

3) CRRT を入院 1 日目に開始された患者のみで、同様の解析を行なった(Table 5)。傾向スコア・マッチングにより造影剤使用・非使用の患者 2060 人ずつの集団を得た。院内死亡は造影剤使用群 44.4%、非使用群 45.1% (P 値 0.69)、退院時透析依存は造影

剤使用群 4.2%、非使用群 4.1% (P 値 0.88)、複合エンドポイントは造影剤使用群 48.6%、非使用群 49.2% (P 値 0.76)であり、主解析と同様の結果を得た。

Figure 1. 患者選択のフローチャート



AKI-D (dialysis-requiring acute kidney injury、透析を要する急性腎障害), CAG (coronary angiography、冠動脈造影), CT(computed tomography、コンピュータ断層撮影), ESRD(end-stage renal disease、末期腎不全), PCI (percutaneous coronary intervention、経皮的冠動脈形成術)

Table 1. 患者背景

	マッチング前			マッチング後 ¹⁾			マッチング後、感度分析 2) ²⁾		
	造影剤使用	造影剤 非使用	SMD	造影剤使用	造影剤 非使用	SMD	造影剤使用	造影剤 非使用	SMD
患者数	3782	6619		3485	3485		3490	3490	
年齢, 平均(sd)	69.9 (13.8)	70.2 (13.6)	0.03	69.8 (13.7)	69.9 (14.1)	0.01	69.7 (13.7)	70.1 (14.0)	0.02
性別 (男性の割合), %	60.5	61.3	0.02	60.9	60.1	0.02	61.0	61.1	0.00
Hospital volume, %			0.37			0.01			0.02
Low (≤4)	24.8	38.6		26.9	26.6		26.8	26.0	
Medium (4-8)	32.9	34.7		34.4	34.7		34.3	35.2	
High (>8)	42.3	26.7		38.8	38.7		38.8	38.7	
チャールソン併存 症指数, %			0.18			0.03			0.03
0	61.3	54.7		60.0	60.3		60.3	59.3	
1	9.7	12.7		10.1	10.5		10.1	10.9	
2	20.7	20.8		21.1	20.3		20.9	20.9	
3	3.2	5.9		3.4	3.2		3.4	3.5	
≥4	5.2	5.8		5.3	5.5		5.3	5.3	
うっ血性心不全, %	8.9	12.7	0.12	9.4	9.0	0.01	9.3	9.4	0.00
慢性腎臓病, %	8.6	11.9	0.11	8.9	9.6	0.02	8.9	9.2	0.01
糖尿病腎症, %	1.3	2.0	0.06	1.3	1.3	0.01	1.4	1.3	0.01

Japan Coma Scale, %			0.05			0.02			0.04
0	39.6	41.5		39.8	39.9		39.4	41.4	
1-3	25.1	23.7		24.7	24.3		25.0	24.2	
10-30	12.1	12.6		11.9	12.6		11.9	11.3	
100-300	23.2	22.2		23.6	23.2		23.7	23.2	
退院年 %			0.04			0.01			0.02
2011	11.2	12.0		11.4	11.3		11.3	12.0	
2012	15.2	14.9		15.2	15.0		15.3	14.9	
2013	15.9	15.3		15.8	16.0		15.8	15.8	
2014	16.0	17.0		16.1	16.5		16.1	16.2	
2015	20.9	20.6		20.7	20.5		20.7	20.6	
2016	20.9	20.2		20.8	20.7		20.8	20.5	
感染巣, %			0.42			0.02			0.03
腹部	39.5	23.9		35.9	35.6		35.6	36.2	
肝胆道系	5.0	5.2		5.3	5.3		5.4	5.4	
呼吸器系	8.9	18.5		9.7	9.4		9.7	10.0	
皮膚軟部組織及び筋骨格系	4.7	3.8		4.7	4.9		4.7	4.3	
尿路	6.3	10.5		6.9	7.4		6.9	6.3	
それ以外	35.6	38.2		37.6	37.4		37.7	37.8	
緊急手術, %	40.8	29.0	0.25	38.2	38.7	0.01	38.1	38.7	0.01

Table 2. 対象患者の入院2日以内の治療

	マッチング前			マッチング後 ¹⁾			マッチング後、感度分析 2) ²⁾		
	造影剤使用	造影剤 非使用	SMD	造影剤使用	造影剤 非使用	SMD	造影剤使用	造影剤 非使用	SMD
ドパミン	39.3	42.5	0.06	38.8	39.8	0.02	38.5	40.9	0.05
ドブタミン	13.8	13.6	0.00	14.1	13.7	0.01	14.0	13.8	0.01
ノルアドレナリン	79.0	72.6	0.15	78.2	78.0	0.00	78.5	77.9	0.01
アドレナリン	16.3	12.3	0.12	15.6	15.1	0.02	15.9	15.1	0.02
バソプレシン	17.8	13.8	0.11	16.8	16.8	0.00	17.0	16.0	0.03
輸血, %									
赤血球	36.1	26.9	0.20	33.9	34.4	0.01	34.2	34.3	0.00
血小板	13.1	11.3	0.05	13.0	12.7	0.01	13.0	13.3	0.01
新鮮凍結血漿	37.2	25.7	0.25	34.7	35.1	0.01	34.7	35.1	0.01
人工呼吸器, %	51.7	53.2	0.03	52.5	52.1	0.01	52.6	51.6	0.02
腎毒性物質の使用, %	6.3	4.8	0.07	6.0	6.1	0.00	5.8	6.0	0.01
利尿薬の使用, %	9.1	14.4	0.16	9.4	9.3	0.00	9.4	9.3	0.00
抗菌薬, %									
ペニシリン系	0.8	1.1	0.02	0.9	1.0	0.01	0.9	1.1	0.01

ベータラクタマーゼ阻害 剤配合ペニシリン系	17.1	18.4	0.03	17.7	16.7	0.03	17.9	16.4	0.04
広域ペニシリン	1.4	0.7	0.07	1.2	1.2	0.00	1.2	1.1	0.01
第1世代セフェム系	4.0	2.5	0.08	3.6	3.8	0.01	3.8	3.7	0.01
第2世代セフェム系	10.9	6.9	0.14	10.5	9.9	0.02	10.5	10.3	0.00
第3世代セフェム系、抗 緑膿菌活性あり	2.1	3.1	0.06	2.3	2.4	0.01	2.3	3.0	0.04
第3世代セフェム系、抗 緑膿菌活性なし	5.6	9.7	0.15	6.0	6.1	0.00	6.0	5.4	0.02
第4世代セフェム系	1.3	2.0	0.05	1.4	1.6	0.01	1.4	1.7	0.02
カルバペネム系	64.6	60.0	0.10	63.4	64.7	0.03	63.0	63.9	0.02
アミノグリコシド系	2.9	2.3	0.04	2.8	2.8	0.00	2.9	3.1	0.01
フルオロキノロン系	3.7	6.9	0.14	3.8	3.5	0.02	3.8	3.8	0.00
テトラサイクリン系	0.6	1.4	0.08	0.6	0.6	0.00	0.6	0.5	0.01
マクロライド系	2.1	4.2	0.12	2.3	2.2	0.01	2.3	2.8	0.04
グリコペプチド系	13.5	11.6	0.06	13.2	13.3	0.00	13.3	12.7	0.02
抗真菌薬	4.1	3.1	0.05	3.6	3.6	0.00	3.8	3.5	0.02

1) ロジスティック回帰モデルによる傾向スコア推定

2) 各病院をクラスターとして考慮した一般化推定方程式を用いた傾向スコア推定(感度解析 2)に該当)

IV(intravenous、経静脈的)、SMD(standardized mean difference)

Table 3. 傾向スコア・マッチング前後のアウトカム比較

アウトカム	マッチング前			マッチング後 ¹⁾			マッチング後、感度分析 2) ²⁾		
	造影剤使用 (N = 3782)	造影剤 非使用 (N = 6619)	P 値	造影剤使用 (N = 3485)	造影剤 非使用 (N = 3485)	P 値	造影剤使用 (N = 3490)	造影剤 非使用 (N = 3490)	P 値
複合アウトカム, n (%)	1863 (49.3)	3372 (50.9)	0.10	1730(49.6)	1748(50.2)	0.68	1738 (49.8)	1744(50.0)	0.90
院内死亡, n (%)	1702 (45.0)	3091(46.7)	0.10	1577(45.3)	1606(46.1)	0.50	1586(45.4)	1598 (45.8)	0.79
退院時透析依存, n(%)	161 (4.3)	281 (4.2)	1.00	153 (4.4)	142 (4.1)	0.55	152 (4.4)	146(4.2)	0.77
入院期間, n (%)	44 [26, 73]	42 [25, 70]	0.13	44 [25, 73]	43 [26, 81]	0.47	44 [25, 73]	43 [26, 71]	0.90
RRT 施行期間 (中央値 [IQR])	4 [2, 11]	4 [2, 11]	0.39	4 [2, 11]	4 [2, 11]	0.58	4 [2, 11]	4 [2, 11]	0.63

1) ロジスティック回帰モデルによる傾向スコア推定

2) 各病院をクラスターとして考慮した一般化推定方程式を用いた傾向スコア推定(感度解析 2)に該当)

CRRT(continuous renal replacement therapy、持續的腎代替療法)、IQR(interquartile range、四分位範圍)、RRT(renal replacement therapy、腎代替療法)

Figure 2. 造影剤使用とアウトカムの関連

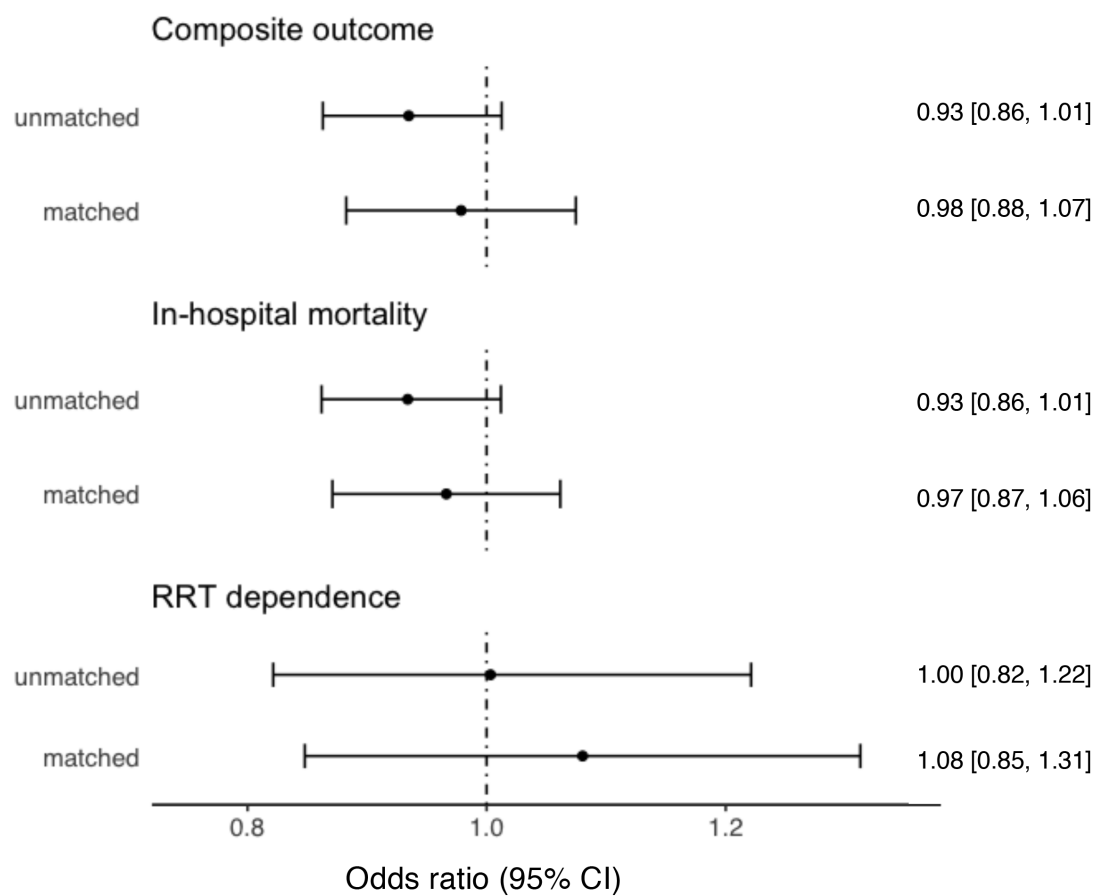


Table 4. 退院時透析依存の定義を退院前 7 日とした解析。感度解析 1)

アウトカム	マッチング前			マッチング後		
	造影剤使用 (N = 3782)	造影剤 非使用 (N = 6619)	P 値	造影剤使用 (N = 3485)	造影剤 非使用 (N = 3485)	P 値
複合アウトカム, n(%)	1942 (51.3)	3490 (52.7)	0.17	1804 (51.8)	1806 (51.8)	0.98
退院時透析 依存, n(%)	239 (6.3)	399 (6.0)	0.55	227 (6.5)	200 (5.7)	0.20

Table 5. CRRT を入院当日に開始となった患者だけ、とした解析。感度解析 3)

	造影剤使用 N=2060	造影剤非使用 N=2060	P 値
複合アウトカム, n (%)	1001 (48.6)	1014 (49.2)	0.76
院内死亡, n (%)	915 (44.4)	929 (45.1)	0.69
退院時透析依存, n (%)	87 (4.2)	84 (4.1)	0.88
入院期間, n (%)	39 [23, 71]	40 [24, 68]	0.85
RRT 施行期間 (中央値 [IQR])	4 [2, 10]	4 [2, 10]	0.63

IQR(interquartile range、四分位範囲)、RRT(renal replacement therapy、腎代替療法)

考察(研究②)

DPC データベースを用いて、来院時に既に敗血症による急性腎障害に対して CRRT を要する AKI-D 患者に対する CT 撮影時の造影剤使用が院内死亡、退院時透析依存との関連を検討した。傾向スコア・マッチング後、造影剤使用と院内死亡、退院時透析依存、複合エンドポイント(院内死亡、退院時透析依存)の関連はいずれもみられなかった。本研究では、敗血症性 AKI-D という重症患者の中でも単施設では患者数が少ないがゆえに比較が困難である患者群における、造影剤使用と院内死亡、退院時透析依存というハード・エンドポイントとの関連を検討した初めての研究である。さらに既報の多くは対象を敗血症に絞られていないものも多く、敗血症性 AKI に焦点をあてた点でも新規性があると言える。

本研究は、CT 撮影時における造影剤使用が AKI 発症との関連が強くない可能性を示唆した過去の研究を補完するものである。

今回の患者群において造影剤使用がアウトカムと関連しなかった理由として、

1) 造影剤腎症のリスク・ファクターの一つとしてイオン性高浸透圧性造影剤が挙げられる(6)。造影剤腎症が初めて指摘された時代は高浸透圧性造影剤が使用されたが、現在では高浸透圧性造影剤は発売されておらず使用されていない。さらにイオン性モノマー型造影剤は 2001 年に血管内適応が削除され、造影剤 CT 撮影時には使われていない(66)。

2) 敗血症性 AKI では、敗血症そのものによる腎臓へのダメージが大きく、その程度

が予後への寄与度を決定しており、造影剤の腎毒性が予後へ寄与する割合が相対的に小さい。

といったことが挙げられる。

一方、本研究の対象集団は、入院後早期に CRRT を施行された患者に絞られていることに留意が必要である。透析を要しない AKI に対する造影剤使用への一般化可能性は不明であり、この点は実臨床への応用にあたり慎重な解釈を要する。

本研究の限界点としては以下の点が挙げられる。

- 1) DPC データベースには生理学的データ、採血データの情報が含まれない。
- 2) 観察研究であるために造影剤使用とアウトカムに関連に関して、未測定交絡が存在する可能性がある。
- 3) 糖尿病性腎症、うっ血性心不全、CKD などの併存疾患を、それらのコードの有無で背景因子の定義を行なった。これらのコードの妥当性が低い可能性がある。
- 4) 急性腎障害に関して明らかな予防効果のある薬剤は知られていないが、そうした可能性の指摘されるスタチンをはじめとする薬剤の入院前使用の情報は得られなかった。

上記 1)、3)の限界点に対しては、患者の入院時の採血データ、さらに当該入院前の外来受診時の採血データ・尿検査データの突合により、入院時・外来時ベースラインの腎機能を得ることができれば未測定交絡の影響をさらに軽減できることが期待される。また外来受診時を含む HbA1c の値が入手可能であれば、糖尿病の有無による層

別化した解析を行うことが可能となる。今後こうした粒度の高いデータとの突合による、解析結果の精度向上が期待される。

本研究では、DPC データベースを用いて、来院時に既に敗血症による AKI-D 患者に対する CT 撮影時の造影剤使用が院内死亡、退院時透析依存との関連を検討した。造影剤とアウトカムに関連は認められなかった。透析を要しない AKI に対する造影剤使用への一般化可能性は不明であり、本研究の未測定交絡因子の可能性に関する限界に留意が必要ではあるが、来院時に AKI-D がある場合においても、造影剤の臨床的必要性に基づいた判断が必要であることも示唆される。

V. DPC データベース研究と今後の展望

本研究では DPC データベースを用いて、AKI に関連した 2 つの研究を行った。DPC データベースをはじめとする医療情報の 2 次利用は、国内外で盛んに行われている。これは、1) 患者レジストリと比較して情報入力負担が少なく、多くの症例を集積できること、2) ランダム化比較試験と比べ、高い一般化可能性が期待できると、3) 比較的稀な疾患でも十分な症例数を収集することが可能であることが挙げられる(67)。こうしたことから、疾患の記述疫学、プラクティス・パターンの変化の探索、医療資源利用の状況の記述のみならず、疾患と予後のリスク・ファクターの探索、2 つ治療方針が予後に与える影響 (comparative effectiveness) などの目的に幅広く応用されている。特にランダム化比較試験においては症例数を集めにくい領域や、ランダム化比較試験の実施が倫理的な理由で困難な場合には、こうしたデータを用いた comparative effectiveness 研究がエビデンスを補完するものとして期待される(68,69)。

一方ランダム化比較試験では「ランダム化」により、十分な症例数のもとでは曝露とアウトカム間の未測定交絡を除去することができる一方、医療情報を 2 次利用した観察研究では曝露とアウトカムの間の交絡因子の調整を十分検討する必要がある。

こうしたことから、医療情報の 2 次利用にあたってはデータの特徴を生かしたアプローチが必要となる。例えば、本研究で使用した期間の DPC データベースには患者

の背景因子の調整を行う上で必要な SOFA スコアなどの重症度スコアを含んでいなかった。それに対して本研究では「ノルアドレナリンの使用」のような、SOFA スコアにも反映される指標を用いることで対処した。なお、2018 年の診療報酬改定では、特定集中治療室管理料 1,2 を算定する病床に入院した場合などには、DPC データにおける様式 1 に SOFA スコアを入力することが必須となった。こうした動きは DPC データベースを用いた急性期疾患の研究のさらなる発展につながることを期待される。さらに MID-NET[®] (medical information database network) (70)のように、標準化された採血データ・電子カルテ情報などを多数の病院の DPC データに突合することができれば、入院前の定常状態における腎機能や入院後の腎機能の推移、その他の臓器障害をより精緻に定義することが可能となりうる。

以上から、DPC データベースの発展にあたっては、臨床疑問を適切に定式化・デザインし統計手法を応用するのに加え、電子カルテ・採血データなどと突合することでこれまでのデータの粒度の限界点を超える可能性が期待され、DPC データベースを使用して答えうる臨床疑問の幅を広げることになると思われる。

VI. 結語

本研究では DPC データベースを用いて、1) AKI-D 患者の過去 10 年における背景因子・院内死亡の推移の記述疫学、2) 敗血症性 AKI-D 患者における造影剤使用と予後の関連の検討を行った。2007-2016 年の 10 年間で、AKI-D 患者の院内死亡は低下傾向にあったが、敗血症患者の割合は増加傾向であり、依然として 50%程度の院内死亡であった。敗血症性 AKI-D 患者に対する造影剤使用は、院内死亡・退院時透析依存といったアウトカムとの関連を認めなかった。結果の解釈にあたり、透析を要しない AKI に対する造影剤使用への一般化可能性は不明であること、本研究の未測定交絡因子が結果に影響している可能性に留意が必要である。

VII. 謝辞

本研究を遂行し、論文を完成させるにあたりご指導くださった筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野の岩上将夫助教、東京大学大学院医学系研究科生物統計学教室の麻生将太郎助教、東京大学大学院医学系研究科救急科学の土井研人准教授、東京大学大学院医学系研究科臨床疫学・経済学の康永秀生教授、東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学の南學正臣教授に深謝致します。本研究に関してご助力・ご助言いただいた先端腎疾患病態研究グループ各位、臨床疫学・経済学教室各位に感謝致します。

VII. 参考文献

1. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018年;14(4):217–30.
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* (London, England). 2019年23月;394(10212):1949–64.
3. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019年11月;96(5):1083–99.
4. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, ほか. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2013年9月;8(9):1482–93.
5. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, ほか. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015年;41(8):1411–23.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney international supplement*. 2012年;2:1–138.
7. Doi K, Nishida O, Shigematsu T, Sadahiro T, Itami N, Iseki K, ほか. The Japanese Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2016. *J Intensive Care*. 2018年;6:48.
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, ほか. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005年;294(7):813–8.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, ほか. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016年;315(8):801–10.
10. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, ほか. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020年8月1日;46(8):1552–62.
11. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, ほか. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007年5月;2(3):431–9.
12. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello ER, Madarasu RC, Tolwani AJ, ほか. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015年8月;10(8):1324–31.
13. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017年15月;195(6):784–91.
14. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term

survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. PLoS One. 2018年;13(6):e0198269.

15. Parikh CR, Moledina DG, Coca SG, Thiessen-Philbrook HR, Garg AX. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney International*. 2016年;89(6):1372–9.

16. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, ほか. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *The New England Journal of Medicine*. 2016年12月;375(23):2293–7.

17. Yasunaga H. Real World Data in Japan: Chapter II The Diagnosis Procedure Combination Database. *Annals of Clinical Epidemiology*. 2019年;1(3):76–9.

18. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *The New England Journal of Medicine*. 2012年12月;367(26):2505–14.

19. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020年3月6日 [cited 2020年10月9日];10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060300/>

20. Palevsky PM. Renal Replacement Therapy in AKI. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013年1月;20(1):76–84.

21. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2008年2月;36(2):610–7.

22. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007年7月;(3):CD003773.

23. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, ほか. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2006年4月;17(4):1135–42.

24. Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013年;24(1):37–42.

25. Wald R, McArthur E, Adhikari NK, Bagshaw SM, Burns KE, Garg AX, ほか. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015年;65(6):870–7.

26. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. National trends in acute kidney injury requiring dialysis in England between 1998 and 2013. *Kidney International*. 2015年11月;88(5):1161–9.

27. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, ほか. 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年;173(6):676–82.

28. Su G, Xu H, Marrone G, Lindholm B, Wen Z, Liu X, ほか. Chronic kidney disease is associated with poorer in-hospital outcomes in patients hospitalized with infections:

Electronic record analysis from China. *Sci Rep*. 2017年14月;7(1):11530.

29. Nielsson MS, Christiansen CF, Johansen MB, Rasmussen BS, Tønnesen E, Nørgaard M. Mortality in elderly ICU patients: a cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014年;58(1):19–26.

30. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, ほか. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*. 2004年3月;32(3):858–73.

31. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, ほか. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*. 2008年1月;36(1):296–327.

32. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, ほか. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*. 2013年2月;41(2):580–637.

33. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014年;311(13):1308–16.

34. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, ほか. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006年3月;34(3):589–97.

35. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, ほか. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010年;362(9):779–89.

36. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit 「down-time」 on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med*. 2003年4月;29(4):575–8.

37. Rewa OG, Villeneuve P-M, Lachance P, Eurich DT, Stelfox HT, Gibney RTN, ほか. Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017年6月;43(6):750–63.

38. Rewa OG, Eurich DT, Noel Gibney RT, Bagshaw SM. A modified Delphi process to identify, rank and prioritize quality indicators for continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients. *J Crit Care*. 2018年10月;47:145–52.

39. 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年;27(10):476–82.

40. Waikar SS, Wald R, Chertow GM, Curhan GC, Winkelmayer WC, Liangos O, ほか. Validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Codes for Acute Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2006年6月;17(6):1688–94.

41. Siew ED, Basu RK, Wunsch H, Shaw AD, Goldstein SL, Ronco C, ほか. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15(th) ADQI Consensus Conference. *Can J Kidney Health Dis.* 2016年;3:12.
42. Wang Y, Gallagher M, Li Q, Lo S, Cass A, Finfer S, ほか. Renal replacement therapy intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018年;33(6):1017–24.
43. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, ほか. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017年6月;43(6):816–28.
44. Stoker J, van Randen A, Laméris W, Boermeester MA. Imaging patients with acute abdominal pain. *Radiology.* 2009年10月;253(1):31–46.
45. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, ほか. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care* [Internet]. 2018年2月2日 [cited 2020年10月9日];6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797365/>
46. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Medica Scandinavica.* 1954年;150(4):297–302.
47. Ehrmann S, Aronson D, Hinson JS. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: Yes. *Intensive Care Med.* 2018年;44(1):104–6.
48. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, ほか. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2013年4月;267(1):119–28.
49. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute Kidney Injury After Computed Tomography: A Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2018年;71(1):44-53.e4.
50. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, Robert-Edan V, Cely C, Bell C, ほか. Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017年;43(6):785–94.
51. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med.* 2017年;43(6):774–84.
52. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017年;28(2):653–9.
53. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2014

年;271(1):65–73.

54. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, ほか. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2020年3月;294(3):660–8.
55. Kodzwa R. ACR Manual on Contrast Media: 2018 Updates. *Radiologic Technology*. 2019年9月;91(1):97–100.
56. Kashani K, Levin A, Schetz M. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018年;44(1):110–4.
57. Weisbord SD, du Cheryon D. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: No. *Intensive Care Med*. 2018年;44(1):107–9.
58. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2019年30月;380(22):2146–55.
59. Leaf DE, Waikar SS. End Points for Clinical Trials in Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2017年;69(1):108–16.
60. Nguyen Y-L, Wallace DJ, Yordanov Y, Trinquart L, Blomkvist J, Angus DC, ほか. The Volume-Outcome Relationship in Critical Care. *Chest*. 2015年7月;148(1):79–92.
61. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods That Incorporate the Propensity Score. *The American Statistician*. 1985年;39(1):33–8.
62. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 2006年6月;163(12):1149–56.
63. Franklin JM, Rassen JA, Ackermann D, Bartels DB, Schneeweiss S. Metrics for covariate balance in cohort studies of causal effects. *Stat Med*. 2014年5月;33(10):1685–99.
64. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009年;28(25):3083–107.
65. Luo Z, Gardiner JC, Bradley CJ. Applying propensity score methods in medical research: pitfalls and prospects. *Med Care Res Rev*. 2010年;67(5):528–54.
66. Isaka Y, Hayashi H, Aonuma K, Horio M, Terada Y, Doi K, ほか. Guideline on the Use of Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease 2018. *Circulation Journal*. 2019年;83(12):2572–607.
67. Cooke CR, Iwashyna TJ. Using existing data to address important clinical questions in critical care. *Crit Care Med*. 2013年3月;41(3):886–96.
68. Shrier I, Stovitz SD. Randomization versus Real-World Evidence. *N Engl J Med*. 2020年7月23日;383(4):e21.
69. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-*

Based Medicine. 2016年8月1日;21(4):125–7.

70. Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, Matsuzaki Y, Kawaguchi M, Ujibe M, ほか. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019年10月;28(10):1395–404.