

博 士 論 文

大規模データを用いた耳鼻咽喉・頭頸部外科領域の  
稀少イベントに関する介入後短期アウトカム評価

鈴 木 さ や か

I. 要旨	4
II. 序文	5
III. 背景と目的	
【研究①：慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の合併症頻度】	
【研究②：急性喉頭蓋炎の重症化因子】	
【研究③：口蓋扁桃摘出術の後出血とステロイド】	
【研究④：下咽頭癌に対する咽喉食摘術後の経口摂取自立まで】	
【研究⑤：超選択動注化学療法と脳梗塞（経静脈投与との比較）】	
・研究①－背景・目的	6
・研究②－背景・目的	7
・研究③－背景・目的	8
・研究④－背景・目的	10
・研究⑤－背景・目的	11
IV. 方法	
◆DPC データベースの概要	13
◆用いた手法の解説	
1) 多変量ロジスティック回帰分析	14
2) 傾向スコア分析 (Propensity score analysis)	15
◆統計解析	19
V. 各研究の方法・結果	
・研究①－方法・結果	20
・研究②－方法・結果	29
・研究③－方法・結果	35
・研究④－方法・結果	41

・ 研究⑤－方法・結果	50
VI. 考察	
◆各研究の方法・目的・結果	
・ 研究①－考察	55
・ 研究②－考察	56
・ 研究③－考察	57
・ 研究④－考察	58
・ 研究⑤－考察	59
◆大規模研究を行う意義	61
◆DPC データベースの利点と限界	62
◆二次データ・大規模データ利用時の注意点	64
VII. 結語	65
VIII. 謝辞	66
IX. 引用文献	67

## I. 要旨

希少イベントに関する詳細な記述や介入後のアウトカムを論じるためには多数の症例蓄積を要する。耳鼻咽喉科領域では一部にてデータベースが構築されているものの十分とは言えない。今回我々は耳鼻咽喉科領域の複数の **clinical question** に対し稀な合併症や臨床上重要な介入後短期アウトカムの評価を行うことを目的に、大規模入院データベースを用いた臨床疫学研究を行った。各研究（慢性副鼻腔炎の合併症、急性喉頭蓋炎の重症化因子、口蓋扁桃摘出術後出血、下咽頭癌手術後の咽頭皮膚瘻と経口摂取自立までの期間、頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線療法と脳梗塞）を詳述し、大規模データを用いる意義と注意すべき点について考察する。

## II. 序文

耳鼻咽喉科は、耳・鼻・口腔咽頭・気管・頭頸部と広範な部位において感覚器機能（聴覚、平衡覚、嗅覚、味覚）を扱うのみならず良性・悪性腫瘍に対する頭頸部外科として多彩な疾患の診療と研究を担う。それぞれの疾患数は決して多くはなく、例えば頭頸部癌に目を向けると全癌に占める割合は約5%と少なく<sup>1</sup>、発生部位により手術方法も大きく異なるため疾患及び治療に起因する機能障害も様々である。日本頭頸部癌学会による116施設を含む悪性腫瘍登録<sup>2</sup>にて全国の代表的な病院での症例データは蓄積されているが詳細な臨床アウトカムを分析するには不十分であった。個々の部位別に症例を蓄積することは時に単施設では限界があり、その疾患像の把握や治療アウトカムの評価は困難なことが多い。また、非常に稀であるが重篤な合併症を論じるにあたり、小規模研究のみでは正確な発生率や危険因子の同定は困難であった。

耳鼻科領域の代表的な全国規模の疫学調査の一つに、アレルギー性鼻炎の有症率、年齢分布、地域分布を調査したもの<sup>3</sup>があり、17,000人以上のデータを含む貴重な資料であるが、アウトカム分析には不適である。また、好酸球性副鼻腔炎患者3000人以上の詳細な臨床病理学的所見に基づく知見を明らかにし、診断ガイドライン作成に大きく貢献した他施設共同研究である JESREC Study (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis

Study) <sup>4</sup>があるが、介入に対するアウトカム分析には適さない。

### III. 背景と目的

今回我々は耳鼻咽喉・頭頸部外科領域の下記五つの clinical question に対し大規模データベースを使用して稀なイベントを詳細に記述し、臨床的に重要な短期アウトカムを評価することを目的とした。

**【研究①：慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の合併症頻度】** <sup>5</sup>

**【研究②：急性喉頭蓋炎の重症化因子の解明】** <sup>6</sup>

**【研究③：口蓋扁桃摘出術の後出血とステロイド投与の関連】** <sup>7</sup>

**【研究④：下咽頭癌に対する咽喉食摘術後の咽頭皮膚瘻に關与する因子と経口摂取自立までの期間の関連】** <sup>8</sup>

**【研究⑤：超選択動注化学療法と脳梗塞（経静脈投与との比較）】** <sup>9</sup>

#### 研究①：副鼻腔炎手術—背景・目的

保存的治療に難渋する慢性副鼻腔炎に対する外科治療として 1980 年代より内視鏡下鼻副鼻腔手術（Functional endoscopic sinus surgery : FESS）が導入され <sup>10</sup>、現在広く普及している。FESS の目的は病的粘膜や鼻茸を除去し中鼻道を開放することにより副鼻腔から鼻腔への換気ルートを確保することと、正常な粘膜を可

能な限り残し鼻腔の生理的な機能を保持することである。副鼻腔は左右各々の上顎洞・篩骨洞・前頭洞・蝶形骨洞の総称であるため、病変存在部位により手術範囲は異なり上顎洞開放術や複数洞手術など様々な術式を含むが、今まで術式分類は標準化されていなかった。各術式は安全で確立された手技であるが、鼻及び副鼻腔は頭蓋底や眼窩と近接する解剖学的な特性から、重篤な合併症を生じる危険性は排除できない。個々の手術毎の合併症は稀であるが故、まとまった報告は存在しなかった。

重篤な合併症と過去の報告によるその発生率は、髄液漏 (0.004% - 0.55%)、眼窩合併症 (眼窩骨折及び血腫) (0.02% - 6.6%)、多量出血 (0.19% - 3.9%)、Toxic shock syndrome (0.017%)と報告されている<sup>11-15</sup>。合併症の率が大幅に異なる理由には、各研究の対象症例が比較的少ないことと、各研究で合併症の定義が統一されていないことが考えられる。重篤な合併症は極めて稀であるが故、正確な発生率の記述には大きな症例数が不可欠である。そこで我々は、各術式における合併症を詳細に記述し、手術範囲と合併症頻度の関連を評価することを目的とし研究を行った。

## 研究②：急性喉頭蓋炎—背景・目的

急性喉頭蓋炎は稀な疾患だが、喉頭蓋の炎症や浮腫などに起因する腫脹により

急速に上気道閉塞を来した場合、致死的である<sup>16</sup>。成人での急性喉頭蓋炎は Haemophilus influenza type B 感染によるもの以外にも様々な種類の細菌・ウイルス・真菌感染や感染と関連のない要因が推定されており、病因は不明なことが多い。成人急性喉頭蓋炎の発症率は Haemophilus influenza type B ワクチン接種が推奨された後でも低下せず、微増傾向とも報告されている<sup>17,18</sup>。急性喉頭蓋炎に対する急性期加療の主目的は気道の維持管理である。しかし、保存的加療にて軽快せず緊急気管切開や気管内挿管を要する、つまり重症化の予測は困難であった。既報によると多くの合併症を持つ症例や、喘鳴もしくは含み声を伴うものの、糖尿病合併症例では緊急気道管理を要しやすいとされているが、症例数が十分でなく結果は限定的であった<sup>17,19</sup>。適切な気道管理を行い急速な上気道閉塞による死亡を回避するために、重症化の危険因子の同定が望まれる。今回我々は、急性喉頭蓋炎を契機に入院加療された症例における重症化の危険因子を明らかにすることを目的とした。

### 研究③：口蓋扁桃摘出術—背景・目的

保存的加療に抵抗性の反復性扁桃炎や慢性扁桃炎に対する外科治療として、全身麻酔下の口蓋扁桃摘出術は広く施行されている。確立された安全な術式であるが、稀に保存的加療で対処不可能な活動性の術後後出血を生じ、その際は再



度全身麻酔を導入し後出血止血術を必要とする。活動性出血の問題点は、大量出血や窒息の危険性から至急の対処を要すること、医療サイドの介入がないと止血できないこと、退院後でも起こりうること、術後の経口摂取再開を遅延させること、などがある。小規模研究や臨床的な経験から後出血は術当日と術後7日目に多いとされ、本邦では術後1週間の入院加療を行う根拠になっていた。

一方、他国では扁桃摘出術は日帰りもしくは一泊入院が標準的であるため、術後の悪心嘔吐を予防する目的で術当日にステロイドを全身投与することが普及している<sup>20</sup>。更に、アメリカ<sup>21</sup>・イタリア<sup>22</sup>・スコットランド<sup>23</sup>では小児に対して術当日のデキサメサゾン単回投与がガイドラインにて推奨されている。術当日ステロイド全身投与が後出血に及ぼす影響に関しては統一された見解が示されていない。2012年に29個のランダム化比較試験を基にしたメタアナリシスが報告され、保存的加療で対処し得たものも含めた術後出血全体ではステロイド投与群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったが、止血術を要した症例をアウトカムにした研究では小児でのみステロイド投与群で有意に多く止血術が施行されていた<sup>24</sup>。しかし、そのメタアナリシスに含まれた先行研究は全て100例以下の小規模研究であり、アウトカムである出血の定義が統一されておらず（保存的加療で止血した例も含む、又は、止血術を要した例のみ）、稀な合併症を報告する上で外的妥当性が不十分であった。そのため今回我々はステロ

イド全身投与と再手術を要する重度の後出血との関連を評価する大規模 single study を行った。

#### 研究④：咽喉食摘術—背景・目的

本邦に於いて、下咽頭癌は頭頸部癌の 20% を占める<sup>2</sup>。下咽頭癌は病期が進行してから発見されることが多く、咽頭喉頭頸部食道全摘出術・遊離空腸による再建術（以下、咽喉食摘術）は切除可能な下咽頭癌に対する標準的な治療の一つである。咽喉食摘術の合併症として、再建部と皮膚に瘻孔（以下、咽頭皮膚瘻）を生じることがある。これは通常生命予後に影響はないものの経口摂取再開が遅れる事や心身両面でのストレス負荷を増大させることなどから患者医療者双方にとって可能な限り避けたい合併症と言える<sup>25-28</sup>。今まで喉頭癌に対する喉頭摘出術後の合併症に関する研究は本邦や諸外国でなされていたが、より侵襲の大きい手術である咽喉食摘術に関してはまとまった報告は存在しなかった。それ故、咽喉食摘術後の咽頭皮膚瘻発生に関連する危険因子の同定や、術後の経口摂取自立に至るまでの期間に影響を及ぼす要因に関する知見が望まれていた。

## 研究⑤：動注化学療法と脳梗塞－背景・目的

放射線併用超選択的動注化学療法(Intraarterial chemoradiotherapy: IA-CRT)は、標的腫瘍部位へ選択的に抗癌剤を動注し、同時に中和剤を全身投与し、放射線治療を併用する治療法である。通常行われる経静脈的な化学療法と同時併用放射線治療(Intravenous chemoradiotherapy: IV-CRT)と比較すると、腫瘍の栄養血管分岐部から直接注入することで高濃度の抗癌剤（通常シスプラチンなどの白金製剤）が腫瘍へ到達するため抗腫瘍効果の増大が期待できること、かつ同時に中和剤を経静脈的に投与することで腎毒性が軽減するとされている<sup>29,30</sup>。具体的な手順としては、大腿動脈から挿入したカテーテルを標的腫瘍の栄養血管分岐部まで進め抗癌剤を注入し同時にチオ硫酸ナトリウムを静注することを週1回、通常4－5回行う。カテーテルはその都度抜去する。IA-CRTは進行頭頸部癌に対する臓器温存治療の一つとして1990年代に確立された。容量が大きくかつ正中を越えない腫瘍で栄養血管へのアクセスが良いものに対し良い適応とされており<sup>31,32</sup>、本邦の頭頸部癌ガイドラインでは切除不能な進行上顎洞癌で検討すべき治療法の一つとしている<sup>33</sup>。

これまで、IA-CRTの安全性評価は十分に行われていなかった。カテーテル挿入に伴う合併症の一つとして脳梗塞があるが、既報では症例数が最も多い研究で213例中2例であり、発生率を正確に同定することは不可能であった<sup>31</sup>。それ故、

大規模データを用いて、IA-CRT の手技に伴うリスク評価が必要と言える。本研究では傾向スコアマッチング法を用いて、進行頭頸部癌患者に対する IA-CRT と IV-CRT での脳梗塞発生割合を比較した。

#### IV. 方法

厚生労働科学研究 DPC 研究班が保有するデータを用い、後方視的な検討を行った。DPC 調査研究班は厚生労働科学研究費補助金の指定研究班であり、厚生労働省の実施している調査とは別に独自で研究目的でのデータ提供を個別の医療機関に呼びかけ、各機関の同意を取得し、個別に守秘義務契約を締結した上で DPC データを収集する事業を実施している。<sup>34</sup> 各機関内で、患者の氏名・ID 番号等の個人を特定できる情報を削除したファイルが作成される。各機関から研究班へのデータの授受は SSL 暗号化通信により行われる。データは東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学教室内にあるサーバーに保管され、サーバー室は入退室を厳重に管理されている。研究者は同教室内でのみデータ分析を行うことができ、個票データのコピーの室外への持ち出しはできない。分析後の集計データを同教室スタッフ（DPC 研究班メンバー）がチェックし、そのコピーを研究者が受け取ることができる。我々の研究は全て、東京大学医学部附属病院の倫理委員会により承認されており、データの匿名性により、個々の症例の同意取得は必要としなかった。

## **Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースの概要**

詳細は他誌<sup>34</sup>に記載されているため概要のみ述べる。DPC データベースは、入院医療費の包括支払い制度とリンクされた本邦最大の入院データベースであり、本邦の一般病床からの退院記録の 50%以上をカバーする。DPC データは各入院の匿名化された患者基本情報、診療行為明細情報、医療機関情報からなり、入院中に施行された手術・処置などの医療行為及び投薬された薬剤の商品名・日付・投与量など豊富で詳細な臨床情報を含む。また、最大 12 個の病名（必須：主傷病名/入院契機病名/医療資源を最も消費した病名（各 1 個）、任意：医療資源を 2 番目に消費した病名（1 個）/入院時併存症（最大 4 個）/入院後合併症（最大 4 個））の入力が可能である。

## 用いた手法の解説

### 1) 多変量ロジスティック回帰分析 (研究①-④)

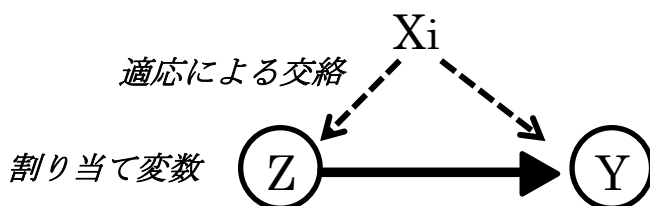
研究デザインにおいて交絡を調整する方法の一つである。アウトカムが二値変数の場合には多変量ロジスティック回帰分析を行った。

共変量同士の相関はスピアマンの相関係数を算出し 0.4 以下の値を有意な相関なしとみなした。共変量間の多重共線性の有無を判定するために variance inflation factor を算出し、5 以下であることを確認した。

また、DPC データベースは多数の病院で治療された症例を含むため、各症例のデータは少なからず病院の治療方針、医師の特性、患者の偏在といった施設要因の影響を受ける。そのため、全体のデータは個人レベルと病院レベルという階層構造を有する。各病院による症例の特性及び偏り (within-hospital clustering) を補正する目的で、多変量回帰分析を行う際に一般化推定方程式 (GEE: generalized estimating equation) を用いた<sup>35</sup>。

### 2) 傾向スコア分析 (Propensity score analysis) (研究⑤)

観察研究において交絡を調整する方法



例として、患者要因（属性、病期など）や施設要因（規模、病院種別、医師の特性など）などの共変量  $X_i$  が、治療効果  $Y$  に直接影響を与えるだけでなく、治療の選択（治療法 A( $Z=1$ )と治療法 B( $Z=0$ )) にも影響を及ぼす場合を考える。この場合、治療効果は治療 A または治療 B の選択の結果なのか、もしくは、患者要因や施設要因によるものなのか同定できない。

治療法  $Z$  の選択が共変量  $X_i$  に影響を受ける場合は下記のように表わせ、 $X$  と  $Z$  の内生性があると言う。

$$Y = f(Z, X_1, X_2, \dots, X_n) \quad Z = g(X_1, X_2, \dots, X_n)$$

$f, g$  ; 関数

この内生性を考慮せずに  $Y$  を従属変数、 $X_i$  及び  $Z$  を独立変数として単純に回帰分析に投入してしまうと、モデルの誤設定から不正確な結果を導いてしまう。交絡を見逃すと歪んだ結果が導かれることから、交絡は分析的観察研究において最も深刻かつ排除すべきバイアスと言える。未測定のものも含め交絡を調整する最も強力な方法はランダム化比較試験であるが、倫理・費用・時間などの制約から実施困難な状況も多い。分析的観察研究に於いて研究デザインにより交絡を調整する方法の一つが Propensity score (PS) analysis である。以下、PS を用いた分析の代表的な方法である PS matching について述べる。



## Propensity score matching analysis

『標本集団に含まれる各症例が、(コントロール群ではなく)治療群に割り当てられる確率』の真の値は神のみぞ知るものである。それ故、その値を共変量から推定し、算出した値を Propensity score (PS)と呼ぶ( $0 < PS < 1$ )<sup>36</sup>。「治療群とコントロール群の中でPSが最近接している症例は本来同程度の確率で治療群かコントロール群に割り当てられる」という前提を置く。Matching では、治療群の各症例のPSに最近接したPSをもつ症例をコントロール群から抽出しpairingする。すると、pairingされた症例グループ内で、治療群に属するものはrandomに治療群に割り付けられ、コントロール群に属するものはrandomにコントロール群へ割り付けられたものと考えられる。これは計測された共変量における交絡の影響を排除した上で治療法を無作為割り付けし、治療群とコントロール群でのアウトカムを比較できるpseudo-randomization(疑似ランダム化)と解釈できる。

Pairingのためのマッチング方法として復元抽出(With replacement)と非復元抽出(without replacement)がある。<sup>37,38</sup> 復元抽出では治療群のペアとして治療群の同一人物を複数回使用できるが、非復元抽出では一度使用されたコントロール群の人は2回目以降は選定対象の候補にならない。復元抽出の利点は、治療群に対しより似通ったコントロール群を抽出できるためバイアスの少ない治療効果推

定が可能なことと、pairing する際に治療群を選ぶ順序がコントロール群の抽出に影響を与えないことである。<sup>39</sup> 一方、欠点としてはコントロール群の同一人物が複数回採用される可能性があるため独立性が損なわれることがあり、少数のコントロール群から導かれた結論であることに留意する必要がある。

### 二群間の balancing

Matching 後の二群間の比較可能性を担保する目的で、共変量の balancing 評価が必要となる。本研究では Standardized Difference (d)を算出し、 $|d| < 10\%$ を満たす場合を有意差なしと評価した。Standardized Difference の計算には下記数式を用いた。<sup>40</sup>

$$\text{連続変数 : } d (\%) = 100 \times ((\bar{x}_t - \bar{x}_c) / \sqrt{(sd_t^2 + sd_c^2) / 2})$$

$$\text{二値変数 : } d (\%) = 100 \times ((p_t - p_c) / \sqrt{(p_t(1 - p_t) + p_c(1 - p_c)) / 2})$$

$t$  ; 治療群、 $c$  ; コントロール群、 $\bar{x}$  ; 変数  $x$  の平均値、

$sd$  ; 標準偏差(standard difference)、 $p$  ; 各集団内での割合)

### PS matching の限界

計測された共変量による交絡を排除する強力な方法であるが、未測定及び観察し得えない交絡因子によるバイアスは排除できないことに留意する。

## 統計解析

解析には Statistical Package for Social Sciences version 20.0 (IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA)を用い、propensity score matching のみ Stata 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA)の *psmatch2* を使用した。連続変数には t test を、二値変数には chi square test または Fisher's exact test を行った。両側 p 値<0.05 を有意差ありと判断した。

## V.各研究の方法・結果

### 研究①：副鼻腔炎手術—方法・目的・結果

FESS に含まれる術式と手術コード (K コード)、本研究で用いた呼称は下記の通りである。日本鼻科学会による新基準に倣い<sup>41</sup>、手術範囲の洞の個数別に 3 群 (単洞・複数洞・全洞) に分類した。

#### 単洞手術群

- ・ 鼻内上顎洞手術 (K352-2) : maxillary antrostomy (M)
- ・ 鼻内篩骨洞手術 (K353) : ethmoidectomy (E)
- ・ 鼻内蝶形洞手術 (K357) : sphenoidotomy (S)

#### 複数洞手術群

- ・ 鼻内前頭洞手術 (K355) / 前頭洞篩骨洞手術 (K359): frontal sinusotomy combined with/without ethmoidectomy (FE)
- ・ 篩骨洞蝶形洞 (K360) : ethmoidectomy and sphenoidotomy (ES)
- ・ 上顎洞篩骨洞手術 (K358) : ethmoidectomy and maxillary antrostomy (EM)
- ・ 上顎洞篩骨洞前頭洞 (K362) : ethmoidectomy and maxillary antrostomy with frontal sinusotomy (EMF)
- ・ 上顎洞篩骨洞蝶形洞手術 (K361) : ethmoidectomy and maxillary antrostomy with sphenoidotomy (EMS)

## 全洞手術群

- ・ 汎副鼻腔根治手術 (K364) : surgery for all the sinuses on one side (EMFS)

患者背景として、性・年齢・Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>42</sup>、喫煙状況、アレルギー性鼻炎の有無、喘息の有無、ナビゲーション手術か否か、を評価した。

重篤な合併症として下記項目をアウトカムとして同定した。CCIとは各併存疾患を重みづけしたスコアであり、DPCデータベース内の「入院契機病名」「主病名」「入院時併存症」を用いて算出した。また、下記アウトカムで用いた病名は全て、「入院後合併症」から抽出している。

FESS術後には鼻内にガーゼパッキングを行い数日間留置することが一般的である。術後鼻内感染を起こした場合はFESSを再手術するのではなく、まずパッキングを除去し丁寧な鼻処置にて創部の正常化を図る。そのため、重症の術後感染の指標として鼻内パッキングガーゼによるToxic shock syndromeをアウトカムの一つに含めた。

## 頭蓋内合併症

髄液漏 (ICD-10 code: G960)

髄膜炎 (G00x – G05x)

髄液漏閉鎖術 (K179)

## 眼窩合併症

眼窩内血腫 (H052)

複視 (H519)

眼窩底骨折 (S023)

その他眼窩内骨折 (S028)

眼窩骨折整復術

## 多量出血

輸血

副鼻腔術後後出血止血術 (K352-3)

## Toxic shock syndrome (TSS)

連鎖球菌敗血症 (A40x)

その他敗血症 (A41x)

病名『毒素ショック』

2007年7月から2013年3月の間に慢性副鼻腔炎(ICD-10 code; J32x) または鼻茸 (J33x)を契機に入院し鼻副鼻腔手術を施行された 64,466 人の患者情報を抽出した。除外項目は、入院時併存症として髄膜炎・髄膜脳炎 (52 人)、眼窩膿瘍 (58

人)、顔面膿瘍(4人)、何らかの悪性腫瘍(366人)、鼻内または頭部良性腫瘍(2189人)をもつ患者、もしくは年齢15歳以下(1377人)であり、その中で内視鏡下手術を施行された患者57,588人を同定し、鼻外アプローチであるCaldwell-Luc手術・Killian手術・血瘤腫手術(2226人)を除外した。各術式での合併症頻度を見るため、同一入院中に2種以上のFESSを施行されている患者(4,628人)を除外した。結果、706病院からの50,734人が対象となった。

患者の背景因子を表1に示す。平均年齢 $54\pm 15$ 歳、男性65%、喫煙者25%、喘息合併8%(アスピリン喘息0.6%)、大学病院での手術施行32%であった。喫煙者及び喘息を有する患者は有意に広範囲の手術を受ける傾向にあった。ナビゲーション手術は広範囲の手術で、より高率に施行されており、大学病院では非大学病院に比べ広範囲の手術が多い傾向にあった。

表2に各術式における各合併症の発生数を示す。総合併症(髄液漏、眼窩合併症、大量出血、Toxic shock syndrome)は0.47%(254例)で生じた。術式別では、篩骨洞蝶形洞根治手術において1.40%(10例/714例)と最多であった。一方、その他術式では1%未満であった。髄液漏は前頭洞篩骨洞手術で0.23%と最も高かった。眼窩合併症は前頭洞篩骨洞手術で0.23%と最も高く、次いで上顎洞篩骨洞手術が0.17%であった。術後後出血止血術、輸血、Toxic shock syndromeは篩骨洞蝶形洞手術で最も高率であり其々0.28%、0.70%、0.28%であった。術

後脳膿瘍を生じた症例は認めなかった。

表 3 に手術範囲別に分類したサブ解析の結果を示す。眼窩合併症は複数洞手術で多かった (0.15%、43 例/29034 例、 $p=0.016$ ) が、その他では合併症においては手術範囲との有意な関連を認めなかった。麻酔時間、術後の在院日数、入院総医療費は広範囲の手術になるにつれ有意に増大していた。

表 4 に、総合併症発生率を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。何らかの併存症を有する症例 ( $CCI \geq 1$ ) では有意に合併症が多い傾向にあったが、その他因子 (年齢・性別・喫煙習慣・喘息・アレルギー性鼻炎・手術範囲・ナビゲーション手術・大学病院) においてはいずれも有意な関連を認めなかった。



研究①：副鼻腔炎手術—表 1 患者背景

	全て (n = 50,734)	単洞 (n = 3,616)	複数洞 (n = 29,034)	全洞 (n = 18,084)	p 値
年齢(歳、平均±標準偏差)	54.0 ± 15.4	56.1 ± 16.5	54.0 ± 15.7	53.5 ± 14.7	< 0.001
性別 (男性)	33,191 (65.4)	2,186 (60.4)	18,452 (63.6)	12,553 (69.4)	< 0.001
CCI					
0	49,181 (96.9)	3,504 (96.9)	28,171 (97.0)	17,506 (96.8)	0.387
≥ 1	1,553 (3.1)	112 (3.1)	863 (3.0)	578 (3.2)	
喫煙習慣					
有	12,642 (24.9)	756 (20.9)	7,070 (24.4)	4,816 (26.6)	< 0.001
無	26,088 (51.4)	1,974 (54.6)	15,182 (52.3)	8,932 (49.4)	
不明	12,004 (23.7)	886 (24.5)	6,782 (23.4)	4,336 (24.0)	
アレルギー性鼻炎	1,865 (3.7)	113 (3.2)	1,069 (3.7)	683 (3.8)	0.163
喘息	3,861 (7.6)	163 (4.5)	1,559 (5.4)	2,139 (11.8)	< 0.001
アスピリン喘息	293 (0.6)	15 (0.4)	111 (0.4)	167 (0.9)	< 0.001
ナビゲーション手術,	3,867 (7.6)	193 (5.3)	1,897 (6.5)	1,777 (9.8)	< 0.001
大学病院	16,119 (31.8)	1,110 (30.7)	7,707 (26.5)	7,302 (40.4)	< 0.001

特に表記のないものは、症例数と各列における%を示す

研究①：副鼻腔炎手術—表 2. 各術式での合併症発生数

n (%)	単洞			複数洞					全洞
	M	E	S	FE	ES	EM	EMF	EMS	EMFS
症例数	1,501	1,695	420	853	714	17,291	7,358	2,818	18,084
総合併症	6 (0.40%)	4 (0.25%)	1 (0.24%)	6 (0.70%)	10 (1.40%)	75 (0.43%)	41 (0.56%)	15 (0.53%)	96 (0.53%)
頭蓋内合併症	0	2 (0.12%)	0	2 (0.23%)	2 (0.28%)	10 (0.06%)	14 (0.19%)	2 (0.07%)	18 (0.10%)
髄液漏	0	1 (0.06%)	0	2 (0.23%)	1 (0.14%)	11 (0.06%)	15 (0.20%)	2 (0.07%)	14 (0.08%)
髄液漏閉鎖術	0	0	0	0	0	1 (0.01%)	3 (0.04%)	1 (0.04%)	1 (0.01%)
髄膜炎	0	1 (0.06%)	0	0	1 (0.14%)	0	0	0	4 (0.02%)
眼窩内合併症	0	1 (0.06%)	0	2 (0.23%)	0	29 (0.17%)	11 (0.15%)	1 (0.04%)	13 (0.07%)
眼窩骨折整復術	0	0	0	0	0	2 (0.01%)	0	0	0
後出血止血術	2 (0.13%)	0	0	1 (0.12%)	2 (0.28%)	13 (0.08%)	4 (0.05%)	5 (0.18%)	25 (0.14%)
輸血	3 (0.20%)	1 (0.06%)	1 (0.24%)	1 (0.12%)	5 (0.70%)	21 (0.12%)	12 (0.16%)	8 (0.28%)	39 (0.22%)
Toxic shock syndrome	1 (0.07%)	0	0	0	2 (0.28%)	2 (0.01%)	2 (0.03%)	0	3 (0.02%)

【略語】

M : maxillary antrostomy (鼻内上顎洞手術) E : ethmoidectomy (鼻内篩骨洞手術) S : sphenoidotomy (鼻内蝶形洞手術)

FE : frontal sinusotomy combined with/without ethmoidectomy (鼻内前頭洞手術・前頭洞篩骨洞手術)

ES : ethmoidectomy and sphenoidotomy (篩骨洞蝶形洞)

EM : ethmoidectomy and maxillary antrostomy (上顎洞篩骨洞手術)

EMF : ethmoidectomy and maxillary antrostomy with frontal sinusotomy (上顎洞篩骨洞前頭洞)

EMS : ethmoidectomy and maxillary antrostomy with sphenoidotomy (上顎洞篩骨洞蝶形洞手術)

EMFS : surgery for all the sinuses on one side (汎副鼻腔根治手術)

研究①：副鼻腔炎手術—表 3 手術範囲別の合併症発生数

	全て (n = 50734)	単洞 (n = 3616)	複数洞 (n = 29034)	全洞 (n = 18084)	p 値
総合併症 n (%)	254 (0.50)	11 (0.30)	147 (0.51)	96 (0.53)	0.207
頭蓋内合併症, n (%)	50 (0.10)	2 (0.06)	30 (0.10)	18 (0.10)	0.685
髄液漏, n (%)	46 (0.09)	1 (0.03)	31 (0.11)	14 (0.08)	0.251
髄液漏閉鎖術, n (%)	6 (0.01)	0	5 (0.02)	1 (0.01)	0.417
髄膜炎, n (%)	6 (0.01)	1 (0.03)	1 (0.00)	4 (0.02)	0.128
眼窩内合併症, n (%)	57 (0.09)	1 (0.03)	43 (0.15)	13 (0.13)	0.016
眼窩骨折整復術, n (%)	2 (0.00)	0	2 (0.00)	0	0.474
後出血止血術, n (%)	52 (0.10)	2 (0.06)	25 (0.09)	25 (0.14)	0.149
輸血, n (%)	91 (0.18)	5 (0.14)	47 (0.16)	39 (0.22)	0.338
Toxic shock syndrome, n (%)	10 (0.02)	1 (0.03)	6 (0.02)	3 (0.02)	0.896
麻酔時間 (分、平均 ± 標準偏差)	161 ± 66	124 ± 59	149 ± 60	185 ± 67	< 0.001
術後在院日数 (平均 ± 標準偏差)	7.2 ± 3.2	6.9 ± 4.0	7.2 ± 3.0	7.3 ± 3.4	< 0.001
入院総費用 (千円、平均 ± 標準偏差)	654 ± 232	427 ± 194	593 ± 185	796±2293	< 0.001

研究①：副鼻腔炎手術—表 4 総合併症発生に関する多変量ロジスティック回帰分析.

因子	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢 (10 歳増分)	0.98	0.88–1.08	0.639
女性 (vs. 男性)	0.73	0.52–1.02	0.065
喫煙状況 (vs. 無)			
有	0.91	0.63–1.34	0.644
不明	1.12	0.80–1.56	0.506
CCI (≥1 vs. 0)	4.56	3.01–6.91	<0.001
喘息	0.50	0.25–0.99	0.046
アレルギー性鼻炎	1.01	0.54–1.89	0.985
手術範囲 (vs. 単洞)			
複数洞	1.68	0.88–3.22	0.117
全洞	1.69	0.90–3.20	0.105
ナビゲーション手術	1.31	0.84–2.04	0.232
大学病院	1.40	0.92–2.13	0.119

## 研究②：急性喉頭蓋炎－方法・結果

2011年1月から2012年12月の間に、緊急入院もしくは他院から紹介入院した急性喉頭蓋炎（ICD-10:J05.1）の患者情報を抽出した。2年間通年で参加している病院からの成人症例のみを選び、599病院からの6072症例が該当した。

メインアウトカムは下記2つに設定した。

- 重症急性喉頭蓋炎（入院2日以内に気管切開または気管内挿管を要した症例、もしくは2日以内の院内死亡例）
- 入院2日以内死亡率

入院適応と判断された急性喉頭蓋炎そのものによる短期アウトカムを評価するために、入院当日及び（夜間入院を想定した場合）翌日の気道介入または死亡に限定したため「入院2日以内」とした。

重症急性喉頭蓋炎を従属変数に、患者特性・病院特性・季節性を独立因子に投入した多変量ロジスティック回帰分析を行い検討した。

表1の最右欄に患者背景を示す。男性が62%、平均年齢51歳、36%が喫煙習慣を有していた。何らかの合併症を有する症例（CCI $\geq$ 1）は8.4%であった。

571例（9.4%）が重症例に該当し、27例（0.4%）が2日以内に死亡、うち9例が入院24時間以内の死亡であった。553例（9.1%）において2日以内に何らかの気道介入が施行されており、気管切開が467例（7.7%）、気管内挿管が106例

(1.7%)、併用が 20 例 (0.3%) であった。15 例が妊婦であったが重症化や死亡例は認めなかった。

年齢階級別にみると、30 代から 60 代までの入院数はほぼ等しかったが重症例は年齢が上がるにつれて増加していた。BMI に関しては、正常範囲 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 23$ ) に比べると肥満傾向にある症例の方が有意に重症化する傾向にあった。

季節に関しては、入院数は夏に多く冬に少ない傾向にあったものの、重症例では有意な関連を認めなかった。

入院 2 日以内の治療法に関しては、5752 例 (94.7%) において何らかの抗生剤が、5019 例 (82.7%) はステロイドが、投与されていた。

高齢になるにつれ合併症の重症度は有意に上がっていた (表 2) ため、合併症に関し二つのモデルを作成して重症化に関する多変量ロジスティック回帰分析を行った (表 3)。

モデル 1 では独立因子に合併症の各疾患を個別に投入し、モデル 2 では CCI スコアとその他合併症及び年齢と CCI スコアの交互作用項を投入した。

いずれのモデルでも高齢、男性、肥満、肺炎、喉頭蓋嚢胞、大学病院での加療、は重症化に関する独立した危険因子であった。モデル 1 から糖尿病が、モデル 2 から CCI スコア高値が有意に重症化と関連していたが、年齢と CCI スコアに有意な交互作用は認めなかった。

研究②：急性喉頭蓋炎 - 表 1 患者背景、重症例、2 日以内死亡

	2 日以内死亡		重症例*		患者数
	n	n (%)	P	N (%)	
合計	27	571 (9.4)		6072	
年齡 (歲)					
20-29	0	21 (2.9)	<.001	719 (11.8)	
30-39	2	59 (5.1)		1148 (18.9)	
40-49	1	96 (8.8)		1092 (18.0)	
50-59	3	120 (12.2)		981 (16.2)	
60-69	7	136 (12.6)		1082 (17.8)	
70-79	8	104 (14.0)		744 (12.3)	
80-99	6	35 (11.4)		306 (5.0)	
性別 (男性)	24	412 (10.9)	<.001	3780 (62.3)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>					
18.50-22.99	7	187 (7.8)	<.001	2392 (39.4)	
<18.49	1	22 (6.0)		368 (6.1)	
23.00-24.99	3	113 (9.7)		1167 (19.2)	
>25.00	7	182 (10.8)		1684 (27.7)	
不明	9	67 (14.5)		461 (7.6)	
喫煙習慣					
無	8	248 (8.4)	0.003	2946 (48.5)	
有	8	214 (9.6)		2234 (36.8)	
不明	11	109 (12.2)		892 (14.7)	
入院時合併症					
糖尿病	6	90 (15.4)	<.001	586 (9.7)	
虚血性心疾患	0	18 (19.6)	0.001	92 (1.5)	
慢性肺疾患	0	2 (15.4)	0.460	13 (0.2)	
慢性腎不全	0	7 (22.6)	0.012	31 (0.5)	
肝障害	0	16 (14.8)	0.052	108 (1.8)	
脳血管障害	2	10 (16.9)	0.046	59 (1.0)	
肺炎	0	25 (21.0)	<.001	119 (2.0)	
喘息	0	11 (9.4)	0.999	117 (1.9)	
逆流性食道炎	0	15 (8.2)	0.555	184 (3.0)	

喉頭蓋嚢胞	0	15 (21.4)	0.001	70 (1.2)
血液癌	1	7 (22.6)	0.120	31 (0.5)
固形癌	2	30 (14.6)	0.009	205 (3.4)
病院種別				
大学病院	5	209 (12.1)	<.001	1727 (28.4)
その他	22	362 (8.3)		4345 (71.6)
季節				
3月 - 5月	5	151 (10.3)	0.408	1465 (24.1)
6月 - 8月	5	162 (8.6)		1886 (31.1)
9月 - 11月	10	136 (9.4)		1441 (23.7)
12月 - 2月	7	122 (9.5)		1280 (21.1)

\*入院2日以内に気管切開または気管内挿管を要した例と、2日以内死亡例を含む。



. 研究②：急性喉頭蓋炎 - 表 2 年齢と CCI スコア分類、 n (%)

		年齢 (歳)							
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99	合計
CCI	0	693 (96.4)	1100 (95.8)	1030 (94.3)	903 (92.0)	947 (87.5)	639 (85.9)	248 (81.0)	5560 (91.6)
	1	17 (2.4)	29 (2.5)	28 (2.6)	33 (3.4)	57 (5.3)	38 (5.1)	21 (6.9)	223 (3.7)
	≥2	9 (1.3)	19 (1.7)	34 (3.1)	45 (4.6)	78 (7.2)	67 (9.0)	37 (12.1)	289 (4.8)
合計		719	1148	1092	981	1082	744	306	6072

$\chi^2$  test:  $P < .001$

研究②：急性喉頭蓋炎 - 表 3 重症化に関する多変量ロジスティック回帰分析

	モデル 1			モデル 2		
	オッズ比	95% 信頼区間	p 値	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢 (歳)	1.02	1.02–1.03	<0.001	1.03	1.02–1.03	<0.001
男性 (vs 女性)	1.60	1.28–2.00	<0.001	1.62	1.30–2.01	<0.001
<b>BMI</b>						
18.50-22.99	reference			reference		
<18.49	0.80	0.50–1.30	0.370	0.78	0.49–1.25	0.310
23.00-24.99	1.09	0.86–1.38	0.491	1.10	0.87–1.40	0.424
>25.00	1.31	1.05–1.63	0.018	1.33	1.07–1.66	0.010
不明	1.78	1.29–2.45	<0.001	1.79	1.29–2.48	0.001
<b>喫煙習慣</b>						
無	reference			reference		
有	1.11	0.90–1.37	0.314	1.12	0.91–1.37	0.300
不明	1.30	1.02–1.67	0.036	1.30	1.02–1.66	0.035
大学病院	1.56	1.21–2.00	0.001	1.53	1.20–1.97	0.001
<b>季節</b>						
3 月 - 5 月	reference			reference		
6 月 - 8 月	0.93	0.68–1.08	0.185	0.92	0.68–1.07	0.179
9 月 - 11 月	0.92	0.70–1.21	0.553	0.92	0.70–1.20	0.546
12 月 - 2 月	0.86	0.70–1.25	0.635	0.86	0.69–1.23	0.578
<b>入院時合併症</b>						
糖尿病	1.41	1.06–1.86	0.017			
虚血性心疾患	1.48	0.84–2.61	0.174			
慢性肺疾患	0.74	0.15–3.69	0.715			
慢性腎不全	2.10	0.80–5.46	0.130			
肝障害	1.41	0.69–2.85	0.342			
脳血管障害	1.24	0.60–2.57	0.562			
血液癌	2.43	0.93–6.32	0.070			
固形癌	1.42	0.94–2.16	0.099			
肺炎	2.90	1.73–4.86	<0.001	2.70	1.61–4.51	<0.001
喘息	1.00	0.51–1.97	0.991	0.83	0.41–1.64	0.585
逆流性食道炎	0.69	0.40–1.23	0.207	0.75	0.42–1.33	0.324
喉頭蓋嚢胞	2.90	1.46–5.78	0.002	2.83	1.42–5.61	0.003
CCI				1.92	1.13–3.26	0.015
CCI*年齢 (交互作用)				0.99	0.99–1.00	0.063

### 研究③：口蓋扁桃摘出術－方法・結果

2007年7月から2013年3月の間に口蓋扁桃摘出術（診療報酬点数表コード（以下Kコード）：K377）を施行された85,808人の患者情報を抽出した後、下記を除外した。良性及び悪性咽頭腫瘍（378人）、退院時50歳以上（5592人）、口蓋扁桃摘出術と別の日にステロイド全身投与あり（10,531人）、入院中に経口ステロイドを内服あり（802人）、気管支喘息（1,831人）、IgA腎症（4,835人）、掌蹠膿疱症（398人）、遺伝性凝固異常症（11人）。その結果、718病院からの61,430症例が対象となり、口蓋扁桃摘出術当日にステロイド全身投与を受けた群（ステロイド群）に4,767人が、入院中に一度もステロイド投与を受けていない群（コントロール群）に56,663人が該当した。術後の全身麻酔下後出血止血術（Kコード：K367）をアウトカムとした。退院後に術後出血があった場合、通常は同一入院で加療するため、初回入院に関して退院14日以内の再入院で行われた後出血止血術も含めて検討した。

小児（15歳以下）と成人（16歳以上）で層別化し解析した。独立変数には年齢・性別・入院時併存症・病院種類を投入し、後出血止血術施行の有無を従属変数として多変量ロジスティック回帰分析を行った。

対象症例の内訳を表1に示す。口蓋扁桃摘出術は良性疾患に対するQOL改善術であり、健康な人に対し施行される。そのため入院時併存症として、上気道炎

や手術適応に関わりのある、アデノイド肥大・睡眠時無呼吸症候群・アレルギー性鼻炎・扁桃肥大・慢性副鼻腔炎・滲出性中耳炎、を採用した。

表 2 に、各層での後出血止血術の割合を示す。全症例における後出血止血術の割合はステロイド群の 1.6% (74/4767)、コントロール群の 0.9% (514/56663)であり、ステロイド群で有意に多かった。成人ではステロイド群の 1.7% (54/3087)、コントロール群の 1.4% (374/26,409) で認め、有意差は認めなかった。一方、小児ではステロイド群の 1.2% (20/1680)、コントロール群の 0.5% (140/30,254)に認め、ステロイド群にて有意に多い結果であった。ステロイドの種類によるサブグループ解析では、デキサメサゾン群の 1.7% (18/1048)、ヒドロコルチゾン群の 1.7% (34/1965)に後出血止血術が施行されており、いずれもコントロール群よりも有意に高率だった。

表 3 に小児・成人それぞれにおける多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。他の独立変数による影響を調整した後のステロイド全身投与の影響は、成人では有意差がないものの、小児ではステロイド群ではコントロール群に対しオッズ比 2.50 (95%信頼区間 1.47-4.23、p 値 0.001) と有意に高率であった。

合計 588 人(1.0%)で後出血止血術が行われており、口蓋扁桃摘出術後 7 日目で最も多い結果であった (図)。

研究③：口蓋扁桃摘出術—表 1 患者背景

	全て			15歳以下 (n=31934)			16歳以上 (n=29496)		
	ステロイド群 (n=4767)	コントロール群 (n=56663)	p 値	ステロイド群 (n=1680)	コントロール群 (n=30254)	p 値	ステロイド群 (n=3087)	コントロール群 (n=26409)	p 値
年齢 (歳)	21.7±12.9	16.9±12.7	<0.001	6.9±3.2	6.3±2.8	<0.001	29.7±8.2	29.0±7.9	<0.001
性別 (男性)	3016 (63.3)	34752 (61.3)	0.008	1091 (64.9)	19530 (64.6)	0.75	1925 (62.4)	15222 (57.6)	<0.001
合併症									
アデノイド肥大	1220 (25.6)	21520 (38.0)	<0.001	1134 (67.5)	21115 (69.8)	0.016	86 (2.8)	405 (1.5)	<0.001
睡眠時無呼吸症候群	848 (17.8)	9386 (16.6)	0.029	523 (31.3)	7899 (26.1)	<0.001	325 (10.5)	1487 (5.6)	<0.001
扁桃肥大	403 (8.5)	4253 (7.5)	<0.001	151 (9.0)	2903 (9.6)	0.016	252 (8.2)	1350 (5.1)	<0.001
アレルギー性鼻炎	310 (6.5)	3631 (6.4)	0.797	157 (9.3)	2409 (8.0)	0.042	153 (5.0)	1222 (4.6)	0.412
慢性副鼻腔炎	217 (4.6)	2439 (4.2)	0.296	128 (7.6)	1896 (6.3)	0.027	89 (2.9)	503 (1.9)	<0.001
滲出性中耳炎	223 (4.3)	4924 (8.7)	<0.001	217 (12.9)	4889 (16.2)	<0.001	6 (0.2)	35 (0.1)	0.383
大学病院	899 (18.9)	13121 (23.2)	<0.001	322 (19.2)	7009 (23.2)	<0.001	577 (18.7)	6112 (23.1)	<0.001

特に表記のないものは症例数と各列における%を示す

研究③：口蓋扁桃摘出術—表 2 再手術率

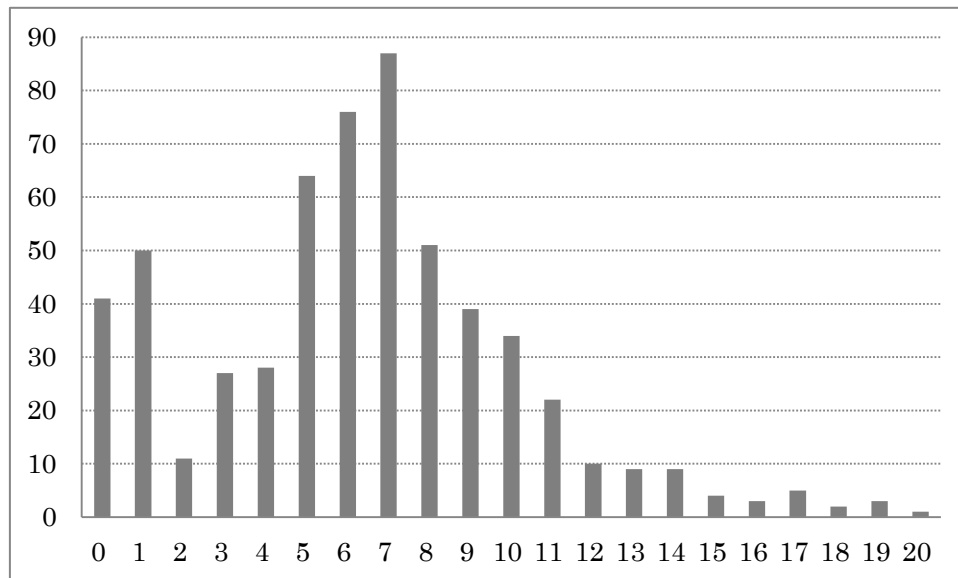
	全て			15 歳以下 (n=31934)			16 歳以上 (n= 29496)		
	n	再手術数	p 値	n	再手術数	p 値	n	再手術数	p 値
コントロール群	56663	514 (0.9%)		30254	140 (0.5%)		26409	374 (1.4%)	
ステロイド群	4767	74 (1.6%)	<0.001	1680	20 (1.2%)	<0.001	3087	54 (1.7%)	0.143

研究③：口蓋扁桃摘出術—表 3 再手術率に関する多変量ロジスティック回帰分析

因子	15 歳以下			16 歳以上		
	オッズ比	95% 信頼区間	p 値	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢 (歳)	1.10	1.04-1.17	<0.001	0.99	0.97-1.00	0.013
女性 (vs 男性)	0.72	0.53-0.98	0.037	0.41	0.33-0.52	<0.001
大学病院	1.53	1.10-2.29	0.040	0.66	0.46-0.94	0.021
アデノイド肥大	0.72	0.47-1.11	0.135	1.06	0.51-2.24	0.870
睡眠時無呼吸症候群	0.95	0.65-1.41	0.813	1.26	0.84-1.87	0.262
扁桃肥大	1.11	0.65-1.93	0.698	0.84	0.55-1.28	0.423
アレルギー性鼻炎	1.03	0.57-1.87	0.923	0.48	0.25-0.92	0.026
慢性副鼻腔炎	0.40	0.14-1.11	0.079	1.08	0.46-2.52	0.865
滲出性中耳炎	1.01	0.59-1.71	0.980	1.98	0.24-16.16	0.523
ステロイド群 (vs. コントロール群)	2.50	1.47-4.23	0.001	1.18	0.85-1.64	0.313

研究③：口蓋扁桃摘出術一因 口蓋扁桃摘出術後後出血止血術までの期間.

横軸：日 縦軸：術後各日での後出血止血術施行数





#### 研究④：咽喉食摘術—方法・結果

2007年7月から2013年3月までに下咽頭癌（ICD-10:C139）にて入院し咽喉食摘出術を施行された患者情報を抽出した。患者背景として性・年齢・BMI・喫煙習慣の有無・下咽頭癌の臨床病期・術前併存症・手術前6か月以内の化学療法/放射線療法の有無・気管切開の有無を評価した。咽頭皮膚瘻発生率を従属変数として各患者背景因子に関して単変量ロジスティック回帰分析を行い、 $p < 0.2$ の変数に性・年齢に加えて多変量ロジスティック回帰分析を行った。また、咽喉食摘術施行日から経鼻胃管/中心静脈栄養/胃瘻栄養/嚥下造影施行日の最終日または入院食事開始日までの期間を算出しその最大値（日）を経口摂取自立までの期間と定義し、その期間に関連する因子に関しCox比例ハザードモデルを適用しtime-to-event analysisを行った。

表1に対象症例549例の詳細と咽頭皮膚瘻の発生数を示す。平均年齢は $66.1 \pm 8.4$ 歳、87%が男性、28%が喫煙歴なく、54%が入院時臨床病期(ステージ)4、69%が下咽頭癌以外の合併症を有していた。10%は入院中の咽喉食摘術施行日より前に気管切開を施行され、23%は術前化学療法を、5.8%は術前放射線療法を施行されていた。咽頭皮膚瘻は33例(6.1%)で認め、そのうち19例(3.4%)で瘻孔閉鎖術を要した。在院死亡は10例(1.8%)であり、2例では咽頭皮膚瘻を生じ、8例では生じていなかった。(Fisher's exact test,  $p=0.117$ )。

単変量ロジスティック回帰分析の結果を表 2 に示す。p<0.2 の因子を含む 3 項目（術前放射線療法の有無・併存症の有無・大学病院か否か）と年齢、性別を多変量解析に投入した結果が表 3 である。咽頭皮膚瘻の発生と有意に関連があった項目は術前放射線療法のみであった。

549 例中 508 例が退院時まで自立した経口摂取が可能となっていた。補助栄養療法として、430 例は経鼻胃管が、79 例では胃瘻が、409 例で経静脈栄養が施行されていた（重複含む）。

図 1 に示す通り、咽頭皮膚瘻有り群では無し群に比べ有意に経口摂取自立までの期間が延長していた(Log-rank 検定、中央値 67 日(95%信頼区間 46–88 日) vs. 20 日(95%信頼区間 18–22 日)、p<0.001)。表 4 に Cox 回帰分析の結果を示す。咽頭皮膚瘻の存在のみが有意に経口摂取自立までの期間の延長と関連があった(ハザード比 0.40; 95%信頼区間 0.27–0.58; p<0.001)。

研究④：咽喉食摘術—表1 患者背景（549人）と咽頭皮膚瘻発生

	N (%)	咽頭皮膚瘻, n (%)
年齢区分		
64歳以下	217 (39.5)	12 (5.5)
65-74歳	247 (45.0)	14 (5.7)
75歳以上	85 (15.5)	7 (8.2)
男性	476 (86.7)	31 (6.5)
BMI		
<18.5	124 (22.6)	8 (6.5)
18.5-22.9	216 (39.3)	10 (4.6)
23.0-24.9	53 (9.7)	3 (5.7)
≥25	38 (6.9)	3 (7.9)
不明	118 (21.5)	9 (7.6)
喫煙習慣		
無	156 (28.4)	8 (5.1)
有	250 (45.5)	17 (6.8)
不明	143 (26.0)	8 (5.6)
cT 分類		
1	20 (3.6)	0
2	88 (16.0)	5 (5.7)
3	128 (23.3)	7 (5.5)
4	178 (32.4)	9 (5.1)
不明	135 (24.6)	12 (8.9)
cN 分類		
0	146 (26.6)	9 (6.2)
1	49 (8.9)	1 (2.0)
2	220 (40.1)	11 (5.0)
3	2 (0.4)	0
不明	132 (24.0)	12 (9.1)
臨床病期		
I	11 (2.0)	0
II	41 (7.5)	3 (7.3)
III	65 (11.8)	7 (10.8)
IVA	274 (49.9)	14 (5.1)
IVB	16 (2.9)	0

IVC	5 (0.9)	1 (20.0)
不明	137 (25.0)	11 (8.0)
入院時併存症		
CCI ≥3	378 (68.9)	19 (5.0)
糖尿病	150 (27.3)	9 (6.0)
慢性肝障害	33 (6.0)	3 (9.1)
慢性腎不全	9 (1.6)	0
高血圧	99 (18.0)	9 (9.1)
心血管疾患	37 (6.7)	3 (8.1)
脳血管疾患	15 (2.7)	1 (6.7)
慢性閉塞性肺疾患	21 (3.8)	1 (4.8)
貧血	23 (4.2)	1 (4.3)
気管切開		
無	369 (67.2)	23 (6.2)
咽喉食摘術前	58 (10.6)	4 (6.9)
咽喉食摘術後	122 (22.2)	6 (4.9)
輸血	249 (45.4)	12 (4.8)
術前化学療法 (6 か月以内)	125 (22.7)	5 (4.0)
術前放射線療法 (6 か月以内)	32 (5.8)	6 (18.8)
大学病院	327 (59.6)	16 (4.9)

---

研究④：咽喉食摘術—表 4 咽頭皮膚瘻発生因子の単変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢区分			
64 歳以下	reference		0.646
65–74 歳	1.03	0.46–2.27	0.949
75 歳以上	1.53	0.58–4.04	0.387
女性	0.40	0.10–1.73	0.222
BMI			
<18.5	1.42	0.55–3.70	0.472
18.5–22.9	reference		0.817
23.0–24.9	1.23	0.33–4.66	0.754
≥25	1.77	0.46–6.74	0.405
不明	1.70	0.67–4.31	0.263
喫煙習慣			
無	reference		0.766
有	1.35	0.57–3.21	0.497
不明	1.10	0.40–3.00	0.858
cT 分類			
1,2	reference		0.453
3	1.19	0.36–3.87	0.770
4	1.10	0.36–3.36	0.871
不明	2.01	0.69–5.89	0.203
cN 分類			
0	reference		0.291
1	0.32	0.04–2.57	0.281
2,3	0.79	0.32–1.97	0.617
不明	1.52	0.62–3.74	0.359
臨床病期			
I, II	reference		0.712
III	1.05	0.22–4.91	0.951
IV	0.86	0.24–3.07	0.813
不明	1.39	0.37–5.18	0.623
入院時併存症			
CCI ≥3 (vs. CCI ≤2)	0.59	0.29–1.21	0.153
糖尿病	1.00	0.45–2.20	0.995

慢性肝障害	0.78	0.10–5.96	0.807
慢性腎不全	0.00	0.00	0.999
高血圧	1.78	0.80–3.95	0.159
心血管疾患	1.27	0.29–5.60	0.755
脳血管疾患	1.12	0.14–8.79	0.914
慢性閉塞性肺疾患	0.78	0.10–5.96	0.807
貧血	0.70	0.09–5.37	0.733
輸血	0.67	0.32–1.40	0.287
術前放射線療法（6 か月以内）	3.23	1.16–9.04	0.025
術前化学療法（6 か月以内）	0.82	0.33–2.04	0.669
気管切開			
無	reference		0.832
咽喉食摘術前	1.11	0.37–3.35	0.847
咽喉食摘術後	0.78	0.31–1.96	0.594
大学病院	0.62	0.31–1.26	0.184

研究④：咽喉食摘術—表3 咽頭皮膚瘻発生因子の多変量ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
年齢区分			
64 歳以下	reference		
65-74 歳	1.07	0.48-2.42	0.867
75 歳以上	1.54	0.58-4.12	0.387
女性	0.36	0.08-1.58	0.176
術前放射線療法 (6 か月以内)	3.17	1.10-9.12	0.033
CCI			
2	reference		
≥3	0.57	0.27-1.18	0.130
大学病院	0.73	0.35-1.44	0.386

研究④：咽喉食摘術—表 4 経口摂取自立までの期間に関する Cox 回帰分析

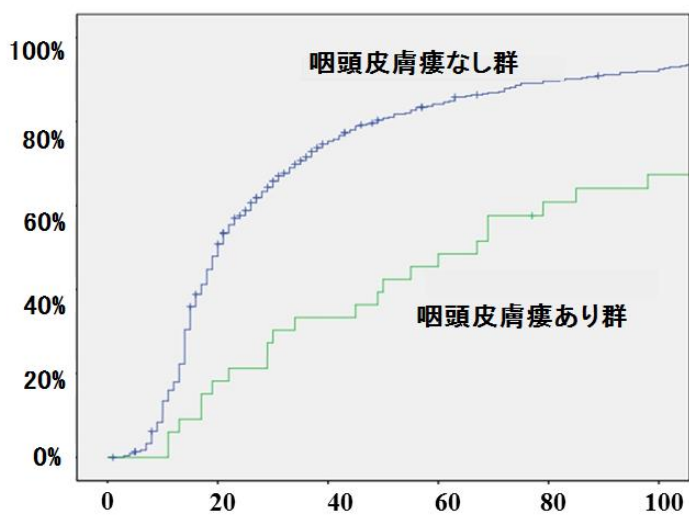
	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
年齢区分			
64 歳以下	reference		
65–74 歳	1.02	0.84–1.25	0.824
75 歳以上	1.10	0.84–1.44	0.485
女性	1.11	0.84–1.47	0.460
BMI			
<18.5	0.91	0.72–1.16	0.448
18.5–22.9	reference		
23.0–24.9	1.19	0.85–1.65	0.316
≥25	0.87	0.60–1.26	0.471
不明	1.09	0.85–1.42	0.494
喫煙習慣			
無	reference		
有	1.01	0.80–1.28	0.913
不明	1.13	0.88–1.45	0.350
臨床病期			
≤III	1.18	0.93–1.50	0.179
IV	1.14	0.87–1.49	0.359
CCI			
2	reference		
≥3	0.82	0.67–1.00	0.048
輸血	0.97	0.81–1.17	0.746
<b>咽頭皮膚瘻</b>	<b>0.40</b>	<b>0.27–0.58</b>	<b>&lt;0.001</b>
術前化学療法（6 か月以内）	1.10	0.87–1.39	0.416
術前放射線療法（6 か月以内）	1.05	0.70–1.57	0.815
気管切開			
無	reference		
咽喉食摘術前	0.99	0.80–1.23	0.921
咽喉食摘術後	0.87	0.64–1.18	0.359
大学病院	1.02	0.85–1.23	0.831



研究④：咽喉食摘術一因 経口摂取自立までの期間の比較（日）

縦軸：経口摂取自立達成割合（％）

横軸：咽喉食摘術後期間（日）



## 研究⑤：動注化学療法と脳梗塞－方法・結果

2010年から2013年の間に頭頸部癌を契機に入院した患者情報を抽出した。頭頸部癌は、口唇癌(ICD-10 code: C00x)・口腔癌(C01x-C06x)・唾液腺癌(C07x,C08x)・咽頭癌(C09x-C13x)・鼻腔癌(C30.0)・中耳癌(C30.1)・副鼻腔癌(C31x)・喉頭癌(C32x)を含むが、動注は通常外頸動脈分枝に操作を加えるため、主な栄養血管が内頸動脈である篩骨洞癌・蝶形骨動癌・前頭動癌を除外した。また、同一入院中に何らかの頭頸部手術を施行されている症例も除外した。

その後、白金製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）を含む化学療法と同時放射線治療を施行されている症例を同定し、「同一入院中に動注かつチオ硫酸ナトリウム静注かつ血管造影を施行されている」ものを IA-CRT 群、「動注もチオ硫酸ナトリウムも使用されていない」ものを IV-CRT 群(コントロール群)とみなした。

入院後発症病名に含まれる脳梗塞(I63x)をアウトカムと設定した。

IA-CRT を受ける確率を傾向スコア(propensity score)とし、その算出には各症例の背景因子を独立変数に投入したロジスティック回帰分析を用いた。IA-CRT 群 1 例に対し IV-CRT 群 4 例をマッチングさせた 1 : 4 の傾向スコアマッチング法(復元抽出)を行い、マッチング後の両群での脳梗塞発生割合を比較した。

表 1 に患者背景を示す。776 例が IA-CRT 群に、7157 例が IV-CRT 群に該当した。

脳梗塞の粗発生割合は IA-CRT 群で 1.4% (11 例)、IV-CRT 群で 0.5% (39 例)であった。高齢・女性・進行癌・大学病院での加療の症例は有意に IA-CRT を受けやすい傾向にあった。腫瘍部位に関しては、舌・口腔・上顎癌では IA-CRT を、上咽頭・中咽頭・下咽頭・喉頭癌では IV-CRT を、有意に受けやすい傾向にあった。

マッチング後は 775 例が IA-CRT 群に、3100 例が IV-CRT 群に該当し、標準化差が各項目にて 10%未満となり、両群の背景因子が適切にバランスされたことを示している。マッチング後の脳梗塞発生割合は IA-CRT 群で 1.4% (11 例)、IV-CRT 群で 0.4% (12 例)であり、IA-CRT において有意に高いことが示された ( $p=0.02$ )。また、IA-CRT 群での相対リスクは 3.7、リスク差は 1.0、number needed to harm は 97 であった (表 2)。

研究⑤：動注化学療法と脳梗塞—表1 患者背景

	全て	マッチング前			1:4 傾向スコアマッチング後		
	n=7933	IA-CRT (n=776)	IV-CRT (n=7157)	標準化差* (%)	IA-CRT (n = 775)	IV-CRT (n = 3100)	標準化差* (%)
年齢(歳、平均±標準偏差)	63.5±10.2	64.4±10.3	63.4±10.4	9.7	64.4±10.3	64.3±9.9	1.0
男性	6720 (84.7)	624 (80.4)	6096 (85.2)	-12.7	623 (80.4)	2441 (78.7)	4.2
喫煙習慣							
無	4502 (56.8)	371 (47.8)	4131 (57.7)	-19.9	371 (47.9)	1427 (46.0)	3.8
有	2183 (27.5)	220 (28.4)	1963 (27.4)	2.2	220 (28.4)	915 (29.5)	-2.4
不明	1248 (15.7)	185 (23.8)	1063 (14.9)	22.7	184 (23.7)	758 (24.5)	-1.9
BMI							
<18.5	3766 (47.5)	380 (49.0)	3386 (47.3)	3.4	379 (48.9)	1501 (48.4)	1.0
18.5-22.9	1447 (18.2)	145 (18.7)	1302 (18.2)	1.3	145 (18.7)	598 (19.3)	-1.5
23.0-24.9	1247 (15.7)	119 (15.3)	1128 (15.8)	-1.4	119 (15.4)	410 (13.2)	6.3
≥25	1247 (15.7)	109 (14.0)	1138 (15.9)	-5.3	109 (14.1)	480 (15.5)	-3.9
不明	226 (2.8)	23 (3.0)	203 (2.8)	1.2	23 (3.0)	111 (3.6)	-3.4
臨床病期							
≤II	1430 (18.0)	65 (8.4)	1365 (19.1)	-31.5	65 (8.4)	284 (9.2)	-2.8
III	1329 (16.8)	158 (20.4)	1171 (16.4)	70.7	158 (20.4)	578 (18.6)	4.5
IV	4222 (53.2)	474 (61.1)	3748 (52.4)	17.6	473 (61.0)	1900 (61.3)	-0.6
不明	952 (12.0)	79 (10.2)	873 (12.2)	-6.3	79 (10.2)	338 (10.9)	-2.3

大学病院	4578 (57.7)	546 (70.4)	4032 (56.3)	29.6	545 (70.3)	2148 (69.3)	2.2
入院時合併症							
糖尿病	1084 (13.7)	104 (13.4)	980 (13.7)	-0.9	104 (13.4)	381 (12.3)	3.3
慢性肝疾患	142 (1.8)	10 (1.3)	132 (1.8)	-4.0	10 (1.3)	41 (1.3)	0.0
慢性腎障害	42(0.5)	6 (0.8)	36 (0.5)	3.7	6 (0.8)	21 (0.7)	1.2
高血圧	1383 (17.4)	144 (18.6)	1239 (17.3)	3.4	143 (18.5)	501 (16.2)	6.1
虚血性心疾患	290 (3.7)	26 (3.4)	264 (3.7)	-1.6	26 (3.4)	105 (3.4)	0.0
脳血管障害	205 (2.6)	24 (3.1)	181 (2.5)	3.6	23 (3.0)	78 (2.5)	3.1
高脂血症	367 (4.6)	33 (4.3)	334 (4.7)	-1.9	33 (4.3)	135 (4.4)	-0.5
慢性閉塞性肺疾患	235 (3.0)	19 (2.4)	216 (3.0)	-3.7	19 (2.5)	97 (3.1)	-3.6
腫瘍部位							
舌	573 (7.2)	80 (10.3)	493 (6.9)	12.1	80 (10.3)	367 (11.8)	-4.8
口腔癌（舌以外）	356 (4.5)	73 (9.4)	283 (4.0)	21.7	73 (9.4)	294 (9.5)	-0.3
上咽頭	809 (10.2)	4 (0.5)	805 (11.2)	-46.8	4 (0.5)	17 (0.5)	0.0
中咽頭	1749 (22.0)	133 (17.2)	1616 (22.6)	-13.6	133 (17.2)	534 (17.2)	0.0
下咽頭	2169 (27.3)	103 (13.3)	2066 (28.9)	-39.0	103 (13.3)	407 (13.1)	0.6
喉頭	1427 (18.0)	81 (10.4)	1346 (18.8)	-24.0	81 (10.5)	308 (9.9)	2.0
上顎洞	541 (6.8)	276 (35.6)	265 (3.7)	87.7	275 (35.5)	1092 (35.2)	0.6
その他	376 (4.7)	34 (4.4)	342 (4.8)	-1.9	34 (4.4)	129 (4.2)	1.0

特に表記のない欄はn数（%）を表す

\*標準化差の絶対値が 10%以上の場合、2群間に有意差があるとされる

研究⑤：動注化学療法と脳梗塞—表2 IV-CRT 群と比較した IA-CRT 群の脳梗塞発生頻度（傾向スコアマッチング後）

	推定量	95% 信頼区間
相対リスク	3.67	1.66 - 8.10
リスク差 (%)	1.0	0.4 - 2.2
Number needed to harm	97	46 - 285

## VI. 考察

各研究の考察及び耳鼻咽喉科領域で大規模データを用いる意義および二次データを利用する際の注意点について述べる。

### 研究①：副鼻腔炎手術—考察

本研究は、FESSの合併症は0.50%と非常に稀であることを明らかにした。篩骨洞蝶形洞手術・前頭洞篩骨洞手術などで合併症はやや高率であった。眼窩内合併症以外では、手術範囲（単洞・複数洞・全洞）と総合併症発生に有意な関連を認めなかった。広範囲で重度の副鼻腔炎では、長期間の炎症やポリープによる圧排や変形または過去の副鼻腔手術による解剖学的なランドマークの欠如を生じることがあり、合併症を来しやすい状況と言える。しかし本研究によると、他の因子を調整した上でも、広範囲な手術が必ずしも合併症を高率に生じていたわけではなかった。一方、術中合併症を生じたために予定の術式よりも縮小した範囲で手術を行った症例もありうるため、因果関係を含め解釈には注意を要する。本研究の限界には、手術の難易度に大きく関わる鼻内の解剖学的構造や癒着の程度、再手術か否か、そして各術者の経験年数の情報をDPCデータベースは有していないこと等がある。各術式や手術範囲による合併症の危険性に関する情報は、FESSを検討している患者及び医療従事者双方にとって治療方針

を決める際に有益な情報である。

## 研究②：急性喉頭蓋炎－考察

本研究は全国規模のデータを用いて、急性喉頭蓋炎の重症化に関わる患者背景因子をリスク調整をした上で明らかにした初めてのものである。9.4%が重症化し2日以内に気道管理のための介入を要し、0.4%が2日以内に死亡していた。

重症化の独立した因子は、高齢、男性、肥満、糖尿病、喉頭蓋嚢胞、肺炎、大学病院であった。女性よりも男性に急性喉頭蓋炎発症が多いことが以前より知られており、本研究の結果に一致する。男性のほうが頸部や気道内腔に脂肪織を沈着しやすいことが一因と推察される。喉頭蓋嚢胞は文字通り喉頭蓋に発生した嚢胞性疾患で、通常偶発的に発見される良性疾患である。しかし喉頭蓋の位置及び構造から、急性感染を来した場合急激な腫脹を伴い上気道閉塞をもたらす危険がある。本研究では喉頭蓋炎発症の入院時併存症として同定しえた喉頭蓋嚢胞のみを含めており、急性喉頭蓋炎患者で喉頭蓋嚢胞を伴う場合はより一層注意深い気道管理が必要になることを示している。糖尿病・肺炎・喉頭蓋嚢胞含め多数の合併症により重症化の危険が高まることを明らかにした。

季節性に関しては他国の大規模データを用いた解析では一貫した結果は得られていなかったが、重症例には季節変動がないことを本研究は明らかにした。抗



生剤やステロイド投与割合は諸家の報告に一致していた。

本研究の限界は、データベースが詳細な内視鏡所見を含まないため喉頭蓋腫脹の程度による層別化が出来ないこと、咽頭痛や咽頭違和感などの症状出現時期を正確に同定できないこと、が挙げられる。また、後方視的検討であるためステロイド投与の有無は無作為割り付けではない。一般に喉頭蓋腫脹が顕著であればステロイド投与が行われ、また、他の多くの上気道炎症性疾患と同様にステロイドは粘膜浮腫を軽減させることにより気道管理に役立つと考えられるため、ステロイド投与と重症化の関連は評価できなかった。本研究では対象症例を緊急入院及び加療目的の紹介症例に絞ることで、急性喉頭蓋炎に対する急性期加療の現状を可能な限り正確に捉えることを試みた。

### 研究③：口蓋扁桃摘出術－考察

本研究は single study として過去最大規模のものであり、臨床的に重要かつ確実に同定できる手術という項目をアウトカムに設定したため、正確な検討が可能となった。また、確実な日付データを含むことから、稀な合併症の発生時期を記述することが出来た。本研究は、口蓋扁桃摘出術当日のステロイド全身投与は、15 歳以下の小児においてのみ、後出血止血術の増加と有意に関連があることを示した。これは過去のメタアナリシスに符号する結果であり、小児に対

する悪心嘔吐予防目的のステロイド全身投与には慎重な判断を要することを示唆する。後出血止血術施行は術後 7 日目で最も多く認め、これは過去の小規模研究や臨床の経験を裏付けるものである。様々な事情にて術後早期退院する患者に対しては、後出血を生じた際の対処法に関して十分な指導が必要である。本研究の限界は、後方視的な観察研究であるため手術適応やステロイド投与といった治療法の割り付けが無作為でないこと、及び、観測できなかった要因の影響（肥満、手術手技、術前炎症の程度、手術の難易度に影響する骨格など）を排除できていないことがある。

#### 研究④：咽喉食摘術—考察

本研究は、咽喉食摘術の合併症を詳細に検討した研究として最多の症例数を含む。後方視的な検討により、咽喉食摘術前 6 か月以内の放射線療法は咽頭皮膚瘻の発生を約 3 倍に増加させ、咽頭皮膚瘻のある症例では経口摂取自立までの期間が約 3 倍に延長していた。本研究に於いては既報と異なり、糖尿病と術前化学療法は咽頭皮膚瘻の危険因子ではなかった。咽頭皮膚瘻と経口摂取に関しては、微小血管吻合による再建術を伴う頭頸部癌の報告によると、下咽頭切除を伴う術式と術前放射線療法は経口摂取の自立を妨げる危険因子であった。また、咽頭皮膚瘻それ自体により術後の嚥下機能低下が指摘されていた。本研究

は咽頭皮膚瘻の患者の経口摂取自立遅延を明らかにしたことで、危険因子を有する症例では術中に血流豊富な皮弁を移植するなど、咽頭皮膚瘻の発生を可能な限り回避する対策を講じる一助となると考えられる。

本研究の限界は、原発巣の切除範囲(部分切除または全摘)、遊離組織皮弁による再建の有無が本データベースからは情報を得られないことなどである。

#### 研究⑤：動注化学療法と脳梗塞－考察

本研究では、動注化学療法の手技に伴う重症合併症である脳梗塞の危険性を、全身投与群との比較として評価した。観察研究における治療法選択に起因するバイアスを傾向スコアマッチング法により補正した。稀な合併症を評価するための比較可能な 2 群を同定し得たのは臨床情報を含む大規模データを利用できたことに依る。

動脈カテーテル挿入に伴う血栓塞栓のリスクは、頸動脈分岐部をカテーテル先端が通過することや、頭蓋内で内頸動脈系と吻合枝を形成する上行咽頭動脈などの解剖学的な理由から、熟練した放射線治療医をもってしても完全に排除することはできない。

IA-CRT 群においても脳梗塞発生は 1.4%と稀であるが、IV-CRT 群の約 3 倍と高率である。

IV-CRT と IA-CRT で同程度の治療効果が期待できる症例においては、脳梗塞の発生を1例回避するためには97症例をIV-CRTへ切り替えることが提案される。治療の安全性評価は治療法を検討する上で非常に重要であり、患者医療者双方にとって有益な情報と考える。

本研究の限界は、データベースがカテーテル治療に従事する放射線科医の技量や経験、個々の症例での血行の解剖学的偏倚による治療の難しさ、等の情報を含まないためこれらでのリスク調整が不可能なことであり、残余交絡は生じている。

## 大規模研究を行う意義

蓄積されたデータから有用な情報を引き出すことが、分析的観察研究の価値である。単施設では症例数の少ない疾患や治療法及びアウトカムの場合、大規模データベースを用いることにより多数の患者情報を入手することが可能になる。症例の蓄積により、全体像を把握するのみならず症例の類型化やバリエーションの同定にも貢献しうる。また、今後の治療方針及び疾患に対する政策を検討する上での重要な基礎資料としての価値を持つ。

研究①のような広く施行される手術の場合でも非常に稀な合併症に関する十分な疫学研究は施行されておらず、多数の症例数を確保して初めて可能となった。研究②は救急疾患の重症化因子を、リアルワールドの観察から検討した。また、入退院日および処置日の日付データを含むことにより、疾患の季節性を正確に評価し、介入までの期間を同定することができた。

比較的稀な疾患や合併症の記述及び分析には、多数の症例が必要である。メタアナリシスは前向き研究であるランダム化比較試験の結果を統合する点でエビデンス・レベルが高いが、研究間の異質性(heterogeneity)やアウトカムの相違などに留意する必要がある。研究③のような大規模 single study の結果は、小規模ランダム化比較試験を統合したメタアナリシスの結果よりも時に有益である。頭頸部癌領域では多施設共同研究にて特定のアウトカム達成の有無の評価はな

されているが期間に関する情報は乏しい。研究④のように経口摂取自立までの期間はやはり処置の日付データを含むデータベースを利用することにより可能となった。

単施設では症例数の少ない疾患や手法の分析で、研究⑤のような古典的な全身投与と特殊な手技を要する比較的新しい治療法を比較する場合、ランダム化比較試験の実施は難しい。そのような状況下で、測定し得たデータから背景要因を調整し可能な限り交絡の影響を排除することができる傾向スコアマッチング法を用いた大規模な観察研究は、リアルワールドでの真の治療効果を推定する有力な手段と言える。

## **DPC データベースの利点と限界**

### **<利点>**

第一に症例数の多さが、第二に詳細な臨床データを含む事が挙げられる。特に入院中の短期間に生じた、特異的な処置や手術を必要とするアウトカムの検出に優れている。退院後であっても同じ病院に再入院するという強い仮定を置ける疾患であれば、退院後の同一病院への再入院を併せて検討することで同一個人の経過を追跡できる。

## <限界>

後方視的な観察研究全般に言えることであるが、前向きにデザインされた研究に比較して合併症や併存症病名の正確さが劣る。入院後合併症は、より重要かつ資源を投入したものが入力されやすい傾向にあり、病名よりも処置・手術・投与薬剤で同定できる場合はそちらを採用する。更に、疾患名の付かない症状はデータベースに記載されないため解析項目に含めることができない。また、検査値や画像所見を含まないため、それらが重要な意味を持つアウトカムは設定できない。

また、入院データベースであるため、外来経過観察とするか入院適応とするかの判断に恣意性があると推定される疾患の場合、研究対象の母集団そのものに偏りがある可能性がある。DPC 参加病院は経年的に増加し入院病床の 50%以上をカバーするが、患者が DPC 病院か非 DPC 病院を受診するかランダムでないと考えられる状況では、注意が必要である。個人の追跡に関しては、観察期間中の同一病院への再入院は追跡可能であるが、他の DPC 病院または非 DPC 病院へ入院した場合はデータの紐づけが出来ない。そのため、研究②のように、必ず同一病院へ入院すると仮定できる短期アウトカムは評価できるが、他病院へ入院することが想定できる疾患や、介入後長期にわたる晩期合併症に関しては、正確に評価できない恐れがある点に注意する。

## 二次データ・大規模データ利用時の注意点

基礎研究やフィールドワークなどで自らデータ測定に関与した場合と異なり、二次データの分析では本来他目的のために収集されたデータを用いる。データ測定者の『顔が見えない』条件下では、現場でどのような対象者に対しどのようなデータがどの程度正確に測定されているのか、現場の状況を注意深く推測し、可能な限り妥当な項目を採用することが肝要である。

また、研究対象者数が多くなるほど、統計学的に有意差を検出しやすくなる。しかし、”statistically significant but clinically insignificant”という言葉で表されるように、果たして検出された統計学的有意差が臨床的な意味を持つのか、生物学的及び理論的に説明可能であるのかどうか、常に考察が必要である。研究デザイン上の系統誤差は研究対象者数が増えるほど顕著となる。例えデータ測定が精密(precise)であっても、研究デザインが正確(accurate)でなければ、正しい結果は導かれない。



## VII. 結語

全国規模の大規模データベースを利用し適切な統計手法を用いることで、希少疾患の記述や稀なイベントのアウトカム評価が可能であることが、本研究でも明らかになった。ただし、臨床的に説明可能かつ妥当性のある結果と解釈できるか、適切な項目を用いて評価できているか、注意が必要である。感覚器領域を多く含む耳鼻咽喉科疾患では、今後、検査結果や症状改善の目安となる指標を含めたデータ集積が望まれる。

## VIII. 謝辞

データベースからの患者情報を提供下さり、各研究遂行時に非常に丁寧な御指導及び貴重な御助言を賜りました、DPC データ調査研究班班員 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と松居宏樹助教に深謝致します。また、clinical question から research question を形成するにあたりアドバイスを下さった耳鼻咽喉科学教室の先生方及び終始ご指導を賜りました山唄達也教授に御礼申し上げます。

## IX. 引用文献

1. Horii M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(9):884–91.
2. Japan Society for Head and Neck Cancer Registry Committee. Report of head and neck cancer registry of Japan. Clinical statistics of registered patients, 2013. *Jpn J Head Neck Cancer.* 2015;41 (suppl.) .
3. 中江公裕 中村昭彦 浅井忠雄 吉田博一 馬場廉太郎. アレルギー性鼻炎の全国疫学調査-全国耳鼻咽喉科医および家族を対象にして-. *日本耳鼻咽喉科学会会報.* 2002;105:215-224.
4. 藤枝重治 坂下雅文 徳永貴広. 好酸球性副鼻腔炎:診断ガイドライン (JESREC Study) . *日本耳鼻咽喉科学会会報.* 2015;118:728-735.
- 5.. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kondo K, Yamasoba T. Complication rates after functional endoscopic sinus surgery: analysis of 50,734 Japanese patients. *Laryngoscope.* 2015;125(8):1785–91..
6. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T. Factors associated with severe epiglottitis in adults: Analysis of a Japanese inpatient database. *Laryngoscope.* 2015;125(9):2072–8..
7. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yamasoba T. Impact of systemic steroids on posttonsillectomy bleeding: analysis of 61 430 patients using a national inpatient database in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(10):906–10.
8. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yamasoba T. Pharyngocutaneous fistula and delay in free oral feeding after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. *Head Neck.* 2015.*in press.*..
9. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Saito Y, Yamasoba T. Cerebral infarction after intraarterial and intravenous chemoradiotherapy for head and neck cancer: A retrospective analysis using a Japanese inpatient database. *Head*

- Neck. 2016. *in press*.
10. Stammberger H. Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.*1985; 119:1–11.
  11. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. *Laryngoscope.* 1994;104(9):1080–3.
  12. Ramakrishnan VR, Kingdom TT, Nayak J V, Hwang PH, Orlandi RR. Nationwide incidence of major complications in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012; 2(1):34–9.
  13. Siedek V, Pilzweger E, Betz C, Berghaus A, Leunig A. Complications in endonasal sinus surgery: a 5-year retrospective study of 2,596 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(1):141–8.
  14. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaille G, Santini J. Complications of endoscopically guided sinus surgery. *Rhinology.* 1996;34(4):215–8.
  15. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2684–701.
  16. MayoSmith MF, Hirsch PJ, Wodzinski SF, Schiffman FJ. Acute epiglottitis in adults. An eight-year experience in the state of Rhode Island. *N Engl J Med.* 1986;314(18):1133–9..
  17. Hébert PC, Ducic Y, Boisvert D, Lamothe A. Adult epiglottitis in a Canadian setting. *Laryngoscope.* 1998;108(1 Pt 1):64–9.
  18. Bizaki AJ, Numminen J, Vasama J-P, Laranne J, Rautiainen M. Acute supraglottitis in adults in Finland: review and analysis of 308 cases. *Laryngoscope.* 2011;121(10):2107–13.
  19. Katori H, Tsukuda M. Acute epiglottitis: analysis of factors associated with airway intervention. *J Laryngol Otol.* 2005;119(12):967–72.
  20. Hns AAO, Randel A. Practice Guidelines and Adolescents. 2011:1–3.
  21. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al. Clinical practice guideline:

- tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(1 Suppl):S1–30.
222. Salute M, Baglio G, Bellussi PL, et al. The clinical and organisational appropriateness of tonsillectomy and adenoidectomy. *Ital Natl Progr Clin Pract Guidel English version PNLG (Programma Naz Linee Guid Doc n 4.* 2003.
  23. Intercollegiate S, Network G. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. (SIGN Guideline No 117). 2010;(April).
  24. Plante J, Turgeon A. Effect of systemic steroids on post-tonsillectomy bleeding and reinterventions: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Br Med* 2012;5389(August):1–16.
  25. Timmermans AJ, Lansaat L, Theunissen EAR, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. Predictive factors for pharyngocutaneous fistulization after total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123(3):153–61.
  26. Soylu L, Kiroglu M, Aydogan B, et al. Pharyngocutaneous fistula following laryngectomy. *Head Neck.* 1998;20(1):22–5.
  27. Medina JE, Khafif A. Early oral feeding following total laryngectomy. *Laryngoscope.* 2001;111(3):368–72.
  28. Tsou Y-A, Hua C-H, Lin M-H, Tseng H-C, Tsai M-H, Shaha A. Comparison of pharyngocutaneous fistula between patients followed by primary laryngopharyngectomy and salvage laryngopharyngectomy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck.* 2010;32(11):1494–500.
  29. Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Seagren S, Berson A, Howell SB. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head Neck.* 1992;14(5):364–71.
  30. Robbins KT, Vicario D, Seagren S, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg.* 1994;168(5):419–22.
  31. Rasch CRN, Hauptmann M, Balm AJM. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? *Cancer.* 2011;117(4):874; author reply; 874–5.

32. Robbins KT, Howell SB, Williams JS. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? *Cancer*. 2010;116(9):2068–70.
33. 日本頭頸部癌学会. 頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版 第2版.
34. Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K. Clinical Epidemiology and Health Services Research using the Diagnosis Procedure Combination Database in Japan. *Asian Pacific J Dis Manag*. 2015;7(1-2):19–24.
35. Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, et al. To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology*. 2010;21(4):467–74.
36. Paul R. Rosenbaum, Donald B. Rubin. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *Am Stat*. 1985;39(1):33–38.
37. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25(1):1–21. doi:10.1214/09-STS313.
38. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399–424. doi:10.1080/00273171.2011.568786.
39. Hill J, Reiter JP. Interval estimation for treatment effects using propensity score matching. *Stat Med*. 2006;25(13):2230–56. doi:10.1002/sim.2277.
40. Austin PC. Using the Standardized Difference to Compare the Prevalence of a Binary Variable Between Two Groups in Observational Research. *Commun Stat - Simul Comput*. 2009;38(6):1228–1234.
41. 日本鼻科学会 副鼻腔炎手術技術機能評価委員会. 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術 –新たな手術分類とその評価-. 日本鼻科学会誌. 2013;52(2):143-157.