

博士論文

論文題目 本邦における医療用ビッグデータを用いた疫学研究：
2009H1N1 インフルエンザに伴う入院と小児腸重積症を事例として

氏名：竹内 正人

目次

A. 要旨	1
B. 序文	3
1. はじめに	
2. 本論文の構成	
C. 研究事例	6
2009H1N1 インフルエンザ A 流行時の乳児入院症例の疫学	6
日本における小児腸重積症の記述疫学研究	39
D. 医療関連ビッグデータベースを用いた疫学研究に関する考察	70
E. 結語	88
F. 謝辞	89
G. 引用文献	90

A. 要旨

日本における代表的な医療用ビッグデータである日本版診断群分類（Diagnosis Procedure Combination, DPC）データを用いた小児疫学研究の事例 2 つを提示する。

[研究事例 1]

2009 年に全世界的な H1N1 インフルエンザ A 型（2009H1N1）の大規模な流行がみられた。流行初期の国外からの報告では 1 歳未満の乳児が入院のハイリスクグループであるとされた。しかし、これらの報告では入院した乳児の入院後の経過や転帰などの情報の詳細が不明であった。DPC データを用いた日本での 2009H1N1 流行時期に入院した乳児の特性および臨床情報に関する後方視的な疫学研究を行った。

2009 年 7 月から 12 月までにインフルエンザの診断で入院した乳児は計 1,023 名で、同時期の 1 歳小児の入院数の約 2 倍であったが、一方で重症者は少なく死亡は 1 名のみであった。またインフルエンザ治療薬であるリン酸オセルタミビル投与の有無は入院期間および重症化に関与せず、この年齢層における抗ウイルス薬の有用性は明らかではなかった。

[研究事例 2]

腸重積症は小児における代表的な急性腹症である。また、腸重積症はロタウイルスワクチン接種後のまれな有害事象として知られている。しかしながら小児腸重積症に関する全国規模での疫学はデータがなく、これを明らかにすることは臨床的にもワクチン安全性の観点からも重要であると考えられる。これらを背景とし、DPC データを用いた疫学研究を行った。

2007 年-2008 年（7-12 月）の 12 ヶ月間に、計 2,427 名の 18 歳以下入院患者を同定し、患者特性・治療内容・予後などを記述した。また、ロタウイルスワクチン接種対象となる 1 歳未満の腸重積症は年間 180-190 人/10 万出生と推計した。

DPC に代表される医療用ビッグデータは Volume（データサイズ）・Variety（多様性）・Velocity（迅速性）の 3V に代表される特長を有し、この特長を活かした医学研究は多くの知見をもたらす可能性を持つ。反面で、データの質や観察研究に固有の系統誤差の調整などの多くの課題があることも事実であり、これらはデータ規模を大きくすることのみでは解決できない。ビッグデータ解析においてはこれらの有用性と限界点を十分に理解することが肝要となる。

B. 序文

B-1.はじめに

データ収集は研究における重要なステップであり、時に研究の質を大きく左右する(1)。疫学研究においては規模が大きく、かつ単一施設にとどまらないデータがこの 20-30 年間で必要とされるようになり、この要件を満たす既存データを用いた研究が増えつつある(2)。これら既存データの活用は大規模データを格納可能となったコンピュータの発展の寄与も大きいとされる。このような大規模な既存データの総称として、「ビッグデータ」という名称が医療分野においても近年定着しつつある(3-5)。

日本における大規模既存データは久山町研究をはじめとする、前向きコホート研究がその代表であった(6)。しかし、2000 年代に入り日本版診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination, DPC) が順次国内の医療施設に導入され、このデータを活用した後方視的疫学研究が報告されるようになった。DPC のデータはそれまでの国内既存データと比較して、規模が格段に大きくかつ特定の疾患・地域に偏らないという特性を有し、日本における代表的な医療用ビッグデータと言える(7)。

本論文ではこの DPC データを用いた小児科領域における疫学研究の事例を 2 つ提示し、医療用ビッグデータの特徴（有用性と限界点）につき議論することを目的とする。

B-2. 本論文の構成

本論文ではまず研究事例 2 報を提示する。一つは 2009 年パンデミックインフルエンザ流行時における乳児入院症例の記述疫学及び抗インフルエンザ薬の治療効果の推定(8)であり、もう一つは小児の代表的な腹部急性疾患である腸重積の記述疫学研究である(9)。研究事例提示に引き続き、医療関連ビッグデータベースを用いた疫学研究に関する考察を、研究事例 2 つをふまえながら行う。

C. 研究事例

C-1. 2009H1N1 インフルエンザ A 流行時の乳児入院症例の疫学—Clinical features of infants hospitalized for 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan: analysis using a national hospital discharge database (*Pediatr Infect Dis J.* 2012 ;31:368-72)

(1) 背景

2009年に世界的なパンデミックインフルエンザ（2009H1N1）の流行があり、世界保健機関（WHO）はこの流行による死亡者は2010年8月までの時点で、全世界214カ国で少なくとも18,449人であったとしている(10)。より最近の推計では、このWHOの報告はあくまでウイルス学的に2009H1N1感染が証明された死者数のみに限定されており、実際にはこの10倍前後の死亡があった可能性を指摘する報告もある(11)。

2009H1N1は日本においても大規模な流行をもたらした。2009H1N1に対する抗体の保有率を調査したところ、保有率が最も高い年齢層では60%を超えており(12)、罹患者数の多さを裏付ける結果といえる。また2009H1N1は2010年3月まで

に国内全体で17,646人の入院と198人の死亡に関与していた、と報告されている(13)。

2009年H1N1感染時の重症化因子に関しては様々な報告がある。例えば基礎疾患のある者や妊婦は2009H1N1による死亡リスクが高かった、とされている(14)。小児に対する重症化危険因子にしては、2009H1N1流行初期における海外からの報告で乳児(月齢12ヶ月未満)が2009H1N1による入院リスクが最も高いとされた。例えばアルゼンチンでは、2009H1N1による小児の入院の60%は月齢12ヶ月未満の乳児であったとされている(15)。同様にH1N1流行開始後16週までのアメリカ・カリフォルニア州における入院症例の解析では、乳児の入院は背景人口10万当たり約12人を占め、これはすべての年齢層で最も高いものであった(16)。一方でこれらの報告は入院後の経過に関する情報が乏しく、乳児が重症化しやすかったため入院リスクが高かったのか、あるいは他のなんらかの理由によりこの年齢層の入院数が多かったのかは明らかではなかった。とりわけ先に述べたカリフォルニア州からの報告では、乳児の患者死亡率は0.01%と全年齢層で最も低く、入院した乳児全員が重症患者であったとは考えにくいものであった。

以上論じてきたように乳児は2009H1N1に伴う入院のハイリスクであるとされながら、入院以降の詳細な経過が不明という状況があった。この課題に対して筆者は2009H1N1による乳児入院患者1,023名のデータに基づき、入院後の経過・転帰に関する疫学研究を、DPCデータを用いた。

方法

倫理面への配慮

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認のもと行われた（承認番号3501）

DPCデータベースの概要

データベースを用いた研究ではその成り立ちや性質について熟知することが前提となる(17-19)。このため、まずはDPCの概要に関しての簡単に記述を行う。この節の記述は参考文献20および21に大きく依ったことを記載しておく。

2010年頃よりいくつかの商用ベンダーが個別にDPC参加病院と契約し集めたデータを有償で研究機関・企業などに提供しているが、本研究で用いたデータは厚生労働科学研究費補助金を受けた研究班（産業医科大学産業医科大学：松田晋

哉教授代表）が収集したDPCデータであり、特に断りがなければこのデータベースを指すものとする。

DPCは医療の質の向上と医療費の支払いの適正化を目的として、2003年度に導入された急性期入院医療を対象とする診断群分類であり、同時にこれに基づく医療費包括払い制度でもある。アメリカではすでに1980年代からDiagnosis-related group（DRG）と呼ばれる診断群分類に基づいた支払い方式がまずは公的保健医療に導入され、引き続きヨーロッパなどでもそれぞれの国の医療事情に応じたDRGが開発され運用されている。日本では海外のDRGをそのまま用いたのでは運用が難しいとの指摘が試行段階であり、日本独自の診断群分類を用いたDPCが開始となった。当初は特定機能病院82施設のための参加であったが、2009年の時点では全国で1278病院（ベッド数：約430万）が参加し、この年の日本全体の急性期入院の約40%を占めるまでになっている。特定機能病院と国立病院機構病院はDPC参加が必須であるが、その他の病院は参加・不参加は任意である。（このため毎年新規参加病院と退出病院があり、参加病院数は年度により若干数、異なる）。今回使用したデータはDPCデータ調査研究班が参加個別医療機関との個別契約に基づき、研究目的で収集された。またデータ収集は2010年より通期となったが、2つの

研究事例の対象となった期間においては7-12月の6ヶ月間に退院となった患者のみの調査であった。

DPCデータベースに含まれる情報として、医療機関情報・患者基本情報・診断情報・手術情報・行われた検査・使用された薬剤・医療費が挙げられる（表1）。

表1：DPCで取得可能な情報

情報	具体的な項目
入院情報、退院情報	入院年月日、入院経路、他院からの紹介の有無、自院の外来からの入院、 予定・緊急入院の区別、救急車による搬送の有無、入院前の在宅医療の有無、退院年月日、退 院先、退院時転帰、24 時間以内の死亡の有無、退院後の在宅医療の有無
診療科、診療目的	診療科コード、転科の有無、入院中の主な診療目的、治験実施の有無
前回退院、再入院、 再転棟	前回退院年月日、前回同一疾病で自院入院の有無、再入院種別、再転棟種別
患者プロフィール	身長、体重、喫煙指数、入院時の褥瘡の有無、退院時の褥瘡の有無
妊婦情報、出生時情報	現在の妊娠の有無、出生時体重、出生時妊娠（在胎）週数
高齢者情報	認知症高齢者の日常生活自立度判定基準
診断者情報	主傷病名、入院の契機となった病名、医療資源をもっとも消費した病名、 医療資源を2番目に消費した病名、入院時併存症、入院後合併症
手術情報	手術日、点数表コード、手術回数、手術側数、麻酔情報、手術情報

詳細な診療情報

1) 持参薬使用の有無、 2) 入院時 Activity of Daily Living (ADL) スコア、
退院時 ADL スコア、 3) がんの初発 ・再発がんの Tumor ・ Node ・ Metastasis (TMN) 分類、
癌取り扱い規約に基づくがんの Stage 分類、 4) 化学療法の有無、 5) 入院時意識障害がある場合
の Japan Coma Scale (JCS)、退院時意識障害がある場合の JCS、 6) 脳卒中患者の発症前
modified Rankin Scale (mRS)、脳卒中患者の退院時 mRS、 7) 脳腫瘍患者のテモゾロミド
(初回治療)の有無、 8) Hugh - Jones 分類、 9) 肺炎の重症度分類、 10) 心不全の New
York Heart Association (NYHA) 心機能分類、 11) 狭心症、慢性虚血性心疾患における入院
時の重症度：CCS 分類、 12) 急性心筋梗塞における入院時の重症度：Killip 分類、 13) 肝硬変の
Child - Pugh 分類、 14) 急性膵炎の重症度分類、 15) 抗リウマチ分子標的薬の初回導入治療の
有無、 16) 入院周辺の分娩の有無、分娩時出血量、 17) Burn Index、 18) 入院時 Global
Assessment of Functioning (GAF) 尺度、精神保健福祉法における入院形態、精神保健福祉法に
基づく隔離日数・精神保健福祉法に基づく身体拘束日数

文献7を参考に作成。

一方で検査結果に関してはこのデータベースに含まれていない。診断情報は疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版（ICD-10）およびこれに相当する日本語病名の両者が併記される。病名に関しては入院時の併存症や入院後の合併症も含めて、最大9つまで記載可能である。

DPCは本来、医療の質と支払いの適正化のためのデータベースであるが、入院中の経過に関する情報を用いた疫学研究も可能であり、数多くの論文が査読付き学術誌に受理されている(22-26)。

患者の抽出方法

上述したようにDPCデータベースでは検査結果情報が含まれない。したがって例えばある患者にインフルエンザ迅速抗原検査が行われていたとしても、結果が陽性であったか否かを知ることができない。本研究ではインフルエンザの病名が付されていれば、真にインフルエンザに罹患していたものと見なした（この仮定の是非に関しては後ほど議論する）。

実際の患者の抽出には

①ICD-10コードによる候補症例の抽出

②日本語病名による確認・疑い病名の排除

の二段階のプロセスを経た。第一段階として、2009年7-12月のDPCデータベースからインフルエンザウイルス感染に該当するICD-10コード（J10：インフルエンザウイルスが分離されたインフルエンザおよびJ11：インフルエンザ、インフルエンザウイルスが分離されないもの）が附された0歳の入院患者を電子的に抽出した。次にこれら候補症例の日本語病名を一例ずつ確認することで症例を確証した。この第二段階では主として「インフルエンザ疑い」などのいわゆる保険病名と思しき病名が付された患者（500件強）が除外された。

仮にインフルエンザの病名が正しく付されていても、ICD-10コードおよび日本語病名ではウイルス型が2009H1N1か否かを識別することはできない。しかし、当該期間（2009年7-12月）に分離されたインフルエンザウイルスの99.2%が2009H1N1ウイルスと報告されていたため(27)、特別の事情がない限りすべてのインフルエンザウイルスによる入院患者を2009H1N1感染者とみなした。例外的に明らかに2009H1N1感染以外であるB型インフルエンザの日本語病名が付された患者は除外した。

同時期に同病名で入院した1才の患児についても比較対象として同様の手法にて抽出をおこなった。

調査項目および解析方法

患者を抽出後に基礎情報（年齢、性別、基礎疾患など）、行われた治療、合併症および転帰についての集計と解析を行った。

合併症は

- ① 神経系（けいれん、脳炎・脳症、意識レベルの変容、髄膜炎）
- ② 呼吸器系（肺炎、気管支喘息発作・細気管支炎、クループ症候群、無呼吸発作、呼吸不全）

③ 細菌混合感染

④ その他

に分類した。

重症患者の定義として、

- ① 人工呼吸管理を要した者
- ② 血管作動薬の使用を行った者
- ③ 抗けいれん薬の静注を要した者

を本研究では用いた(28)。重症患者の基準として集中治療室への入室の有無を用いる方法もありうるが(28)、日本では小児の集中治療室そのものが不足しており、重症者でも一般病床で管理を行うことがあるため(29)、この基準は本研究では適さないと判断し使用しなかった。

治療薬としてはリン酸オセルタミビル（タミフル®）使用に関する調査は行なったが、抗生剤使用やステロイド使用に関してはインフルエンザ特異的な治療ではないため調査対象から除外した(28)。オセルタミビルは乳幼児ラットへの毒性試験で薬物に関連した死亡が観察された(30)。これをうけて乳児について添付文書上では副作用への懸念から「安全性が確立していない」と表記されている(31)。このため2009年時点においてオセルタミビルの有効性に関する検証は、1歳未満の小児について十分には行われていなかった経緯がある。しかし、厚生労働省は2009H1N1の流行をうけて2009年8月に乳児への投与を緊急避難的に認めている。本研究では2009年H1N1の流行の際にオセルタミビルが乳児入院症例に対して有効であったか否かを検証するため、投与群と非投与群での入院期間と合併症・重篤化の率に影響を与えたかの解析も行なった。投与群・非投与群で様々な交絡因子

が存在することが想定されたため、多変量解析（重症化に関してはロジスティック回帰、入院期間に関しては比例ハザードモデル）もあわせておこなった。

2 群間の平均の比較にはt検定を用い、カテゴリカル変数の比較には χ^2 乗検定を用いた。統計解析のソフトとしてPASW Statistics（バージョン18：SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA）を使用し、P値が0.05未満の場合を統計的に有意と判断した。

（3）結果

DPCデータベースより研究対象期間である2009年7-12月までの6ヶ月間に、12ヶ月齢未満でのインフルエンザ感染による入院1,023件を同定した（表2）。月別の入院患者数を次頁図1に示すが、おおむね国内全体の流行（国立感染症研究所データに基づく）と合致していた。同時期に2009H1N1による1歳の入院患者数は579名であり、0歳児のほぼ半数であった。

図1：月別入院患者数

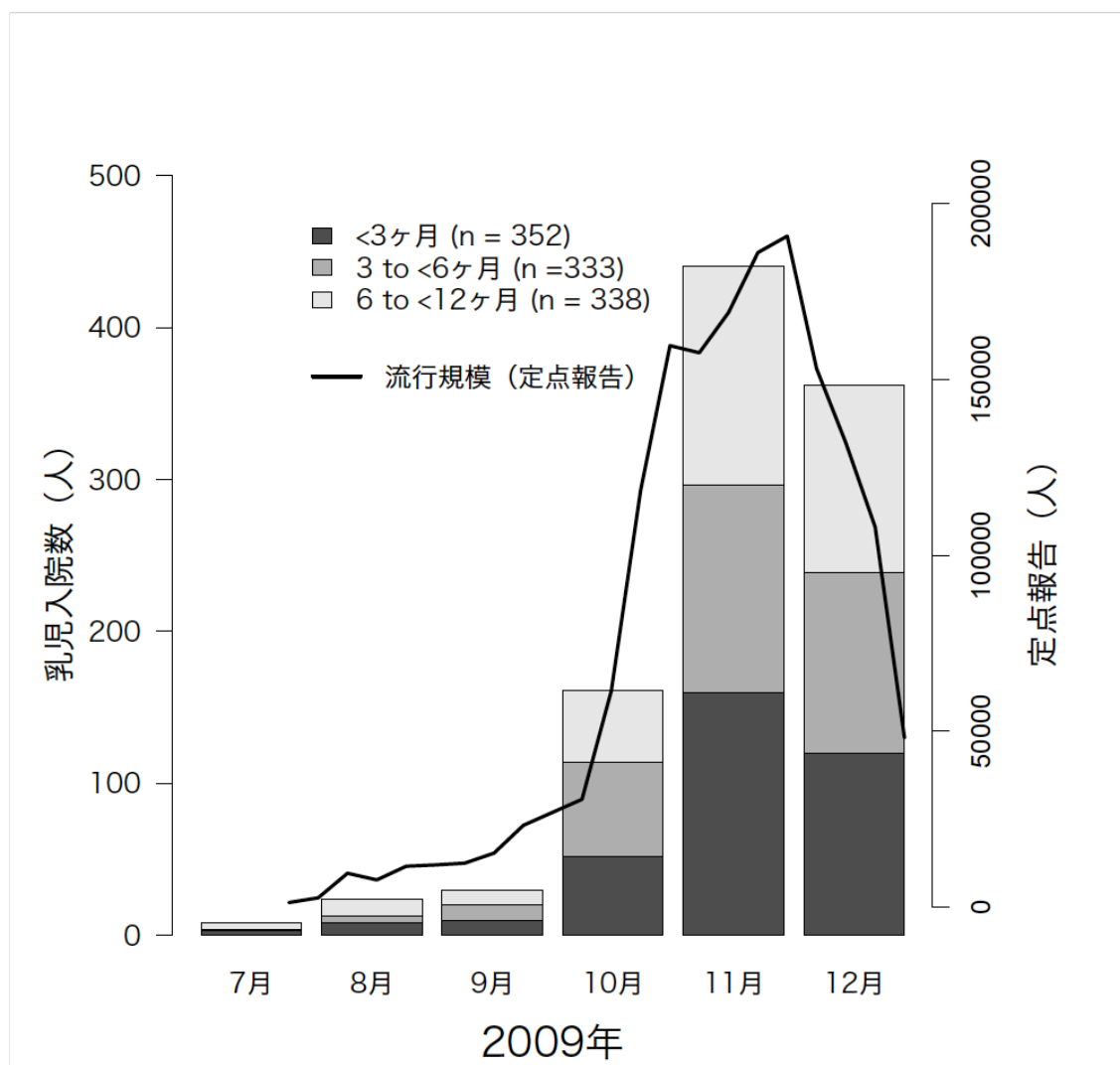


表 2：年齢別患者背景、治療および合併症

	<3 ヶ月	3 - <6 ヶ月	6 - <12 ヶ月	乳児計 (0- <12 ヶ月)	1 歳児計
症例数	352	333	338	1023	579
男児割合	59%	54%	56%	56%	57%
基礎疾患あり (%)	3 (0.9)	7 (2.1)	9 (2.7)	19 (1.9)	17 (2.9)
オセルタミビル治療割合	48.9%	49.7%	61.3%	53.3%	65.8% ⁷
合併症あり ¹ (%)	34 (9.7)	36 (10.8)	116 (34.3)	186 (18.2)	328 (56.6) ⁷
呼吸器系 ² (%)	26 (76.5)	32 (88.9)	75 (64.7)	133 (71.5)	119 (36.3)
中枢神経系 ³ (%)	6 (17.6)	3 (8.3)	41 (35.3)	50 (26.9)	219 (66.8)
細菌混合感染 ⁴ (%)	3 (8.9)	1 (2.7)	1 (0.8)	5 (2.7)	1 (0.3)
その他 ⁵ (%)	0	1 (2.8)	1 (0.8)	2 (1.1)	4 (1.2)
重症者 ⁶ (%)	0	0	3	3 (0.30)	4 (0.70)

1: 1 人の患者が複数の合併症を持つ場合もある

- 2: 肺炎、気管支炎、クループ、呼吸不全
- 3: 脳炎・脳症、けいれん、意識変容
- 4: 無菌的な部位からの細菌の検出を指す
- 5: 心疾患が 83%を占める
- 6: 人工呼吸管理、抗けいれん薬・循環作動薬の静注を要した患者
- 7: $P < 0.001$ （乳児が比較対象）

乳児入院患者の56%（573名）は男児で、入院時の日齢の中央値は124であった。

月齢区分では、3ヶ月未満、3-5ヶ月、6-11ヶ月の児がそれぞれ34.4%（352名）、32.6%（333名）、33.0%（338名）を占めた。1,023名の内、1.9%（19名）が先天性心疾患をはじめとする基礎疾患を有しており、残る98.1%については基礎疾患の記載がなかった。0歳児と1歳児をあわせた1,602名の内、インフルエンザ迅速検査は40.6%（651名）が入院後に行われていた。

退院時転帰に関しては10名が他院に転院したため不明であり、残る1,013名を対象とした。この1,013名の入院期間は平均4.3日（標準偏差：1.6日）、死亡1例（入院時に10ヶ月齢、来院時心肺停止状態）を除く1,012名は軽快・治癒退院であった。

インフルエンザの合併症を1,023名のうち186名（18.2%）に認め、月齢別の合併症の割合は3ヶ月未満、3-5ヶ月、6-11ヶ月でそれぞれ9.7%、10.8%、34.3%であった。のべ190件の合併症の中で呼吸器系が70.0%（133/190）、中枢神経系が26.3%（50/190）を占めた。また重症患者の定義を満たした者は3名で、いずれも6-11ヶ月齢であった。

リン酸オセルタミビルは53.3%（535名）に処方されており、うち96.3%（515名/535名）は入院1日以内（当日ないしは翌日）に処方されていた。迅速抗原検査が

行われた535名中オセルタミビルは229名に投与されており、一方抗原検査が行われなかった412名ではオセルタミビル投与は229名に対して行われていた。統計的には迅速抗原検査施行の有無は、オセルタミビル投与と関連はなかった ($P = 0.096$: χ^2 乗検定)。

先に定義した合併症の頻度はオセルタミビル処方群・非処方群で有意差はなく (18.8%対15.8%、 $P = 0.21$)、また入院期間に関しても同様に2群間で差を認めなかった (4.26日対4.30日、 $P = 0.68$)。多変量解析により交絡因子の調整をおこなった後も、オセルタミビル処方の有無は合併症の存在 ($P = 0.81$) や入院期間 ($P = 0.61$) に統計的な差を認めなかった (表3)。一方で死亡や中枢神経系の重篤な有害事象もオセルタミビル投与群には認められなかった。

表3：オセルタミビルと転帰との関連

転帰	単変量解析	多変量解析
合併症		
オセルタミビルあり 15.8% (74/468)	モデル: χ^2 乗 test オッズ比: 0.81 (95%CI: 0.57-1.1)	モデル: Logistic regression ¹ オッズ比: 1.03 (95%CI: 0.81-1.32),
オセルタミビルなし 18.8%(101/535)	P = 0.21	P = 0.81
入院期間		
オセルタミビルあり 4.26 ± 1.58 日(平均、標準偏差)	モデル: Student's t-test 差: 0.44 日	モデル: Cox proportional hazard ² ハザード比: 0.98 (95%CI: 0.88-1.08),
オセルタミビルなし 4.30 ± 1.71 日 (平均、標準偏差)	P = 0.68	P = 0.61

1: 年齢、性別、基礎疾患、オセルタミビル使用で調整

2: 年齢、性別、基礎疾患、合併症有無、オセルタミビル使用で調整

1歳児の入院症例579名と比較すると乳児入院症例は合併症が少なく（18.2%対56.6%、 $P < 0.001$ ）、オセルタミビル処方割合が低かった（53.3%対65.8%、 $P < 0.001$ ）。一方で入院期間に関しては2群間で差を認めず（4.3日対4.4日、 $P = 0.14$ ）、重症患者の割合も同程度であった（0.30%対0.70%、 $P = 0.43$ ）。

(4) 考察

2009H1N1 感染は 21 世紀に初めて経験した全世界的な規模での新型インフルエンザの流行であった。20 世紀には 1918 年、1957 年、1968 年の計 3 回のインフルエンザ・パンデミックを世界は経験しているが、これら 3 回のパンデミックの様相はそれぞれ異なる。例えば 1957/68 年のパンデミックでは死亡者が乳幼児と高齢者で多かったが、1918 年の流行の際には 20-40 代の死亡者が最も多く、高齢者の死亡は比較的少なかったとされている(32)。また 20 世紀にみられた計 3 回のパンデミックの記録では乳児に特化した報告は少ないが(33)、1918 年の流行時期にインフルエンザ・肺炎による乳児の死亡数が増加したことが報告されている(34)。当時とはインフルエンザの診断法や治療薬をはじめとする医療環境に違いがあり、生活様式の変化（衛生環境の改善など）もあるため、

過去の流行パターンがそのまま異なるパンデミックに当てはまるかの判断は難しい。しかし、一般にパンデミックが始まって以降の前向き研究は困難であり(35)、流行の特に初期においては過去の記録を参照し対策を講じる必要がある。このような観点からインフルエンザ・パンデミックの際にはその都度、観察された事象を正確に記述しておく必要があると思われる。本報は乳児という限られた年齢層ながら、一方で十分にハイリスクとなる可能性がある集団に対する2009H1N1 感染の日本における最も規模の大きな報告である。

以下では、本研究に対する考察として当該論文に記した議論および、乳児2009N1H1 症例の特性に関する他報告との比較検討を加える形で進める。

乳児症例が軽症であった理由に関する考察

2009H1N1 に伴う 12 ヶ月齢未満の乳児総入院数（1,023 名）は 1 歳の小児に比較して約 2 倍多かったが、一方で重症者は少なく（18.2%対 56.6%）合併症の率も同程度に低かった（0.3%対 0.7%）。以上の結果から乳児は入院のハイリスク群ではあったが、入院以降の経過は概して軽症であったと結論できる。

乳児入院症例がなぜ軽症であったかに関しては以下の 4 つの可能性が考えう

る。

母体由来の移行抗体が軽症化に関与した可能性

季節型（非パンデミック）インフルエンザにおいて母体由来の移行抗体が防御的に働いており、乳児はおおむね感染が成立しても軽症であることが報告されている(36) (37)。しかし以下の二点からは少なくとも 2009H1N1 に関してはこの最初の可能性は乏しいと思われる。

妊娠可能年齢層の 2009H1N1 に対する抗体保有率は、流行開始以前には 10%前後であった(12)。

2009 年 H1N1 に対するワクチン接種は 2009 年 11 月から開始となったが、妊娠中の母体がワクチン接種をうけても通常抗体価の獲得までに 3-4 週間程度かかる。以上から、調査時期（2009 年 7-12 月）に 2009H1N1 に対する胎盤からの受動免疫を獲得していた乳児は事実上いなかったものと推測される。

（なおワクチン接種について、乳児は対象年齢外であった）。

以上の 2 点から移行抗体の役割は限定的と考えられ、母親からの移行抗体が乳児の感染後の重症化予防に働いたという説明だけでは十分ではないと考えられる。

免疫能の未熟性が影響した可能性

インフルエンザ重症化の機転には過剰な免疫が関与することが多い。例えば 2009H1N1 感染で重症化肺炎を合併した小児患者では過剰なサイトカイン産生が検出された(38, 39)。しかし、乳児はこのようなサイトカイン産生能が一般に低い(40)、結果として重症化を免れた可能性が挙げられる。

基礎疾患が少なかったことによる影響

基礎疾患の存在が 2009H1N1 による死亡リスクに挙げられているが(14)、今回調べた乳児のコホートには基礎疾患を持った者の割合が低かったことが良好な転帰に関連していた可能性がある。例えば気管支喘息患者は全年齢層で 2009H1N1 重症化のリスク因子であると報告されているが(41)、気管支喘息は一般に乳児にはまだ少なく、実際に今回のコホートでも 2 名 (0.2%) のみであった。今回の乳児入院患者は大半 (98%) に基礎疾患がなく、この点において重症化の要因が少なく良好な転帰につながった可能性がありうる。

入院適応基準の違いが影響した可能性

最後に入院の基準が他の年齢層と異なっていた可能性が挙げられる。例えば 3 ヶ月未満の乳児の発熱では重症細菌感染症の可能性があるので、2009H1N1 感

染においても細菌感染症除外が主な入院目的であったとの報告がイスラエルからなされている(42)。その他にもフランスの救急外来受診患者の分析からは、2009H1N1における乳児の主な入院理由は経過観察であったとされている(43)。これら報告からはより上の年齢層ではインフルエンザ感染による合併症の存在・重症化の懸念が主な入院理由であったのに対して、乳児では経過観察などの理由が一部の患者で入院につながった可能性があるものと思われる。

以上、乳児入院症例に重症者が少なかった理由として、

1. 免疫能の未熟性が有利に働いた可能性
2. 基礎疾患を持つ患者が少なかったこと
3. 他の年齢層より低めの入院適応基準が用いられた可能性

などが背景にあると考えられる。

乳児に対するオセルタミビル

本研究では乳児に対するオセルタミビルの投与に関する調査も行った。オセルタミビルは 12 ヶ月未満の乳児に対しては頭蓋内出血などのリスクが動物実験で示唆されているため、2009 年以前には乳児に対しては国内外で使用が控えら

れていた(44)。このため季節性インフルエンザにて少数の使用経験報告はあるものの(45,46)、オセルタミビルが乳児に対して有効あるいは安全であるかが十分には検証されてはいないのが 2009 年までの状況であった。しかし 2009 年に H1N1 の世界的な流行をうけて、4 月にまずはアメリカで乳児に対するオセルタミビルの投与が緊急避難的な形で認可され(47)、その後に WHO が 8 月に同様の指針を示し(48)、これらを受けて日本国内でも各学会が乳児へのオセルタミビルの使用を認可した(49)。今回の研究ではオセルタミビルは入院した乳児の 53%に投与されていたが、入院期間や重症化率を有効性の指標とした場合に、投与群・非投与群で統計的な差がなく有効性は明らかではなかった（表 3）。一方でオセルタミビルが投与された乳児においても特に有害な事象は入院中には観察されなかった。投与・非投与群でのベースラインの因子を調整するために多変量解析を行った後においても、本研究の集団においてはオセルタミビルの有用性は明らかではなかった（表 3）。しかし多変量解析はすべての因子を調整できるわけではないため、結果の解釈には注意が必要である。特に適応による交絡（confounding by indication）と呼ばれる、なぜ特定の患者には薬剤が投与されて、その他には用いられなかったかの処方理由に伴うバイアスの存在は否定出

来ない。例えば 2009H1N1 に関してオセルタミビルは酸素化不良の乳児に処方される傾向があったという研究もあり(50)、オセルタミビル投与群・非投与群の 2 群間の背景因子が今回の研究で完全に均質ではなかった可能性も残る。2009 年以降では、日本ではペラミビルが新しい抗インフルエンザ薬として 2010 年以降に乳児にも使用可能となった。しかしこの薬剤の投与は点滴静注で使用する必要があり、パンデミックの際の患者数を考えるとすべてのインフルエンザに罹患した乳児に投与を行うのは医療資源の観点から現実的ではない。投与が簡便なオセルタミビルの乳児インフルエンザ症例に対する有効性・安全性のさらなる検証はなおも必要であり(51)、可能であれば大規模な前向き研究が望まれる。

類似報告との比較

本論文発表の前後より 2009H1N1 が乳幼児にどの程度のインパクトをもたらしたかの報告が様々な国や地域からなされた。本研究との比較がしやすいよう、乳児入院症例に関するデータが十分な報告を中心に引用する。引き続いて、乳児に対するオセルタミビルの効果や安全性に対する報告に関してもこれらの文献をもとに考察を行う。

1. 2009H1N1 と乳児の入院に関する検討

2009H1N1 感染による乳児症例の入院に関する最も大規模なものは、2012 年に Lopez-Medina らによる報告である(52)。この研究は 2009 年 4 月から 2010 年 3 月までにアメリカ・ダラス州の単一の小児病院に入院した 6 ヶ月齢未満の乳児を対象とした後ろ向き調査である。インフルエンザ A の診断が迅速抗原診断によりなされた 73 名につき解析が行われた。なお、このうち 40 名（60%）はウイルスの遺伝子解析などで 2009H1N1 感染であることが確認されている。入院のピークは 2009 年 10 月であり、男児が 35 名（48%）を占め、入院時日齢の中央値は 48 日であった。50 名（68%）の家庭内に何らかの感冒様症状を認めたものがおり、家庭内感染が感染ルートとして疑われた。全体で 20 名（27%）に何らかの基礎疾患を認め、最多は早産（37 週未満の出生）で 12 名（16%）であった。入院理由として最も多かったものは発熱（41 名：56%）であり、特に 2 ヶ月齢以下の乳児に限定すると発熱およびその精査が入院理由の 80-90%を占めた。61 名（84%）がオセルタミビルの投与を受け、重篤な副作用は認めなかったとされているが、投与が転帰にどのように影響したかは記されていない。入院期間の中央値は 2 日であった。合併症としては 8 名が細菌性肺炎を合併し、そ

の他 1 名が大腸菌による髄膜炎を併発した。これら合併症を併発した乳児の大半に基礎疾患があり、死亡した 2 名ももとの基礎疾患を有していた。概して入院期間が短く短期予後は良好であったが、特に基礎疾患を認める場合には合併症や死亡のリスクも伴うため、家庭内の感染予防が重要である点を強調し、報告を締めくくっている。

Lera らによる報告は、2009 年 7 月から同年 12 月までにスペインにおける大学病院付属小児病院の救急部門を受診し、ウイルス学的に 2009H1N1 感染であると確定された 412 名の小児外来患者が対象となった前向き研究である(43)。

この研究における 2009H1N1 の流行のピークは 10 月中旬から 11 月中旬であった。412 名のうち 12 ヶ月齢未満の乳児は 68 名を占め、うち 31 名（45.6%）が入院した。多変量解析の結果、年齢（1 歳未満）が肺炎の存在や基礎疾患と並んで、入院の危険因子であるとされた（オッズ比：6.01）。この施設では安全性への懸念から乳児症例には入院した児であってもオセルタミビルを投与せず、使用者はいなかった。詳細な経過の記載はないが、乳児症例の中で集中治療室入室や死亡はなく、経過観察のみで全例退院していた。また、乳児の入院理由は主として経過観察であったと述べられている。この報告も乳児入院症例が概して軽

症であったことをうかがわせる。

上記 2 つの報告以外にも 2009H1N1 感染に伴う乳児入院症例の報告は国内外からあるが(33,53,54)、患者数が限られていたり乳児に関する記載が十分ではないなどの理由でここでは詳細は割愛し、表 4 にその結果をまとめる。これまでの報告では国や医療システムの違いを反映してか若干の違いはあるものの、おおむね 2009H1N1 による乳児入院症例は軽症であったことが一致しており、筆者の研究の結果を支持するものと言える。

表 4：2009H1N1 流行時の乳児に関する報告のまとめ¹

著者（年）	セッティング	対象	主な結果
Lopez-Medina（2012）	アメリカ （単一小児病院）	6 ヶ月齢未満の入院患者：73 名	基礎疾患があると重症化のリスクが高いが、予後は概して良好
Lera（2011）	スペイン （単一小児病院）	0 歳救急外来受診患者：68 名	31 名が入院したが転帰に関する記載なし。乳児の主入院目的は経過観察。
Zenciroglu（2011）	トルコ （単一小児病院）	NICU 入院：10 名	全員オセルタミビル治療を行い、治癒退院
田尻（2011）	日本 （多施設）	乳児を含む 15 歳までの入院：1,235 名	（乳児に限定したデータは提示されず）
大城（2012）	日本 （単一施設）	6 ヶ月から 15 歳までの入院：117 名	（乳児に限定したデータは提示されず）
本報告（2012）	日本 （DPC 参加病院）	0 歳入院患者：1,023 名	予後は概して良好

NICU：新生児集中治療室

1：文献 33,43, 52-54

2. 乳児に対するオセルタミビル投与の報告

上述したようにインフルエンザに罹患した乳児に対するオセルタミビルの使用報告は限られている。また 2009H1N1 に関する有効性が証明されない時点で使用に踏み切った経緯もあり、オセルタミビルの評価に関するいくつかの報告がなされている。乳児での薬物動態に関する報告は割愛し、以下では有効性や安全性に関する研究のみを引用する。

オーストラリアからの単一施設からの報告では 2009H1N1 に感染した乳児入院症例 35 名のうち、20 名でオセルタミビルが使用されている(50)。この研究は前向きな調査であるが、オセルタミビルの投与基準に関してはあらかじめの基準を設定せず、担当した医師の判断に任されていた。オセルタミビルが使われた患者と使用されなかった患者を比較した場合に、投与された乳児は酸素化が悪い傾向にあった ($P = 0.04$) がその他の項目（患者特性や症状など）には 2 群間に統計的な差を認めなかった。入院期間中に大きな副作用は観察されずオセルタミビルは安全ではあったものの、両群で入院期間に差はなく有効性も明確ではなかったと結論づけられている。

トルコからは 2009H1N1 流行時期にインフルエンザと診断され、オセルタミ

ビルの投与をされた 35 名の乳児（うち 31 名が H1N1 感染）に関する報告がなされている(55)。投与患者の日齢の中央値は 160 で、症状出現から投与までの期間の中央値は 2 日であった。31 名の内 6 名が入院となり、このうち 5 名では基礎疾患があった。有害事象に関しては血液検査データも含めて明らかものは観察されなかった。なお、この研究では有効性に関する報告はなされていなかった。

国内からは生後 3 ヶ月未満の乳児 39 名に対するオセルタミビルの使用経験が報告されている(56)。この 2009H1N1 感染が証明された 3 ヶ月齢未満の乳児に関する多施設からの後方視的な報告では、混合感染のため重症化した 1 例を含めて全例回復しており、あくまで担当した医師の主観的な判断ではあるがオセルタミビルは有効とされている。またこの 39 名には重篤な副作用は観察されなかった。限界点として症例数が少ないこと、投与されなかった群との比較がおこなわれておらず、有効性を客観的に立証できなかった点につき述べられている。

総じて既報告はオセルタミビルの安全性に主眼が置かれ、有効性に関する評価は十分になされていない。また対象集団の年齢幅が狭いため、母集団の数にも

限りがある。この点につき DPC を用いた本研究は症例数が大きく非投与群との比較も行われており、有意義な情報を提供するものと信じる。

一部の重症症例を除けばインフルエンザ感染は自然治癒傾向の強い疾患であり、国外では感染者全例にオセルタミビル投与が必要かの議論もある(57)。実際に成人ではオセルタミビルの早期投与が 2009H1N1 に伴う死亡率の低下に寄与したとの報告はあるが、小児ではこの効果は明らかではない(18)。インフルエンザ患者に対する抗ウイルス薬の投与方針に関して、例えば全例あるいは対象を選んで一部に投与すべきであるかに関する客観的なデータは乏しく、特に乳児においてはこの傾向が顕著であり今後の課題と言える(30)。

本研究事例の限界点

本研究事例の限界点を三点挙げる。一つには入院に関連したデータ以外の情報は不明であり、入院前に行われた検査や治療がどのように患者経過に影響を与えたかに関しては検証しえない。二つ目に、先行研究では早産児が 2009H1N1 感染に伴う死亡リスクが高いことが報告されたが(42)、DPC データには入院した児の出生週数に関する情報は含まれていないため、調整できないリスク要因

として残った可能性はある。しかし、日本においては早産児（37 週未満）の割合は全出生の 5-6%と推計されており(58)、結果を大きく変えるほど割合は高いものではないものとする。最後に、結果の一般化に関しては他の研究との比較検討を行ったが、日本は世界的に 2009H1N1 の制圧に成功した国の一つであり、一般化できるかはなお一定の留意が必要である

C-2. 日本における小児腸重積症の記述疫学研究—Intussusception among Japanese children: an epidemiologic study using an administrative database (*BMC Pediatr.* 2012;12:36)

(1) 背景

腸重積症は腸管の一部が遠位の腸管の一部に陥入し急性の腸管閉塞を来す疾患である(59)。あらゆる年齢で起こりうるが小児期、特に1歳未満に好発し、小児期の急性消化管閉塞の原因として最多を占める(60,61)。

腸重積症は何らかの消化管器質性病変—例えば成人においては悪性腫瘍(62)—を原因としておきる場合もあるが、小児期の腸重積症の大半はこのような器質性病変を有しない特発性の症例である。このような特発性症例においてなぜ腸重積が起きうるかに関する確立された病因論はないが、何らかのウイルス感染が一部の症例では関与している可能性が指摘されている(61)。

腸重積の初期症状は消化の嵌入と閉塞機転に伴う、疼痛・嘔吐である。古典的三主徴は疼痛・血便・腹部腫瘤であるが、これらが医療機関受診時にそろうのは今日では15%未満とされている(63, 64)。腸重積の診断は臨床所見と画像診断の

組み合わせあわせにより行う。画像診断としては超音波、CT などがあるが治療をかねた造影剤を用いた非観血的整復術を行う際に X 線透視下で行われることもある(65)。

腸重積症は未治療では消化管の虚血・壊死・穿孔を来し、通常死亡に至る。現在では非観血的整復術あるいは手術により、死亡に至ることはまれと考えられてはいるが、日本をはじめとする先進国においても死亡に関する報告は現在でも散見される(66-68)。

1999 年にアメリカで発売されたロタウイルスワクチンが、接種後の腸重積リスクを上げることが報告され、これ以降腸重積の疫学研究への関心が高まるようになった(69)。このワクチン（RotaShield™）は 1998 年に発売されたが、接種後の腸重積の報告が 9 例あいついだことからワクチン接種者・非接種者を対象とした症例対照研究が行われた(70)。この研究で RotaShield™ は接種後 3-14 日の間の腸重積リスクを 21.7 倍上げるとされたことから、1999 年に RotaShield™ は発売が中止となった(71)。

その後に開発された 2 つのロタウイルスワクチン（1 価ロタウイルスワクチ

ン：RotarixTM、5 価ロタウイルスワクチン：RotaTeqTM) は、共に 6-7 万人規模の無作為化比較試験において腸重積発症リスクはワクチン接種群・プラセボ接種群で同等であり、RotaShieldTM と同様の頻度では副反応としての腸重積がおきないことが発売前に確認された(72, 73)。この結果を受けてこの 2 つのワクチンが認可され、現在では WHO がその接種を強く推奨している(74)。しかし、発売後の大規模な疫学研究では両ワクチンとも接種後の腸重積発症リスクを 1-2 人/接種 10 万人程度上げることが一部国・地域から報告された(75, 76)。このことはロタウイルスワクチン導入前後での小児腸重積の発生頻度に関する疫学研究がそれぞれの国・地域において必要であること、およびワクチン接種対象者が生後 6-32 週齢であることから 1 歳未満の乳児においてはより細かい年齢・月齢区分での情報があることが望ましいことを示唆する。

このような背景はあったものの、日本においては 2009 年まで小児腸重積の報告は病院単位での症例報告・症例集積研究に限定されていた。このため、全国レベルでの患者数以外にも、受けた治療内容や成績・予後などの詳細は不明であった。しかし、国レベルでの前向きなサーベイランスを行うことは研究資源の観点

から実現可能性が低いことが予想された。このため既存の医療ビッグデータである DPC データを活用した疫学研究を立案し実行した。

本研究の当初の目的は二つであった。一つは小児（18 歳以下と定義した）の腸重積の記述疫学研究を行い、全国レベルでの治療とその成績・患者予後・器質性疾患を有する患者の割合とその内訳などを明らかにすることであり、もう一つの目的は 1 歳未満乳児の腸重積症例の発症頻度をロタウイルスワクチン導入前に推定することであった。本項ではこれらに加えて、報告が比較的まれな年長児の腸重積症患者(77-79)の記述疫学データもサブ解析として行ったため、あわせて記載する。

(2) 方法

本研究でも DPC データを活用した。研究事例 1 でこのデータベースに関する説明を行っているため、本研究事例ではこの部分を割愛する。

患者定義

研究期間は 2007-2008 年（各 7-12 月）とし、当該期間に DPC 参加施設に入院

した 18 歳以下の患者を対象とした。2006 年データも利用可能ではあったが、参加施設数が以降の年度に比べてかなり少ないことから、全体解析にはこの年度を用いないこととした。この中から腸重積症に該当する ICD-10 コード(K561)を主病名 4 つのいずれかに持つ患者を抽出した。加えて、日本語による疑い病名がついている症例を除外し、かつ

- ① 腸重積整復術が行われている
- ② 外科手術が行われている
- ③ 死亡した症例では剖検が行われている

の 3 つのうち少なくとも一つを満たすことを患者定義とした。

近年の小児腸重積症の疫学研究では症例定義に Brighton 基準が用いられることが多い。これはワクチンの有害事象定義を目的に Brighton Collaboration が 2004 年に提唱した基準である(80) (表 5)。

表 5 : Brighton 基準

診断確実性レベル ¹	基準内容
1 (確実)	<p>外科的所見：外科的に腸が陥入していることを確認 および/または 画像所見：腸の陥入を、空気あるいは液体による注腸造影で確認、あるいは 腹部超音波で特徴的な腹部腫瘍を確認した場合には、注腸浣腸によって整復されたことを 整復後の超音波で証明する および/または 剖検所見 腸の陥入を確認</p>
2 (ほぼ確実)	<p>臨床所見 メジャー基準を 2 つ満たす あるいは メジャー基準を 1 つ見だし、マイナー基準を 3 つ満たす</p>
3 (可能性あり)	<p>臨床所見 4 つあるいはそれ以上のマイナー基準を満たす</p>

1 : 4 (疑い例)、5 (否定) は表より除外した

表 5（続）：Brighton 基準（メジャー基準）

基準	項目
腸閉塞の証明 （少なくとも一つ）	I. 腸閉塞の証拠：胆汁性嘔吐の既往 II. 急性腹部膨満感の 検査所見と腸音の異常や腸音欠如 III. 腹部単純 X 線で液面（ニボー）形成と腸管ループの拡張
腸の陥入所見 （少なくとも一つ）	I. 腹部腫瘍 II. 直腸腫瘍 III. 腸管脱出 IV. 腹部単純 X 線で腸重積を確認するかまたは軟部組織の腫瘍 V. 腹部超音波で腸重積を確認するかまたは軟部組織の腫瘍 VI. 腹部 CT で腸重積を確認するかまたは軟部組織の腫瘍
腸の血管障害あるいは静脈性鬱血の証明 （少なくとも一つ）	I. 経直腸的に血液の排出 II. イチゴゼリー状の便の排出 III. 浣腸で血液の証明

Brighton 基準（マイナー基準）

1 歳未満の男児、腹痛、嘔吐、不活発、蒼白、乏血性ショック、腹部単純 X 線で異常な非特異的腸管ガスパターンを示す

Brighton 基準では画像所見や臨床所見に基づいて診断の確かさが分類されている。基準 1 は極めて高い感度・特異度・陽性的中度・陰性的中度（例えば 100%）を示し(81)、かつ評価者間の一致率も高い一方で、基準 2 では感度 60%、基準 3 では感度 30%と精度に欠ける(82)。このため腸重積の Brighton 基準を用いた疫学研究の中には、基準 1 を満たした患者のみを報告対象としているものもある(83)。

画像検査の結果そのものは DPC データでは参照できない（実施の有無のみ）が、一般的には整復術には何らかの画像での確認が必要であることを考慮すると、本研究事例で用いた症例定義（病名＋整復術/手術/剖検）は Brighton 基準 1 に近いと考えられる。なお、DPC データでは臨床症状を拾い上げることができないことと不確実性の観点から、基準 2・基準 3 に該当する患者の抽出は行わなかった。

腸重積の整復に関しては手技コード（非観血的整復術：K7151）での請求があれば、造影剤などを用いた非観血的な整復が行われた症例と定義した。また、その他の腸重積に関する請求（観血的整復術：K7152、腸管切除術など）が入院期間

内におこなわれていなければ、造影剤などを用いた非観血的整復成功例とみなした。非観血的な整復の成功に関連する因子として発症からの時間、試行回数、造影剤種類などが挙げられるが(84)、本研究ではこれらと成功率との関連に関しては検討対象外とした。その理由は、時間経過や試行回数は診療報酬管理データからは取得できないこと（後者は複数回施行しても請求は1回のみ）、また造影剤（液体造影剤、生理食塩水、空気など）自体の使用・不使用はわかるが、仮に造影剤の種類を変えて複数回した試行場合に最終的にどの造影剤を用いて成功したかを判別できないためである。

短期での再入院（例えば退院3日後に再度腸重積の診断で入院）は、真の再発と初回入院時の不完全な整復が原因の場合との2通りが考えられるが、DPCデータでは画像データがないことから両者を区別できない。この点に関しては、放射線科医が再発症例について初回入院時点の画像所見をレビューした研究で、短期の再入院であっても全員が真の再発であることを報告している(85)。これに従い、本研究では再入院症例に関しては、再入院までの期間に関わらず全例真に再発したものと定義し、2回のイベントとして集計した。

1 歳未満患者数の推定

もう一つの研究目的である、ロタウイルスワクチン導入前の 1 歳未満の児の腸重積発症頻度の推定に関しては、二つの仮定を置いた。一つは腸重積症の発症には大きな季節性がないという仮定であり、もう一つは DPC 非参加病院での腸重積入院患者を推計する際に「入院患者数は病院規模におおむね比例するが、DPC 参加・不参加の病院間では偏りが無い」という仮定である（後者の仮定の蓋然性は高いと思われるが、証明はされていない）。

一つ目の仮定が必要な理由は、2007-2008 年は DPC データの収集期間が 7-12 月の 6 ヶ月に限定されており、通期の患者数データが入手できないためである。腸重積の季節性の有無に関しては様々な報告があり一致をみない。系統的レビューでは世界的には季節性はあっても極めてゆるやかとされているが(86)、明確な季節性をイギリス国内では認めたという報告もあり(87)、国・地域により異なる可能性もある。国内の大規模な症例集積研究では明確な季節性を認めないとする報告が多いことから(88-91)、本研究では 1 年間の患者数は 7-12 月の 6 ヶ月間の患者数を 2 倍と仮定した。二つ目の仮定に関して、本研究では病院規模を病院全体のベッド数で代表させた。

ベッド数を 400 床未満、400-599 床、600-799 床、800 床以上の 4 カテゴリーに分類し、以下の計算式で各カテゴリーにおける日本全体の推定患者数を推計した。

カテゴリー*i*での推定患者数

$$= (\text{カテゴリー}i \text{ での DPC 病院での 7-12 月の入院患者数}) \times 2 \\ \times \frac{\text{カテゴリー}i \text{ での日本における総ベッド数}}{\text{カテゴリー}i \text{ での DPC 病院におけるベッド数}}$$

これらを信頼区間とともに求め、4 カテゴリーの合計数を日本の 1 年間の総入院数として提示した。また、2007・2008 年の日本の出生数は 109 万人であることから、これを分母とし 1 歳未満 10 万人あたりの発生率を計算した。本研究では病院規模を病院全体のベッド数で代表させたが、その他に小児用ベッド数で代表させる方法もある。しかし、このようなデータが DPC データからは抽出できないこと、小児と成人の混合病棟となっている医療施設もある日本の現状から、この手法は採用しなかった。

年長児の腸重積症例

一般に小児の腸重積は学童期以降はまれとされ、これら年齢層を対象とした報告は数が少なく全体像は不明である。今回用いたデータセットでのサブ解析として、13-18 歳における腸重積症例の記述疫学データもあわせて提示する。なお、この項目のみ、数を最大限に確保するために 2006-2008 年（各 7-12 ヶ月）を対象とした。

統計解析

患者特性データは記述統計を行い、平均と標準偏差ないしは中央値と 4 分位で提示した。統計ソフトは SPSS for Windows（バージョン 17.0）と R（バージョン 2.10.0）を用いた。

結果

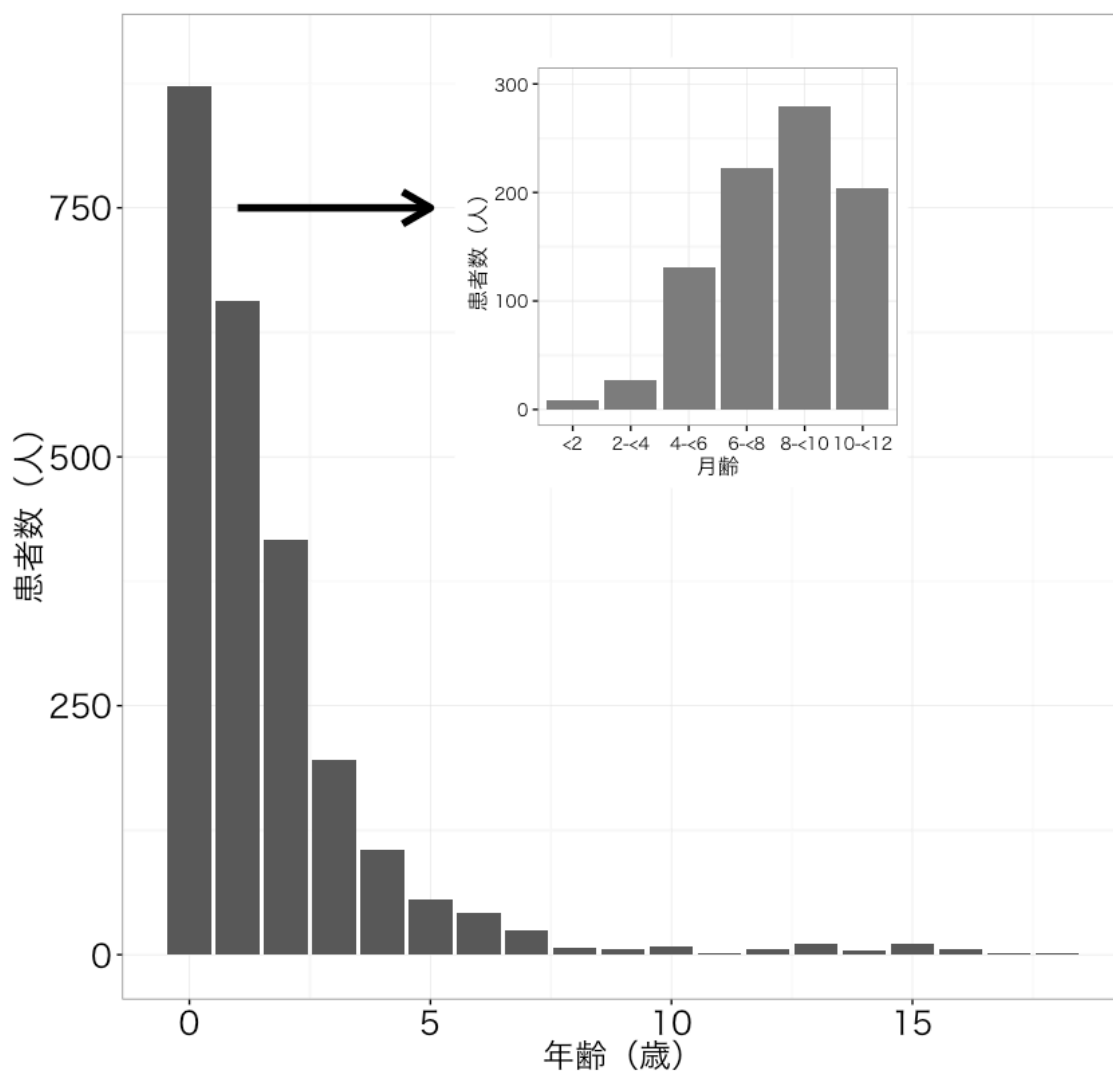
症例定義を満たした患者は 2007 年に 1,185 症例、2008 年に 1,242 症例の計 2,427 症例であった。うち、1,610 症例（66.3%）を男児が占めた。年齢別では 0 歳児に最も多く、1 歳未満患者の月齢区分では 8-10 ヶ月にピークがあった

(表 6、図 2)。

表6：年齢階級別症例数と器質性疾患患者数（2007-2008年の7-12月合計）

年齢（歳）	全入院数（人）	腸重積患者数（人） (1000入院患者数あたり人数)	器質性疾患あり (人)
0	157,494	872 (5.5)	14(1.6%)
1	88,125	657 (7.5)	8 (1.2%)
2	51,900	415 (8.0)	12 (2.9%)
3-4	74,689	300 (4.0)	7 (2.3%)
5-12	157,099	148 (0.9)	22 (14.9%)
13-18	97,463	35 (0.4)	13 (37.1%)
合計	626,770	2427 (3.9)	76 (3.1%)

図 2：年齢別患者数



(図右上は 1 歳未満を 2 ヶ月齢ごとに区切ったデータ)

入院時年齢中央値は 17 ヶ月（四分位：9.5-31.5 ヶ月）であり、5 歳未満症例が 92.5%（2,244 名）を占めた。

同じ期間内での 18 歳以下総入院数（内科系・外科系含む）は計 626,700 件であり、腸重積による入院はこの年齢層の入院の 0.39%を占めたが年齢による差

異が大きかった（表 6）

治療

2,427 例のうち、93.0%（2,255 名）は非観血的治療（のみ）で退院していた。

一方残る 175 例で外科手術が行われ、うち 52 例（29.7%）で腸管切除を要した。

退院後 1 週間以内の同一病院への再入院は 36 例（計 37 回）認められ、再入院

までの期間は平均 2.3 日であった。37 例は全例初回入院時には非観血的整復の

みで退院していた。32 例は再入院の際にも非観血的整復のみで退院しており、

5 例では手術が行われたが腸管穿孔などの合併症はこの 5 例には記載されてい

なかった。

器質性疾患

2,427 例のうち、76 名（3.1%）で入院中に腸重積発症に関連しうる基礎疾患が

同定された（表 7）。表 6 に示すように基礎疾患を有する患児は 5 歳未満では 1-

3%であるが、5 歳以降ではその割合が高かった。IgA 血管炎（15 名）、メッケル

憩室（13 名）、ポリープ（8 名）が原因別では上位を占め、この中で紫斑病は 7

歳以下の若年層に多いが、他の二つは年齢に関わりなく腸重積と関連していた。

表7. 器質的疾患が発症に関与したと考えられる76例

内訳	患者数（人）	年齢（歳）
Structural （20名）		
メッケル憩室	13	0-13
重複腸管	2	4-10
腸回転異常	3	0-1
ヒルシュスプルング病	1	0
腸間膜ヘルニア	1	6
Vascular/hematological （27名）		
IgA血管炎	15	1-7
溶血性尿毒症症候群	4	2-3
血小板減少性紫斑病	1	0
悪性リンパ腫	2	15-16
ネフローゼ症候群	3	2-7
白血病	1	12
川崎病	1	1
Neoplasms （17名）		
ポリープ・ポリポース	8	0-15
良性腫瘍	3	6-13
悪性腫瘍	3	0-15
腫瘍（詳細不明）	3	0-18
Others （12名）		
虫垂炎	7	1-13
術後	2	0
異物	1	1
先天性胆道拡張	1	5
子宮内膜症	1	15

上記分類は文献57などに依った

③合併症

腸重積に起因すると考えられる合併症は、27 名（1.1%）に記録されていた。内訳は腸管穿孔・腹膜炎（9 名）、全身感染症（敗血症・髄膜炎など：8 名）、ショック（5 名）、けいれん（2 名）、死亡（2 名）であり、年齢とこれら合併症との有無との明確な関連はなかった。

死亡が 2 名いたことからこの数字を元に、国内の死亡率を 0.08%（2/2,427、95%信頼区間：0.01-0.30%）と推計した。DPC データからわかる範囲内での死亡患者 2 例の詳細を記す。

死亡症例 1：3 歳女児。来院時に心肺停止状態で病院着後 24 時間以内に死亡（整復・手術は行われていない）。剖検がおこなわれており、これが腸重積診断の確定に結びついた可能性が高いと推察される。

死亡症例 2：2 歳男児。溶血性尿毒症症候群合併例。非観血的手技が行われ、追加手術などが行われていないため整復に成功したものと思われるが、全身状態の観点から手術が断念された可能性も残る。入院 2 日目に死亡し、剖検は行われず。

1 歳未満患者推計

1 歳未満患者は DPC 病院に 2007 年 7-12 月に 1,185 名、2008 年同時期に 1,242 名入院していた。先に提示した方法で、1 歳未満の年間腸重積入院患者数を全国レベルで推計したところ、2007 年に 1,957 人（95%信頼区間：1,743-2,216 人）、2008 年に 2,081 人（95%信頼区間：1,802-2,361 人）と算出された（表 8）。この数字は 1 歳未満の乳児 10 万人あたり、179-191 人が 1 歳前に腸重積を発症することに相当する。

表8. 1歳未満患者の全国推計

ベッド数 (床)	国内病院数	日本における 総ベッド数 (床)	DPC病院での総ベッド数 (床)	7-12月までの患者 数 (人)	全国年間推計患者数 (人) と95%信頼区間			
			2007年	2008年	2007年	2008年	2007年	2008年
400未満	7001	566,658	138,979	119,853	86	97	701 (597-806)	917 (788-1046)
400 - 599	466	175,715	98,050	89,627	176	169	631 (565-697)	663 (592-733)
600 - 799	161	88,870	54,351	49,740	98	78	320 (276-365)	278 (235-322)
800 以上	95	78,995	50,245	50,245	97	71	305 (262-348)	223 (187-260)
合計	7723	910,238	341,625	309,465	457	415	1,957 (1,743-2,216)	2,081 (1,802-2,361)

⑤年長児の腸重積症例

研究期間内（2006-208 年）に 13-18 歳の腸重積入院患者 37 名（うち男児 24 名）を同定した。この数字は同期間の 18 歳以下のすべての腸重積入院患者の 1.17%に相当し、13-18 歳の全入院患者（内科系・外科系含む）10,000 人あたり 2.8 人に相当する。

非観血的整復は 11 名（29.7%）で成功し、26 名（70.3%）では外科手術が行われており、外科手術症例のうち 17 名では腸管切除術が行われていた。器質的先進部位は疑い病名含めて 16 名で報告され、うち 14 名は外科手術症例であった。器質疾患の内訳を表 9 に示す。

表9:器質性疾患が先進部になったと考えられた年長児16名

器質性病変	患者数（名）
腫瘍 ¹	6
ポリープ・ポリポース ²	5
メッケル憩室	2
子宮内膜症	1
潰瘍性大腸炎	1
術後	1

1：うち4例は疑い症例（退院時点で生検結果が出ていない可能性を考慮し、疑い症例もここに含めた）

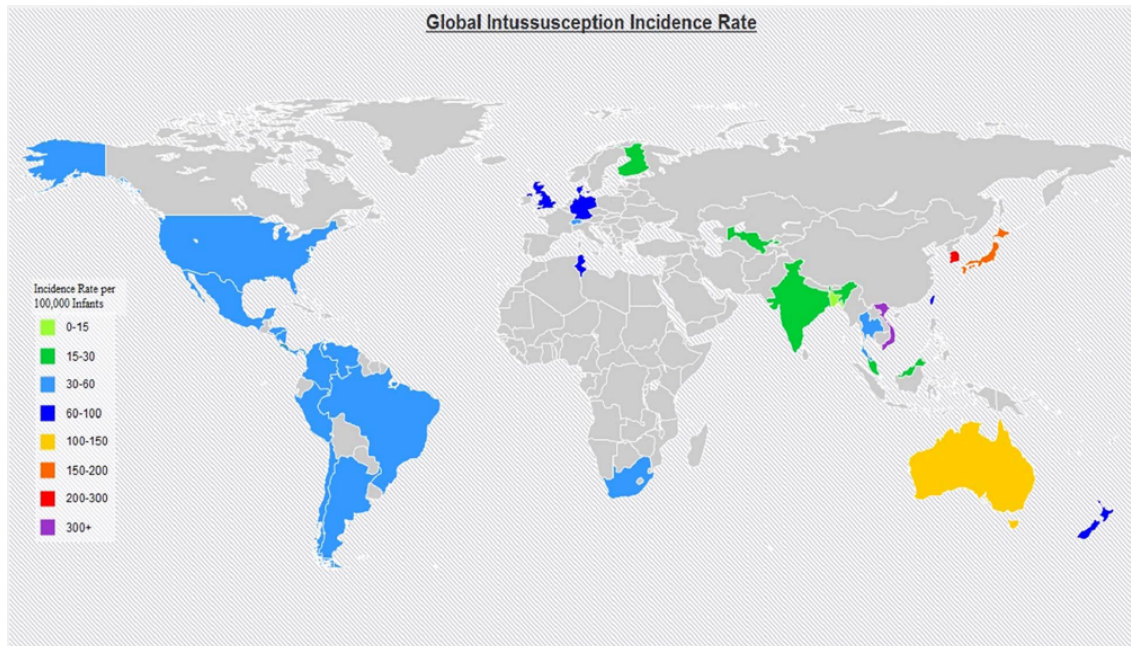
2：Peutz-Jeghers 症候群患者 2 例を含む

合併症を 2 例に認め、1 人は腹膜炎の併発でもう 1 人は人工肛門の造設であった。37 名の入院期間の中央値は 10 日であり、入院期間中央値は手術症例でより長かった（手術あり 11 日対手術なし 7 日：P = 0.005）

考察

本研究事例 2 では、18 歳以下小児の腸重積の国内における記述疫学データを提示した。また、ロタウイルスワクチン導入前の時代における 1 歳未満の腸重積発生率を全国レベルで推計した。加えて、報告が少ない年長児（13-18 歳）の腸重積に関するサブ解析の結果も示した。

1 歳未満の腸重積の疫学に関する 2013 年の系統的レビューで掲載されている図を以下に示すが(86)、国レベルでの小児腸重積症の疫学研究は少ない（図のグレー部分は不明箇所）。なお、日本の推計値は本研究事例ともう一つの報告(92)から得られた平均的な値が提示されている。



(文献 86 より)

以降では国外先行研究との比較、本研究の強みと弱み、最後に本研究公表後に数少ないながら日本での広域レベルでの腸重積発症に関する知見が得られたため、これらとの比較検討を行う。

国外報告との比較

本研究での患者特性—男児優位、年齢分布、非観血的治療成功率、器質性疾患の割合など—は欧米諸国を中心とする既報とおおむね合致する(60, 93, 94)。一方で、上図にあるように人口あたりの1歳未満発症率(179-191人/10万人)は欧米諸国に対して高く、報告のあるアジア地域の中では中位に属する(69, 86)。従

来より小児腸重積の発症には地域差があることが指摘されていたが、上記系統的レビュー（直近のデータのみをまとめた報告）はそれを裏付ける。地域差が生じる原因は不明であるが、サーベイランス手法の違いを反映している可能性も指摘されている。また、ベースラインでの腸重積発症リスクの高い地域において、よりワクチンを原因とする腸重積リスクが高いかは未だ不明であり(86)、海外での安全性データが他の国内に外挿可能かは結論が出ていない。継続的なモニタリングがそれぞれの国・地域において必要である。

研究の強み

本研究の強みの一つは、全国レベルでの医療用ビッグデータを用いた点にある。以降（項目 d）に詳細を記すが、本研究以外の日本における腸重積の発症頻度に関する報告は病院レベル・地域レベルのものに限定され、全体代表性がそれらの研究で確保されるかは不確かである。また、症例数が多い結果としてまれな事象（例えば死亡、器質的先進部、合併症など）も捕捉可能となり、詳細なデータを提供できた。例えば腸重積に合併する中枢神経症状や髄膜炎などは散発的な報告があるのみで、どの程度の頻度でおきるかは不明であった(95-97)。これら

合併症の絶対数が少ないことから本研究においても正確な頻度の算出は困難であるが、およその「桁」までは推定可能と思われる。また、本研究では腸重積の症例定義を病名と手技（非観血的整復/外科手術/剖検）の組み合わせで行い、これは上述したように標準的な腸重積症例定義として用いられる Brighton 基準 1 に準じた形となっている。このことは今回選ばれた症例の妥当性を最大限に担保すること、およびこの基準を用いた他の研究と比較可能となったことを意味する。また、同じ今回の研究事例と同様の手法を用いることで、DPC データより縦断的に患者発生動向などを探ることも可能である。

研究の限界点

本研究の限界点につき三点論じる。一つは DPC データが入院データベースであるため、腸重積の治療を外来で行い帰宅した患者を捕捉できない点であり、結果として患者数の過小評価につながった可能性がある。従来は非観血的整復成功後でも経過観察目的で患者を短期間入院させることがおこなわれていたが、海外からの報告では短時間外来経過観察を行い帰宅させることは、患者を選べば安全であるとされている(98)。日本の健康保険組合データを用いた研究では、小

児腸重積患者の 3.9% (2 人/51 人) は入院せず帰宅しているとされ(99)、本研究でも同程度に患者を捕捉できなかった可能性は残る。二つ目の限界点は 1 歳未満患者の推計において、腸重積発症の季節性がないことと DPC 参加・非参加病院での患者分布が均等（病院規模が同じであれば、入院数は DPC 参加・非参加によらない）という置いた仮定の是非である。季節性に関しては過去の日本語での報告では明確でないというものが多いが、限定的な数の施設からの情報であり、全国的な傾向がどのようなものであるかは窺い知れない。また、DPC 参加病院と非参加病院において病院規模が同等であれば患者入院数・患者分布が同等であるかは不明である限り、本研究での推計は過小評価・過大評価の両方向の可能性が残る。最後に、入院前後の経過が不明であり、例えば発症時間からの経過が治療選択や患者予後にどのような影響があったかを検討できなかった点も限界点と考えられる。

国内他報告との比較

2016 年時点において、本報告以外に日本における小児腸重積症の発生頻度を推計した報告は公開されているものが 3 報（うち 2 報は学術誌、残る 1 つは厚生

労働科学研究費補助金報告書）ある(92, 100, 101)。本研究の結果（乳児 10 万人あたり、180-190 人/年）はこのうちの 2 つの報告とおおむね同程度の数字であるが、厚生労働科学研究班の報告（乳児 10 万人あたり 67-79 人/年）とは大きな乖離がある。

既報の一つは 1978 年から 2002 年までの 25 年間に大館市民病院（秋田県）に入院した小児腸重積症例の後方視的検討である(92)。腸重積症例の基準には Brighton 基準 1 が用いられた。小児患者計 91 名の内、41 名が乳児であり背景人口（大館市と隣接する 2 町）を考えると、乳児 10 万人あたり 185 症例/年の発生頻度と推定している。当該施設は地域で唯一小児が入院可能な医療施設であることから、過小評価の可能性は少ないであろうとしている。

別の報告では、2001 年から 2010 年までの 10 年間の秋田県内小児入院施設のある 22 病院を対象に後方視的研究を行っている(100)。腸重積の定義は Brighton 基準 1 が用いられた。対象期間内に計 122 人の乳児が腸重積のために入院し、この間の秋田県の出生数を分母として年間 158 人/10 万人の発症率としている。また地理的な環境から、患者が他府県の医療機関を受診する可能性が低いことも述べられている。

これらに対し、厚生労働科学研究班の報告は 11 道県市の小児科入院施設のあ
る医療機関より 5 歳未満の腸重積入院患者を 2007-2011 年までは後方視的に、
2012-2014 年までは前方視的に共通の調査票を用い症例を集積したものである
(101) (参加施設数は不明)。腸重積の定義としては画像検査による確認を必須と
しており、本研究で用いた Briton 基準 1 に相当する。また、人口ベースで腸重
積の罹患率が推計可能なら罹患率を算出し、これが不可能な地域においては発
生率を推計したとされている。この方法で報告された 5 歳未満の腸重積患者数
は 2007-2011 年（ロタウイルスワクチン導入前に相当する）が 2,352 名、以降
が 1,072 名であった。年齢別では乳児の患者数が両期間とも最も多く、それぞ
れの期間で 78.5 例/10 万人・67.1 例/10 万人と報告され、おおむね欧米諸国と
同程度であったと結論付けられている。

同一の症例定義を用いているのもかかわらず、このような研究間の乖離がみ
られた原因は明らかではない。本研究などが過剰に推計した可能性と、厚生労働
科学研究班が過少に推計した可能性の双方の可能性が残る。例えば本研究では
診療報酬管理データを用いたことから不適切な病名がつけられ数が「水増しさ
れた」可能性は否定できないが、腸重積整復術・手術の算定を患者定義としたた

め大幅な水増しは少ないものと思われる。あるいは DPC 参加病院・非参加病院間での腸重積症例の分布が大きく異なれば、本研究での推定には大きな誤差が生じうる。一方で厚生労働科学研究班の推計では、地域で発生した腸重積症例がすべて対象医療施設を受診することが前提となっているものと思われ、これが過少推計の原因となった可能性は残る。また、報告書でも触れられてはいるが地域性が大きいことから、特定地域での発症率が全国的な傾向を反映していない可能性も残る（秋田県は厚生労働科学研究班調査には含まれていない）。いずれの研究においても固有の弱点があることから、どちらがより正しく推計できているかは結論付けられない。全国規模でのさらなるサーベイランスが、疾病発生動向の確認やワクチンの安全性の観点から必要であるかもしれない。

D. 医療関連ビッグデータベースを用いた疫学研究に関する考察

本論文では日本における代表的な医療用ビッグデータである DPC データを用い、2009H1N1 インフルエンザ流行時の乳児入院症例に関する疫学研究、および小児腸重積症の記述疫学研究の例を提示した。

国内における医療用ビッグデータの整備は 2000 年代に入り進み、現在も急速に進行しつつある。例えば、2015 年よりレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database: NDB）が限定的ながら研究目的に公開され、さらには 2016 年にはその一部データがオープンデータとして公開された(102)。このうち NDB オープンデータは医療者や研究者のみならず一般国民もアクセスが可能である。この NDB データは日本国民の保険医療データの 95%以上をカバーする悉皆性の高いデータであり、その利活用に注目が集まっている。医療用ビッグデータへのアクセスが容易になることは、様々な臨床研究—疫学研究のみならず医療経済的研究、医療の質研究などで広くこれらデータが用いられるであろうことを意味する。一方で、医療用ビッグデータには表 10 に上げるような課題も数多く存在することは確かである。本項では医療ビッグデータの特性および本研究との関連につき考察する。

表 10：医療用ビッグデータの課題

課題	具体例
エビデンスの欠如	医療用ビッグデータが、医療水準の向上に有用であることを直接立証したエビデンスが数少ない
研究手法に関する課題	<p>観察研究の問題：バイアス、交絡因子などは規模のみでは解決できない</p> <p>データの質：多くは研究以外の目的に集められており（例：医療費請求）、研究の質を担保できない可能性がある</p> <p>検証データの不足：カルテなどの一次データとの照合を行う検証データが必要</p> <p>解析：多重検定などの不適切な解析の原因となりうる</p> <p>データの一貫性：年による分類コードの変更があれば一貫性が保持できない</p>
臨床上の有用性に関する課題	<p>日常診療への応用：ビッグデータより得られる結果のみでは、診療現場への波及は限定的である</p> <p>外的妥当性：当該データと特性が異なる集団において適応可能かは、別の検証を要する</p>

文献 108 を参照し作成

(1) ビッグデータの定義

ビッグデータの正確な定義は困難であるとの立場もあるが(103)、近年は規模 (Volume)、多様性 (Variety)、迅速性 (Velocity) の 3V をビッグデータの定義として用いることが増えつつある(104)。データの規模に関しては、例えばアメリカ・カリフォルニア州を拠点とする病院チェーンであるカイザーグループは、26-44 ペタバイト (27,000-45,000 テラバイト) のデータ (検査データも含む) を有しているとされている(105)。規模の大きさの他に医療用ビッグデータには、疾患レジストリなどにはない疾患の多様性、またデータ収集が迅速で利用までのタイムラグが少ないという特性を持つ。

さらにはこれら 3V に加えて、正確性 (Veracity)、価値 (Value) をその要素、あるいは要求水準であるという考え方もある(106)。このように、ビッグデータは単純にサイズのみに注目した概念ではない、というのが最近の理解となりつつある(107)。

(2) 医療ビッグデータ分類

医療用ビッグデータの類型を表 11 に示す。ここに含まれないインターネット情

報（患者のブログ記事など）を広義の医療用ビッグデータに含める考え方もある
(105, 108)。

表 11：代表的な医療用ビッグデータ

タイプ	特性	データの例
診療報酬管理データ	長所：様々な疾患を含み大規模 短所：病名の正確性や検査データの入手が不可	国内：DPC、NDB の特別抽出 国外：メディケア、メディケイド
疾患レジストリ	長所：疾患に関連した豊富な情報が入手可能 短所：特定の疾患にデータが限られる。また登録開始からデータ解析までは一定の時間を要する	National Clinical Database（外科手術症例レジストリ）、全国がん登録
電子カルテ情報	長所：様々な疾患を含み大規模 短所：データの質・フォーマットに関して均等ではない	（国内で使用にむけて整備が進んでいる）
検査データ（血液データ・画像データ・ゲノムデータなど）	長所：施設間でほぼ均質のデータ構造、フォーマットを有する。一部データ（医療施設における検査データ）は質の管理がなされている 短所：患者転帰などがないため、単独では有用性が低い。	NBDC ヒトデータベース（ヒトゲノムデータベース）
国の統計	長所：大規模かつ国全体の動向を代表する 短所：公開されている以外のデータへのアクセスは極めて困難	NDB オープンデータ、死亡統計、感染症情報など

NDB：National Database

文献 7・108 を参照し作成

同じカテゴリーに属するデータベースでも同じ特性を有するとは限らない。

例えば DPC データと NDB データは共に日本の皆保険制度を元とした情報であるが、提供される情報の内容には大きな違いがある。NDB データは公的保険でカバーされる外来情報と入院情報すべてを含むが、DPC データは基本的に入院情報のみである。一方で NDB データでは個人の年齢が 5 歳刻みのカテゴリーで提供されるが、DPC データベースにはこのような制限がなく日齢・月齢といったより細かい単位でも、年齢を計算可能である。このため、NDB では外来・入院を通じた一貫した縦断的研究が可能となる一方で、詳細な年齢区分が必要な研究（例えば小児領域）には適さない可能性がある。逆に DPC データでは細かい年齢区分が必要な研究が可能となる反面、入院期間のみの情報が限定されるため急性期一相性の入院を要するイベントに研究対象が限られる(20)。このことは個々のデータベースそれぞれの特性を把握することが、研究計画立案のうえで重要であることを示唆する。

これら医療用ビッグデータは単独で用いられる場合もあれば、同一カテゴリーあるいは別カテゴリーでの複数のデータベースを共通 ID・姓名などで結合し用いる場合もある。後者のように複数データベースをリンクすることのメリッ

トは、相互の情報を補い合うことで情報の精度を高められる点にある(3)。例えば個人に特有の ID を参照することで子どもとその両親の病歴情報を紐付けられれば、家族歴の情報を子どもの病歴に付与することが可能となる(109)。あるいは、医療機関受診情報にワクチン接種情報を個人単位で紐付けることで、ワクチン有害事象の定量的な評価も可能となる(110)。日本においてはマイナンバーが現状もっとも個人を一意に特定できる ID であるが 2016 年時点においては使用が税と社会保障に限定されているため(111)、現状においては複数データベースの結合を必要とする医学研究は遂行できない。

本論文では DPC データを使用した事例を提示したため、以降では DPC を含めた診療報酬管理データを中心に論を進める。

(3) ビッグデータを用いた医学研究

医療用ビッグデータ、ことに診療報酬管理データ (administrative data/claims data) を用いた研究が近年盛んに行われるようになった(3)。この背景としてコンピュータの発展に伴い大量のデータの格納や処理が容易となった点が挙げられる(112)。従来の疫学研究では行えなかったテーマを扱うことが可能となった

一方で、収集されたデータを本来の目的とは異なる研究目的に使用することによる結果の妥当性に対して懐疑的な立場をとる者もいる(17)。

あらゆる種類の研究において、用いられた手法特有の強みと限界点がある。診療報酬管理データを活用した研究の特性に関しては、いくつかの総説において論じられている(17, 19, 113, 114)。本節ではこれら総説に述べられている診療報酬管理データを活用した研究の特性についてまとめ、本研究事例 2 つ(2009H1N1 インフルエンザ、小児腸重積症)との関わりについて述べる。

診療報酬管理データを活用する利点

すでに述べた 3V—規模、多様性、迅速性—が診療報酬管理データの代表的な利点である。このうちの規模に関しては単一施設での十分な数の症例の集積が困難である今回提示した研究事例 2 つの他に、小児喉頭蓋炎の全国規模での疫学(115)や全身麻酔のまれな合併症である悪性高熱の頻度(116)などで、DPC データを用いた記述疫学研究がなされている。このような稀な事象をとらえられることは、ビッグデータの特長の一つである(117)。多様性に関しては、例えば DPC データを例にとると小児疾患の他に、整形外科/消化器/泌尿器/循環器科領域な

ど様々な疾患領域の疫学研究が論文化されている(118-121)。疾患の多様性に加えて、様々な医療施設からのデータであることは単一施設からのデータと比較して全体代表性は一般に高い。また迅速性に関しては一般に診療報酬管理データを用いた研究は、その着想から論文発表まで 2 年程度の期間でも可能とされている(114)。さらに、データ収集に関する時間が節減できるためタイムリーなテーマに関して遅滞なく報告できる点も強みと考えられる。例えば、研究事例 1 も 2010 年にデータの解析を開始し出版されたのは 2012 年であり、2009 年インフルエンザ・パンデミックの記憶が世の中に残っている間に情報を公開することができた。

その他に、後方視的な研究につきものの欠損データが項目によってはほぼ皆無であることが診療報酬管理データを活用した研究のもう一つの特長である。例えば医療費請求が関連する項目（検査や手技など）は一般に漏れなく、かつ正確に記載されていることが多い(19)。これに加えて加えて DPC に関しては、入力が必須の項目である生年月日/性別/重症度の指標（例：心筋梗塞患者における Killip 分類）/ADL スコアなども欠損値がないため、正確な解析や患者背景因子の統計的な調節も可能となる(7)。

最後に倫理的あるいは資金的な観点から他の研究手法では実行困難なテーマでも、診療報酬管理データを用いた研究では実施が可能なこともある(17)。

このように規模/多様/迅速性/特定項目での欠損データの少なさなどは、DPCをはじめとする診療報酬管理データを活用した疫学研究に共通する特長であると言える。

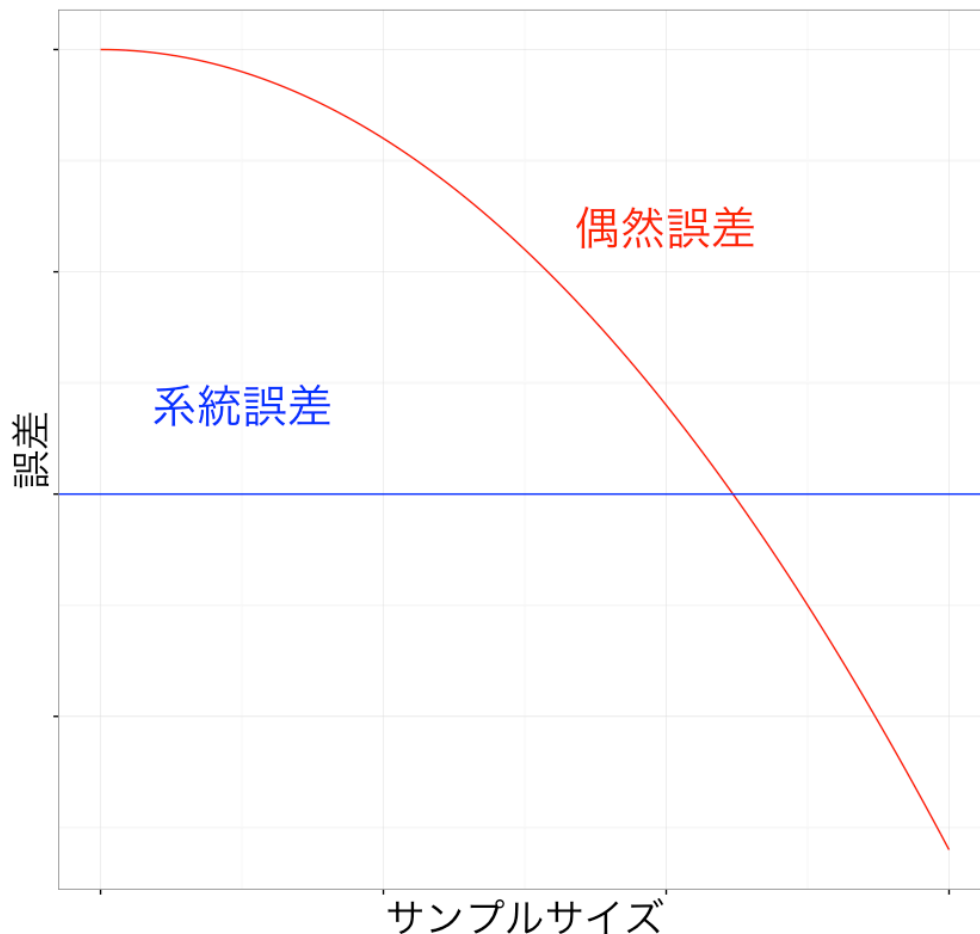
b. 診療報酬管理データを活用した研究の留意点・限界点

診療報酬管理データをはじめとする医療用ビッグデータ研究に関する共通の課題を表 10 に挙げた。この中で診療報酬管理データを活用した研究を行う際には研究手法に関する課題が、特に十分な検討を要する。ここではこれら課題の詳細と研究事例との関わりについて論じる。

バイアス・交絡因子（系統誤差）の存在

観察研究には程度の差はあるもののバイアス・交絡因子と呼ばれる系統誤差が存在し(122)、これはビッグデータにおいても例外ではない。また、下図に示すようにサンプルサイズを大きくすることで偶然誤差を減らすことは可能である

が、系統誤差に関してはデータサイズを単純に大きくするだけでは対応できない(123, 124)。



したがって、ビッグデータ解析においても統計手法を用いた対処が系統誤差の制御に依然として必要である。観察研究において系統誤差を調整するための代表的な手法は、多変量解析（主にロジスティック回帰と Cox 回帰）、傾向スコア法、操作変数法などが挙げられる。しかし、これら統計手法による系統誤差の完全な調節は困難であり、バイアス・交絡因子の影響を「最小化」するものと見な

したほうがよいとされている(17, 19)。特に「適応による交絡」(confounding by indication bias あるいは treatment bias) と呼ばれる治療法の適応に関するバイアスは統計操作による調整・排除が最も困難と考えられている(125)。研究事例 1 の場合には、各患者におけるオセルタミビルの投与・非投与がどのような基準に基づいてなされたかが、診療報酬管理データからは明らかにすることはできない。測定が不可能な(すなわち数学モデルにおいて変数として取り扱うことができない)患者の特性・医師の判断などが関与し、結果として研究事例 1 におけるオセルタミビルの効果推定に影響を及ぼした可能性は否定できない。このように、ビッグデータにおいてもバイアスや交絡因子が存在すること、および統計によるこれら誤差要因の調整が決して容易ではない点に関しては他の観察研究同様の限界点である。

データの質：付された病名コードの妥当性

診療報酬管理データから特定の条件を満たす患者を抽出する際には、ICD コードあるいは手技に関するコードを使用することが一般的である。

病名の正確性(特異度)をあげるための方法として、その疾患に特異的な手

技・検査・薬剤などを組み合わせる方法が提唱されている(126)。研究事例 1 においてはインフルエンザの診断名のみを根拠とした（疑い病名を除く）。このようにした理由は（a）2009 年以前にはオセルタミビル乳児に対する使用が慎重投与の扱いであり投与されていない乳児が実際の医療現場において一定数いたであろうこと（つまり、投与されていないから患者ではないと断定できない）、および（b）オセルタミビルの効果を投与群と非投与群で比較することを研究の目的としたためであった。しかし、このために特にオセルタミビル非投与群において、インフルエンザに罹患していない患者が入り込んだ可能性を排除できない。これにより結果として研究事例 1 におけるオセルタミビルの有効性の推定に影響を与えた可能性は残る。一方研究事例 2 では日本語病名を参照して「腸重積疑い」を排除したことに加えて、腸重積整復術・手術・剖検の医療費請求を患者定義とした。これにより最大限可能な範囲内で、腸重積以外の患者を排除できたと考える。

検証データの不足

病名・手技のコードがどの程度正確に付されているかの問題は DPC データをは

はじめとする診療報酬管理データの共通の課題である(17, 127)。これらデータベースでは一般に検査結果を参照することができないため、コード付けが妥当であったかどうかを検証するために各個人のカルテ記録などの他のデータベースとの連結が必要であるが、煩雑さや個人情報へのアクセスという倫理的な観点から研究数が少ないのが実態である(128)。例えばある系統的レビューによると、診療報酬管理データを用いた研究を無作為に 115 報抽出した際に、その病名コードの妥当性が検証されている研究は 14 本 (12.1%) のみであった(129)。ICD ないしは手技のコードの正確性は、疾患あるいはデータベースにより大きく結果が異なる(113)。例えば腎疾患関連の 25 本の診療報酬管理データを用いた研究 (14 のデータベースを使用) の系統的レビューでは、ICD コードの正確性はカルテ記録を参照基準とした場合に、「急性腎障害」では感度の中央値が 29% (15%—81%)、「慢性腎疾患」では 41% (3%—81%) と研究あるいはデータベース毎のばらつきが大きかった、と報告している(130)。このように病名コードの正確性に幅があるため、病名付けの妥当性に関してはある程度の幅を持って解釈する必要がある(17)、とされている。

小児のインフルエンザに関する他の報告からは、ウイルス学的に証明された

症例を参照基準とした場合に、診療報酬管理データ上の病名の感度 73%、特異度 99%、陽性的中度 60%と報告されている(131)。DPC データにこの値を仮に外挿可能としたとすると、特異度が高いことから今回の研究にインフルエンザ以外の患者が「まぎれこんだ」可能性は低く、一方で感度の低さを勘案すると対象患者数を少な目に見積もっている可能性は残る。

以上述べてきたように、多くの診療報酬管理データにおいては病名コード・手技コードの妥当性に関しての検証がなされていないか、一部の検証された結果によると正確性にばらつきがあるのが現状と言える。データの質管理の問題であるが、すでに集まったデータを扱う関係から、事後のデータの質の向上は事実上不可能である。これら問題点の解決に向けての提案もなされているが(127)、今後診療報酬管理データを用いた研究を推進する上での大きな課題である。

解析の問題：統計的な有意と臨床的な有意の相違

規模の大きさが医療ビッグデータの強みとなる反面、短所となりうる可能性もありうる。一つにはサンプルサイズが大きいため、臨床的に小さな差であっても統計的には有意と判断されてしまう可能性が挙げられる(127)。また、データに

格納されている疾患や背景因子が多様であることから、疾病と要因の関連性を数多くの組み合わせで探索できるが、これは同時に注意が必要な点でもある。従来の疫学研究ではある特定の要因（例：喫煙）が疾病（例：肺がん）に関連するかを背景知識や先行研究などに基づいて仮説をたて、関連性を検証するという方法が一般的であった。ビッグデータではこのような背景知識や先行研究の知見あるいは仮説なしに、数多くの要因に関して探索することが可能ではある（データマイニングと呼ばれる）。この結果、「統計的には有意だが臨床的な意義は乏しい」結論が導かれる可能性もある(17)。したがって注意深い研究デザイン立案および解析結果の解釈が必要である。研究事例 1 では、入院期間の比較などで統計解析を行ったが、いずれも臨床的に小さな差が統計的に有意とはなっていない（表 3）。P 値を参照するだけでは不十分であり、実際のデータを目で見えて確認することが肝要と考えられる。

⑤ データの一貫性

病名コード、診療報酬コードが年次により変わり、複数年にわたる縦断的研究では一貫性が保持できない可能性もある。例えば疾病分類に用いられている ICD-

10 は 2016 年時点において標準的な体系であるが、この改変（ICD-11）が近々予定されており(132)、改変前後での疾病分類の一貫性が担保できない可能性もある。

これら課題に関しては様々な総説などで論じられてはいるが、解決策を明示した論文は数少ない。現時点では当該データベースの有用性と限界点を把握すること、医学的知見あるいは先行研究に基づいた仮説を構築すること、適切な解析を行うこと、および得られた結果を慎重に解釈することが最低限の推奨事項とされている(3)。

E. 結語

日本の代表的な医療用ビッグデータである DPC データを用いた疫学研究事例 2 つ（2009H1N1 感染に伴う乳児入院症例の記述およびオセルタミビルの有効性検証、小児腸重積症の記述疫学）について概要を提示し、医療用ビッグデータ（特に診療報酬管理データ）を用いた疫学研究の特性に関する考察を行った。

国内において医療用ビッグデータ利用への基盤構築が進み、データへのアクセスが容易になりつつある。このような医療用ビッグデータは、従来の研究手法ではなしえなかったタイプの研究に対する機会を提供する。一方で規模の大きさでは解決できない限界点も有し、病名の不確かさ（特に診療報酬管理データ）や観察研究につきものの系統誤差がその代表と言える。これら限界点の克服は容易ではないが、データベースの有用性と限界点を理解すること、および得られた結果を医学的知見に基づき正しく解釈することが第一歩になると思われる。

F. 謝辞

本研究は東京大学大学院医学系研究科医療経営政策学・康永秀生准教授（現・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・経済学教授）、堀口裕正助教（現・独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部主席研究員）の両に、研究の立案段階から論文の執筆に至るまで多大なる援助をいただいた。また、東京大学小児科学教室岡明教授にも、本論文を作成するにあたり様々なご指導・ご協力をいただいた。ここに 3 名の先生方に対する最大限の感謝をもって、謝辞としたい。

引用文献

1. Ahrens W, Pigeot I(eds.). **Handbook of Epidemiology**: Springer; 2008.
2. Buring JE. **Primary data collection: what should well-trained epidemiology doctoral students be able to do?** *Epidemiology*. 2008;19:347-9.
3. Clark A, Ng JQ, Morlet N, Semmens JB. **Big data and ophthalmic research**. *Surv Ophthalmol*. 2016;61:443-65.
4. Anoushiravani AA, Patton J, Sayeed Z, El-Othmani MM, Saleh KJ. **Big Data, Big Research: Implementing Population Health-Based Research Models and Integrating Care to Reduce Cost and Improve Outcomes**. *Orthop Clin North Am*. 2016;47:717-24.
5. Wooden B, Goossens N, Hoshida Y, Friedman SL. **Using Big Data to Discover Diagnostics and Therapeutics for Gastrointestinal and Liver Diseases**. *Gastroenterology*. 2017;152:53-67.e3.
6. Toyoda K. **Epidemiology and registry studies of stroke in Japan**. *J*

Stroke. 2013;15:21-6.

7. 康永秀生. **DPC データによる臨床疫学研究の成果と今後の課題**. *医療と社会*. 2016;26:7-14.

8. Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S. **Clinical features of infants hospitalized for 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan: analysis using a national hospital discharge database**. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:368-72.

9. Takeuchi M, Osamura T, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S. **Intussusception among Japanese children: an epidemiologic study using an administrative database**. *BMC Pediatr*. 2012;12:36.

10. World Health Organization. **Summary of WHO Technical Consultation: H1N1pdm Mortality Estimates** 2011 Available from: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/MortalityEstimates/en/

11. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. **Global mortality estimates for the 2009 Influenza**

Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med.*

2013;10:e1001558.

12. 国立感染症研究所感染症情報センター. **インフルエンザ A 型に対する**

年齢群別 HI 抗体保有状況 (A/California/7/2009pdm に対する 2009 年度と

2010 年度の結果比較) . 2010. *Available from:*

<http://idsc.nih.go.jp/yosoku/Flu/2010Flu/Fig/2010-1Fig3.pdf>

13. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. **Updated trend**

information about influenza A(H1N1)pdm. 2010. *Available from:*

http://www.mhlw.go.jp/english/topics/influenza_a/situation_update/dl/100

[203_the_situation_of_H1N1_in_Japan.pdf](http://www.mhlw.go.jp/english/topics/influenza_a/situation_update/dl/100203_the_situation_of_H1N1_in_Japan.pdf)

14. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al.

Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic

review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5061.

15. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N,

et al. **Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza**

A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med.* 2010;362:45-55.

16. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al.

Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009;302:1896-902.

17. Schlomer BJ, Copp HL. **Secondary data analysis of large data sets in urology: successes and errors to avoid.** *J Urol*. 2014;191:587-96.

18. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. **Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data.** *Lancet Respir Med*. 2014;2:395-404.

19. Nguyen LL, Barshes NR. **Analysis of large databases in vascular surgery.** *J Vasc Surg*. 2010;52:768-74.

20. 松田晋哉 . **基礎から読み解く DPC（第3版）** . 2011 医学書院

21. 松田晋哉,康永秀生,松居宏樹,堀口裕正,伏見清秀. **DPC（ Diagnosis Procedure Combination） データの臨床研究利用.** *産業医科大学雑誌*. 2014;36:191-7.

22. Chikuda H, Ohya J, Horiguchi H, Takeshita K, Fushimi K, Tanaka S, et al. **Ischemic stroke after cervical spine injury: analysis of 11,005 patients using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database.** *Spine J.* 2014; 14:2275-80
23. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. **Rarity of severe bleeding and perforation in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for submucosal tumors.** *Dig Dis Sci.* 2013;58:2634-8.
24. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. **Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis.** *Crit Care Med.* 2014;42:1187-93.
25. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Tanaka S, Kawano H. **Nomogram Predicting Severe Adverse Events After Musculoskeletal Tumor Surgery: Analysis of a National Administrative Database.** *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3564-71

26. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, Horiguchi H, Fushimi K, Aoki T, et al. **Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy.** *Br J Surg.* 2014;101:523-9.
27. 国立感染症研究所感染症情報センター. **パンデミックインフルエンザ A (H1N1) の流行状況 - 更新 29 2009** Available from: http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc29.html.
28. Fowler RA, Webb SA, Rowan KM, Sprung CL, Thompson BT, Randolph AG, et al. **Early observational research and registries during the 2009-2010 influenza A pandemic.** *Crit Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e120-32.
29. 桜井淑男, 田村正徳. **全国アンケート調査からみた主要な小児医療機関の集中治療の現状.** *日本小児科学会雑誌.* 2005;55:10-5.
30. Whitley RJ, Monto AS. **Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents.** *J Infect Dis.* 2006;194 Suppl 2:S133-8.
31. 中外製薬株式会社. **タミフル 添付文書.**
32. Luk J, Gross P, Thompson WW. **Observations on mortality during**

the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1375-8.

33. Zenciroglu A, Kundak AA, Aydin M, Okumus N, Dursun A, Ipek MS, et al. **Swine influenza A (H1N1) virus infection in infants.** *Eur J Pediatr.* 2011;170:333-8.

34. Reid A. **The effects of the 1918-1919 influenza pandemic on infant and child health in Derbyshire.** *Med Hist.* 2005;49:29-54.

35. Ortiz JR, Rudd KE, Clark DV, Jacob ST, West TE. **Clinical research during a public health emergency: a systematic review of severe pandemic influenza management.** *Crit Care Med.* 2013;41:1345-52.

36. Puck JM, Glezen WP, Frank AL, Six HR. **Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody.** *J Infect Dis.* 1980;142:844-9.

37. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. **Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs.** *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:398-403.

38. Ito Y, Torii Y, Ohta R, Imai M, Hara S, Kawano Y, et al. **Increased**

levels of cytokines and high-mobility group box 1 are associated with the development of severe pneumonia, but not acute encephalopathy, in 2009 H1N1 influenza-infected children. *Cytokine*. 2011;56:180-7.

39. Kim YH, Kim JE, Hyun MC. **Cytokine response in pediatric patients with pandemic influenza H1N1 2009 virus infection and pneumonia: comparison with pediatric pneumonia without H1N1 2009 infection.** *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1233-9.

40. Lappalainen M, Roponen M, Pekkanen J, Huttunen K, Hirvonen MR. **Maturation of cytokine-producing capacity from birth to 1 yr of age.** *Pediatric Allergy Immunol* .: 2009;20:714-25.

41. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. **Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis.** *PLoS Med*. 2011;8:e1001053.

42. Stein M, Tasher D, Glikman D, Shachor-Meyouhas Y, Barkai G, Yochai AB, et al. **Hospitalization of children with influenza A(H1N1) virus**

in Israel during the 2009 outbreak in Israel: a multicenter survey. *Arch*

Pediatr Adolesc Med. 2010;164:1015-22.

43. Lera E, Worner NT, Sancosmed M, Fabregas A, Casquero A, Melendo

S, et al. **Clinical and epidemiological characteristics of patients with**

influenza A (H1N1) 2009 attended to at the emergency room of a

children's hospital. *Eur J Pediatr.* 2011;170:371-8.

44. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases

Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics.*

2007;119:852-60.

45. Kimberlin DW, Shalabi M, Abzug MJ, Lang D, Jacobs RF, Storch G, et

al. **Safety of oseltamivir compared with the adamantanes in children less**

than 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:195-8.

46. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, Sheng X, Korgenski K, Raines B,

et al. **Influenza virus infection in infants less than three months of age.**

Pediatr Infect Dis J. 2010;29:6-9.

47. Reddy D. **Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role**

of oseltamivir. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 2:ii35-ii40.

48. World Health Organization. **WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza**

Viruses 2010. Available from:

http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf

49. 日本感染症学会. **新型インフルエンザ 診療ガイドライン (第 1 版)**

2009 Available from:

http://www.kansensho.or.jp/influenza/090915influenza_guideline.html.

50. Khandaker G, Zurynski Y, Lester-Smith D, Kesson A, Heron L, Dwyer DE, et al. **Clinical features, oseltamivir treatment and outcome in infants**

aged <12 months with laboratory-confirmed influenza A in 2009. *Antivir Ther.* 2011;16:1005-10.

51. Rath BA, Blumentals WA, Miller MK, Starzyk K, Tetiurka B, Wollenhaupt M. **A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤24 months.**

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24:286-96.

52. Lopez-Medina E, Ardura MI, Siegel JD, Brock E, Sanchez PJ. **2009 influenza A in infants hospitalized at younger than 6 months.** *J Pediatr.*

2012;160:626-31 e1.

53. 田尻仁, 小川寛, 石田宏之, 大島利夫, 小野厚, 川村尚久, 木野稔, 木下清二, 後藤幹生, 佐野哲也, 隅清彰, 外川正生, 高瀬俊夫, 田中晴樹, 田中充, 西垣敏紀, 西野昌光, 原田佳明, 船戸正久, 牧一郎, 松元陽一, 村上城子, 森信若葉, 吉井勝彦. **インフルエンザ A 型 H1N1 2009pdm 感染により入院した小児 1,235 例の臨床的検討.** *日本小児科医会会報.* 2011;41:107-10.

54. 大城征, 今給黎亮, 古波蔵都秋, 上原朋子, 桃原由二, 新垣洋平, 神谷素子, 渡久地鈴香, 伊波徹, 屋良朝雄. **インフルエンザ A/H1N1 2009 感染の入院 117 例の臨床的検討.** *日本小児科学会雑誌.* 2012;116:1205-12.

55. Kara A, Karadag-Oncel E, Ozkaya-Parlakay A, Korukluoglu G, Bagdat A, Celik M, et al. **Oseltamivir use in infants under one year of age: are there still unanswered questions?** *Turk J Pediatr.* 2012;54:25-9.

56. 森岡一郎, 野々山恵章, 多屋馨子, 庵原俊昭, 細矢光亮, 植田育也, 熊

谷卓司, 岡田賢司, 岡部信彦, 森島恒雄. **オセルタミビル治療を受けた生後 3 ヶ月未満の乳児・新生児のパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 症例の調査解析**. 日本小児科学会雑誌. 2010;114:1294-7.

57. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases **Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014**. *Pediatrics*. 2013;132:e1089-104.

58. 厚生労働省. **人口動態調査の特別集計結果例** Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000269f8att/2r985200000269i8.pdf>.

59. Stringer MD, Pablot SM, Brereton RJ. **Paediatric intussusception**. *Br J Surg*. 1992;79:867-76.

60. World Health Organization. **Initiative for Vaccine Research Department of Vaccines and Biologicals: Acute Intussusception in Infants and Children. Incidence, Clinical Presentation and Management: A Global Perspective** 2002 Available from: http://vaccine-safety-training.org/tl_files/vs/pdf/acute-intussusception-infants-children.pdf.

61. Kitagawa S, Miqdady M. **Intussusception in children.** In: *UptoDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

62. Erkan N, Hacıyanlı M, Yildirim M, Sayhan H, Vardar E, Polat AF.

Intussusception in adults: an unusual and challenging condition for surgeons. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20:452-6.

63. West KW, Stephens B, Vane DW, Grosfeld JL. **Intussusception: current management in infants and children.** *Surgery.* 1987;102:704-10.

64. Yamamoto LG, Morita SY, Boychuk RB, Inaba AS, Rosen LM, Yee LL, et al. **Stool appearance in intussusception: assessing the value of the term "currant jelly".** *Am J Emerg Med.* 1997;15:293-8.

65. Daneman A, Navarro O. **Intussusception. Part 1: a review of diagnostic approaches.** *Pediatr Radiol.* 2003;33:79-85.

66. Stringer MD, Pledger G, Drake DP. **Childhood deaths from intussusception in England and Wales, 1984-9.** *BMJ.* 1992;304:737-9.

67. Parashar UD, Holman RC, Cummings KC, Staggs NW, Curns AT, Zimmerman CM, et al. **Trends in intussusception-associated**

hospitalizations and deaths among US infants. *Pediatrics*. 2000;106:1413-

21.

68. Iwase H, Motani H, Yajima D, Hayakawa M, Kobayashi K, Sato K, et

al. **Two infant deaths linked to intussusception without peritonitis.** *Leg*

Med (Tokyo). 2010;12(3):151-3.

69. Huppertz HI, Soriano-Gabarro M, Grimpel E, Franco E, Mezner Z,

Desselberger U, et al. **Intussusception among young children in Europe.**

Pediatr Infect Dis J. 2006;25(1 Suppl):S22-9.

70. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO,

Okoro CA, et al. **Intussusception among infants given an oral rotavirus**

vaccine. *N Engl J Med*. 2001;344:564-72.

71. Center for Disease Control and Prevention. **Withdrawal of rotavirus**

vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:1007.

72. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T,

Clemens SC, et al. **Safety and efficacy of an attenuated vaccine against**

severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354:11-22.

73. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. **Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine.** *N Engl J Med.* 2006;354:23-33.
74. World Health Organization. **Rotavirus vaccines: WHO position paper** 2013 Available from: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1>.
75. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, et al. **Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination.** *N Engl J Med.* 2014;370:513-9.
76. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R, et al. **Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants.** *N Engl J Med.* 2014;370:503-12.
77. Cochran AA, Higgins GL, 3rd, Strout TD. **Intussusception in traditional pediatric, nontraditional pediatric, and adult patients.** *Am J Emerg Med.* 2011;29:523-7.
78. Ikeda T, Koshinaga T, Inoue M, Goto H, Sugitou K, Hagiwara N.

Intussusception in children of school age. *Pediatr Int.* 2007;49:58-63.

79. Reijnen JA, Joosten HJ, Festen C. **Intussusception in children 5-15 years of age.** *Br J Surg.* 1987;74:692-3.

80. Bines JE, Kohl KS, Forster J, Zanardi LR, Davis RL, Hansen J, et al. **Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation.** *Vaccine.* 2004;22:569-74.

81. Kohl KS, Magnus M, Ball R, Halsey N, Shadomy S, Farley TA. **Applicability, reliability, sensitivity, and specificity of six Brighton Collaboration standardized case definitions for adverse events following immunization.** *Vaccine.* 2008;26:6349-60.

82. Tapiainen T, Bar G, Bonhoeffer J, Heininger U. **Evaluation of the Brighton Collaboration case definition of acute intussusception during active surveillance.** *Vaccine.* 2006;24:1483-7.

83. Van Trang N, Le Nguyen NT, Dao HT, Ho VL, Tran DT, Loewen J, et al. **Incidence and Epidemiology of Intussusception among Infants in Ho**

Chi Minh City, Vietnam. *J Pediatr.* 2014;164:366-71.

84. Sadigh G, Zou KH, Razavi SA, Khan R, Applegate KE. **Meta-analysis of Air Versus Liquid Enema for Intussusception Reduction in Children.** *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205:W542-9.

85. Daneman A, Alton DJ, Lobo E, Gravett J, Kim P, Ein SH. **Patterns of recurrence of intussusception in children: a 17-year review.** *Pediatr Radiol.* 1998;28:913-9.

86. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. **Childhood intussusception: a literature review.** *PloS One.* 2013;8:e68482.

87. Samad L, Cortina-Borja M, Bashir HE, Sutcliffe AG, Marven S, Cameron JC, et al. **Intussusception incidence among infants in the UK and Republic of Ireland: a pre-rotavirus vaccine prospective surveillance study.** *Vaccine.* 2013;31:4098-102.

88. 石田裕二, 福田弥一郎, 宮崎慶子. **小児腸重積症 248 例の検討.** *小児科臨床.* 1998;41:309-14.

89. 若杉 宏明, 穴倉 章浩, 笹本 和広. **過去 20 年間に当科で経験した腸重**

積症の検討 特に便培養について. *小児科診療*. 1995;58:1725-30.

90. 三松 謙司, 大井田尚継, 西尾知, 堀井有尚, 野中倫明, 越永従道, 宗像敬明, 富田涼一, 天野定雄, 福澤正洋. **小児腸重積症の臨床的検討 当科で経験した 713 例について.** *日本小児外科学会雑誌*. 1998;1998:1023-8.

91. 光藤 伸人 徳田幸子, 中島 和久. **自験例 142 例を含む腸重積 2,535 例の文献的考察 年次変化を中心に.** *日本小児科学会雑誌*. 1997;1997:1596-602.

92. Nakagomi T, Takahashi Y, Arisawa K, Nakagomi O. **A high incidence of intussusception in Japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978-2002).** *Epidemiol Infect.* 2006;134:57-61.

93. Blakelock RT, Beasley SW. **The clinical implications of non-idiopathic intussusception.** *Pediatr Surg Int.* 1998;14:163-7.

94. Daneman A, Navarro O. **Intussusception. Part 2: An update on the evolution of management.** *Pediatr Radiol.* 2004;34:97-108.

95. SH E. **Intussuception.** In: Grosfeld JL ONJ, Coran AG (eds.). *Pediatric Surgery*. 2006. p. 1313-41.

96. Conway EE, Jr. **Central nervous system findings and**

intussusception: how are they related? *Pediatr Emerg Care.* 1993;9:15-8.

97. Crushell E, Flanagan O, Devins M, Dunne K, Gleeson J.

Intussusception associated with bacterial meningitis. *Arch Dis Chilg.*

2001;85:56-7.

98. Gilmore AW, Reed M, Tenenbein M. **Management of childhood**

intussusception after reduction by enema. *Am J Emerg Med.* 2011;29:1136-

40.

99. Miura M, Ssto K, Muto H, Gopala K, Holl K. **Intussusception in**

Japanese infants: Analysis of health insurance claims database *Open*

Journal of Pediatrics. 2013;3:311-6.

100. Noguchi A, Nakagomi T, Kimura S, Takahashi Y, Matsuno K, Koizumi

H, et al. **Incidence of intussusception as studied from a hospital-based**

retrospective survey over a 10-year period (2001-2010) in Akita Prefecture,

Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65:301-5.

101. 砂川富正, 神谷元, 河野有希, 多屋馨子, 大日康史, 菅原民枝, 岡部 信

彦. **ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対**

策の向上に関する研究. 2015. 厚生労働科学研究費補助金分担報告書

102. 厚生労働省. **第一回 NDB オープンデータ** Available from:

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000139390.html>.

103. Fallik D. **For big data, big questions remain.** *Health Aff (Millwood)*.

2014;33:1111-4.

104. Roski J, Bo-Linn GW, Andrews TA. **Creating value in health care through big data: opportunities and policy implications.** *Health Aff (Millwood)*. 2014;33:1115-22.

105. Raghupathi W, Raghupathi V. **Big data analytics in healthcare: promise and potential.** *Health Inf Sci Syst*. 2014;2:3

106. Satagopam V, Gu W, Eifes S, Gawron P, Ostaszewski M, Gebel S, et al. **Integration and Visualization of Translational Medicine Data for Better Understanding of Human Diseases.** *Big Data*. 2016;4:97-108.

107. Mooney SJ, Westreich DJ, El-Sayed AM. **Commentary: Epidemiology in the era of big data.** *Epidemiology*. 2015;26:390-4.

108. Rumsfeld JS, Joynt KE, Maddox TM. **Big data analytics to improve**

cardiovascular care: promise and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:350-

9.

109. Clausen TD, Bergholt T, Bouaziz O, Arpi M, Eriksson F, Rasmussen S,

et al. **Broad-Spectrum Antibiotic Treatment and Subsequent Childhood**

Type 1 Diabetes: A Nationwide Danish Cohort Study. *PloS One.*

2016;11:e0161654.

110. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. **Adverse**

events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. *Vaccine.*

2016;34:1800-5.

111. 総務省. **マイナンバー制度とマイナンバーカード** Available from:

http://www.soumu.go.jp/kojinbango_card/01.html - riyou.

112. ParfreyPS, Barrett B (eds.). **Clinical Epidemiology: Practice and**

Methods. 2015. Humana Press

113. Baron JA, Weiderpass E. **An introduction to epidemiological**

research with medical databases. *Ann Epidemiol.* 2000;10:200-4.

114. Smith AK, Ayanian JZ, Covinsky KE, Landon BE, McCarthy EP, Wee

CC, et al. **Conducting high-value secondary dataset analysis: an introductory guide and resources.** *J Gen Intern Med.* 2011;26:920-9.

115. Takeuchi M, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K. **The burden of epiglottitis among Japanese children before the Haemophilus influenzae type b vaccination era: an analysis using a nationwide administrative database.** *J Infect Chemother.* 2013;19:876-9.

116. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, et al. **Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database.** *Anesthesiology.* 2011;114:84-90.

117. Toh S, Platt R. **Is size the next big thing in epidemiology?** *Epidemiology.* 2013;24:349-51.

118. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Fushimi K, et al. **No weekend effect on outcomes of severe acute pancreatitis in Japan: data from the diagnosis procedure combination database.** *J Gastroenterol.* 2016;51:1063-72.

119. Ishimaru M, Ono S, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. **Artificial nutrition dependence after cetuximab versus cisplatin combined with radiotherapy for advanced head and neck cancer: A propensity score-matched analysis.** *Head Neck*. 2016 [Epub ahead of print]
120. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. **Atrial natriuretic peptide therapy and in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention.** *Int J Cardiol*. 2016;222:163-70.
121. Ohya J, Chikuda H, Takeshi O, Kato S, Matsui H, Horiguchi H, et al. **Seasonal Variations in the Risk of Reoperation for Surgical Site Infection Following Elective Spinal Fusion Surgery: A Retrospective Study Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database.** *Spine*. 2016 [Epub ahead of print]
122. Grimes DA, Schulz KF. **Bias and causal associations in observational research.** *Lancet*. 2002;359:248-52.
123. Rothman KJ. **Epidemiology: An Introduction.** 2012. Oxford

University Press

124. Mayer-Schonberger V. **Big Data for cardiology: novel discovery?**
Eur Heart J. 2016;37:996-1001.

125. Bosco JL, Silliman RA, Thwin SS, Geiger AM, Buist DS, Prout MN, et al. **A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies.** *J Clin Epidemiol.* 2010;63:64-74.

126. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. **医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン (初版)** 2014 Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>.

127. van Walraven C, Austin P. **Administrative database research has unique characteristics that can risk biased results.** *J Clin Epidemiol.* 2012;65:126-31.

128. Lash TL, Olshan AF. **EPIDEMIOLOGY Announces the "Validation Study" Submission Category.** *Epidemiology.* 2016;27:613-4.

129. van Walraven C, Bennett C, Forster AJ. **Administrative database**

research infrequently used validated diagnostic or procedural codes. *J*

Clin Epidemiol. 2011;64:1054-9.

130. Vlasschaert ME, Bejaimal SA, Hackam DG, Quinn R, Cuerden MS,

Oliver MJ, et al. **Validity of administrative database coding for kidney**

disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:29-43.

131. Feemster KA, Leckerman KH, Middleton M, Zerr DM, Elward AM,

Newland JG, Asti L, Guth RM, Selvarangan R, Coffin SE. **Use of**

Administrative Data for the Identification of Laboratory Confirmed

Influenza Infection: The Validity of Influenza-Specific ICD-9 Codes. *J*

Pediatric Infect Dis Soc. 2013;2:63-6.

132. World Health Organization. **The 11th Revision of the International**

Classification of Diseases (ICD-11) is due by 2018! *Available from:*

<http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>.

(web ページについては 2016 年 12 月時点でアクセス可能であることを確認した)